

Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 novembre 2021

Par

Delphine BOURRET

Née le 8 novembre 1995 à Poissy (78)

Médecine de précision en transplantation : état des lieux en France et perspectives d'innovation en lien avec le microbiote intestinal

Thèse dirigée par

Monsieur Roland LAWSON

Docteur en Pharmacie, Docteur en Pharmacologie, Maître de Conférences à l'Université de Limoges

Examineurs :

M. le Professeur Nicolas PICARD, PU-PH de Pharmacologie, Président du jury

M. le Docteur Roland LAWSON, MCF de Pharmacologie, Membre du jury

Mme. Le Docteur Caroline MONCHAUD, PH CHU de Limoges, Membre du jury

Mme. Le Docteur Estelle NEVES, Titulaire Pharmacie Saint-Lazare, Membre du jury



Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 novembre 2021

Par Delphine BOURRET

Née le 8 novembre 1995 à Poissy (78)

Médecine de précision en transplantation : état des lieux en France et perspectives d'innovation en lien avec le microbiote intestinal

Thèse dirigée par

Monsieur Roland LAWSON

Docteur en Pharmacie, Docteur en Pharmacologie, Maître de Conférences à l'Université de Limoges

Examineurs :

M. le professeur Nicolas PICARD, PU-PH de Pharmacologie, Président du jury

M. le Docteur Roland LAWSON, MCF de Pharmacologie, Membre du jury

Mme. Le Docteur Caroline MONCHAUD, PH CHU de Limoges, Membre du jury

Mme. Le Docteur Estelle NEVES, Titulaire Pharmacie Saint-Lazare, Membre du jury



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2021

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **COURTIOUX Bertrand**

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur **LÉGER David**, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur **BATTU Serge**

Monsieur le Professeur **PICARD Nicolas**

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

| | |
|--------------------------------|--|
| M. PICARD Nicolas | Pharmacologie |
| Mme ROGEZ Sylvie | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| M. SAINT-MARCOUX Franck | Toxicologie |

Professeurs des Universités – Universitaires

| | |
|------------------------------|--|
| M. BATTU Serge | Chimie analytique et bromatologie |
| M. CARDOT Philippe | Chimie analytique et bromatologie |
| M. COURTIOUX Bertrand | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| M. DESMOULIERE Alexis | Physiologie |
| M. DUROUX Jean-Luc | Biophysique et mathématiques |
| Mme FAGNÈRE Catherine | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique |
| M. LIAGRE Bertrand | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme MAMBU Lengo | Pharmacognosie |
| M. TROUILLAS Patrick | Biophysique et mathématiques |
| Mme VIANA Marylène | Pharmacie galénique |

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

| | |
|-------------------------------|--|
| M. BARRAUD Olivier (*) | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| Mme. CHAUZEIX Jasmine | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| M. JOST Jérémy | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique |

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

| | |
|--------------------------------------|--|
| M. BASLY Jean-Philippe (*) | Chimie analytique et bromatologie |
| Mme BEAUBRUN-GIRY Karine | Pharmacie galénique |
| Mme BÉGAUD Gaëlle | Chimie analytique et bromatologie |
| M. BILLET Fabrice | Physiologie |
| M. CALLISTE Claude | Biophysique et mathématiques |
| M. CHEMIN Guillaume | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme CLÉDAT Dominique | Chimie analytique et bromatologie |
| M. COMBY Francis | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique |
| Mme COOK-MOREAU Jeanne | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| Mme DELEBASSÉE Sylvie | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| Mme DEMIOT Claire-Elise (*) | Pharmacologie |
| M. FABRE Gabin | Biophysique et mathématiques |
| M. FROISSARD Didier | Botanique et cryptogamie |
| Mme JAMBUT Anne-Catherine (*) | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique |
| M. LABROUSSE Pascal (*) | Botanique et cryptogamie |
| Mme LAVERDET Betty | Pharmacie galénique |
| M. LAWSON Roland | Pharmacologie |
| M. LÉGER David | Biochimie et biologie moléculaire |

| | |
|-------------------------------------|--|
| Mme MARRE-FOURNIER Françoise | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. MERCIER Aurélien | Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie |
| Mme MILLOT Marion (*) | Pharmacognosie |
| Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia | Pharmacie galénique |
| Mme POUGET Christelle (*) | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique |
| M. TOUBLET François-Xavier | Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique |
| M. VIGNOLES Philippe (*) | Biophysique et mathématiques |

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

| | |
|----------------------------|--|
| Mme AUDITEAU Émilie | Épidémiologie, statistique, santé publique |
|----------------------------|--|

Enseignants d'anglais

| | |
|----------------------------|---------------------|
| M. HEGARTY Andrew | Chargé de cours |
| Mme VERCELLIN Karen | Professeur certifié |

Remerciements

À mon jury,

À Monsieur Roland LAWSON, *docteur en pharmacie, docteur en pharmacologie, maître de conférences de pharmacologie à l'Université de Limoges, UMR Inserm 1248*

Merci à vous d'avoir accepté de diriger ma thèse et de m'avoir inspirée le sujet. Je m'excuse d'avoir fait durer cette aventure, qui aurait pu durer encore plus, mais c'était sans compter sur votre motivation que vous me rendiez, et parfois, c'est vrai, sur vos petits coups de pression pour accélérer ma rédaction. Merci d'avoir partagé votre savoir avec moi, vous êtes passionné et c'était passionnant de vous écouter. Je vous remercie pour toutes vos relectures et vos corrections et pour avoir toujours été disponible à mon égard. Merci de m'avoir accompagnée durant toute la rédaction de ce travail, et d'avoir répondu à mes mails à n'importe quelle heure. Vous m'avez accordée beaucoup de votre temps, et j'en suis très reconnaissante. Merci !

À Monsieur Nicolas PICARD, *professeur des Universités, praticien hospitalier, docteur en pharmacie, docteur en pharmacologie, UMR Inserm 1248*

Je vous remercie d'avoir été un exemple de par vos connaissances et vos compétences. J'ai beaucoup apprécié venir à vos cours, grâce à votre façon captivante et pédagogue d'enseigner (socratique par exemple), l'apprentissage n'en était que simplifié. Merci à vous pour l'honneur que vous me faites de présider mon jury de thèse.

À Madame Caroline MONCHAUD, *praticien hospitalier, docteur en pharmacie, docteur en pharmacologie, responsable UF recherche clinique en pharmacologie et toxicologie, UMR Inserm 1248*

Merci d'avoir répondu à ma demande au tout début de mes réflexions pour cette thèse et de m'avoir orientée vers Monsieur Lawson. Je vous remercie également pour votre gentillesse et votre disponibilité que vous m'avez accordée durant mon stage de cinquième année dans le service d'hépatogastroentérologie. C'est d'ailleurs suite à cela que nous sommes venues vous chercher pour intervenir lors du forum de pharmacie en 2019. Je suis très heureuse et reconnaissante que vous fassiez partie de mon jury.

À Madame Estelle NEVES, *docteur en pharmacie, pharmacien Titulaire de la Pharmacie Saint-Lazare (Limoges)*

Chère Estelle, c'est avec une réelle émotion que je vous écris ces quelques lignes. Avant tout, merci de m'avoir prise en tant que stagiaire de sixième année. Depuis maintenant 2 ans pile, je travaille à vos côtés. Merci pour votre confiance sans faille, votre partage, votre engagement, votre temps et vos conseils. L'opportunité d'apprendre dans votre officine a été un réel enrichissement dans ma formation et pour ma vie professionnelle. Soyez assurée de mon admiration et de mon profond respect à votre égard. Je vous remercie d'avoir gentiment accepté de juger ma thèse.

À l'équipe de la pharmacie Saint-Lazare,

Merci à **Véro, Pierrick, Laetitia, Maryse** et **Salima** pour avoir marqué à votre manière mes journées à la pharmacie. Un grand merci à **Elsa**, d'avoir œuvré autant que Estelle dans ma formation et mon apprentissage du métier de pharmacien, que ce soit au niveau du comptoir ou dans la gestion de labos et dans la gestion administrative. Je remercie tout particulièrement

ma **douce Corinne** : merci à toi d'être la femme que tu es, merci de me redonner le sourire quand je ne l'ai pas, merci de me rendre tous les jours plus compétente grâce à tous tes conseils que tu partages, et enfin, merci d'avoir une aussi grande confiance en moi. Merci à tous pour votre patience, votre bienveillance et votre confiance. Merci de m'avoir intégré dans votre quotidien, d'avoir partagé votre savoir et de le faire encore tous les jours.

Merci à trois pharmaciens qui m'ont accueillie durant mes années d'étude pour des stages. Je pense notamment à **M. Gargaud, M. Montillet** et **Mme Ducroquet** qui ont été les premiers pharmaciens avec lesquels j'ai travaillé pour mon stage de PACES. Vous m'avez fait découvrir le monde de l'officine, et qui plus est, dans une si bonne ambiance ! C'est grâce à vous que je suis partie dans cette filière alors que je ne m'y destinais pas. Alors, merci à vous et à toute votre équipe.

À ma famille,

À mes parents, je vous aime si fort.

Merci **maman**, merci **papa**. Merci d'avoir cru en moi depuis le début. Merci de m'avoir poussée à faire cette prépa à Bordeaux. Qu'est-ce que j'ai pleuré, si vous saviez. Merci d'avoir toujours répondu à mes sms que je vous envoyais tous les matins et tous les soirs, ça me donnait la force de continuer. C'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui. Merci d'avoir été assez intelligents tous les deux de bien vous entendre pour que je passe une belle enfance. À toi **Denis**, merci de m'avoir aimée comme ta fille et de rendre maman heureuse. À toi **Isabelle**, merci d'aimer mon papa comme tu le fais et d'être la femme que tu es.

À ma sœur, Laurène. Merci d'avoir pris soin de moi comme tu l'as fait depuis notre enfance. Merci d'avoir le cœur que tu as : ça se ressent avec les animaux, surtout avec Pirouette. Je serai toujours là pour toi, je t'aime tellement fort. Prends soin de toi et de Thomas.

À mes grands-parents,

À Papet et Mamine, merci à vous pour les vacances que l'on a passé avec les cousins, que ce soit au Bugue ou à Arcachon. Papet, merci de me faire rire comme tu l'as toujours fait, surtout quand tu faisais le gros poisson. Mamine, tu t'habilles et tu coiffes toujours aussi bien, continue à être aussi mignonne.

À Papi Lulu et Mamie Michèle, merci à vous pour tous les beaux moments que l'on a passés ensemble. Je n'oublierai jamais les beaux vêtements que l'on mettait pour se déguiser à Toulon. Merci pour les vacances dans le sud où il faisait souvent très chaud et où l'on faisait beaucoup de mille bornes ensemble. Merci Mamie pour tes repas succulents. Merci Papi d'avoir partagé autant de souvenirs avec moi et de bons films à tes côtés.

À ma Belle-famille,

À Dominique, Alain et Béatrice, merci de m'accueillir comme votre fille à Verteillac, et bientôt, également ailleurs. C'est toujours un plaisir de vous voir.

À Thomas et Élodie, vous êtes adorables ensembles et avec moi, je vous souhaite le meilleur.

À Johanne, merci d'être aussi gentille avec moi et de m'accueillir comme une princesse à chaque fois que je monte vous voir. Tu es si forte, ça donne envie de se battre tous les jours. Hâte de vous revoir.

À mes amis,

À toi Léa, merci d'être la personne que tu es avec moi. Merci de rendre mes pouces plus beaux de jour en jour avec tes vernis et de me lisser les cheveux tout le temps. Je ne sais pas quoi te dire tellement j'en ai à dire. Alors, on en a vécu des choses. La principale reste la corpo. Qu'est-ce que l'on a pu rigoler ! Et se raconter les potins aussi (oups). Je pense que l'on a passé plus de temps au sous-sol à parler, ou faire des fléchettes ou du baby-foot, qu'en cours. Mais bon, on a réussi non ? La prochaine fois que tu vas faire pipi en soirée, passe devant moi en crabe stp, que je ne te rate pas cette fois-ci. On en a passé du temps ensemble, que ce soit à la corpo ou ailleurs. Je suis fière de toi et de la personne que tu deviens. Je te souhaite d'être heureuse ma Léa.

À vous deux Thomas et Inès, c'est quoi votre secret ? Non, je rigole bien sûr. Quoique, c'est peut-être Raoul. Il est bien mignon ce bulldog (je tairais sa nationalité), même s'il me donne des bleus à chaque fois que je le vois. À toi Thomas, d'avoir passé autant de révisions à nos côtés, à l'appart, à la BU de lettre, de santé, de droit. On se rappellera bien évidemment ma blague sur la tartine. Merci d'avoir passé autant de temps à la corpo, depuis le tout début. Mais comment as-tu fait pour nous supporter aussi longtemps ? Mystère. À toi Inès, je suis tellement heureuse que nous ayons des passions communes sur Insta. La prochaine fois que l'on rentre de soirée, on n'oubliera pas d'allumer la télé à 4h du mat'... J'adore être avec toi, on ne s'ennuie jamais, tu as toujours mille choses à raconter, c'est agréable. Vous êtes tous les deux, si gentils ! Vous êtes beaux ensemble, je vous souhaite le meilleur.

À toi Marie, la cinquième roue du carrosse comme tu dis, et bien j'espère que tu ne le penses pas vraiment. Merci de m'apporter la sagesse que je n'ai pas. Bien heureuse d'avoir été ta partenaire au poste des Part's (elle est drôle cette blague), je ne sais pas comment tu as fait pour me supporter, mais tu l'as fait, alors bravo. Je crois que l'on s'est bien entendue et je me suis rendu compte à quel point tu étais une amie. Hâte de faire des barbecues au bord de la piscine cet été avec Maxime et Andrée.

À toi Fanny, ma partenaire de rédaction de thèse. On n'a pas toujours été hyper efficace, mais bon on n'est pas les dernières ! Tu es une belle personne, prends confiance en toi et penses un peu à toi des fois. Hâte d'être à ta thèse, je suis sûre qu'elle sera très intéressante (pas pour moi mais ce n'est pas grave), je suis déjà fière de toi.

À toi Pascaline, ma première amie de la fac. Merci d'avoir pris soin de moi pendant les premières années et de m'avoir ouvert les portes de ta vie. Je crois que c'est aussi un peu grâce à toi que je suis avec Simon, alors merci ! J'espère que tu as pensé à faire une seconde édition de la pyjama partyyy, la prochaine fois, laissez-moi un matelas ça serait cool. Remarque, je dors quelque part, pas comme Pierre, il est bien gentil ce petit quand même. C'est bien l'homme de ta vie.

À toi Valentin, merci de me raconter tes blagues nulles pour que je me sente bien. Hâte que l'on refasse des soirées ensemble, ça fait toujours plaisir de te revoir, même si c'est tous les 4 mois. Merci de me rassurer quand je stresse beaucoup trop. Un petit WEF pour clôturer nos belles années de corpo ensemble ?

À toi Fafa, ma deuxième maman. Merci de toujours être là quand on a besoin de toi. Merci de m'écouter et de me reconforter. Tu as été essentielle pour moi pendant 3 ans et aujourd'hui tu me manques. La corpo ne serait pas ce qu'elle est sans toi. Merci d'avoir rendu mes années plus simples.

J'en profite pour remercier toutes les personnes que j'ai croisé de près ou de loin grâce à la corpo : **Mélanie** (pas merci le vin rouge pour mon pull rose), **Clarisse** (et ton petit sac à dos en AG), **Carla** (la déménageuse de l'extrême et celle qui prend soin de ma Léa) et **Clément** (bon courage pour ton futur mandat et merci de me faire rire à l'officine avec ton accent). Merci à **Marianne** qui m'a fait découvrir cette corpo. Merci aux « **vieux** » avec qui on rigolait beaucoup et qui m'ont donné l'envie de m'investir dans cette association. Je suis très fière d'avoir fait autre chose qu'étudier pendant mes études. De loin, la plus belle expérience de ma vie, alors merci à tous !

À tous mes amis de promotion et de la faculté, à Marie-Sarah, Paul, Marion, Alix ... merci à vous.

À mes amies du lycée, Pauline, Coralie et Mathilde. Merci d'avoir rendu mon arrivée à Périgueux plus douce et agréable. Je n'ai pas oublié toutes ces soirées que l'on a fait à Paussac ou chez Mathou. Même si on ne se voit pas beaucoup, je pense fort à vous. Merci d'être là aujourd'hui.

À Léa, Pierre, Adrien et Clémentine, les amis de Verteillac et Mareuil. C'est toujours un plaisir de vous voir, de parler et de rigoler de tout et de rien. C'est une décompression totale de venir vous voir chez vous, alors merci pour ça.

À toi Simon. MON Simon.

Ça fait six ans que l'on est ensemble, tu te rends compte. C'est grâce à ta chemise de toutes les couleurs au WEI. Sacrée penderie quand même. Bref, merci pour toutes ces belles années à tes côtés, à la fac, à la corpo (oui tu seras toujours le meilleur président), avec les amis et avec nos familles respectives. Tu sais te faire aimer toi, partout où tu passes ... et la preuve, tout le monde t'adore et t'admire, dont moi bien sûr. Tu as réussi à capter mon cerveau, mes façons de penser, de réfléchir (ce qui n'est pas évident), et tu arrives toujours à me rassurer, à me donner confiance en moi, à me rendre positive, et aussi à me rendre moins naïve (coucou la chèvre unicellulaire). Tu arrives à me supporter tous les jours, et encore plus en ce moment. J'aime tellement passer du temps avec toi, que ce soit à l'appart ou au boulot (ou ailleurs), tu vas me manquer au boulot. J'ai hâte de concrétiser tous nos projets que l'on a tous les deux. S'il te plaît, dépêche-toi de passer ta thèse hihi, ne t'inquiète pas je t'aiderai, je te rajouterai les mots manquant... Une dernière chose, Verteillac n'est pas la capitale de la France.

Merci pour tout ce que tu m'apportes ! Si tu savais à quel point tu m'es indispensable aujourd'hui, tu es mon pilier. J'espère que l'on ira loin ensemble, en tous cas, moi je ne me vois pas sans toi.

Je t'aime fort.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

| | |
|---|----|
| Abréviations et acronymes..... | 18 |
| Introduction..... | 22 |
| I. État des lieux de la transplantation en France..... | 23 |
| I.1. La transplantation en médecine..... | 23 |
| I.1.1. Définition des concepts..... | 23 |
| I.1.1.2. Les types de greffes et tissus greffés..... | 24 |
| I.1.1.3. Les donneurs..... | 27 |
| I.1.1.4. Les données sur les receveurs..... | 32 |
| I.1.2. Les étapes d'une transplantation..... | 34 |
| I.1.2.1. Le don d'organes en France..... | 34 |
| I.1.2.2. Donner ses organes et recevoir des organes : circuit du donneur au receveur..... | 34 |
| I.1.2.3. Compatibilité donneur-receveur..... | 37 |
| I.2. La thérapeutique dans la survie du greffon..... | 41 |
| I.2.1. Principes généraux de l'immunosuppression..... | 41 |
| I.2.1.1. La réaction immunitaire lors d'une transplantation..... | 41 |
| I.2.1.2. Les rejets de greffes..... | 47 |
| I.2.2. Pharmacodynamie et médicaments immunosuppresseurs..... | 48 |
| I.2.3. Les effets indésirables généraux des médicaments immunosuppresseurs..... | 52 |
| I.2.3.1. Les risques infectieux et cancéreux..... | 52 |
| I.2.3.2. Les troubles gastro-intestinaux..... | 52 |
| I.2.3.3. Les troubles neurologiques..... | 53 |
| I.2.3.4. L'hyperglycémie et le diabète..... | 53 |
| I.2.3.5. La dyslipidémie et les troubles cardio-vasculaires..... | 53 |
| I.2.3.6. La néphrotoxicité..... | 53 |
| I.2.3.7. Les autres troubles..... | 54 |
| I.3. L'avenir de la transplantation et ses limites éthiques..... | 54 |
| I.3.1. La thérapie cellulaire..... | 54 |
| I.3.2. La xénotransplantation..... | 57 |
| II. Le microbiote intestinal..... | 60 |
| II.1. Quelques généralités sur les différents microbiotes de l'Homme..... | 60 |
| II.1.1. Le microbiote cutané..... | 60 |
| II.1.2. Le microbiote ORL..... | 60 |
| II.1.3. Le microbiote pulmonaire..... | 60 |
| II.1.4. Le microbiote urinaire et vaginal..... | 61 |
| II.1.5. Le microbiote intestinal..... | 61 |
| II.2. Composition, développement et évolution..... | 63 |
| II.2.1. Le microbiome intestinal..... | 63 |
| II.2.2. Origine et évolution..... | 69 |
| II.2.2.1. La colonisation <i>in utero</i> | 69 |
| II.2.2.2. Le mode d'accouchement et le terme de la grossesse..... | 69 |
| II.2.2.3. Allaitement versus lait maternisé..... | 70 |
| II.2.2.4. Évolution en fonction de l'âge..... | 70 |
| II.2.3. Physio-anatomie du microbiote intestinal sain..... | 71 |
| II.2.3.1. Anatomie du microbiote intestinal..... | 71 |
| II.2.3.2. Rôle et fonctionnement du microbiote intestinal sain..... | 73 |
| II.2.3.2.1. Fonctions protectrices..... | 73 |

