



HAL
open science

“ Microbiote intestinal et peau ” : caractéristiques du microbiote intestinal, liens avec l’inflammation systémique et cutanée, et nouvelles perspectives thérapeutiques

Solène Bardin

► **To cite this version:**

Solène Bardin. “ Microbiote intestinal et peau ” : caractéristiques du microbiote intestinal, liens avec l’inflammation systémique et cutanée, et nouvelles perspectives thérapeutiques. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04547978

HAL Id: dumas-04547978

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04547978v1>

Submitted on 16 Apr 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L’archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d’enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

Solène BARDIN

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} Mars 2024

« MICROBIOTE INTESTINAL ET PEAU »

Caractéristiques du microbiote intestinal, liens avec l'inflammation systémique et cutanée, et nouvelles perspectives thérapeutiques

Directeur de thèse : Monsieur ROUANET Jacques, Maître de Conférences des Universités, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand, Dermatologie et Vénérologie

Président du jury : Monsieur D'INCAN Michel, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand, Dermatologie et Vénérologie

Membre du jury : Monsieur SCANZI Julien, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand et CH de Thiers, Services d'Hépatogastro-entérologie



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

**PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE**

**: JOYON Louis
: DOLY Michel
: TURPIN Dominique
: VEYRE Annie
: DULBECCO Philippe
: ESCHALIER Alain**

**PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITES BLAISE PASCAL**

**: CABANES Pierre
: FONTAINE Jacques
: BOUTIN Christian
: MONTEIL Jean-Marc
: ODOUARD Albert
: LAVIGNOTTE Nadine**

**PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
PREMIERE VICE-PRESIDENTE
CHARGEE DU PILOTAGE ET DES
MOYENS
VICE-PRESIDENTE CHARGEE DE LA
FORMATION
VICE-PRESIDENTE CHARGEE DE LA
RECHERCHE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES**

**: BERNARD Mathias

: FOGLI Anne

: PEYRARD Françoise

: PREVOT Vanessa

: PAQUIS François**

UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: DETEIX Patrice

**DOYEN-DIRECTEUR
DIRECTRICE ADMINISTRATIVE**

**: CHAZAL Jean
: CLAVELOU Pierre
: ROBERT Gaëlle**

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOIRE Jean-Yves -
BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIÈRE Jean-
Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean – CATILINA Pierre - CHAMOIX Alain -
CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard –
CLEMENT Gilles - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre
- DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE
Georges - Mme FONCK Yvette - M. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis -
MM. IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard – KEMENY Jean-Louis –
LAURICHESSE Henri - LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul –
LUSSON Jean-René - MAGE Gérard - MICHEL Jean-Luc - PHILIPPE Pierre -
PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - Mme RIGAL Danièle - Mme RIGAL
Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL
Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT
Philippe - TOURNILHAC Michel - VIALLET Jean-François – VERRELLE Pierre -
Mme VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier – AVAN Paul – BAZIN Jean-Etienne – BIGNON Yves Jean
– DAPOIGNY Michel - DUBRAY Claude – DURIF Franck - ESCHALIER Alain -
LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier – POULY Jean-
Luc – VORILHON Philippe

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENNAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. GILAIN Laurent	O.R.L.

M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M. BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme DUCLOS Martine	Physiologie
M. SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M. BERGER Marc	Hématologie
M. GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M. SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M. ABERGEL Armando	Hépatologie
Mme BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M. RUIVARD Marc	Médecine Interne
M. MOM Thierry	Oto-Hino-Laryngologie
M. COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
M. D'INCAN Michel	Dermatologie – Vénérologie
M. GERBAUD LAURENT	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
Mme PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M. SAPIN-DEFOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire

1^{ère} CLASSE

M. TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M. RICHARD Ruddy	Physiologie
M. BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
Mme GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M. CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M. FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M. GUY Laurent	Urologie

M. TRAORE Ousmane
M. ANDRE Marc
M. BONNET Richard
M. CACHIN Florent
M. COSTES Frédéric
M. FUTIER Emmanuel
Mme HENG Anne-Elisabeth
M. MOTREFF Pascal
M. RABISCHONG Benoît
M. CHABROT Pascal
M. DESCAMPS Stéphane

Mme HENQUELL Cécile
M. POMEL Christophe
M. THAVEAU Fabien
M. BROUSSE Georges
Mme BRUGNON Florence

M. BUC Emmanuel
M. TCHIRKOV Andrei

Hygiène Hospitalière
Médecine Interne
Bactériologie, Virologie
Biophysique et Médecine Nucléaire
Physiologie
Anesthésiologie-Réanimation
Néphrologie
Cardiologie
Gynécologie Obstétrique
Radiologie et Imagerie Médicale
Chirurgie Orthopédique et
Traumatologique
Bactériologie Virologie
Cancérologie – Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire
Psychiatrie Adultes/Addictologie
Biologie et Médecine du
Développement et de la
Reproduction
Chirurgie Digestive
Cytologie et Histologie

2^{ème} CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle
M. FAICT Thierry
Mme KANOLD LASTAWIECKA
Justyna
M. CORNELIS François
M. LESENS Olivier
M. AUTHIER Nicolas
M. LAURETTE Alexandre
M. ESCHALIER Romain
M. MERLIN Etienne
Mme TOURNADRE Anne
M. DURANDO Xavier
M. DUTHEIL Frédéric
Mme FANTINI Maria Livia
M. SAKKA Laurent
M. BOURDEL Nicolas
M. GUIEZE Romain
M. POINCLOUX Laurent

Biochimie et Biologie Moléculaire
Médecine Légale et Droit de la Santé
Pédiatrie
Génétique
Maladies Infectieuses et Tropicales
Pharmacologie Médicale
Néphrologie Réanimation Médicale
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Cancérologie
Médecine et Santé au Travail
Neurologie
Anatomie-Neurochirurgie
Gynécologie-Obstétrique
Hématologie
Gastroentérologie

M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. GAGNIERE Johan	Chirurgie Viscérale et Digestive
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. MOISSET Xavier	Neurologie
M. SAMALIN Ludovic	Psychiatrie d'Adultes
M. BIAU Julian	Radiothérapie
M. LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M. ERIVAN Roger	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. MATTHIEU Sylvain	Rhumatologie
M. MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

1^{ère} CLASSE

Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
-----------------------	-------------------

2^{ème} CLASSE

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
--------------------------------	-------------------

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{ère} CLASSE

Mme MALPUECH-BRUGERE Nutrition Humaine
Corinne

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. CAMBON Benoît Médecine Générale
M. BERNARD Pierre Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

HORS CLASSE

Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme GOUAS Laeticia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme QUINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire

1^{ère} CLASSE

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme MIRAND Audrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
Mme COSTE Karen	Pédiatrie
Mme AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière

Mme NOURRISSON Céline
Mme PONS Hanaë

M. COLL Guillaume
M. GODET Thomas

Parasitologie - Mycologie
Biologie et Médecine du
Développement et de la
Reproduction
Neurochirurgie
Anesthésiologie-Réanimation et
Médecine Péri-Opératoire

2^{ème} CLASSE

M. CHENAF Chouki

M. ANIORT Julien

M. CLERFOND Guillaume

Mme DUPUY Claire

Mme JULIAN Valérie

M. LAHAY Clément

Mme ROLLAND-DEBORD Camille

M. ROUANET Jacques

Pharmacologie Clinique

Néphrologie

Cardiologie

Médecine Intensive - Réanimation

Physiologie

Gériatrie et Biologie du
Vieillessement

Pneumologie

Dermato-Vénérologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

HORS CLASSE

M. BLANCHON Loïc

M. MARCHAND Fabien

Mme VAURS-BARRIERE
Catherine

M. BIDET Yannick

Biochimie Biologie Moléculaire

Pharmacologie Médicale

Biochimie Biologie Moléculaire

Oncogénétique

CLASSE NORMALE

M. BAILLY Jean-Luc

Mme AUBEL Corinne

Mme GUILLET Christelle

M. DALMASSO Guillaume

M. PIZON Frank

M. SOLER Cédric

M. LOLIGNIER Stéphane

Mme MARTEIL Gaëlle

Bactériologie Virologie

Oncologie Moléculaire

Nutrition Humaine

Bactériologie

Santé Publique

Biochimie Biologie Moléculaire

Neurosciences

Neuropharmacologie

Biologie de la Reproduction

M. PINEL Alexandre
Mme MONIER Florie
Mme POLICARD Florence

Nutrition Humaine
Psychologie
Sciences infirmières

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES
--

Mme RICHARD Amélie
M.TESSIERES Frédéric
Mme ROUGE Laure
Mme BERTRAND-JAROUSSE
Véronique
Mme VICARD-OLAGNE Mathilde
M. MENINI Thibault
Mme BŒUF-GIBOT Sylvaine
Mme HIDALGO BACHS Louis

Médecine Générale
Médecine Générale

REMERCIEMENTS

Au Président du jury,

A **Monsieur le Professeur Michel D'INCAN**, je vous remercie de m'avoir confié ce travail original et passionnant. Je vous remercie également pour votre soutien et toutes les connaissances que vous m'avez transmises depuis le début de mes études.

Aux membres du jury,

A **Monsieur le Docteur Julien SCANZI**, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A **Monsieur le Docteur Jacques ROUANET**, je te remercie de me faire l'honneur d'être membre de ce jury de thèse. Merci pour ta pédagogie et tous tes conseils depuis le début de mon internat.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	10
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....	16
LISTE DES ABREVIATIONS.....	17
INTRODUCTION.....	19
I. Généralités sur le microbiote intestinal	21
I.1 Définitions	22
I.2 Composition du microbiote intestinal.....	23
I.3 Le microbiote intestinal de la naissance à l'âge adulte.....	26
I.4 Techniques d'étude du microbiote intestinal	30
I.5 Rôles du microbiote intestinal dans la physiologie de l'hôte.....	32
I.5.1 Fonctions de barrière et immunitaire : interactions avec le système immunitaire et protection contre les pathogènes	32
I.5.1.1 Organisations de la muqueuse intestinale et du système immunitaire associé à la muqueuse intestinale (GALT)	32
I.5.1.1.1 L'épithélium intestinal, principal acteur de l'immunité innée	32
I.5.1.1.2 Organisation des défenses spécifiques : le MALT et le GALT	33
I.5.1.2 Interactions entre le microbiote et le système immunitaire associé à la muqueuse intestinale.....	34
I.5.1.2.1 Le microbiote intestinal est indispensable à la mise en place du GALT.....	34
I.5.1.2.2 Mécanismes de tolérance et de défense dans le MALT en interaction avec le microbiote intestinal	36
I.5.2 Fonctions métaboliques	39
I.5.2.1 Métabolisme des glucides	39
I.5.2.2 Métabolisme des gaz.....	39
I.5.2.3 Métabolisme des protéines.....	40
I.5.2.4 Métabolisme des lipides.....	40
I.5.2.5 Synthèse de vitamines.....	41
I.5.3 Fonctions endocrines	41
I.5.3.1 Microbiote intestinal et glucagon-like peptide 1 et 2 (GLP-1 et 2)	42
I.5.3.2 Microbiote intestinal et peptide YY (PYY)	42
I.5.3.3 Microbiote intestinal et cholécystokinine (CCK)	42
I.5.3.4 Microbiote intestinal et sérotonine	43
I.5.3.5 Microbiote intestinal et insuline	43

I.5.3.6	Microbiote intestinal et leptine.....	43
I.5.4	Régulation de l'axe intestin-cerveau : le microbiote intestinal influence les fonctions cérébrales.....	43
I.6	Modulateurs du microbiote intestinal	44
I.6.1	Une variation dès les premiers jours de vie	45
I.6.2	Impact de l'alimentation sur le microbiote intestinal.....	45
I.6.2.1	Régimes alimentaires et modulation du microbiote intestinal.....	45
I.6.2.1.1	Alimentation occidentale et microbiote	46
I.6.2.1.2	Le régime méditerranéen, allié d'un microbiote intestinal riche et diversifié.....	47
I.6.2.1.3	Aliments fermentés.....	48
I.6.2.2	Polluants alimentaires.....	49
I.6.3	Impact des polluants environnementaux sur le microbiote intestinal	50
I.6.3.1	Métaux lourds	50
I.6.3.1.1	Arsenic.....	50
I.6.3.1.2	Le plomb.....	51
I.6.3.2	Polluants organiques.....	51
I.6.4	Médicaments.....	52
I.6.4.1	Antibiotiques	52
I.6.4.2	Inhibiteurs de pompe à protons (IPP)	53
I.6.4.3	Metformine	53
I.6.4.4	Anti-inflammatoires	53
II.	Microbiote intestinal : relation avec l'inflammation, implications en pathologies humaines et thérapeutiques.....	55
II.1	Microbiote intestinal et inflammation systémique.....	56
II.1.1	Dysbiose intestinale et inflammation systémique	56
II.1.1.1	Dysbiose intestinale et acides gras à chaînes courtes (SCFAs).....	56
II.1.1.2	Dysbiose intestinale et réponses immunitaires	57
II.1.2	Dysbiose intestinale, translocation bactérienne et inflammation systémique.....	58
II.2	Microbiote intestinal et pathologies humaines	59
II.2.1	Microbiote intestinal et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	59
II.2.2	Microbiote intestinal et obésité	60
II.2.3	Microbiote intestinal et cancers.....	61
II.2.4	Microbiote intestinal et troubles neuro-développementaux	62
II.2.5	Microbiote intestinal et neurologie	62
II.2.6	Microbiote intestinal et pathologies rhumatismales	63
II.2.7	Microbiote intestinal et pathologies cardiovasculaires	64

II.2.7.1	Métabolites impliqués dans la physiopathologie des maladies cardiovasculaires ...	64
II.2.7.2	Dysbiose intestinale et pathologies cardiovasculaires	66
II.2.8	Microbiote intestinal et allergies.....	66
II.3	Microbiote intestinal et thérapeutiques	68
II.3.1	Prébiotiques, probiotiques, symbiotiques, postbiotiques	68
II.3.1.1	Définitions	68
II.3.1.1.1	Probiotiques	68
II.3.1.1.2	Prébiotiques	69
II.3.1.1.3	Symbiotiques.....	69
II.3.1.1.4	Postbiotiques.....	69
II.3.1.2	Caractéristiques des souches probiotiques.....	69
II.3.1.3	Effets cliniques des probiotiques	70
II.3.1.3.1	Probiotiques en gastro-entérologie	71
II.3.1.3.2	Probiotiques en allergologie	71
II.3.1.3.3	Probiotiques en psychiatrie.....	72
II.3.1.3.4	Probiotiques en infectiologie	72
II.3.1.4	Effets indésirables des probiotiques	73
II.3.1.4.1	Risques infectieux.....	73
II.3.1.4.2	Transferts de gènes de résistance aux antibiotiques	73
II.3.2	Transplantation de microbiote fécal	74
II.3.2.1	Cadre législatif et contexte réglementaire.....	74
II.3.2.2	Mode d'emploi / Etapes de la TMF	75
II.3.2.2.1	Don des selles.....	75
II.3.2.2.2	Préparations des selles.....	78
II.3.2.2.3	Administration.....	78
II.3.2.3	Surveillance et effets indésirables.....	79
II.3.2.4	Pathologies concernées par la TMF.....	79
III.	Microbiote intestinal et dermatoses inflammatoires : l'exemple de trois maladies	80
III.1	Microbiote intestinal et Psoriasis.....	81
III.1.1	Généralités	81
III.1.2	Perturbations du microbiote intestinal chez les patients atteints de psoriasis	81
III.1.2.1	A l'échelle des phyla	82
III.1.2.2	A l'échelle des familles	82
III.1.2.3	A l'échelle des genres	83
III.1.2.4	Microbiote intestinal des patients atteints de rhumatisme psoriasique	84
III.1.3	Rôles de la dysbiose intestinale dans la physiopathologie du psoriasis	84

III.1.3.1	Rôles des SCFAs	85
III.1.3.2	Rôles des MCFAs et interactions avec les lymphocytes Th1/Th17/Treg.....	85
III.1.3.3	Translocation bactérienne.....	86
III.1.4	Dysbiose intestinale et comorbidités du psoriasis	87
III.1.4.1	Comorbidités cardiovasculaires et métaboliques	87
III.1.4.2	Comorbidités neurologiques/psychiatriques	88
III.1.4.2.1	Dopamine	88
III.1.4.2.2	Sérotonine	89
III.1.4.2.3	GABA.....	89
III.1.5	Microbiote intestinal et implications thérapeutiques chez les patients psoriasiques..	90
III.1.5.1	Les traitements du psoriasis perturbent le microbiote intestinal.....	90
III.1.5.2	Impact du microbiote intestinal sur l'efficacité des biothérapies.....	91
III.1.5.2.1	Microbiote intestinal et anti-TNF α	91
III.1.5.2.2	Microbiote intestinal et inhibiteurs d'IL-17.....	92
III.1.5.2.3	Microbiote intestinal et inhibiteurs d'IL-12/IL-23	92
III.1.5.3	Psoriasis et probiotiques	93
III.1.5.4	Psoriasis et transplantation fécale	94
III.1.5.5	Psoriasis et alimentation	94
III.2	Maladie de Verneuil ou Hidradénite suppurée (HS)	96
III.2.1	Généralités	96
III.2.2	Perturbations du microbiote intestinal chez les patients atteints d'HS.....	96
III.2.3	Rôle de la dysbiose intestinale dans la physiopathologie de la Maladie de Verneuil...	98
III.2.3.1	La dysbiose intestinale est à l'origine d'une augmentation de la circulation de cytokines pro-inflammatoires	99
III.2.3.2	Dysbiose intestinale, SCFAs et maladie de Verneuil	101
III.2.4	Dysbiose intestinale et comorbidités de la maladie de Verneuil	101
III.2.4.1	Maladie de Verneuil et MICI.....	101
III.2.4.2	Maladie de Verneuil et Syndrome de l'Intestin irritable	102
III.2.4.3	Maladie de Verneuil et Syndrome métabolique	103
III.2.5	Microbiote intestinal et implications thérapeutiques.....	103
III.3	Dermatite atopique	105
III.3.1	Généralités	105
III.3.2	Perturbations du microbiote intestinal dans la dermatite atopique	105
III.3.3	Rôle de la dysbiose intestinale dans la physiopathologie de la dermatite atopique..	106
III.3.3.1	Effets anti-inflammatoires des SCFAs.....	108
III.3.3.1.1	Activation des GPCRs.....	108

III.3.3.1.2	Inhibition des histones désacétylases (HDAC)	109
III.3.3.2	Le tryptophane et ses métabolites.....	110
III.3.3.3	Voie de signalisation impliquant les Toll-Like-Receptors	110
III.3.4	Microbiote intestinal et implications thérapeutiques chez les patients atteints de dermatite atopique	111
III.3.4.1	Dermatite atopique et prébiotiques	111
III.3.4.2	Dermatite atopique et probiotiques	112
III.3.4.2.1	Probiotiques et prévention de la DA.....	112
III.3.4.2.2	Probiotiques et traitement de la dermatite atopique	114
III.3.4.3	Dermatite atopique et symbiotiques	115
III.3.4.4	Dermatite atopique et postbiotiques.....	115
III.3.4.5	Dermatite atopique et transplantation fécale	116
CONCLUSION.....		117
BIBLIOGRAPHIE.....		119
ANNEXE 1 - Nommer une bactérie.....		134
ANNEXE 2 - Recommandations Hidradénite Suppurée (actualisation : août 2019).....		135
ANNEXE 3 - Recommandations Dermatite Atopique.....		136
ANNEXE 4 – Glossaire.....		137
SERMENT D'HIPPOCRATE.....		138

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1 - Les différents microbiotes du corps humain (infographie issue du site www.pourlascience.fr)	22
Figure 2 - Variation des bactéries le long du tractus digestif (infographie issue du site www.inserm.fr (9))	24
Figure 3 - Composition des microbiotes en fonction du mode d'accouchement (17)	27
Figure 4 - Facteurs modulant la mise en place et la composition du microbiote intestinal dans l'enfance (17)	28
Figure 5 - Phylogénétique de l'écosystème microbien intestinal (33)	31
Figure 6 - Mode d'action des métabolites produits par certaines bactéries commensales sur les cellules immunocompétentes du chorion (7)	36
Figure 7 - De multiples mécanismes, induits sous l'effet de la colonisation, coopèrent pour former la barrière immune intestinale (35)	38
Figure 8 - La pyramide alimentaire du régime méditerranéen (45)	48
Figure 9 – Implication des métabolites du microbiote intestinal dans les maladies cardiovasculaires et métaboliques(1).	65
Figure 10 - Caractéristiques des souches probiotiques (8)	70
Figure 11 - Chronologie (versant "donneur") de la transplantation fécale (en l'absence de congélation)(109)	75
Figure 12 - Pour résumer : profil "idéal" du donneur (109)	77
Figure 13 - Effets de la dysbiose intestinale sur le psoriasis et ses comorbidités (52)	87
Figure 14 - Les neurotransmetteurs sécrétés par le microbiote intestinal permettent la communication entre le système immunitaire et le système nerveux (137)	90
Figure 15- Schéma comparant les effets physiologiques d'un régime équilibré aux effets pathologiques d'une alimentation riche en graisses saturées (168)	100
Figure 16 - Invasion des monocytes, des neutrophiles, relargage de métalloprotéinases matricielles et formation de sinus en réponse aux cytokines pro-inflammatoires (168)	100
Figure 17- Implication des métabolites du microbiote intestinal dans la physiopathologie de la dermatite atopique (90)	107
Tableau 1 - Tableau récapitulatif des différentes familles de bactéries retrouvées dans le microbiote intestinal humain et leur classification (7)	25
Tableau 2 - Questionnaire de présélection (items spécifiques au don de selles)(109)	76
Tableau 3 - Questionnaire de sélection / Evènements depuis la visite de présélection (109)	76

LISTE DES ABREVIATIONS

- ADN** : Acide DésoxyriboNucléique
- AIEC** : Adherent-Invasive Escherichia Coli
- AINS** : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
- ANC** : Apports Nutritionnels Conseillés
- ARN** : Acides RiboNucléiques
- CCK** : Cholécystokinine
- CD4/CD8** : Cluster de Différenciation 4/8
- CXCL16** : C-X-C Motif Chemokine Ligand 16
- DA** : Dermatite Atopique
- DLQI** : Dermatology Life Quality Index
- EOGD** : Endoscopie Oeso-Gastrique
- FABP** : Fatty Acid Binding Protein
- FOXP3** : Forkhead bOX P3
- FXR** : Farnesoid X Receptor
- GABA** : Gamma-AminoButyric Acid
- GIP** : Glucose-dependent Insulintropic Polypeptide
- GLP-1/2** : Glucagon Like Peptide 1/2
- GPCRs** : G-Protein-Coupled Receptors
- GPR41/43** : G-Protein-Coupled Receptors 41/43 (Récepteurs Couplés aux Protéines G)
- GRAS** : Generally Recognized As Safe
- HS** : Hidradénite Suppurée
- IFN- γ** : Interféron γ
- IL-1 β** : Interleukine 1 β
- ILC** : Cellules Lymphoïdes Innées
- iNOS** : Oxyde Nitrique Synthase
- IPP** : Inhibiteurs de la Pompe à Protons
- LPS** : LipoPolySaccharides

LTreg : Lymphocyte T régulateur

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase

MCFAs : Medium Chain Fatty Acids, Acides Gras à Chaines Moyennes

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

miR-35 : Micro-ARN 35

mTORC : mechanistic Target Of Rapamycin

PAMPs : Pathogen Associated Molecular Patterns

PASI : Psoriasis Area Severity Index

PNG : Probiotique de Nouvelle Génération

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

PP : Plaques de Peyer

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

PYY : Peptide YY

RCH : RectoColite Hémorragique

SCFAs : Short-Chain Fatty Acid, Acides Gras à Chaines Courtes

SII : Syndrome de l'Intestin Irritable

SND : Sonde Naso-Duodénale

SNG : Sonde Naso-Gastrique

SOX6 : SRY-Box Transcription Factor 6

TAMO : TriMéthylAmine Oxide

TGFβ : Transforming Growth Factor β

TGR5 : Takeda G protein-coupled Receptor 5

TLRs : Toll-Like Receptors

TMA : TriMéthylAmine

TMF : Transplantation de Microbiote Fécal

TNFα : Tumor Necrosis Factor α

INTRODUCTION

L'être humain est un être hybride, composé de cellules et de milliards de micro-organismes qui colonisent tous les organes du corps en contact avec le milieu extérieur : la peau, les poumons, le tube digestif et les voies génito-urinaires. L'ensemble de ces micro-organismes forment des microbiotes. Parmi tous les microbiotes du corps humain, le microbiote intestinal est de loin le plus connu et le plus étudié. Si les recherches sur le microbiote intestinal ont débuté il y a deux siècles avec les travaux de Louis Pasteur, les études se sont multipliées ces dernières années grâce au développement des techniques de biologie moléculaire qui permettent de mieux appréhender la composition et les fonctions du microbiote intestinal.

L'objectif de ce travail, strictement bibliographique, est de présenter le microbiote intestinal ; sa composition, son fonctionnement et son implication en santé humaine, en particulier en dermatologie. En effet, une partie de la recherche fondamentale portant sur les dermatoses inflammatoires s'oriente sur l'étude du rôle possiblement régulateur ou perturbateur du microbiote intestinal sur le statut inflammatoire de la peau ; des protocoles d'étude sont mis en place et il n'est pas déraisonnable de penser que nous soyons à l'orée de découvertes importantes ayant des implications thérapeutiques nouvelles. Il nous est donc apparu intéressant de conduire cette étude bibliographique sur un domaine peu connu des Dermatologues et, nous l'avons dit, porteur de nouveaux espoirs pour le traitement des dermatoses inflammatoires.

Notre travail s'articule en trois parties. Dans une première partie seront abordés la composition, la mise en place, les méthodes d'étude, les fonctions et les modulateurs du microbiote intestinal. Dans une seconde partie nous expliquerons comment le microbiote

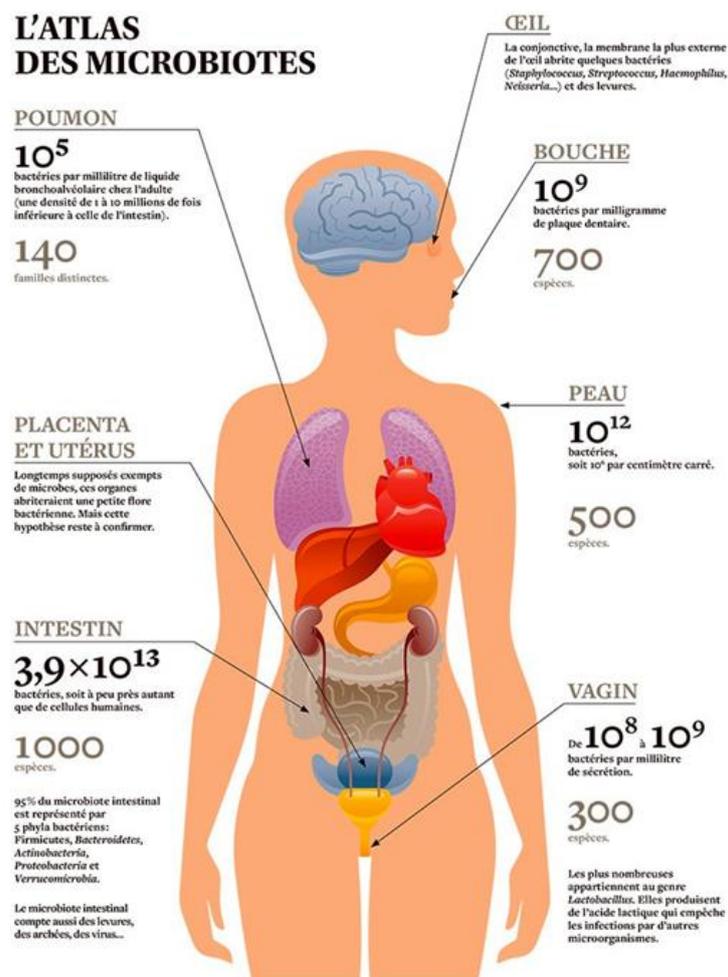
intestinal participe à la genèse des pathologies inflammatoires ainsi que ses implications actuelles en médecine et en thérapeutiques. Enfin, dans une dernière partie, nous synthétiserons les connaissances actuelles sur le lien entre microbiote intestinal et trois grandes dermatoses inflammatoires fréquentes et invalidantes que sont le psoriasis, la maladie de Verneuil et la dermatite atopique.

I. Généralités sur le microbiote intestinal

I.1 Définitions

Nous ne sommes qu'entre 1 et 10% humain !! En effet, pour une cellule humaine, le corps est composé de 9 bactéries et pour un gène humain, il y a 99 gènes bactériens (1). Ces bactéries colonisent tous les organes du corps en contact avec le milieu extérieur et forment des microbiotes. Le microbiote correspond à l'ensemble des communautés microbiennes, à savoir les bactéries, les archéobactéries, les champignons et les virus qui colonisent les différents écosystèmes de l'homme dans des conditions normales et/ou pathologiques (2).

Figure 1 - Les différents microbiotes du corps humain (infographie issue du site www.pourlascience.fr)



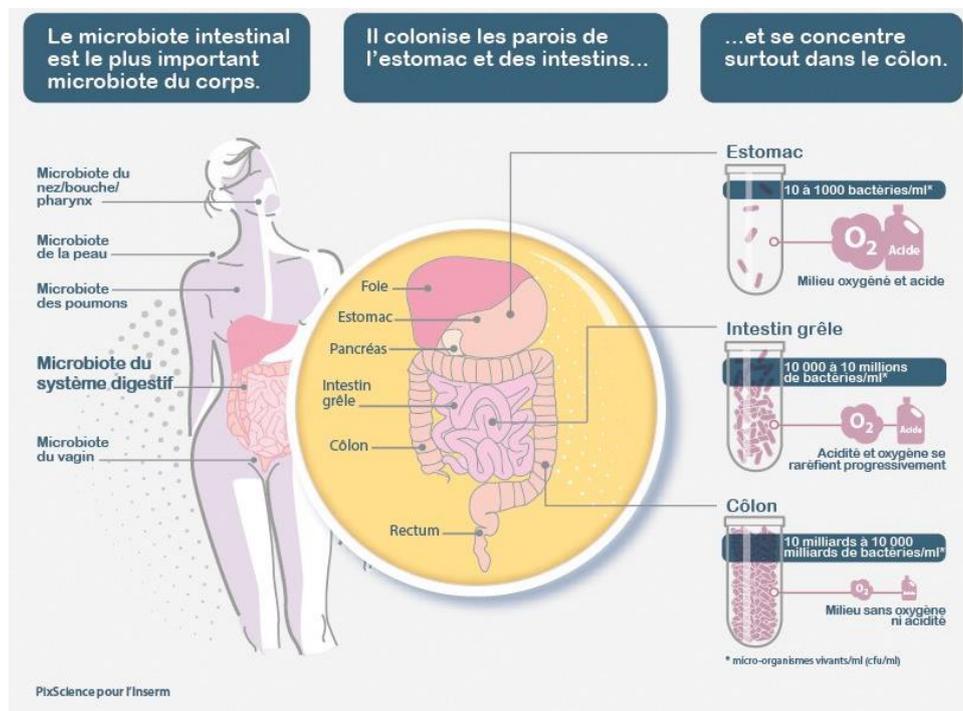
Le microbiote intestinal est le plus riche ; en effet, l'intestin héberge plus de deux kilogrammes de micro-organismes (3). Un gramme de selles humaines contient environ 100 milliards de bactéries (4), il y a donc presque 10 fois plus de microbes que de cellules dans le corps (3).

Le microbiome fait référence à l'ensemble des génomes d'un microbiote. Par extension, on peut y inclure les transcrits (ARN messagers), les protéines, voire les métabolites issus des activités codées par les gènes du microbiome (5). Si le génome humain est composé de 24 000 gènes, le microbiome contient environ 10 millions de gènes bactériens (3).

