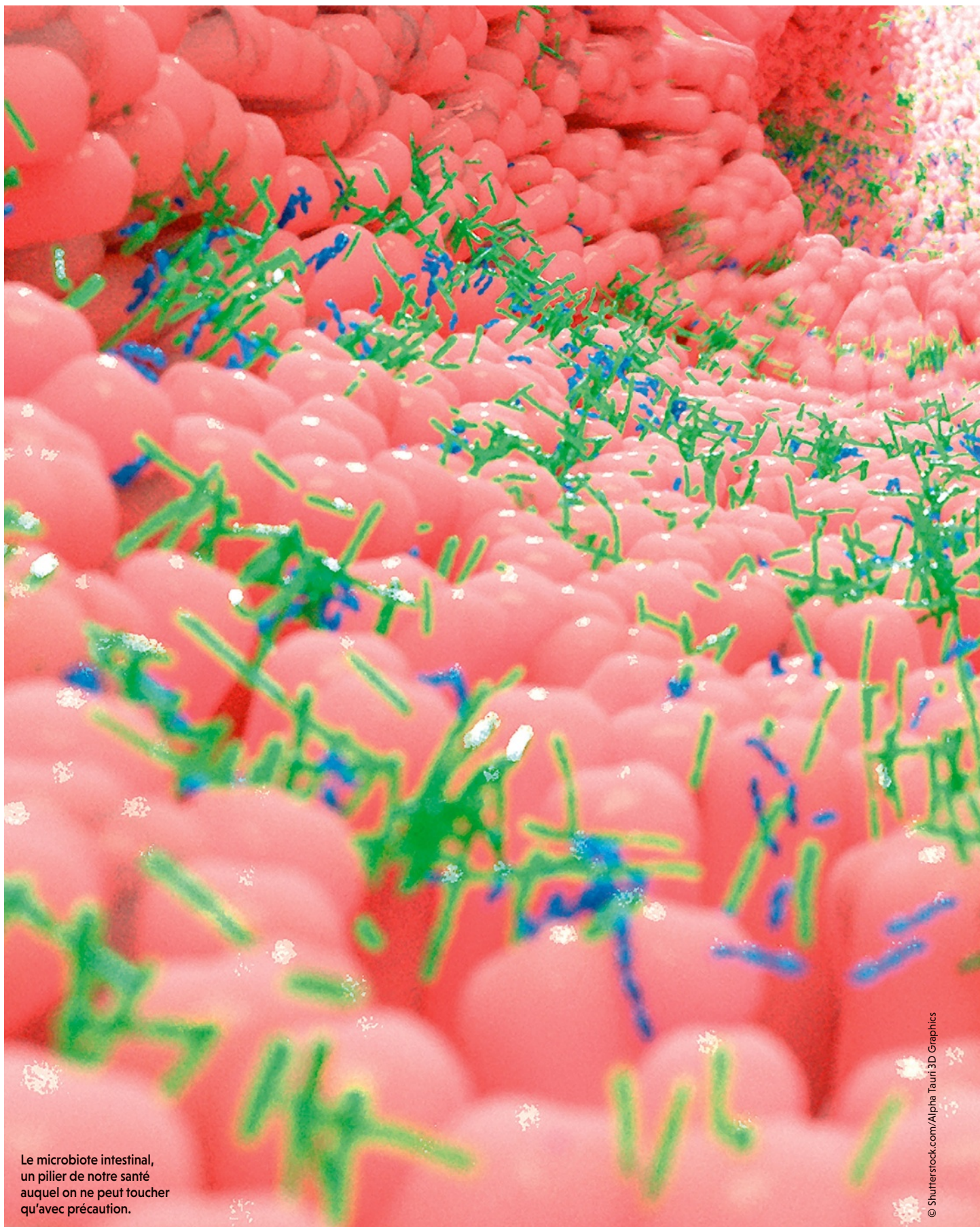






INDISPENSABLES À NOTRE SANTÉ

Lorsqu'on s'intéresse à des souris axéniques, c'est-à-dire dépourvues de microbiote, on découvre l'étendue des effets de cette communauté microbienne sur l'organisme tout entier. Et la liste est longue ! Ainsi, un microbiote dysfonctionnel est associé à des maladies métaboliques comme le diabète et l'obésité, des maladies cardiovasculaires, des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, des allergies, certains cancers, des troubles de l'humeur, l'anxiété, la dépression, l'autisme, les maladies neurodégénératives (Parkinson et Alzheimer)... Pour les traiter, sera-t-il possible d'agir sur le microbiote, notamment intestinal ? Il semble que oui.



