

A collection of white line-art icons representing various microorganisms such as bacteria, viruses, and fungi, scattered across the left side of the blue background.

MICROBIOTE, ALIMENTATION

& SCLÉROSE EN PLAQUES

AVEC LE PROFESSEUR P. CABRE
SERVICE DE NEUROLOGIE / CHU MARTINIQUE

SANOFI GENZYME 



PROFESSEUR P. CABRE
SERVICE DE NEUROLOGIE / CHU MARTINIQUE

Cette brochure résume de façon synthétique la webconférence animée par le Professeur P. CABRE sur www.canalneuro.fr. Vous souhaitez en savoir plus ? Le replay est maintenant disponible sur le site.



Le microbiote intestinal fait actuellement l'objet d'un champ de recherche croissant à tel point qu'il n'est plus considéré comme une simple flore saprophyte mais comme un authentique organe dont la signature génétique est spécifique à chacun.

Sa capacité à dialoguer avec le système neuroentérique et même le système nerveux central a été mise récemment en évidence ouvrant les perspectives de son implication dans diverses pathologies neurologiques inflammatoires et non inflammatoires.

Des données scientifiques récentes basées sur les modèles animaux de la maladie de Parkinson mais aussi de la maladie Alzheimer ont démontré son rôle dans la génèse préclinique de ces deux affections.

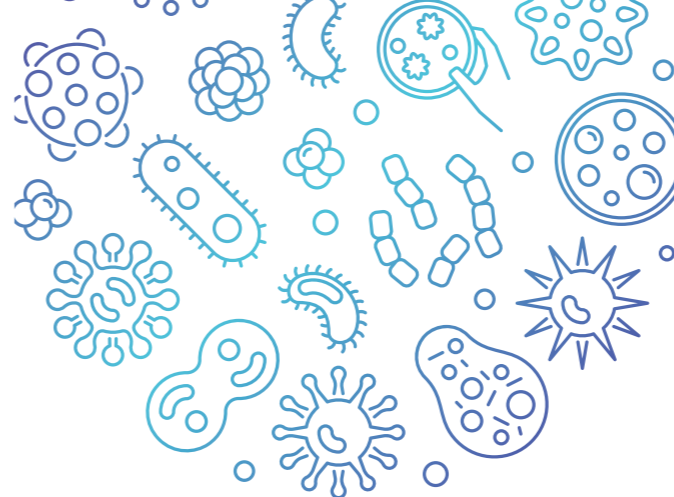
Dans le domaine des pathologies neuro-inflammatoires, il est maintenant admis que sa composition est capable de moduler l'immunité intestinale, condition qui peut être exportée au niveau du système nerveux central.

Que ce soit dans les modèles animaux de la SEP ou au cours de la SEP elle-même, des modifications drastiques de sa composition voire plus subtiles à l'échelon d'une seule bactérie ou du phénotype d'une seule bactérie, par des mécanismes variés, mais impliquant souvent la fonction T régulatrice influent soit sur l'aggravation soit l'amélioration de ces deux entités.

Même s'il reste encore beaucoup à découvrir sur son rôle de neuro immunomodulateur, des perspectives thérapeutiques basées sur l'utilisation de probiotiques voire sur le concept de transplantation fécale par microbiote sain émergent comme possibilités thérapeutique de la SEP dans un avenir à moyen terme.

Enfin le rôle de certains nutriments influant eux aussi sur la composition du microbiote intestinal ouvre le passionnant débat de l'alimentation et de la SEP.