I.2 Composition du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal humain est composé de virus, de champignons, d'archées et de 10^{14} bactéries (6). Les bactéries se répartissent selon des concentrations croissantes qui augmentent en fonction de la déperdition en oxygène du tractus gastro-intestinal. L'estomac contient peu de bactéries puisque le milieu acide est très hostile à leur survie puis la concentration augmente de 10^3 germes/g de contenu luminal dans l'iléon proximal à 10^7 - 10^8 dans sa partie distale pour atteindre 10^{11} - 10^{12} dans le colon distal, milieu anaérobie qui abrite la majorité des bactéries (7). Les bactéries anaérobies facultatives sont majoritaires dans l'intestin grêle alors que les bactéries anaérobies strictes dominent les bactéries anaérobies facultatives dans le colon distal (8). Au sein même du tube digestif, on distingue les bactéries liées à la muqueuse et celles contenues dans la lumière intestinale ; ces deux populations bactériennes ont des fonctions différentes (6).

Figure 2 - Variation des bactéries le long du tractus digestif (infographie issue du site www.inserm.fr (9))



Les bactéries intestinales sont réparties en 4 phyla dominants : *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* et *Proteobacteria*. Chez l'adulte, les *Firmicutes* et les *Bacteroidetes* sont les deux principaux phyla puisqu'ils représentent respectivement 60-75% et 30-40% du microbiote intestinal (6). Le phylum des *Firmicutes*, composé de bactéries à Gram positif, comprend des espèces bactériennes appartenant aux genres *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Butyrovibrio* et au groupe « *Clostridium leptum* » dont fait partie *Faecalibacterium prausnitzii* (10). Le phylum des *Bacteroidetes* est représenté par les genres apparentés à *Bacteroides* : *Bacteroides*, *Prevotella* et *Porphyromonas* (10). Enfin, le phylum *Actinobacteria*, qui représente quelques pour cents des bactéries totales, comprend principalement des bifidobactéries.

Dans la population générale, la composition du microbiote intestinal semble s'organiser en trois principaux entérotypes caractérisés par la prédominance d'un groupe de bactéries :

Ruminococcus, *Bactéroides* ou *Prevotella* (11).

Tableau 1 - Tableau récapitulatif des différentes familles de bactéries retrouvées dans le microbiote intestinal humain et leur classification (7)

BG+ : bacille Gram positif ; BG- : bacille Gram négatif ; O2 : di-oxygène.

Embranchement ou Phylum	Classe	Famille	Genre	Gram	Caractéristiques	
Firmicutes	Bacilli	Streptococcaceae	Streptococcus	BG+	Aérobie/anaérobie facultatif	10 % de la flore intestinale aérobie
	Bacilli	Streptococcaceae	Enterococcus	BG+	Aérobie/anaérobie facultatif	
	Bacilli	Staphylococcaceae	Staphylococcus	BG+	Aérobie/anaérobie facultatif	Peu dans intestin, plutôt peau, cuir chevelu, nez, gorge
	Bacilli	Lactobacillaceae	Lactobacillus	BG+	Anaérobie, supporte mal l'O2	
Firmicutes	Clostridiales	Clostridiaceae	Clostridium	BG+	Anaérobie strict	
	Clostridiales	Clostridiaceae	Segmented Filamentous Bacteria	BG+	Anaérobie strict	Partie terminale de l'iléon au moment du sevrage
	Clostridiales	Clostridiaceae	Faecalibacterium	BG+	Anaérobie strict	Seule espèce : <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
Actinobacteria	Actinobacteria	Bifidobacteriaceae	Bifidobacterium	BG+	Anaérobie strict	
Bacteroidetes	Bacteroidia	Bacteroidaceae	Bacteroides	BG-	Anaérobie strict	
Proteobacteria	Gamma proteobacteria	Enterobacteriaceae	Escherichia	BG-	Aérobie	<i>E. coli</i> 80 % de la flore intestinale aérobie

Le microbiote est propre à chaque individu et relativement stable dans le temps. Cependant, si les espèces bactériennes sont spécifiques à chaque individu, celles-ci appartiennent à des phyla et à des grands groupes phylogénétiques très conservés. Cette notion de stabilité dans le temps fait que le microbiote intestinal peut être considéré comme un véritable organe caché (10). Ces constatations sont illustrées par une étude européenne réalisée en 2009 qui s'est intéressée aux échantillons de selles de 124 Européens. Les résultats ont montré qu'il y aurait 1000 à 1150 espèces bactériennes différentes dans le microbiote intestinal et chaque individu hébergerait 160 de ces espèces. Les espèces prédominantes appartiennent aux phyla des Firmicutes (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium leptum*, *Enterococcus faecalis*, *Roseburia intestinalis*, etc), et des Bacteroidetes (*Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides*

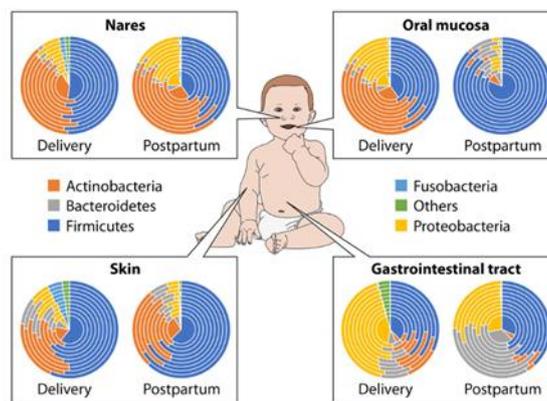
vulgatus, etc.). Des espèces de *Bifidobacteria*, *Proteobacteria* et des représentants du groupe Streptococci/Lactobacilli (*Streptococcus thermophilus*) ont également été retrouvées (12).

I.3 Le microbiote intestinal de la naissance à l'âge adulte

Le fœtus se développe in utero dans un environnement stérile (13) bien que le paradigme de l'« utérus stérile » soit remis en cause depuis que de l'ADN bactérien ait été détecté dans le placenta, le liquide amniotique, le cordon ombilical et le méconium (14). La mise en place du microbiote intestinal commence dès la rupture des membranes fœtales ; le tube digestif est très rapidement colonisé par des bactéries provenant du microbiote vaginal maternel et de l'environnement (8). Dans les 48 premières heures de vie, le tube digestif est colonisé par des bactéries aérobies/anaérobies facultatives : streptocoques, entérocoques, staphylocoques (bacilles Gram +, *phylum Firmicutes*). Ces bactéries vont consommer l'oxygène pour permettre la colonisation par des bactéries anaérobies strictes : essentiellement des *Bifidobacterium* (bacilles Gram + *phylum Actinobacteria*) et, dans une moindre mesure, des *Lactobacillus* (bacilles Gram + *phylum Firmicutes*). Les bactéries anaérobies vont produire des acides lactiques et acétiques maintenant ainsi un pH acide néfaste pour les germes anaérobies facultatifs potentiellement pathogènes (7). Cependant, la colonisation du tube digestif dépend de facteurs externes, alimentaires et maternels, et de facteurs internes tels que les sécrétions du tube digestif et les produits des premiers micro-organismes (10). Ainsi, le microbiote intestinal des enfants nés par voie basse ressemble au microbiote vaginal maternel, avec une prédominance de *Lactobacillus*, de *Prevotella* et de *Sneathia* spp.. A l'inverse, celui des enfants nés par césarienne ressemble au microbiote cutané maternel, avec une prédominance de *Staphylococcus*, de *Corynebacterium* et de *Propionibacterium* spp (15).

Le microbiote intestinal va, par la suite, s'enrichir et se diversifier en fonction du type d'alimentation. *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* dominent le microbiote intestinal des enfants encore allaités à l'âge de 12 mois tandis qu'*Enterococci* et *Clostridia* dominent celui des enfants nourris par formules infantiles (15). Le microbiote garde les traces du type d'alimentation pendant la petite enfance, allaitement maternel ou artificiel (16).

Figure 3 - Composition des microbiotes en fonction du mode d'accouchement (17)

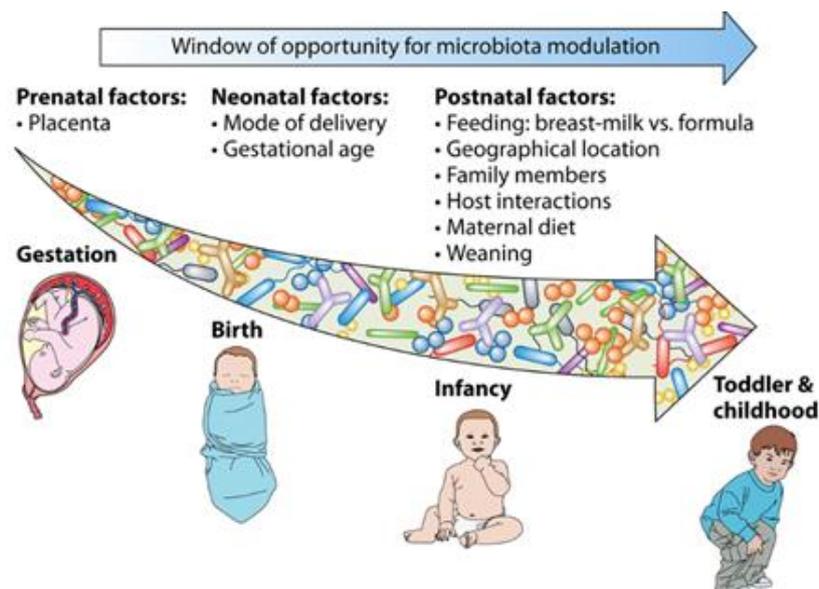


L'âge gestationnel est un autre facteur important lors de la mise en place du microbiote intestinal. Chez le nouveau-né grand prématuré par exemple, le nombre d'espèces bactériennes est réduit par rapport à celui des enfants nés à terme. Chez les prématurés, le microbiote anaérobie strict est anormalement sous-dominant (18–21) ; les genres *Bacteroides* et *Bifidobacterium* sont touchés par ce retard. Les entérobactéries et entérocoques vont coloniser le tractus digestif tardivement. Cependant, certaines entérobactéries autres qu'*Escherichia coli* - l'espèce habituellement dominante - telle qu'*Enterobacter cloacae* vont s'implanter précocement. De même, le genre *Staphylococcus*, en particulier les espèces à coagulase négative, s'établit précocement et la colonisation par le genre *Clostridium* peut être dominante (22,23).

La diversification alimentaire à l'âge de 6 mois modifie la composition du microbiote intestinal : augmentation des entérobactéries, en particulier *Escherichia coli* (phylum *Proteobacteria*) et des bactéries du genre *Bacteroides* (phylum *Bacteroidetes*), et en moindre quantité des *Clostridium* (phylum *Firmicutes*). A la fin de la première année de vie, on observe une augmentation importante de la flore anaérobie stricte dans la partie distale du colon : *Bacteroidetes* et *Firmicutes* de l'ordre des Clostridiales, en particulier *Faecalibacterium prausnitzii*, connue pour ses capacités immunomodulatrices (7).

Le microbiote est stable à l'âge de 2-3 ans et ressemble au microbiote intestinal adulte (8). Bien que le microbiote soit considéré comme stable à l'âge de 3 ans, sa diversité continue à s'accroître jusqu'à l'âge de 20 ans (24). Le microbiote de l'adolescent présente certaines spécificités par rapport à celui de l'adulte ; en effet, *Clostridia* et *Bifidobacteria* sont plus abondantes, ce qui suggère une diminution graduelle des bifidobactéries du sevrage jusqu'à l'âge adulte (25).

Figure 4 - Facteurs modulant la mise en place et la composition du microbiote intestinal dans l'enfance (17).



La composition du microbiote intestinal semble similaire chez des adultes jeunes, ayant entre 20 et 40 ans, et des adultes plus âgés, ayant entre 65 et 75 ans, dès lors qu'ils partagent le même environnement de vie (26–28).

La diversité et la composition du microbiote intestinal sont modifiées chez les personnes âgées ; en effet, sont rapportées une diminution des *Bifidobacterium* en faveur des entérobactéries ainsi qu'une diminution des *Bacteroidetes* par rapport aux *Firmicutes* (7). Claesson et al. ont étudié la composition du microbiote intestinal de 178 personnes âgées vivant à domicile ou à domicile mais fréquentant un hôpital de jour ou en soins de réadaptation pendant moins de 6 semaines ou en institution. Le microbiote était différent, différences sans doute liées aux différences de régime alimentaire avec une dominance de *Firmicutes* chez les personnes à domicile et une dominance de *Bacteroidetes* chez les personnes âgées résidant en institution (29). O'Toole et Jeffery ont constaté que la diminution de la diversité du microbiote des personnes âgées était corrélée à leur niveau de fragilité (30). Le phénomène de fragilité pourrait être corrélé à une perte de l'homéostasie intestinale entraînant un effet majoré de l'environnement et notamment de l'alimentation sur sa composition (29). Inversement, le microbiote des centenaires est enrichi en bactéries bénéfiques, telles qu'*Akkermansia* et *Bifidobacterium* (26,31,32).

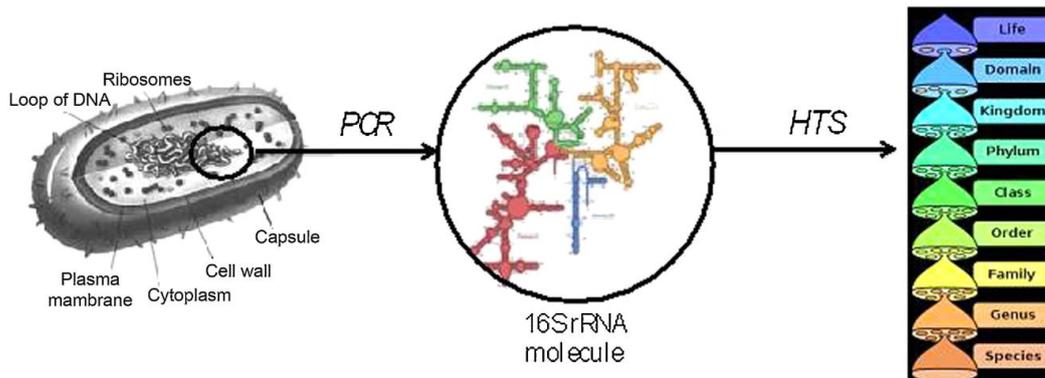
I.4 Techniques d'étude du microbiote intestinal

Les connaissances actuelles sur le microbiote intestinal reposent sur des techniques complémentaires : les approches descriptives qui regroupent la culture bactérienne et l'analyse moléculaire de l'ADN bactérien fécal, les approches descriptives et fonctionnelles qui consistent en l'analyse des métabolites fécaux (métabolomique fécale) et du génome bactérien fécal (métatranscriptomique et métagénomique fécale) et les approches fonctionnelles qui consistent en l'administration d'un microorganisme ou d'un métabolite microbien à un sujet pour en évaluer les effets biologiques (1).

La culture bactérienne est une méthode de pratique quotidienne ; elle consiste à placer les bactéries dans différents milieux afin de les faire croître et de les isoler pour les identifier. Cependant, cette technique est limitée puisque plus de 80% des espèces composant le microbiote intestinal ne sont pas cultivables, la plupart des bactéries vivant en effet dans un environnement anaérobie dont les propriétés physicochimiques sont difficiles à reproduire en culture (10).

Ce sont les techniques de biologie moléculaire qui ont permis d'approfondir les connaissances sur la composition du microbiote intestinal. La méthode la plus utilisée consiste à extraire l'ADN fécal total et à séquencer une zone hyperconservée entre les espèces, à savoir le gène de la petite sous-unité ribosomale bactérienne : l'ARN 16s. (1)

Figure 5 - Phylogénétique de l'écosystème microbien intestinal (33)



Le gène codant l'ARN ribosomal 16S est amplifié par PCR à partir de l'ADN total présent dans un échantillon. La molécule d'ARNr 16S est un marqueur phylogénétique contenant des zones conservées dans tout le domaine Bacteria, permettant l'amplification de tous les ADN bactériens. Entre ces régions conservées s'intercalent des régions hypervariables dont la séquence est spécifique d'une espèce bactérienne. L'analyse par séquençage à haut-débit (high throughput sequencing [HTS]) permet d'assigner la bactérie aux différents niveaux taxonomiques, du phylum jusqu'à l'espèce moléculaire (operational taxonomic unit [OTU]) et de reconstruire ainsi la composition de l'écosystème de départ en s'affranchissant de la culture.

L'analyse métagénomique correspond à l'analyse de l'ensemble des génomes bactériens présents dans un écosystème donné (6). Elle permet donc, d'évaluer les fonctions potentielles si les gènes identifiés ont des fonctions connues (1).

La diminution des coûts du séquençage haut-débit de l'ADN et l'amélioration des outils bio-informatiques ont permis de comparer la composition du microbiote intestinal d'un grand nombre de personnes. Il existe un grand programme d'analyse du métagénome intestinal, le programme MetaHit : l'analyse de 396 échantillons de selles a permis d'obtenir un catalogue de 3,9 millions de gènes répartis dans 7381 groupes de co-abondance de gènes (6).

I.5 Rôles du microbiote intestinal dans la physiologie de l'hôte

Il existe une relation symbiotique entre l'hôte et les micro-organismes qui composent le microbiote intestinal : l'hôte tolère les bactéries non pathogènes colonisant les muqueuses et la peau et, en contrepartie, les bactéries exercent des fonctions physiologiques bénéfiques, essentielles pour l'homme (13) ; le microbiote intestinal peut ainsi être considéré comme un organe à part entière (6).

I.5.1 Fonctions de barrière et immunitaire : interactions avec le système immunitaire et protection contre les pathogènes

I.5.1.1 Organisations de la muqueuse intestinale et du système immunitaire associé à la muqueuse intestinale (GALT)

I.5.1.1.1 L'épithélium intestinal, principal acteur de l'immunité innée

L'épithélium intestinal est composé de différents types de cellules : les entérocytes, les cellules de Paneth et les cellules caliciformes. Toutes ces cellules constituent la première ligne de défense de l'organisme. Les entérocytes, cellules majoritaires de l'intestin, établissent des jonctions serrées avec les cellules du voisinage, limitant ainsi la pénétration et la colonisation microbienne. Les entérocytes participent aux réponses immunitaires innée et adaptative grâce à leurs récepteurs de reconnaissance des structures de surface microbienne, les Toll-Like Receptors (TLRs) et les Nod-Like Receptors (NLRs), et grâce à la synthèse de cytokines, de chemokines et de peptides anti-bactériens tels que les défensines et la cathélicidine. Ils interviennent comme première barrière de protection de l'organisme en favorisant des réponses immunitaires adéquates de tolérance ou de défense, dont le but est de maintenir l'homéostasie intestinale. Les cellules de Paneth, localisées au fond des cryptes de la muqueuse de l'intestin grêle, sécrètent quant à elles des peptides anti-microbiens. Enfin, les

cellules caliciformes secrètent du mucus organisé en deux couches ; une couche externe au sein de laquelle on retrouve de nombreuses bactéries et une couche interne au contact de l'épithélium, dépourvue de germes (7).

I.5.1.1.2 Organisation des défenses spécifiques : le MALT et le GALT

Le système immunitaire associé aux muqueuses (MALT) est un organe lymphoïde secondaire composé de follicules primaires ou secondaires contenant des lymphocytes B, des cellules dendritiques et quelques lymphocytes T. Dans l'intestin, ces structures font parties du système immunitaire associé à l'intestin (GALT) : il s'agit des ganglions mésentériques et des plaques de Peyer. Les plaques de Peyer, décrites principalement dans l'iléon, sont les principaux sites inducteurs des réponses immunitaires muqueuses (7).

Il existe également un système immunitaire diffus réparti dans le chorion de toutes les muqueuses de l'organisme, composé de plasmocytes à IgA, de lymphocytes T CD4+, de cellules dendritiques tolérogènes CD103+ et de cellules lymphoïdes innées (ILC). Les IgA sécrétoires, synthétisées par les plasmocytes du chorion, limitent l'envahissement de la muqueuse par les bactéries commensales ou par des germes pathogènes selon une stratégie d'exclusion et non de recrutement du complément, limitant ainsi les réponses excessives et l'agression de la muqueuse (7).

Enfin, les lymphocytes T, en majorité CD8+ sont répartis au sein des cellules épithéliales et interviennent en première ligne de défense (7).

Toute cette organisation permet, d'une part, de stimuler des réponses non inflammatoires et tolérogènes vis-à-vis de la plupart des antigènes environnementaux et de notre flore commensale et, d'autre part, de développer des réponses efficaces et très régulées contre des antigènes pathogènes, pour maintenir l'homéostasie de nos muqueuses.

I.5.1.2 Interactions entre le microbiote et le système immunitaire associé à la muqueuse intestinale

I.5.1.2.1 Le microbiote intestinal est indispensable à la mise en place du GALT

A la naissance, le système immunitaire associé aux muqueuses est très peu développé ; le développement du système immunitaire et la mise en place du microbiote intestinal sont synchrones. Les bactéries commensales intestinales vont permettre la mise en place des structures immunitaires puis permettront le maintien d'un bon équilibre toute la vie (7).

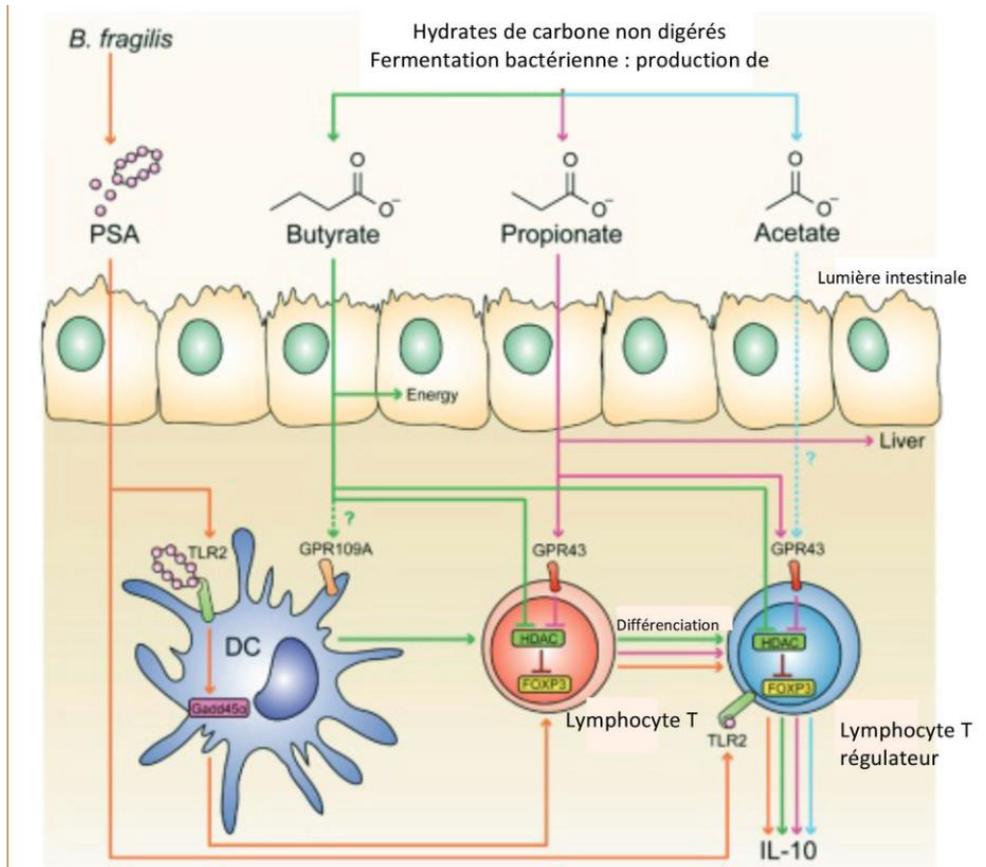
Le rôle du microbiote intestinal dans la mise en place du système immunitaire est illustré par des études réalisées sur des souris axéniques, c'est-à-dire élevées en milieu stérile, donc dépourvues de microbiote. Le système immunitaire de ces souris a été comparé à celui de souris conventionnelles, élevées en animalerie ; il présentait de nombreuses anomalies : hypoplasie des plaques de Peyer, diminution des lymphocytes intra-épithéliaux, diminution de la sécrétion d'IgA, diminution de la production de cytokines... Il a également été constaté chez ces souris une atrophie des zones lymphocytaires de la rate et des ganglions lymphatiques (34). Une autre étude réalisée chez la souris a montré que la taille des plaques de Peyer et ganglions mésentériques était augmentée suite à des contacts antigéniques après la naissance, les antigènes étant essentiellement les germes constituant le microbiote. Ces antigènes favorisent les réponses immunitaires tolérogènes ou inflammatoires rapidement régulées limitant ainsi le développement excessif de certaines espèces bactériennes (7).

Certaines bactéries intestinales exercent des fonctions bien spécifiques lors de la mise en place du GALT ; c'est par exemple le cas des bactéries des genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* qui ont des propriétés immunomodulatrices en inhibant les facteurs de transcription des cytokines inflammatoires telles que l'IL-1 β , le TNF- α et l'IL-6. De la même

façon, le polysaccharide A (PSA) synthétisé par *B. fragilis* se fixe sur des récepteurs présents à la surface des cellules dendritiques et des lymphocytes orientant ainsi les lymphocytes vers un profil régulateur. Quant aux Bactéries Filamenteuses Segmentées (SFB) présentes dans l'iléon au moment du sevrage, elles ont des actions décisives sur le développement des réponses immunitaires ; ce sont de puissants inducteurs des cellules effectrices TH17 qui produisent de faible quantité d'IL-17 et d'IFN- γ , maintenant ainsi une inflammation à bas bruit suffisante pour éliminer des germes potentiellement pathogènes mais trop faible pour induire des dommages intestinaux. L'IL-17 et l'IFN- γ ainsi produits stimulent la synthèse d'IgA spécifiques et de peptides anti-microbiens par les entérocytes. Ces réponses induites par les SFB limitent la colonisation excessive par cette bactérie. Enfin, les SFB participent à l'activation et au recrutement des lymphocytes intra-épithéliaux, lymphocytes impliqués dans les défenses anti-virales. Ces SFB, qui ont un rôle central dans la mise en place des réponses effectrices des muqueuses chez le nouveau-né, disparaissent du microbiote adulte (7). D'autres espèces de *Clostridium* produisent des acides gras à chaînes courtes (SCFAs), tels que le butyrate, l'acétate et le propionate qui stimulent le développement de lymphocytes T régulateurs et produisent du TGF- β , une cytokine immunosuppressive qui favorise des réponses tolérogènes et le switch vers les IgA. Les SCFA agissent directement sur certains pathogènes en diminuant l'expression de gènes de virulence. Ils favorisent également la recirculation des lymphocytes T régulateurs vers le chorion du gros intestin (7).

Il existe donc une co-évolution du microbiote et de son hôte, responsable de l'homéostasie intestinale. Elle permet dès la naissance la colonisation des muqueuses par certaines espèces créant ainsi un écosystème équilibré non pathogène. Cette symbiose permet la tolérance de la flore et la résistance à la colonisation par des espèces pathogènes en développant des réponses effectrices parfaitement régulées (7).

Figure 6 - Mode d'action des métabolites produits par certaines bactéries commensales sur les cellules immunocompétentes du chorion (7)



PSA : Polysaccharide A ; SCFAs : Short Chain Fatty Acids ; DC : Cellules Dendritiques (DC) ; TLR2 : Toll-Like Receptor 2 ; GPR43 : G-Protein Coupled Receptor 43

1.5.1.2.2 Mécanismes de tolérance et de défense dans le MALT en interaction avec le microbiote intestinal

Dans l'intestin, l'hôte et le microbiote vivent en symbiose. Afin de maintenir cet état symbiotique, les contacts entre microorganismes et surface épithéliale sont minimisés, limitant ainsi l'inflammation et les translocations bactériennes. Pour cela, l'épithélium est recouvert de deux couches de mucus, l'une interne dépourvue de bactéries et l'autre plus externe, contenant des bactéries mais aussi des IgA sécrétoires et des peptides anti-bactériens produits par les entérocytes (7).

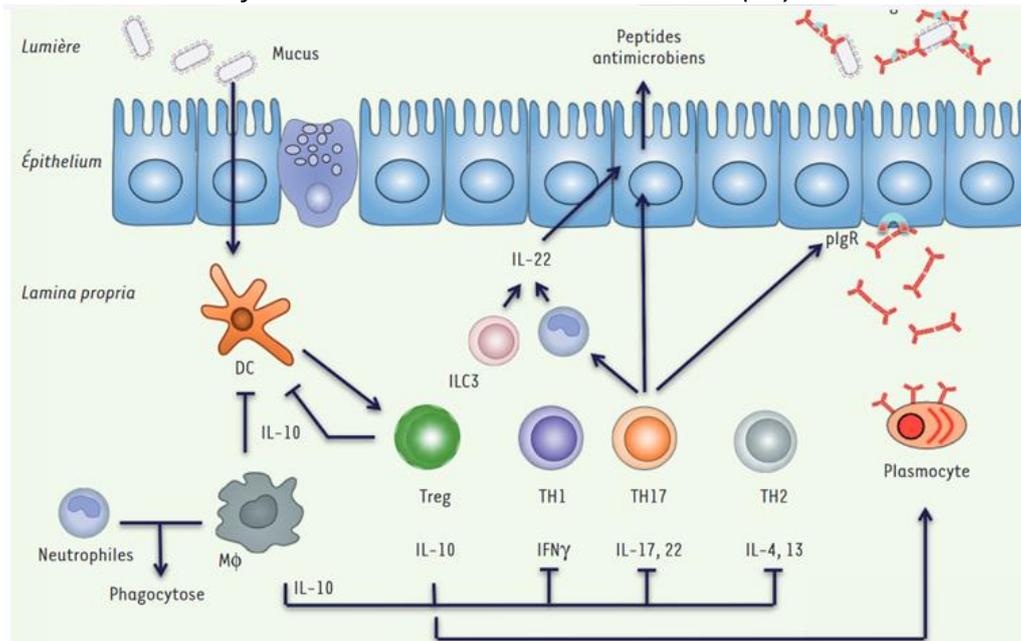
De plus, il existe des interactions entre les motifs microbiens très conservés, les PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns) ou DAMPs (Danger Associated Molecular Patterns) et leurs récepteurs présents sur les cellules épithéliales, les PRRs (Pattern Recognition Receptors). On distingue deux types de PRRs : Toll-Like Receptors (TLR) et les NOD-Like Receptors (NLR). L'activation des TLR/NLR active la voie NF- κ B, ce qui aboutit à la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α ou l'IL-6. La stimulation continue des TLR par les bactéries du microbiote permet de maintenir une inflammation minime aux effets protecteurs (7).

L'immunité adaptative permet, elle aussi, de maintenir un état de tolérance vis-à-vis des germes commensaux. Les cellules dendritiques CXCR3 du chorion vont capter les bactéries luminales et les présenter aux lymphocytes T des ganglions mésentériques. Les antigènes luminaux peuvent également être captés par les cellules M, cellules spécialisées des plaques de Peyer, puis pris en charge par les cellules immunitaires sous-jacentes (cellules dendritiques, lymphocytes T et B). Il en découle l'activation de mécanismes de tolérance : activation de cellules dendritiques tolérogènes CD103+ et différenciation des lymphocytes T en lymphocytes T régulateurs. Les lymphocytes T régulateurs synthétisent des cytokines immunosuppressives, telles que le TGF- β et l'IL-10, qui activent les lymphocytes en plasmocytes sécréteurs d'IgA aux fonctions non inflammatoires. Tous ces effecteurs cellulaires seront redistribués dans toutes les muqueuses de l'organisme : c'est le phénomène de recirculation ou « homing » des lymphocytes permettant de protéger toutes les muqueuses à partir de quelques sites inducteurs intestinaux (7).

Les agents pathogènes sont reconnus par les cellules épithéliales et les cellules de l'immunité grâce à des signaux de danger. Il en découle des réponses inflammatoires rapidement régulées

afin d'éviter une inflammation chronique. Les principaux effecteurs sont les lymphocytes TH17, pro-inflammatoires, et les cellules lymphoïdes innées (ILC), qui synthétisent de l'IL-22 qui stimule la production de peptides anti-bactériens par les cellules épithéliales. Enfin, les IgA sécrétoires forment des complexes immuns, éliminés dans le mucus (7).