| | |
|--|-----|
| II.2.3.2.2. Fonctions structurales | 74 |
| II.2.3.2.3. Fonctions immunitaires | 74 |
| II.2.3.2.4. Fonctions métaboliques | 76 |
| II.2.3.2.5. Fonctions de neuromodulation..... | 78 |
| II.3. Modifications du microbiote intestinal | 78 |
| II.3.1. La dysbiose intestinale | 78 |
| II.3.2. Symptômes de la dysbiose intestinale | 79 |
| II.3.3. Coévolution et paramètres impliqués dans la modification du microbiote. | 81 |
| II.3.3.1. Effets de l'âge | 81 |
| II.3.3.2. Effets du régime alimentaire..... | 81 |
| II.3.3.3. Effets de l'activité physique | 81 |
| II.3.3.4. Effets des médicaments..... | 82 |
| II.3.3.5. Effets de l'alcool | 84 |
| II.3.3.6. Effets du tabac..... | 84 |
| II.3.3.7. Effets du sommeil..... | 84 |
| II.3.4. Les différentes pathologies liées à l'état dysbiotique intestinal | 85 |
| II.3.4.1. Hyperperméabilité intestinale | 85 |
| II.3.4.2. Pathologies digestives..... | 87 |
| II.3.4.3. Pathologies cardiométaboliques..... | 88 |
| II.3.4.4. Pathologies de l'immunité..... | 90 |
| II.3.4.5. Pathologies respiratoires | 93 |
| II.3.4.6. Pathologies neurologiques et psychiatriques | 93 |
| II.3.4.7. Pathologies cancéreuses..... | 96 |
| II.3.4.8. Conclusion..... | 97 |
| III. Possibilités thérapeutiques : ciblage du microbiote intestinal en transplantation.. | 98 |
| III.1. Pharmacobiotique | 98 |
| III.1.1. Prébiotiques | 98 |
| III.1.2. Probiotiques | 100 |
| III.1.2.1. Critères de sélection d'un probiotique | 101 |
| III.1.2.2. Des souches probiotiques pour des actions spécifiques..... | 101 |
| III.1.2.3. Mécanisme d'action des probiotiques..... | 102 |
| III.1.2.4. Les probiotiques naturellement présents dans l'alimentation | 104 |
| III.1.3. Symbiotiques | 106 |
| III.1.4. Postbiotiques | 106 |
| III.1.4.1. Comment un postbiotique est-il produit ?..... | 106 |
| III.1.4.2. Qu'est-ce qu'un acide gras ? | 107 |
| III.1.4.3. Les acides gras à chaîne courte..... | 109 |
| III.1.4.4. Applications à l'alimentation | 109 |
| III.1.5. Transplantation fécale | 110 |
| III.1.6. Charbon activé | 111 |
| III.1.7. Antibiotiques | 112 |
| III.2. Médecine de précision et pharmacomicrobiomique | 113 |
| III.2.1. Médecine de précision | 113 |
| III.2.1.1. Les différentes définitions de la médecine de précision | 114 |
| III.2.1.2. Utilisation de la médecine de précision à l'heure actuelle..... | 114 |
| III.2.1.2.1. Mécanisme d'action | 115 |
| III.2.1.2.2. Limites et enjeux | 115 |
| III.2.1.2.3. Médecine de précision préventive et prédispositions génétiques | 115 |

| | |
|--|-----|
| III.2.1.3. Rationnel de la transplantation de microbiote fécal en transplantation | 116 |
| III.2.2. Pharmacomicrobiomique | 119 |
| III.2.2.1. Définition de la pharmacomicrobiomique | 119 |
| III.2.2.2. Interaction microbiote intestinal - médicaments | 119 |
| III.2.2.2.1. Le microbiote intestinal : un acteur de la réponse aux traitements | 119 |
| III.2.2.2.2. Action directe du microbiote intestinal sur la réponse aux médicaments | 119 |
| III.2.2.2.3. Action indirecte du microbiote intestinal sur la réponse aux médicaments | 120 |
| III.2.2.2.4. Qu'en-est-il des autres microbiotes ? | 121 |
| III.3. Application de la médecine de précision et de la pharmacomicrobiomique en transplantation | 121 |
| III.3.1. Développement des biomarqueurs intestinaux | 121 |
| III.3.2. Application dans la transplantation | 122 |
| III.3.2.1. Immunosuppresseurs et pharmacomicrobiomique | 122 |
| III.3.2.2. Lien entre homéostasie du microbiote intestinal et transplantation .. | 123 |
| III.3.3. Vers une immunosuppression à la carte | 125 |
| III.3.4. Implications des pharmaciens dans le suivi des patients transplantés ... | 125 |
| III.3.4.1. Le suivi thérapeutique pharmacologique | 125 |
| III.3.4.2. Accompagnement post-greffe à l'officine | 126 |
| Conclusion | 131 |
| Références bibliographiques | 132 |
| Annexes | 139 |
| Serment De Galien | 144 |

Table des illustrations

| | |
|--|-----|
| Figure 1 : Les différents types de greffes | 25 |
| Figure 2 : Les organes, tissus et cellules greffés | 26 |
| Figure 3 : Origine des différentes cellules hématopoïétiques et des cellules de l'immunité | 27 |
| Figure 4 : Les différentes alliances de transplantation en Europe (mio = millions) | 32 |
| Figure 5 : La chaîne du don à la greffe à partir d'un donneur décédé | 36 |
| Figure 6 : Composition du sang | 38 |
| Figure 7 : Système sanguin ABO..... | 38 |
| Figure 8 : Règle de transfusion ABO..... | 39 |
| Figure 9 : Cartographie des gènes HLA sur le chromosome 6 humain..... | 40 |
| Figure 10 : Le don rénal croisé..... | 41 |
| Figure 11 : Les marqueurs de différenciation des lymphocytes T | 43 |
| Figure 12 : Coopération B/T..... | 44 |
| Figure 13 : Résumé de certaines étapes de la réponse immunitaire chez l'homme .. | 45 |
| Figure 14 : Réactions immunitaires lors d'une transplantation | 46 |
| Figure 15 : Principe du cross-match lymphocytaire | 47 |
| Figure 16 : Pharmacologie des immunosuppresseurs | 48 |
| Figure 17 : Composition et densité bactérienne dans les différents compartiments du tube digestif humain (en bactérie/ml de contenu digestif)..... | 62 |
| Figure 18 : Arbre phylogénétique des bactéries résidant dans le côlon montrant l'abondance relative des phyla majoritaires du microbiote intestinal humain | 63 |
| Figure 19 : Composition générale du microbiote intestinal humain..... | 66 |
| Figure 20 : Les trois entérotypes identifiés et leur genre bactérien majoritaire..... | 67 |
| Figure 21 : La colonisation bactérienne de la naissance jusqu'à l'âge de trois ans ... | 71 |
| Figure 22 : Anatomie de la barrière intestinale..... | 72 |
| Figure 23 : Les différentes jonctions intercellulaires d'une cellule épithéliale intestinale..... | 73 |
| Figure 24 : L'hyperperméabilité intestinale et ses conséquences sur la santé | 86 |
| Figure 25 : Régulation de l'appétit par différentes hormones via l'axe intestin-cerveau | 89 |
| Figure 26 : Lien entre l'intestin, le cerveau et la peau | 91 |
| Figure 27 : Action des prébiotiques au niveau du côlon | 99 |
| Figure 28 : Action des probiotiques au niveau intestinal..... | 102 |
| Figure 29 : Structure des différents types d'acides gras | 107 |
| Figure 30 : Les mécanismes d'actions de la TMF..... | 117 |

Figure 31 : Rôle du microbiote intestinal via son métabolisme bactérien sur la digoxine 120

Table des tableaux

| | |
|---|-----|
| Tableau 1 : Donneurs à critères élargis de l'UNOS (United Network for Organ Sharing) classés selon l'âge et les facteurs de risque des donneurs | 29 |
| Tableau 2 : Récapitulatif des différentes catégories de la classification internationale de Maastricht..... | 30 |
| Tableau 3 : Évolution du nombre de greffes d'organes effectuées de 2010 à 2019 (24)..... | 33 |
| Tableau 4 : Récapitulatif des caractéristiques des CMH I et II humains | 40 |
| Tableau 5 : Les différents immunosuppresseurs utilisés en pratique et leurs mécanismes d'action (24) | 49 |
| Tableau 6 : Taxonomie simplifiée du phylum Firmicutes (52)..... | 64 |
| Tableau 7 : Taxonomie simplifiée du phylum Bacteroidetes (52)..... | 65 |
| Tableau 8 : Taxonomie simplifiée du phylum Actinobacteria (52)..... | 65 |
| Tableau 9 : Principales activités biologiques fonctionnelles attribuées aux différents entérotypes retrouvés chez l'homme (49) | 68 |
| Tableau 10 : Caractéristiques des deux états de dysbioses intestinales (61)(62)..... | 80 |
| Tableau 11 : Les différents symptômes digestifs et non-digestifs d'une dysbiose intestinale (58)..... | 80 |
| Tableau 12 : Exemples non exhaustifs d'aliments contenant des prébiotiques (49).. | 99 |
| Tableau 13 : Pourcentage de FOS dans certains aliments (49)..... | 100 |
| Tableau 14 : Effets spécifiques de certaines souches probiotiques (49)..... | 102 |
| Tableau 15 : Probiotiques naturellement retrouvés dans les aliments fermentés (liste non exhaustive) (49) | 105 |
| Tableau 16 : Les différents acides gras contenus dans les aliments (87) | 107 |
| Tableau 17 : Bioconversions simplifiées des AGPI et actions sur la santé (54) | 108 |
| Tableau 18 : Effets potentiels des micronutriments sur la polarité lymphocytaire adaptative T (49)..... | 124 |
| Tableau 19 : Cibles de concentration résiduelle de ciclosporine recommandées en fonction de l'organe greffé et du délai post-greffe | 126 |
| Tableau 20 : Sécurisation du traitement par le pharmacien d'officine | 127 |
| Tableau 21 : Conduite à tenir en cas d'oubli..... | 128 |

Abréviations et acronymes

AA : Acide arachidonique
ABM : Agence de la biomédecine
ADO : Antidiabétiques oraux
ADOT : Fédération des associations pour le don d'organes et de tissus humains
AgRP : Agouti-related protein
AG : Acide gras
AGCC : Acide gras à chaîne courte
AGI : Acide gras insaturé
AGMI : Acide gras mono-insaturé
AGPI : Acide gras polyinsaturé
AGS : Acide gras saturé
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
AIS : Anti-inflammatoire stéroïdien
AL : Acide linoléique
ALA : Acide alpha-linolénique
AMP : Acide mycophénolique
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARC : Noyau arqué de l'hypothalamus
ARNm : ARN messager
ARS : Agence régionale de santé
ATNC : Agent transmissible non conventionnel
ATP : Adénosine-triphosphate
AVC : Accident vasculaire cérébral
BALT : Bronchus associated lymphoid tissue (tissu lymphoïde associé aux bronches)
BCR : B-Cell Receptor (récepteur des cellules B)
BHE : Barrière hémato-encéphalique
BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
BSH : Bile salt hydrolase (hydrolase des acides biliaires)
CD : Cellules dendritiques
CFU : Unité formant colonie
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV : Cytomégalovirus
CPA : Cellule présentatrice d'antigène
CSH : Cellule souche hématopoïétique
CSM : Cellule souche mésenchymateuse
DCI : Dénomination commune internationale

DDAC : Donneur décédé après arrêt cardiaque
DDME : Donneur décédé de mort encéphalique
DFG : Débit de filtration glomérulaire
DHA : Acide docosahexaénoïque
EBV : Virus d'Epstein-Barr
ECBU : Examen cytobactériologique des urines
ECD : Donneur à critères élargis
EEG : Électroencéphalogramme
EI : Effet indésirable
EMA : Agence européenne du médicament
EPA : Acide eicosapentaénoïque
ESB : Encéphalite spongiforme bovine
ESST : Encéphalopathie subaiguë spongiforme transmissible
ETP : Éducation thérapeutique du patient
FODMAP : Fermentable by colonic bacteria oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (Oligosaccharides, disaccharides et monosaccharides fermentescibles par la flore intestinale)
FOS : Fructo-oligosaccharide
GALT : Gut associated lymphoid tissue (tissu lymphoïde associé à l'intestin)
GLA : Acide gamma-linoléique
GLP1 : Glucagon-like peptide-1
GOS : Galacto-oligosaccharide
HAT : Histones acétylases
HDAC : Histones désacétylases
HDACi : Inhibiteurs des histones désacétylases
HHV-8 : Herpès-virus humain de type 8
HPI : Hyperperméabilité intestinale
HTA : Hypertension artérielle
HTLV : Virus T-lymphotrope humain
IF : Ischémie froide
IFN : Interféron
IgA : Immunoglobuline A
IgE : Immunoglobuline E
IM : Interaction médicamenteuse
IMC : Indice de masse corporelle
IMPDH : Inosine monophosphate déshydrogénase
IPP : Inhibiteur de la pompe à proton
IPS : Induced pluripotent stem cells (cellules souches pluripotentes induites)

IS : Immunosuppresseur
LAT : Limitation des traitements
LCR : Liquide céphalorachidien
LPS : Lipopolysaccharide
LT : Leucotriène
MALT : Mucosa-associated lymphoid tissue (tissue lymphoïde associé aux muqueuses)
Alpha-MSH : Alpha-melanocyte stimulating hormone
MC : Maladie de Crohn
MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MJC : Maladie de Creutzfeldt-Jakob
MTE : Marge thérapeutique étroite
m-TOR : Mammalian target of rapamycin (cible mammifère de la rapamycine)
NK : Natural Killer
NPY : Neuropeptide Y
OMS : Organisation mondiale de la santé
ORL : Oto-rhino-laryngologie
PCR : Polymerase Chain Receptor (amplification en chaine par polymérase)
PG : Prostaglandine
POMC : Pro-opiomélanocortine
POS : Oligosaccharide pectique
PRR : Pattern recognition receptors
PAMP : Pathogen associated molecular pattern
PYY : Peptide YY
RCH : Rectocolite hémorragique
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
RGO : Reflux gastro-œsophagien
RH : Récepteurs hormonaux
SCI : Syndrome du côlon irritable
SIBO : Small intestinal bacterial overgrowth (pullulation bactérienne de l'intestin grêle)
SII : Syndrome de l'intestin irritable
SNC : Système nerveux central
SNE : Système nerveux entérique
SPM : Syndrome prémenstruel
TCR : T-Cell Receptor (récepteur des cellules T)
TDM : Tomodensitométrie
TMF : Transplantation du microbiote fécal
TNF- a : alpha-Tumor Necrosis Factor (facteur de nécrose tumorale alpha)

TREG : Cellule T-régulatrice

TXA : Thromboxane

UNOS : United network for organ sharing (réseau uni pour le partage d'organes)

UV : Ultra-violet

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humain

VZV : Virus varicelle-zona

Introduction

La transplantation d'organe est le dernier recours en cas de défaillance d'un organe vital. En France, il est réalisé environ 6000 greffes tous les ans, et la liste des personnes en attente d'une greffe ne cesse d'augmenter. De plus, pour éviter le rejet de la greffe, les patients transplantés sont soumis à un traitement immunosuppresseur à vie.

Dans ce contexte, les immunosuppresseurs affectent l'homéostasie du système immunitaire de par leurs mécanismes d'action. Ils perturbent également l'équilibre dynamique du microbiote intestinal.

Grâce à l'avancée croissante de la recherche biomédicale, on a découvert, précisé et reconnu l'incroyable richesse du microbiote intestinal et son rôle dans l'optimisation des différentes thérapeutiques et l'homéostasie immunitaire. Aujourd'hui, il est reconnu par l'ensemble de la communauté scientifique, comme un véritable chef d'orchestre de la santé et un « organe métabolique » à part entière. L'aventure intellectuelle de ce « micromonde » présente déjà l'intestin au centre de l'équilibre des fonctions biologiques de notre corps, mais cela n'est encore qu'au tout début de son histoire. Le microbiote intestinal est donc étroitement lié avec notre santé.

Une modification du microbiote intestinal, appelée dysbiose, est à la base de nombreuses pathologies et peut être causée par plusieurs paramètres, tels que les médicaments et l'alimentation. Les fibres alimentaires, ou prébiotiques, que nous ingérons en mangeant, sont à l'origine d'une réaction de fermentation avec les bactéries anaérobies de notre côlon, ce qui libère des acides gras à chaînes courtes ou postbiotiques. Le tractus gastro-intestinal digère et absorbe les aliments ingérés. Il participe également aux défenses immunitaires et produit une myriade de métabolites biologiquement actifs pour son hôte. Pour remplir ces fonctions de façon optimale, il faut héberger un microbiote intestinal équilibré, tout en ayant une perméabilité intestinale adéquate.

Ce sont les acides gras à chaînes courtes fabriqués qui permettront de moduler les activités immunitaires du corps humain. Les avancées technologiques en termes de médecine de précision, pharmacogénomique et pharmacomicrobiomique permettent de mettre en évidence le rôle des micro-organismes du microbiote intestinal dans la tolérance immunitaire et de chercher des alternatives propres à chaque personne grâce au développement des biomarqueurs.

L'objectif de ce travail est d'établir la relation entre plusieurs éléments : la transplantation d'organes et la prise d'immunosuppresseurs, avec le microbiote intestinal et la pharmacobiotique.

Dans une première partie, nous réaliserons un état des lieux de la transplantation en France, avec une description des thérapeutiques existantes à l'heure actuelle.

Dans une seconde partie, nous parlerons des caractéristiques physiologiques et anatomiques du microbiote intestinal sain, ainsi que ses diverses fonctions et états dysbiotiques pathologiques.

Enfin, après une description de la pharmacobiotique et de la pharmacomicrobiomique, nous montrerons l'intérêt des postbiotiques en transplantation et du lien entre le microbiote intestinal et les acides gras à chaînes courtes.

I. État des lieux de la transplantation en France

I.1. La transplantation en médecine

En France, l'Agence de la biomédecine (ABM) est l'autorité de référence sur les aspects médicaux, scientifiques et éthiques, relatifs à la transplantation. C'est une agence de l'État placée sous la tutelle du ministère des solidarités et de la santé, qui a été créée par la loi de bioéthique de 2004. Ses missions relèvent des domaines suivants : prélèvements et greffes d'organes, de tissus et de cellules, procréation médicalement assistée, embryologie, et génétique humaine.

En matière de prélèvement et de greffes d'organes, l'ABM :

- Gère la liste nationale des malades en attente de greffe et le registre national du refus.
- Coordonne les prélèvements d'organes, la répartition et l'attribution des greffons en France et à l'International.
- Garantit que les greffons prélevés soient attribués aux malades en attente de greffe dans le respect des critères médicaux et des principes de justice (équité et bioéthique).
- Assure l'évaluation des activités médicales.

Enfin, l'ABM se charge de développer l'information sur le don, le prélèvement et la greffe d'organes, de tissus et de cellules. (1)

Il reste important de promouvoir la transplantation dans le monde comme piste thérapeutique pour sauver des vies en cas de pathologies terminales. Le 17 octobre est la journée mondiale du don d'organe et de la greffe. Il est possible d'en faire la promotion à n'importe quelle échelle.

I.1.1. Définition des concepts

La greffe est la mise en place dans le corps humain d'un organe étranger, ou non, qui lui est devenu nécessaire. Nous parlons également de transplantation : elle consiste à remplacer un organe malade par un organe sain, appelé « greffon » ou « transplant ». Cela nécessite une opération chirurgicale lourde et non sans conséquence. Elle est le dernier recours en cas de défaillance d'un organe vital. (2)

Depuis la fin de la seconde guerre mondiale, des équipes chirurgicales des États-Unis et de la France se focalisent sur la greffe rénale. C'est en 1952 que la France se distingue, en réalisant la première greffe à partir de donneur vivant. L'opération est exécutée avec succès par l'équipe du Professeur Jean Hamburger à l'hôpital Necker ; malheureusement, le jeune homme décède 21 jours après sa greffe rénale. Dès 1959, les neurologues français décrivent la mort encéphalique, ce qui favorise la diversification des organes greffés ; cette mort permet de préserver l'état fonctionnel d'organes fragiles, comme le rein, qui se dégradent très rapidement lorsque l'irrigation sanguine cesse. En 1968, le Professeur Christian Cabrol réalise la première greffe cardiaque européenne, à Paris, 4 mois seulement après l'exploit du Professeur Christiaan Barnard au Cap en Afrique du Sud. L'activité de greffe est essentiellement consacrée au rein jusqu'aux années 1980. Malgré les progrès scientifiques et techniques, la question du rejet reste un obstacle majeur.

En effet, pour que la greffe soit réussie, il faut contrôler la réaction immunitaire du receveur pour que celui-ci ne rejette pas l'organe du donneur. L'utilisation de la ciclosporine à partir de 1982 marque un tournant dans l'histoire : découverte au début des années 1970, son

mécanisme d'action novateur fait d'elle une molécule incontournable en transplantation. Une nouvelle génération de médicaments immunosuppresseurs voit le jour.

La découverte des groupes tissulaires (complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH) et l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs améliorent considérablement la survie et la qualité de vie des patients. Le risque de rejet est ainsi maîtrisé à court terme et une survie à long terme (15 ans environ) devient habituelle. Le risque de rejet à long terme et les moyens de le prévenir restent cependant moins connus. De nombreuses investigations sont en cours et offriront certainement de nouvelles perspectives thérapeutiques. (2)(3)

I.1.1.1. Différence entre greffe et transplantation

D'un point de vue sémantique, il est important de distinguer la greffe de la transplantation. Néanmoins, dans le langage médical courant, on utilise indifféremment l'un ou l'autre de ces termes car la différence est subtile.

La greffe est avasculaire : c'est le prélèvement, l'implantation de tissus ou de cellules, sans anastomose vasculaire. (4) Alors que lors d'une transplantation, l'équipe chirurgicale procède à une revascularisation entre les vaisseaux du patient et ceux du transplant, grâce à une anastomose, afin d'apporter les vaisseaux nourriciers et de rétablir ainsi la communication naturelle. De plus, il convient de raccorder certaines structures canales comme la trachée (transplantation pulmonaire), les voies biliaires (transplantation hépatique), ou l'uretère (transplantation rénale). (5) La transplantation peut être orthotopique lorsque l'implantation est dans la même position anatomique que l'organe d'origine (cœur), ou hétérotopique dans le cas inverse. (4) La greffe concerne l'implantation de tissus ou de cellules humaines : la cornée, la moelle osseuse, la peau, les os, les cartilages, tendons et ligaments, les valves cardiaques. Quant à la transplantation, elle concerne les organes solides : les reins, le foie, le cœur, les poumons, le pancréas et les intestins.