Professeur P. Cabre
Service de neurologie / CHU Martinique



**MICROBIOTE,
ALIMENTATION**

**& SCLÉROSE
EN PLAQUES**

1

**GÉNÉRALITÉS
SUR LE MICROBIOTE**

2

**IMPLICATION
DU MICROBIOTE
DANS LA SEP**

3

**ALIMENTATION
DANS LA SEP**

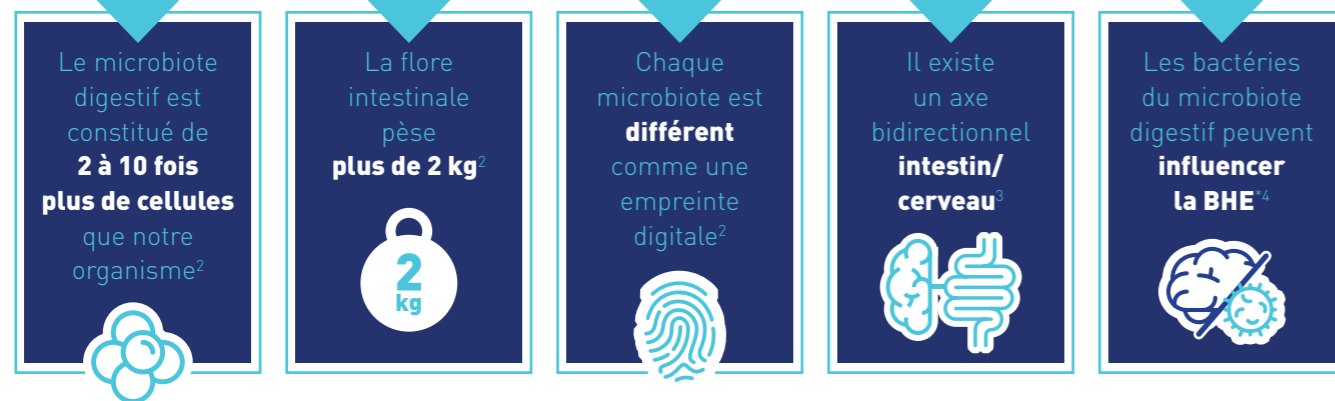
GÉNÉRALITÉS SUR LE MICROBIOTE

Qu'est-ce que le microbiote ?^{1,2}

Le microbiote est l'ensemble des **micro-organismes** vivant dans un environnement donné (microbiome).

On retrouve chez l'Homme plusieurs microbiotes parmi lesquels le **microbiote digestif**.^{1,2}

LE SAVIEZ-VOUS ?^{2,3,4}



* BHE : barrière hémato-encéphalique

Les grandes fonctions du microbiote sont notamment⁵ :

- ↘ **Fonction BARRIÈRE** contre les pathogènes
- ↘ **Fonction MÉTABOLIQUE** avec la transformation d'aliments non digestibles
- ↘ **Fonction IMMUNITAIRE** avec un rôle dans le développement de la maturation du système immunitaire

1. Jean-Yves Nau, Qu'est-ce donc qu'un microbiote intestinal normal ? Rev Med Suisse 2011; volume 7. 1434-1435
2. Site *Inserm.fr* - Dossiers d'informations : Le Microbiote Intestinal (fore intestinale). Disponible en ligne sur : <https://www.inserm.fr/>. Site consulté le 05/02/2020
3. Y. Wang, L. Kasper. The role of microbiome in central nervous system disorders. Brain Behav Immun. 2014. volume 38 1-12
4. Site *arsep.org* -Actualités, Étude du rôle du microbiote dans la SEP. Disponible en ligne sur <https://www.arsep.org/fr/>. Site consulté le 21/01/2021
5. C. Landman, E. Quévrain. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. La Revue de Médecine Interne, 37 (2016) 418-423

2 IMPLICATION DU MICROBIOTE DANS LA SEP



Influence du microbiote dans un modèle animal de SEP⁶

Méthodologie

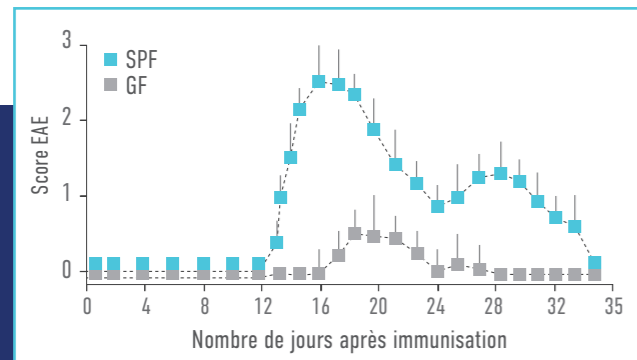
- Induction chez des souris d'une **encéphalite auto-immune** (EAE = modèle animal de la SEP).
- Apparition des signes cliniques en moyenne à J10-12 et régression à J35.
- Évaluation de la sévérité des signes cliniques sur une échelle allant de 0 à 4 (score EAE).