Figure 7 - De multiples mécanismes, induits sous l'effet de la colonisation, coopèrent pour former la barrière immune intestinale (35)



L'épithélium intestinal produit mucus et peptides antimicrobiens qui maintiennent les bactéries à distance. Les signaux bactériens reconnus par les cellules épithéliales via leurs récepteurs spécialisés ou transmis par l'intermédiaire des cellules dendritiques activent les cellules lymphoïdes innées (ILC3) et les macrophages, qui respectivement, renforcent la production de peptides antimicrobiens et exercent la phagocytose. Les cellules dendritiques (DC) activées par les bactéries participent aussi au recrutement et à l'activation des cellules de l'immunité adaptative. Les plasmocytes libèrent des IgA qui se fixent sur les bactéries, favorisant leur accrochage au mucus et leur exclusion. De plus, diverses populations de lymphocytes T CD4+ sont induites simultanément, leurs fonctions s'équilibrant pour maintenir une inflammation physiologique, notamment contrôlée par les lymphocytes T régulateurs (Treg) et l'IL-10. L'IL-10 et d'autres facteurs solubles produits notamment par les cellules épithéliales (TGFβ [transforming growth factors], acide rétinoïque) contribuent à réduire l'activation des cellules dendritiques et à éviter des réponses inflammatoires excessives. Bien que potentiellement pro-inflammatoires grâce à la production d'IL-17, les Th17 (T helper 17) participent au recrutement des neutrophiles qui, outre leur fonction de phagocytose, sont capables de produire de l'IL-22 et stimuler la barrière antimicrobienne. En cas de lésion de la barrière épithéliale, les bactéries normalement présentes dans le mucus peuvent venir au contact de la muqueuse et alors amplifier les réponses Th17 et Th1, en provoquant une inflammation pathologique.

Ainsi, il existe des interactions étroites entre le microbiote intestinal et le système immunitaire ; la mise en place du microbiote et la maturation du système immunitaire ayant lieu simultanément, les microorganismes composant le microbiote sont alors considérés par le système immunitaire comme une partie du soi (3).

I.5.2 Fonctions métaboliques

Le microbiote colique exerce des fonctions métaboliques essentielles puisqu'il intervient dans le métabolisme des glucides, des protéines, des lipides et des gaz. Les métabolites produits sont soit consommés par les bactéries pour assurer leur survie, soit absorbés et utilisés par l'hôte (6).

I.5.2.1 Métabolisme des glucides

Le microbiote intestinal participe au métabolisme des glucides. Selon les individus et leur régime alimentaire, 10 à 60g de glucides fermentescibles parviennent chaque jour au colon. Il existe des bactéries « fibrolytiques » appartenant principalement aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia* qui produisent des hydrolases (polysaccharidases, glycosidases) qui dégradent les polymères glucidiques en fragments plus petits (oligosides, oses, etc). Les bactéries glycolytiques transforment ensuite ces glucides en pyruvate, lui-même métabolisé en acides gras à chaînes courtes (SCFAs). Les SCFAs sont les produits finaux de la fermentation : il s'agit de l'acétate produit par les *Bacteroides* et les *Clostridium*, du propionate produit par les espèces des genres *Bacteroides*, *Propionibacterium* et *Veillonella* et du butyrate produit par les espèces des genres *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Roseburia* et *Faecalibacterium* (6,36). Les SCFAs fournissent de l'énergie, stimulent l'absorption colique du sodium et exercent des propriétés immunomodulatrices locales (10).

I.5.2.2 Métabolisme des gaz

Les bactéries intestinales participent également au métabolisme des gaz, l'hydrogène étant le principal gaz formé par le processus de fermentation. Il peut subir trois types de transformation : les archaea méthanogènes le transforment en méthane, certaines bactéries

utilisent du dioxyde de carbone pour le transformer en acétate, tandis que d'autres bactéries dites sulfato-réductrices, dont le genre prédominant est *Desulfovibrio*, le transforment en sulfures, délétères pour les cellules épithéliales coliques (10).

I.5.2.3 Métabolisme des protéines

Certaines espèces bactériennes appartenant aux genres *Veillonella*, *Fusibacterium*, *Clostridium*, etc, ne fermentent pas les glucides et utilisent les protéines comme principale source d'énergie. Le métabolisme des protéines est possible grâce à différentes bactéries aux activités complémentaires. Les bactéries protéolytiques appartenant aux genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus* hydrolysent les protéines en petits peptides. Les peptides ainsi produits sont consommés par d'autres bactéries qui vont libérer des acides aminés qui seront utilisés par des bactéries incapables d'assimiler les peptides. La fermentation des acides aminés aboutit à la formation de SCFAs et d'ammoniac, l'ammoniac étant utilisé par certaines bactéries pour synthétiser des acides aminés (10).

I.5.2.4 Métabolisme des lipides

Les bactéries intestinales participent, également, au métabolisme des lipides. Les lipides présents dans le colon proviennent des lipides non absorbés dans l'intestin grêle, de la desquamation des colonocytes et des lipides bactériens. Les acides gras sont transformés par les bactéries du microbiote intestinal ; le cholestérol est par exemple converti en coprostanol, dont le taux fécal varie d'un sujet à l'autre et interviendrait dans la réduction du risque cardiovasculaire et la cancérogénèse colique (37).

De même, les 5% des acides biliaires sécrétés dans la bile parvenant jusqu'au colon sont métabolisés par les bactéries du microbiote intestinal en acides biliaires secondaires. Les acides biliaires primaires, issus du métabolisme du cholestérol dans le foie, sont l'acide cholique et chenodeoxycholique (38). Les espèces du genre *Clostridium* assurent la 7- α -déshydroxylation des acides cholique et chénodésoxycholique, permettant ainsi la formation des acides biliaires secondaires : l'acide deoxycholique, l'acide lithocholique et l'acide ursodeoxycholique. La déconjugaison assurée par les espèces des genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* rend les acides biliaires plus hydrophobes et favorise leur absorption passive (10,39).

I.5.2.5 Synthèse de vitamines

Le microbiote colique synthétise de nombreuses vitamines du groupe B : thiamine, riboflavine, vitamine B12, vitamine (40)...

I.5.3 Fonctions endocrines

L'intestin est considéré comme l'organe endocrine le plus important du corps en matière de masse. Au sein de l'épithélium intestinal, les cellules entéro-endocrines représentent 1% de l'ensemble des cellules épithéliales et sont présentes tout au long du tube digestif. Ces cellules sécrètent plus de vingt hormones différentes dont la CCK, les GLP-1 et GLP-2, le GIP, le PYY, la ghréline ainsi que des amines bio-actives comme la sérotonine. Ces hormones ont de nombreuses fonctions ; elles sont impliquées dans la régulation de la prise alimentaire, de la motilité intestinale, de la perméabilité intestinale, des dépenses énergétiques... Le microbiote intestinal interagit avec les cellules entéro-endocrines via différents mécanismes : par le biais des lipopolysaccharides, composants de la paroi des bactéries, et via la production de

métabolites bactériens tels que les SCFAs et les acides biliaires. Le microbiote intestinal peut ainsi moduler la production et la sécrétion d'hormones (41).

I.5.3.1 Microbiote intestinal et glucagon-like peptide 1 et 2 (GLP-1 et 2)

Les GLP-1 et GLP-2 sont produits par les cellules entéro-endocrines de type L. Le GLP-1 stimule la sécrétion d'insuline tandis que le GLP-2 permet le maintien de la fonction barrière de l'intestin. Plusieurs études ont montré le rôle du microbiote intestinal dans la sécrétion du GLP-1 ; en effet, l'ingestion de fibres alimentaires augmente l'expression du proglucagon, précurseur du GLP-1. De la même façon, la consommation de prébiotiques est associée à l'augmentation de la production de GLP-1 et de GLP-2. La consommation de fibres et de prébiotiques s'accompagnent d'une augmentation de la production de SCFAs par les bactéries intestinales qui vont activer les récepteurs GPR41/43 et TGR5 présents sur les cellules entéro-endocrines de type L (41).

I.5.3.2 Microbiote intestinal et peptide YY (PYY)

Le peptide YY, synthétisé et sécrété par les cellules entéro-endocrines de type L, régule la prise alimentaire, en particulier la satiété. La consommation de prébiotiques stimule la production de SCFAs et s'accompagne d'une augmentation du PYY dans la circulation sanguine (41).

I.5.3.3 Microbiote intestinal et cholécystokinine (CCK)

La cholécystokinine, sécrétée par les cellules entéro-endocrines de type I, intervient dans de nombreuses fonctions métaboliques : régulation de l'appétit, vidange gastrique, motilité intestinale... Une diminution de la sécrétion de CCK a été constatée chez les souris axéniques mais le rôle du microbiote intestinal dans la régulation de la sécrétion de CCK reste à déterminer (41).

I.5.3.4 Microbiote intestinal et sérotonine

La production de sérotonine par les cellules entéro-chromaffines de l'intestin est modulée par le microbiote intestinal ; les souris axéniques présentent en effet une diminution du nombre de cellules entéro-chromaffines qui est restauré après colonisation par un microbiote (41).

I.5.3.5 Microbiote intestinal et insuline

Certains composants ou métabolites bactériens peuvent directement influencer la voie de signalisation de l'insuline. De la même façon, certains acides aminés produits par le microbiote intestinal ainsi que l'histidine métabolisé en imidazole propionate sont associés à l'insulino-résistance (41).

I.5.3.6 Microbiote intestinal et leptine

Le lien entre la leptine, adipokine sécrétée par le tissu adipeux, et le microbiote intestinal a été mis en évidence grâce à des études expérimentales réalisées sur modèles animaux obèses qui, lorsqu'ils étaient traités avec des prébiotiques présentaient une restauration de la sensibilité à la leptine (41).

I.5.4 Régulation de l'axe intestin-cerveau : le microbiote intestinal influence les fonctions cérébrales

L'axe intestin-cerveau, contrôlé par le microbiote intestinal, est défini par les interactions fonctionnelles entre l'intestin et le cerveau. Il joue un rôle central dans notre santé tout au long de la vie (42).

Avant la naissance, le microbiote intestinal maternel participe au développement cérébral du fœtus, comme le montre une étude réalisée sur modèle animaux ; chez des ratons nés de mères axéniques, la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique était plus élevée que

chez des rats nés de mères élevées en conditions non stériles. Ces altérations ont été restaurées par l'administration de butyrate. Le microbiote maternel permet également l'élongation des axones et donc l'établissement de connexions entre différentes régions cérébrales (42).

Chez l'adulte, l'absence de microbiote est à l'origine de troubles de la mémoire et d'une perturbation des interactions sociales, troubles corrigés par l'administration de certaines bactéries telles que *Lactobacillus rhamnosus*, capable de réduire l'anxiété (42).

Chez les personnes âgées, le microbiote pourrait participer au déclin des fonctions cognitives ; en effet, une plus forte prévalence en *Bacteroidetes* a été observée chez des personnes âgées avec léger déclin cognitif par rapport à des personnes de même âge sans déclin cognitif (42).

Ces interactions intestin-cerveau impliquent des médiateurs microbiens qui modulent les fonctions cérébrales ; ils agissent sur le cerveau par des voies humorales ou nerveuses. Parmi ces médiateurs, il a été montré que le propionate diminue les interactions sociales chez la souris et l'administration de 4-ethylphenylsulfate induit une augmentation de l'anxiété (42).

I.6 Modulateurs du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal, propre à chaque individu, est relativement stable à l'âge adulte. Sa composition dépend de nombreux facteurs tels que l'alimentation, le mode de vie, l'environnement, les médicaments (40)...

A l'échelle des espèces, il existe une grande variabilité interindividuelle. Les espèces bactériennes dominantes, variables selon les individus, font cependant partie des mêmes genres et groupes phylogénétiques communs à l'espèce humaine (43).

I.6.1 Une variation dès les premiers jours de vie

Comme expliqué ci-dessus, l'implantation des bactéries commensales dépend du mode d'accouchement (voie basse ou césarienne), du mode d'allaitement (allaitement maternel ou consommation de laits infantiles), de la diversification alimentaire, de l'environnement familial (17)... La mise en place du microbiote intestinal des enfants vivants dans les pays développés est perturbée du fait d'une hygiène excessive et d'une consommation fréquente d'antibiotiques. La dysbiose intestinale observée chez ces enfants s'accompagne d'une perturbation du système immunitaire et explique en partie l'augmentation de l'incidence des maladies inflammatoires chroniques intestinales et des maladies allergiques (8).

I.6.2 Impact de l'alimentation sur le microbiote intestinal

Au cours des cinquante dernières années, les changements dans l'alimentation des animaux d'élevage, l'utilisation fréquente de pesticides et les changements d'alimentation induits par les préférences des consommateurs ont favorisé la perturbation du microbiote intestinal (44).

I.6.2.1 Régimes alimentaires et modulation du microbiote intestinal

Les fibres alimentaires, les oméga-3 et les antioxydants sont des nutriments essentiels qui favorisent la diversité et le bon fonctionnement du microbiote intestinal. Les fibres alimentaires, ou prébiotiques, interagissent directement avec les bactéries intestinales et stimulent la production de SCFAs, aux propriétés anti-inflammatoires. De la même façon, les oméga-3 favorisent la production d'acides gras à chaînes courtes, la diversité du microbiote et le maintien de l'intégrité de la paroi intestinale. Ils stimulent la production d'eicosanoïdes aux propriétés anti-inflammatoires, limitent la production de médiateurs pro-inflammatoires

et favorisent la dégradation des lipides et l'absorption du glucose. Il en est de même des vitamines et minéraux (44).

Inversement, certains acides gras, contaminants et additifs ont des effets délétères : une consommation excessive d'acides gras saturés et d'oméga-6 diminue la production de SCFAs, augmente la production de lipopolysaccharides et perturbe l'intégrité de la paroi intestinale (44).

1.6.2.1.1 Alimentation occidentale et microbiote

La composition du régime alimentaire en France est éloignée des apports nutritionnels conseillés (ANC) ; en effet, l'apport journalier en fibres n'est que de 20 au lieu de 30g/j comme recommandé car la consommation de céréales complètes, de fruits, de légumes et de légumineuses est insuffisante. Inversement, la consommation de viande rouge et de charcuterie est excessive ; or, une consommation trop élevée de protéines animales stimulent la croissance de bactéries pathogènes au détriment des bactéries bénéfiques. Il en résulte une perturbation du microbiote intestinal ainsi qu'un environnement inflammatoire corrélé à la dysbiose. De plus, les produits d'origine animale ont un rapport oméga-6/oméga-3 compris entre 4 et 12, favorisant un état pro-inflammatoire (44).

Une autre caractéristique du régime occidental est la consommation excessive d'aliments ultra-transformés qui, de par leur composition nutritionnelle et la présence de certains additifs, entraîne une dysbiose intestinale, et donc une augmentation de la perméabilité intestinale ainsi qu'une activation excessive des cellules immunitaires (44).

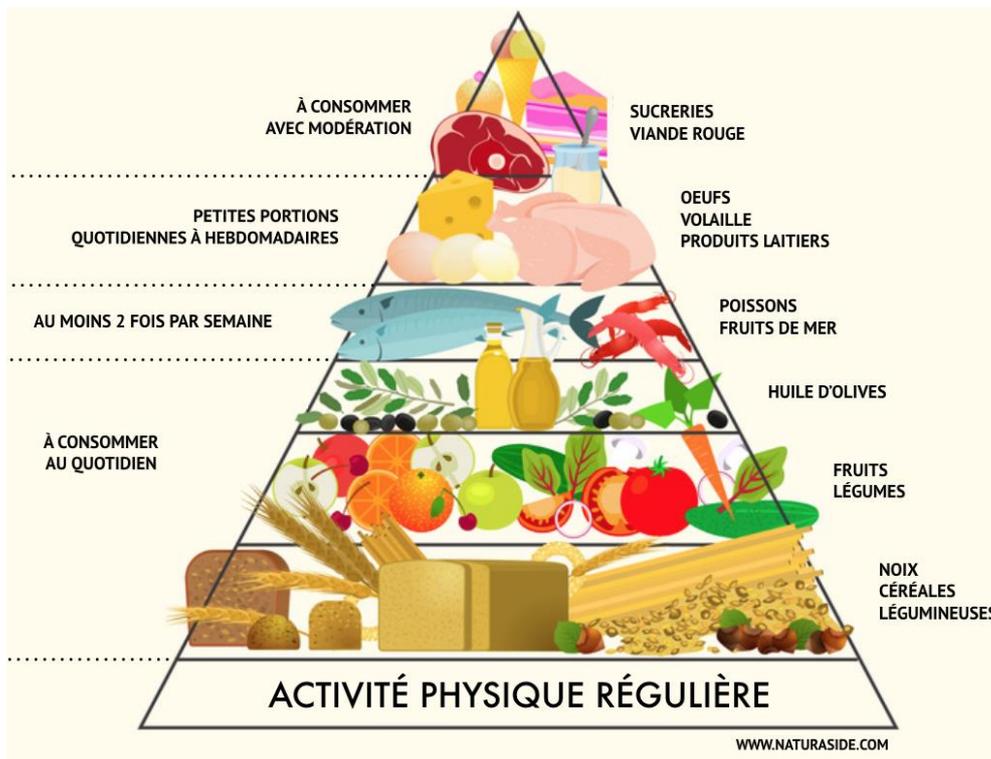
Une alimentation riche en graisses et protéines animales favorise le genre *Bacteroides*, qui est augmenté chez les patients obèses et les patients souffrant de troubles métaboliques tandis

qu'une alimentation riche en hydrates de carbone privilégie plutôt le développement des *Prevotella* (43).

1.6.2.1.2 Le régime méditerranéen, allié d'un microbiote intestinal riche et diversifié

Le type d'alimentation qui semble être le plus bénéfique pour notre microbiote intestinal et pour notre santé est le régime dit « méditerranéen » (45). Ce régime se caractérise par une alimentation riche en fruits et légumes de saison, en huile d'olive, en poisson et une faible consommation de viande rouge, de produits laitiers et d'acides gras saturés. Les sujets adhérents à l'alimentation méditerranéenne ont un microbiote intestinal riche et diversifié, bien plus que ceux adoptant un régime occidental. Les études montrant les bienfaits du régime méditerranéen sont nombreuses ; l'une d'entre elle a comparé le microbiote intestinal de 612 sujets âgés non ou pré-fragiles avant et après un an d'alimentation méditerranéenne. L'adhésion à ce régime était associée à une modification du microbiote intestinal ainsi qu'à une diminution des marqueurs de fragilité, une amélioration des fonctions cognitives et une diminution des marqueurs inflammatoires. Ces résultats sont entre autres expliqués par une augmentation de la production d'acides gras à chaînes courtes ainsi qu'une diminution de la production de p-cresols, d'éthanol et de dioxyde de carbone (45,46).

Figure 8 - La pyramide alimentaire du régime méditerranéen (45)



1.6.2.1.3 Aliments fermentés

Depuis des millénaires et dans tous les pays du monde, notre régime alimentaire comprend une famille d'aliments particuliers : les aliments fermentés. Ces aliments « vivants », façonnés par des micro-organismes, ont des caractéristiques microbiologiques, biochimiques et physico-chimiques très différentes de la matière première dont ils sont issus. Parmi les nombreux aliments fermentés consommés à travers le monde, nous pouvons citer les yaourts, les fromages, le kéfir, la choucroute, les olives, la bière, le vin, les salaisons, le tofu, le kombucha, le kimchi, etc. Ils constituent une part importante de nos apports en macro et micronutriments puisqu'environ un quart des protéines alimentaires et un tiers de nos lipides sont apportés par ce biais (47).

Elie Metchnikoff est le premier à avoir émis l'hypothèse selon laquelle les produits fermentés sont bénéfiques pour la santé. Après avoir observé que des paysans bulgares, grands

consommateurs de laits fermentés, avaient une espérance de vie supérieure à la moyenne, il a supposé que les lactobacilles présentes dans les laits fermentés pouvaient réduire ou altérer la production de métabolites nocifs par les bactéries du colon et prolonger ainsi l'espérance de vie. Les aliments fermentés sont en effet composés de lactobacilles et d'antioxydants, ces derniers étant plutôt retrouvés dans les produits fermentés issus du lait, des céréales, des fruits et légumes, du poisson et de la viande (47).

Depuis l'époque de Metchnikoff, les études concernant l'effet bénéfique des aliments fermentés se sont multipliées. Ces produits sont neutres vis-à-vis des pathologies métaboliques, à l'exception des produits laitiers fermentés qui semblent réduire le risque de développer un diabète de type 2. Concernant la colopathie fonctionnelle, il a été observé une réduction des ballonnements et des troubles du transit chez des patients ayant consommés des laits fermentés. Concernant les cancers, l'effet des aliments fermentés est considéré comme neutre, cependant, le nombre d'études sur le sujet reste limité (47).

1.6.2.2 Polluants alimentaires

Nous sommes quotidiennement exposés à de nombreux contaminants chimiques environnementaux et alimentaires (métaux lourds, pesticides, plastiques, polluants organiques, nanoparticules, additifs alimentaires, produits néoformés...) qui perturbent le microbiote intestinal favorisant, ainsi, l'apparition de nombreuses pathologies chroniques (40).

Les traitements thermiques des aliments peuvent modifier la richesse du microbiote intestinal ; *in vitro*, les amines aromatiques polycycliques et le benzopyrène générés par des traitements thermiques tels que le barbecue, le grill, les procédés de fumage, modifient les

fonctions du microbiote intestinal humain avec une possible perturbation de l'homéostasie intestinale (40).

Les émulsifiants, comme le polysorbate 80 ou la carboxyméthylcellulose, utilisés pour améliorer la texture et augmenter la conservation des aliments transformés, perturbent le microbiote intestinal, ce qui favorise une inflammation intestinale chronique et donc le développement de colites chroniques et de syndromes métaboliques (40).

De façon générale, les additifs alimentaires, les édulcorants artificiels, les colorants et notamment les nanoparticules perturbent la physiologie intestinale et le microbiote (40).

Les emballages peuvent également être source de contamination : le bisphénol A, contaminant chimique contenu dans les emballages, interdit en France en 2015, provoque, dans des modèles *in vitro*, une dysbiose intestinale. Il en est de même des microparticules de plastique qui ont été retrouvées dans des fèces humaines, démontrant l'exposition du système digestif et de son microbiote. Cela est confirmé par une étude réalisée chez la souris montrant que l'ingestion de microparticules de plastique induit une dysbiose, une diminution de la synthèse de mucus et un dérèglement du métabolisme lipidique hépatique (40).

I.6.3 Impact des polluants environnementaux sur le microbiote intestinal

De nombreux polluants présents dans l'environnement sont source de dysbiose intestinale.

I.6.3.1 Métaux lourds

I.6.3.1.1 Arsenic

L'arsenic est un métalloïde toxique carcinogène de classe 1 pour l'homme. Ce composé toxique est fréquemment retrouvé dans les poissons, les crustacés, le riz, les légumes... et dans certaines eaux de consommation. Les microbiotes intestinaux humains et murins sont

capables de métaboliser l'arsenic, les capacités métaboliques étant spécifiques à certains micro-organismes. Une altération du microbiote intestinal de souris a été constatée suite à l'ingestion d'arsenic. De même, le microbiote intestinal pourrait exacerber la toxicité de l'arsenic et favoriser directement ou indirectement le développement de pathologies (40).

1.6.3.1.2 Le plomb

Le plomb est un autre composé toxique environnemental à l'origine de nombreuses pathologies. L'exposition chronique au plomb entraîne une perturbation de la diversité du microbiote intestinal avec en particulier une diminution des bactéries appartenant aux genres *Ruminococcus* et *Lachnospiracea*. Certaines bactéries intestinales possèdent des capacités à séquestrer le plomb tandis que d'autres peuvent avoir des rôles protecteurs lorsqu'elles sont administrées en tant que probiotiques (40).

De nombreux autres métaux lourds induisent une perturbation du microbiote intestinal, favorisant ainsi, directement ou indirectement, l'apparition de pathologies chroniques telles que l'obésité et le diabète de type 2 (40).

1.6.3.2 Polluants organiques

Les dioxines, les polychlorobiphényles, les retardateurs de flammes bromés, les pesticides et les hydrocarbures aromatiques polycycliques sont des composés issus de l'activité humaine retrouvés dans de nombreux écosystèmes. Ils peuvent se retrouver dans notre alimentation et entrer en contact avec notre microbiote intestinal. La 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-para-dioxine ou « dioxine de Seveso » est la plus toxique. Elle induit une altération de la circulation entérohépatique, du métabolisme des acides biliaires, et du microbiote intestinal. Les retardateurs de flamme bromés quant à eux, sont des mélanges de produits chimiques ajoutés

à différents produits pour les rendre moins inflammables. Des études réalisées *in vitro* ont montré que ces composés chimiques diminuaient la diversité du microbiote intestinal et altéraient les fonctions métaboliques assurées par celui-ci. De même, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, tels que le benzopyrène, modifient l'abondance des *Verrucomicrobia*, des *Bacteroidetes* et d'autres Phyla plus rares. *In vitro*, il a été mis en évidence une perturbation du métabolisme des composés aromatiques, de la synthèse des parois, du métabolisme des vitamines et cofacteurs, de la réparation et de la réplication de l'ADN (40)...

Ces différents polluants environnementaux perturbent le microbiote intestinal, ce qui entraîne une inflammation chronique de bas grade et, *in fine*, favorise directement ou indirectement l'apparition de diverses pathologies chroniques (40).

I.6.4 Médicaments

De nombreux médicaments sont susceptibles de perturber la composition du microbiote intestinal. Parmi ces médicaments, on peut citer les antibiotiques, les antiviraux et les antifongiques. Près d'un quart des médicaments n'appartenant pas à la famille des anti-infectieux sont susceptibles de provoquer une dysbiose intestinale (48).

I.6.4.1 Antibiotiques

Les antibiotiques, d'autant plus s'ils sont à large spectre, perturbent l'équilibre du microbiote intestinal et peuvent être à l'origine d'une diarrhée plus ou moins sévère. La dysbiose induite favorise la prolifération de bactéries pathogènes telles que *Clostridium difficile*, potentiellement responsable de colites sévères. La dysbiose s'installe souvent dès l'introduction de l'antibiothérapie et persiste plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

Elle peut être prévenue par la prise de probiotiques : *Lactobacillus casei* variété *ramnosus*, *Bacillus bifidus*, *Saccharomyces boulardii* (49)...

I.6.4.2 Inhibiteurs de pompe à protons (IPP)

Les IPP, en inhibant l'enzyme H⁺/K⁺ au niveau gastrique, diminuent de façon importante la sécrétion acide. Il en résulte une augmentation du pH gastrique qui favorise la colonisation bactérienne du tractus gastro-intestinal. Une semaine à un mois après l'introduction d'un IPP, une dysbiose significative peut être observée, caractérisée par une augmentation des bactéries des familles Streptococcaceae (*Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*), Micrococcaceae (*genus Rothia*) et de *Lactobacillus salivarius*. A l'inverse, il a été constaté une diminution des bactéries appartenant à la famille des Clostridiaceae. Cette dysbiose pourrait favoriser la colonisation par *Clostridium difficile* et l'apparition de colites inflammatoires (48).

I.6.4.3 Metformine

De même, deux à quatre semaines après l'introduction de metformine, une dysbiose significative, caractérisée par une augmentation d'*Escherichia coli* et une diminution d'*Intestinibacter* peut être observée. Ce médicament altère la circulation entérohépatique des acides biliaires impliqués dans la régulation du microbiote intestinal. Ce déséquilibre expliquerait la présence d'effets indésirables digestifs à type de diarrhée et de douleurs abdominales chez 30% des patients (48).

I.6.4.4 Anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) perturbent la vascularisation intestinale et modifient les marqueurs inflammatoires, impactant ainsi le microbiote de l'intestin grêle. De même, l'administration de *Lactobacillus acidophilus* et de *Bifidobacterium adolescentis* inhibe

la formation d'ulcère iléal, ce qui suggère que la composition du microbiote intestinal interviendrait dans la formation des lésions induites par les AINS (48).

D'autres médicaments tels que les statines, les opioïdes, les inhibiteurs calciques, les hormones thyroïdiennes et les antimétabolites seraient également à l'origine d'une dysbiose intestinale. Cette dysbiose est réversible à l'arrêt du traitement ; il est donc recommandé de limiter l'utilisation abusive des IPP, des AINS, des anti-infectieux... D'autre part, l'administration de prébiotiques ou de probiotiques pourrait être intéressante afin de corriger la dysbiose induite par ces médicaments (48).

Enfin, la composition du microbiote intestinal semble influencer sur la réponse aux traitements. Des études supplémentaires semblent nécessaires afin de mieux caractériser les interactions entre microbiote intestinal et médicaments.

Au total, les changements dans nos modes de vie constatés ces dernières années ont entraîné une perturbation, en particulier un appauvrissement du microbiote intestinal. Parallèlement, on a pu observer une augmentation de l'incidence des maladies liées à un dysfonctionnement du système immunitaire telles que les maladies métaboliques, les allergies, les maladies inflammatoires mais aussi les maladies neurodégénératives, psychiatriques et les cancers. L'avènement des techniques de séquençage à haut débit a permis de montrer le rôle de la dysbiose intestinale dans l'inflammation systémique et la genèse de nombreuses pathologies métaboliques et inflammatoires. Il en découle le développement de thérapeutiques visant à corriger la composition du microbiote intestinal : prébiotiques, probiotiques, symbiotiques, postbiotiques, transplantation de matières fécales...

II. Microbiote intestinal : relation avec l'inflammation, implications en pathologies humaines et thérapeutiques

II.1 Microbiote intestinal et inflammation systémique

Le microbiote intestinal intervient dans la physiopathologie de nombreuses maladies inflammatoires. Les anomalies du microbiote intestinal à l'origine d'une inflammation intestinale puis systémique peuvent être de différentes natures : dysbiose intestinale, perte de diversité des espèces bactériennes et translocation bactérienne. Il en résulte une diminution de la synthèse de métabolites anti-inflammatoires et une augmentation de celle de métabolites pro-inflammatoires (50).

II.1.1 Dysbiose intestinale et inflammation systémique

La dysbiose intestinale est un déséquilibre de la flore intestinale caractérisé par, la prédominance d'un groupe phylogénétique avec en général une modification du rapport *Firmicutes/Bacteroidetes*, la diminution d'une partie des espèces ou la présence d'une espèce pathogène. La diversité des espèces bactériennes est souvent diminuée dans les pathologies où une dysbiose est présente comme dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et dans certaines maladies métaboliques (50).

Cette dysbiose, constatée dans de nombreuses pathologies, va, entre autres conséquences, perturber la synthèse d'acides gras à chaînes courtes aux propriétés anti-inflammatoires et rompre l'équilibre entre cellules effectrices et régulatrices.

II.1.1.1 Dysbiose intestinale et acides gras à chaînes courtes (SCFAs)

Les *Bacteroidetes* et les *Firmicutes*, qui représentent 90% du microbiote intestinal, sont de grands producteurs de SCFAs (51). Il en est de même des genres *Prevotella*, *Akkermansia*, *Faecalibacterium* et *Ruminococcus* (52). Ces acides gras sont produits par fermentation anaérobie de fibres indigestibles (51) ; ce sont des acides organiques saturés aliphatiques

composés de un à six atomes de carbone. Plus de 95% des SCFAs sont l'acétate, le propionate et le butyrate (53). Comme mentionné précédemment, l'acétate et le propionate sont produits principalement par les *Bacteroides* tandis que les *Firmicutes* produisent majoritairement du butyrate (54).

Les SCFAs ont de multiples fonctions : ils constituent une source d'énergie pour les colonocytes, ils sont impliqués dans la régulation des métabolismes lipidique et glucidique et sont utilisés par certains organes comme substrats ou molécules de signal (55). Le butyrate a des effets anti-inflammatoires, maintient l'intégrité de la barrière épithéliale et protège contre les colites (52). Le rôle anti-inflammatoire du butyrate passe, entre autres, par l'inhibition des histones désacétylases, ce qui permet l'expression de FOXP3 et donc la différenciation des lymphocytes T régulateurs (56).

En cas de dysbiose, la production de SCFAs est perturbée, il en résulte une inflammation locale qui devient, par la suite, systémique.

II.1.1.2 Dysbiose intestinale et réponses immunitaires

Les interactions entre microbiote intestinal et réponses immunitaires ont fait l'objet de nombreuses études. En effet, comme expliqué précédemment, certaines espèces bactériennes peuvent influencer le système immunitaire en l'orientant vers des réponses effectrices ou au contraire régulatrices. Les espèces de *Clostridium* des clusters IV et XIVa par exemple, induisent des lymphocytes T régulateurs CD4⁺ FoxP3⁺ et stimulent la production de médiateurs anti-inflammatoires tels que l'IL-10 par les lymphocytes Treg et le TGF- β et l'enzyme indoleamine 2,3-dioxygénase par les cellules épithéliales du colon. A l'inverse, *Candidatus arthromitus* et la bactérie segmentée filamenteuse induisent l'activation des lymphocytes T CD4⁺ effecteurs de type Th17, sécréteurs de cytokines pro-inflammatoires qui

maintient une inflammation systémique de bas grade. Un déséquilibre dans ces bactéries va favoriser les réponses effectrices aux dépens des réponses régulatrices (43).