Cette distinction reste très théorique, dans la mesure où l'on parle de greffe de visage alors qu'il s'agit d'une transplantation, *stricto sensu*. De même, on parle de greffe fécale ou de transplantation de microbiote fécal pour la même indication. Ainsi, pour la suite, j'utiliserai de façon indifférente, les termes « greffe » et « transplantation » ou les termes « greffon » et « transplant ».

I.1.1.2. Les types de greffes et tissus greffés

- **En fonction du donneur et du receveur, nous pouvons distinguer quatre types de greffe (figure 1) :**

L'autogreffe : c'est une greffe qui provient de la personne elle-même. Elle consiste à prélever un greffon et à le transférer sur le même individu. C'est ainsi possible de déplacer un rein plus bas que sa position normale, ou bien de faire un transfert de peau, lors d'une brûlure par exemple. (6)

L'isogreffe : c'est la greffe isogénique, syngénique ou encore isologue. Il s'agit d'une greffe entre deux individus génétiquement identiques par exemple des jumeaux monozygotes. Le pourcentage de réussite est maximal. En effet, les jumeaux monozygotes possèdent le même CMH car ils sont issus de la même cellule-œuf. (7)

L'allogreffe : c'est la greffe la plus commune à laquelle nous faisons allusion le plus souvent, lorsque l'on parle de transplantation. Elle est donc effectuée sur des individus non isogéniques de la même espèce. Pour l'espèce humaine, il faudra faire une batterie de tests afin de

connaître les caractéristiques de compatibilité pour que la greffe soit réussie, puisque le donneur et le receveur ne possèdent pas le même CMH. Le receveur s'expose à des risques de rejets et devra recourir à un protocole d'immunosuppression. (8)

La xéno greffe ou hétéro greffe : c'est une greffe d'un donneur à un receveur d'une espèce différente, quoique proche génétiquement afin de garantir la fonctionnalité du greffon. A l'heure actuelle, où il y a une pénurie de greffons, une alternative serait la xéno greffe. Cependant, cette approche soulève de nombreux problèmes éthiques et de sécurité. (9)

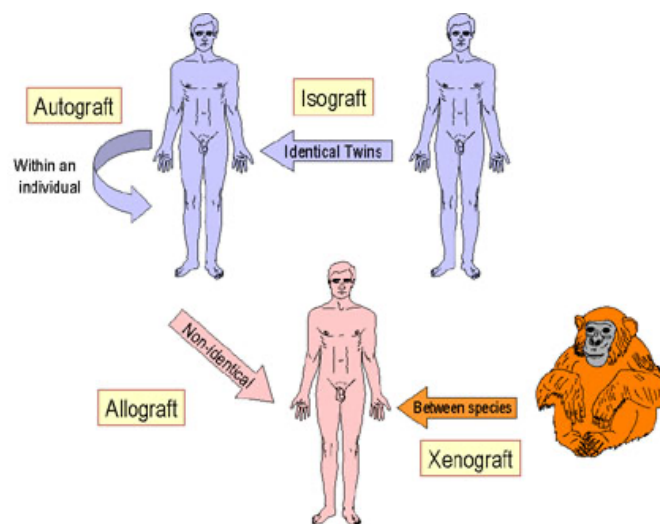


Figure 1 : Les différents types de greffes

Source : *Immunologie et microbiologie : rôle en transplantation*

- **Les organes, tissus et cellules greffés :**

Un organe est un élément anatomique distinct constitué de cellules organisées en tissus et concourant à la réalisation d'une fonction physiologique particulière. Il est généralement constitué de plusieurs tissus organisés selon une structure complexe. Chaque organe est essentiel au bon fonctionnement de l'organisme. (10)

Les principaux organes greffés sont les reins, le cœur, les poumons, le foie, le pancréas et les intestins (figure 2). C'est aujourd'hui la transplantation rénale qui est la plus fréquente en France, avec environ 3600 reins greffés en 2019. Suivent dans l'ordre décroissant, le foie, le cœur, les poumons, le pancréas, le bloc cœur-poumon et l'intestin. (11)

Un tissu est un groupe de cellules de structure similaire spécialisées dans une même fonction. Il s'agit, par exemple, des cornées, des os, des éléments de l'appareil locomoteur, des valves cardiaques, des vaisseaux (artères et veines), de la peau ou encore des tissus endocriniens. (12)

Une personne décédée peut être prélevée d'un ou plusieurs de ces tissus. De son vivant, il est également possible de donner des tissus à des fins de greffe : c'est le recueil de résidus opératoires. Il faut le consentement du patient. De cette façon, il est possible de prélever des têtes fémorales, retirées lors de la mise en place de prothèse totale de hanche. La greffe de tissu permet de soigner les grands brûlés (greffe de peau), de reconstruire une anatomie permettant au patient de marcher à nouveau (os), ou encore de redonner la vue aux personnes malvoyantes (greffe de cornée). Effectivement, il faut préciser que les yeux ne sont jamais

prélevés, seule la membrane superficielle et transparente de l'œil, la cornée, est prélevée : 96% des prélèvements de tissus concernent la cornée. En 2019, 5032 personnes ont été greffées de la cornée, 233 ont reçu une greffe d'épiderme, et 2343 ont été traitées par une greffe vasculaire. (13)

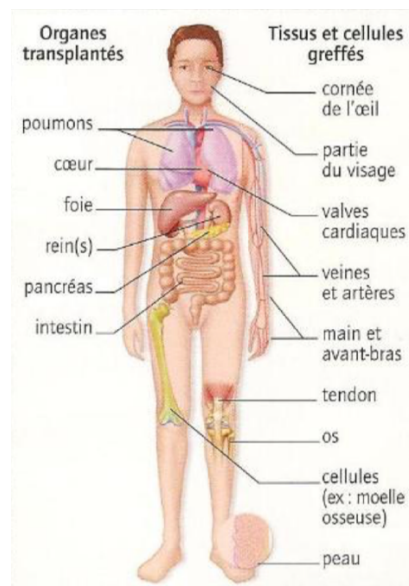


Figure 2 : Les organes, tissus et cellules greffés

Source : Agence de la biomédecine

La cellule est l'unité fonctionnelle et structurale de base des organismes vivants. Il s'agit de la plus petite unité vivante et autoreproductrice dans l'organisme. (14)

L'exemple le plus connu concerne les cellules souches hématopoïétiques (CSH). Les CSH sont concentrées dans la moelle osseuse, et plus spécifiquement dans la « moelle rouge » ou tissu hématopoïétique. Cette moelle rouge constitue une partie de la moelle osseuse et produit les différentes cellules du sang à partir des CSH qui la constituent : c'est l'hématopoïèse. (15)

Chez l'adulte, la moelle rouge est essentiellement située dans les os courts et plats, comme ceux de la colonne vertébrale, du crâne, des côtes, du sternum et du bassin. Les CSH produisent différentes cellules qui sont réparties en deux lignées cellulaires (figure 3) : (16)

- La lignée myéloïde permet la formation des plaquettes qui jouent un rôle fondamental lors de la coagulation du sang, des globules rouges ou érythrocytes qui permettent le transport de l'oxygène, et des deux types de globules blancs, les polynucléaires et les monocytes, agents importants du système immunitaire.
- La lignée lymphoïde, elle, produit d'autres types de globules blancs, appelés lymphocytes. Ils sont divisés en lymphocytes T, lymphocytes B et cellules NK ou « natural killer » qui sont des « gros lymphocytes granuleux ».

Nous retiendrons que les CSH participent au maintien du pool des cellules sanguines en périphérie et peuvent être greffées pour soigner des pathologies des cellules sanguines telles que les leucémies. Le don de CSH peut être réalisé de deux façons différentes ; via un prélèvement sanguin suivi d'un tri des cellules souches, ou via un prélèvement directement dans l'os sous anesthésie générale. Le mode de prélèvement dépendra de l'état du malade en attente de don, de sa pathologie et du donneur.

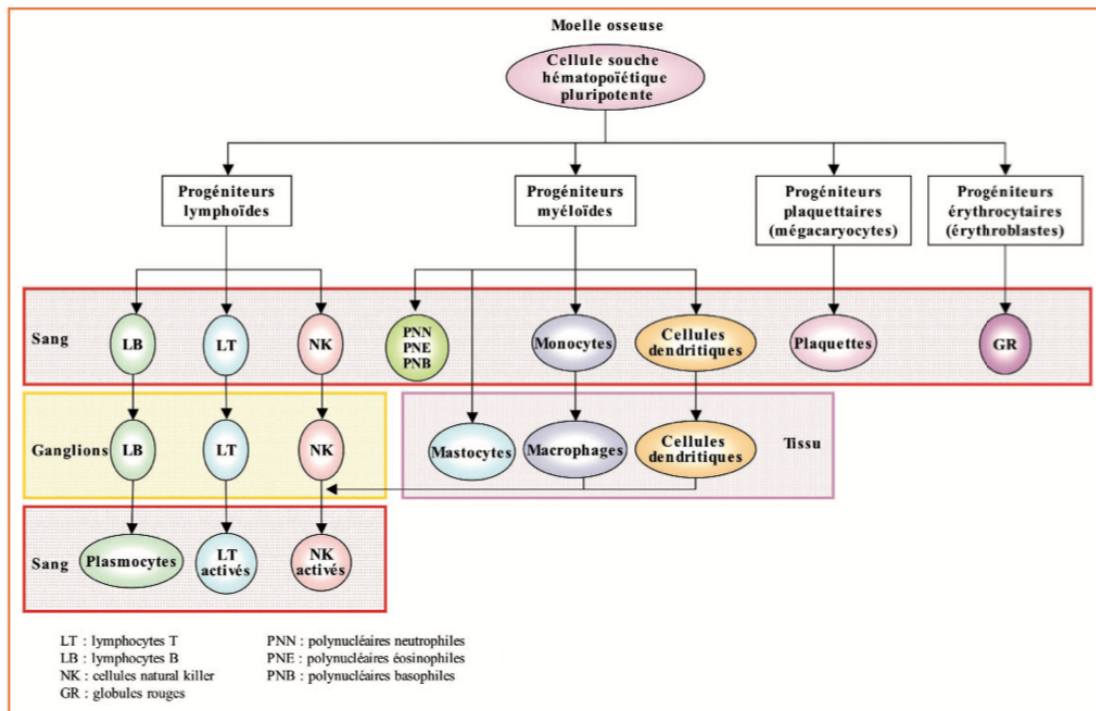


Figure 3 : Origine des différentes cellules hématopoïétiques et des cellules de l'immunité

Source : http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap_1.pdf

La thérapie cellulaire fait partie de l'avenir en transplantation. Il n'y a pas que les cellules souches hématopoïétiques qui sont greffées à d'autres individus, mais ce sont les plus courantes. La transfusion sanguine quant à elle, n'est pas considérée comme une transplantation, *stricto sensu*.

I.1.1.3. Les donneurs

- **Critères d'éligibilité pour les donneurs**

En France, tout le monde peut donner ses organes, quel que soit son âge (cf loi bioéthique) (17). Toutefois, dans la pratique, greffer un organe d'une personne de 90 ans n'est pas nécessairement judicieux, au vu de ses potentielles défaillances organiques liées à l'âge. L'inverse est vrai également, transplanter un malade de 90 ans avec un organe d'une personne de 55 ans ne se réalise pas, surtout avec l'existence de la liste d'attente et les nombreux autres patients plus jeunes qui vivront bien plus longtemps avec l'organe.

Dans la majorité des cas, pour donner un organe non de son vivant, il faut être décédé après arrêt cardiaque ou en état de mort encéphalique (EME). L'EME correspond à une perte irréversible des fonctions encéphaliques, en particulier celles du tronc cérébral. On assiste à des modifications physiopathologiques larges, hémodynamiques, respiratoires, endocriniennes, inflammatoires, de la thermorégulation et de l'hémostase. Toutes ces modifications sont prises en charge afin de garder en bon état les organes qui pourraient être prélevés. L'optimisation de cet état, et donc du donneur, influence directement le nombre d'organes prélevés. Il faut bien différencier la mort, de l'EME. Selon Icard en 1897, « chez les animaux supérieurs, la mort du tout, la mort de l'ensemble, la mort cérébrale précède toujours la mort des tissus, la mort des éléments, la mort moléculaire ». Ainsi, au niveau cellulaire, la mort désigne l'arrêt des fonctions de base alors que dans l'EME, il y a seulement le tronc

cérébral à l'arrêt. Le diagnostic de mort encéphalique détermine le passage du patient en donneur potentiel : absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée, abolition des réflexes du tronc cérébral, absence de ventilation spontanée. Ce diagnostic est clinique et des examens paracliniques (deux EEG nuls ou artériographie cérébrale éteinte) viennent confirmer le caractère irréversible de la destruction encéphalique. (18)

Les prélèvements d'organes peuvent être réalisés chez deux types de donneurs décédés :

- Les donneurs décédés de mort encéphalique (DDME) : comme vu précédemment, ce sont les donneurs « classiques ». On peut leur prélever les reins, le cœur, les poumons, le foie, le pancréas et l'intestin grêle.
- Les donneurs décédés après arrêt cardiaque (DDAC) : seuls les reins et le foie sont prélevés chez ce type de donneur. Il existe des risques de non-fonction du greffon ou de la reprise retardée de fonction du greffon plus importants qu'avec les DDME. Il existe des directives strictes en termes de sélection des donneurs, des conditions de prélèvement et des délais. (4)

Certains organes sont prélevés sur un donneur vivant et d'autres sur une personne décédée. On comprend facilement qu'un organe vital tel que le cœur ne puisse être prélevé sur une personne vivante. Ainsi, les organes, tissus et cellules prélevés sur une personne vivante sont essentiellement les CSH. La peau, les fragments osseux, les matières fécales, un lobe hépatique, un lobe pulmonaire et un rein peuvent également être prélevés sur une personne vivante. Le foie se régénérant et le fait que l'on puisse vivre avec un seul poumon ou un seul rein, si toutefois ceux-ci sont « en bonne santé », font d'eux des organes intéressants pour les patients en attente de greffe.

En 2019, l'activité de prélèvement a augmenté en France : 5901 greffes ont été réalisées, mais il reste toujours plus de 26 100 personnes en attente d'une greffe. Alors, comment remédier à ce manque de donneurs ?

- **Élargissements des critères d'éligibilité pour les donneurs : sources de greffons complémentaires**

Pour pallier ce manque d'organes, différentes stratégies sont proposées notamment le recours à des critères élargis pour sélectionner les donneurs. Cette notion de « donneurs à critères élargis » ou ECD a été introduite par Kauffman et al. en 1997, dans un contexte de prélèvement chez des sujets de plus en plus âgés, afin de décrire les greffons qui ne présentaient pas les critères habituellement exigés. Les ECD sont ceux dont le risque d'échec de greffe s'avère 1,7 fois supérieur à celui observé avec des greffons prélevés sur des donneurs âgés de 10 à 39 ans, avec une créatinémie < 1,5 mg/dl, sans antécédent d'HTA et décédés de cause non vasculaire. Ainsi, tous les donneurs âgés de 60 ans et plus, ou tous les donneurs âgés de 50 à 59 ans avec au moins deux facteurs de risque parmi les trois cités, sont considérés à critères élargis (tableau 1).

Tableau 1 : Donneurs à critères élargis de l'UNOS (United Network for Organ Sharing) classés selon l'âge et les facteurs de risque des donneurs

| Facteurs de risques des donneurs | Catégories d'âge des donneurs (en année) | | | | |
|----------------------------------|--|-------|-------|-------|-------|
| | < 10 | 10-39 | 40-49 | 50-59 | >= 60 |
| AVC + HTA + créat > 1,5 | | | | X | X |
| AVC + HTA | | | | X | X |
| AVC + créat > 1,5 | | | | X | X |
| HTA + créat > 1,5 | | | | X | X |
| AVC | | | | | X |
| HTA | | | | | X |
| Créat > 1,5 | | | | | X |
| Aucun | | | | | X |

La fréquence des donneurs porteurs d'une, voire plusieurs comorbidités, est en augmentation importante. Mais y-a-t-il un réel intérêt ? La réponse est oui. En effet, une étude en analyse multivariée montre que chez des receveurs âgés, la transplantation avec un greffon rénal « ECD » est associée à des taux de survie supérieurs à ceux restant sur la liste d'attente. (19)

Il n'y pas seulement le choix du donneur qui est important en transplantation. En effet, le choix du receveur est un élément clé dans l'optimisation des résultats de la greffe à partir d'un greffon ECD. D'après les données UNOS, il faut privilégier « l'adéquation à l'âge ». (19)

Un autre moyen de remédier au manque d'organes est d'augmenter le nombre de donneurs vivants. L'ABM l'a bien compris et a décidé d'encourager les greffes rénales à partir de donneurs vivants depuis 2010. Cette stratégie a porté ses fruits puisque l'activité a plus que doublé en 5 ans et représentait plus de 500 greffes rénales en 2014 et près de 16% des greffes de rein totales en 2015. (20)

Depuis 2005, une nouvelle source de greffons est apparue, grâce à la loi Leonetti relative aux droits des malades et à la fin de vie. Elle fut à l'origine de nombreux débats et est encore controversée. L'euthanasie n'est pas légalisée, mais la loi indique que les actes médicaux ne doivent pas être poursuivis avec une « obstination déraisonnable ». En effet, cette loi du 22 avril 2005 signale que lorsque les actes « apparaissent inutiles, disproportionnés ou n'ayant d'autres effets que le seul maintien artificiel de la vie, ils peuvent être suspendus ou ne pas être entrepris ». Le malade doit désigner une personne de confiance, dans le cas où celui-ci serait dans l'impossibilité de donner des directives, c'est-à-dire, inconscient. Le statut de la personne de confiance prévaut sur tout autre avis médical. Il faut également tenir compte des directives anticipées du malade, à condition que celles-ci aient été formulées moins de 3 ans avant la perte de conscience. Ainsi, avant 2005, il n'était pas possible d'évoquer les possibilités de prélèvement d'organes sur les personnes décédées rentrant dans la catégorie III de Maastricht, puisque l'arrêt volontaire des thérapeutiques n'était pas autorisé. La loi Leonetti a

rendu possible, *de facto*, l'éventualité d'un prélèvement chez les patients décédés Maastricht III. (21)

Depuis 1995, il existe une classification internationale des donneurs d'organes, qui a été révisée en 2013 : la classification de Maastricht. Les donneurs décédés après un arrêt circulatoire ont été classés en quatre catégories lors de la conférence internationale de Maastricht de 1995. (22)

Tableau 2 : Récapitulatif des différentes catégories de la classification internationale de Maastricht

| | État du donneur lors de l'orientation vers le prélèvement | État du donneur lors du prélèvement | Problèmes éthiques liés au prélèvement |
|---------------------------|---|--|---|
| Maastricht I et II | Échec de réanimation dans les 30 minutes | Mort par échec de réanimation | Manque de temps pour rechercher une opposition éventuelle avant l'orientation vers le prélèvement |
| Maastricht III | Un arrêt des traitements a été décidé (loi Leonetti) mais n'a pas été réalisé | Mort par arrêt des thérapeutiques (quel délai ?) | <ul style="list-style-type: none"> - Antagonisme avec la démarche palliative - Lieu du décès : service ou bloc ? - Et si le patient ne meurt pas ? |
| Maastricht IV | Mort : pas de réflexe du tronc + 2 EEG nuls ou artériographie cérébrale éteinte | Mort : « cadavre chaud » | Respect du cadavre (vrai pour tous les prélèvements) |

Les dons issus de Maastricht III posent un problème éthique. La procédure de Maastricht III est encadrée par l'ABM et fait l'objet d'un protocole unique national, qui a été défini en étroite collaboration avec les sociétés savantes, les équipes de prélèvements et de greffe et les coordinations hospitalières de prélèvement. Le protocole a également été soumis aux associations de patients. Il précise les conditions éthiques et les modalités techniques de mise en œuvre du prélèvement.

Le protocole comporte trois grands principes :

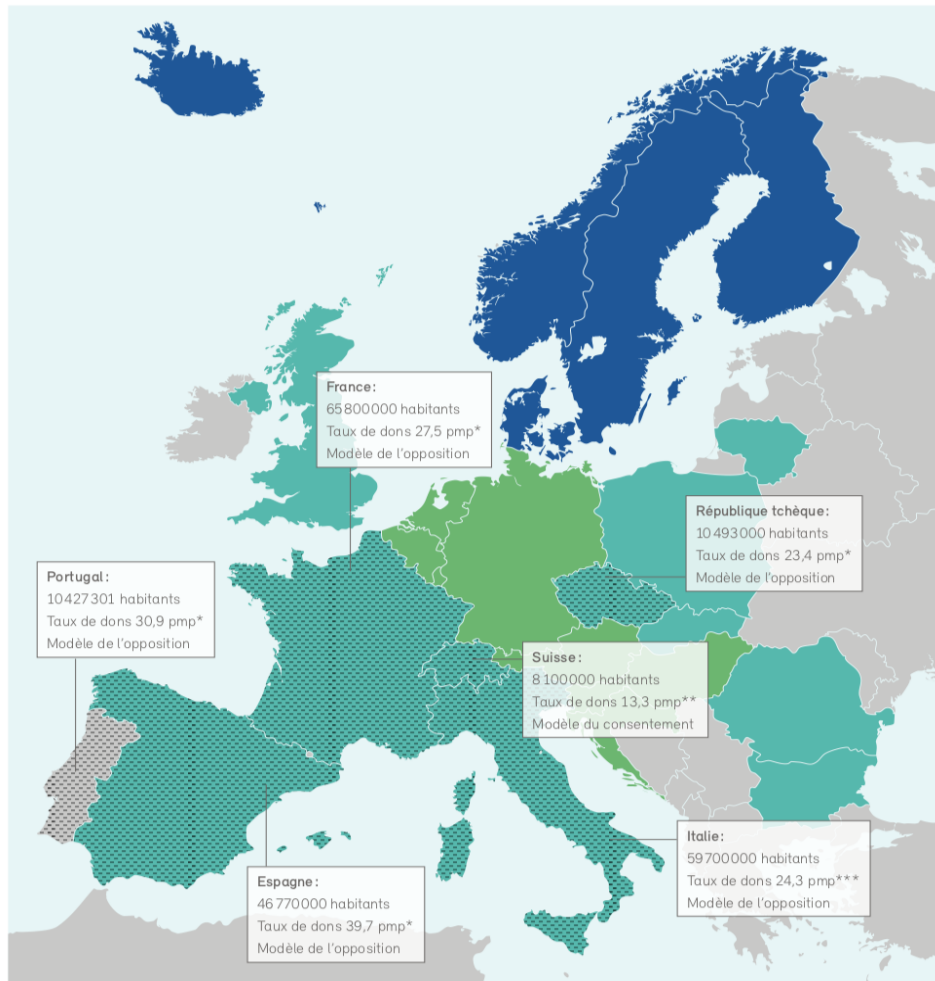
- La décision d'arrêt ou de limitation des traitements (LAT) est indépendante de la possibilité d'un don d'organes. C'est aux équipes de réanimation dans des conditions de collégialités que revient la responsabilité de cette décision.
- Les filières sont étanches entre elles : l'équipe de réanimation décide et met en œuvre la LAT, puis l'équipe de coordination du prélèvement gère la procédure du don d'organes. À aucun moment, l'équipe hospitalière de prélèvement ne doit interférer dans la décision de limitation des thérapeutiques. C'est un point qui est sujet à débats, et c'est pourquoi les filières doivent être étanches.
- La démarche auprès des proches est réalisée avec un délai entre l'information sur la décision de LAT et celle du don d'organes.