→ Échantillon :

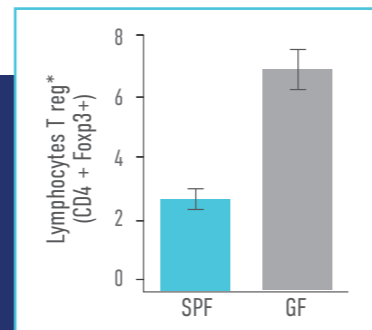
- **Souris GF** (Germ-Free) = élevées en conditions strictes d'asepsie, dépourvues de microbiote
- **Souris SPF** (Specific Pathogen-Free) = avec un microbiote sain
- **Sous GF-SFB** (Germ-Free - Segmented Filamentous Bacteria) = colonisation de souris GF par bactéries filamenteuses segmentées, 3 semaines avant induction

Résultats

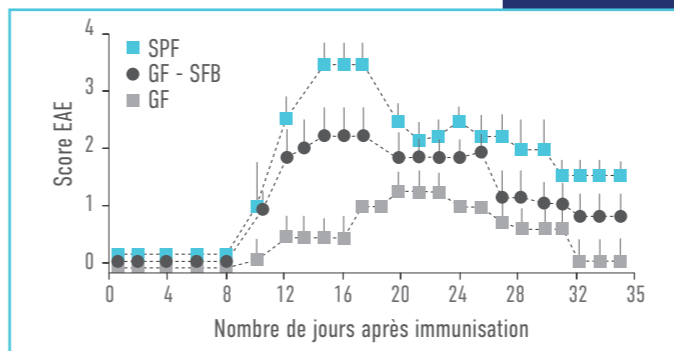
Évaluation du développement d'une EAE après induction



Évaluation des concentrations en lymphocytes T régulateurs dans les ganglions lymphatiques à J15 après induction



Évaluation du développement d'une EAE après induction selon le profil murin



La recolonisation partielle du tube digestif de souris dépourvues de microbiote par des bactéries induit une **perte de la protection vis-à-vis de l'EAE**.

➔ **Chez l'animal, il existerait dans le microbiote des bactéries impliquées dans la SEP**

En comparaison aux souris avec un microbiote sain, on observe chez les souris sans microbiote :

- Moins de développement d'EAE
- Des formes moins sévères pour celles développant une EAE :
 - signes cliniques atténués
 - durée plus courte de la maladie
 - moins d'infiltrats leucocytaires et d'atteinte des gaines de myéline au niveau du SNC**
 - diminution de la réponse pro-inflammatoire
 - augmentation du taux de lymphocytes T régulateurs

* Les lymphocytes T régulateurs expriment le marqueur CD4 et le facteur de transcription Foxp3

** SNC = Système Nerveux Central

6. Yun Kyung Lee *et al.* Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. Proc Natl Acad Sci U S A 2011 Mar 15;108 Suppl 1(Suppl 1):4615-22.

IMPLICATION DU MICROBIOTE DANS LA SEP

Étude du microbiote de patients atteints de SEP-RR⁷

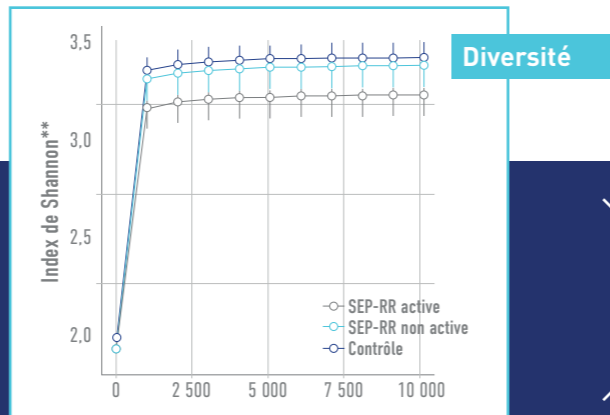
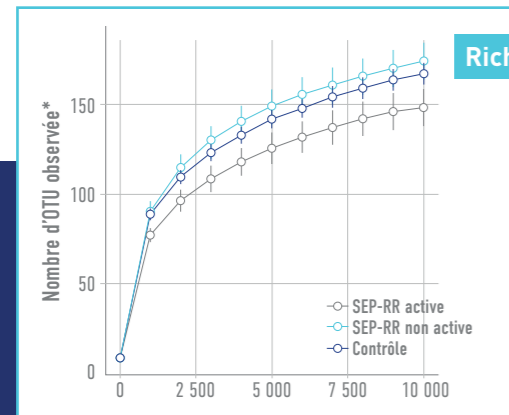
Méthodologie

