



Tabagisme et système digestif: une relation complexe

Partie 2: microbiote intestinal et tabagisme

Rev Med Suisse 2015; 11: 1304-6

J. Begon
P. Juillerat
J. Cornuz
C. Clair

Smoking and digestive tract: a complex relationship

Part 2: intestinal microbiota and cigarette smoking

The digestive tract is colonized from birth by a bacterial population called the microbiota which influences the development of the immune system. Modifications in its composition are associated with problems such as obesity or inflammatory bowel diseases. Antibiotics are known to influence the intestinal microbiota but other environmental factors such as cigarette smoking also seem to have an impact on its composition. This influence might partly explain weight gain which is observed after smoking cessation. Indeed there is a modification of the gut microbiota which becomes similar to that of obese people with a microbiological profile which is more efficient to extract calories from ingested food. These new findings open new fields of diagnostic and therapeutic approaches through the regulation of the microbiota.

Le système digestif est colonisé dès la naissance par une population bactérienne, le microbiote, qui influence le développement du système immunitaire. Des modifications dans sa composition sont associées à des pathologies comme l'obésité et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Outre les antibiotiques, des facteurs environnementaux comme le tabagisme semblent aussi avoir une influence sur la composition de la flore intestinale, pouvant en partie expliquer la prise de poids à l'arrêt du tabac avec une modification de la composition du microbiote proche de celle observée chez des personnes obèses (profil microbiotique montrant des capacités accrues d'extraction calorifique des aliments ingérés). Ces découvertes permettent d'imaginer de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques via la régulation de ce microbiome.

INTRODUCTION

Depuis quelques années, un intérêt croissant s'est développé pour le microbiote, cette population de micro-organismes qui colonise les surfaces environnementales, avec toute l'information génétique et métabolique qu'elle contient (microbiome).¹

Ce microbiote ne se forme qu'après la naissance, et se développe au cours des deux premières années de vie pour arriver à sa composition adulte stable. Il est maintenant établi que le dialogue permanent entre le microbiome et le système immunitaire joue un rôle déterminant dans le développement de celui-ci.^{2,3} L'analyse de ce métagénome a permis de définir trois profils génomiques au niveau intestinal (entérotypes) en fonction des bactéries dominantes:⁴ *Bacteroides*, *Prevotella* et *Ruminococcus*. Ces profils restent stables et sont indépendants de l'ethnie, du sexe et de l'âge, mais semblent liés aux habitudes alimentaires. Il est reconnu qu'une grande diversité bactérienne est l'expression d'un microbiote sain, ou «eubiose». Des modifications dans sa composition, ou «dysbiose», ont été associées avec l'obésité, le côlon irritable et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).^{5,6} Il n'est cependant pas encore clair si la dysbiose dans ces cas est à l'origine ou secondaire à la maladie.

MICROBIOTE ET MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

Dans les MICI, la modification de la population microbienne intestinale avec augmentation des «pathobioies», des bactéries pouvant potentiellement générer une inflammation intestinale, mais non pathogènes (par exemple, protéobactéries – entérobactéries) et diminution des bactéries protectrices immunorégulatrices (*Firmicutes*, *Faecalibacterium prausnitzii*) pourrait jouer un rôle dans le dérèglement du système de défense immunitaire au niveau intestinal et dans la physiopathologie à l'origine de ces affections.⁷⁻⁹ De plus, un risque de dysbiose a été révélé chez des souris transgéniques déficientes pour le gène *NOD2*, de même que chez les patients porteurs de mutation de ce gène majeur de prédisposition à la maladie de Crohn (MC).¹⁰ Ceci suggère que *NOD2* prévient le risque inflamma-



toire en influençant la composition des communautés microbiennes de la flore intestinale,¹¹ il reste à déterminer de quelle façon.