Le programme a été officiellement lancé en décembre 2014 et la phase pilote a montré un bilan positif dès décembre 2015. Celui-ci a pu être étendu à tous les centres hospitaliers désireux d'initier le programme Maastricht III et titulaires d'une autorisation de prélèvement. Ils doivent répondre aux exigences requises par le protocole et signer une convention avec l'ABM. (20)

- **Plateforme européenne d'échange d'organes**

Chaque pays de la commission européenne y propose des organes qui n'ont pas trouvé de receveurs nationaux. Ce système permet à la France d'exporter entre 30 et 40 greffons par an et d'en importer sensiblement autant. L'ABM entretient des relations étroites avec les autres pays européens et les instances décisionnelles de l'Union. Effectivement, elle collabore avec l'ensemble des agences nationales et les ministères de la santé des pays européens, mais travaille plus intimement avec l'Espagne, la Suisse et l'Italie sur les stratégies à développer pour augmenter le nombre de donneurs d'organes. Une convention très ancienne lie la France à la Suisse. Par conséquent, un patient helvétique ayant besoin en urgence d'une greffe hépatique est inscrit sur notre liste nationale. Cette relation bilatérale est très fructueuse et importante. (23)

Certains pays se sont regroupés en organisations supranationales de dons d'organes afin d'avoir la meilleure des collaborations possibles au-delà des frontières. Par exemple, la SAT, ou « South Alliance for Transplants », formée en 2012, renforce la collaboration transfrontalière et facilite les échanges d'organes entre l'Italie, la France, l'Espagne, le Portugal, la Suisse et la République-Tchèque. Dans le cadre de cette alliance, les États membres recherchent un moyen d'accélérer et de faciliter l'échange de dons pour les patients ayant un statut urgent. (23)



Source : * Niveau 2015, Irodad Newsletter, ** Niveau 2016, chiffres Swisstransplant, *** Niveau 2016, chiffres selon A. Nanni Costa

| | | | |
|---|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ SAT 201 mio habitants : Italie, France, Espagne, Portugal, Suisse et République tchèque | <ul style="list-style-type: none"> ■ FOEDUS 320 mio habitants : République tchèque, Slovaquie, Lituanie, Bulgarie, Pologne, Suisse, Italie, Espagne, France, Grande-Bretagne, Roumanie | <ul style="list-style-type: none"> ■ Eurotransplant 135 mio habitants : Autriche, Hongrie, Allemagne, Belgique, Luxembourg, Pays-Bas, Slovénie, Croatie | <ul style="list-style-type: none"> ■ Scandi transplant 26 mio habitants : Norvège, Suède, Finlande, Danemark, Islande |
|---|---|---|--|

Figure 4 : Les différentes alliances de transplantation en Europe (mio = millions)

Source :

https://www.swisstransplant.org/fileadmin/user_upload/Swisstransplant/Magazin/SWT_Magazin_August_FR_def_web.pdf

I.1.1.4. Les données sur les receveurs

En France, près de 70 000 patients (adultes et enfants) étaient porteurs d'un greffon fonctionnel fin 2019. Avec près de 6000 nouveaux patients transplantés chaque année, l'essentiel de l'activité repose sur les greffes de rein, de foie, de cœur et de poumons (tableau 3). L'ABM publie un rapport tous les ans au mois de septembre exposant l'activité de greffe en France et les principales étiologies conduisant à une transplantation d'un organe solide. Ce rapport est possible grâce à CRISTAL, un outil informatique mis à disposition de tous les professionnels de santé impliqués dans le prélèvement et la greffe d'organe (cf I.1.2.2). (24)

Tableau 3 : Évolution du nombre de greffes d'organes effectuées de 2010 à 2019 (24)

| Organe greffé | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Cœur | 356 | 398 | 397 | 410 | 423 | 471 | 477 | 467 | 450 | 425 |
| Cœur-poumon | 19 | 12 | 20 | 11 | 13 | 8 | 13 | 6 | 9 | 9 |
| Foie | 1092 (7) | 1164 (14) | 1161 (9) | 1241 (13) | 1280 (12) | 1355 (15) | 1322 (5) | 1374 (18) | 1325 (14) | 1356 (19) |
| Intestin | 9 | 10 | 7 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 4 | |
| Pancréas | 96 | 73 | 72 | 85 | 79 | 78 | 90 | 96 | 78 | 84 |
| Poumons | 244 | 312 | 322 | 299 | 327 | 345 | 371 | 378 | 373 | 384 |
| Rein | 2893 (283) | 2976 (302) | 3044 (357) | 3074 (401) | 3232 (514) | 3486 (547) | 3615 (576) | 3782 (611) | 3567 (541) | 3643 (510) |
| Total | 4709 (300) | 4945 (316) | 5023 (366) | 5123 (414) | 5357 (526) | 5746 (562) | 5891 (581) | 6105 (629) | 5806 (555) | 5901 (529) |

Nota bene : L'activité de greffe de donneurs vivants figure entre parenthèses.

- **Transplantation d'organes (24)**

Comme nous pouvons le voir sur le tableau, la transplantation rénale est de loin la plus courante avec plus de 3600 greffes en 2019. C'est le traitement de suppléance de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale, évitant des séances de dialyse pluri-hebdomadaires. Les principales étiologies de l'insuffisance rénale chronique sont les glomérulonéphrites chroniques et le diabète. La transplantation hépatique arrive en seconde position avec plus de 1300 greffes en 2019. Les principales indications de greffe du foie sont le carcinome hépatocellulaire, les cirrhoses alcooliques, les retransplantations et les hépatites fulminantes. Les transplantations cardiaques et pulmonaires sont bien moins fréquentes. Les principales indications de greffe de cœur sont les cardiomyopathies dilatées et ischémiques. L'emphysème et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), les fibroses pulmonaires et la mucoviscidose sont les principales indications de la greffe pulmonaire. Les doubles transplantations cœur-poumons concernent essentiellement les patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire. La transplantation pancréatique est bien plus rare. La plupart de ces greffes sont combinées avec le rein et concernent les patients diabétiques de type 1. Avec la suspension des activités de prélèvement et de greffe pendant le premier confinement dû à la Covid-19, les chiffres de 2020 devraient être bien inférieurs.

- **De plus en plus de patients sur liste d'attente (24)**

Le nombre de patients sur liste d'attente de greffe est en constante augmentation. Cela est dû au vieillissement de la population, à la prévalence croissante des maladies chroniques, et également aux progrès de la recherche élargissant les indications de greffe. Une baisse d'activité entre 2017 et fin 2018 est observée. Elle pourrait être due à l'épidémie de grippe de

2018 ayant impacté l'activité hospitalière et notamment dans les services de réanimation. De plus, la prise en charge des AVC évolue positivement, diminuant ainsi le nombre de donneurs en état de mort encéphalique. En 2019, l'activité de greffe est repartie à la hausse avec une liste d'attente qui a continué à s'accroître. L'année 2020 s'est trouvée fortement impactée par la crise sanitaire en lien avec l'épidémie de Covid-19 ; la plupart des transplantations non-urgentes ont été différées en dehors du pic épidémique.

I.1.2. Les étapes d'une transplantation

I.1.2.1. Le don d'organes en France

En France, il est possible de donner un organe ou des tissus de son vivant ou après sa mort : 92% des dons sont post-mortems. Le don d'organes est régi par la loi bioéthique du 22 décembre 1976 : les trois grands principes sont le consentement présumé, la gratuité du don et l'anonymat entre le donneur et le receveur. (17)

- Le principe du « consentement présumé » : en France, nous sommes tous donneurs, sauf si nous avons exprimé de notre vivant notre refus de donner (soit en s'inscrivant sur le registre national des refus, soit en informant ses proches à l'oral ou par écrit). Depuis le nouveau décret de 2017, le refus peut désormais être partiel et ne concerner que certains organes ou tissus.
- La gratuité : le don est défini comme un acte de générosité et de solidarité. La loi interdit toute rémunération en contrepartie.
- L'anonymat : le nom du donneur ne peut être communiqué au receveur, et réciproquement. La famille du donneur peut être informée des organes et tissus prélevés ainsi que des résultats des greffes, si elle le demande.

Il existe des conditions particulières pour donner de son vivant. Le donneur doit être majeur, exprimer son consentement éclairé devant un magistrat et bien entendu, réunir des conditions médicales très strictes. Le candidat au don fera l'objet d'un bilan médical complet comportant des examens cliniques, radiologiques et biologiques pour s'assurer de la compatibilité et de l'absence de risque pour le donneur et le receveur. De plus, le donneur ne peut donner qu'à une personne appartenant à son cercle familial ou avec qui il a un lien affectif « étroit et stable » depuis au moins 2 ans. Quel que soit le lien entre le donneur et le receveur, toute forme de pression psychologique ou financière est interdite par la loi. Le donneur doit être en état de subir une intervention chirurgicale sans risque et ne doit pas être porteur de certaines maladies transmissibles. (25)

Un enfant mineur peut être donneur d'organes seulement s'il est en état de mort encéphalique. De plus, la loi indique que le don ne peut avoir lieu qu'à la condition que chacun ou l'un des titulaires de l'autorité parentale ou le tuteur y consente par écrit. (25)

I.1.2.2. Donner ses organes et recevoir des organes : circuit du donneur au receveur

Comme vu précédemment, il existe plusieurs sources d'organes et plusieurs types de receveurs. Il faut réaliser un bilan complet pour pouvoir donner un organe ou en recevoir un.

- **La préparation à la greffe (4)**

- Pour le receveur

Le bilan pré-greffe chez le receveur a trois objectifs : s'assurer de la faisabilité de la greffe sur le plan chirurgical et anesthésiologique, s'assurer de l'absence d'un foyer infectieux latent susceptible d'être exacerbé avec le traitement immunosuppresseur, et s'assurer de l'absence de tumeur occulte pouvant s'empirer également avec le traitement post-greffe. Un récapitulatif des antécédents du patient est réalisé, parfois même avant l'inscription sur la liste d'attente. Le bilan complet sera réactualisé tous les ans afin d'éviter la découverte fortuite d'une contre-indication à la transplantation.

Le bilan pré-transplantation comporte : une anamnèse de l'organe qui sera greffé, des bilans biologiques et immunologiques complets et un dépistage des tumeurs occultes.

- Pour le donneur

- Donneurs décédés : le bilan pré-transplantation réalisé chez les DDME ou DDAC sont limités par les délais courts imposés avant le prélèvement. Il évaluera la fonction des organes afin de déterminer lesquels sont proposés au don, et de permettre aux équipes d'accepter ou de refuser un greffon pour un receveur donné en fonction des données médicales. Il faudra également dépister les pathologies infectieuses ou tumorales, car celles-ci sont susceptibles d'être transmises aux receveurs lors de la greffe. Le bilan des donneurs est accessible sur la plateforme CRISTAL de l'ABM. Ces bilans sont anonymes.
- Donneurs vivants : les examens du patient vivant candidat au don sont intégralement pris en charge par la Sécurité Sociale. Le bilan suit trois grands axes : il faut vérifier la compatibilité du donneur potentiel avec le receveur, s'assurer de la faisabilité du don et contrôler l'absence de pathologie.

- **La plateforme CRISTAL (26)**

CRISTAL est un outil de travail informatique développé par l'ABM et mis à disposition de tous les professionnels de santé impliqués dans le prélèvement et la greffe d'organe. Il garantit le respect de l'anonymat entre le donneur et le receveur. Il facilite le travail des professionnels de la transplantation (médecins, chirurgiens, coordinateurs de prélèvement, régulateurs, techniciens de laboratoire), en présentant les informations essentielles dont chacun a besoin.

CRISTAL se compose de trois principaux modules interconnectés, correspondant chacun à un contexte précis : le receveur, le donneur vivant et le donneur décédé. La plateforme permet également d'être en relation constante avec le régulateur de l'ABM et de suivre en temps réel la régulation des organes. Les mots d'ordre sont : fiabilité, sécurité et confidentialité.

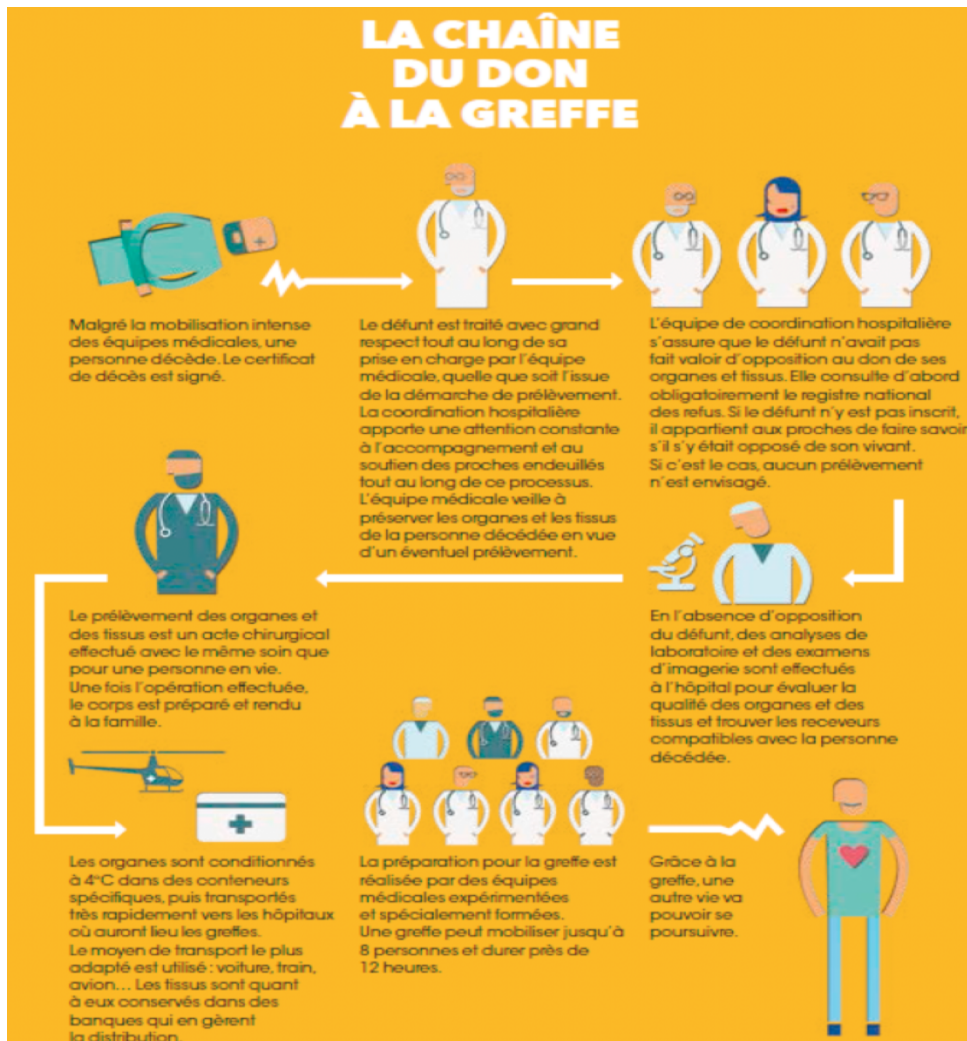


Figure 5 : La chaîne du don à la greffe à partir d'un donneur décédé
 Source : Agence de la biomédecine

- **L'opération**

Il existe plusieurs équipes de transplantation et plusieurs lieux différents (27)

- Les équipes de prélèvements d'organes

Les prélèvements d'organes en vue de don à des fins thérapeutiques ne peuvent être pratiqués que dans des établissements de santé autorisés à cet effet par l'Agence régionale de santé (ARS), après avis de l'ABM. L'autorisation est renouvelable et délivrée pour une durée de 5 ans. Cette liste est régulièrement mise à jour et gérée par les ARS. Par exemple, en Nouvelle-Aquitaine, 18 établissements sont autorisés à prélever des organes, lors de la dernière mise à jour qui a eu lieu le 9 février 2021.

Les établissements de santé voulant réaliser des prélèvements sur des donneurs décédés présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant (DDAC) peuvent le faire depuis le décret du 2 août 2005. Cette activité ne nécessite pas d'autorisation particulière administrative autre que l'autorisation de prélèvements d'organes sur personnes décédées. En revanche, ils s'engagent à suivre les protocoles validés par l'Agence de la biomédecine en signant une convention (annexe 1).

Suite à la loi Leonetti, des prélèvements d'organes sont rendus possibles chez les patients décédés après arrêt circulatoire suite à une limitation ou un arrêt des thérapeutiques (catégorie III de Maastricht). Les établissements autorisés souhaitant mettre en place une activité de prélèvements sur des donneurs de la catégorie III doivent conclure une convention avec l'ABM les engageant à respecter strictement le protocole édicté par l'Agence. (Cf annexe 2)

- Les équipes de transplantations d'organes

Les greffes d'organes sont effectuées dans les établissements de santé autorisés à cet effet dans des conditions prévues par les dispositions de la santé publique, après avis de l'ABM. Les établissements recevant l'autorisation d'effectuer des greffes sont ceux effectuant des prélèvements d'organes et qui assurent des activités d'enseignement et de recherche médicale, ainsi que les établissements de santé liés à ces derniers par convention dans le cadre du service hospitalier. Par exemple, pour la Nouvelle-Aquitaine, il n'y a plus que 4 centres hospitaliers pouvant réaliser des greffes, en comparaison avec les 18 établissements pouvant prélever (annexe 3).

I.1.2.3. Compatibilité donneur-receveur

Lors d'une transplantation, il faut une compatibilité absolue entre le receveur et le donneur. Elle est nécessaire pour avoir la plus grande chance de réussite de la greffe, et cela est fondamental lors de la sélection du donneur.

- **Compatibilité morphologique**

La compatibilité du volume de l'organe paraît anodine mais elle est importante. Il faut que l'organe transplanté soit de même volume, voire légèrement inférieur, que l'organe initialement présent chez le receveur. Le poids et la taille du greffon jouent un rôle dans le succès ou l'échec de la transplantation. Pour certains organes, le greffon peut être ajusté. Le foie est un organe intéressant : si c'est un donneur vivant, on peut prendre simplement une partie car il se régénère. Ainsi, on arrive à transplanter un enfant relativement facilement lorsqu'il s'agit d'une greffe hépatique.

- **Compatibilité sanguine**

L'équipe médicale s'assurera de la compatibilité des groupes sanguins entre le donneur et le receveur. Le groupe Rhésus n'intervient pas dans la transplantation d'organe. (28)

Le sang a toujours fasciné les humains, car la perte de sang accompagne souvent la perte de vie. Celui-ci oxygène, nourrit, nettoie, régule et défend tous les tissus et organes de notre corps. Le sang est un tissu vivant composé de globules rouges, de globules blancs (leucocytes) et des plaquettes, baignant dans un liquide, appelé plasma. (29)

Lors d'une transplantation, il faut une compatibilité absolue entre le receveur et le donneur. Elle est nécessaire pour avoir la plus grande chance de réussite de la greffe, et cela est fondamental lors de la sélection du donneur.

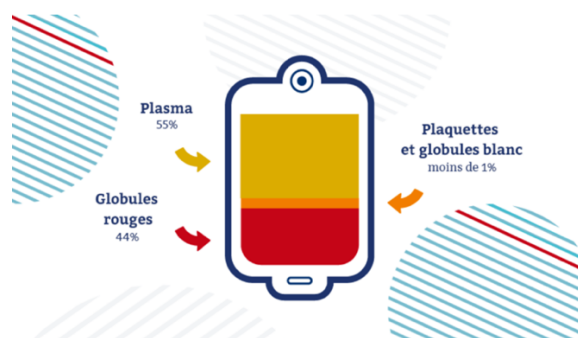


Figure 6 : Composition du sang

Source : *Établissement Français du Sang*

Au tout début du 20^{ième} siècle, Landsteiner observe que le plasma de différentes personnes agglutine les hématies de nombreux autres sujets. Il en déduit l'existence des groupes A, B et O. De Castillo décrit, un an plus tard, un quatrième groupe : AB. Ce n'est qu'en 1910 que les règles de transfusion sanguine ont été édictées par Schultz et Ottenberg. C'est en 1924 que Bernstein démontre la transmission héréditaire des facteurs de groupes sanguins, selon les lois de Mendel. Le groupe sanguin ABO est défini par l'absence ou la présence d'antigènes à la surface des érythrocytes, et également par les anticorps dans le plasma. Il existe deux antigènes, A et B, capables de provoquer une réaction immunitaire et de réagir spécifiquement avec le produit de la réaction, c'est-à-dire l'anticorps. L'anticorps est une protéine (immunoglobuline), dont la production est provoquée par l'administration d'un antigène, et il se trouve dans le plasma. (30)

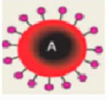

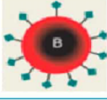

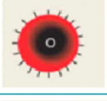
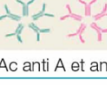
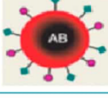

| Groupe sanguin | Antigène à la surface du GR | Anticorps naturels présents dans le plasma | Pourcentage de la population |
|----------------|---|--|------------------------------|
| A |  Ag A |  Ac anti B | 45 % |
| B |  Ag B |  Ac anti A | 9 % |
| O |  Pas d'AG |  Ac anti A et anti B | 43 % |
| AB |  Ag A et Ag B |  Aucun Ac | 3 % |

Figure 7 : Système sanguin ABO

Source : *Hémovigilance*

La compatibilité ABO entre le sang du donneur et celui du receveur permet une transfusion isogroupe (même groupe sanguin) ou une transfusion compatible. Une transfusion isogroupe sera toujours préférable par rapport à une transfusion compatible. Ce principe est particulièrement important pour le donneur universel O, de manière à ne pas encombrer la liste d'attente déjà « chargée » en receveurs O.