Le microbiote intestinal,
un pilier de notre santé
auquel on ne peut toucher
qu'avec précaution.

© Shutterstock.com/Alpha Tauri 3D Graphics

A detailed microscopic image showing a dense population of red, spherical cells, likely bacteria, with numerous green and blue rod-shaped structures interspersed among them, representing a complex microbial community.

Soigner par le microbiote: où en est-on ?

Les premières applications de thérapies fondées sur le microbiote apparaissent, mais il reste encore beaucoup à apprendre des liens entre cette flore et la santé. Alors laissons faire chercheurs et médecins !

L'ESSENTIEL

- Aujourd'hui, tout le monde sait que le bon fonctionnement de notre microbiote intestinal est essentiel à notre santé.
- Favoriser le bon fonctionnement de la flore intestinale est donc une piste intéressante de prévention et de thérapie.
- Aujourd'hui, on dispose de quatre moyens pour influencer

sur le microbiote: l'alimentation, les prébiotiques, les probiotiques et la transplantation de microbiote fécal.

- Seules les deux dernières ont fait la preuve de leur efficacité dans quelques maladies.
- Beaucoup de travaux sont encore nécessaires pour faire du microbiote un levier important en médecine.

LES AUTEURS



NATHALIE ROLHION est chercheuse au centre de recherche Saint-Antoine (Sorbonne Université, Inserm) et au centre de médecine du microbiome, à Paris.



HARRY SOKOL est professeur de gastroentérologie à l'hôpital Saint-Antoine, chercheur au centre de recherche Saint-Antoine (Sorbonne Université, Inserm), à l'institut Micalis (Inrae, Jouy-en-Josas) et au centre de médecine du microbiome, à Paris, ainsi que cofondateur de Exeliom biosciences.

U

n robot mixeur, une passoire, de l'eau et quelques autres éléments, dont un donneur prétendument sain. C'est la liste des ingrédients nécessaires pour réaliser soi-même... une transplantation de microbiote fécal! Rien de moins. Sur internet, on compte de plus en plus les tutoriels où les auteurs vantent les bienfaits de cette pratique (l'objectif est de reconstituer une flore intestinale à partir de celle d'une personne saine). Ils y racontent comment elle les a aidés à surmonter divers troubles et donnent tous les conseils pour y procéder soi-même. En revanche, sont soigneusement passés sous silence les nombreux risques associés à ce «traitement» fait maison lorsqu'il n'est pas encadré médicalement, à commencer par le risque de s'administrer de mauvaises bactéries. Comment expliquer cet engouement?

En quelques années, les connaissances sur le microbiote intestinal ont fait un bond considérable et ont eu beaucoup de succès auprès du grand public, notamment par le biais de best-sellers. Tout le monde sait désormais qu'une flore riche et variée est associée à une bonne santé. C'est un fait établi. À l'inverse, un déséquilibre de la flore intestinale est associé à de nombreuses pathologies, comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Mici), les troubles du métabolisme (obésité, syndrome

métabolique, diabète de type 2), mais aussi certaines maladies psychiatriques (autisme, anxiété, dépression) et neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson).

Apporter de «bons» microorganismes pour combler ou enrichir son microbiote et favoriser son bon fonctionnement, constitue donc une piste intéressante de prévention et de thérapie. C'est l'objectif de la transplantation fécale et de plusieurs autres approches. Cependant, on manque encore cruellement de recul. Les études sont en cours pour bien cerner les contours et les applications possibles de ces thérapies. Une chose est sûre, elles nécessitent un encadrement médical strict et il est impensable de s'autosoigner. Où en est-on aujourd'hui? Dans quelle mesure peut-on soigner en jouant sur le microbiote? Une revue de l'état de l'art s'impose.

BIEN MANGER AVANT TOUT

On distingue quatre stratégies pour moduler le microbiote intestinal humain. La plus évidente consiste en une alimentation variée et équilibrée. Élément clé de la préservation de la santé gastro-intestinale, elle influe sur la composition et les fonctions du microbiote. Modifier le régime alimentaire, notamment en privilégiant les fibres présentes dans les fruits et les légumes, favoriserait la richesse et la diversité du microbiote intestinal.