II.1.2 Dysbiose intestinale, translocation bactérienne et inflammation systémique

La translocation bactérienne, définie par le passage de bactéries ou d'éléments bactériens du tube digestif vers la circulation sanguine, est présente à l'état physiologique. L'augmentation de la perméabilité intestinale induite par la dysbiose intestinale favorise la translocation bactérienne. Cette translocation bactérienne excessive est pourvoyeuse de micro-inflammation via l'activation de voies pro-inflammatoires, notamment celle du *Nuclear Factor kappa B* (NFkB) et des *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK). Parmi les métabolites bactériens transloqués de la lumière intestinale vers la circulation sanguine, le lipopolysaccharide (LPS) ou endotoxine est un constituant de la paroi externe des bacilles Gram négatif qui serait libéré par les bactéries du tube digestif dans certaines conditions pathologiques et transloqué dans les capillaires intestinaux par la voie des TLR4 puis transporté dans différents organes. Il stimulerait la production de cytokines pro-inflammatoires par liaison au CD14 des cellules immunitaires. Cette translocation bactérienne anormale pourrait donc être responsable d'une activation immunitaire avec micro-inflammation (50).

II.2 Microbiote intestinal et pathologies humaines

Ces dernières années, de multiples études ont montré que la composition du microbiote intestinal augmenterait le risque de développer des maladies inflammatoires et métaboliques, cependant, les mécanismes exacts ne sont pas complètement élucidés.

II.2.1 Microbiote intestinal et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Les MICI regroupent deux entités : la Maladie de Crohn (MC) et la Rectocolite Hémorragique (RCH). Ces maladies, évoluant par poussées entrecoupées de périodes de rémission, se caractérisent par des douleurs abdominales, de la diarrhée parfois sanglante, une perte de poids (10)...

Il s'agit de maladies multifactorielles dont la pathogénie n'est pas complètement élucidée. Ces maladies résultent, chez des patients génétiquement prédisposés, d'une activation inappropriée du système immunitaire muqueux, activation déclenchée par les bactéries intestinales. En effet, de nombreuses études ont mis en évidence une perturbation du microbiote intestinal dans les MICI ; ce sont les premières pathologies inflammatoires au cours desquelles une dysbiose intestinale a été décrite. La dysbiose est présente dès le début de la maladie, avant tout traitement mais, aussi, chez des patients en rémission ; cette dysbiose n'est donc pas une simple conséquence de l'état inflammatoire chronique mais elle exerce un rôle pathogène (10).

Plusieurs études comparant le microbiote intestinal de patients atteints de MICI avec celui de sujets sains ont montré, chez les patients atteints de MICI, une forte instabilité du microbiote au cours du temps, 30% de bactéries inhabituelles, une diminution de la biodiversité aux

dépend des *Firmicutes* et une augmentation de la concentration des bactéries sur la muqueuse (10). Ont également été constatés un déficit en *F. prausnitzii*, un déficit en bactéries du groupe *C. leptum*, une augmentation d'*E. coli* AIEC ou *Mycobacterium avium paratuberculosis* (57,58). *F. prausnitzii* étant impliqué dans la déconjugaison des acides biliaires, on observe, dans les MICI, une perturbation du métabolisme des acides biliaires. Ces derniers étant des molécules de signalisation et des carcinogènes, la perturbation de leur métabolisme pourrait avoir un effet pro-inflammatoire et pro-carcinogène. Ce déficit en *F. prausnitzii* est plus marqué chez les patients en poussée par rapport à ceux en rémission ; une dysbiose plus marquée pourrait donc être prédictive de rechute (10).

La dysbiose est également prédictive d'une réponse ou non aux traitements ; une étude a en effet montré que la dysbiose est un facteur prédictif de rechute après arrêt du traitement par infliximab ; la quantité de bactéries appartenant aux groupes *Clostridium coccoïdes* et *Bacteroides* ainsi que *F. prausnitzii* permettrait de discriminer les patients qui resteront en rémission des futurs rechuteurs (59).

II.2.2 Microbiote intestinal et obésité

L'obésité, définie par un IMC $>30\text{kg/m}^2$ est une maladie dont la prévalence a beaucoup augmenté ces dernières années. Plusieurs études ont montré que le microbiote intestinal est impliqué dans cette maladie puisqu'il intervient dans l'absorption des glucides et des lipides et régule le stockage des graisses. Il induit en effet la lipogenèse hépatique et le stockage des triglycérides dans les adipocytes (60). Une étude réalisée sur des souris a montré que le microbiote intestinal de souris obèses était enrichi en *Firmicutes* et appauvri en *Bacteroidetes* et que le transfert de microbiote de souris obèses à des souris axéniques entraînait une augmentation de l'extraction énergétique des aliments ingérés plus importante que le

transfert de microbiote de souris minces. Des observations similaires ont été constatées chez l'homme (60,61). Cela permet de comprendre pourquoi nous ne sommes pas tous égaux face à la prise de poids et pourquoi certaines personnes ont tendance à grossir même avec une alimentation équilibrée. De plus, il a été montré que les personnes obèses avec un microbiote diversifié auront plus de chances de perdre du poids lors d'un régime que celles avec un microbiote plus pauvre (62).

II.2.3 Microbiote intestinal et cancers

De plus en plus d'études montrent que la composition du microbiote intestinal augmente le risque de développer des cancers, en particulier des cancers colorectaux. Une étude a en effet montré que les zones du colon cancéreuses étaient appauvries en *Firmicutes* et enrichies en *Bacteroidetes* et en *Coriobacteriaceae* comparativement aux zones saines (63). Certaines toxines produites par les bactéries ont un effet direct sur la carcinogénèse colique et certaines souches d'*Escherichia coli* produisent des cassures double brin de l'ADN et une instabilité génétique au sein des cellules épithéliales intestinales (64).

La composition du microbiote intestinal a également un effet sur la réponse aux traitements anticancéreux ; c'est en particulier le cas pour l'immunothérapie utilisée dans le traitement du mélanome (65). Ce constat est illustré par une étude française réalisée sur des souris qui a montré que le traitement par ipilimumab n'est pas efficace lorsque la flore intestinale est dépourvue de *Bacteroides thetaiotaomicron* et de *Bacteroides fragilis* et que la colonisation intestinale par gavage des souris avec *Bacteroides fragilis* permet de rétablir l'efficacité de l'immunothérapie (65,66). Il a également été montré que ces deux bactéries réduisent l'incidence des colites inflammatoires auto-immunes, complication fréquente de l'immunothérapie. Cette étude suggère que l'on pourrait proposer aux patients ayant une

dysbiose intestinale un traitement préalable par probiotique ou transplantation de microbiote fécal, cependant, des études supplémentaires sont nécessaires (65).

II.2.4 Microbiote intestinal et troubles neuro-développementaux

L'autisme est un trouble neuro-développemental qui se manifeste dès les premières années de vie par des troubles de la communication et des interactions sociales. Plusieurs études ont suggéré l'existence d'un lien entre microbiote intestinal et autisme. En 2013, des chercheurs américains ont montré que le microbiote intestinal de souris avec troubles autistiques était appauvri en *B. fragilis* comparativement au groupe contrôle et que l'administration de cette souche a permis une amélioration des troubles psychomoteurs liés à l'anxiété ainsi qu'une amélioration de la communication (67). Une autre étude réalisée chez des enfants autistes a montré que les selles de ces enfants étaient appauvries en *Akkermansia muciniphila* et en *Bifidobacterium spp* (68). Ces résultats ouvrent des perspectives thérapeutiques à explorer. A l'avenir, il pourrait être intéressant de compléter ces enfants avec des probiotiques, voire de proposer des transplantations de microbiote fécal.

II.2.5 Microbiote intestinal et neurologie

La dysbiose intestinale favorise également le développement de pathologies neurologiques. Plusieurs études ont par exemple montré l'existence d'une dysbiose intestinale en cas de Maladie de Parkinson ; certaines espèces bactériennes sont augmentées alors que d'autres sont diminuées et la sévérité de la maladie semblerait corrélée à l'importance de cette dysbiose. La dysbiose favoriserait le développement de la maladie via les processus suivants : promotion de l'inflammation, augmentation de la perméabilité épithéliale, perturbation de l'absorption des traitements dopaminergiques (69)...

Dans la maladie d'Alzheimer, des données suggèrent que la composition du microbiote intestinal agirait sur l'apparition et la progression de la maladie. En effet, dans une étude réalisée sur modèle murin, il a été constaté une dysbiose intestinale chez des souris atteintes de maladie d'Alzheimer comparativement aux souris saines. A l'avenir, la signature microbienne du microbiote intestinal pourrait donc constituer un nouveau biomarqueur prédictif de la maladie et une nouvelle cible thérapeutique (69).

II.2.6 Microbiote intestinal et pathologies rhumatismales

Les maladies inflammatoires chroniques rhumatismales sont multifactorielles et résultent d'une interaction entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. Cependant, la physiopathologie n'est à ce jour pas complètement élucidée et le microbiote intestinal pourrait être impliqué dans la pathogénie de ces maladies.

Les relations entre microbiote intestinal et inflammation articulaire, mises en évidence dans des modèles murins d'arthrite, restent encore peu explorées chez l'Homme. De même, des études ont révélé l'existence de perturbations significatives du microbiote intestinal chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite, de rhumatisme psoriasique avec des différences selon les pathologies et les études (43).

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), une étude a retrouvé un enrichissement en *Prevotella copri* dans les PR débutantes par rapport aux PR établies et traitées et aux témoins, ainsi qu'une diminution des *Bacteroides*. *Prevotella copri* exercerait des effets pro-inflammatoires, à l'origine de la symptomatologie (70). Une autre étude de plus grande ampleur portant sur des patients chinois atteints de PR a montré que le microbiote intestinal était enrichi en plusieurs espèces de bactéries à Gram positif (*Clostridium*,

Ruminococcus, Lactobacillus) et appauvrit en bactéries à Gram négatif (*Haemophilus* et *Firmicutes*) (71).

Concernant les patients atteints de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite, il a été constaté une réduction de la diversité du microbiote intestinal comparable aux MICI avec une diminution des genres bactériens appartenant au phylum des *Firmicutes* à savoir *Coprococcus, Ruminococcus, Pseudobutyrvibrio* et au phylum des *Verrucomicrobia* avec une diminution d'*Akkermansia* (43,72–74).

II.2.7 Microbiote intestinal et pathologies cardiovasculaires

Bien que le microbiote intestinal soit éloigné du cœur, de nombreuses études ont montré que, lorsqu'il est perturbé, il est impliqué dans la pathogénie des maladies cardiovasculaires via la production de différents métabolites (1).

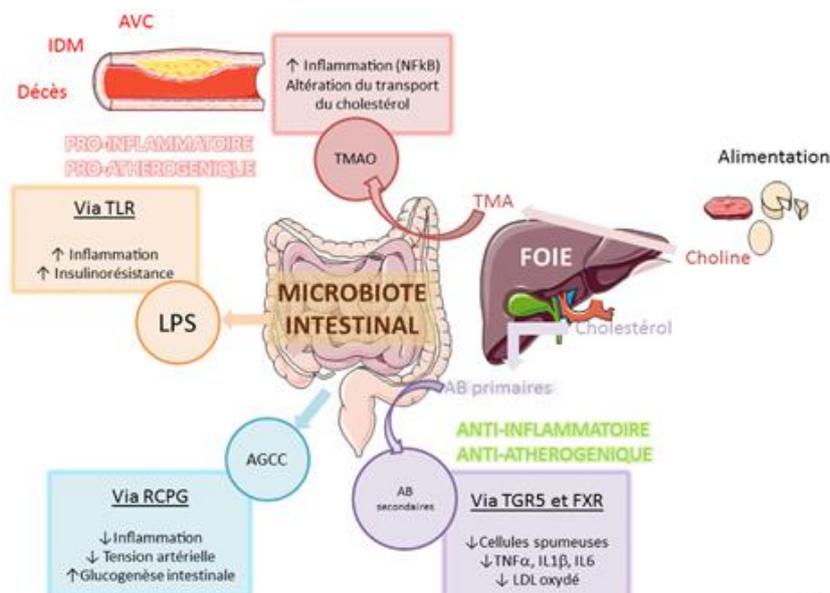
II.2.7.1 Métabolites impliqués dans la physiopathologie des maladies cardiovasculaires

La phosphatidylcholine, présente en abondance dans la viande rouge, les œufs et le fromage, est transformée en triméthylamine (TMA) par le microbiote intestinal. La TMA est absorbée dans la circulation sanguine puis transformée dans le foie en triméthylamine N-Oxide (TMAO) (1). Des études réalisées sur modèle murin ont montré que les souris ayant un microbiote produisant de forte concentration de TMAO développaient plus d'athérome. De même, après un traitement antibiotique, le taux de TMAO diminuait tout comme la formation d'athérome (75). Une autre étude réalisée en 2013 sur des patients coronariens a montré qu'une augmentation du taux sanguin de TMAO était associée à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) (76). Le microbiote intestinal métabolise également la L-carnitine en TMAO, les taux sanguins de L-carnitine étant associés au risque d'accidents cardiovasculaires (77,78).

Les acides biliaires, synthétisés par le foie puis métabolisés par le microbiote intestinal, ont un effet protecteur et limitent la formation des plaques d'athérome ; ils exercent des fonctions anti-inflammatoires et anti-athérogéniques via les récepteurs FXR (récepteur nucléaire) et TGR5 (récepteur membranaire). L'activation du TGR5 réduit la sécrétion macrophagique de TNF α en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α , l'IL-1 β et l'IL-6 (79,80).

Les acides gras à chaînes courtes produits par le microbiote intestinal agissent sur les cellules endothéliales et les leucocytes via les récepteurs couplés à la protéine G et l'inhibition de l'histone désacétylase. Il existe très peu d'études sur le rôle des SCFAs dans les maladies cardiovasculaires ; l'une de ces études a montré que l'injection d'inhibiteurs d'histones désacétylases et de butyrate permettait de réduire la taille d'un infarctus cérébral (81).

Figure 9 – Implication des métabolites du microbiote intestinal dans les maladies cardiovasculaires et métaboliques (1).



AB : Acide Biliaire ; AGCC : Acide Gras à Chaînes Courtes ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; FXR : Farnesoid X Receptor ; IDM : Infarctus du myocarde ; LPS : lipopolysaccharide ; RCPG : Récepteur Couplé à la Protéine G ; TLR : Toll-Like Receptor ; TMAO : Triméthylamine N-oxide

II.2.7.2 Dysbiose intestinale et pathologies cardiovasculaires

Ces dernières années, plusieurs études se sont intéressées au lien entre microbiote intestinal et athérome ; l'une d'entre elles a mis en évidence des déséquilibres importants dans la composition du microbiote intestinal de patients atteints d'athérome carotidien sténosant comparé à des sujets sains. Il existait, chez les patients ayant fait un AVC, une prédominance pour le genre *Colinsella* tandis que le microbiote des sujets sains était enrichi en *Roseburia* et *Eubacterium*. Le microbiote des patients ayant fait un AVC synthétisait davantage de peptidoglycanes pro-inflammatoires et d'acides gras libres oxydants. Inversement, le microbiote des sujets sains était enrichi en bactéries productrices de lipides solubles anti-inflammatoires et anti-oxydants (82). De même, des études réalisées sur modèle murin ont montré que la transplantation de selles de coronariens favorisait le développement des plaques d'athérome (75). Inversement, la transplantation de lactobacilles permettait une diminution de la taille des infarctus du myocarde et une amélioration de la fonction cardiaque (83).

II.2.8 Microbiote intestinal et allergies

Depuis cinquante ans, on observe, dans les pays développés, une augmentation de la prévalence des allergies, augmentation qui ne peut pas être expliquée par la génétique seule. En effet, la modification de notre régime alimentaire, la diminution de la taille des familles, la pollution, la consommation d'antibiotiques, de tabac, le stress, une hygiène excessive... favorisent l'apparition des allergies (14). L'existence d'un lien entre allergie et perturbation du microbiote intestinal est suggéré par des études épidémiologiques ; plusieurs études ont en effet montré que le microbiote des enfants souffrant d'allergie était moins diversifié que celui des enfants non allergiques (4). Certaines souches bactériennes comme *Clostridium difficile*

prédisposent les patients à développer des allergies cutanées. Inversement, la diminution de souches telles que *Lactobacillus* et *Bifidobacteria* favorise l'apparition des allergies (4,84).

Plusieurs études réalisées sur des souris ont renforcé l'idée selon laquelle il existe un lien entre dysbiose intestinale et allergies : des souris dont le microbiote intestinal produisait beaucoup de propionate étaient moins sensibles aux allergies pulmonaires causées par les acariens. Inversement, les souris nourries avec peu de fibres avaient un microbiote intestinal produisant peu d'acides gras à chaînes courtes et étaient plus sujettes aux allergies pulmonaires (85). L'augmentation des allergies dans les pays développés pourrait, en partie, s'expliquer par une diminution de la consommation de fibres qui s'accompagne d'un appauvrissement du microbiote intestinal et d'une diminution de la production d'acides gras à chaînes courtes (4).

Une autre étude a montré que les souris axéniques présentaient une hypersensibilité aux allergènes, hypersensibilité qui disparaissait lorsque l'on réintroduisait un microbiote dans leurs intestins (86). De plus, les bactéries commensales induisent un tonus inflammatoire physiologique qui inhibe les réponses immunitaires à l'origine des allergies. Une souris axénique, dépourvue de microbiote n'a pas ce tonus inflammatoire et développe des réponses allergiques de type 2 disproportionnées (87).

Il existe cependant de nombreuses discordances entre les études en ce qui concerne les relations entre pathologies et micro-organismes impliqués. Ces associations doivent être confirmées par des études de grandes cohortes (8).

II.3 Microbiote intestinal et thérapeutiques

II.3.1 Prébiotiques, probiotiques, symbiotiques, postbiotiques

Au début du XXème siècle, les travaux de Metchnikoff, cités plus haut, en montrant un effet bénéfique sur la santé des laits fermentés et en particulier des bactéries lactiques, sont considérés comme pionniers dans l'histoire des probiotiques (8).

II.3.1.1 Définitions

II.3.1.1.1 Probiotiques

La définition des probiotiques la plus connue est celle proposée par le groupe d'experts réuni par l'International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics en 2014. Les probiotiques sont des micro-organismes vivants, non pathogènes, qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité suffisante, impactent positivement la santé de l'hôte. On distingue les probiotiques traditionnels des probiotiques dits « de nouvelle génération » (PNG). Les PNG ont un spectre non seulement prophylactique mais aussi thérapeutique. Contrairement aux probiotiques traditionnels, ils vont plutôt être utilisés chez des patients et non pas seulement chez des personnes saines. Ainsi, les PNG doivent être considérés comme des médicaments (88). Les bactéries les plus utilisées comme probiotiques sont des bactéries à Gram positif appartenant aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, mais aussi des souches appartenant aux streptocoques, entérocoques, des bactéries à Gram négatif comme *Escherichia coli* et des levures comme *Saccharomyces boulardii* (8).

II.3.1.1.2 Prébiotiques

Les prébiotiques sont des substances utilisées par les microorganismes aux effets bénéfiques pour la santé (89). Il s'agit de molécules indigestibles mais fermentescibles qui affectent de façon bénéfique l'hôte en stimulant de façon sélective la croissance et/ou l'activité d'une ou de plusieurs espèces bactériennes dans le colon (8). Ils sont naturellement présents dans le lait maternel et dans l'alimentation végétarienne mais ils sont également synthétisés par l'industrie pharmaceutique. La supplémentation en prébiotiques peut être directe ou indirecte en modifiant l'alimentation (90).

II.3.1.1.3 Symbiotiques

Les symbiotiques sont un mélange de probiotiques et de prébiotiques qui vont favoriser la survie et l'activité de bactéries à effet probiotique, en particulier les *lactobacilles* et les *bifidobactéries* (8).

II.3.1.1.4 Postbiotiques

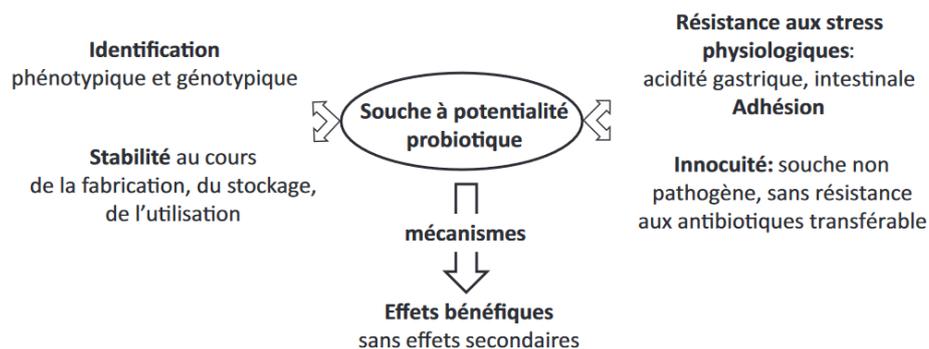
Les postbiotiques sont des microorganismes inactivés et/ou des composants des microorganismes ayant des effets bénéfiques sur la santé de l'Homme ; il s'agit par exemple des lysats de microorganismes, des microorganismes inactivés par la chaleur et des métabolites microbiens (89).

II.3.1.2 Caractéristiques des souches probiotiques

Les bactéries utilisées comme probiotiques doivent avoir certaines caractéristiques : la souche utilisée doit être identifiée sur les plans phénotypique et génotypique, et caractérisée. La souche doit être stable avant utilisation, elle doit résister aux stress physiologiques tels que le pH acide de l'estomac, les sels biliaires... et elle doit adhérer à la muqueuse intestinale. Bien

évidemment, ces bactéries ne doivent être, ni pathogènes, ni porteuses de gènes de résistance aux antibiotiques. Les probiotiques doivent surtout avoir des effets bénéfiques : normalisation de la perméabilité membranaire, retour à un état de normobiose, régulation négative de la réponse intestinale pro-inflammatoire (8).

Figure 10 - Caractéristiques des souches probiotiques (8)



II.3.1.3 Effets cliniques des probiotiques

Les probiotiques administrés par voie orale interagissent avec la muqueuse intestinale et le tissu lymphoïde associé aux muqueuses où sont localisées plus de 70% des cellules immunitaires (91). Les effets varient en fonction de la souche ; ils peuvent induire la production d'IL-12, d'IL-18 ou de TNF α ou, au contraire, avoir un effet anti-inflammatoire en stimulant la production d'IL-10 et de TGF- β , cytokines qui favorisent la production de lymphocytes Treg (92).

Les probiotiques ont d'abord été utilisés pour traiter les maladies gastro-intestinales et notamment les infections à *C. difficile*. A ce jour, les probiotiques sont utilisés dans de nombreuses pathologies (8).

II.3.1.3.1 Probiotiques en gastro-entérologie

Les infections intestinales, en particulier la diarrhée infectieuse, constituent l'une des premières utilisations des probiotiques. Plusieurs études ont montré l'efficacité des probiotiques dans le traitement de la diarrhée à *rotavirus* avec une diminution de la durée des symptômes (93).

Concernant les MICI, très peu d'études ont évalué le bénéfice des probiotiques. Une étude sur la souche *E. coli Nissle*, mélange VSL-3, a suggéré que l'emploi de cette souche était aussi efficace que le traitement classique pour prévenir les rechutes de RCH inactives ou modérément actives (94). Cependant, à ce jour, le peu d'études réalisées sur les probiotiques dans la prise en charge des MICI ne permet pas de recommander leur utilisation en pratique quotidienne (8).

Les probiotiques sont utilisés depuis plusieurs années dans le Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) ; ils permettraient en effet une amélioration des symptômes (95,96) avec des résultats variables en fonction du microorganisme utilisé. Cependant, l'effet placebo fréquent dans cette pathologie dont la composante psychique est importante peut surestimer l'effet des probiotiques qui sont, donc, plutôt recommandés en seconde intention (8).

II.3.1.3.2 Probiotiques en allergologie

L'existence d'un lien entre dysbiose intestinale et allergies que nous avons vu précédemment, laisse supposer l'efficacité des probiotiques dans la prise en charge des allergies cutanées, respiratoires, alimentaires... Plusieurs études ont, en effet, suggéré l'efficacité des probiotiques dans la prévention de la dermatite atopique et des allergies respiratoires (97–99). Cependant, il existe des études aux résultats contradictoires, si bien que l'on ne peut pas,

actuellement, recommander l'utilisation des probiotiques pour prévenir le développement des allergies.

II.3.1.3.3 Probiotiques en psychiatrie

L'existence d'un axe intestin-cerveau suggère que les probiotiques pourraient avoir un effet bénéfique dans certaines maladies psychiatriques et neurologiques. Les bifidobactéries et lactobacilles produisent des substances neuro-actives telles que la sérotonine et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) dont des taux bas sont retrouvés dans l'anxiété et la dépression. Une étude réalisée sur des souris a montré que l'ingestion d'une souche de *Bifidobacterium infantis* produisant du tryptophane, précurseur de la sérotonine, s'accompagnait d'une augmentation du taux de sérotonine, suggérant un rôle antidépresseur de cette souche (100).

II.3.1.3.4 Probiotiques en infectiologie

Plusieurs études portant sur l'intérêt des probiotiques dans la prise en charge des infections urinaires récidivantes ont été réalisées ; une étude a en particulier montré que l'administration intra-vaginale de *Lactobacillus crispatus* permettait de diminuer les récurrences d'infections urinaires (101). Cependant, le faible nombre d'études et de patients ne permet pas d'élaborer des recommandations.

Concernant les infections respiratoires, une méta-analyse a montré que les probiotiques pouvaient diminuer le risque de développer une infection ORL et réduisaient la consommation d'antibiotiques. Des effets bénéfiques ont également été rapportés chez les patients souffrant de pneumopathie (102).

II.3.1.4 Effets indésirables des probiotiques

La majorité des souches probiotiques utilisées appartiennent aux genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, classées dans la catégorie des *generally regarded as safe* (GRAS), organismes dénués de pathogénicité. Les probiotiques peuvent, cependant, être à l'origine d'effets secondaires : infections, activités métaboliques délétères, immunostimulation excessive et transferts de gènes (8).

II.3.1.4.1 Risques infectieux

De rares cas d'infections ont été rapportés avec les lactobacilles ; elles concernaient principalement des patients immunodéprimés ou avec comorbidités (103–105). Des cas d'infections ont également été constatés chez des enfants souffrant du Syndrome du grêle court (106) ou atteints de cardiopathie congénitale (107). Les bifidobactéries ont également été associées à des infections chez des patients immunodéprimés (108).

II.3.1.4.2 Transferts de gènes de résistance aux antibiotiques

Les bactéries utilisées comme probiotiques peuvent transférer des gènes de résistance aux antibiotiques aux bactéries commensales du microbiote intestinal. Les entérocoques et les entérobactéries, parfois utilisés comme probiotiques, sont connus pour être des réservoirs de gènes de résistance transférables. Les recommandations actuelles sont donc d'éliminer autant que possible les souches comportant des gènes de résistance aux antibiotiques (8).

A ce jour, les effets à long terme d'une supplémentation en probiotiques ne sont pas documentés mais sont probablement très faibles. De nombreux essais cliniques ont montré un effet bénéfique des probiotiques sur la santé avec cependant des résultats contradictoires expliqués par des différences dans les populations étudiées, des effectifs trop faibles, des

protocoles expérimentaux insuffisants... De plus, les études ne différencient pas les effets des différentes souches. Une autre limite de l'utilisation des probiotiques est leur effet transitoire, puisque l'effet disparaît rapidement après arrêt de la cure. Les recherches sur les probiotiques doivent donc être encouragées en insistant sur les effets spécifiques des souches et sur la sélection des souches appropriées (8).

II.3.2 Transplantation de microbiote fécal

La transplantation de microbiote fécal (TMF) consiste en l'introduction de selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur afin de rééquilibrer la flore altérée de ce dernier (109). La TMF a été utilisée pour la première fois au IV^{ème} siècle par un médecin chinois ; désignée à l'époque sous le terme de « sous jaune », elle permettait de traiter des patients souffrant de diarrhée résistante (110). Cette technique s'est beaucoup développée et a fait l'objet de nombreuses études montrant des résultats encourageants mais limités (109). Contrairement aux prébiotiques, aux probiotiques et aux antibiotiques qui n'entraînent que des modifications temporaires de la flore intestinale, la TMF s'associe plutôt à une implantation à long terme du microbiote du donneur (111).

II.3.2.1 Cadre législatif et contexte réglementaire

En France, le Code de la Santé publique ne prévoit pas de statut particulier concernant le microbiote fécal. Cependant, étant donné qu'il est utilisé à visée curative dans plusieurs pathologies, il est considéré comme un médicament. Celui-ci peut être utilisé dans le cadre législatif et réglementaire applicable aux préparations magistrales et hospitalières ou aux médicaments expérimentaux destinés à un essai clinique (109).

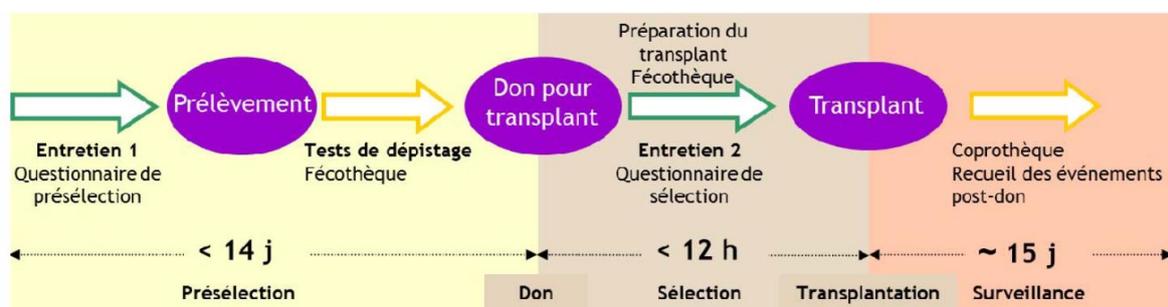
A l'échelle internationale, il existe une hétérogénéité entre les différents pays concernant le statut du microbiote fécal ; les Etats-Unis le considèrent comme un médicament, ce qui n'est pas le cas de certains pays membres de l'Union Européenne (109).

II.3.2.2 Mode d'emploi / Etapes de la TMF

II.3.2.2.1 Don des selles

La TMF débute par le recueil des selles chez un donneur qui peut être anonyme ou être une personne de l'entourage du receveur. A ce jour, il n'existe aucun argument scientifique en faveur d'un don anonyme par rapport à un don dirigé. De même, il n'existe aucun argument en faveur d'un donneur unique dirigé vers un seul receveur ni d'argument en faveur d'un don unique par rapport à des dons « poolés » (109).

Figure 11 - Chronologie (versant "donneur") de la transplantation fécale (en l'absence de congélation)(109)



Afin de limiter le risque de transmission d'agents infectieux, les donneurs sont examinés et doivent remplir plusieurs questionnaires : un questionnaire de présélection et un questionnaire de sélection. L'entretien de présélection est également l'occasion de donner au donneur des recommandations afin de limiter toute contamination jusqu'au jour du don (alimentation, voyage, comportements à risque...) (109).