On imagine bien dans ces hypothèses les espoirs thérapeutiques: le rétablissement du microbiote dysbiotique en eubiose pourrait influencer favorablement la maladie, voire la guérir. Dans la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH), certains probiotiques (par exemple, à base d'*E. coli*) ont montré une efficacité, de manière égale à la méسالazine, dans le traitement des formes légères à modérées.^{12,13} Concernant la MC, aucun protocole utilisant des probiotiques n'a pour l'instant fait preuve d'efficacité pour l'induction ou le maintien de la rémission,^{12,14} mais des antibiothérapies peuvent s'avérer efficaces également.¹⁵

En effet, une étude¹⁵ a montré le bénéfice d'un traitement de rifaximine-EIR (formulation gastrorésistante) pendant douze semaines par rapport au placebo pour atteindre une rémission clinique chez des patients atteints de MC d'activité modérée (Odds Ratio (OR): 2,22; intervalle de confiance – IC 95%: 1,26-3,92) ainsi que pour le maintien de cette rémission après l'arrêt du traitement, à 14 et 24 semaines ($p=0,03$ et $0,02$ respectivement). Ceci confirme l'intérêt de recherche de mesures thérapeutiques visant à rétablir un microbiote «eubiotique» chez les patients atteints de MICI.

MICROBIOTE ET TABAGISME

Au vu de l'implication du tabagisme sur l'évolution des MICI (aggravant dans la MC, protecteur dans la RCUH), et du microbiote sur la pathogenèse de celles-ci, se pose la question de l'influence du tabagisme sur la population microbienne intestinale.

Une altération du microbiote oropharyngé et trachéal a été mise en évidence chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs.¹⁶ De plus, il est bien connu que la grande majorité (80%) des fumeurs qui arrêtent de fumer prennent du poids, indépendamment d'un apport calorique stable ou même diminué.^{17,18} Sachant que le microbiote intestinal joue un rôle prépondérant dans l'obésité,¹⁹ on peut suspecter une modification de cette flore par le tabac.

Une étude récente²⁰ soutient cette hypothèse. Après des analyses répétées de selles chez dix sujets fumeurs sains qui ont bénéficié d'un sevrage contrôlé (sans substitut nicotinique mais avec des consultations spécialisées), et malgré un régime similaire aux groupes contrôles (cinq fumeurs qui n'arrêtent pas et cinq non-fumeurs), on a observé une modification rapide (dans les quatre semaines) et durable (persistant après huit semaines) du microbiote après l'arrêt du tabagisme. En effet, on note une augmentation des *Firmicutes* et *Actinobacteria*, et une diminution des *Proteobacteria* et *Bacteroidetes* dans le groupe qui a arrêté de fumer, alors que la flore reste stable dans les groupes contrôles. Parallèlement, la prise de poids était en moyenne de 2,2 kg (en neuf semaines) chez les sujets qui avaient arrêté de fumer. Ces modifications de composition du microbiote sont semblables à celles observées entre individus minces et obèses,¹⁹ avec un profil microbiotique qui montre alors des capacités accrues d'extraction calorique des aliments ingérés. On peut en conclure, sous réserve de la taille d'échan-

tilon modeste, que des modifications des fonctions métaboliques de la flore intestinale contribuent à la prise de poids après l'arrêt du tabac. L'étude ne portait que sur une période de huit semaines, une durée d'observation plus longue serait nécessaire pour évaluer la persistance de ces changements à long terme.

A noter également que les modifications de ces familles bactériennes à l'arrêt du tabagisme rejoignent le profil microbiotique observé dans les groupes contrôles entre non-fumeurs et fumeurs, confirmant l'impact du tabagisme sur la composition du microbiote intestinal.²¹

Dans une autre étude, l'analyse par FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*) du microbiote associé à la muqueuse enflammée récoltée chez quinze patients durant une résection chirurgicale pour MC active montre un taux de *F. prausnitzii* plus bas chez les fumeurs comparé aux non-fumeurs ($p=0,036$).²² Ceci revêt une importance clinique sachant que des taux abaissés de cette bactérie dans la muqueuse iléale sont associés à un risque augmenté de récurrence endoscopique après résection chirurgicale.⁷

PERSPECTIVES D'AVENIR

La connaissance de ce microbiome et de son interaction majeure avec le système immunitaire ouvre la voie à de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques par la régulation de cette population microbienne dans différentes pathologies (MICI, obésité, syndrome métabolique). Des essais par transplantation fécale ont déjà montré des résultats positifs dans les colites récidivantes à *Clostridium difficile*,²³ et dans des cas de syndrome métabolique,²⁴ où la sensibilité à l'insuline se trouvait augmentée chez les sujets traités. Il se pose aussi la question des facteurs extérieurs influençant le microbiote intestinal, comme le tabagisme mentionné précédemment, ou les traitements. De meilleures connaissances sont encore nécessaires avant de pouvoir réellement appliquer ces hypothèses à la pratique clinique. ■