Les prébiotiques et les probiotiques sont deux autres pistes bien connues. Les premiers sont des composés, souvent des fibres alimentaires, propices à la croissance et à l'activité des microorganismes intestinaux bénéfiques. Les seconds sont des microorganismes, bactéries ou levures, ingérés vivants, et qui, en quantité suffisante, améliorent la santé de l'hôte. Enfin, la dernière stratégie est la transplantation de microbiote fécal, aussi nommée «greffe fécale», dont nous avons parlé.

À ce jour, seuls les probiotiques et la transplantation ont des applications médicales

Types de probiotiques	Nom commercial (compagnie pharmaceutique)	Microorganismes	Indications
Médicaments	Ultra-levure® (Biocodex)	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	Diarrhées dues aux antibiotiques ou associées à l'infection à <i>Clostridioides difficile</i> Gastroentérites aiguës
Compléments alimentaires	Align® (P&G) Alflorex® (Biocodex)	<i>Bifidobacterium infantis</i> 35 624	Syndrome de l'intestin irritable
	Plusieurs spécialités	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Diarrhées dues aux antibiotiques Gastroentérites aiguës
	Mutaflor® (ArdeyPharm)	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	Rectocolite hémorragique et pochte (une inflammation du réservoir constitué par le chirurgien avec de l'intestin grêle après ablation du côlon)
	VSL#3® (Ferring)	Mélange de trois souches de <i>Bifidobacterium</i> , quatre de <i>Lactobacillus</i> et une de <i>Streptococcus</i>	Rectocolite hémorragique et pochte
Aliments	Activia® (Danone)	Mélange de <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> et <i>Bifidobacterium animalis lactis</i> DN173 010 (le Bifidus Actif régularis du commerce)	Syndrome de l'intestin irritable

Les principaux probiotiques commercialisés en Europe et leurs indications.

avérées. Elles sont encore limitées, mais font l'objet de nombreuses recherches et sont vraisemblablement les pistes les plus prometteuses pour soigner à court terme par le microbiote.

UNE EFFICACITÉ DISCUTÉE...

Les probiotiques sont à la mode et sont largement utilisés en automédication. Dans notre alimentation quotidienne, ils sont naturellement présents dans les produits fermentés comme les produits laitiers, les kéfirs, les légumes marinés... Des probiotiques sont également commercialisés sous forme de compléments alimentaires, d'aliments, voire de médicaments. Parmi ces derniers, le plus célèbre est l'ultralevure, composée de levure *Saccharomyces boulardii*, isolée pour la première fois en 1923 à partir de litchis et de mangoustans par le Français Henri Boulard. Les probiotiques disponibles actuellement (dits « conventionnels ») contiennent un ou plusieurs microorganismes, souvent des Bifidobactéries ou des bactéries lactiques robustes, faciles à isoler et à produire industriellement.

Comment agissent-ils ? Certains empêchent la colonisation du tube digestif par des microorganismes pathogènes, en occupant les niches, en produisant des substances antimicrobiennes, en stimulant la production de telles substances par les cellules de l'hôte... D'autres renforcent la barrière intestinale en favorisant la sécrétion du mucus ou en resserrant les jonctions entre les cellules épithéliales et stimulent notre système immunitaire.

Le marché des probiotiques, en pleine expansion, devrait représenter 50 milliards de dollars de chiffre d'affaires à l'échelle mondiale d'ici à 2023 ; une aubaine pour les industries

pharmaceutique et agroalimentaire. Cependant, les probiotiques vendus dans le commerce, en pharmacie ou sur internet n'ont pas forcément d'effets bénéfiques démontrés sur la santé humaine. Certains, disponibles sous forme de compléments alimentaires, n'ont même pas été testés chez l'humain avant leur mise sur le marché.

La prudence s'impose, car les données issues de décennies de recherche sur l'efficacité des probiotiques dans la prévention et le traitement des maladies demeurent très souvent contradictoires et controversées. D'un probiotique à l'autre, le mode d'action varie, y compris avec une même espèce de microorganisme. De plus, les effets observés sont très spécifiques de la souche bactérienne utilisée et de nombreuses questions résident quant à la dose de probiotiques nécessaire pour une réelle efficacité.