Étude du microbiote
sur prélèvement fécal de :

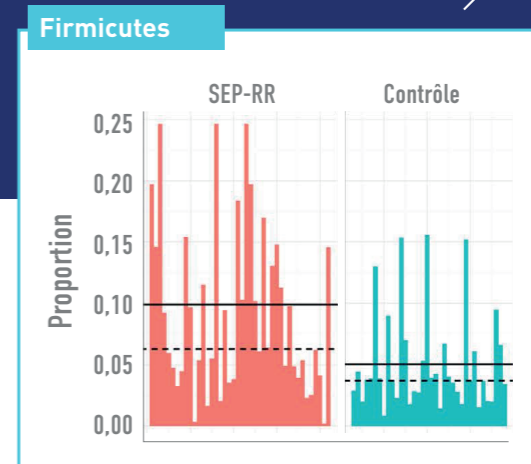
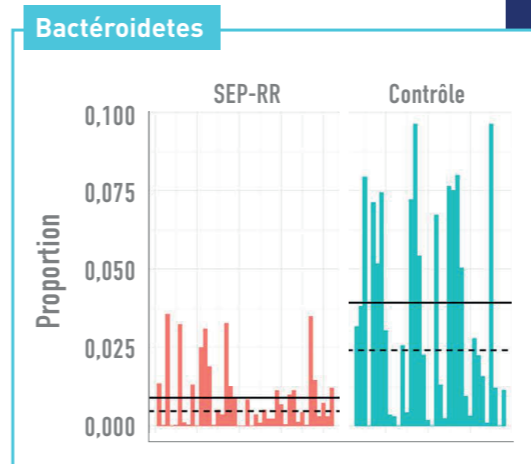
- **31 patients atteints** de SEP-RR divisés en 2 groupes :
 - **12 patients avec SEP-RR active**
 - **19 patients avec SEP-RR non active**
- **36 sujets contrôles**

Résultats

Comparaison de la richesse et de la diversité du microbiote entre patients atteints de SEP-RR et sujets contrôles



Comparaison de l'abondance relative de certaines bactéries dans le microbiote des patients atteints de SEP-RR et des sujets contrôles



Lorsque l'on regarde la composition qualitative du microbiote, il est mis en évidence chez les patients atteints de SEP-RR une diminution des Bactéroidetes au dépend des Firmicutes.

Les patients atteints d'une SEP-RR active ont tendance à avoir un microbiote moins riche et moins diversifié.

Chez l'Homme, il existerait une dysbiose au cours de la SEP

* OTU (operational taxonomic units) permet d'apprécier la richesse en bactéries du microbiote

