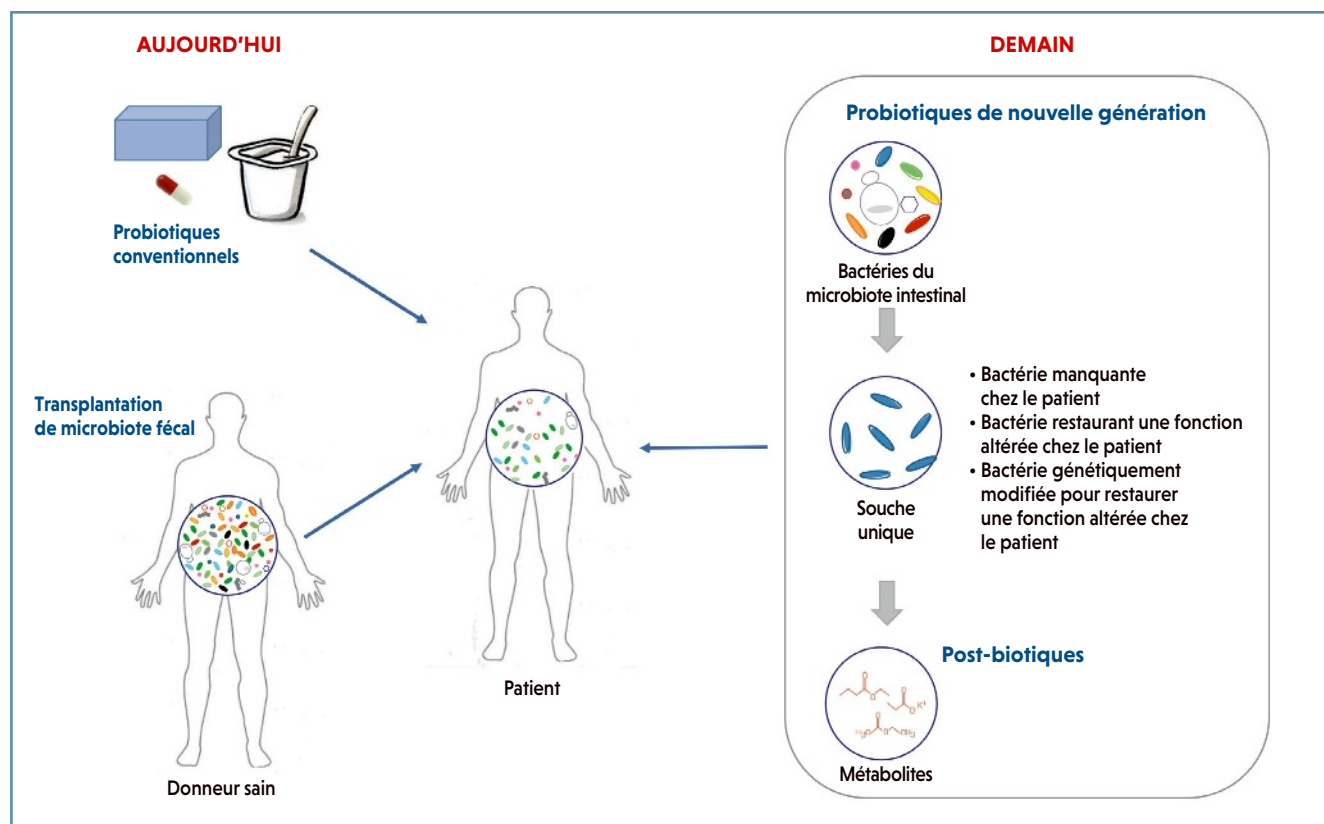




Les traitements fondés sur le microbiote aujourd'hui disponibles (à gauche) laisseront la place à de nouveaux (à droite) qui naîtront d'une meilleure connaissance du fonctionnement de notre flore intestinale.

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



L'infection récidivante à *Clostridioïdes difficile* est aujourd'hui la seule pathologie contre laquelle la transplantation de microbiote fécale a une efficacité scientifiquement prouvée.

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.