Tableau 2 - Questionnaire de présélection (items spécifiques au don de selles)(109)

INFORMATIONS	CRITERES DE NON INCLUSION ABSOLUE	CRITERES DE NON INCLUSION « RELATIVE » (à justifier)
Co-morbidités	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Donneur avec une pathologie chronique connue ▪ Antécédent de fièvre typhoïde ▪ Troubles digestifs (diarrhée aiguë ou chronique) dans les 3 mois précédant le don 	Donneurs avec antécédents familiaux : <ul style="list-style-type: none"> - MICI (lien de parenté) - maladies auto-immunes (lien de parenté) - cancer colique (lien de parenté et âge d'apparition)
Traitement médicamenteux	Donneur suivant un traitement curatif au long cours	Donneur traité par anti-infectieux au cours des 3 mois précédant le don ³
Voyages	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Séjour en zone intertropicale au cours des 3 mois précédant le don ▪ Résidence de plusieurs années en zone intertropicale ▪ Hospitalisations à l'étranger de plus de 24h dans les 12 derniers mois (y compris membres de l'entourage du donneur)¹ 	/
Âge	Donneur mineur ²	Donneur âgé (>65 ans) ⁴
Statut pondéral	/	Donneur avec IMC>30 ⁵

1 Afin d'éviter le portage de bactéries multirésistantes

2 En l'absence d'arguments scientifiques, il convient de ne pas inclure les mineurs, en application des principes généraux régissant le don et l'utilisation des éléments et produits du corps humain (art. L. 1241-2 du CSP) et de l'art. L. 1121-7 du CSP applicable dans le cadre des recherches biomédicales

3 Pour des raisons d'efficacité : le microbiote pouvant être altéré

4 Chez le sujet âgé d'une part, le microbiote peut être modifié et d'autre part, le risque de co-morbidités est plus important

5 D'une part, les personnes obèses présentent un microbiote modifié et d'autre part, de premiers résultats précliniques ont montré qu'il est possible de transférer via le microbiote des pathologies telles que l'obésité et le diabète

Etant donné le risque de contamination entre le jour de l'entretien de présélection et le jour effectif du don, un second questionnaire ainsi qu'un entretien médical sont requis immédiatement avant le don (109).

Tableau 3 - Questionnaire de sélection / Evènements depuis la visite de présélection (109)

CRITERES DE NON INCLUSION	INCLUSION SUR LA BASE D'UNE APPRECIATION INDIVIDUELLE
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Episode de diarrhée (>3 selles molles à liquide /j) chez le donneur ou les membres de son entourage ▪ Situations à risque de contamination : <ul style="list-style-type: none"> - Voyage à l'étranger - Contact avec du sang humain (piercing, tatouage, piqûre, plaie, projection, soins dentaires...) - Comportement sexuel à risque - Présence de lésions anales (afin de limiter le risque de transmission du virus du papillome humain et des virus de l'herpès) 	Recherche des évènements suivants : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Consultation médicale (motif) ▪ Maladie contractée (laquelle, date et durée) ▪ Prise de médicaments (lesquels, date de la dernière prise)

Le don doit être caractérisé par des selles moulées avec un examen macroscopique normal (absence d'urine, de sang ou de pus). Le donneur devra systématiquement effectuer un dépistage des maladies transmissibles ainsi qu'un dépistage du cancer colorectal s'il a plus de 50 ans. Si les selles utilisées pour le don sont des selles fraîches, les selles faisant l'objet du dépistage ne sont pas celles administrées au receveur. Dans tous les cas, le délai entre le dépistage et le don ne doit pas dépasser 14 jours afin de limiter le risque de contamination pendant cette période. La congélation permettrait de limiter le risque de transmission d'infection, cependant l'impact de la congélation et de la décongélation sur le microbiote intestinal est à ce jour inconnu (109).

Figure 12 - Pour résumer : profil "idéal" du donneur (109)

- Age : 18-65 ans
- IMC<30
- Absence de pathologies chroniques
- Absence de traitement curatif au long cours
- Absence de prise d'antibiotiques dans les 3 mois précédant le don
- Absence de séjour à l'étranger dans les 3 mois précédant le don
- Absence de résidence de plusieurs années en zone intertropicale
- Absence d'hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois précédant le don
- Absence de troubles digestifs à type de diarrhée aiguë ou chronique dans les 3 mois précédant le don
- Absence d'antécédents de fièvre typhoïde
- Aspect macroscopique normal des selles
- Dépistage négatif d'agents infectieux (cf. liste proposée en annexe 1)

Comme tout don, le don de matières fécales doit être tracé ; une coprothèque doit être réalisée sur les selles émises par le donneur et sur le transplant administré. Ces échantillons doivent être conservés pendant au moins 2 ans à -80°C (109).

II.3.2.2.2 Préparations des selles

Le microbiote étant considéré comme un médicament, la préparation du produit est sous la responsabilité d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) d'un établissement de santé. Les modalités de préparation ne sont pas standardisées mais sont sous la responsabilité de la PUI (109).

Les bactéries composant le microbiote étant très sensibles à l'oxygène, les conditions de récupération, de dilution et de préparation des échantillons auront un impact sur l'efficacité de la TMF. Il existe une grande hétérogénéité de méthodes de préparation du matériel transplanté ; il existe en effet de nombreux diluants possibles, la solution saline étant actuellement le diluant le plus utilisé. De plus, le poids des selles des donneurs ainsi que le volume de solution préparée influencent l'efficacité de la transplantation. Un groupe de travail Nord Américain recommande une dilution avec une solution saline jusqu'à obtention d'une consistance liquide. Les selles sont ensuite filtrées pour éliminer les plus gros débris avant administration (111).

II.3.2.2.3 Administration

Une fois préparé, le don est administré le jour de l'émission des selles, de préférence dans les 6 heures (96). Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour implanter les suspensions fécales : sonde naso-gastrique (SNG) ou nasoduodénale (SND), endoscopie oesogastrique (EOGD), coloscopie ou lavement. Le choix de la méthode peut varier selon les besoins et l'état de chaque patient. Cependant, l'administration par voie basse par coloscopie ou lavement permettrait de transplanter une quantité supérieure de matériel. Des études supplémentaires semblent nécessaires afin d'évaluer le meilleur site d'administration en fonction de l'indication (111).

II.3.2.3 Surveillance et effets indésirables

Il est recommandé de surveiller l'état de santé du donneur et du receveur. Chez le donneur, il est recommandé de recueillir tous les évènements cliniquement pertinents survenant après le don. De même, il faut surveiller les patients faisant l'objet d'une transplantation fécale dans les heures suivant la procédure et pendant une période minimale de deux ans (96).

Concernant les effets indésirables, aucun effet secondaire grave n'a été déclaré. Les principaux effets indésirables sont la diarrhée le jour de l'administration, les éructations, les douleurs abdominales, la constipation. L'administration en dudodéal semble plus fréquemment pourvoyeuse de complications que l'administration par coloscopie. Si les effets indésirables précoces sont connus, les données sur la tolérance à long terme restent à ce jour inconnues (111).

II.3.2.4 Pathologies concernées par la TMF

La TMF a été réalisée pour la première fois en Occident en 1958 par le Dr Eiseman qui a traité 4 patients atteints de colite pseudomembraneuse par des lavements rectaux (112). Cependant, ce n'est qu'au XXIème siècle que cette technique s'est développée.

La TMF a été étudiée dans diverses pathologies : les infections à *Clostridium difficile*, les MICI, les troubles fonctionnels intestinaux, l'obésité, les maladies métaboliques, les désordres neuropsychiatriques (109) et en onco-hématologie où une étude visant à évaluer le rôle préventif de la TMF dans les réactions du greffon contre l'hôte est en cours (113). Si la transplantation de microbiote fécal est entrée dans le soin courant de l'infection à *Clostridium difficile* (114), elle n'est proposée que dans des protocoles de recherche dans les autres pathologies.

III. Microbiote intestinal et dermatoses inflammatoires : l'exemple de trois maladies

Ces dernières années, les études portant sur l'axe peau-intestin se sont multipliées, aussi bien sur le plan physiopathologique que sur le plan thérapeutique. Dans cette dernière partie nous synthétiserons les connaissances actuelles sur le lien entre microbiote intestinal et trois dermatoses inflammatoires chroniques fréquentes et invalidantes que sont le psoriasis, la maladie de Verneuil et la dermatite atopique.

III.1 Microbiote intestinal et Psoriasis

III.1.1 Généralités

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique médiée par le système immunitaire qui affecte 125 millions de personnes à travers le monde (115). Cliniquement, le psoriasis se présente sous forme de plaques érythémateuses, papulo-squameuses, de sévérité variable. Il s'agit d'une pathologie multifactorielle favorisée par des facteurs génétiques et environnementaux (116). Au cours des dernières années, plusieurs études se sont intéressées au microbiote intestinal des patients psoriasiques ; à son rôle dans la physiopathologie de la maladie et à son implication en thérapeutiques.

III.1.2 Perturbations du microbiote intestinal chez les patients atteints de psoriasis

Nous avons retrouvé onze études qui ont évalué la composition du microbiote intestinal de patients psoriasiques. Dix études ont analysé des échantillons de selles (117) tandis que dans une étude, le prélèvement s'est fait par écouvillonnage (118). Codoñer et al. ont également recherché la présence de bactéries dans le sang des patients souffrant de psoriasis (119).

Toutes les études ont inclus des patients adultes, cependant, les critères d'inclusion étaient hétérogènes (117) : certains auteurs ont analysé la composition du microbiote intestinal des patients atteints de psoriasis cutané mais aussi celle de patients souffrant de rhumatisme

psoriasique (72,118,120,121) et une étude a également inclus des patients atteints de MICI ou d'hydradénite suppurée (122). Les critères d'inclusion prenaient également en compte la prise actuelle ou passée de traitements topiques ou systémiques (117).

Les résultats concernant la composition du microbiote intestinal étaient très hétérogènes ; dix études ont montré une différence statistiquement significative entre les patients psoriasiques et le groupe contrôle (117). La seule étude qui n'a pas montré de différence initiale a montré des changements lors d'un traitement par secukinumab (118).

III.1.2.1 A l'échelle des phyla

A l'échelle des phyla, trois études ont montré une augmentation (120,123,124) et deux études ont montré une diminution (118,121) des *Firmicutes* chez les patients atteints de psoriasis comparativement au groupe contrôle. Le nombre de bactéries appartenant au phylum des *Bacteroidetes* était diminué dans cinq études sur onze (72,120,123–125). Cinq études ont évalué le rapport *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B ratio) ; ce ratio était augmenté chez les patients psoriasiques comparativement au groupe contrôle (117,120,123,124,126) et corrélé au score PASI (126).

Deux études ont retrouvé une augmentation (117,124) et deux études une diminution des bactéries appartenant au phylum *Actinobacteria* (72,126) ; la déplétion en *Actinobacteria* était corrélée négativement au PASI dans une étude (126).

Enfin, deux études ont rapporté une diminution des *Proteobacteria* (117,124) et une étude a montré une diminution des *Tenericutes* et des *Verrucomicrobia* (127).

III.1.2.2 A l'échelle des familles

A l'échelle des familles, Hidalgo Cantabrana et al. ont montré une augmentation de *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*, *Clostridiales*, *Peptostreptococcae*, *Erysipelotrichaceae*,

Bifidobacteriaceae, *Coriobacteriaceae*, *Eggerthellaceae* et une diminution de *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, *Barnesiellaceae*, *Tannerellaceae*, *Rikenellaceae*, *Marinifilaceae*, *Lactobacillaceae*, *Streptococcaceae*, *Veillonellaceae*, *Pasteurellaceae*, *Burkholderiaceae*, *Desulfovibrionaceae* et *Victivallaceae* (125).

Bien que Chen et al. aient confirmé les résultats concernant *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, *Ruminococcaceae* et *Lachnospiraceae* (120), une étude conduite par Scher et al. a montré des résultats contradictoires concernant *Erysipelotrichaceae* et *Bifidobacteriaceae*. Scher et al. ont également rapporté une diminution de l'abondance de *Porphyromonadaceae* chez les patients psoriasiques (72).

III.1.2.3 A l'échelle des genres

A l'échelle des genres, la composition du microbiote intestinal des patients psoriasiques était modifiée : les *Bacteroides* étaient augmentés dans une étude (127) et diminués dans trois études (117,119,123) tandis qu'une diminution de l'abondance de *Paraprevotella* a été constatée dans trois études (117,123,124) tout comme les *Parabacteroides* (72,117,121).

Faecalibacterium était augmenté dans trois études (119,123,124) et diminué dans une étude (117). *Bifidobacterium* était augmenté dans deux études (117,124) et diminué dans une étude (72). Trois études ont rapporté une augmentation du genre *Blautia* chez les patients psoriasiques (117,123,124) et deux études ont retrouvé une augmentation des genres *Ruminococcus* et *Colinsella* genus (117,124). *Lachnospira* et *Suterella* étaient augmentés dans une étude (121) et diminués dans une autre (124). *Akkermansia* était augmenté dans une étude (119) et diminué dans une autre (127). D'autres études ont montré une augmentation de *Coprococcus*, *Pseudobutylvibrio* (124), *Streptococcus*, *Lactococcus* (121), *Enterococcus*

(127), *Bacillus* (121)... chez les patients atteints de psoriasis comparativement au groupe contrôle.

III.1.2.4 Microbiote intestinal des patients atteints de rhumatisme psoriasique

Scher et al. ont rapporté des différences entre les patients atteints de psoriasis cutané et ceux atteints de rhumatisme psoriasique ; *Akkermansia* et *Ruminococcus* étaient augmentés et *Parabacteroides* et *Coprobacillus* diminués chez les patients souffrant seulement de psoriasis cutané comparativement aux patients atteints de rhumatisme psoriasique (72).

Au total, aucun profil de microbiote propre au psoriasis n'a pu être identifié mais, dans toutes les études comportant un comparatif avec un groupe de sujets sains, une dysbiose intestinale a été mise en évidence. Cependant, une analyse plus fine des conséquences biochimiques et antigéniques de cette dysbiose permet de l'intégrer dans la physiopathologie du psoriasis.

III.1.3 Rôles de la dysbiose intestinale dans la physiopathologie du psoriasis

A ce jour, la physiopathologie du psoriasis est loin d'être totalement élucidée ; il s'agit d'une pathologie complexe qui résulte d'une susceptibilité génétique associée à des facteurs environnementaux. Les lésions cutanées résultent d'une hyperprolifération et d'une différenciation anormale des kératinocytes. Les kératinocytes, sous l'influence de facteurs extrinsèques, vont produire de l'IL-1 β et du TNF α qui vont activer les cellules dendritiques lesquelles vont produire deux autres cytokines : l'IL-12 et l'IL-23. Ces deux cytokines induisent la différenciation des lymphocytes TCD4+ en cellules effectrices, Th1, Th17 et Th22. Les lymphocytes Th1 vont à leur tour produire de l'IFN- γ et du TNF- α , tandis que les lymphocytes Th17 et Th22 vont produire de l'IL-17 et de l'IL-22. Les cytokines ainsi produites stimulent le renouvellement de l'épiderme, à l'origine des plaques cutanées érythémato-squameuses

(128). Les récentes études sur le microbiote intestinal ont montré que certaines bactéries favorisaient l'apparition de la maladie via différents mécanismes.

III.1.3.1 Rôles des SCFAs

La dysbiose intestinale constatée chez les patients atteints de psoriasis perturbe la production des SCFAs ; la production d'acétate est augmentée et celle de butyrate diminuée (117). Nous avons vu, plus haut, que le butyrate exerce des effets anti-inflammatoires, réduit le stress oxydatif et maintient l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale. La diminution du butyrate entraîne une inflammation locale de bas grade qui altère la barrière épithéliale intestinale, ce qui favorise la translocation bactérienne et celle d'antigènes dans la circulation sanguine générant, ainsi, une inflammation systémique (52).

III.1.3.2 Rôles des MCFAs et interactions avec les lymphocytes Th1/Th17/Treg

Les acides gras à chaînes moyennes (MCFAs, medium chain fatty acids), composés de 6 à 12 atomes de carbone, dérivent des triglycérides alimentaires et constituent une source d'énergie (129). Scher et al. ont montré une diminution du nombre d'acides gras à chaîne moyenne dans les selles de patients atteints de psoriasis ; leur concentration fécale était positivement corrélée aux concentrations en *Akkermansia*, *Ruminococcus* et *Coprococcus* (72). Les MCFAs favorisent la différenciation des lymphocytes TCD4+ en Th1 et Th17 et inhibent la différenciation des lymphocytes Treg ; ils ont donc des effets pro-inflammatoires contrairement aux SCFAs qui favorisent la différenciation des lymphocytes Treg (130). Puisque les MCFAs favorisent la différenciation des lymphocytes TCD4+ en lymphocytes Th1 et Th17, la diminution de la concentration fécale observée chez les patients psoriasiques devrait affecter positivement l'évolution de la maladie. Cependant, les SCFAs, aux propriétés anti-

inflammatoires, sont très diminués dans les selles des patients psoriasiques, ce qui contrebalance l'effet « anti-inflammatoire » de la baisse de la production des MCFAs (131).

III.1.3.3 Translocation bactérienne

Codoner et al. ont étudié des échantillons de sang de patients psoriasiques ; ils ont montré qu'une translocation bactérienne, définie par la présence d'ADN bactérien dans le sang, était retrouvée chez 25% des patients psoriasiques ; il s'agissait principalement de bactéries appartenant aux entérotypes 2 (119). Sikora et al. ont évalué les taux plasmatiques de claudin-3 et de l'intestinal fatty acid binding protein (iFABP), marqueurs non invasifs de l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale, chez des patients psoriasiques. Ces deux marqueurs étaient élevés et le taux de iFABP était corrélé positivement à la sévérité du psoriasis (132,133).

Ramirez-Bosca et al. ont constaté que les patients souffrant d'exacerbations aiguës de psoriasis vulgaire avaient une plus haute proportion d'ADN bactérien dans le sang comparativement au groupe contrôle. Le taux sanguin de cytokines pro-inflammatoires était corrélé à cette quantité d'ADN bactérien. Ces observations n'ont pas été retrouvées chez les patients atteints de psoriasis en goutte ou inversé (134). Cette translocation bactérienne se fait via les cellules dendritiques, la barrière épithéliale intestinale et les cellules micropliées. Ces bactéries présentes dans le sang sont inactives ; elles ne se répliquent pas et n'ont pas d'activité métabolique, cependant, leur présence maintient une inflammation chronique de bas grade qui pourrait favoriser la formation des plaques de psoriasis (135).

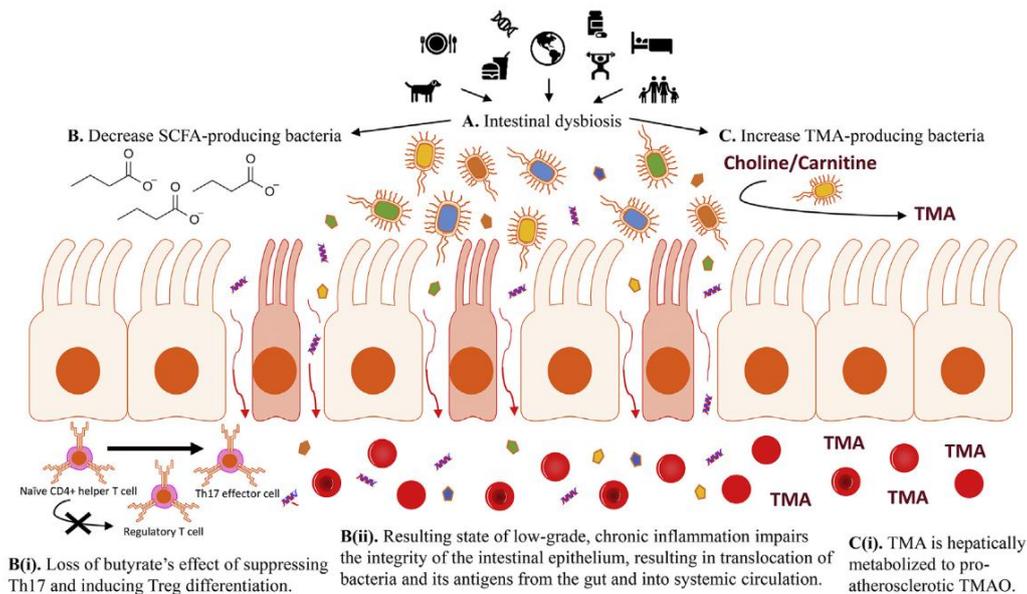
III.1.4 Dysbiose intestinale et comorbidités du psoriasis

III.1.4.1 Comorbidités cardiovasculaires et métaboliques

Les changements dans la composition du microbiote intestinal favorisent le développement des comorbidités du psoriasis, à savoir les maladies cardiovasculaires et métaboliques, principales causes de morbidité et de mortalité. En effet, l'élévation du ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* chez les patients psoriasiques est associé à l'obésité, au diabète de type 2 et aux maladies cardiovasculaires. L'élévation de ce ratio s'accompagne d'une augmentation de la synthèse d'acétate dont la concentration est positivement corrélée à l'insulino-résistance et à la production de ghrelin, une hormone orexigène (52).

L'élévation du ratio F/B s'accompagne également d'une augmentation de la production de Triméthylamine-N-Oxide (TMAO), un métabolite pro-athérogène (136).

Figure 13 - Effets de la dysbiose intestinale sur le psoriasis et ses comorbidités (52)



- A. L'alimentation, la génétique, la qualité du sommeil, la consommation de médicaments et d'autres facteurs environnementaux induisent une dysbiose intestinale.
- B. La dysbiose observée dans le psoriasis est à l'origine d'une diminution de la production de SCFAs par les bactéries.

- i. *Il en résulte une diminution de la production de butyrate et donc une diminution de l'inhibition des TH17 et une diminution de la différenciation des Lymphocytes Treg.*
- ii. *La diminution du butyrate, doué de propriétés anti-inflammatoires, entraîne un état inflammatoire chronique de bas grade qui altère l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale. Cela favorise la translocation des bactéries, ce qui permet à l'ADN bactérien et à d'autres antigènes d'atteindre la circulation systémique et de déclencher des réponses immunes sur différents sites, en particulier la peau.*
- C. *Le microbiote intestinal des patients psoriasiques est également caractérisé par une augmentation des bactéries capables de convertir la carnitine alimentaire et la choline en TMA. Le TMA est métabolisé par le foie en TMAO, un métabolite pro-athérogène qui augmente le risque cardiovasculaire.*

III.1.4.2 Comorbidités neurologiques/psychiatriques

Il a longtemps été admis que les maladies cutanées et les maladies psychiatriques sont comorbides, faisant émerger le concept d'axe intestin-cerveau-peau. En effet, les troubles anxieux et dépressifs sont à l'origine d'une dysbiose intestinale de nature à favoriser une inflammation locale puis systémique. Le microbiote intestinal pourrait constituer un lien entre les états émotionnels et les maladies inflammatoires cutanées (124).

La communication entre le système immunitaire et le système nerveux est possible grâce à des hormones et des neurotransmetteurs ; le microbiote intestinal constitue un pont entre le système immunitaire et le système nerveux en consommant et en produisant des neurotransmetteurs tels que la dopamine, la sérotonine et l'acide γ -aminobutyrique (137).

La dysbiose intestinale observée dans le psoriasis s'accompagne d'une augmentation de la dopamine, de la sérotonine et d'une diminution d'acide gamma-aminobutyrique. Il en résulte un état pro-inflammatoire qui aboutit à l'hyperprolifération des kératinocytes (137).

III.1.4.2.1 Dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur important, synthétisé par onze bactéries différentes. Inversement, la dopamine et la norepinephrine favorisent la croissance d'*Escherichia Coli* 0157 : H7. La dopamine intervient dans la formation des plaques de psoriasis en modulant les

réponses immunes et en influençant l'activation et la migration des lymphocytes T. De plus, elle augmente l'activité des kératinocytes qui vont libérer des cytokines pro-inflammatoires (137).

III.1.4.2.2 Sérotonine

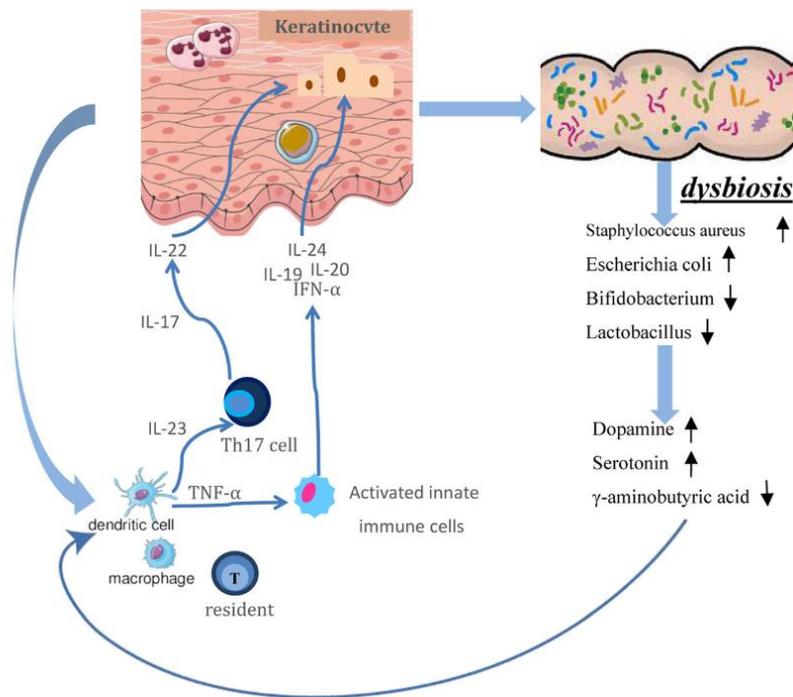
La sérotonine est une molécule de signal impliquée dans de nombreux processus physiologiques. La majorité de la sérotonine est synthétisée par les cellules entérochromaffines de l'intestin mais sept bactéries intestinales sont capables de la synthétiser. Il s'agit d'une molécule immunomodulatrice capable d'inhiber l'inflammation, comme celle observée dans le psoriasis. Ainsi, en cas de perturbation du système sérotoninergique, les réponses immunes sont perturbées (137).

III.1.4.2.3 GABA

De la même façon, le GABA est synthétisé et/ou consommé par treize bactéries différentes. Le GABA peut inhiber les taux d'iNOS, d'IL-1 et de TNF α et la production d'IFN γ et d'IL-17 exerçant ainsi des effets anti-inflammatoires. Le GABA, qui est impliqué dans la sensation de prurit, pourrait être une alternative thérapeutique pour prévenir et traiter le psoriasis (137).

Le rôle des neurotransmetteurs dans l'inflammation cutanée est illustré par l'effet des antidépresseurs, lesquels, en agissant sur les neurotransmetteurs, ont des effets bénéfiques dans de nombreuses maladies inflammatoires cutanées (124).

Figure 14 - Les neurotransmetteurs sécrétés par le microbiote intestinal permettent la communication entre le système immunitaire et le système nerveux (137).



IL : interleukine ; TNF α : Tumor Necrosis Factor

La dysbiose intestinale observée dans le psoriasis s'accompagne d'une augmentation de la dopamine, de la sérotonine et d'une diminution d'acide gamma-aminobutyrique. Il en résulte un état pro-inflammatoire qui aboutit à l'hyperprolifération des kératinocytes.

III.1.5 Microbiote intestinal et implications thérapeutiques chez les patients psoriasiques

III.1.5.1 Les traitements du psoriasis perturbent le microbiote intestinal

Parmi les traitements utilisés dans le psoriasis, le lien entre biothérapies et microbiote intestinal a fait l'objet de plusieurs études.

Yeh et al. ont montré, chez des patients traités par secukinumab (anti-IL17), une augmentation de l'abondance des *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Pseudomonadales* et une diminution des *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Lactobacillales* et *Ruminococcus* (118), la diminution des *Firmicutes* affectant la production des SCFAs (54). De

plus, les bactéries appartenant aux *Lactobacillus* sont responsables de la production de lactocepine, qui diminue les signaux pro-inflammatoires (138) tandis que celles appartenant aux *Enterobacteriaceae* et *Pseudomonas spp.* altèrent la barrière épithéliale intestinale, exerçant ainsi des effets pro-inflammatoires (139). De tels changements n'ont pas été observés chez les patients traités par ustekinumab (anti-IL12/23). Ces résultats suggèrent que le secukinumab favoriserait l'émergence de bactéries pathogènes au sein du microbiote intestinal, ce qui pourrait, chez des sujets génétiquement prédisposés, favoriser le développement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et c'est pour cette raison que le secukinumab, et les anti-IL17 de façon générale, sont à utiliser avec prudence chez les patients aux antécédents de MICI (140).

III.1.5.2 Impact du microbiote intestinal sur l'efficacité des biothérapies

III.1.5.2.1 Microbiote intestinal et anti-TNF α

A ce jour, aucune étude ne s'est intéressée à la composition du microbiote intestinal des patients psoriasiques traités par anti-TNF α . Cependant, Bazin et al. ont analysé la composition du microbiote intestinal de patients atteints de spondylarthrite : quinze d'entre eux étaient traités par etanercept, deux par adalimumab et un par infliximab. Chez ces patients, la composition du microbiote intestinal permettait de prédire la réponse aux anti-TNF α , avec une plus haute proportion de *Burkholderiales* trouvée chez les patients répondeurs comparativement aux non répondeurs (141).

Rajca et al. ont montré que chez les patients atteints d'une maladie de Crohn et traités par infliximab, un déficit en certaines espèces bactériennes telles que *F. Prausnitzii* constituait un facteur prédictif de rechute (59).

III.1.5.2.2 Microbiote intestinal et inhibiteurs d'IL-17

Les anti IL-17 utilisés dans le traitement du psoriasis modéré à sévère sont le secukinumab, l'ixekizumab, le bimekizumab et le brodalumab (142). Dans l'étude conduite par Yeh et al., les patients avec une augmentation de l'abondance de *Citrobacter*, *Staphylococcus* et *Hafnia/Obesumbacterium* répondaient mieux au secukinumab (118). A ce jour, aucune étude ne s'est intéressée à la composition du microbiote intestinal chez les patients psoriasiques traités par ixekizumab ou brodalumab (117).

III.1.5.2.3 Microbiote intestinal et inhibiteurs d'IL-12/IL-23

L'IL-23 est un dimère composé d'une sous-unité p19 et d'une sous-unité p40. L'IL-12 est, quant à elle, composée d'une sous-unité p40 et d'une sous-unité p35. L'ustekinumab se fixe sur la sous-unité p40 inhibant ainsi l'IL-12 et l'IL-23 tandis que le tildrakizumab, le guselkumab et le risankizumab inhibent exclusivement l'IL-23 en se fixant sur la sous-unité p19 (143).

Yeh et al. n'ont pas montré d'altérations significatives de la composition du microbiote intestinal des patients psoriasiques traités par ustekinumab, excepté une augmentation significative du genre *Coproccoccus* (118).

Tous ces résultats suggèrent qu'à l'avenir, il pourrait être possible de choisir le traitement du patient en fonction de la composition de son microbiote intestinal et d'éviter le déclenchement ou l'aggravation des MICI.

III.1.5.3 Psoriasis et probiotiques

L'utilisation de probiotiques comme traitement du psoriasis a d'abord été testée sur modèles animaux ; il s'agissait de souris présentant un psoriasis induit par l'imiquimod. Dans l'une de ces études, l'administration orale de *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 a permis une diminution des taux plasmatiques de cytokines pro-inflammatoires et une diminution des lésions érythémateuses (144). Une autre étude a montré que l'administration de *Lactobacillus sakei* probio-65 diminuait les taux d'IL-19, d'IL-17A et d'IL-23 (145).

La première utilisation de probiotiques chez un patient atteint de psoriasis a été rapportée par Vijayashankar et Raghunath ; ces auteurs ont décrit le cas d'une patiente de 47 ans atteinte de psoriasis pustuleux traitée par l'administration de *Lactobacillus sporogenes* trois fois par jour (146).

Seulement deux études se sont intéressées à l'administration de probiotiques chez les patients psoriasiques (117). Groeger et al. ont conduit une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo incluant 22 patients atteints de MICI, 48 patients atteints d'un syndrome de fatigue chronique, 22 patients atteints de psoriasis en plaques et 35 volontaires sains. Le groupe « traité » a reçu du *Bifidobacterium infantis* pendant 6 à 8 semaines ; une diminution significative des taux plasmatiques de la CRP, du TNF α mais pas de l'IL-6 a été notée chez les patients psoriasiques après 8 semaines de traitement. Cette étude présentait cependant de nombreuses limitations : l'échantillon de patients était de petite taille et hétérogène et les auteurs n'avaient pas recueilli les informations concernant un traitement actuel ou passé (147). Dans la seconde étude, conduite par Navarro-Lopez et al., les patients ont reçu, en plus des probiotiques, un traitement par dermocorticoïdes. L'adhésion aux traitements topiques est faible chez les patients atteints de psoriasis et le fait de les avoir inclus dans une étude pourrait avoir favorisé leur observance, ce qui peut

expliquer pourquoi 66,7% des patients dans le groupe probiotiques et 41,9% des patients dans le groupe contrôle ont eu une réduction de leur PASI-75 à 12 semaines, ce qui n'était pas statistiquement significatif. Dans ce contexte, il est difficile de définir précisément l'impact des probiotiques, cependant, les patients ayant reçu des probiotiques avaient un plus faible risque de rechute dans les 6 mois, ce qui suggérerait un effet prolongé des probiotiques (148). L'utilisation de probiotiques doit cependant être prudente. Price et al. ont en effet rapporté le cas d'une patiente de 26 ans atteinte d'une maladie de Crohn et d'un psoriasis palmoplantaire traité par ustekinumab qui a présenté une pustulose aigue généralisée 5 jours après avoir pris des probiotiques (149).