** Index de Shannon représente la diversité en espèces de bactéries et permet d'apprécier l'uniformité du microbiote

7. Chen J *et al.* Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. Nature. Sci Rep. 2016;6:28484

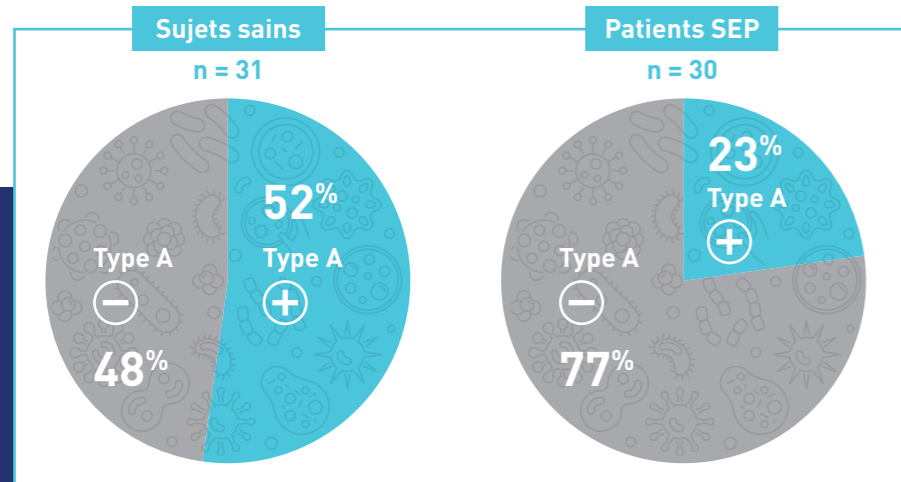
2 IMPLICATION DU MICROBIOTE DANS LA SEP

Rôle de *Clostridium Perfringens* dans la SEP⁸

Méthodologie

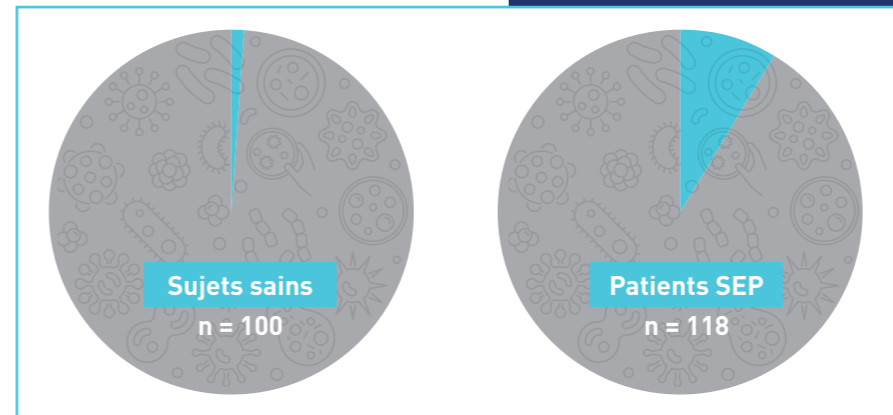
Étude cas-témoins effectuée sur un échantillon de patients atteints de SEP et de sujets contrôles.

Résultats



Prévalence de *C. Perfringens* Type A chez les patients SEP et les sujets contrôles

Les patients atteints de SEP présentent une prévalence diminuée de *C. Perfringens* de type A (bactérie commensale habituelle du tube digestif humain) par rapport aux sujets contrôles.



Présence combinée sérum et LCR de l'exotoxine sécrétée par *C. Perfringens* Type B

■ ETX (-) ■ ETX (+)

Cette étude montre qu'il existe un déséquilibre du microbiote intestinal chez les patients atteints de SEP avec une diminution des *C. Perfringens* de type A, non pathogènes au profit des *C. Perfringens* de type B pathogènes. Ces derniers sécrètent une exotoxine neurotoxique passant la BHE et ayant une forte affinité pour les oligodendrocytes. Elle pourrait être responsable de la formation des lésions primitives de SEP dans la mesure où elle est retrouvée avant même l'apparition d'un infiltrat immunitaire.

10 % des patients atteints de SEP possèdent des anticorps dirigés contre l'exotoxine sécrétée par les *C. perfringens* de type B vs 1% des sujets sains



La dysbiose observée dans la SEP pourrait avoir un impact dans la pathogénèse de la maladie

8. Rumah KR, Linden J, Fischetti VA, Vartanian T. Isolation of *Clostridium perfringens* type B in an individual at first clinical presentation of multiple sclerosis provides clues for environmental triggers of the disease. *PLoS One*. 2013;8(10):e76359.

2 IMPLICATION DU MICROBIOTE DANS LA SEP

Pour aller plus loin

↘ CONFIRMATION DES RÉSULTATS OBTENUS CHEZ L'ADULTE EN PÉDIATRIE⁹

Étudier l'impact du microbiote sur la SEP dans une population pédiatrique permet une évaluation précoce des processus physiopathologiques, plus proche du véritable déclenchement biologique de la maladie. Ceci permet de **limiter les facteurs de confusion possibles sur le lien de causalité entre la maladie et la dysbiose**.