Les effets avérés des probiotiques n'ont été démontrés scientifiquement, c'est-à-dire au terme d'essais thérapeutiques randomisés contrôlés chez l'être humain, que pour quatre indications et pour seulement quelques espèces de microorganismes (voir le tableau ci-dessus). ➤

LES PREMIERS TÉMOIGNAGES DE TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FÉCAL SE TROUVENT DANS LES MANUELS DE MÉDECINE CHINOISE DU IV^e SIÈCLE

DOIT-ON FAIRE ANALYSER SON MICROBIOTE ?

Depuis quelques années, les offres commerciales d'analyse du microbiote intestinal se multiplient, moyennant des tarifs souvent élevés, avec pour promesse de guider le patient et le médecin. Or dans un communiqué publié en janvier 2020 la Société nationale française de gastroentérologie a averti que ces tests n'ont pour le moment « aucun intérêt clinique pour le médecin ou pour son

patient » car « il manque encore à ce jour de grandes études évaluant et validant l'intérêt de biomarqueurs issus du microbiote pour guider le médecin dans des situations cliniques précises. Il est probable que les tests qui seront validés et utilisés à l'avenir reposeront sur des analyses ciblées et spécifiques à chaque pathologie et à chaque question clinique posée. »

➤ Voilà à quoi s'en tenir. D'abord, les diarrhées. D'une part, les probiotiques *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Saccharomyces boulardii* diminuent la survenue et la durée des diarrhées dues aux antibiotiques chez l'enfant et chez l'adulte. D'autre part, une métaanalyse synthétisant les résultats de 39 études cliniques (réunissant près de 10000 participants) a mis en évidence dans 31 d'entre elles une efficacité des probiotiques, notamment *Saccharomyces boulardii* contre la diarrhée, associée à *Clostridioides difficile*, une bactérie pathogène qui se multiplie dans l'intestin lorsque le microbiote est altéré.

Concernant les gastroentérites aiguës, les mêmes *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Saccharomyces boulardii* raccourcissent la durée de l'infection et atténuent la sévérité de la diarrhée aiguë du nourrisson en complément de solutés oraux de réhydratation. Des preuves moins convaincantes sont disponibles pour *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.

La troisième indication réunit le syndrome de l'intestin irritable et l'inconfort intestinal. Des métaanalyses récentes indiquent que certaines souches (*Bifidobacterium infantis* 35624, *Bifidobacterium animalis lactis* DN-173010 et le cocktail de probiotiques VSL#3 réunissant huit souches bactériennes) améliorent le confort digestif des patients, mais le nombre de sujets inclus dans les études reste faible. Qui plus est, les critères de jugement varient selon les études.

Enfin, les probiotiques seraient utiles contre la rectocolite hémorragique (une Mici) et

d'une de ses complications possibles après traitement chirurgical, la pochite. Le cocktail de probiotiques VSL#3 et la bactérie *Escherichia coli* Nissle 1917 ont montré une certaine efficacité pour les formes minimales de la maladie. En revanche, les probiotiques ne peuvent rivaliser avec les traitements immunosuppresseurs et aucun effet n'a été observé pour la maladie de Crohn (la deuxième forme de Mici).

La majorité des probiotiques caractérisés jusqu'à présent sont destinés à traiter uniquement des pathologies digestives. Dans d'autres domaines comme la prévention de l'allergie, l'eczéma du nourrisson, les infections urinaires récidivantes, les entérocrites aiguës nécrisantes du prématuré... des essais randomisés contrôlés sont en cours.