Actuellement, les données concernant l'utilisation des probiotiques dans le psoriasis restent limitées, d'autres investigations sont nécessaires avant de recommander leur utilisation en pratique quotidienne.

III.1.5.4 Psoriasis et transplantation fécale

Actuellement, un seul cas de transplantation de microbiote fécal a été rapporté chez un patient atteint de psoriasis. Il s'agissait d'un patient de 36 ans souffrant d'une forme sévère de psoriasis en plaque et d'une MICI ayant reçu deux transplantations de microbiote fécal ; le PASI et le DLQI étaient significativement améliorés après la transplantation et la MICI était en rémission (150).

III.1.5.5 Psoriasis et alimentation

Certains régimes alimentaires modifient la composition du microbiote intestinal favorisant ainsi les poussées de psoriasis et l'apparition des comorbidités cardiovasculaires et métaboliques.

Dans un modèle de souris avec dermatose induite par l'imiquimod et chez les patients atteints de psoriasis, le régime occidental, riche en matières grasses saturées et sucres simples, exacerbe les symptômes de psoriasis en perturbant la composition du microbiote intestinal (151–153). Nous avons vu, en effet, que ce type d'alimentation favorisait la croissance excessive d'une population d'*E. Coli* pro-inflammatoire et réduisait le nombre de *Firmicutes* (154). La consommation de viande rouge joue également un rôle crucial ; l'hème alimentaire induit une augmentation d'*Enterobacteriaceae*, d'*E. coli* et une diminution des *Firmicutes* et *Lactobacillus*, à l'origine d'une diminution de la synthèse de butyrate. La viande rouge contient également des acides gras saturés qui vont aggraver la maladie (155).

De même, la consommation chronique d'alcool favorise les poussées (156) en induisant une diminution des *Bacteroides* et une augmentation des *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Prevotellaceae* et des *Enterobacteriaceae* ce qui contribue à une hyperperméabilité intestinale, une endotoxémie et une exacerbation de l'inflammation systémique et cutanée (157).

A l'inverse, certaines biomolécules retrouvées dans le poisson réduisent la production de cytokines pro-inflammatoires ; il s'agit des n-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAs), incluant l'eicosapentaenoic acid (EPA) et le docosahexaenoic acid (DHA), qui inhibent la différenciation des lymphocytes Th17 (158).

Enfin, de nombreux patients souffrant de psoriasis sont carencés en vitamine D, vitamine qui diminue la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 α , IL-6 ou IL-8) et supprime la production d'IL-17 et d'IL-22 par les Th17 (159,160).

Pour conclure, une réduction de la consommation d'acides gras saturés, de sucres simples, de viande rouge et d'alcool apporterait des bénéfices sur l'évolution de la maladie.

III.2 Maladie de Verneuil ou Hidradénite suppurée (HS)

III.2.1 Généralités

La maladie de Verneuil, également connue sous les noms d'hydrosadénite suppurée (HS), hidradénite suppurative, apocrinite, maladie de Velpeau et acné inversée, est une maladie inflammatoire chronique, suppurative, fistulisante et sclérosante des follicules pilosébacés des zones cutanées riches en glandes apocrines. Il s'agit d'une maladie dont la prévalence est mal connue, variant, selon les études, entre 0,05 et 4,10% de la population. La maladie se caractérise par la formation de nodules douloureux évoluant vers la suppuration et la fistulisation (161). Cette maladie évolue par poussées inflammatoires, entrecoupées de périodes de rémission.

La maladie de Verneuil est une maladie complexe, multifactorielle dont la physiopathologie n'est pas complètement élucidée (161). Plusieurs études ont montré qu'une dysbiose du microbiote cutané est impliquée dans la pathogénie de la maladie (162). Cependant qu'en est-il du microbiote intestinal ? En effet, l'association fréquente de la maladie de Verneuil avec les maladies inflammatoires digestives suggère l'existence d'un axe intestin-peau avec implication du microbiote intestinal (162).

III.2.2 Perturbations du microbiote intestinal chez les patients atteints d'HS

A ce jour, il y a peu de données dans la littérature concernant le microbiote intestinal des patients atteints d'une maladie de Verneuil. De plus, les rares études sur le sujet portent sur de faibles effectifs (163).

N. Demirel et al. ont comparé le microbiote intestinal de 15 patients atteints d'une maladie de Verneuil avec celui de 15 volontaires sains. Les résultats ont été stratifiés sur l'obésité, la

consommation de tabac et la prise ou non d'un traitement. Les diversités α et β étaient significativement diminuées chez les patients atteints d'HS et la composition du microbiote intestinal était significativement différente. A l'échelle des phyla, le microbiote intestinal des patients atteints d'HS et des volontaires sains était composé de *Firmicutes*, de *Bacteroidetes*, d'*Actinobacteria*, de bactéries non classées, de *Proteobacteria* et de *Verrucomicrobia*. Le phylum des bactéries non classées était le seul significativement diminué. A l'échelle des genres, trois genres bactériens étaient significativement diminués chez les patients atteints d'HS : *Clostridiales* non classés, *Fusicatenibacter* non classés et *Firmicutes* non classés (164).

Eppinga et al. ont comparé l'abondance de 2 espèces : *Faecalibacterium prausnitzii* et *Escherichia coli* dans le microbiote intestinal de patients atteints de psoriasis et d'HS avec ou sans maladies inflammatoires de l'intestin. Il ont noté une diminution significative de *F. prausnitzii* chez les patients atteints de psoriasis avec ou sans MICI et chez les patients avec HS et MICI mais pas chez les patients avec HS seule (122).

Kam et al. ont comparé le microbiote intestinal de trois patients atteints d'une maladie de Verneuil avec celui de trois volontaires sains ; ils ont constaté une diminution significative de la diversité α mais pas de la diversité β ainsi qu'une diminution de l'abondance relative du phylum *Firmicutes*, une augmentation de *Bilophila* et *Holdemania* et une diminution de *Lachnobacterium* et *Veillonella* (165). L'effectif de cette étude est, cependant, trop faible pour en tirer des conclusions définitives.

Lam et al. ont comparé le microbiote intestinal de dix-sept patients atteints d'HS avec celui de vingt volontaires sains. Il n'y avait pas de différence significative de diversité α et β entre les deux groupes. Cependant, ont été constatées une augmentation de l'abondance relative de *Robinsoniella* et une variation de l'abondance de 4 genres (*Bilophila*, *Holdemania*, *Lachnobacterium* et *Veillonella*). *Robinsoniella* est une bactérie retrouvée dans les selles des

prématurés ; c'est une bactérie pathogène avec un important pouvoir invasif (162). De plus, un membre de la famille de *Christensenellaceae* était diminué dans les selles des patients atteints d'HS, déplétion également constatée chez les patients atteints de psoriasis ou de maladies intestinales (162).

Enfin, McCarthy et al. ont trouvé une différence entre la composition du microbiote intestinal de patients atteints d'HS et celle de volontaires sains ; cette étude a inclus cinquante-neuf patients atteints d'HS qui ont fourni des échantillons de selles, des prélèvements cutanés et des prélèvements de la muqueuse nasale. Les résultats ont été comparés à ceux d'un groupe contrôle composé de trente volontaires ayant fourni des échantillons de selles et vingt ayant fourni des échantillons de peau et de nez. La diversité α était significativement diminuée chez les patients atteints d'HS avec une élévation de *Ruminococcus gnavus* et de *Clostridium ramosum* (166).

Ainsi, à l'image du psoriasis, aucun profil particulier de microbiote n'a pu être identifié dans l'HS, à l'exception, qui mérite d'être confirmée par des études plus vastes, d'une diminution des bactéries non classées, à propriétés anti-inflammatoires.

III.2.3 Rôle de la dysbiose intestinale dans la physiopathologie de la Maladie de Verneuil

La maladie de Verneuil est une maladie inflammatoire du follicule pilo-sébacé caractérisée par un déséquilibre immunitaire survenant chez des patients génétiquement prédisposés.

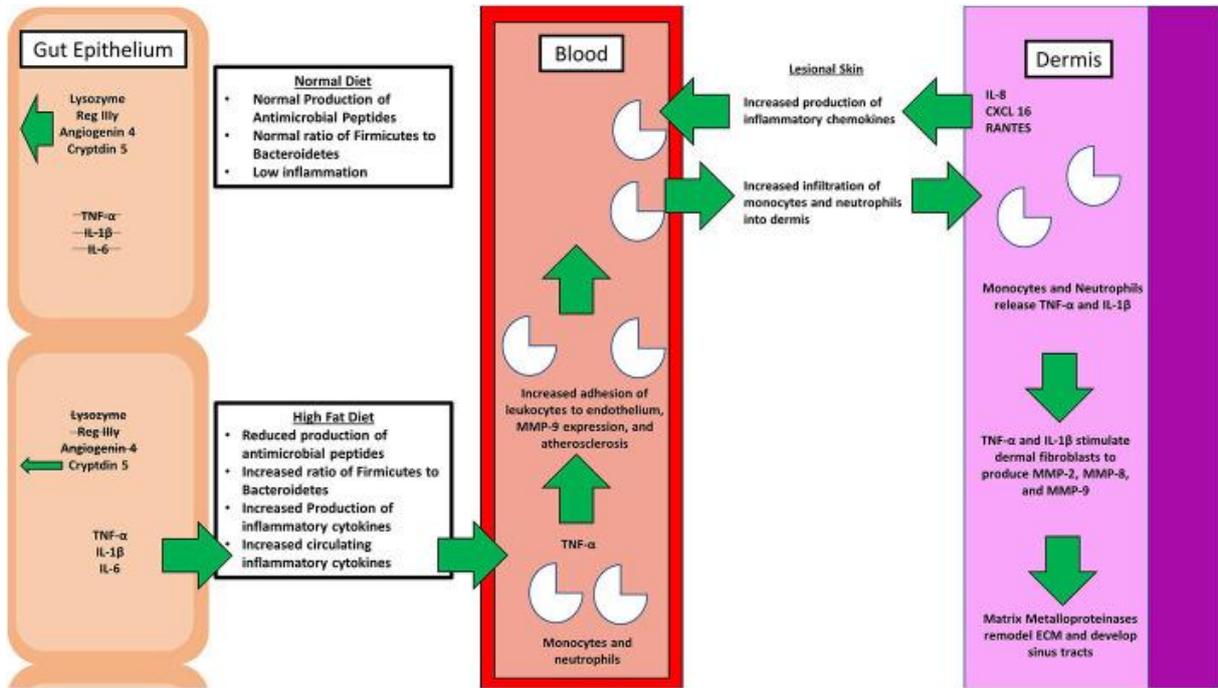
Les lésions cliniques résultent de l'interaction entre différentes voies immunologiques qui conduisent à la prolifération des kératinocytes de l'infundibulum (167) puis à l'occlusion du follicule pileux, ce qui conduit à la dilatation de l'annexe pilo-sébacée, puis à sa rupture avec libération de débris dans le derme à l'origine d'une réaction inflammatoire secondaire qui va

entretenir le processus. Il s'y associe une infection polymicrobienne complexe des tissus inflammatoires à l'origine d'abcès profonds (161).

III.2.3.1 La dysbiose intestinale est à l'origine d'une augmentation de la circulation de cytokines pro-inflammatoires

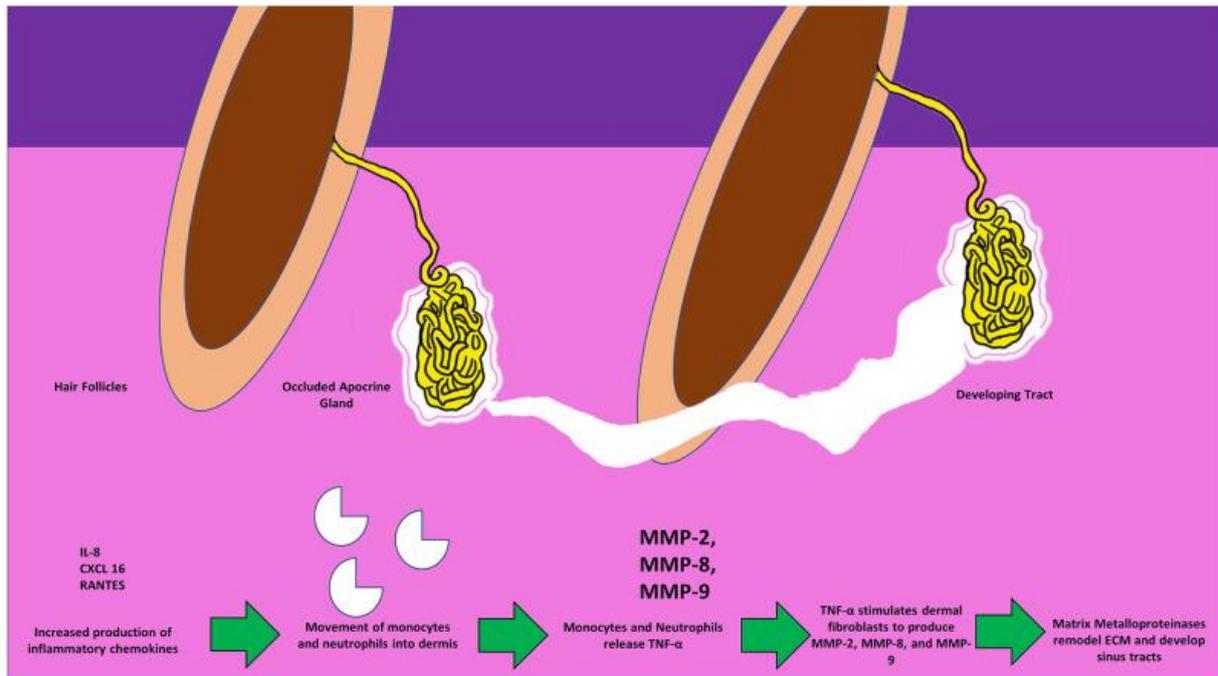
La consommation de tabac et l'obésité sont les deux principaux facteurs aggravant la maladie et significativement associés à celle-ci. Nous avons vu, précédemment, qu'une alimentation riche en graisse est responsable d'une dysbiose intestinale caractérisée par une élévation du ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* responsable d'une diminution de la production de peptides antimicrobiens et d'une altération de la sécrétion de mucus. Il en résulte une augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par la muqueuse intestinale suivie d'une augmentation des cytokines pro-inflammatoires circulantes. L'IL-8, le CXCL 16 et RANTES ainsi libérées vont recruter les monocytes et les polynucléaires neutrophiles qui vont infiltrer le derme et libérer du TNF α et de l'IL-1 β . Le TNF α et l'IL-1 β vont stimuler la libération de métalloprotéases matricielles (MMP-2, MMP-8, MMP-9) par les fibroblastes dermiques qui seront à l'origine d'un remodelage de la matrice et de la formation de sinus (168).

Figure 15- Schéma comparant les effets physiologiques d'un régime équilibré aux effets pathologiques d'une alimentation riche en graisses saturées (168)



HS : Hidradenitis Suppurativa ; TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha ; IL-1 β : Interleukin 1 beta ; MMPs : Matrix Metalloproteinases

Figure 16 - Invasion des monocytes, des neutrophiles, relargage de métalloprotéinases matricielles et formation de sinus en réponse aux cytokines pro-inflammatoires (168).



IL-8 : Interleukin 8 ; MMP : Matrix Metalloproteinases

III.2.3.2 Dysbiose intestinale, SCFAs et maladie de Verneuil

Comme expliqué précédemment, les bactéries appartenant au phylum *Firmicutes* ont des effets anti-inflammatoires en produisant des SCFAs. Les trois bactéries appartenant aux genres non classés *Clostridiales*, *Fusicatenibacter* et *Firmicutes*, diminués dans la maladie de Verneuil, appartiennent au phylum des *Firmicutes*. Une diminution de l'abondance de ces bactéries pourrait déclencher l'inflammation systémique en diminuant la production de SCFAs et en favorisant les mécanismes pro-inflammatoires (164).

Chez les patients atteints d'HS, il est également noté une diminution importante de l'abondance de *Fusicatenibacter saccharivorans* ; il s'agit d'une bactérie récemment isolée avec de nombreuses propriétés anti-inflammatoires en induisant la différenciation des lymphocytes TCD4⁺ en lymphocytes Treg et en produisant des SCFAs. Cette bactérie est également diminuée en cas de MICI, diminution négativement corrélée à la sévérité de la maladie (169).

Le microbiote intestinal semble donc bel et bien impliqué dans la physiopathologie de la maladie de Verneuil bien que les interactions entre microorganismes et hôte ne soient pas encore complètement élucidées (163).

III.2.4 Dysbiose intestinale et comorbidités de la maladie de Verneuil

III.2.4.1 Maladie de Verneuil et MICI

Le principal lien entre maladie de Verneuil et intestin repose sur l'augmentation du risque de développer une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique (170). L'HS partage avec les MICI des manifestations cliniques, une prédisposition génétique et des caractéristiques immunologiques. Les manifestations cliniques cutanées et intestinales sont similaires : abcès

stériles sur le périnée et dans les plis inguinaux, formation de sinus... De plus, l'HS et les MICI sont associées aux spondylarthropathies qui répondent aux anti-TNF α .

On retrouve plusieurs explications à l'existence d'un lien entre HS et MICI. Premièrement, il existe une susceptibilité génétique commune à ces maladies ; certains gènes par exemple SULT1B1 et SULT1E1 sont associés à l'HS et aux MICI. De plus, ces deux maladies sont liées à une élévation de la circulation de cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-6, IL-17, IL-23 et TNF α . Enfin, la dysbiose présente chez les patients atteints de MICI et d'HS cause une dérégulation du système immunitaire à l'origine des maladies. Dans ce contexte, une consultation auprès d'un gastroentérologue est recommandée chez des patients atteints d'HS présentant des symptômes digestifs (170).

III.2.4.2 Maladie de Verneuil et Syndrome de l'Intestin irritable

La maladie de Verneuil est fréquemment associée au Syndrome de l'Intestin Irritable (SII), syndrome caractérisé par des douleurs abdominales chroniques et des troubles du transit. Des symptômes cutanés sont également fréquemment rapportés dans cette maladie (167).

L'éthiopathogénie de l'HS et du SII repose, entre autres, sur l'augmentation du nombre de mastocytes, une alimentation à haut index glycémique, une dérégulation de certaines voies de signalisation (mTORC 1, Notch, Wnt, et TGF β) et une augmentation de la circulation de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL6, et TNF α). Une perturbation du microbiote intestinal semble faire le lien entre ces deux maladies (167) ; *R. Gnavus* est surreprésenté chez les patients atteints d'HS, mais également chez ceux atteints de maladie de Crohn, de Spondylarthrite et de Syndrome de l'Intestin Irritable (166). Cette bactérie produit un polysaccharide proinflammatoire qui augmente la production de TNF α en interagissant avec le Toll-Like Receptor 4 (TLR4) des cellules immunitaires (par exemple les cellules dendritiques)

(171) ; la production de ce polysaccharide contribuerait à la pathogénie de l'HS. Les comorbidités de l'HS pourraient avoir une étiologie commune, indirectement liée à l'activité de *R. gnavus* (172).

III.2.4.3 Maladie de Verneuil et Syndrome métabolique

Nombreux patients atteints d'HS souffrent également d'un syndrome métabolique ; le lien entre ces deux maladies pourrait être expliqué par une perturbation du microbiote intestinal, et en particulier par une augmentation de *Bilophila Wadsworthia* chez les patients atteints d'HS. *Bilophila Wadsworthia* est un membre du groupe des bactéries sulfurogènes. Initialement retrouvée dans les infections intestinales, son implication dans plusieurs maladies métaboliques chroniques a récemment été mise en avant. Une étude réalisée chez les souris a montré que la présence de cette bactérie était associée à une élévation des marqueurs pro-inflammatoires sanguins (serum amyloid A et interleukine 6). En effet, les bactéries sulfurogènes métabolisent les composés sulfatés en sulfures d'hydrogène aux propriétés pro-inflammatoires, exercent des effets génotoxiques et cytotoxiques sur les cellules épithéliales et altèrent la barrière intestinale. Une alimentation riche en acides gras saturés augmenterait la conjugaison hépatique de taurine sur les acides biliaires, ce qui accélérerait la croissance des bactéries sulfurogènes type *B. wadsworthia* (173).

III.2.5 Microbiote intestinal et implications thérapeutiques

Les traitements proposés dans la maladie de Verneuil sont choisis en fonction du stade de la maladie ; il peut s'agir de cures d'antibiotiques, de chirurgie des zones atteintes ou de biothérapie (anti-TNF et, prochainement anti-IL-17) (174).

En 2022, Tatina et al. ont conduit une étude afin d'évaluer l'impact d'un traitement par adalimumab (anti-TNF α) sur la composition du microbiote fécal et sur le taux des SCFAs chez des patients atteints d'HS. Pour cela, dix patients atteints d'une HS modérée à sévère ont été inclus et comparé à 6 volontaires sains. Les patients atteints d'HS ont été traités par adalimumab pendant 12 semaines à doses standards (soit 160mg à S0, 80mg à S2 puis 40mg toutes les 2 semaines) et leur microbiote fécal a été analysé avant puis après 12 semaines de traitement et comparé à celui des volontaires sains. Comparativement au groupe contrôle, les patients atteints d'HS présentaient avant tout traitement une réduction de la diversité α ainsi qu'une diminution des *Firmicutes* et des *Euryarchaeota* et une augmentation des *Actinobacteria* et des *Bacteroidetes*. Après 12 semaines de traitement par adalimumab, il a été constaté une augmentation significative de la diversité α chez les patients atteints d'HS, diversité comparable à celle du groupe contrôle ainsi qu'une augmentation des taux de *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Agathobacter*, *Prevotella*, *Faecalibacterium* et *Blautia*. Parallèlement, les taux de SCFAs étaient augmentés après 12 semaines de traitement ; le taux de propionate était corrélé positivement aux concentrations en *Prevotella sp.* et *Faecalibacterium prausnitzii* tandis que les taux de butyrate et d'acétate étaient positivement corrélés aux concentrations en *Bifidobacterium adolescentis*, *Colinsella aerofaciens* et *Ruminococcus bromii*. Cette étude est la première à montrer que l'adalimumab module la composition du microbiote intestinal et la production de SCFAs en cas d'HS. Des études similaires avaient déjà été conduites dans la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn (175).

Concernant l'effet des prébiotiques, des probiotiques ou de la transplantation de microbiote fécal dans la maladie de Verneuil, aucune étude sur le sujet n'a à ce jour été réalisée.

III.3 Dermatite atopique

III.3.1 Généralités

La dermatite atopique est une maladie inflammatoire cutanée chronique altérant la qualité de vie des patients atteints. Dans les pays développés, cette maladie affecte 10 à 20% de la population avec une prévalence plus élevée chez les jeunes enfants (90).

III.3.2 Perturbations du microbiote intestinal dans la dermatite atopique

Une quarantaine d'études se sont intéressées à la composition du microbiote intestinal des patients atteints de dermatite atopique. Bien que les résultats soient contradictoires, plusieurs études ont montré que la dermatite atopique est associée à une dysbiose intestinale, en particulier pendant les premières années de vie. Ces études ont mis en évidence une diminution de la diversité du microbiote intestinal ainsi qu'une modification de la distribution des espèces (90). Comparativement aux volontaires sains, le microbiote intestinal des patients atteints de dermatite atopique est enrichi en *Clostridia*, *Clostridium difficile*, *Escherichia Coli* et *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) et appauvri en *Bifidobacteria*, *Bacteroidetes* et *Bacteroides* (176–180). Cependant, certaines espèces de *Bifidobacteria* telles que *Bifidobacterium catenulatum*, *Bifidobacterium bifidum* et *Bifidobacterium pseudocatenulatum* sont plus abondantes (181,182). Le microbiote fécal des patients atteints de dermatite atopique est également enrichi en certaines sous-espèces de *F. prausnitzii*. Bien que *F. prausnitzii* soit une espèce productrice de SCFAs, la quantité de SCFAs produite par cette espèce est insuffisante dans la dermatite atopique (183).

Si les bactéries composant le microbiote intestinal sont différentes chez les patients atteints de dermatite atopique, plusieurs études ont suggéré que la composition du microbiote

intestinal dès le début de la vie serait associée à différentes caractéristiques de la maladie telles que l'âge d'apparition des premiers symptômes, la sévérité, les rémissions, les rechutes et le phénotype (92). A l'avenir, ces bactéries pourraient constituer des marqueurs pronostiques et diagnostiques de DA (184).

III.3.3 Rôle de la dysbiose intestinale dans la physiopathologie de la dermatite atopique

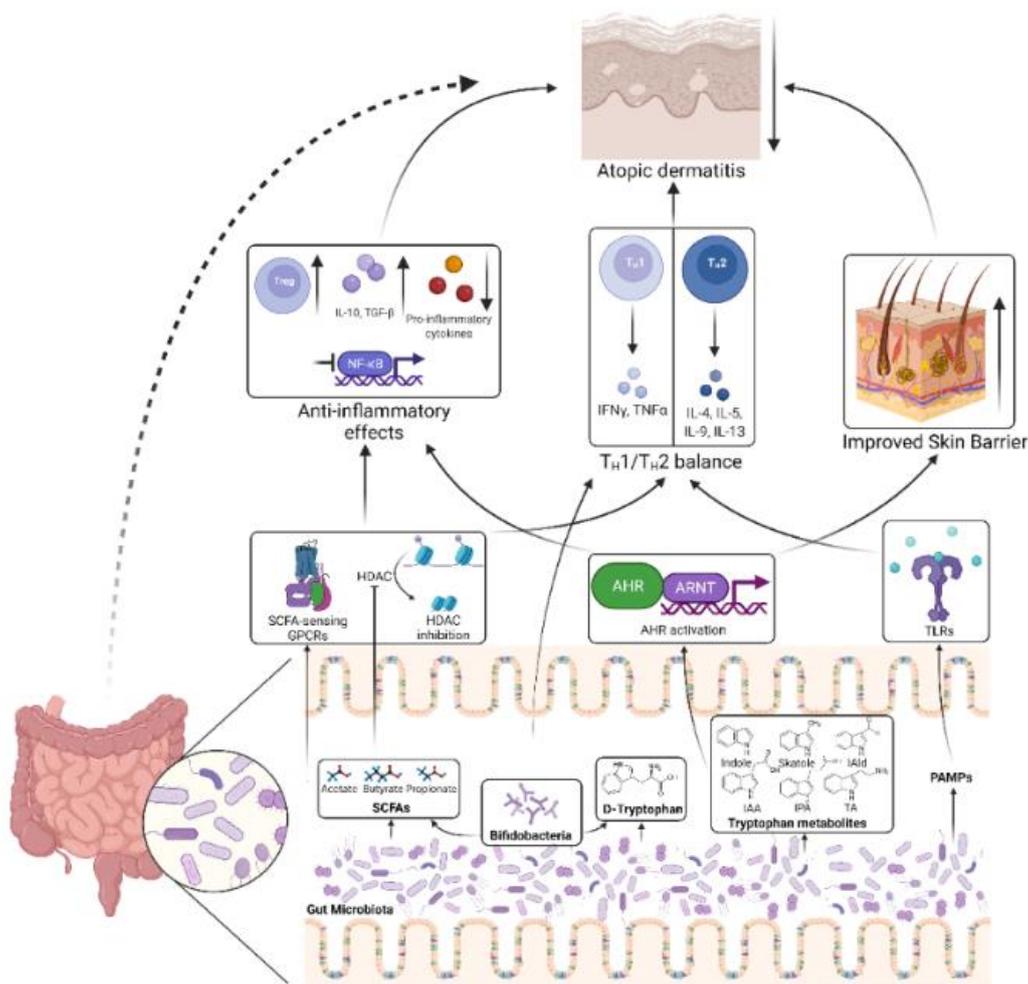
Tout comme le psoriasis et l'hidrosadénite suppurée, la dermatite atopique est une pathologie multifactorielle dont la physiopathologie n'est pas complètement élucidée ; son développement repose, entre autres, sur une perturbation des systèmes immunitaires innés et adaptatifs et sur un dysfonctionnement de la barrière cutanée (90). De nombreux gènes sont impliqués dans la physiopathologie de la maladie, dont le gène qui code pour la filaggrine, protéine jouant un rôle important dans la barrière cutanée (90).

La dermatite atopique est une maladie dysimmunitaire caractérisée par un déséquilibre du ratio Th1/Th2, en faveur des Th2, à l'origine d'une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-4, IL-5 et IL-13) et d'une grande quantité d'Immunoglobuline E (92).

Plusieurs études ont porté sur le rôle du microbiote intestinal dans le développement de la maladie (90). En effet, l'augmentation de la prévalence de la dermatite atopique dans les pays industrialisés serait liée à un excès d'hygiène et à un mode de vie occidental ayant pour conséquence une faible exposition du système immunitaire à différents microorganismes dans les premières années de vie, la petite enfance et l'enfance étant des périodes cruciales pour la mise en place du microbiote intestinal dont la composition est modifiée dans cette maladie (92).

Si le rôle du microbiote intestinal dans la physiopathologie de la DA n'est pas complètement élucidé, il existe, cependant, des preuves solides suggérant l'existence d'un lien entre microbiote intestinal et système immunitaire cutané (90). Une récente étude utilisant la randomisation mendélienne a montré une association causale entre l'abondance de certaines bactéries dans l'intestin et le risque de DA (185). De plus, les altérations du microbiote intestinal précèdent l'apparition de la maladie, renforçant ainsi ce lien de causalité (184). Sont impliqués dans l'apparition de la maladie, les SCFAs, les métabolites du tryptophane et la voie de signalisation impliquant les toll-like receptor (TLR) (90).

Figure 17- Implication des métabolites du microbiote intestinal dans la physiopathologie de la dermatite atopique (90).



SCFAs : Short-Chain Fatty Acid ; GPCR : G-Protein Coupled Receptors ; AHR : Aryl Hydrocarbon Receptor ; IAld : Indole-3-Aldehyde ;

IAA : Indole-3-Acetic Acid; IPA : Indole-3-Propionic Acid ; TA : Tryptamine ; ARNT : Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator

Les SCFAs produits par le microbiote intestinal activent les récepteurs couplés aux protéines G et/ou inhibent les histones désacétylases activant ainsi des cascades de signalisation qui suppriment les réponses inflammatoires et restaurent la balance TH1/TH2.

Le D-tryptophan, un métabolite produit par le microbiote restaure également la balance TH1/TH2. Les métabolites du tryptophan activent les récepteurs AHR, ce qui inhibe les réponses inflammatoires et améliore la barrière cutanée.

Les *Bifidobactéries*, fréquemment utilisées comme probiotiques, sont de grands producteurs de SCFAs et de D-tryptophan.

Les motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs), produits par le microbiote activent les TLRs restaurant ainsi la balance TH1/TH2.

III.3.3.1 Effets anti-inflammatoires des SCFAs

Comme observé dans le psoriasis et dans l'HS, le microbiote intestinal des patients atteints de dermatite atopique est appauvri en bactéries productrices de SCFAs dont nous avons déjà souligné les propriétés anti-inflammatoires. L'effet anti-inflammatoire des SCFAs repose, entre autres, sur la régulation des cellules dendritiques qui aboutit à l'inhibition des lymphocytes Th2 et à la différenciation des lymphocytes Treg (90). La régulation du système immunitaire par les SCFAs repose sur deux mécanismes : l'activation de certains récepteurs couplés aux protéines G, les GPCRs et l'inhibition des histones désacétylases (90).

III.3.3.1.1 Activation des GPCRs

Trois types de GPCRs sont activés par les SCFAs : les GPR41 et GPR43, activés par l'acétate, le butyrate et le propionate et le GPR109A activé exclusivement par le butyrate.

L'activation des GPR41 et GPR43 inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 et l'IL-8 induite par le TNF α ou le LPS. De plus, GPR43 joue un rôle anti-inflammatoire dans de nombreuses pathologies, en particulier dans la DA en permettant l'expansion des lymphocytes Treg et la production de cytokines anti-inflammatoires par les lymphocytes T CD4+ (90).

