

Etude du microbiote intestinal chez vingt patients atteints de pseudoxanthome élastique

Berard M (1), Kempf M (2), Chassain K (1), Humeau H (1), Navasiolava N (1), Mery C (3), Carton T (3), Gillaizeau F (3), Martin L (1)
(1) CHU Angers, service de dermatologie (2) CHU Angers, service de biologie médicale (3) Laboratoire Biofortis, Nantes

Introduction

Le PXE est une maladie génétique rare entraînant un processus de calcification ectopique dermique, rétinienne et artérielle. L'hétérogénéité phénotypique fait supposer l'implication de facteurs modificateurs « environnementaux ». La vitamine K (VK) est un cofacteur de protéines régulatrices de la calcification tissulaire dont la *matrix Gla protein*. La forme VK2 est principalement produite par le microbiote intestinal.

Nous suspectons que le déficit en VK pourrait être un facteur de sévérité du PXE. L'objectif de l'étude IMPROVE était de rechercher une corrélation entre la composition du microbiote intestinal, la concentration plasmatique des différentes espèces moléculaires de VK dosables et la sévérité phénotypique du PXE. Une comparaison de la composition du microbiote intestinal entre patients atteints de PXE et groupe contrôle a été réalisée et associée à une analyse en sous-groupes de sévérité.

Matériel et méthodes

Vingt patients successifs atteints de PXE ont été inclus dans cette étude. Leurs échantillons de selles ont été comparés à 60 échantillons contrôles provenant de la base de données du laboratoire Biofortis qui a mené les analyses. Une technique de métagénomique taxonomique ciblant l'ARN 16S de la flore intestinale a été utilisée. La sévérité a été établie selon le score modifié Phenodex. Huit patients (femmes uniquement) constituaient le sous-groupe « non sévère » et 12 patients (6 femmes et 6 hommes) le sous-groupe « sévère ».

Une analyse exploratoire entre les 2 sous-groupes de sévérité a été menée avec pour variables l'abondance relative de la flore intestinale, la concentration MGP et les concentrations de VK sériques et fécales.

Résultats

Il existait 2 différences significatives en terme d'abondance entre les 2 groupes pour 2 familles de la flore intestinale : *Rhodospirillaceae* (du phylum *Proteobacteria*) plus abondante dans le groupe PXE ($p=0.0359$) et *Sphingomonadaceae* (du phylum *Proteobacteria*) plus abondante dans le groupe contrôle ($p=0.0088$). Dans cette famille, le genre *Sphingomonas* était significativement plus abondant dans le groupe contrôle ($p=0.0221$).

Deux indices de diversité (Chao1 et alpha de Fischer), témoignant de la richesse et de la diversité de la flore, étaient significativement plus élevés dans le groupe PXE (respectivement $p=0.0012$ et $p=0.0002$). Cependant, deux autres indices ne retrouvaient aucune différence significative. Les profils bactériens du sous-groupe « non sévère » apparaissaient plus hétérogènes que ceux du sous-groupe « sévère » en analyse de dispersion.

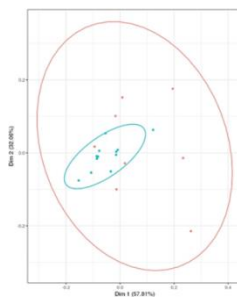
Une différence significative était mise en évidence aux rangs du phylum ($p=0.022$), de la famille ($p=0.04$) et du genre ($p=0.027$) par les analyses multivariées de la variance par permutation, indiquant une forte différence de dispersion entre les 2 sous-groupes. Aucune corrélation significative entre score de sévérité, niveau de concentration des différentes espèces moléculaires de VK et profil de la flore n'a été mise en évidence.

Discussion

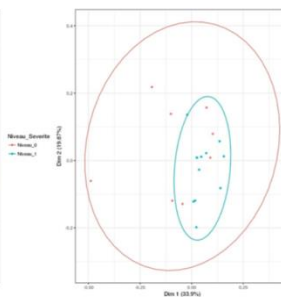
Les profils taxonomiques des patients PXE étaient très similaires dans leur globalité à ceux des patients témoins de cette étude. Nous avons mis en évidence une modeste différence quantitative significative pour 2 familles et 1 genre sur 2 indices de diversité. Les germes identifiés sont des bactéries environnementales dont la pathogénicité chez l'homme est inconnue. Une relation entre profil bactériologique de la flore intestinale et sévérité du PXE pourrait être suggérée par le fait que les patients du profil « sévère » avaient une répartition plus homogène comme cela a pu être observé dans des maladies fréquentes.

Nos résultats sont bien-sûr à interpréter avec prudence compte tenu de la petite taille de l'échantillon, induite par la rareté du PXE. Il faut néanmoins noter que cette étude est une des premières à étudier le microbiote intestinal au cours d'une maladie rare.

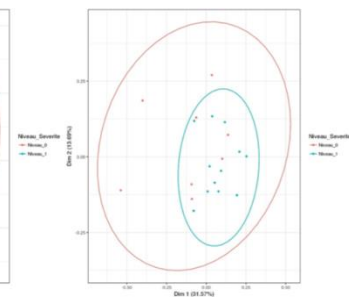
Rang Phylum



Rang Famille



Rang Genre



Sous-groupe « sévères » n = 12

Sous-groupe « non sévères » n = 8