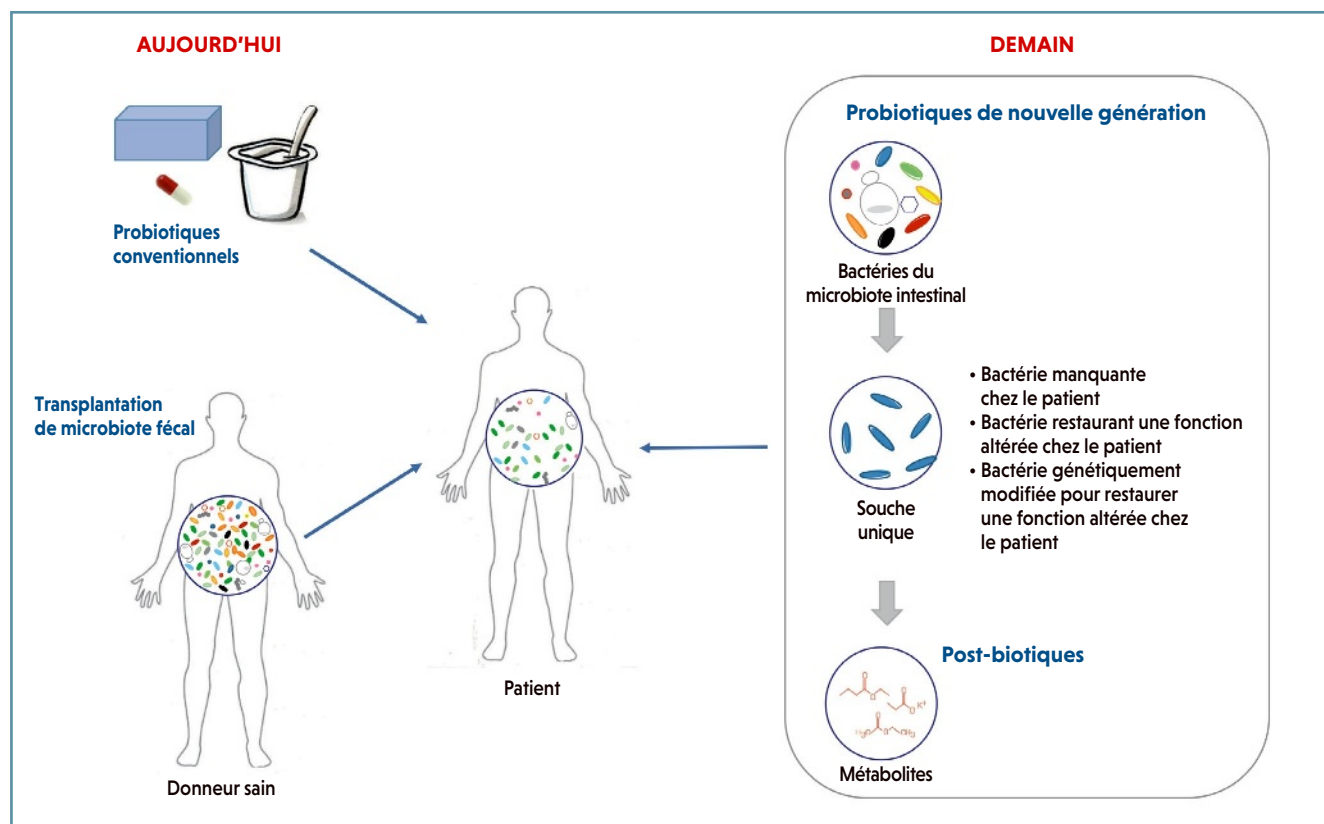
... MAIS UN AVENIR PROMETTEUR

On remarque que les probiotiques utilisés à ce jour sont, pour la grande majorité, des microorganismes extérieurs à la sphère humaine. Pour aller plus loin, les espoirs des chercheurs et des médecins se tournent depuis quelques années vers les bactéries du microbiote intestinal lui-même qui constitueraient des « probiotiques de nouvelle génération ». En effet, l'augmentation des connaissances sur la composition et les fonctions de cette flore a considérablement étendu la gamme de microorganismes présentant un intérêt pour la santé. L'idée est d'administrer ces microorganismes naturellement présents dans nos intestins seuls ou en groupe chez un patient dont le microbiote en manquerait. La plupart des espèces concernées n'ont jamais été commercialisées, car elles sont difficiles à cultiver et donc à

produire industriellement. De fait, elles exigent des techniques de culture et de production radicalement nouvelles, notamment du fait de leur très grande sensibilité à l'oxygène. Ces microorganismes anaérobies stricts sont un vrai défi pour les scientifiques et les industriels.

De tels probiotiques de nouvelle génération seraient efficaces par exemple chez les patients atteints de Mici, qui s'accompagne souvent d'une diminution de la diversité bactérienne et notamment d'une grande famille de bactéries, les Firmicutes. Un essai clinique de phase 1b (une étude précoce sur un petit nombre de patients) vient d'être réalisé aux États-Unis par la compagnie Seres Therapeutics pour tester l'efficacité d'un cocktail de spores de Firmicutes (noté SER-287) chez 58 patients atteints de rectocolite hémorragique. Les chercheurs ont montré qu'un