Le GPR109A régule, quant à lui, les macrophages, les cellules dendritiques et le développement des lymphocytes Treg. Il inhibe également la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α , l'IL-6, le CCL2 et l'IL-1 β par les monocytes, les macrophages, les adipocytes et les cellules épithéliales (90).

III.3.3.1.2 Inhibition des histones désacétylases (HDAC)

Les histones désacétylases sont des enzymes catalysant la perte du groupement acétyl sur la partie N-terminale d'une histone, permettant ainsi la fixation des histones sur l'ADN et donc la compaction de l'ADN. La molécule d'ADN est alors moins accessible aux facteurs de transcription, ce qui permet de diminuer l'expression de certains gènes. Les HDAC jouent un rôle important dans la physiopathologie de nombreuses maladies, en particulier dans la dermatite atopique, faisant des inhibiteurs des HDAC des traitements potentiels de la DA (90).

Une étude a montré que le belinostat, un inhibiteur d'histone désacétylase, restaure la barrière cutanée dans la dermatite atopique en permettant l'expression de miR-35 qui réprime SOX6 qui altère la différenciation de l'épiderme (90,186). De plus, l'inhibition des HDAC induit l'expression de Foxp3 ce qui permet la différenciation des lymphocytes Treg.

Les SCFAs, dont la production est diminuée dans la dermatite atopique, en particulier le butyrate, sont de puissants inhibiteurs des HDACs ; l'inhibition est soit directe, en entrant à l'intérieur des cellules, soit indirecte via la voie de signalisation couplée au GPCR. En inhibant les HDACs, ils inhibent la production de cytokines pro-inflammatoires (90).

III.3.3.2 Le tryptophane et ses métabolites

Le tryptophane est un acide aminé essentiel du corps humain dont il existe deux énantiomères. Le D-tryptophane est un métabolite produit par *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et *Lactococcus*, utilisé comme probiotique puisqu'il permet le développement des lymphocytes Treg dans le colon et supprime l'activité inflammatoire des cellules dendritiques. Le L-tryptophane, qui représente l'énantiomère protéinogène, provient de l'alimentation puis est converti par le microbiote intestinal en indole, en indole-3-acetic acid (IAA), en indole-3-propionic acid (IPA), en tryptamine et en 3-methyl-indole, qui sont tous des agonistes des Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR). Les agonistes des AHR induisent la sécrétion d'IL-22 et favorisent l'homéostasie intestinale (90). De plus, l'activation de ces récepteurs présents à la surface des kératinocytes permet une régulation positive de la filaggrine et de la loricrine, deux protéines qui renforcent la barrière cutanée, altérée dans la DA (187). Ces agonistes, produits par le microbiote intestinal, ont donc un effet protecteur dans la dermatite atopique (90). Un nouveau traitement a été étudié chez des enfants et adultes atteints de DA ; il s'agit du tapinarof, qui agit comme agoniste des AHR. Bien que les résultats concernant l'utilisation de ce nouveau topique soient encourageants, des études supplémentaires sont nécessaires afin de valider son utilisation en pratique courante (187).

III.3.3.3 Voie de signalisation impliquant les Toll-Like-Receptors

Les Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs) présents à la surface des bactéries sont reconnus par les TLRs et contribuent à l'homéostasie immunitaire systémique ; les TLR2 et TLR4 jouent un rôle essentiel pour maintenir l'équilibre Th1/Th2, régulant ainsi les symptômes de la DA. La composition du microbiote intestinal intervient dans les voies de signalisation impliquant les TLR dans la DA ; les enfants atteints d'eczéma ont une faible concentration

fécale en *Ruminococcaceae* corrélée négativement à la production d'IL-6 et de TNF induite par le TLR2 (90).

III.3.4 Microbiote intestinal et implications thérapeutiques chez les patients atteints de dermatite atopique

De nouveaux traitements ciblant le microbiote intestinal ont été étudiés dans la dermatite atopique.

III.3.4.1 Dermatite atopique et prébiotiques

Plusieurs études ont montré que l'allaitement maternel a un effet protecteur mais qui est transitoire ; les enfants à risque atopique nourris au sein débutent leur maladie atopique plus tardivement que ceux qui ont eu plus rapidement une alimentation artificielle ou une diversification alimentaire plus précoce. Ces constatations ont conduit les scientifiques à s'intéresser aux prébiotiques présents dans le lait maternel et au microbiote intestinal des enfants allaités. Les effets bénéfiques de l'allaitement maternel sont dus à sa richesse en prébiotiques : les oligosaccharides du lait humains ou Human Milk Oligosaccharides (HMOs). Les HMOs permettent la croissance des *Bifidobacteria* et en particulier de *Bifidobacterium bifidum* et *Bifidobacterium longus* qui avec *Bifidobacterium breve* sont les bactéries les plus abondantes du microbiote intestinal des enfants allaités. La supplémentation en HMOs, en particulier en galacto-oligosaccharide (GOS) et en fructo-oligosaccharide (FOS) a permis de réduire l'incidence de la DA dans l'enfance mais ne permet pas une protection à long terme. Aucun effet indésirable n'a été constaté lors de l'utilisation de ces prébiotiques si bien qu'ils ont été ajoutés aux formulations infantiles pour mimer l'effet bifidogène du lait maternel (90).

Les fibres alimentaires fermentescibles, qui sont les prébiotiques les plus populaires en médecine et qui sont utilisés par les bactéries commensales de l'intestin pour produire des

SCFAs aux propriétés anti-inflammatoires, pourraient également être intéressantes dans la prévention et le traitement de la DA, cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour valider leur utilisation (90).

III.3.4.2 Dermatite atopique et probiotiques

III.3.4.2.1 Probiotiques et prévention de la DA

La plupart des études a porté sur les genres *Lactobacilli* et *Bifidobacteria*, abondants dans les produits laitiers. Ces bactéries sont capables de rétablir l'équilibre Th1/Th2, de stimuler la production d'IL-10, cytokine anti-inflammatoire, et de favoriser l'expansion des lymphocytes Treg (188). De plus, *Lactobacillus* accélère la reconstruction de la barrière cutanée et inhibe l'inflammation cutanée tandis que *Bifidobacterium* a un effet anti-prurit (189). Enfin, ces bactéries entrent en compétition avec les bactéries pathogènes telles que *S. aureus* pour les nutriments (190). Plusieurs essais cliniques ont été menés afin d'évaluer l'efficacité des probiotiques dans la prévention de la DA ; l'effet des probiotiques a été étudié chez des femmes enceintes, chez des femmes allaitantes et chez des enfants à risque.

Rautava et al. ont analysé l'effet d'une supplémentation en probiotiques chez les femmes enceintes et allaitantes ; la prise de *Lactobacillus rhamnosus GG* a permis de réduire de 50% le risque de DA chez les enfants à risque (191). Des résultats similaires ont été constatés par Kalliomaki et al. qui ont montré qu'une supplémentation en *Lactobacillus rhamnosus GG* (ATCC 53103) pendant le troisième trimestre de grossesse et pendant les six premiers mois d'allaitement permettait de réduire de moitié l'incidence de la DA (192). Les probiotiques administrés en prénatal modifient la composition des microbiotes vaginal et intestinal maternels, modulant ainsi la colonisation intestinale à la naissance. De plus, des études expérimentales ont montré une augmentation de la translocation bactérienne intestinale

durant la grossesse et la lactation, ce qui explique la présence de bactéries à l'intérieur des cellules dendritiques des glandes mammaires. De cette façon, l'allaitement permet d'exposer l'enfant au microbiote intestinal maternel et donc aux effets des probiotiques administrés à la mère durant la lactation (191).

Une autre étude à grande échelle réalisée en Nouvelle-Zélande a montré qu'une exposition précoce à *L. rhamnosus* HN001 permettait une protection contre la DA pendant les 10 premières années de vie (193–196) ; la supplémentation en HN001 a permis de contrecarrer certaines déficiences génétiques, en particulier celles des gènes codant pour les TLRs (197,198). Cependant, la supplémentation en HN001 n'a pas eu d'impact significatif sur la composition du microbiote intestinal des nourrissons (199).

De même, la combinaison de plusieurs probiotiques s'avère plus efficace pour prévenir l'apparition de la dermatite atopique, les probiotiques ayant un effet synergique (189). Une étude réalisée en Norvège a montré que la prise, chez la mère, d'un mélange de trois probiotiques à savoir LGC, *L. acidophilus* La-5 et *B. lactis* Bb-12 a permis de prévenir l'apparition de la DA chez les nourrissons des mères supplémentées, et ce jusqu'à l'âge de 6 ans (200–202).

Enfin, une étude conduite en Corée a montré qu'un mélange de plusieurs probiotiques composé de *Bifidobacterium bifidum* BGN4, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* AD011 et *L. acidophilus* AD031 permettait également de réduire significativement l'incidence de la DA au cours de la première année de vie (203). Dans une autre étude, une supplémentation en *B. breve* et *B. longum* présentait des bénéfices similaires tout en réduisant le taux fécal de *Proteobacteria* (204).

Cependant, plusieurs travaux n'ont pas montré d'effets bénéfiques des probiotiques pendant la période prénatale dans la prévention de la dermatite atopique (205–209). De telles différences pourraient être expliquées par des différences dans les patients inclus, des schémas d'études différents, des souches et des doses administrées différentes... De plus, l'effet des probiotiques dépendrait de la composition intrinsèque du microbiote intestinal (90).

III.3.4.2.2 Probiotiques et traitement de la dermatite atopique

Les probiotiques ont également été testés comme traitement de la DA. Les études sont nombreuses, utilisant des souches très variées, mais, malheureusement, les résultats sont contradictoires.

Plusieurs études se sont intéressées à la supplémentation en *Lactobacillus rhamnosus*, et en particulier à la souche *LGG* (210). Les résultats obtenus sont contradictoires : une étude a montré une amélioration de la symptomatologie chez des nourrissons traités par *LGG* (211) tandis que d'autres études n'ont pas montré d'effets sur les symptômes de DA (212–214). Une autre souche de *L. rhamnosus*, la souche MP108, s'est avérée efficace pour traiter la DA (215). Plus récemment, un mélange de trois souches de *L. rhamnosus* (LOCK 0900, LOCK 0908, LOCK 0918) a permis une amélioration significative des symptômes de DA chez des nourrissons (216).

La supplémentation en d'autres *Lactobacilli* à savoir *L. salivarius* (217,218), *L. fermentum* (219,220), *L. sakei* (221) *L. plantarum* (222–224) et *L. paracasei* (220) est efficace dans le traitement de la DA bien que des résultats contradictoires existent avec *L. paracasei* (225). Un mélange de plusieurs souches de *Lactobacilli* atténue également les symptômes de DA (220,226,227).

Bifidobacteria a également été étudiée comme traitement de la DA ; *B. lactis*. *B. lactis* Bb-12 a permis une amélioration des symptômes cutanés (210). La supplémentation en *B. lactis* LKM512 permet l'expansion de *Lactobacilli* dans le microbiote intestinal et l'amélioration des symptômes via l'augmentation de la production d'acides kynuréniques, produits du métabolisme du tryptophane (228). Cependant, la supplémentation en *B. lactis* CNCM I-3446 n'a pas montré de bénéfice dans le traitement de la DA (225).

Des mélanges de *L. salivarius* et *B. breve* ont permis une amélioration significative de la DA en rétablissant l'équilibre Th1/Th2. Une autre combinaison composée de *L. salivarius* et *S. thermophilus* s'est également avérée bénéfique (229). De la même façon, un mélange de *B. lactis*, *B. longum* et *L. casei* associé aux dermocorticoïdes a accéléré la guérison de la maladie (230).

A l'avenir, de nouvelles souches seront identifiées pour prévenir et traiter la DA, cependant des efforts doivent être faits pour standardiser l'utilisation des probiotiques dans la DA (90).

III.3.4.3 Dermatite atopique et symbiotiques

Les symbiotiques ont été étudiés dans la DA avec cependant, là encore, des résultats contradictoires si bien que d'autres études sont nécessaires afin de valider leur utilisation (90).

III.3.4.4 Dermatite atopique et postbiotiques

Moroi et al. ont montré une amélioration de l'atteinte cutanée après administration de *Lactobacillus paracasei* K71 inactivée par la chaleur (231). Cependant, ici encore, les autres études portant sur l'utilisation des postbiotiques dans la DA aboutissent à des résultats contradictoires rendant difficile leur extrapolation en thérapeutique (90).

III.3.4.5 Dermatite atopique et transplantation fécale

La transplantation de matière fécale a été testée initialement sur des souris : le microbiote fécal de souris saines a été transféré à des souris atteintes de dermatite atopique induite par du calcipotriol MC903. La TMF a permis une restauration de la barrière cutanée et une réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires en augmentant le ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* et en restaurant la production de butyrate (232).

La première étude de TMF chez l'Homme a été réalisée en 2021 ; elle portait sur 8 patients atteints de DA modérée à sévère. Chez ces patients, la TMF a permis une amélioration significative de l'atteinte cutanée, évaluée par le SCORAD. Bien que l'effectif de la population étudié soit faible, ces résultats sont prometteurs et à l'avenir, la FMT pourrait faire partie des traitements de la DA si des études de plus grande ampleur confirment ces résultats (233).

Au total, le rôle du microbiote intestinal dans le développement de la DA n'est à ce jour pas complètement élucidé ; les nombreuses études réalisées sur le sujet ont des résultats contradictoires. La promotion de l'allaitement maternel et la limitation de l'utilisation des antibiotiques pendant les premières années de vie sont les stratégies les plus efficaces pour réduire le risque de DA. A l'avenir, de nouveaux médicaments contenant des souches personnalisées pourraient jouer un rôle dans le traitement de la DA, tout comme la transplantation de microbiote fécal (189).

CONCLUSION

Ces dernières années, les connaissances sur le microbiote intestinal ont explosées grâce au développement des techniques de biologie moléculaire, si bien que chaque jour, de nombreuses études sur le sujet sont publiées.

La mise en place du microbiote intestinal, qui débute dès la naissance, subit la pression de notre environnement ; la relation symbiotique entre l'hôte et les microorganismes de notre tube digestif est mise en danger par nos modes de vie : modification des modes d'accouchement et de nutrition des nouveau-nés, consommation d'antibiotiques, hygiène excessive, alimentation occidentale ...

Il en résulte une dysbiose intestinale à l'origine d'une diminution de la production de SCFAs aux propriétés anti-inflammatoires et, donc, une inflammation locale puis systémique. Cette dysbiose a également été constatée dans les dermatoses inflammatoires, si bien qu'il est désormais admis que le microbiote intestinal est impliqué dans la physiopathologie des maladies inflammatoires cutanées (dermatite atopique, psoriasis, maladie de Verneuil, acné...).

Bien qu'une dysbiose soit décrite dans la plupart des maladies inflammatoires, aucun profil de microbiote propre à chaque pathologie n'a pu être identifié. Cependant, la présence de certaines bactéries est prédictive d'une réponse ou non à différents traitements (biothérapie, anticancéreux...) ; à l'avenir, il pourrait donc être intéressant d'étudier le microbiote intestinal des patients afin d'identifier les futurs répondeurs et proposer ainsi une médecine personnalisée.

Toutes ces découvertes ont conduit les scientifiques à développer de nouvelles thérapies ciblant le microbiote intestinal : prébiotiques, probiotiques, symbiotiques, postbiotiques, transplantation de microbiote fécal... Cependant, les résultats des études restent contradictoires, ne permettant pas d'introduire ces nouveaux traitements dans l'arsenal thérapeutique actuel. La transplantation de flore fécale, contrairement aux autres thérapies, est la seule à modifier durablement le microbiote des patients. Si elle est entrée dans le soin courant de l'infection à *Clostridium difficile*, elle n'est proposée que dans des protocoles de recherche dans les autres pathologies.

Au total, une médecine préventive, basée sur une alimentation méditerranéenne, la pratique régulière d'une activité physique, la promotion de l'allaitement maternel, une moindre exposition aux polluants, apparait comme la meilleure solution pour diversifier, enrichir notre microbiote intestinal, et nous maintenir en bonne santé.



BIBLIOGRAPHIE

1. Chong-Nguyen C, Duboc H, Sokol H. Le microbiote, un nouveau facteur de risque cardiovasculaire ? Presse Médicale. 2017;46:708-13.
2. Lavigne JP. Avant-Propos: Microbiote humain. Rev Francoph Lab. 2015;2015:25-6.
3. Doré J, Multon MC, Béhier JM et al. Microbiote intestinal : qu'en attendre au plan physiologique et thérapeutique ? Therapies. 2017;72:1-19.
4. Nicolas S. Impact du microbiote intestinal sur le développement des allergies. Rev Fr Allergol. 2016;56:133-4.
5. Doré J, Rimbaud P. Analyse du microbiome, outil diagnostique pour le praticien. Microbiote intestinal et santé humaine. 2021;1:5-13.
6. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. Rev Médecine Interne. 2016;37:418-23.
7. Kolopp-Sarda MN. Système immunitaire muqueux et microbiote intestinal : Histoire d'une symbiose. Rev Francoph Lab. 2016;2016:39-47.
8. Butel MJ. Les probiotiques et leur place en médecine humaine. J Anti-Infect. 2014;16:33-43.
9. Gauguier D, Neunlist M, Sokol H et al. Inserm.fr. Microbiote intestinal (flore intestinale) Une piste sérieuse pour comprendre l'origine de nombreuses maladies. Disponible sur: www.pourlascience.fr
10. Quévrain E, Seksik P. Microbiote intestinal : de la diarrhée post-antibiotiques aux maladies inflammatoires intestinales. Presse Médicale. 2013;42:45-51.
11. MetaHIT Consortium (additional members), Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011;473:174-80.
12. MetaHIT Consortium, Qin J, Li R et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010;464:59-65.
13. Doré J, Corthier G. Le microbiote intestinal humain. Gastroentérologie Clin Biol. 2010;34:7-16.
14. Hazebrouck S. Le microbiome et la régulation des réponses allergiques : dans l'intestin. Rev Fr Allergol. 2015;55:104-5.
15. Fang Z, Li L, Zhang H, Zhao J, Lu W, Chen W. Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review. Front Immunol. 2021;12:1-13.
16. Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. Nature. 2014;509:357-60.
17. Milani C, Duranti S, Bottacini F et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. Microbiol Mol Biol Rev. 2017;81:e00036-17.

18. Ho TTB, Groer MW, Kane B, et al. Dichotomous development of the gut microbiome in preterm infants. *Microbiome*. 2018;6:157.
19. Korpela K, Blakstad EW, Moltu SJ, et al. Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Sci Rep*. 2018;8:2453.
20. Dahl C, Stigum H, Valeur J et al. Preterm infants have distinct microbiomes not explained by mode of delivery, breastfeeding duration or antibiotic exposure. *Int J Epidemiol*. 2018;47:1658-69.
21. Rozé JC, Ancel PY, Marchand-Martin L et al. Assessment of Neonatal Intensive Care Unit Practices and Preterm Newborn Gut Microbiota and 2-Year Neurodevelopmental Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2018119.
22. Ferraris L, Butel MJ, Campeotto F, Vodovar M, Rozé JC, Aires J. Clostridia in Premature Neonates' Gut: Incidence, Antibiotic Susceptibility, and Perinatal Determinants Influencing Colonization. Forestier C, éditeur. *PLoS ONE*. 2012;7:e30594.
23. La Rosa PS, Warner BB, Zhou Y et al. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. *Proc Natl Acad Sci*. 2014;111:12522-7.
24. Odamaki T, Kato K, Sugahara H, et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol*. 2016;16:1-12.
25. Agans R, Rigsbee L, Kenche H, Michail S, Khamis HJ, Paliy O. Distal gut microbiota of adolescent children is different from that of adults: Gut microbiota of adolescents differs from that of adults. *FEMS Microbiol Ecol*. 2011;77:404-12.
26. Biagi E, Nylund L, Candela M et al. Through Ageing, and Beyond: Gut Microbiota and Inflammatory Status in Seniors and Centenarians. Ahmed N, éditeur. *PLoS ONE*. 2010;5:e10667.
27. Wu L, Zeng T, Zinellu A, Rubino S, Kelvin DJ, Carru C. A Cross-Sectional Study of Compositional and Functional Profiles of Gut Microbiota in Sardinian Centenarians. Thaiss CA, éditeur. *mSystems*. 2019;4:e00325-19.
28. Biagi E, Franceschi C, Rampelli S et al. Gut Microbiota and Extreme Longevity. *Curr Biol*. 2016;26:1480-5.
29. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012;488:178-84.
30. O'Toole PW, Jeffery IB. Gut microbiota and aging. *Science*. 2015;350:1214-5.
31. Kim BS, Choi CW, Shin H et al. Comparison of the Gut Microbiota of Centenarians in Longevity Villages of South Korea with Those of Other Age Groups. *J Microbiol Biotechnol*. 2019;29:429-40.
32. Tuikhar N, Keisam S, Labala RK et al. Comparative analysis of the gut microbiota in centenarians and young adults shows a common signature across genotypically non-related populations. *Mech Ageing Dev*. 2019;179:23-35.
33. Lepage P. Le microbiome digestif humain : interactions avec l'hôte et dysfonctions. *Rev Mal Respir*. 2017;34:1085-90.

34. Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2004;4:478-85.
35. Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. *médecine/sciences.* 2016;32:961-7.
36. Pryde SE, Duncan SH, Hold GL, Stewart CS, Flint HJ. The microbiology of butyrate formation in the human colon. *FEMS Microbiol Lett.* 2002;217:133-9.
37. Lichtenstein AH. Intestinal Cholesterol Metabolism. *Ann Med.* 1990;22:49-52.
38. Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metab.* 2016;24:41-50.
39. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res.* 2006;47:241-59.
40. Comtet-Marre S, Mosoni P, Peyret P. Effets des polluants environnementaux et alimentaires sur le microbiote intestinal. *Cah Nutr Diététique.* 2020;55:255-62.
41. Everard A. Microbiote intestinal et fonction endocrine. *Microbiote intestinal et santé humaine.* 2021;1:75-81
42. Marchix J, Aymeric L, Berthelot L., Boudin H, Neunlist M. Microbiote intestinal et régulation de l'axe intestin-cerveau. *Microbiote intestinal et santé humaine.* 2021;1:90-96
43. Breban M. Microbiote intestinal et rhumatismes inflammatoires. *Rev Rhum Monogr.* 2016;83:233-7.
44. Duru M. Microbiote intestinal et santé : une nécessaire refonte de notre système agro-alimentaire. *Cah Nutr Diététique.* 2022;57:18-27.
45. Scanzi J. Préserver notre microbiote intestinal : l'enjeu du XXIe siècle? In: *Incroyable microbiote.* Leduc Editions; 2022.
46. Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut.* 2020;69:1218-28.
47. Lortal S, El Mecherfi KE, Mariotti F et al. Aliments fermentés & bénéfices santé : un défi pour la recherche. *Cah Nutr Diététique.* 2020;55:136-48.
48. Laroche ML. Perturbation du microbiote intestinal par les médicaments. *Actual Pharm.* 2022;61:43-4.
49. Buxeraud J. Impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal. *Actual Pharm.* 2021;60:S18-9.
50. Olivier V, Dunyach-Remy C, Lavigne JP, Moranne O. Micro-inflammation et translocation bactérienne d'origine digestive dans la maladie rénale chronique. *Néphrologie Thérapeutique.* 2018;14:135-41.
51. Stojanov S, Berlec A, Štrukelj B. The Influence of Probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Treatment of Obesity and Inflammatory Bowel disease. *Microorganisms.* 2020;8:1715.

52. Myers B, Brownstone N, Reddy V et al. The gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33:101494.
53. Cook, Sellin. Short chain fatty acids in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12:499-507.
54. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc. Nutr. Soc*. 2003;62:67-72.
55. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013;54:2325-40.
56. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferrri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med*. 2023.
57. Sokol H, Seksik P, Furet JP et al. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota: *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1183-9.
58. Darfeuille-Michaud A, Neut C, Barnich N et al. Presence of adherent *Escherichia coli* strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1998;115:1405-13.
59. 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.
60. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444:1027-31.
61. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine. *Science*. 2005;307:1915-20.
62. Scanzi J. La diversité de notre microbiote intestinal au coeur de notre santé. *Incroyable microbiote*. 2022;1:65-94.
63. Marchesi JR, Dutilh BE, Hall N et al. Towards the Human Colorectal Cancer Microbiome. Ahmed N, éditeur. *PLoS ONE*. 2011;6:e20447.
64. Nougayrède JP, Homburg S, Taieb F et al. *Escherichia coli* Induces DNA Double-Strand Breaks in Eukaryotic Cells. *Science*. 2006;313:848-51.
65. Schmutz JL. Le microbiote intestinal influence l'immunothérapie du mélanome. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2016;143:669-70.
66. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*. 2015;350:1079-84.
67. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S et al. Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders. *Cell*. 2013;155:1451-63.
68. Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ, Gerber JP, Angley MT, Conlon MA. Low Relative Abundances of the Mucolytic Bacterium *Akkermansia muciniphila* and *Bifidobacterium* spp. in Feces of Children with Autism. *Appl Environ Microbiol*. 2011;77:6718-21.

69. Fleury V. Microbiote et Parkinson. *Rev Neurol (Paris)*. 2022;178:S149.
70. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. 2013;2:e01202.
71. Zhang X, Zhang D, Jia H et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*. 2015;21:895-905.
72. Scher JU, Ubeda C, Artacho A et al. Decreased Bacterial Diversity Characterizes the Altered Gut Microbiota in Patients With Psoriatic Arthritis, Resembling Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease: Gut Microbiota in PsA. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:128-39.
73. Rajilić-Stojanović M, Shanahan F, Guarner F, de Vos WM. Phylogenetic Analysis of Dysbiosis in Ulcerative Colitis During Remission: *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:481-8.
74. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA et al. The Treatment-Naive Microbiome in New-Onset Crohn's Disease. *Cell Host Microbe*. 2014;15:382-92.
75. Gregory JC, Buffa JA, Org E et al. Transmission of Atherosclerosis Susceptibility with Gut Microbial Transplantation. *J Biol Chem*. 2015;290:5647-60.
76. Tang WHW, Wang Z, Levison BS et al. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2013;368:1575-84.
77. Koeth RA, Wang Z, Levison BS et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19:576-85.
78. Ussher JR, Lopaschuk GD, Arduini A. Gut microbiota metabolism of L-carnitine and cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2013;231:456-61.
79. Pols TWH, Noriega LG, Nomura M, Auwerx J, Schoonjans K. The bile acid membrane receptor TGR5 as an emerging target in metabolism and inflammation. *J Hepatol*. 2011;54:1263-72.
80. Gadaleta RM, van Erpecum KJ, Oldenburg B et al. Farnesoid X receptor activation inhibits inflammation and preserves the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2011;60:463-72.
81. Kim HJ, Rowe M, Ren M, Hong JS, Chen PS, Chuang DM. Histone Deacetylase Inhibitors Exhibit Anti-Inflammatory and Neuroprotective Effects in a Rat Permanent Ischemic Model of Stroke: Multiple Mechanisms of Action. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;321:892-901.
82. Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun*. 2012;3:1245.
83. Gan XT, Ettinger G, Huang CX et al. Probiotic Administration Attenuates Myocardial Hypertrophy and Heart Failure After Myocardial Infarction in the Rat. *Circ Heart Fail*. 2014;7:491-9.
84. Panzer AR, Lynch SV. Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:373-80.
85. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med*. 2014;20:159-66.

86. Herbst T, Sichelstiel A, Schär C et al. Dysregulation of Allergic Airway Inflammation in the Absence of Microbial Colonization. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:198-205.
87. Ohnmacht C, Park JH, Cording S et al. The microbiota regulates type 2 immunity through ROR γ ⁺ T cells. *Science.* 2015;349:989-93.
88. Martin R, Benitez A, Kropp C, Langella P. Les probiotiques de nouvelle génération, de nouveaux outils thérapeutiques en santé humaine? *Microbiote intestinal et santé humaine.* 2021;1:193-197.
89. Hill C, Guarner F, Reid G et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:506-14.
90. Alam MJ, Xie L, Yap YA, Marques FZ, Robert R. Manipulating Microbiota to Treat Atopic Dermatitis: Functions and Therapies. *Pathogens.* 2022;11:642.
91. Lebeer S, Vanderleyden J, De Keersmaecker SCJ. Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8:171-84.
92. Lee SY, Lee E, Park YM, Hong SJ. Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10:354.
93. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010. Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003048.pub3>
94. Jonkers D, Penders J, Masclee A, Pierik M. Probiotics in the Management of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of Intervention Studies in Adult Patients. *Drugs.* 2012;72:803-23.
95. Marteau P. Probiotics in functional intestinal disorders and IBS: proof of action and dissecting the multiple mechanisms. *Gut.* 2010;59:285-6.
96. Dai C. Probiotics and irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2013;19:5973.
97. Kim HJ, Kim HY, Lee SY, Seo JH, Lee E, Hong SJ. Clinical efficacy and mechanism of probiotics in allergic diseases. *Korean J Pediatr.* 2013;56:369-376.
98. Castellazzi AM, Valsecchi C, Caimmi S, et al. Probiotics and food allergy. *Ital. J. Pediatr.* 2013;39:47-56.
99. Kuitunen M. Probiotics and prebiotics in preventing food allergy and eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13:280-6.
100. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. *Biol Psychiatry.* 2013;74:720-6.
101. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM et al. Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of a *Lactobacillus crispatus* Probiotic Given Intravaginally for Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52:1212-7.

102. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022. Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006895.pub3>
103. Liong MT. Safety of probiotics: translocation and infection. *Nutr Rev.* 2008;66:192-202.
104. Vahabnezhad E, Mochon AB, Wozniak LJ, Ziring DA. Lactobacillus Bacteremia Associated With Probiotic Use in a Pediatric Patient With Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47:437-9.
105. Snyderman DR. The Safety of Probiotics. *Clin Infect Dis.* 2008;46:S104-11.
106. Kunz AN, Noel JM, Fairchok MP. Two Cases of Lactobacillus Bacteremia During Probiotic Treatment of Short Gut Syndrome: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38:457-8.
107. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. *Lactobacillus* Sepsis Associated With Probiotic Therapy. *Pediatrics.* 2005;115:178-81.
108. Andreoletti O, Lau Baggesen D, Bolton D, et al. Scientific Opinion on the maintenance of the list of QPS biological agents intentionally added to food and feed (2013 update). *EFSA J.* 2012;10:3020-84. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2013.3449>
109. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques. Saint-Denis : ANSM;2014.
110. Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should We Standardize the 1,700-Year-Old Fecal Microbiota Transplantation? *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1755.
111. Fumery M, Corcos O, Kapel N, Stefanescu C, Thomas M, Joly F. Intérêt et technique de la transplantation fécale. *J Anti-Infect.* 2013;15:187-92.
112. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery.* 1958;44:854-9.
113. Dougé A, Ravinet A, Corriger A et al. Faecal microbiota transplantation to prevent complications after allogeneic stem cell transplantation for haematological malignancies: a study protocol for a randomised controlled phase-II trial (the FMT-allo study). *BMJ Open.* 2023;13:e068480.
114. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:500-8.
115. Bu J, Ding R, Zhou L, Chen X, Shen E. Epidemiology of Psoriasis and Comorbid Diseases: A Narrative Review. *Front Immunol.* 2022;13:880201.
116. Langley RGB. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:18-23.
117. Polak K, Bergler-Czop B, Szczepanek M, Wojciechowska K, Frątczak A, Kiss N. Psoriasis and Gut Microbiome—Current State of Art. *Int J Mol Sci.* 2021;22:4529.
118. Yeh NL, Hsu CY, Tsai TF, Chiu HY. Gut Microbiome in Psoriasis is Perturbed Differently During Secukinumab and Ustekinumab Therapy and Associated with Response to Treatment. *Clin Drug Investig.* 2019;39:1195-203.