De cette façon, les règles de compatibilité lors d'une transfusion sanguine, ou d'une transplantation, sont les suivantes :

- Un patient de groupe O ne peut recevoir que du sang O ;
- Un patient de groupe A ne peut recevoir que du sang O ou du sang A ;
- Un patient du groupe B ne peut recevoir que du sang O ou du sang B ;
- Un patient du groupe AB peut recevoir du sang O, du sang A, du sang B et du sang AB.

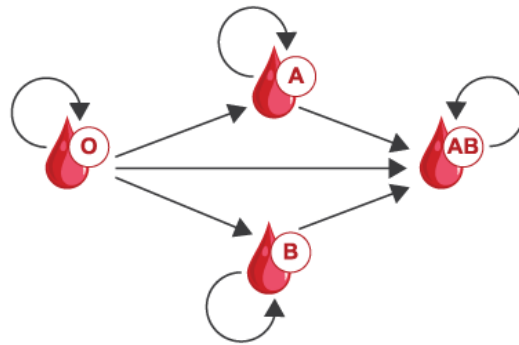


Figure 8 : Règle de transfusion ABO

Source : Hémovigilance

La compatibilité ABO peut s'avérer plus importante dans certains cas de greffes que d'autres, cela dépend de l'organe transplanté. (31)

• **Compatibilité tissulaire**

Il s'agit de la compatibilité entre le greffon et le système HLA (Human Leucocyte Antigen) du patient. Ce système HLA correspond au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) du genre humain : c'est donc la carte d'identité génétique de chaque individu, ou encore nommé groupe tissulaire. Le rôle du système HLA est de permettre la reconnaissance du « non-soi » par les cellules immunitaires.

C'est le Professeur Jean Dausset qui fit la découverte des éléments constitutifs du système HLA et des relations entre HLA et maladies. Celles-ci lui vaudront le Prix Nobel de médecine en 1980. C'est en 1952 qu'il effectue la première observation d'une agglutination massive des globules blancs avec un sérum d'un autre patient. Ainsi, comme les globules rouges avec les groupes sanguins, les globules blancs possèdent des groupes. Mais à la différence des groupes sanguins, les anticorps anti-globules blancs n'existent pas à l'état naturel. Ils apparaissent uniquement à l'issue d'une transfusion ou d'une grossesse. Cela marque le développement d'une nouvelle science, la génétique des populations et la médecine prédictive. (32)

Un groupe tissulaire est le caractère d'un ensemble d'individus possédant en commun un système antigénique propre à leurs lymphocytes et leucocytes neutrophiles. Cela forme une classification des individus en fonction de leurs variétés d'antigènes leucoplaquettaires et tissulaires. Les antigènes d'histocompatibilité sont des glycoprotéines membranaires qui vont être reconnues comme antigène quand elles seront exposées à un système immunitaire du non soi. Ces antigènes constituent la cible principale des processus immunitaires de rejet des

allogreffes. En effet, les allogreffes ne sont possibles uniquement s'il y a une grande ressemblance entre donneur et receveur au niveau du CMH. (33)

Le système HLA est un système multigénique et multi-allélique : il comprend des molécules polymorphiques spécialisées dans la présentation de peptides antigéniques aux lymphocytes T. Par conséquent, il existe plusieurs gènes et chaque gène est multi-allélique, ce qui donne un grand nombre de combinaisons génétiques possible.

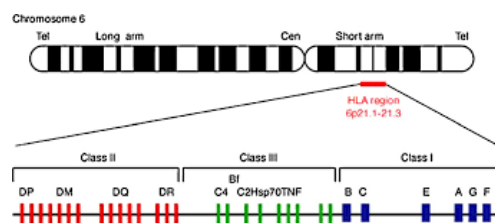


Figure 9 : Cartographie des gènes HLA sur le chromosome 6 humain

Source : Livre « Réanimation » de Elsevier Masson

Chez l'homme, le système HLA siège sur la membrane des cellules et dépend des locus symétriques du petit bras des deux chromosomes de la sixième paire. La transmission des allèles est autosomique co-dominante, car les deux chromosomes de la paire expriment les allèles : chaque enfant possède un haplotype paternel et un haplotype maternel. Donc théoriquement, on a 1 chance sur 4 d'avoir un frère ou une sœur haplo-identique. D'où l'intérêt d'être greffé par une personne de son entourage. (33)

Tableau 4 : Récapitulatif des caractéristiques des CMH I et II humains

| CMH I | CMH II |
|--------------------------------|--|
| Ubiquitaire | Cellules présentatrices d'antigènes (CPA) principalement |
| Peptides endogènes (synthèses) | Peptides exogènes (phagocytose) |
| Lymphocytes T CD8 | Lymphocytes T CD4 |
| Cytolyse | Prolifération – activation |
| Reconnaissance du soi modifié | Reconnaissance du non soi |

L'équipe médicale devra s'assurer que le receveur n'a pas d'anticorps dirigé contre le candidat au don. Des tests immunologiques seront réalisés pour vérifier les éventuelles incompatibilités : une analyse sanguine puis un cross-match lymphocytaire seront effectués. Les tests identifient les principaux antigènes HLA présents à la surface des cellules, ainsi que les anticorps anti-HLA. Plus le receveur a d'anticorps anti-HLA contre le donneur, plus la transplantation est risquée. (34)

- **Incompatibilité entre le donneur et le receveur**

Lors d'un don du vivant, il peut y avoir une incompatibilité entre le donneur et le malade. Grâce à la loi de bioéthique, révisée en 2011, il est possible de procéder à un don croisé : le receveur

(receveur 1) est en situation d'incompatibilité avec son donneur (donneur 1). Il peut bénéficier du don d'une autre personne (donneur 2) également en situation d'incompatibilité avec son receveur (receveur 2) qui lui, bénéficie du don du premier donneur (donneur 1). (28)

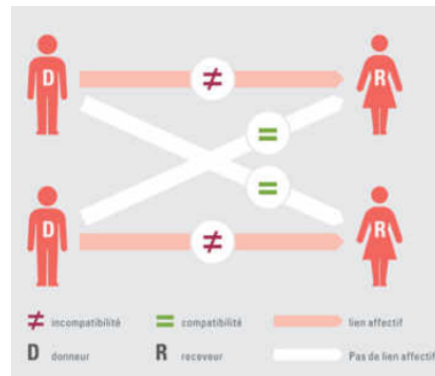


Figure 10 : Le don rénal croisé

Source : Agence de la biomédecine

Il faut bien entendu que le donneur D1 soit compatible avec le receveur R2, et de même entre le donneur D2 et le receveur R1. Ce principe de don croisé est une organisation particulière de greffe rénale. Le don est régi par trois principes : l'information du donneur, l'anonymat entre les deux paires et la simultanéité des interventions chirurgicales. Ce don croisé augmente, *de facto*, le nombre de donneurs potentiels. (35)

I.2. La thérapeutique dans la survie du greffon

Les premières greffes d'organes durables sont rénales et ont vu le jour dans les années 1950. Depuis, la transplantation a connu des avancées majeures en chirurgie, en médecine et en pharmacologie. En effet, la découverte des groupes tissulaires et l'utilisation des médicaments immunosuppresseurs permettent des survies à long terme des greffons. Mais jusqu'à quel point ? Il faut réussir à allier la survie du greffon avec une qualité de vie optimale du patient, et cela n'est pas toujours évident.

I.2.1. Principes généraux de l'immunosuppression

I.2.1.1. La réaction immunitaire lors d'une transplantation

L'homme est constamment agressé par des agents extérieurs vivants comme les virus, les bactéries et autres agents étrangers. Notre corps sait lutter efficacement contre l'installation d'un corps étranger, grâce à notre système immunitaire : or, un greffon n'est rien d'autre qu'un corps étranger. La première ligne de défense est l'immunité innée qui est mise en jeu rapidement. Elle se fait suivre d'une immunité plus élaborée dirigée spécifiquement contre l'agresseur. Les différents lymphocytes T sont les principaux acteurs de cette réponse immunitaire spécifique dite adaptative. (36)

- **La réponse innée**

L'immunité innée est la première ligne de défense vis-à-vis des agents infectieux et pathogènes qui nous entourent. Elle est mise en jeu immédiatement et est fonctionnelle environ 96 heures. Théoriquement, elle est composée de deux lignes de défense : la première est constitutive et comprend la barrière peau-muqueuse, et la seconde comprend les facteurs

humoraux et cellulaires. La réponse humorale implique les anticorps naturels et le système du complément principalement, ce qui rend possible la lyse de l'agent pathogène. De plus, les agents pathogènes sont aussi confrontés aux réponses de plusieurs cellules. Les cellules « natural killer » (NK) sont spécialisées dans la lutte contre les virus pathogènes et peuvent lyser les cellules infectées grâce à leur sécrétion de perforine et de granzyme, qui perforent la membrane cellulaire. La cellule NK découle du progéniteur lymphoïde de la moelle osseuse et fait partie des lymphocytes. La spécificité de cette cellule est d'être capable de lyser les cellules malades sans nécessiter d'activation préalable. La réponse immunitaire innée est induite par un signal danger émis suite à l'interaction spécifique entre des récepteurs du soi, nommés « Pattern Recognition Receptors » (PRR) et des molécules du non-soi nommées « Pathogen Associated Molecular Patterns » (PAMP), présent au niveau des micro-organismes qu'ils soient pathogènes ou non. Les PRR sont des récepteurs visibles sur les macrophages, les cellules dendritiques (CD), les neutrophiles et les monocytes : ces récepteurs permettent d'identifier l'agent pathogène, de le phagocyter et d'initier la cascade inflammatoire. Lors de la réponse inflammatoire, il y a une production de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines, qui vont limiter l'expansion du foyer infectieux, mais aussi stimuler l'hématopoïèse, provoquer de la fièvre et produire des protéines de phase aiguë de l'inflammation au niveau du foie. Ainsi, l'immunité innée est une synergie entre la réponse humorale et la réponse cellulaire, aidée et contrôlée par les cytokines. Ces réponses, ainsi que la cascade inflammatoire visent à éliminer l'agent pathogène le plus efficacement possible. Si cela ne suffit pas, l'immunité adaptative prend la suite. (36)

- **La réponse adaptative**

L'immunité adaptative est souvent appelée spécifique, dénomination qui est remise en question puisque cela signifie que la réponse innée n'est pas spécifique. Or, ce n'est pas le cas. La réponse adaptative est simplement plus élaborée et dirigée spécifiquement contre un agresseur bien ciblé. Les différents lymphocytes sont les acteurs principaux de cette réponse immunitaire adaptative, qui comprend une réponse humorale et une réponse cellulaire. Il existe une balance modulant l'orientation du système immunitaire adaptatif vers une réponse plutôt humorale (via les anticorps ou lymphocytes B) ou plutôt cellulaire (via les lymphocytes T). Les effecteurs mis en place sont appropriés à la nature du pathogène. Les cellules qui ont pris en charge les antigènes (macrophages et cellules dendritiques) lors de la réponse innée, vont migrer vers les organes lymphoïdes secondaires. Lors de cette migration, ces cellules deviennent des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), capables de stimuler les cellules de l'immunité adaptative (lymphocytes B et T). (37)

Les organes lymphoïdes secondaires sont la rate, les ganglions lymphatiques et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses, principalement. Ces différents organes sont disséminés à travers tout l'organisme et sont reliés par la circulation sanguine et la circulation lymphatique. Les organes lymphoïdes secondaires sont le théâtre de la réponse immune adaptative où se rencontrent l'antigène, les cellules du système inné (macrophages et cellules dendritiques) arrivant de la périphérie et les cellules du système immunitaire adaptatif. (37)

- La réponse cellulaire par le lymphocyte T

Le lymphocyte T est une cellule essentielle du système immunitaire. Son rôle est d'amplifier la réponse immune, par la production de cytokines, et de stimuler les cellules impliquées dans l'élimination des pathogènes (macrophages, neutrophiles, sécrétions d'anticorps), après avoir reconnu les complexes [HLA + peptide allogénique] grâce à leur unique TCR (« T cell receptor » ou récepteur des cellules T). Le TCR est composé d'une chaîne α et d'une chaîne

β , qui flottent sur des radeaux lipidiques. Chaque lymphocyte T $\alpha\beta$ a la capacité de reconnaître certains peptides de manière très spécifique, qui lui seront présentés par une CPA. Cependant, un même TCR $\alpha\beta$ peut lier des dizaines de milliers de complexes [HLA + peptide allogénique], sans avoir la même affinité avec tous. Cette poly-spécificité est souhaitable, car la probabilité qu'un lymphocyte T naïf arrive dans un ganglion et trouve « par hasard » son complexe pour lequel il a le plus d'affinité est presque nulle. Un lymphocyte T naïf est un lymphocyte qui n'a pas encore rencontré un antigène, et donc qui n'est pas activé : c'est l'alloréactivité, permettant la stimulation de ce lymphocyte T naïf par des molécules du HLA I ou HLA II. Avant d'être une cellule mature, le lymphocyte T passe par plusieurs étapes de maturation. Initialement, le lymphocyte provient comme toutes les autres cellules hématopoïétiques, d'une cellule souche totipotente présente dans la moelle osseuse. Les progéniteurs des lymphocytes T migrent dans le thymus pour terminer leur différenciation en cellules T matures. Sous l'effet du micro-environnement épithélial thymique, les cellules souches se différencient en lymphocytes T thymiques appelés thymocytes. Chaque lymphocyte T possède un ou plusieurs marqueurs permettant de les différencier. (37)

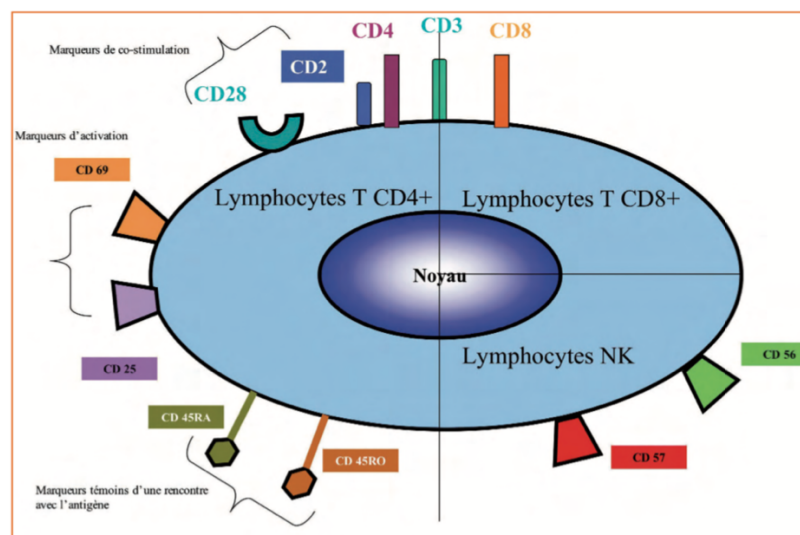


Figure 11 : Les marqueurs de différenciation des lymphocytes T

Source : http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap_2.pdf

o La réponse humorale par le lymphocyte B

Le lymphocyte B a un récepteur à sa surface, nommé BCR (« B cell receptor »), acquis dans la moelle osseuse lors de sa différenciation. Le BCR a une structure en « Y », qui est composée de deux sites de liaisons à l'antigène (partie variable) et d'une partie constante. Le BCR existe aussi sous forme soluble, c'est-à-dire non fixé à la membrane du lymphocyte B, c'est l'anticorps. Le BCR reconnaît, comme le TCR, un antigène donné : il peut s'agir de fragments de protéines (peptides comme le TCR), des fragments de glucides ou lipides ou de substances chimiques comme l'ADN, mais également de molécules antigéniques entières contrairement au TCR. Comme pour les lymphocytes T, un lymphocyte B donné exprime un seul type de BCR à sa surface mais un BCR peut reconnaître plusieurs antigènes différents : cela constitue les répertoires B et T. Le contact entre l'antigène et le BCR permet l'activation du lymphocyte B, avec ou sans co-stimulation. Dans la plupart des cas, il faut une co-

stimulation pour assurer l'activation du lymphocyte B. Ce signal de co-stimulation n'est autre que le lymphocyte T ayant déjà été activé : c'est ce que l'on appelle la coopération B/T. (38)

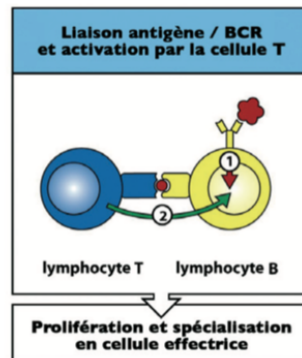


Figure 12 : Coopération B/T

Source : Inserm :

https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2266/1995_5_691.pdf?sequence=1

Cette activation du lymphocyte B conduit à sa prolifération et sa différenciation en plasmocytes sécrétant la forme soluble du BCR, l'anticorps. Ces anticorps ont la capacité de fixer le même antigène que celui reconnu initialement par le BCR : ils partent dans le sang rejoindre le foyer infectieux pour assurer leurs fonctions effectrices. Une partie des lymphocytes B et T activés ne vont pas devenir des cellules effectrices mais vont se transformer en cellules mémoires, capables d'agir plus rapidement et efficacement contre le même pathogène lors d'une infection ultérieure. (38)

Afin de résumer la production, l'activation et la différenciation des molécules de la réponse immunitaire chez l'homme, nous pouvons tout reprendre sous la forme d'un schéma simplifié (figure 13).

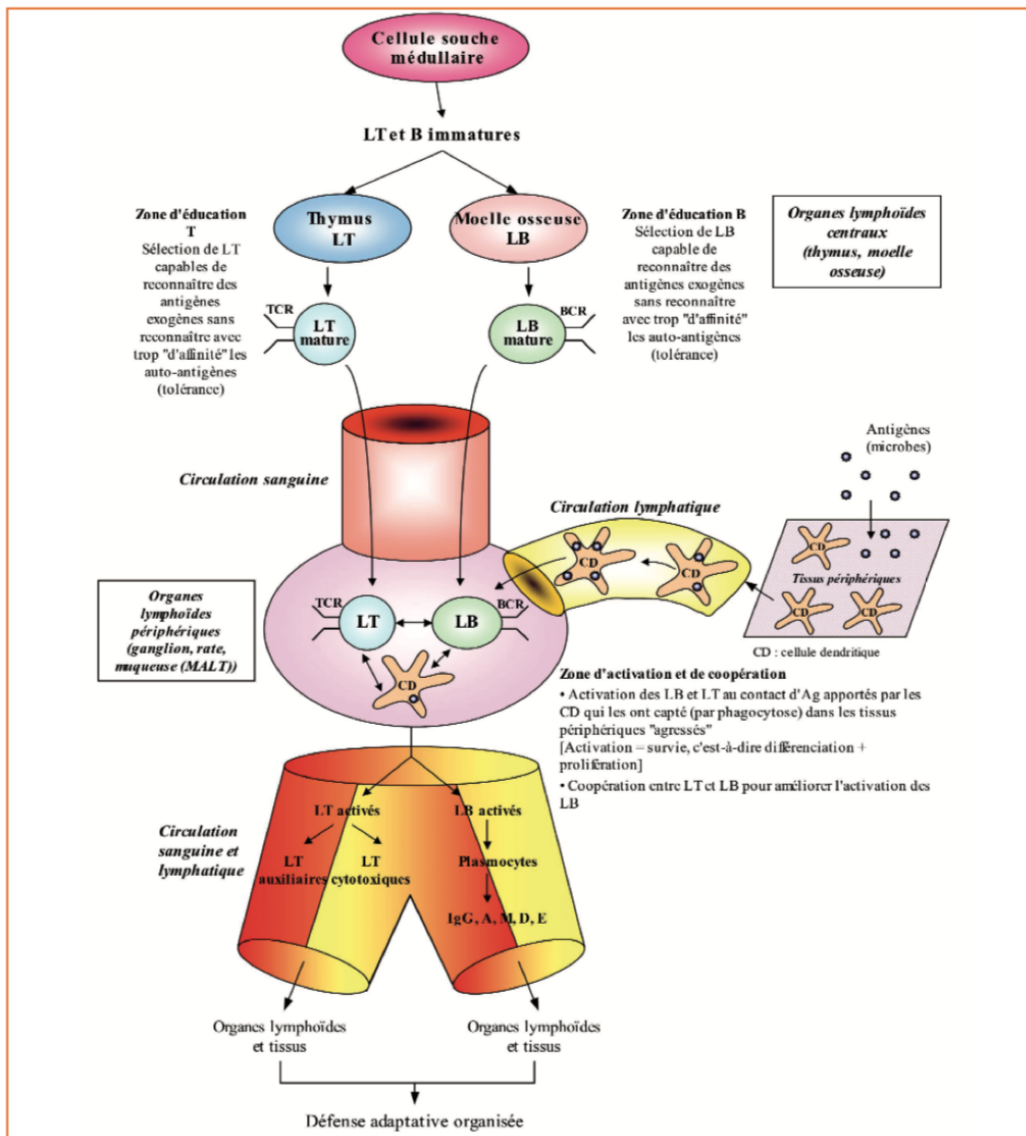


Figure 13 : Résumé de certaines étapes de la réponse immunitaire chez l'homme

Source : http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap_1.pdf

• Réponse immunitaire lors d'une transplantation d'organe

Les lymphocytes T naïfs produits en permanence dans le thymus n'ont que quelques jours pour rencontrer un peptide dans un ganglion, sinon ils meurent. C'est ce lymphocyte T naïf qui va être à l'origine de la cascade immunitaire se produisant lors d'une transplantation d'organe. Celui-ci va nécessiter une activation, impliquant plusieurs signaux.