Une étude récente sur **17 cas pédiatriques de SEP-RR** met en évidence que **la pauvreté du microbiote intestinal en *Fusobactéries* expose de façon significative à un risque 3 fois plus important de survenue de poussées précoces**.

↘ INTÉRÊT DE LA TRANSPLANTATION FÉCALE¹⁰

Une étude récente publiée en 2020 a évalué l'intérêt de la transplantation fécale chez les patients atteints de SEP. Un **enrichissement en bactéries productrices d'acide gras à chaînes courtes** permettrait une amélioration clinique.

↘ IMPACT DU PARASITISME INTESTINAL¹¹

Tout comme les bactéries, les parasites intestinaux semblent jouer un rôle dans la SEP. L'épidémiologie mondiale de la SEP est une **image en miroir des parasitoses intestinales**.



9. Tremlett H *et al.* Gut microbiota composition and relapse risk in pediatric MS: A pilot study. *J Neurol Sci.* 2016;363:153-157.

10. Engen P *et al.* Single arm, non randomized, time series, single subject of fecal microbiota transplantation in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2020; 11: 978

11. Cabre P. Migration and multiple sclerosis: the French West Indies experience. *J Neurol Sci.* 2007;262(1-2):117-121.

ALIMENTATION DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES^{12,13}

- La question de l'alimentation dans la SEP repose sur l'impact qu'elle peut avoir sur le **contrôle de l'inflammation**, composante prédominante dans les dommages neuronaux retrouvés.
- L'alimentation peut en effet avoir une **action pro- ou anti-inflammatoire** et agir **directement** sur le métabolisme du malade ou **indirectement** de part son impact sur le microbiote intestinal. Lui-même étroitement lié à l'homéostasie cérébrale de part l'existence de l'**axe intestin-cerveau** précédemment évoqué.
- Des pistes actuelles montrent donc **l'intérêt d'une alimentation favorisant la production de facteurs anti-inflammatoires dans la SEP** :
 - **Un régime** riche en graisses saturées, sucres raffinés, aliments transformés ou frisés, sel, boissons sucrées et viandes favorise la dysbiose et donc la production de **facteurs pro-inflammatoires**.
 - **Un régime** riche en fibres, fruits, légumes et poissons favorise l'eubiose et donc la production de **facteurs anti-inflammatoires**. C'est le cas du régime méditerranéen.

12. S. Esposito *et al.* Lifestyle and Mediterranean diet adherence in a cohort of Southern Italian patients with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 47 (2021) 102636

13. Riccio P, Rossano R. Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):75-91.

EFFET DE L'ALIMENTATION SUR LE MICROBIOTE INTESTINAL



RÉGIME ANTI-INFLAMMATOIRE

Régime riche en fibres, légumes, fruits, poissons



EUBIOSE
DU MICROBIOTE INTESTINAL

➤ INDUIT UNE AUGMENTATION :

- Du ratio lymphocytes T régulateurs /Th17
- Des molécules anti-inflammatoires microbiennes
- De la diversité bactérienne



RÉGIME PRO-INFLAMMATOIRE

Régime riche en acide gras trans, viande rouge, sucre et sel



DYSBIOSE
DU MICROBIOTE INTESTINAL

➤ INDUIT UNE AUGMENTATION :

- De la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et de la paroi digestive
- De la production de TNF, IL-6, IL-17

➤ INDUIT UNE DIMINUTION de la densité bactérienne

Retrouvez sur le site

www.sepensembles.fr

une brochure complète
sur l'alimentation
dans la sclérose
en plaques développée
pour vos patients.



SANOFI GENZYME 

Sanofi-Aventis France - 82 avenue Raspail - 94250 Gentilly
Fax : 01 57 62 06 62
www.sanofi.fr

Information médicale et pharmacovigilance

MÉTROPOLE
DROM COM

0 800 394 000
0 800 626 626

Service & appel gratuits

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Pour contacter l'Information Médicale : www.sanofimedicalinformation.com