**LES DONNÉES SUR
L'EFFICACITÉ DES
PROBIOTIQUES DANS
LA PRÉVENTION ET
LE TRAITEMENT DES
MALADIES DEMEURENT
TRÈS SOUVENT
CONTRADICTOIRES
ET CONTROVERSÉES**



Les traitements fondés sur le microbiote aujourd'hui disponibles (à gauche) laisseront la place à de nouveaux (à droite) qui naîtront d'une meilleure connaissance du fonctionnement de notre flore intestinale.

traitement par un antibiotique visant à éliminer le microbiote résident afin de faire place nette aux nouvelles bactéries suivi de la prise quotidienne de ce cocktail pendant huit semaines induisait une rémission chez environ 40% des malades alors qu'aucun effet n'était observé avec le placebo. Ces résultats sont très encourageants et doivent être confirmés chez un plus grand nombre de patients. Les effets dans le temps de ce traitement doivent également être évalués.

Parmi les bactéries qui se raréfient chez les patients atteints de Mici, on trouve *Faecalibacterium prausnitzii*. Notre équipe, avec d'autres, a révélé que ce microorganisme a des propriétés anti-inflammatoires *in vitro*, mais également *in vivo* sur des modèles animaux. L'apport de cette bactérie, objet de prochains essais cliniques, constituerait une nouvelle stratégie thérapeutique.

Un autre exemple d'utilisation des probiotiques de nouvelle génération concerne l'obésité. En effet, cette maladie est associée à une diminution du nombre de bactéries *Akkermensia muciniphila* dans le microbiote. Une équipe a récemment coordonné une étude pilote visant à tester l'effet de l'administration d'*Akkermensia muciniphila* sur 32 patients en surpoids ou souffrant d'obésité. Résultat ? L'apport quotidien de 10^{10} *Akkermensia muciniphila* améliorait de nombreux paramètres tels que le taux de cholestérol total ou la sensibilité à l'insuline et diminuait légèrement le poids corporel et le

tour de hanche. Ces résultats, porteurs d'un réel espoir, restent néanmoins à étendre sur un plus grand nombre de patients.

À plus long terme, les scientifiques espèrent restaurer une fonction altérée chez le patient en administrant soit une bactérie réalisant naturellement cette fonction, soit une bactérie génétiquement modifiée à cet effet, soit directement la molécule ou le métabolite bactérien porteur de la fonction (on parle alors de «post-biotique»). De telles approches ne seront possibles qu'avec une connaissance encore plus approfondie du microbiote intestinal et des mécanismes par lesquels il agit sur notre santé. L'usage des probiotiques se fera donc toujours plus fin.

FAIRE TABLE RASE

Stratégie beaucoup plus drastique pour modifier le microbiote intestinal dans un but thérapeutique, la transplantation de microbiote fécal est tout l'inverse. Cette fois, nous l'avons vu, il s'agit de remplacer en grande partie le microbiote intestinal d'un patient. Aujourd'hui, la seule indication validée pour cette pratique est l'infection récidivante par la bactérie *Clostridioides difficile*.

L'idée n'est pas nouvelle. Les premiers témoignages d'une transplantation de ce type se trouvent dans les manuels de médecine chinoise du IV^e siècle, où elle est recommandée contre les intoxications alimentaires et les infections intestinales accompagnées de

> diarrhée. Entre 1983 et 2013, plusieurs centaines de cas d'infection récidivante à *C. difficile* traités efficacement par transplantation ont été rapportés, mais le premier essai randomisé contrôlé démontrant l'efficacité de cette approche n'a été publié qu'en 2013. Ce traitement, ayant une efficacité de 80 à 100% dans cette indication, a ensuite été préconisé partout dans le monde.

Le rôle du microbiote intestinal étant clairement démontré dans les Mici, la greffe fécale est donc rapidement devenue une stratégie attractive. Plusieurs séries de cas suggèrent une certaine efficacité dans le traitement des Mici, mais, à ce jour, seuls les résultats de quatre études contrôlées avec tirage au sort des sujets recevant le traitement sont disponibles pour la rectocolite hémorragique. Trois sur les quatre montrent une supériorité de la transplantation par rapport au placebo. Cependant, l'efficacité est loin d'être aussi spectaculaire que celle observée dans l'infection à *C. difficile*.