À l'arrivée dans le ganglion, les CPA interagissent avec les lymphocytes T. Le contact entre le TCR et le complexe [HLA-peptide allogénique] est qualifié de signal 1. Il ne suffit pas à activer pleinement le lymphocyte T. Des signaux de co-stimulation sont nécessaires pour induire un signal intracellulaire aboutissant à l'activation du lymphocyte T (signal 2). Les lymphocytes T pleinement activés se multiplient à l'identique : c'est la sélection clonale. Il est primordial de rentrer dans les détails des signaux pour comprendre la réponse immunitaire en lien avec la pharmacologie des immunosuppresseurs. (38)

- Signal 1 : c'est la reconnaissance entre le TCR du lymphocyte T et le complexe [HLA-peptide allogénique] d'une CPA. Le CD3 associé au TCR, est couplé à une tyrosine kinase, permettant de mobiliser le calcium intracellulaire et d'activer la calcineurine. Celle-ci, une fois activée, va permettre de déphosphoryler le facteur de transcription NFAT-PO₄ qui pourra alors transloquer dans le noyau sous la forme NFAT, afin de se lier spécifiquement à une séquence de l'ADN. La liaison du complexe [HLA-peptide allogénique] au lymphocyte T permet également l'activation de la voie des MAP-kinases aboutissant à la synthèse du facteur de transcription AP-1, et l'activation de IKK (IκB kinase) permettant la synthèse du facteur NF-κB. Toutes ces cascades contribuent à la production de CD154 et de l'interleukine 2 ou IL-2 et à la chaîne alpha de son récepteur (CD25).
- Signal 2 : c'est un signal de co-stimulation qui est directement lié au précédent, car indispensable à l'activation lymphocytaire. Il est secondaire au signal 1 car c'est grâce à ce dernier que les facteurs de transcriptions (NFAT, NF-κB et AP-1) entraînent une transcription des gènes indispensables à la traduction d'ARN nécessaire pour le signal 2 (CD154). Le CD154 lymphocytaire lie le CD40 de la CPA, permettant la synthèse de CD28. Le CD28 active à son tour CD80/86 ; ce qui va co-stimuler le lymphocyte T. Il y a alors une production de cytokines, dont l'IL-2 majoritairement.
- Signal 3 : c'est la fixation de l'IL-2 sur son récepteur CD25 (tous deux produits par les signaux 1 et 2), qui provoque le signal 3. Nous avons une activation des voies de signalisation intracellulaires notamment celle de la mTOR, permettant la progression du cycle cellulaire, et donc la prolifération lymphocytaire.
- Signal 4 : la prolifération lymphocytaire nécessite une synthèse nucléotidique, donc des bases puriques et pyrimidiques.

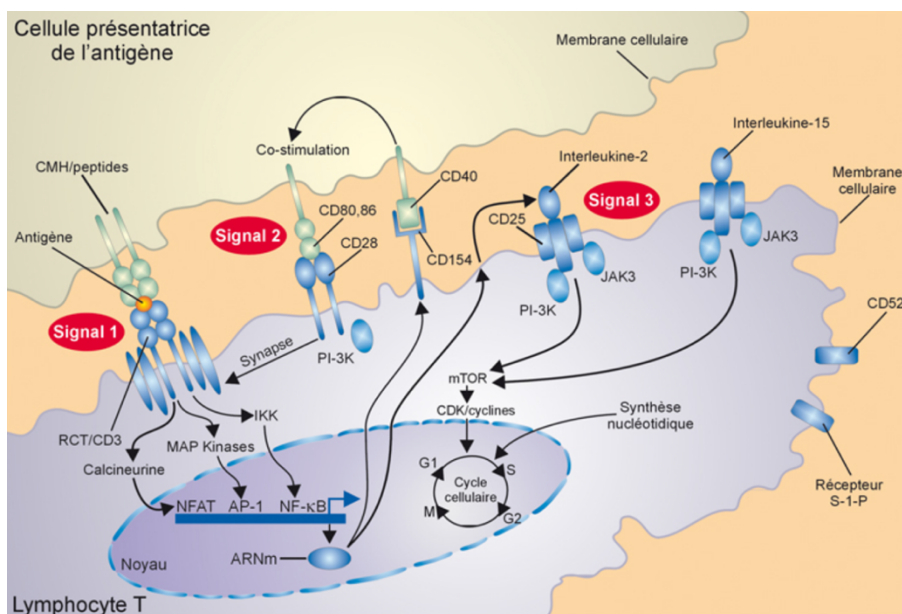


Figure 14 : Réactions immunitaires lors d'une transplantation

Source : <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/92?show=full>

I.2.1.2. Les rejets de greffes

Le succès de la transplantation allogénique d'un organe nécessite une immunosuppression efficace chez le receveur afin d'éviter une réaction immunitaire dirigée contre le greffon. Sans cette immunosuppression, un rejet peut survenir. C'est pourquoi, une personne transplantée doit avoir une prescription d'immunosuppresseurs tout au long de sa vie. Le rejet est une réaction immunitaire qui n'aboutit pas nécessairement à la perte de l'organe. On distingue trois types de rejets.

- **Le rejet hyperaigu ou suraigu**

Ce rejet survient dans les minutes suivant la greffe. Il fait intervenir des anticorps anti-HLA, qui sont des anticorps anti-donneur préexistants chez le receveur. Il est donc lié à une sensibilisation préalable du système immunitaire (transplantation précédente, transfusion, grossesse) qui aurait entraîné une synthèse antérieure des anticorps. Les anticorps entraînent l'activation du complément et une stimulation de la cellule endothéliale qui va sécréter, entre autres, le facteur pro-coagulant Von Willebrand provoquant l'agrégation des plaquettes. Ces réactions vont engendrer une thrombose intravasculaire aboutissant à la formation des lésions et à la perte du greffon. Le rejet suraigu est à médiation humorale, donc les immunosuppresseurs ne ciblent pas ce type de rejet. (31)

La stratégie est préventive avec la réalisation d'un cross-match lymphocytaire : on effectue un typage HLA pour rechercher des anticorps anti-HLA. Le rejet hyperaigu est aujourd'hui maîtrisé grâce à l'examen préalable de la compatibilité tissulaire du donneur et du receveur. (31)

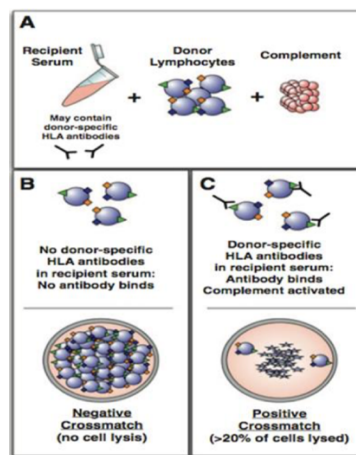


Figure 15 : Principe du cross-match lymphocytaire

Source : *Journal of Kidney, Kumar et al., J Kidney 2017*

- **Le rejet aigu**

Ce rejet a lieu lors des trois premiers mois post-greffe, voire plus tard, et implique les lymphocytes T du receveur, qui vont être activés, puis proliférer et envahir le greffon. L'infiltration des lymphocytes crée une réaction inflammatoire, ce qui provoque des lésions et mène à une fibrose et une détérioration de la fonction du greffon. L'observance du traitement est capitale : le rejet aigu demeure la cible principale des immunosuppresseurs. L'accumulation de ces rejets entraîne le rejet chronique. (2)(39)

Le rejet aigu cellulaire est aujourd'hui maîtrisé par les immunosuppresseurs, ce qui laisse la voie libre à l'immunité humorale, due aux anticorps. Ces derniers reconnaissent les cellules

du greffon et s'y fixent, déclenchant une cascade de réactions menant à leur destruction. L'immunité humorale a longtemps été sous-estimée, mais elle représente aujourd'hui la principale difficulté dans la prévention du rejet de greffe. (2)(39)

- **Le rejet chronique**

Ce type de rejet est quasiment inévitable. Il survient à distance de la transplantation, mais peut être visible dès 6 mois après l'opération. Il est la conséquence des lésions cumulées des rejets aigus (symptomatiques ou non). Il s'agit probablement d'une réponse immunitaire chronique de bas bruit. Ainsi, il est progressif car il est dû à une perte progressive de la fonction du greffon : fibroses interstitielles et périvasculaires, atteintes endothéliales. Il est également favorisé par la toxicité des médicaments immunosuppresseurs : ils sont toxiques à fortes doses, ce sont des médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE). (39)

I.2.2. Pharmacodynamie et médicaments immunosuppresseurs

Le succès de la greffe est dépendant de la prise en charge médicamenteuse. Les médicaments immunosuppresseurs permettent de moduler la réponse immune. La plupart des médicaments agissent sur l'immunité cellulaire (lymphocytes T). Ils interviennent sur l'activation et la prolifération lymphocytaire, donc sur les étapes précoces de la réaction immunitaire. Les immunosuppresseurs vont agir sur les différents signaux de la réponse immunitaire, et sont regroupés dans différentes classes en fonction de leur niveau d'action dans la réponse immunitaire (figure 16).

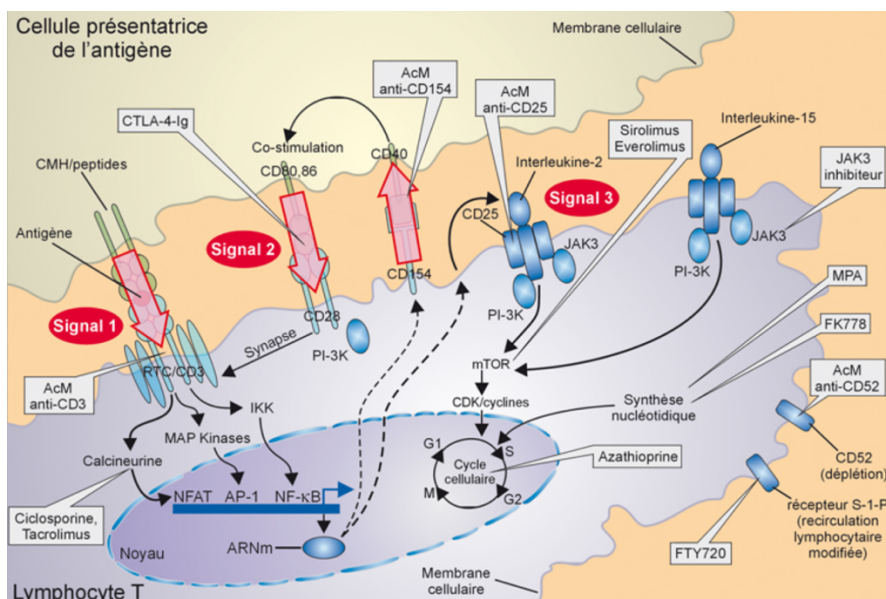


Figure 16 : Pharmacologie des immunosuppresseurs

Source : <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/92?show=full>

- **Les différents immunosuppresseurs utilisés en France**

L'indication principale est la prévention ou le traitement des rejets de greffe lors de la transplantation d'organes solides. La prise d'un traitement immunosuppresseurs à vie est obligatoire après une transplantation. Ils sont pourvoyeurs de nombreux effets indésirables et ont une marge thérapeutique étroite (MTE), ce qui aboutit à un suivi particulier et très encadré. Le tableau suivant regroupe les immunosuppresseurs utilisés en France (tableau 5). (24)

Tableau 5 : Les différents immunosuppresseurs utilisés en pratique et leurs mécanismes d'action (24)

| DCI | Spécialités | Formes galéniques | Mécanisme d'action | |
|--|---|--|--|---|
| Immunoglobulines de lapin antilymphocytes T humains | Thymoglobuline® Grafalon® | Poudre pour solution à diluer pour perfusion Solution à diluer pour perfusion | Anticorps polyclonaux antilymphocytaires dirigés contre de multiples antigènes de surface des lymphocytes T (Anticorps lymphopéniants) | |
| Ciclosporine | Sandimmun® Néoral® | Solution à diluer pour perfusion Capsules molles, solution buvable | Inhibition de l'activation lymphocytaire (signaux 1 et 2) | Inhibition de la voie de la calcineurine → inhibition du signal 1 |
| Tacrolimus | Prograf® Adoport® Modigraf® Advagraf® Envarsus® | Gélules, solution à diluer pour perfusion Gélules Granulés pour suspension buvable Gélules Comprimés | | Inhibition de la voie de la calcineurine → inhibition du signal 1 |
| Bélatacept | Nulojix® | Poudre pour solution à diluer pour perfusion | | Inhibition du signal 2 → blocage de la co-stimulation en se liant aux récepteurs CD80 et CD86 |
| Prednisone | Cortancyl® | Comprimés sécables | Action sur les signaux 2 et 3 | Limitation de la prolifération clonale, de la différenciation et de l'activation des |
| Prednisolone | Solupred® | | | |

| | | | | |
|------------------------------------|-----------|---|---|--|
| Prednisolone | Solupred® | Comprimés effervescents, comprimés orodispersibles | | lymphocytes T → contrôle de l'expression de gènes, dont l'IL2, par le biais de récepteurs intracellulaires spécifiques |
| Basiliximab | Simulect® | Poudre et solvant pour solution injectable ou pour perfusion | Inhibition de la prolifération lymphocytaire (signal 3) | Anticorps anti-CD25 Anti-récepteur IL2 |
| Sirolimus ou rapamycine | Rapamune® | Comprimés enrobés, solution buvable | | Inhibition de la mTOR (<i>mammalian target of rapamycin</i>) → fixation à une immunophiline ce qui inhibe la kinase-mTOR associée à la progression du cycle cellulaire |
| Évérolimus | Certican® | Comprimés enrobés, comprimés dispersibles | Inhibition de la prolifération lymphocytaire (signal 3) | |
| Mycophénolate mofétil (MMF) | Cellcept® | Gélules, poudre pour solution buvable, poudre pour solution à diluer pour perfusion | Inhibiteurs de synthèse des bases puriques (signal 4) → anti-métaboliques | Inhibiteurs sélectifs, non compétitifs et réversibles de l'IMPDH bloquant la synthèse <i>de novo</i> des bases puriques. Il est sélectif de l'isoforme 2 de l'IMPDH exprimé sélectivement dans les lymphocytes |
| Mycophénolate sodique (MPS) | Myfortic® | Comprimés gastro-résistants | | |

| | | | |
|--------------|---------|---|--|
| Azathioprine | Imurel® | Poudre pour solution injectable, comprimés pelliculés | Prodrogue de la 6-mercaptopurine permettant la synthèse de la 6-thioguanine (guanine infonctionnelle) ce qui bloque la synthèse de l'ADN |
|--------------|---------|---|--|

- **Stratégie thérapeutique et modalités d'administration (24)**

La stratégie thérapeutique ou l'immunosuppression de référence s'appuie sur une combinaison à base de glucocorticoïdes, d'inhibiteurs de la voie de la calcineurine (tacrolimus de préférence) et du mycophénolate. L'association de plusieurs immunosuppresseurs permet d'optimiser l'efficacité tout en minimisant les risques de toxicité spécifique de chaque molécule. Les inhibiteurs de la voie de la calcineurine constituent la pierre angulaire de la stratégie immunosuppressive qui est articulée en 2 phases. La phase d'induction est débutée quelques heures avant la greffe ; elle est basée sur l'injection de corticoïdes à fortes doses (500 mg) et de sérum antilymphocytaire ou de basiliximab. Le mycophénolate est introduit dès le premier jour par voie intraveineuse. La phase de maintenance associe des corticoïdes à moins de 20 mg/jour, un inhibiteur de la calcineurine et le mycophénolate *per os*. L'objectif est l'arrêt définitif des corticoïdes ou leur poursuite à faible dose (5 à 10 mg/jour).

Les anticorps sont réservés à l'usage hospitalier. Le sérum antilymphocytaire ou Thymoglobuline® est posé pendant la greffe au bloc opératoire et administré quatre jours par voie centrale. Le basiliximab est administré en deux injections : la 1^{ère}, deux heures avant la transplantation et la seconde lors du 4^{ème} jour post-greffe.

Le bélatcept est réservé à l'usage hospitalier également. Il présente un réel bénéfice car il est associé à une moindre néphrotoxicité et à un profil immunosuppresseur intéressant avec moins de rejets et de pertes de greffon qu'avec les inhibiteurs de la calcineurine. Son principal intérêt est une administration unique mensuelle par voie IV, apportant principalement une réponse aux problèmes d'adhésion au traitement.

Pour ce qui est des inhibiteurs de la voie de la calcineurine, la ciclosporine est de moins en moins utilisée au profit du tacrolimus. Elle a été isolée la première fois en 1969 à partir d'un champignon le *Tolypocladium inflatum* et est administrée deux fois par jour. (40) Le tacrolimus, lui, est un antibiotique macrolide extrait d'un champignon : le *Streptomyces tsukubaensis*. Le nom « tacrolimus » est formé à partir de « *Tsukuba macrolide immunosuppressant* ». (41) Il est disponible dans des spécialités à libération immédiate, donc à administrer deux fois par jour, et également dans des spécialités à libération prolongée, donc à administrer une fois par jour. Les différentes spécialités ne sont pas substituables entre elles. Les posologies des inhibiteurs de la calcineurine sont ajustées en fonction des concentrations résiduelles C₀ (mesure réalisée juste avant une prise de médicament). La cible de ce C₀ est fonction de l'organe greffé, du délai post-greffe et de l'état clinique du patient.

Les inhibiteurs de la mTOR regroupent le sirolimus et l'évérolimus qui font partie de la famille des macrolides ; ce sont donc des antibiotiques à proprement parler. Le sirolimus est aujourd'hui moins utilisé que l'évérolimus en raison des effets indésirables plus marqués. L'évérolimus a un intérêt particulier chez les patients souffrant d'une altération de la fonction rénale et en greffe cardiaque. Son action anti-angiogénique lui confère un rôle protecteur chez les patients avec risque de récurrence de cancers. La spécialité Afinitor® est d'ailleurs indiquée contre de nombreux cancers (sein, pancréas, gastro-intestinaux, poumons, reins). (42)

L'acide mycophénolique ou MPA est la forme active contenue soit sous la forme d'une prodrogue avec le Cellcept® (mycophénolate mofétil ou MMF) ou d'un sel sodique avec le Myfortic® (mycophénolate sodique ou MPS). Leur masse moléculaire étant différente, 1000 mg de MMF correspond à 720 mg de MPS en équivalent MPA. La posologie initiale de MPA chez l'adulte est de 1000 mg *per os* deux fois par jour. Elle est diminuée en cas d'effets indésirables et ajustée en fonction de l'exposition au MPA déterminée par la cinétique pour chaque patient.

