

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 entérocolites aiguës nécrosantes du prématuré... des essais randomisés contrôlés sont en cours.

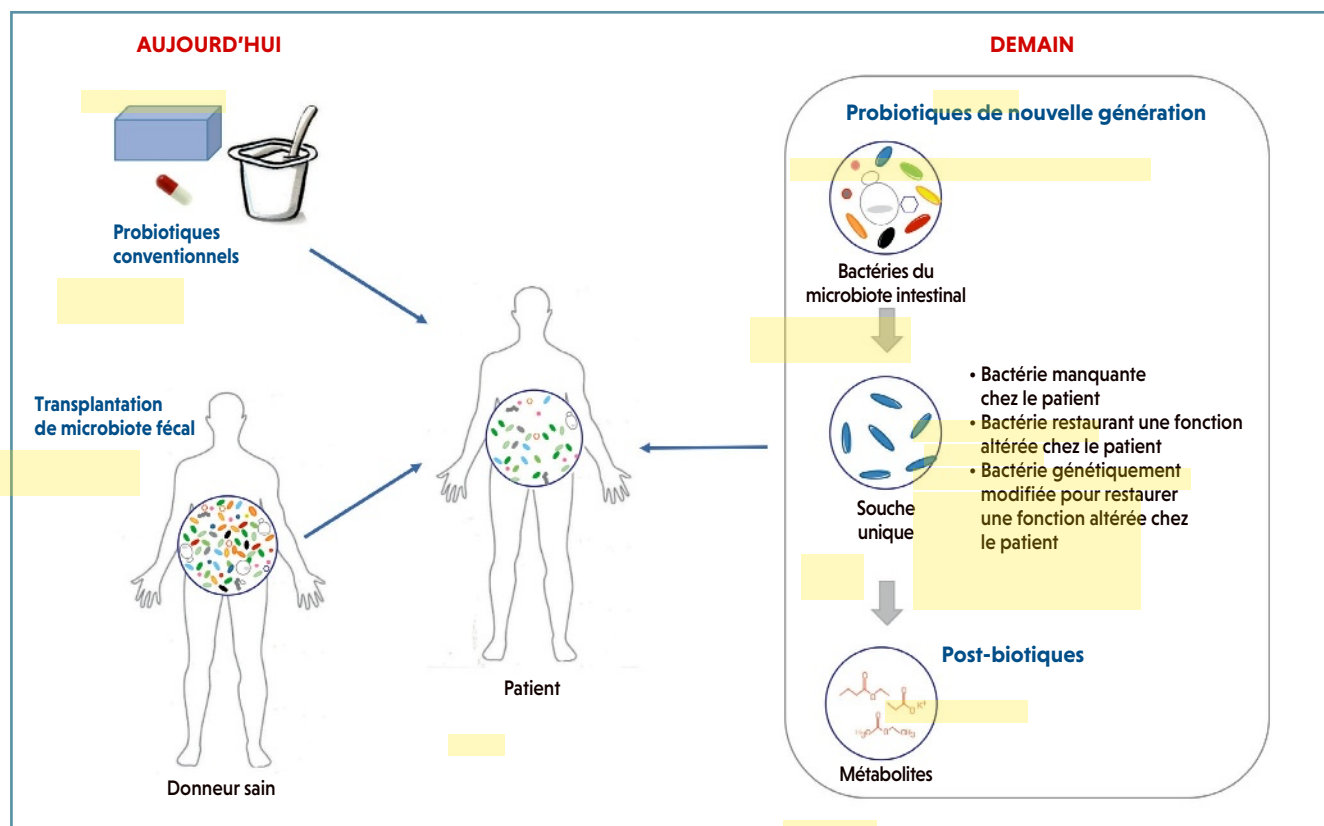
... MAIS UN AVENIR PROMETTEUR

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