119. Codoñer FM, Ramírez-Bosca A, Climent E et al. Gut microbial composition in patients with psoriasis. *Sci Rep.* 2018;8:3812.
120. Chen Y, Ho HJ, Tseng C, Lai Z, Shieh J, Wu C. Intestinal microbiota profiling and predicted metabolic dysregulation in psoriasis patients. *Exp Dermatol.* 2018;27:1336-43.
121. Huang L, Gao R, Yu N et al. Dysbiosis of gut microbiota was closely associated with psoriasis. *Sci China Life Sci.* 2019;62:807-15.
122. Eppinga H, Serna Weiland CJ, Thio HB et al. Similar Depletion of Protective *Faecalibacterium prausnitzii* in Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease, but not in Hidradenitis Suppurativa. *J Crohns Colitis.* 2016;10:1067-75.
123. Dei-Cas I, Giliberto F, Luce L, Dopazo H, Penas-Steinhardt A. Metagenomic analysis of gut microbiota in non-treated plaque psoriasis patients stratified by disease severity: development of a new Psoriasis-Microbiome Index. *Sci Rep.* 2020;10:12754.
124. Shapiro J, Cohen NA, Shalev V, Uzan A, Koren O, Maharshak N. Psoriatic patients have a distinct structural and functional fecal microbiota compared with controls. *J Dermatol.* 2019;46:595-603.
125. Hidalgo-Cantabrana C, Gómez J, Delgado S et al. Gut microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2019;181:1287-95.
126. Doaa M, Dalia M, Ahmed FS. Gut bacterial microbiota in psoriasis: A case control study. *Afr J Microbiol Res.* 2016;10:1337-43.
127. Tan L, Zhao S, Zhu W et al. The *Akkermansia muciniphila* is a gut microbiota signature in psoriasis. *Exp Dermatol.* 2018;27:144-9.
128. Seuve É, Eyraud A, Desmoulière A. Physiopathologie du psoriasis. *Actual Pharm.* 2022;61:39-44.
129. Kimura I, Ichimura A, Ohue-Kitano, Igarashi M. Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2020;100:171-210.
130. Haghikia A, Jörg S, Duscha A et al. Dietary Fatty Acids Directly Impact Central Nervous System Autoimmunity via the Small Intestine. *Immunity.* 2015;43:817-29.
131. Lai R, Xian D, Xiong X, Yang L, Song J, Zhong J . Proanthocyanidins: novel treatment for psoriasis that reduces oxidative stress and modulates Th17 and Treg cells. *Redox Rep.* 2018;23:130-5.
132. Sikora M, Chrabąszcz M, Maciejewski C et al. Intestinal barrier integrity in patients with plaque psoriasis. *J Dermatol.* 2018;45:1468-70.
133. Sikora M, Stec A, Chrabąszcz M, et al. Intestinal Fatty Acid Binding Protein, a Biomarker of Intestinal Barrier, is Associated with Severity of Psoriasis. *J Clin Med.* 2019;8:1021.
134. Ramírez-Boscá A, Navarro-López V, Martínez-Andrés A, et al. Identification of Bacterial DNA in the Peripheral Blood of Patients With Active Psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2015;151:670-1.
135. Visser MJE, Kell DB, Pretorius E. Bacterial Dysbiosis and Translocation in Psoriasis Vulgaris. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:7.

136. Cho CE, Taesuan S, Malysheva OV, et al. Trimethylamine- *N* -oxide (TMAO) response to animal source foods varies among healthy young men and is influenced by their gut microbiota composition: A randomized controlled trial. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61:1600324.
137. Chen G, Chen Z ming, Fan X yan et al. Gut–Brain–Skin Axis in Psoriasis: A Review. *Dermatol Ther*. 2021;11:25-38.
138. von Schillde MA, Hörmannspurger G, Weiher M et al. Lactocepin Secreted By *Lactobacillus* Exerts Anti-Inflammatory Effects By Selectively Degrading Proinflammatory Chemokines. *Cell Host Microbe*. 2012;11:387-96.
139. Cinova J, De Palma G, Stepankova R et al. Role of Intestinal Bacteria in Gliadin-Induced Changes in Intestinal Mucosa: Study in Germ-Free Rats. Leulier F, éditeur. *PLoS ONE*. 2011;6:e16169.
140. Takahashi K, Nishida A, Fujimoto T et al. Reduced Abundance of Butyrate-Producing Bacteria Species in the Fecal Microbial Community in Crohn’s Disease. *Digestion*. 2016;93:59-65.
141. Bazin T, Hooks KB, Barnette T et al. Microbiota Composition May Predict Anti-Tnf Alpha Response in Spondyloarthritis Patients: an Exploratory Study. *Sci Rep*. 2018;8:5446.
142. Ly K, Smith MP, Thibodeaux Q, Reddy V, Liao W, Bhutani T. Anti IL-17 in psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15:1185-94.
143. Aggeletopoulou I, Assimakopoulos SF, Konstantakis C, Triantos C. Interleukin 12/interleukin 23 pathway: Biological basis and therapeutic effect in patients with Crohn’s disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24:4093-103.
144. Chen YH, Wu CS, Chao YH et al. *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 inhibits skin lesions in imiquimod-induced psoriasis-like mice. *J Food Drug Anal*. 2017;25:559-66.
145. Rather IA, Bajpai VK, Huh YS, et al. Probiotic *Lactobacillus sakei* proBio-65 Extract Ameliorates the Severity of Imiquimod Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in a Mouse Model. *Front Microbiol*. 2018;9:1021.
146. Vijayashankar M, Raghunath N. Pustular psoriasis responding to Probiotics – a new insight. *Our Dermatol Online*. 2012;3:326-9.
147. Groeger D, O’Mahony L, Murphy EF, et al. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes*. 2013;4:325-39.
148. Navarro-López V, Martínez-Andrés A, Ramírez-Boscá A, et al. Efficacy and Safety of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains in Patients with Psoriasis: a Randomized Clinical Trial. *Acta Derm Venereol*. 2019;99:1078-1084.
149. Price KN, Hendricks AJ, Goodrich ME et al. Widespread pustular eruption following probiotic use. *Dermatol Online J*. 2020;26:13030.
150. Yin G, Li JF, Sun YF et al. Fecal microbiota transplantation as a novel therapy for severe psoriasis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2019;58:782-785.
151. Yu S, Wu X, Zhou Y et al. A Western Diet, but Not a High-Fat and Low-Sugar Diet, Predisposes Mice to Enhanced Susceptibility to Imiquimod-Induced Psoriasiform Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2019;139:1404-7.

152. Zhang D, Jin W, Wu R et al. High Glucose Intake Exacerbates Autoimmunity through Reactive-Oxygen-Species-Mediated TGF- β Cytokine Activation. *Immunity*. 2019;51:671-681.e5.
153. Shi Z, Wu X, Yu S et al. Short-Term Exposure to a Western Diet Induces Psoriasiform Dermatitis by Promoting Accumulation of IL-17A-Producing $\gamma\delta$ T Cells. *J Invest Dermatol*. 2020;140:1815-23.
154. Agus A, Denizot J, Thévenot J et al. Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to Adherent-Invasive E. coli infection and intestinal inflammation. *Sci Rep*. 2016;6:19-32.
155. Constante M, Fragoso G, Calvé A, Samba-Mondonga M, Santos MM. Dietary Heme Induces Gut Dysbiosis, Aggravates Colitis, and Potentiates the Development of Adenomas in Mice. *Front Microbiol*. 2017;8:1809.
156. Zeng J, Luo S, Huang Y, Lu Q. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol*. 2017;44:863-72.
157. Engen PA, Green SJ, Forsyth CB. The Gastrointestinal Microbiome. *Alcohol Res*. 2015;37:223-236
158. Sawada Y, Honda T, Nakamizo S et al. Resolvin E1 attenuates murine psoriatic dermatitis. *Sci Rep*. 2018;8:11873.
159. Umar M, Sastry KS, Al Ali F, Al-Khulaifi M, Wang E, Chouchane AI. Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018;31:74-86.
160. Anderson J, Do LAH, Toh ZQ, et al. Vitamin D Induces Differential Effects on Inflammatory Responses During Bacterial and/or Viral Stimulation of Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Front Immunol*. 2020;11:602.
161. Akkari I, Aounallah A, Gammoudi R, Ben Jazia E, Denguezli M. Maladie de Verneuil. *Presse Médicale Form*. 2020;1:337-46.
162. Lam SY, Radjabzadeh D, Eppinga H et al. A microbiome study to explore the gut-skin axis in hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Sci*. 2021;101:218-220.
163. Wark KJL, Cains GD. The Microbiome in Hidradenitis Suppurativa: A Review. *Dermatol Ther*. 2021;11:39-52.
164. Demirel Öğüt N, Haşçelik G, Atakan N. Alterations of the human gut microbiome in patients with hidradenitis suppurativa: a case-control study and review of the literature: Gut microbiome in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Pract Concept*. 2022;12:e2022191.
165. Kam S, Collard M, Lam J, Alani RM. Gut Microbiome Perturbations in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Case Series. *J Invest Dermatol*. 2021;141:225-228.e2.
166. McCarthy S, Barrett M, Kirthi S et al. Altered Skin and Gut Microbiome in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol*. 2022;142:459-468.
167. DemiRbaş A, Elmas ÖF, Eker H et al. The relationship between hidradenitis suppurativa and irritable bowel syndrome: a cross-sectional study. *Turk J Med Sci*. 2022;52:97-104.

168. Molnar J, Mallonee CJ, Stanistic D, et al. Hidradenitis Suppurativa and 1-Carbon Metabolism: Role of Gut Microbiome, Matrix Metalloproteinases, and Hyperhomocysteinemia. *Front Immunol.* 2020;11:1730.
169. Takeshita K, Mizuno S, Mikami Y et al. A Single Species of Clostridium Subcluster XIVa Decreased in Ulcerative Colitis Patients: *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:2802-10.
170. Chen WT, Chi CC. Association of Hidradenitis Suppurativa With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2019;155:1022.
171. Henke MT, Brown EM, Cassilly CD, Vlamakis H, Xavier RJ, Clardy J. Capsular polysaccharide correlates with immune response to the human gut microbe *Ruminococcus gnavus*. *Proc Natl Acad Sci.* 2021;118:e2007595118.
172. Świerczewska Z, Lewandowski M, Surowiecka A, Barańska-Rybak W. Microbiome in Hidradenitis Suppurativa—What We Know and Where We Are Heading. *Int J Mol Sci.* 2022;23:11280.
173. Feng Z, Long W, Hao B et al. A human stool-derived *Bilophila wadsworthia* strain caused systemic inflammation in specific-pathogen-free mice. *Gut Pathog.* 2017;9:59.
174. Bertolotti A, Sbidian E, Join-Lambert O et al. Guidelines for the management of hidradenitis suppurativa: recommendations supported by the Centre of Evidence of the French Society of Dermatology. *Br J Dermatol.* 2021;184:963-5.
175. Tatian A, Bordbar S, Sarkissian SD et al. Adalimumab therapy is associated with increased faecal short chain fatty acids in hidradenitis suppurativa. *Exp Dermatol.* 2022;31:1872-80.
176. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:434-440.e2.
177. Penders J, Stobberingh EE, Thijs C et al. Molecular fingerprinting of the intestinal microbiota of infants in whom atopic eczema was or was not developing. *Clin Exp Allergy.* 2006;36:1602-8.
178. Lee E, Lee SY, Kang MJ et al. Clostridia in the gut and onset of atopic dermatitis via eosinophilic inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117:91-92.
179. Kirjavainen PV, Arvola T, Salminen SJ et al. Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: a target of bifidobacterial therapy at weaning? *Gut.* 2002;51:51-5.
180. Nylund L, Nermes M, Isolauri E et al. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria. *Allergy.* 2015;70:241-4.
181. Suzuki S, Shimojo N, Tajiri Y, Kumemura M, Kohno Y. Differences in the composition of intestinal Bifidobacterium species and the development of allergic diseases in infants in rural Japan. *Clin Exp Allergy.* 2007;37:506-11.
182. Gore C, Munro K, Lay C et al. Bifidobacterium pseudocatenulatum is associated with atopic eczema: A nested case-control study investigating the fecal microbiota of infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:135-40.
183. Song H, Yoo Y, Hwang J et al. Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:852-60.

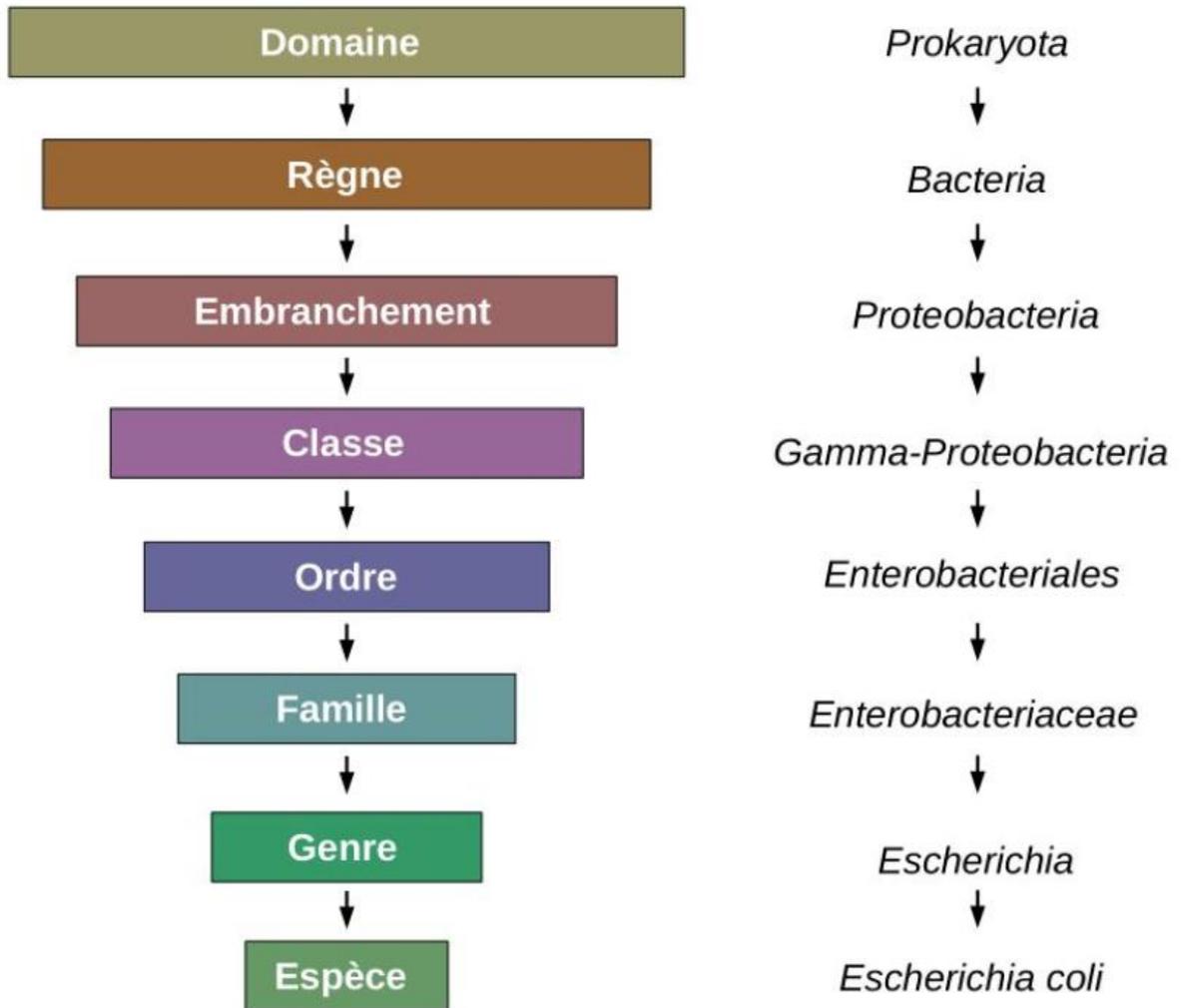
184. Cheung MK, Leung TF, Tam WH, et al. Development of the early-life gut microbiome and associations with eczema in a prospective Chinese cohort. Cope EK, éditeur. *mSystems*. 2023;8:e00521-23.
185. Xue Y, Zhang L, Chen Y, Wang H, Xie J. Gut microbiota and atopic dermatitis: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Med*. 2023;10:1174331.
186. Liew WC, Sundaram GM, Quah S et al. Belinostat resolves skin barrier defects in atopic dermatitis by targeting the dysregulated miR-335:SOX6 axis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:606-620.e12.
187. Pessôa R, Clissa PB, Sanabani SS. The Interaction between the Host Genome, Epigenome, and the Gut–Skin Axis Microbiome in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2023;24:14322.
188. Dargahi N, Johnson J, Donkor O, Vasiljevic T, Apostolopoulos V. Immunomodulatory effects of probiotics: Can they be used to treat allergies and autoimmune diseases? *Maturitas*. 2019;119:25-38.
189. Mazur M, Tomczak H, Łodyga M, Plagens-Rotman K, Merks P, Czarnecka-Operacz M. The Intestinal and Skin Microbiome in Patients with Atopic Dermatitis and Their Influence on the Course of the Disease: A Literature Review. *Healthcare*. 2023;11:766.
190. Piewngam P, Zheng Y, Nguyen TH et al. Pathogen elimination by probiotic *Bacillus* via signalling interference. *Nature*. 2018;562:532-7.
191. Rautava S, Kainonen E, Salminen S, Isolauri E. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1355-60.
192. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: A cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1019-21.
193. Wickens K, Black PN, Stanley TV et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:788-94.
194. Wickens K, Black P, Stanley TV et al. A protective effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 against eczema in the first 2 years of life persists to age 4 years. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:1071-9.
195. Wickens K, Stanley TV, Mitchell EA et al. Early supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopic sensitization? *Clin Exp Allergy*. 2013;43:1048-57.
196. Wickens K, Barthow C, Mitchell EA et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in early life on the cumulative prevalence of allergic disease to 11 years. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29:808-14.
197. Morgan AR, Han DY, Wickens K et al. Differential modification of genetic susceptibility to childhood eczema by two probiotics. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:1255-65.
198. Marlow G, Han DY, Wickens K et al. Differential effects of two probiotics on the risks of eczema and atopy associated with single nucleotide polymorphisms to Toll-like receptors. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26:262-71.

199. Murphy R, Morgan XC, Wang XY et al. Eczema-protective probiotic alters infant gut microbiome functional capacity but not composition: sub-sample analysis from a RCT. *Benef Microbes*. 2019;10:5-17.
200. Dotterud CK, Storrø O, Johnsen R, Øien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial: Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease. *Br J Dermatol*. 2010;163:616-23.
201. Simpson MR, Dotterud CK, Storrø O, Johnsen R, Øien T. Perinatal probiotic supplementation in the prevention of allergy related disease: 6 year follow up of a randomised controlled trial. *BMC Dermatol*. 2015;15:13.
202. Rø ADB, Simpson MR, Rø TB et al. Reduced Th22 cell proportion and prevention of atopic dermatitis in infants following maternal probiotic supplementation. *Clin Exp Allergy*. 2017;47:1014-21.
203. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH et al. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:e386-93.
204. Enomoto T, Sowa M, Nishimori K et al. Effects of Bifidobacterial Supplementation to Pregnant Women and Infants in the Prevention of Allergy Development in Infants and on Fecal Microbiota. *Allergol Int*. 2014;63:575-85.
205. Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:184-91.
206. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Probiotics for Primary Prevention: No Clinical Effects of *Lactobacillus* GG Supplementation. *Pediatrics*. 2008;121:e850-6.
207. Soh SE, Aw M, Gerez I et al. Probiotic supplementation in the first 6 months of life in at risk Asian infants - effects on eczema and atopic sensitization at the age of 1 year. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:571-8.
208. Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S et al. Lactobacillus GG treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial: Prenatal probiotics for eczema prevention. *Allergy*. 2011;66:509-16.
209. Wickens K, Barthow C, Mitchell EA et al. Maternal supplementation alone with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 during pregnancy and breastfeeding does not reduce infant eczema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29:296-302.
210. Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema: Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1605-10.
211. Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic Bacteria in the Management of Atopic Disease: Underscoring the Importance of Viability: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;36:223-7.
212. Brouwer ML, Wolt-Plompen SAA, Dubois AEJ et al. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2006;36:899-906.

213. Fölster-Holst R, Müller F, Schnopp N et al. Prospective, randomized controlled trial on *Lactobacillus rhamnosus* in infants with moderate to severe atopic dermatitis: *Lactobacillus rhamnosus* and AD. *Br J Dermatol*. 2006;155:1256-61.
214. Grüber C, Wendt M, Sulser C et al. Randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus rhamnosus* GG as treatment of atopic dermatitis in infancy. *Allergy*. 2007;62:1270-6.
215. Wu YJ, Wu WF, Hung CW, et al. Evaluation of efficacy and safety of *Lactobacillus rhamnosus* in children aged 4–48 months with atopic dermatitis: An 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017;50:684-92.
216. Cukrowska B, Ceregra A, Maciorkowska E, et al. The Effectiveness of Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus casei* Strains in Children with Atopic Dermatitis and Cow's Milk Protein Allergy: A Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study. *Nutrients*. 2021;13:1169.
217. Drago L, Iemoli E, Rodighiero V, Nicola L, De Vecchi E, Piconi S. Effects of *Lactobacillus Salivarius* LS01 (DSM 22775) Treatment on Adult Atopic Dermatitis: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24:1037-48.
218. Drago L, Toscano M, De Vecchi E, Piconi S, Iemoli E . Changing of Fecal Flora and Clinical Effect of *L. salivarius* LS01 in Adults With Atopic Dermatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:S56-63.
219. Weston S. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 2005;90:892-7.
220. Wang IJ, Wang JY. Children with atopic dermatitis show clinical improvement after *Lactobacillus* exposure. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:779-87.
221. Woo SI, Kim JY, Lee YJ, Kim NS, Hahn YS. Effect of *Lactobacillus sakei* supplementation in children with atopic eczema–dermatitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104:343-8.
222. Prakoeswa CRS, Herwanto N, Prameswari R et al. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 supplementation reduced SCORAD in children with atopic dermatitis. *Benef Microbes*. 2017;8:833-40.
223. Han Y, Kim B, Ban J et al. A randomized trial of *Lactobacillus plantarum* CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:667-73.
224. Fang Z, Lu W, Zhao J et al. Probiotics modulate the gut microbiota composition and immune responses in patients with atopic dermatitis: a pilot study. *Eur J Nutr*. 2020;59:2119-30.
225. Gore C, Custovic A, Tannock GW et al. Treatment and secondary prevention effects of the probiotics *Lactobacillus paracasei* or *Bifidobacterium lactis* on early infant eczema: randomized controlled trial with follow-up until age 3 years. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:112-22.
226. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:389-95.
227. Michelotti A, Cestone E, De Ponti I et al. Efficacy of a probiotic supplement in patients with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Dermatol*. 2021;31:225-32.

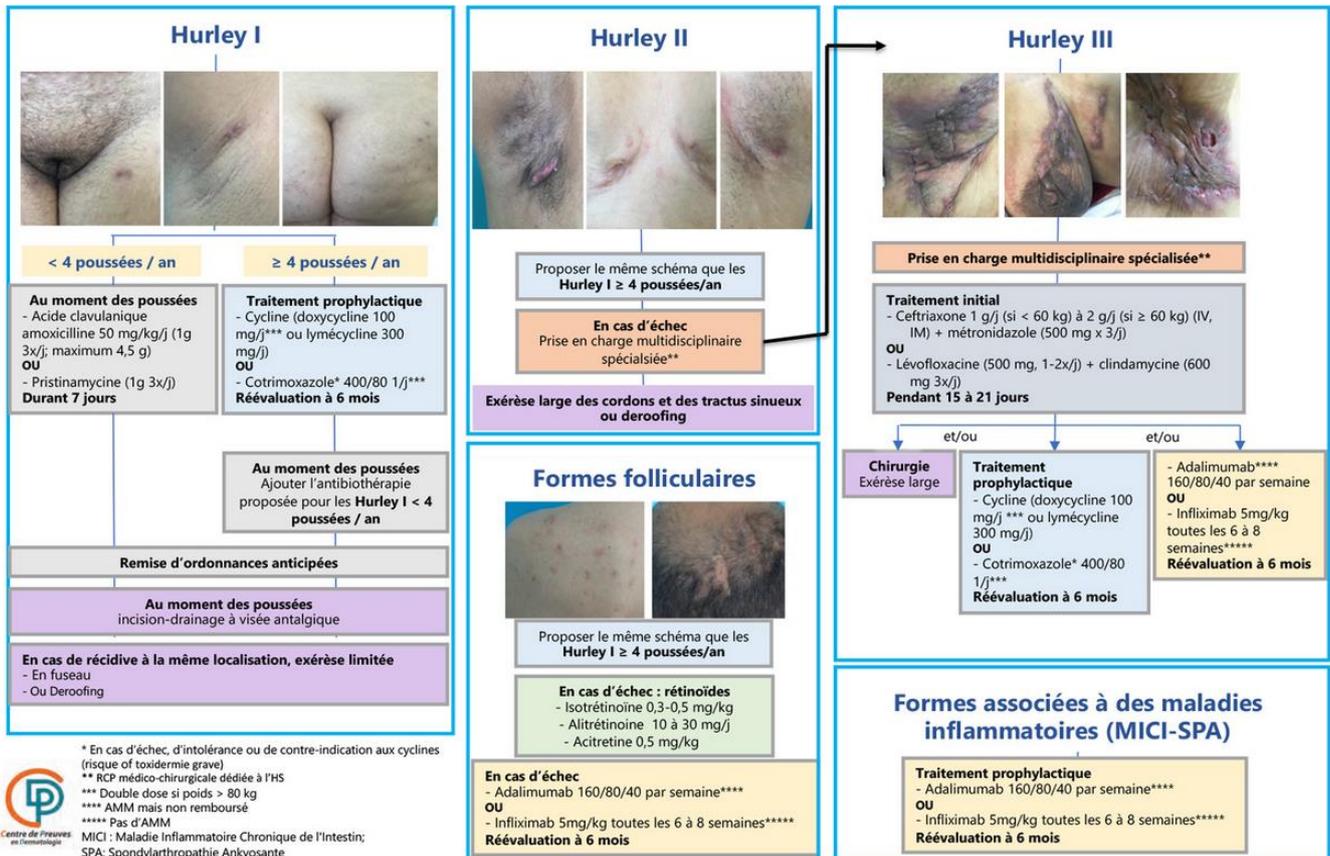
228. Matsumoto M, Ebata T, Hirooka J et al. Antipruritic effects of the probiotic strain LKM512 in adults with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:209-216.e7.
229. Lemoli E, Trabattoni D, Parisotto S et al. Probiotics Reduce Gut Microbial Translocation and Improve Adult Atopic Dermatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46:S33-40.
230. Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D, et al. Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2018;154:37-43.
231. Moroi M, Uchi S, Nakamura K, et al. Beneficial effect of a diet containing heat-killed *Lactobacillus paracasei* K71 on adult type atopic dermatitis: Effect of *L. paracasei* diet on adult AD. *J Dermatol.* 2011;38:131-9.
232. Jiang X, Liu Z, Ma Y, et al. Fecal microbiota transplantation affects the recovery of AD-skin lesions and enhances gut microbiota homeostasis. *Int Immunopharmacol.* 2023;118:110005.
233. Mashiah J, Karady T, Fliss-Isakov N, et al. Clinical efficacy of fecal microbial transplantation treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Immun Inflamm Dis.* 2022;10:e570.

ANNEXE 1 - Nommer une bactérie



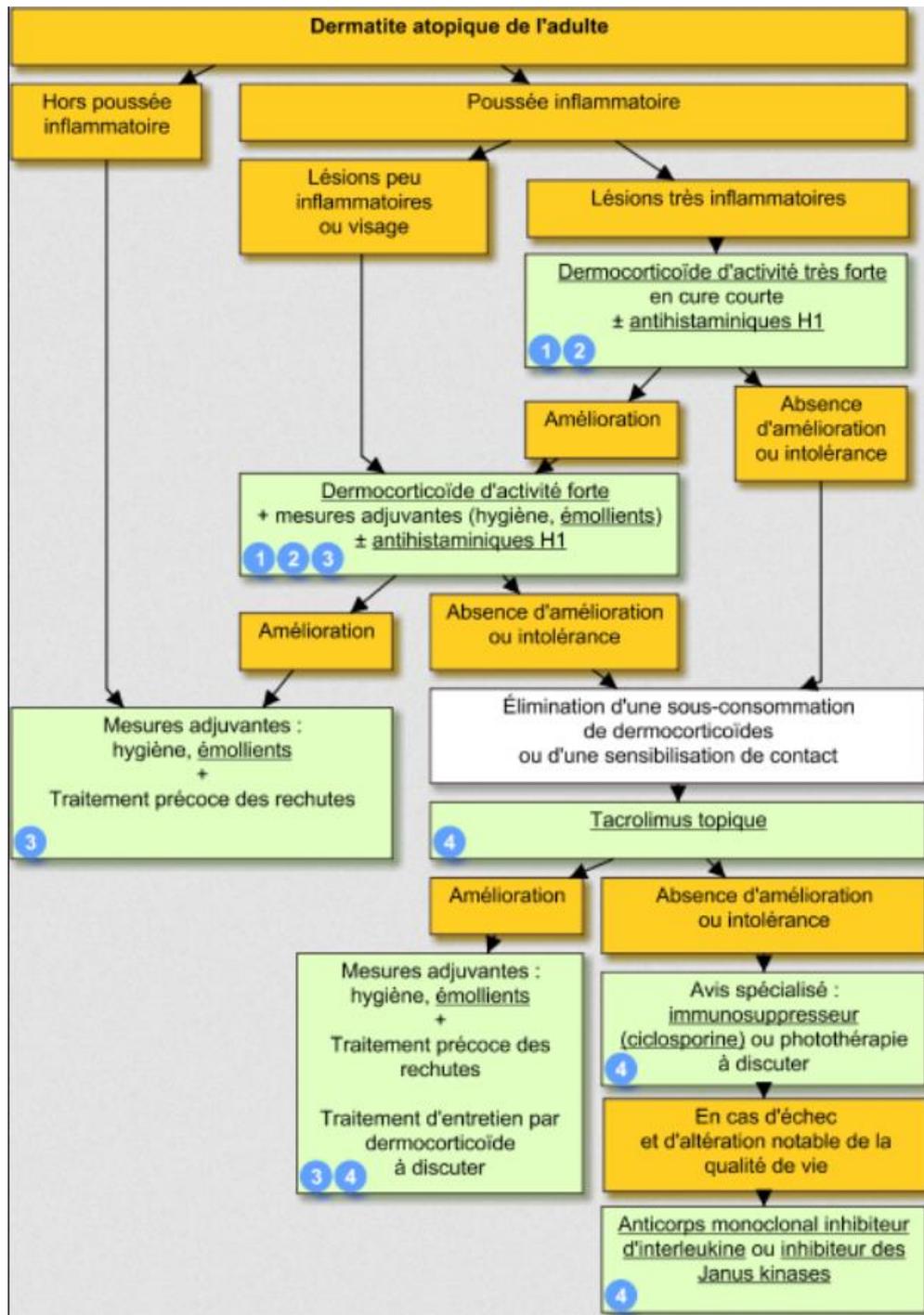
Source : souslemicroscope.com

ANNEXE 2 - Recommandations Hidradénite Suppurée (actualisation : août 2019)



Source : site de la Société Française de Dermatologie

ANNEXE 3 - Recommandations Dermatite Atopique



Source : Vidal

ANNEXE 4 - Glossaire

Axénique : un animal axénique est dépourvu de tout micro-organisme et donc exempt de microbiote. Ce sont des animaux de laboratoire élevés "en bulles", dans des conditions stériles.

α -diversité : La richesse spécifique, ou diversité α , est une mesure de la biodiversité de tout ou partie d'un écosystème ; elle désigne le nombre d'espèces présentes dans un milieu donné.

β -diversité : La diversité bêta est une mesure de la biodiversité qui consiste à comparer la diversité des espèces entre écosystèmes ou le long de gradients environnementaux. Cela suppose de comparer le nombre de taxons qui sont uniques à chacun des écosystèmes.

Dysbiose : Déséquilibre de l'écosystème bactérien

Gnotobiotique : Les animaux gnotobiotiques, également appelés gnotobiotés ou gnotobiontes, naissent dans des conditions aseptiques, qui peuvent inclure le retrait de la mère par césarienne et le transfert immédiat du nouveau-né dans un isolateur où l'air, la nourriture et l'eau sont stérilisés. Un animal gnotobiotique est un animal dont le microbiote est connu et contrôlé, à la différence d'un animal axénique qui est lui, dépourvu de microbiote.

Symbiose : Association biologique, durable et réciproquement profitable, entre deux organismes vivants.

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISEIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.