Globalement, la greffe calme l'inflammation chez 30% des patients, mais on ignore pour combien de temps, car le suivi fut court. Par ailleurs, ces travaux ont identifié un « effet donneur » suggérant que le microbiote de certains sujets serait « meilleur » que d'autres pour induire la rémission chez les patients atteints de rectocolite hémorragique. Et les facteurs déterminant la qualité d'un microbiote n'ont pas été clairement identifiés, même si l'un d'eux serait la diversité du microbiote. Dans le cas de la maladie de Crohn, notre équipe a conduit une étude pilote suggérant une efficacité de la transplantation de microbiote fécal avec une rémission plus durable.

Les premières études sont donc encourageantes, mais elles soulignent la complexité de la mise œuvre de la greffe fécale dans les Mici avec notamment des protocoles d'administration très divers, une variabilité de réponse importante et un effet donneur encore mal compris. D'autres études sont impérativement nécessaires afin d'y voir plus clair.

Plusieurs travaux ont également été menés dans le syndrome de l'intestin irritable. Les résultats obtenus sont très hétérogènes, certains montrant un effet bénéfique de la transplantation, alors que d'autres ne constatent aucun effet positif, voire une aggravation des symptômes.

Au-delà de l'appareil digestif, la greffe fécale est aussi à l'étude dans de nombreuses autres maladies dans lesquelles un rôle du microbiote est suspecté. Citons les maladies du foie, des troubles neuropsychiatriques et l'autisme en particulier, des perturbations métaboliques (diabète, obésité), des maladies hématologiques... La transplantation est également envisagée pour éradiquer des bactéries multirésistantes. Avec les centaines d'études



en cours dans le monde évaluant la transplantation de microbiote dans des indications variées, nous aurons dans quelques années un panorama plus clair de l'utilité de cette approche thérapeutique. Mais, à ce jour, il est encore trop tôt pour se prononcer sur son efficacité en dehors de l'infection à *C. difficile*.

EN ATTENDANT MIEUX

Même si le traitement des infections récidivantes à *C. difficile* par la greffe fécale est extrêmement efficace, il est désormais clair que l'on ne peut pas attendre la même performance de cette approche dans les autres maladies où le microbiote est impliqué. En fait, il est fort probable que la transplantation de microbiote ne soit utile que jusqu'à ce que l'on sache quels microorganismes ou métabolites sont bénéfiques et spécifiques à chaque indication. Elle sera alors remplacée par des approches plus ciblées, celles fondées sur les probiotiques de nouvelle génération et les post-biotiques que nous avons décrits.

Enfin, gardons à l'esprit que le lien entre microbiote intestinal et santé humaine est encore majoritairement basé sur des corrélations. Des études fonctionnelles sont nécessaires afin de mieux comprendre ce lien et de pouvoir proposer des thérapies efficaces et potentiellement personnalisées, ciblant le microbiote intestinal. Le « poids » du microbiote dans chaque maladie est encore très mal connu. De ce fait, si le rôle du microbiote est majeur dans une maladie comme c'est le cas dans les infections récidivantes à *C. difficile*, il sera possible de soigner par son intermédiaire. Par contre, si ce rôle est mineur, le microbiote n'aura probablement qu'une utilité limitée en thérapeutique. En un mot, vous pouvez garder votre robot mixeur pour d'autres utilisations et oublier les transplantations de microbiote fécal « faites maison ». ■

BIBLIOGRAPHIE

H. SOKOL ET AL., Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: A pilot randomized controlled study, *Microbiome*, vol. 8(1), pp. 12, 2020.

M. HENN ET AL., A phase 1b safety study of SER-287, a spore-based microbiome therapeutic, for active mild to moderate ulcerative colitis, *Gastroenterology*, prépublication en ligne, 2020.

C. DEPOMMIER ET AL., Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: A proof-of-concept exploratory study, *Nat. Med.*, vol. 25(7), pp. 1096-1103, 2019.

E. VAN NOOD ET AL., Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*, *N. Engl. J. Med.*, vol. 368(5), pp. 407-415, 2013.

H. SOKOL ET AL., *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients, *PNAS*, vol. 105(43), pp. 16731-16736, 2008.

DÉJOUER LES PIÈGES DES STATISTIQUES

- Une sélection d'articles rédigés par des chercheurs et des experts
- Une lecture adaptée aux écrans

3,99 €



Les *Thema* sont une collection de hors-séries numériques. Chaque numéro contient une sélection des meilleurs articles publiés dans *Pour la Science* sur une thématique.