Conflit d'intérêts

Le Dr Juillerat déclare avoir fait des présentations ou des activités de consultant auprès des firmes Vifor, AbbVie, Merck Sharp and Dohme, UCB et Takeda. Ces activités n'ont aucunement influencé la rédaction et le contenu de ce manuscrit.

Les autres auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts avec cet article.

Implications pratiques

- > La consommation de tabac influence le microbiote intestinal
- > Des modifications des fonctions métaboliques de la flore intestinale pourraient en partie contribuer à la prise de poids après l'arrêt du tabac



Adresses

Dr Pascal Juillerat
Consultation des maladies inflammatoires intestinales
Service de gastroentérologie
Clinique de chirurgie et médecine viscérale
Hôpital de l'île – Inselspital
3010 Bern
pascal.juillerat@insel.ch

Pr Jacques Cornuz
Drs Julie Begon et Carole Clair
PMU, Université de Lausanne
1011 Lausanne
jacques.cornuz@chuv.ch
juliebegon@hotmail.com
carole.clair@hospvd.ch

Bibliographie

- 1 Kahlert C, Müller P. Microbiome – découverte d'un organe. *Forum Med Suisse* 2014;14:342-4.
- 2 Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science* 2010;330:1768-73.
- 3 Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012;336:1268-73.
- 4 * Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174-80.
- 5 Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2007;104:13780-5.
- 6 Seksik P, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Cosnes J. Effects of light smoking consumption on the clinical course of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:734-41.
- 7 Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2008;105:16731-6.
- 8 Willing B, Halfvarson J, Dicksved J, et al. Twin studies reveal specific imbalances in the mucosa-associated microbiota of patients with ileal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:653-60.
- 9 Willing BP, Dicksved J, Halfvarson J, et al. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology* 2010;139:1844-54;e1841.
- 10 Rehman A, Sina C, Gavrilova O, et al. Nod2 is essential for temporal development of intestinal microbial communities. *Gut* 2011;60:1354-62.
- 11 Normand S, Secher T, Chamailard M. Dysbiosis, a new medical concept. *Med Sci* 2013;29:586-9.
- 12 Girardin M, Frossard JL. Place des probiotiques dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales. *Rev Med Suisse* 2012;8:1674-8.
- 13 Sood A, Midha V, Makharia GK, et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1202-9.
- 14 ** Meijer BJ, Dieleman LA. Probiotics in the treatment of human inflammatory bowel diseases: Update 2011. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(Suppl.):S139-44.
- 15 Prantera C, Lochs H, Grimaldi M, et al. Rifaximin-extended intestinal release induces remission in patients with moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012;142:473-81.
- 16 Charlson ES, Chen J, Custers-Allen R, et al. Disordered microbial communities in the upper respiratory tract of cigarette smokers. *PLoS One* 2010;5:e15216.
- 17 O'Hara P, Connert JE, Lee WW, et al. Early and late weight gain following smoking cessation in the Lung Health Study. *Am J Epidemiol* 1998;148:821-30.
- 18 Stamler J, Rains-Clearman D, Lenz-Litzow K, Tillotson JL, Grandits GA. Relation of smoking at baseline and during trial years 1-6 to food and nutrient intakes and weight in the special intervention and usual care groups in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Clin Nutr* 1997;65(Suppl. 1):374S-402.
- 19 Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027-31.
- 20 * Biedermann L, Zeitz J, Mwinji J, et al. Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans. *PLoS One* 2013;8:e59260.
- 21 Biedermann L, Brulisaier K, Zeitz J, et al. Smoking cessation alters intestinal microbiota: Insights from quantitative investigations on human fecal samples using FISH. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1496-501.
- 22 * Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: Impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis* 2014;8:717-25.
- 23 ** van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368:407-15.
- 24 Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913-7.

* à lire

** à lire absolument