I.2.3. Les effets indésirables généraux des médicaments immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs sont caractérisés par un large profil d'effets indésirables. Leur manipulation est alors délicate puisque les effets indésirables peuvent altérer la qualité de vie des patients, voire être source d'une mauvaise adhésion au traitement et donc d'une mauvaise observance. L'observance est définie comme « le degré de concordance entre le comportement d'un individu en termes de prise médicamenteuse, de suivis clinique et biologique, de respect du régime ou de changement de style de vie et la prescription médicale ». Les mots « alliance » ou « adhésion » peuvent être des synonymes : ils montrent la démarche personnelle du patient sur son autonomie et sur le partenariat entre le patient et les professionnels de santé autour de lui. D'où l'importance de bien expliquer le traitement au patient. (43)

I.2.3.1. Les risques infectieux et cancéreux

Le risque d'infections bactériennes, virales, parasitaires et fongiques est augmenté chez les patients sous immunosuppresseurs. La symptomatologie des infections est habituellement plus sévère chez les patients immunodéprimés par rapport à la population générale. Le risque d'infections opportunistes et récidivantes, telles que la primo-infection par le cytomégalovirus (CMV) ou sa réactivation (75% des patients greffés) et les pneumonies à *Pneumocystis carinii* (entre 5 et 15% d'incidence selon l'organe greffé), est accru. C'est cela qui justifie les traitements anti-infectieux associés aux immunosuppresseurs. (24)

Le risque de cancer est multiplié par trois chez les sujets transplantés par rapport à la population générale, constituant une cause importante de mortalité. Les cancers les plus fréquemment rapportés sont les cancers cutanés, qui touchent plus d'un patient sur deux à long terme, et les syndromes lymphoprolifératifs. (24)

I.2.3.2. Les troubles gastro-intestinaux

Les troubles gastro-intestinaux surviennent chez 20 à 50% des patients receveurs d'organes solides. La toxicité gastro-intestinale est l'effet indésirable le plus associé à la prise de MPA. Elle se caractérise par des diarrhées, des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales, souvent dose-dépendants. (24)

Une baisse de doses ou un remplacement par l'azathioprine ou un inhibiteur de la mTOR peuvent être nécessaires. (24)

Lors d'une prise concomitante de tacrolimus, la concentration de MPA augmente et donc le risque de diarrhée également. Alors qu'un remplacement du tacrolimus par la ciclosporine a montré un effet protecteur. Les mécanismes en cause sont probablement liés à leurs aptitudes à modifier le cycle entéro-hépatique du MPA. (24)

I.2.3.3. Les troubles neurologiques

Les tremblements représentent les effets neurologiques les plus fréquents des inhibiteurs de la voie de la calcineurine, principalement en début de traitement. Ils sont particulièrement courants avec le tacrolimus puisqu'ils apparaissent chez plus d'un patient sur dix. L'utilisation de la formulation à libération prolongée (Envarsus®) pourrait réduire ces effets indésirables et ainsi améliorer la qualité de vie des patients chez qui les tremblements peuvent rendre difficiles certaines activités du quotidien. Des céphalées, des convulsions, des insomnies et des encéphalopathies hépatiques sont également rapportées avec ces molécules. (24)

I.2.3.4. L'hyperglycémie et le diabète

L'hyperglycémie et le diabète *de novo* sont des effets indésirables connus des inhibiteurs de la calcineurine, particulièrement pour le tacrolimus. Il inhibe la sécrétion d'insuline par blocage de la transcription des ARN messagers ou ARNm dans les cellules du pancréas. Le sirolimus est également diabétogène, par augmentation de la résistance à l'insuline. (24)

De plus, en ce qui concerne les corticoïdes, on préconise un arrêt le plus rapide possible des corticoïdes, ou une diminution de leur posologie lorsque l'arrêt n'est pas possible, en raison du risque de diabète cortico-induit qui se surajoute au risque *de novo* des inhibiteurs de la calcineurine et de la mTOR. (24)

I.2.3.5. La dyslipidémie et les troubles cardio-vasculaires

Des dyslipidémies sont observées chez les patients sous inhibiteurs de la mTOR. Les troubles cardio-vasculaires sont également fréquents puisque 70 à 90% des patients transplantés souffrent d'hypertension artérielle : c'est l'un des effets indésirables les plus courants chez les sujets sous inhibiteurs de la mTOR et de la calcineurine. (24)

I.2.3.6. La néphrotoxicité

Les inhibiteurs de la calcineurine sont caractérisés par une néphrotoxicité dose-dépendante. Elle résulte d'une diminution de la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices, du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire. Ainsi, la prévalence d'un dysfonctionnement rénal est de 24% un an après transplantation cardiaque et de 49% cinq ans après. (24)

Le dysfonctionnement rénal aigu par vasoconstriction de l'artériole afférente est réversible par réduction des doses d'inhibiteurs de la calcineurine. En revanche, une fibrose progressive peut s'installer à plus long terme ce qui aboutit à un dysfonctionnement chronique conduisant à une insuffisance rénale irréversible. (24)

Cette néphrotoxicité des immunosuppresseurs est un problème majeur car cela mène quasiment inévitablement à une insuffisance rénale aiguë ou chronique. (2)

I.2.3.7. Les autres troubles

Les retards de cicatrisation et les douleurs articulaires : ils sont fréquents en cas de prise d'inhibiteurs de la mTOR avec plus de 10% des patients. (24)

Les troubles cutané-muqueux : pour la ciclosporine, l'hirsutisme (>10%) et l'hyperplasie gingivale (1-10%) sont rapportés, des aphtes (1-10%) avec l'évérolimus, et des œdèmes et lymphœdèmes des membres (<1%) avec le sirolimus. (24)

Une hyperuricémie et des perturbations du bilan hépatique ont également été observées avec les immunosuppresseurs. (24)

I.3. L'avenir de la transplantation et ses limites éthiques

Nous avons compris que la transplantation était régulièrement sujette à des problèmes éthiques. Le programme Maastricht III lancé en 2014, grâce à la loi Leonetti de 2005 en est un exemple. Les nouvelles méthodes de dons et les applications cliniques à l'horizon suscitent, elles-aussi, des interrogations d'un point de vue éthique.

I.3.1. La thérapie cellulaire

La thérapie cellulaire consiste à greffer des cellules afin de restaurer la fonction d'un tissu ou d'un organe. L'objectif est de soigner durablement le patient grâce à une injection unique ou « one shot » de cellules thérapeutiques. Ces cellules sont obtenues à partir de cellules souches pluripotentes ou multipotentes, provenant du patient lui-même ou d'un donneur. De nombreuses approches de thérapie cellulaire sont en cours de développement et quelques-unes sont déjà validées. (44)

- **Les cellules souches**

Les cellules souches possèdent deux propriétés essentielles :

- La capacité d'auto-renouvellement à l'infini offrant un stock illimité (une cellule mère donne naissance à deux cellules filles totalement identiques). On les trouve lors du développement embryonnaire, mais aussi à l'âge adulte car ces cellules servent de réservoir dans nos différents tissus.
- La capacité de différenciation donnant naissance à plusieurs types cellulaires. Quand une cellule souche s'engage dans une voie de différenciation, elle perd sa capacité d'auto-renouvellement et perd son identité de cellule souche : elle va être engagée dans une lignée cellulaire spécifique qui va, *in fine*, donner une cellule différenciée particulière. L'entrée en différenciation d'une cellule souche dépend du programme d'expression de ses gènes et de son environnement avec les différents stimuli qu'elle va percevoir. Toutes les cellules souches n'ont pas le même potentiel de différenciation, c'est-à-dire qu'elles ne vont pas toutes donner tous les types cellulaires. On distingue différents types de potentiel en fonction des cellules souches. (44)

Les cellules souches sont classées en quatre catégories en fonction de leurs différents potentiels de différenciation :

- La cellule souche totipotente peut donner tous les types cellulaires de l'organisme, y compris les annexes embryonnaires (structures issues de la fécondation telles que le placenta, le cordon ombilical ou la poche amniotique). Ainsi, l'implantation d'une

cellule souche totipotente dans un utérus pourrait en théorie donner lieu à un nouvel organisme : elle est capable d'engendrer un organisme entier. Ces cellules totipotentes ne se trouvent chez l'homme que dans l'œuf fécondé et dans les toutes premières divisions de celui-ci. Donc, on ne trouve pas de cellules totipotentes chez l'adulte.

- La cellule souche pluripotente s'engage dans de nombreuses voies de différenciation de l'organisme, à l'exception des annexes embryonnaires. Les cellules souches pluripotentes induites sont utilisées dans les laboratoires. Elles peuvent se différencier en plus de 200 types cellulaires. On ne les trouve pas chez l'adulte, mais au cours du développement embryonnaire après la phase totipotente, entre le 4^{ème} et le 8^{ème} jour après la fécondation. On distingue les cellules souches embryonnaires, prélevées sur des embryons de 5 à 7 jours, et les cellules souches pluripotentes induites ou IPS qui sont prélevées chez des adultes et reprogrammées en cellules pluripotentes par génie génétique.
- La cellule souche multipotente est retrouvée au cours du développement embryonnaire et est aussi présente dans l'organisme adulte. Elles sont peu nombreuses et quand elle rentre en différenciation, leur potentiel va être restreint à une lignée cellulaire, c'est-à-dire qu'elles pourront se différencier en un nombre limité de types cellulaires. Le potentiel de différenciation des cellules souches multipotentes est en accord avec le tissu dans lequel elles résident : par exemple, les cellules souches hématopoïétiques ne vont pouvoir se différencier que pour donner des cellules du sang et on les retrouve uniquement dans la moelle osseuse. Les cellules multipotentes les plus utilisées sont les cellules souches mésenchymateuses ou CSM. Ces CSM sont présentes dans tout l'organisme au sein du tissu adipeux, de la moelle osseuse, des tissus de soutien des organes, au sein des os, des cartilages, des muscles et elles donneront naissance à des cellules cartilagineuses (chondrocytes), osseuses (ostéoblastes), graisseuses (adipocytes), à des fibres musculaires (myocytes), des cardiomyocytes. On comprend facilement que les CSM peuvent être greffées à un patient pour traiter par exemple une arthrose, puisqu'elles sont capables de donner des cellules du cartilage. Les cellules souches mésenchymateuses sécrètent des facteurs de croissance favorables aux cellules environnantes et peuvent être utilisées exclusivement pour cette propriété. Les cellules souches hématopoïétiques issues de la moelle osseuse sont à l'origine de toutes les cellules du sang : lors d'un cancer hématologique, elles permettent de reconstituer le stock de cellules sanguines saines chez le patient, après avoir détruit ses propres cellules malades par chimiothérapie. Cette thérapeutique existe depuis les années 70.
- La cellule souche unipotente a un potentiel de différenciation restreint car elle ne peut donner qu'un seul type cellulaire. Par exemple, les kératinocytes souches ne vont pouvoir se différencier que dans des cellules de la peau. Même si leur différenciation est restreinte, elles sont bien des cellules souches car elles peuvent s'auto-renouveler et elles ont un potentiel de différenciation. Dès les années 80, les cellules souches cutanées sont utilisées pour reconstituer les différentes couches de l'épiderme et greffer les grands brûlés. De même, les cellules souches de l'œil provenant du limbe, permettent de réparer des lésions de la cornée.

En conclusion, on différencie deux grands types de cellules souches : les cellules souches totipotentes et pluripotentes que l'on trouve dans l'embryon, et les cellules souches multipotentes et unipotentes que l'on retrouve chez le sujet adulte.

Tous les tissus ne possèdent pas de cellules souches : le pancréas et le cœur n'en possèdent pas. A l'heure actuelle, on est capable de différencier, dans les laboratoires, des cellules souches embryonnaires humaines en cellules spécialisées, telles que des cellules du cœur, des neurones, des cellules de l'œil, du foie et du pancréas. (44)

- **Considérations éthiques**

L'utilisation de ces cellules pose de grandes questions éthiques dans la mesure où l'obtention de ces cellules découle de la destruction d'un embryon. En France, la loi de bioéthique interdit l'utilisation de ces cellules, en dehors d'une procédure d'autorisation spéciale au préalable. Alors comment faire ? La communauté scientifique a dû développer des alternatives.

C'est le Professeur Shinya Yamanaka au Japon en 2007, qui a découvert le moyen de transformer par modification génétique des cellules différenciées de la peau en cellules qui présentent toutes les caractéristiques des cellules souches embryonnaires humaines : ce sont les cellules souches induites à la pluripotence ou IPS. Cela permet d'obtenir des cellules qui présentent toutes les caractéristiques des cellules souches embryonnaires humaines à partir des cellules de peau de n'importe quel individu sur la planète. Ainsi, on pourra traiter un jour chaque individu avec ses propres cellules.

On sait aujourd'hui que le prélèvement des cellules souches utilisées en thérapie cellulaire peut être réalisé sur le patient lui-même : il est dit autologue et les cellules thérapeutiques seront parfaitement tolérées par le patient sur le plan immunitaire. Les cellules autologues sont utilisées lorsque l'on a recours à des cellules souches multipotentes ou des IPS. Cependant, cette solution allonge les délais de traitement par rapport à l'utilisation de cellules thérapeutiques prêtes à l'emploi issues de banques. Un problème de tolérance immunitaire se pose puisque les cellules sont allogéniques : des rejets de greffe peuvent donc avoir lieu. Un traitement immunosuppresseur sera alors instauré. La question est de trouver l'équilibre entre les considérations éthiques et la survie du patient. (44)

- **Perspectives thérapeutiques**

Plus de 350 essais cliniques de thérapie cellulaires utilisant des cellules souches mésenchymateuses sont en cours dans le monde. Dans près de 33% d'entre eux, les cellules thérapeutiques utilisées sont des cellules autologues. Les indications testées sont très variées de par les capacités de ces cellules à se différencier en différents types cellulaires et à produire des facteurs de croissance et d'immunosuppression. Des essais concernent la rhumatologie, la cardiologie, le diabète, les maladies auto-immunes ou encore le rejet de greffe.

Les cellules souches mésenchymateuses produisent également des facteurs anti-inflammatoires qui entraînent une immunosuppression locale et favorisent la fonction des cellules régulatrices de l'immunité. Ainsi, ces propriétés limitent l'inflammation locale et protègent, a priori, contre le rejet de greffe. En effet, au Canada, la perfusion de cellules souches mésenchymateuses allogéniques est autorisée pour lutter contre la maladie du greffon contre l'hôte chez l'enfant. Une piste pour la France et la thérapie cellulaire dans la transplantation ? (44)

I.3.2. La xénotransplantation

Dans un but d'augmenter le nombre d'organes disponibles pour les patients en insuffisance terminale d'un ou plusieurs organes, la science repousse constamment ses limites. La xénotransplantation ou xéno greffe permet la transplantation d'organes, de tissus ou de cellules animales chez l'humain. Cette approche pourrait diminuer, voire éliminer le manque d'organes à disposition. Ce manque entraîne actuellement une mortalité significative des patients en liste d'attente de greffes, dans la mesure où l'espérance de vie a tendance à s'allonger et que les maladies sont de plus en plus fréquentes. D'autant plus que la liste d'attente ne cesse de s'allonger, nous sommes obligés de trouver des moyens pour élargir la banque d'organes jour après jour. Ainsi, la xénotransplantation diminuerait la perte de chance thérapeutique en supprimant à la fois les mois d'attente pendant lesquels les patients décompensent davantage et les situations d'intervention en urgence, parce qu'un organe est subitement disponible pour un individu insuffisamment préparé. Il est donc nécessaire de trouver une alternative à long terme à l'utilisation d'organes humains.

Actuellement, les principales recherches sur les xéno greffes concernent le porc. Nous implantons déjà des bioprothèses de valves cardiaques d'origine porcine en chirurgie cardiovasculaire, des ligaments en orthopédie, du collagène porcin pour renforcer la paroi abdominale contre des hernies géantes. Les tissus utilisés sont acellulaires et seront progressivement repeuplés par des cellules humaines. Les xéno greffes de cellules et tissus posent nettement moins de problèmes de rejet et de risque infectieux que celles d'organes. Cela est dû au fait que les cellules sont immuno-isolées par micro-encapsulation dans des membranes semi-perméables. Ainsi, lors d'une transplantation de cellules encapsulées, le receveur n'a pas besoin d'être traité par des immunosuppresseurs. (45)

- **Quels sont les verrous scientifiques à lever ?**

Trois obstacles de taille s'opposent à la réussite d'une xéno greffe : le rejet suraigu, l'incompatibilité éventuelle des physiologies humaine et animale, et les risques d'infections.

- Le premier verrou est un problème majeur, qui concerne aussi bien la xéno greffe que l'allogreffe : c'est le rejet du greffon. Les différences immunologiques entre les tissus animaux et les tissus humains induisent des rejets immédiats et violents. Lors d'une allogreffe, on arrive à maîtriser ce rejet en s'assurant de la compatibilité entre donneur et receveur en ce qui concerne leurs caractéristiques tissulaires (système HLA), et en administrant des médicaments immunosuppresseurs. On a longtemps pensé qu'il fallait que le donneur et le receveur appartiennent à des espèces concordantes, donc proches sur le plan phylogénétique, pour éviter le rejet suraigu lors d'une xéno greffe. Cependant, le risque infectieux était trop élevé avec les primates supérieurs. L'avènement de la transgénèse animale a permis de faire appel à une espèce génétiquement très différente de l'homme : le porc. Ces rejets sont alors partiellement contrôlés grâce à la modification génétique, à l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs et à l'encapsulation de cellules isolées. La prudence est de mise car des mécanismes de rejet non étudiés prennent le relais sur le rejet suraigu. Il faut toutefois réussir à contrôler les rejets chroniques et adapter les posologies d'immunosuppresseurs sachant qu'environ 10% des greffons humains sont victimes de rejet chronique à long terme.

- Le second verrou tient aux incertitudes quant à la compatibilité anatomique et physiologique des organes porcins et humains. Les données sont rares, mais on suppose que les besoins des organes en substances nutritives, vitamines et oligoéléments, soient différents. Et si cette différence est outre mesure, cela pourrait nuire au bon fonctionnement de l'organe transplanté. Comme exemple, nous pouvons citer le taux de cholestérol du porc qui est inférieur à celui de l'homme. Ainsi, des valeurs élevées de cholestérol chez l'homme pourraient entraîner une obstruction des artères du cœur par des plaques d'athérome, en cas de greffe d'un cœur de porc. De plus, on ignore si des organes animaux peuvent être régulés physiologiquement par des hormones humaines, comme les organes humains le sont (foie, reins, poumons, pancréas).
- Le dernier verrou concerne le risque infectieux. La transmission à l'homme d'agents pathogènes ne se rencontrant jusqu'ici que chez l'animal, provoque des zoonoses xénogéniques. La micro-encapsulation des tissus ou cellules permet de prévenir le passage des germes pathogènes dans le corps humain, réduisant le risque infectieux présenté par le xénotransplant. (46)

Un des risques majeurs à l'heure actuelle repose sur les prions. Un prion est une particule infectieuse protéique ou « proteinaceous infectious particle ». C'est simplement une protéine infectieuse, et non un virus ou une bactérie, qui ne possède pas de matériel génétique. Les prions sont des agents transmissibles non conventionnels (ATNC) aux capacités exceptionnelles : la protéine prion est ubiquitaire et présente chez de nombreuses espèces animales, dont l'humain. Elle est exprimée par la plupart des cellules de l'organisme humain (neurones, cellules gliales, cellules intestinales, épithéliales, endothéliales). Elle est normalement synthétisée sous une forme tridimensionnelle lui permettant d'assurer son rôle physiologique variable selon les cellules : par exemple, dans les neurones, elle participe au fonctionnement synaptique, à l'adhésion et à la signalisation cellulaire. Lorsque la protéine se replie dans une conformation anormale dite *scrapie*, cela facilite son agrégation et la rend peu soluble et très résistante, ce qui constitue le principal agent causal des maladies à prions. Pour rappel, les maladies à prions sont appelées encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) : ce sont des maladies rares se caractérisant par une dégénérescence rapide et fatale du système nerveux central (SNC). La plus connue est la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MJC). (47)

Une protéine prion anormale issue d'un individu atteint d'une maladie à prions, quelle qu'en soit l'origine, est infectieuse : elle peut déclencher la maladie chez une personne saine. Ainsi, ce sont les seules maladies humaines et animales pour lesquelles les formes génétiques et sporadiques peuvent être transmises expérimentalement. Une transmission interhumaine est possible et a été décrite pour la première fois suite à des rites funéraires cannibales. Par la suite, la transmission entre primates a été prouvée, ce qui prouve que la transmission par certains tissus est possible. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a montré qu'il existe des tissus exposant à un risque de transmission plus élevé : ceux issus du SNC et de l'œil, du liquide céphalorachidien (LCR), du sang et d'organes tels que les reins et les poumons. (47)

La transmissions inter-espèces par l'alimentation a été évoquée à la fin des années 1990, lors de la crise de la « vache folle » : une épidémie d'encéphalite spongiforme bovine (ESB) a frappé les élevages du Royaume-Uni. La propagation de cette maladie à prions parmi des milliers de bêtes était liée à l'utilisation de farines animales, produites à partir de carcasses et insuffisamment décontaminées. Une variante de la MCJ est apparue chez des patients jeunes

et il a été démontré que ces cas étaient dus à un passage de la maladie du bovin à l'Homme. (47) Pour l'heure, aucun traitement ne permet de modifier le cours de ces maladies : une fois les premiers symptômes apparus, comme la démence, elles progressent rapidement, sans rémission, jusqu'au décès. (47) Tout cela implique de nombreuses recherches et de nombreuses années avant que des protocoles soient sans risque.

- **Les problèmes éthiques**

La xénotransplantation soulève des questions d'ordre éthique et moral. Les patients encourent des risques, tels que le rejet du greffon et la transmission de zoonoses, qui sont encore plus importants que le bénéfice attendu de la xéno greffe. Les xénotransplants peuvent être considérés comme des organes de second choix, ce qui pose le dilemme suivant : qui est censé recevoir une transplantation allogénique, donc plus favorable, mais bien plus rare ? Selon quels critères un malade recevra un organe humain ou un organe porcin, par exemple ? Le receveur d'un transplant animal pourrait développer des problèmes psychiques en raison de l'origine de son greffon. Ce problème étant d'ailleurs important, même lors d'une allogreffe : le fait de vivre avec un organe qui n'est pas le sien. Ainsi, quel serait l'impact psychologique d'un patient qui sentirait battre un cœur de porc dans sa poitrine ? on ne peut exclure l'éventualité qu'un être humain connaisse des problèmes d'identité après que celui-ci ait reçu une greffe de tissu ou d'organe étranger.

Il reste les problèmes éthiques liés aux animaux. Ils subissent des modifications génétiques qui doivent se faire dans des conditions d'hygiène drastiques. Doit-il y avoir des élevages de porcs uniquement dans le but de xéno greffes ?

Enfin, des conséquences économiques d'une pratique routinière de xénotransplantation sont à évaluer. Cela est difficile à estimer mais il y aurait obligatoirement un accroissement majeur des coûts annuels de transplantation. (46)

- **Les alternatives**

Les organes artificiels sont une autre solution pour pallier la pénurie d'organes. Des prototypes ont déjà vu le jour, mais le choix des matériaux appropriés est difficile. En attendant, une des pistes immédiates serait de s'orienter vers une médecine de précision, permettant de minimiser les effets indésirables des immunosuppresseurs. Nous discuterons dans la partie suivante, des perspectives thérapeutiques qu'offre le microbiote intestinal.