Dans la collection *Thema* découvrez aussi



Commandez et téléchargez
les numéros en pdf

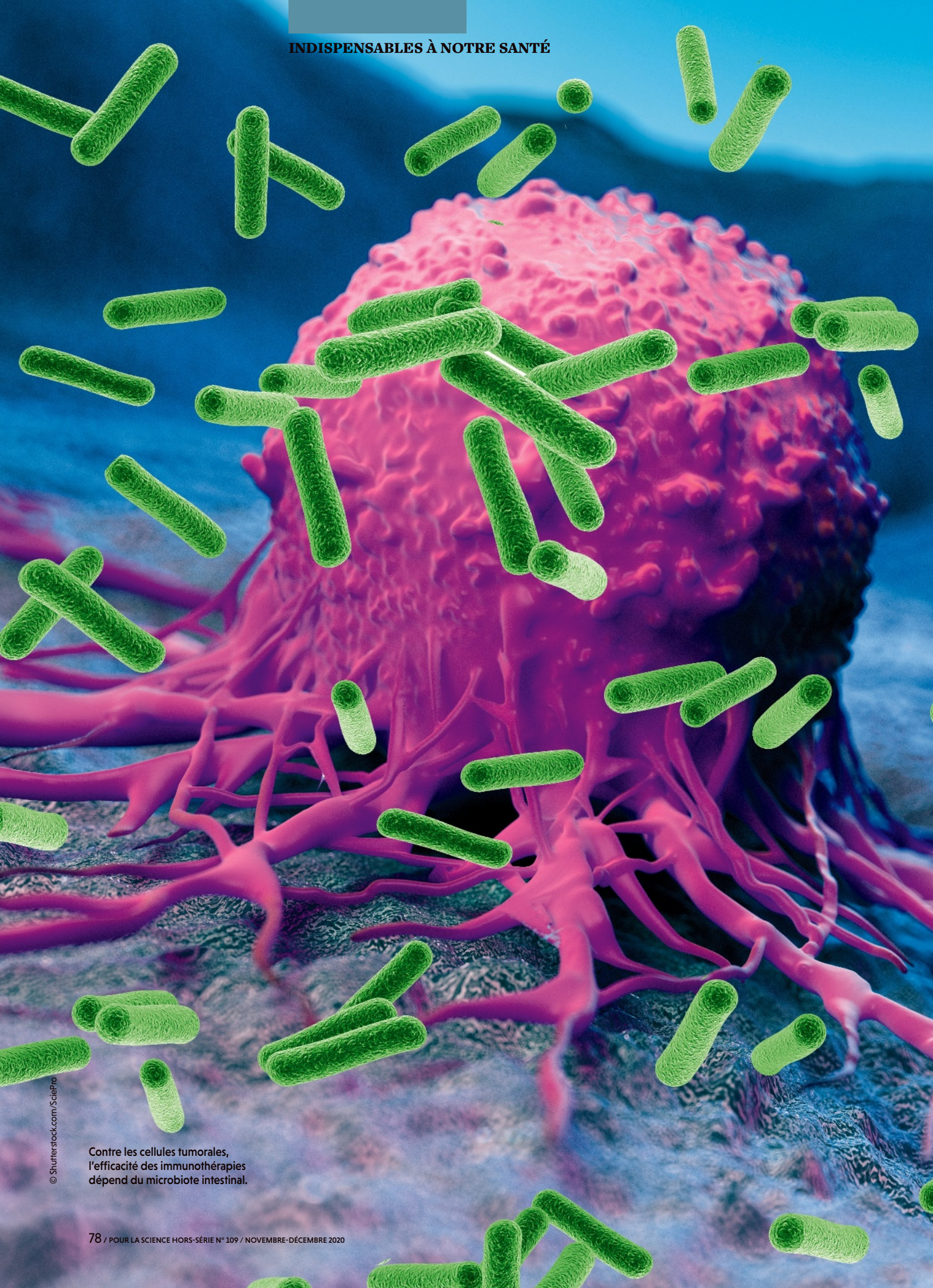


Pour lire votre numéro, rendez-vous dans votre compte client



boutique.pourlascience.fr/tous-les-numeros/thema.html

INDISPENSABLES À NOTRE SANTÉ



© Shutterstock.com/SaePro

Contre les cellules tumorales,
l'efficacité des immunothérapies
dépend du microbiote intestinal.