

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 pochite (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 pochite
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**