II. Le microbiote intestinal

II.1. Quelques généralités sur les différents microbiotes de l'Homme

Le corps humain est constitué de plusieurs microbiotes. Ces différents microbiotes sont constitués d'un ensemble de micro-organismes (bactéries, champignons, virus, levures, archées), vivant dans un environnement spécifique, appelé microbiote. Ainsi, le microbiote humain correspond à l'ensemble des micro-organismes qui ont colonisé le corps humain et avec lequel il cohabite. Sa composition diffère selon les surfaces colonisées. De ce fait, on distingue le microbiote cutané, le microbiote vaginal, le microbiote urinaire, le microbiote pulmonaire, le microbiote ORL et le microbiote intestinal, de loin le plus important avec ses 100 000 milliards de germes. (48)

II.1.1. Le microbiote cutané

Le microbiote cutané est un écosystème complexe, composé d'un ensemble de micro-organismes vivants, qui participent à la signature olfactive de la peau humaine. Elle a plusieurs fonctions : défense, barrière et régulation du système immunitaire. Le microbiote cutané d'un individu se constitue dès sa naissance et évolue ensuite de façon progressive et propre à chacun, selon une multitude de modalités. Il diffère également selon sa localisation chez une même personne (visage, aisselles...). Son déséquilibre est associé à des maladies dermatologiques telles que l'acné, le psoriasis et la dermatite atopique. Une meilleure compréhension de l'implication du microbiote cutané dans les mécanismes à l'origine de certaines pathologies dermatologiques devrait permettre une meilleure prise en charge. (48)

II.1.2. Le microbiote ORL

Le microbiote ORL est constitué de trois flores bactériennes distinctes : le microbiote oral, le microbiote auriculaire et le microbiote nasopharyngé. Le terme ORL englobe trois parties : -oto pour les oreilles, -rhino pour le nez, et -laryngo pour la bouche et la gorge. Le microbiote oral contribue à la bonne santé de la bouche (dents, gencives, langue), et plus globalement de l'organisme. En effet, une rupture de cet équilibre, due à une mauvaise hygiène buccale, une baisse de l'immunité ou une origine génétique, peut provoquer des infections locales (caries, parodontites), susceptibles de migrer et de provoquer des maladies plus graves, telles que des maladies cardiovasculaires. L'hygiène et les soins buccodentaires restent le moyen de prévention le plus efficace. D'où l'importance grandissante de l'hygiène buccodentaire dans les officines de pharmacie et même la mise sur le marché de produits microbiotiques de la sphère bucco-dentaire. La composition du microbiote auriculaire est voisine de celle de la peau au niveau du conduit auditif externe. A contrario, le microbiote nasopharyngé, qui tapisse les voies nasales et le pharynx, est composé de germes très différents de celui du microbiote oral. L'analyse du microbiote de la sphère ORL pourrait servir à diagnostiquer à un stade précoce diverses maladies en lien avec la dysbiose et participer au développement d'une médecine de précision avec le recours aux probiotiques. (48)

II.1.3. Le microbiote pulmonaire

La composition du microbiote pulmonaire est façonnée principalement par l'environnement : le climat, la zone géographique, le milieu dans lequel on vit et l'exposition aux animaux domestiques. La flore des voies aériennes inférieures (poumons, bronches), n'est pas uniforme et varie fortement avec celle des voies aériennes supérieures (nez, bouche). Son

rôle est mal connu, mais il pourrait nous protéger de l'inflammation liée à l'allergie. Plusieurs facteurs peuvent appauvrir la diversité bactérienne et engendrer un déséquilibre du microbiote pulmonaire : certains sont liés à l'organisme (diminution des défenses immunitaires), et d'autres sont environnementaux (tabac, infections virales, traitements antibiotiques). Le déséquilibre du microbiote pulmonaire favorise l'émergence de bactéries ou de champignons pathogènes, qui contribueraient au développement de maladies respiratoires, telles que l'asthme ou la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). (48)

II.1.4. Le microbiote urinaire et vaginal

Le microbiote urinaire est moins connu que le microbiote intestinal, et de ce fait, moins étudié. Nous savons qu'il est moins riche et moins varié que ce dernier, et composé principalement de *Lactobacilles*, et des genres bactériens *Streptocoques*, *Staphylocoques*, *Corynebactéries* et *Gardnerella*, dans une moindre mesure. Des travaux récents ont remis en cause que la vessie était un environnement stérile et les infections urinaires liées à des bactéries d'origine intestinale. Le déséquilibre de la population bactérienne du microbiote urinaire pourrait être en cause dans la survenue d'infections urinaires et dans certaines pathologies des voies urinaires ou de la prostate. Des études sont actuellement en cours et elles pourraient conduire à de nouveaux moyens de prévention ou de traitement des troubles urinaires. (48)

Le microbiote vaginal est le nom donné à l'ensemble des micro-organismes qui composent l'appareil gynécologique. L'équilibre de cette flore est très fragile et sa rupture occasionne des infections. Le microbiote vaginal est décrit dès 1894 sous le nom de flore de Döderlein. C'est un véritable écosystème composé de plus de 200 espèces bactériennes prédominées par les *Lactobacilles* qui acidifient le vagin. Sa composition et son pH varient au cours des années, et sont influencés par les gènes, l'origine ethnique, la grossesse, la ménopause, ainsi que par les facteurs environnementaux et comportementaux (hygiène intime, rapports sexuels). Les principaux rôles de ce microbiote vaginal sont de défendre l'organisme contre les infections et de garantir un environnement favorable à la grossesse. Un déséquilibre de cette flore aboutit à diverses maladies, telles que les candidoses vaginales et les vaginoses bactériennes. Des études ont montré que l'administration de probiotiques, par voie orale ou locale, permettait de rééquilibrer le microbiote vaginal, et améliorerait les symptômes tout en réduisant le risque de récurrence. (48)

II.1.5. Le microbiote intestinal

Les milliards de micro-organismes, essentiellement bactériens, qui peuplent notre intestin, ont été délaissés par le monde scientifique et médical depuis trop longtemps. Grâce à l'avancée croissante de la recherche biomédicale, on a découvert, précisé et reconnu l'incroyable richesse du microbiote intestinal et sa puissance d'action sur l'optimisation de la santé et du bien-être. Aujourd'hui, il est reconnu par le consortium scientifique, comme le véritable chef d'orchestre de la santé et un des piliers fondateurs des fonctions physiologiques. Cette exploration ne s'appuie véritablement que sur une quinzaine d'années d'études. Cependant, l'aventure intellectuelle de ce « micromonde » présente déjà l'intestin au centre de l'équilibre des fonctions biologiques de notre corps, mais cela n'est encore qu'au tout début de son histoire. (49)

Le microbiote intestinal, anciennement appelé flore intestinale, est défini par un ensemble complexe de micro-organismes, vivant au niveau de l'intestin, à l'intérieur du tractus digestif humain. La communauté microbienne qui y est présente, recouvre la surface de la muqueuse

intestinale et est non pathogène pour l'homme. Elle est constituée de champignons, de virus, de levures, d'archées et surtout de bactéries. Avec 10 fois plus de micro-organismes que de cellules humaines, soit approximativement 100 000 milliards de bactéries, l'intestin constitue un véritable écosystème qui participe activement au maintien de l'équilibre d'une myriade de fonctions biologiques. (49) Le nombre de bactéries présentes est croissant, de l'estomac jusqu'au niveau du côlon, où le microbiote est le plus dense.

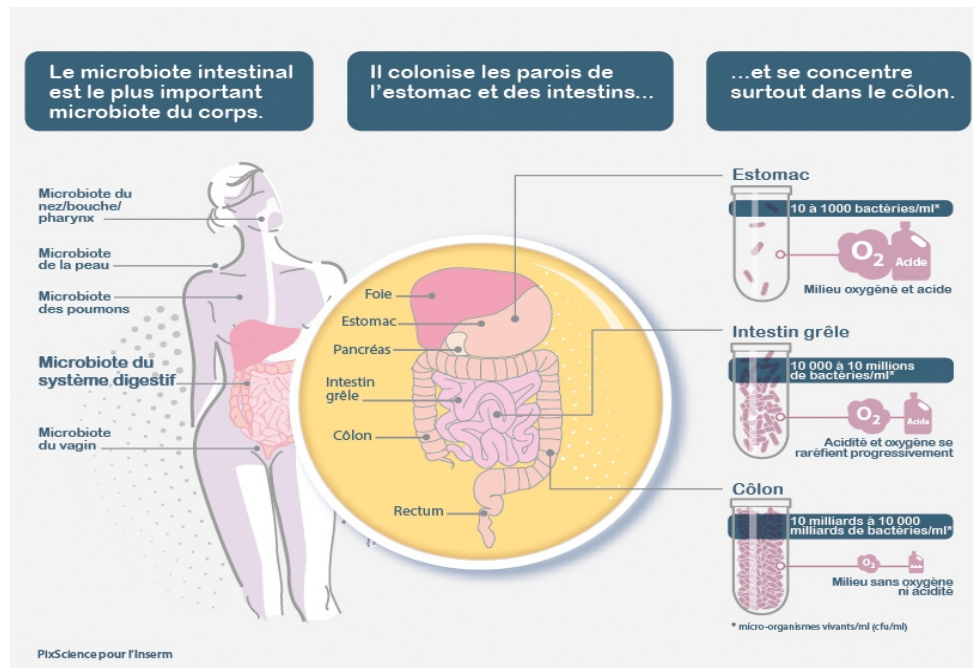


Figure 17 : Composition et densité bactérienne dans les différents compartiments du tube digestif humain (en bactérie/ml de contenu digestif)

Source : PixScience pour l'Inserm

Le microbiote intestinal fait partie de l'écosystème intestinal avec la muqueuse digestive qu'il recouvre et le système immunitaire avec lequel il interagit. Selon les spécialistes, son poids pourrait atteindre 2 kilogrammes. Il est considéré comme un organe à part entière, vivant en symbiose avec l'organisme humain et assurant diverses fonctions. Le microbiote intestinal se met en place progressivement au cours des premières années de vie, sans être pour autant stérile à la naissance. Cette colonisation microbienne naturelle, chronologiquement dépendante des relations physiologiques materno-fœtales, va devoir s'adapter via une co-évolution aux changements, aux perturbations et le cas échéant aux agressions dictées par les facteurs environnementaux (alimentation, activité physique, médicaments...), afin de garder un fonctionnement optimal de l'organisme. Autrement dit, l'équilibre dynamique du milieu intérieur, qui caractérise le concept d'homéostasie via une relation symbiotique, devra s'harmoniser aux aléas de la vie moderne en réagissant de façon appropriée aux variations du milieu extérieur. La symbiose se définit par le fait que le microbiote intestinal permette le maintien d'un équilibre avec l'hôte et joue ainsi un rôle essentiel dans la physiologie intestinale ainsi que dans la santé humaine de façon plus générale. (49)

II.2. Composition, développement et évolution

II.2.1. Le microbiome intestinal

Le microbiote intestinal désigne l'ensemble des espèces microbiennes au niveau de l'intestin. Le microbiome, lui, correspond à l'ensemble des gènes des bactéries du microbiote. Ainsi, la composition du microbiote intestinal a pu être analysée par des techniques de séquençage d'ADN à haut débit. (50) La méthode d'étude du microbiote intestinal est la métagénomique : elle permet un séquençage d'ADN de plusieurs individus d'espèces différentes dans un milieu donné, à la différence de la génomique (séquençage d'un unique génome). Cela permet, *in fine*, de comprendre les activités métaboliques microbiennes. L'analyse microbienne utilise le séquençage du gène codant de l'ARN ribosomique (ARNr) 16S : marqueur génétique spécifique aux genres et/ou espèces bactériennes. (49)

Une analyse classique de métagénomique permet ainsi de déterminer la composition d'un microbiome, c'est-à-dire d'identifier les espèces, leurs abondances et leurs diversités. Elle estime les implications fonctionnelles et les rôles biologiques du microbiote, en établissant potentiellement les états pathologiques. La métatranscriptomique permet d'augmenter le niveau de connaissance des fonctions biophysiques exprimées par la communauté bactérienne. Néanmoins, il faut amplifier les fragments pour avoir une lecture spécifique : une amplification par PCR (amplification en chaîne par polymérase) permet d'accroître l'échantillon d'ADN prélevé. (49)

• Différentes classes bactériennes

En 2008, l'étude MetaHIT (Metagenomics of Human Intestinal Tract) coordonnée par l'Inra, a eu pour objectif d'identifier l'ensemble des génomes microbiens intestinaux (métagénome) par séquençage haut débit de l'ADN. Elle a permis de réaliser une ébauche des interactions reliant métagénome et santé. Cette étude s'est fondée sur l'analyse des selles. Elle a ainsi identifié un total de plus de 3,3 millions de gènes différents, appartenant à plus de 1000 espèces différentes, dont la plupart d'origine bactérienne. Sur le plan individuel, elle a montré que chaque individu porte en moyenne 540 000 gènes microbiens, soit environ 160 espèces, réparties en sept phyla différents, dont notamment 3 majeurs : les Firmicutes, les Bacteroidetes et les Actinobacteria. (51) Au niveau de la classification, les bactéries appartiennent au règne des procaryotes. Vient ensuite le domaine *Bacteria*, puis une classification en phylum, classe, ordre, famille, genre et espèce.

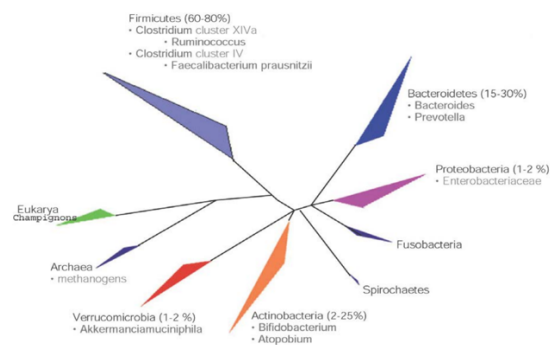


Figure 18 : Arbre phylogénétique des bactéries résidant dans le côlon montrant l'abondance relative des phyla majoritaires du microbiote intestinal humain

Source : *Le microbiote intestinal : une composante santé qui évolue avec l'âge*

Ces familles ou phyla de bactéries sont retrouvées chez tous les individus. Le phylum des Firmicutes représente entre 60 et 80% des bactéries, les Bacteroidetes sont présents à environ 15 à 30% des bactéries totales, et les Actinobacteria comptent moins de 10% des bactéries totales. Les quatre autres phyla sont représentés par les Proteobacteria, les Fusobacteria, les Spirochaetes et les Verrucomicrobia (avec notamment les bactéries du genre *Akkermansia*). Le microbiote sous-dominant est constitué des entérobactéries (comme *E. coli*), des lactobacilles et des streptocoques (phylum des Firmicutes).

Les Firmicutes comportent plus de 200 genres différents dont les *Lactobacillus*, les *Enterococcus*, les *Bacillus*, les *Streptococcus*, les *Staphylococcus*, les *Clostridium*, les *Listeria* et les *Veillonella*. Ce phylum majoritaire regroupe essentiellement des bactéries à Gram positif. (49)

Tableau 6 : Taxonomie simplifiée du phylum Firmicutes (52)

| Phylum | Classe | Ordre | Famille | Genre |
|--------------------|---------------|-----------------|-------------------|-----------------------|
| Firmicutes | Clostridia | Clostridiales | Clostridiaceae | <i>Clostridium</i> |
| | | | Lachnospiraceae | <i>Roseburia</i> |
| | | | Ruminococcaceae | <i>Ruminococcus</i> |
| | Negativicutes | Veillonellales | Veillonellaceae | <i>Veillonella</i> |
| | Bacilli | Bacillales | Bacillaceae | <i>Bacillus</i> |
| | | | Listeriaceae | <i>Listeria</i> |
| | | | Staphylococcaceae | <i>Staphylococcus</i> |
| | | Lactobacillales | Lactobacillaceae | <i>Lactobacillus</i> |
| | | | Enterococcaceae | <i>Enterococcus</i> |
| | | | Streptococcaceae | <i>Streptococcus</i> |
| <i>Lactococcus</i> | | | | |

Les Bacteroidetes comportent une vingtaine de genres, dont les *Bacteroides* et les *Prevotella*. Dans ce phylum, les bactéries sont des bacilles anaérobies à Gram négatif. (49)

Tableau 7 : Taxonomie simplifiée du phylum Bacteroidetes (52)

| Phylum | Classe | Ordre | Famille | Genre |
|----------------------|------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Bacteroidetes | Bacteroidia | Bacteroidiales | Bacteroidaceae | <i>Bacteroides</i> |
| | | | Tannerellaceae | <i>Tannerella</i> |
| | | | | <i>Parabacteroides</i> |
| | | | Rikenellaceae | <i>Alistipes</i> |
| | Prevotellaceae | <i>Prevotella</i> | | |
| | Sphingobacteria | Sphingobacteriales | Sphingobacteriaceae | <i>Sphingobacterium</i> |

Enfin, le phylum des Actinobacteria regroupe des bactéries filamenteuses à Gram positif.

Tableau 8 : Taxonomie simplifiée du phylum Actinobacteria (52)

| Phylum | Classe | Ordre | Famille | Genre |
|-----------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------------|------------------------|
| Actinobacteria | Actinobacteria | Actinomycetales | Corynebacteriaceae | <i>Corynebacterium</i> |
| | | Bifidobacteriales | Bifidobacteriaceae | <i>Bifidobacterium</i> |
| | Coriobacteriia | Coriobacteriales | Coriobacteriaceae | <i>Atopobium</i> |

Ainsi, l'objectif des prochaines années est de déterminer avec précision, la composition du microbiote intestinal d'une personne en particulier, à partir d'une analyse métagénomique réalisée sur un échantillon de selle. (49)

Pour y voir plus clair, la figure 19 résume, de façon très générale, les différentes espèces de bactéries colonisant notre microbiote intestinal. Il ne faut pas confondre phylum, c'est-à-dire « famille de bactérie » avec les espèces de bactéries.

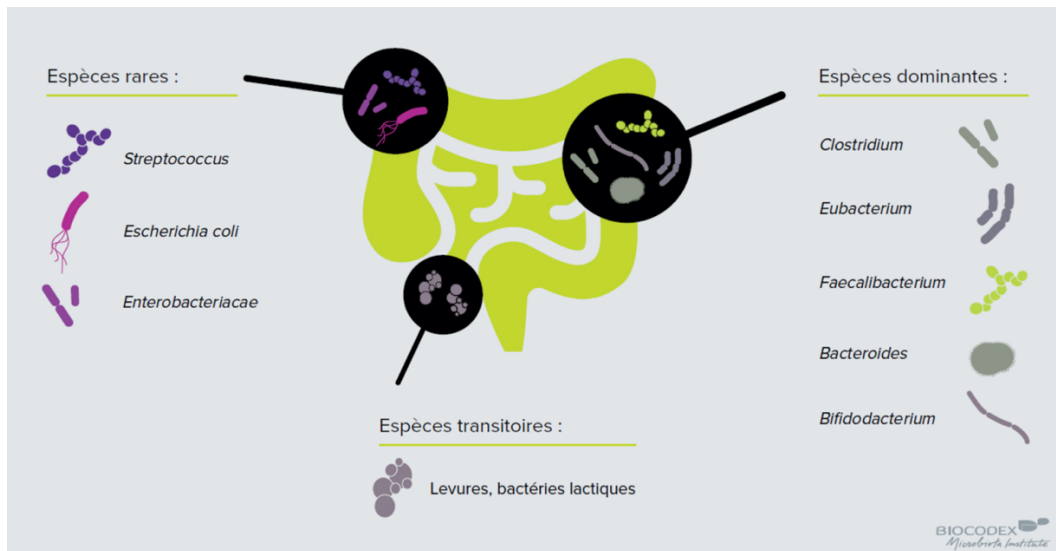


Figure 19 : Composition générale du microbiote intestinal humain

Source : <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/intestinal>

- **Entérotypes ou signatures bactériennes intestinales**

A l'instar de l'empreinte digitale, le microbiote intestinal est très diversifié et sa composition est propre à chaque individu : il est unique, tant sur le plan quantitatif que sur le plan qualitatif. Parmi les 160 espèces de bactéries que comporte en moyenne le microbiote d'un individu sain, il est considéré qu'environ la moitié du microbiote est conservée d'un individu à un autre, et que l'autre moitié est unique et spécifique à chacun. Outre cela, il existe un socle commun de 15 à 20 espèces en charge des fonctions essentielles du microbiote. (51)

Il se trouve qu'il existe des variations inter-individuelles et indépendantes de facteurs tels que l'âge, le sexe ou encore la répartition géographique. En effet, selon l'étude MetaHIT menée par des scientifiques du consortium européen, plusieurs microbiotes distincts ont été identifiés. Cela a mis en évidence trois types de microbiotes se différenciant selon le genre de bactéries qui les composent, leur abondance et les fonctions exprimées par les micro-organismes. Ils sont qualifiés d'entérotypes ou de « signatures bactériennes intestinales » et permettent de répartir l'ensemble des individus en 3 groupes indépendamment des facteurs influençant la constitution du microbiote intestinal. (49)

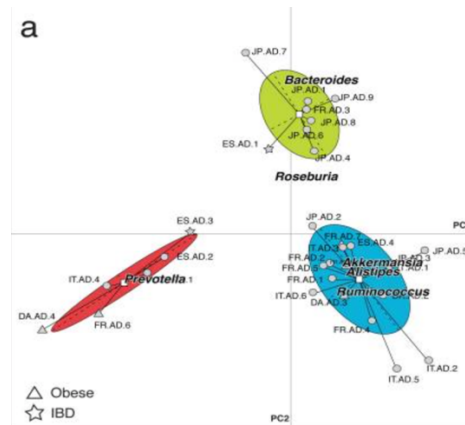


Figure 20 : Les trois entérotypes identifiés et leur genre bactérien majoritaire

Source : *Enterotypes of the human gut microbiome, Nature 2011*

L'entérotipe 1 est représenté par une grande proportion de bactéries du genre *Bacteroides* (phylum Bacteroidetes). On observe une forte présence d'enzymes nécessaires à la synthèse de la biotine, ou vitamine B8, ou encore vitamine B7 ou H (figure 20). Des enzymes permettant la synthèse de la vitamine B2 ou riboflavine, et la synthèse de la vitamine C ou acide ascorbique sont également présentes au sein de l'entérotipe 1.

L'entérotipe 2 est riche en bactéries du genre *Prevotella* (phylum Bacteroidetes) et expriment des enzymes responsables de la synthèse de la vitamine B1 ou thiamine, nécessaire au fonctionnement du système nerveux, et de la vitamine B9 ou acide folique. La vitamine B9 est indispensable pour assurer certaines fonctions de notre organisme, notamment la production du matériel génétique et des acides aminés nécessaires à la croissance cellulaire. Elle a un rôle important dans la formation des globules rouges, le fonctionnement du système nerveux (synthèse de neuromédiateurs) et du système immunitaire. Elle est nécessaire à la production de nouvelles cellules ce qui la rend particulièrement importante pendant les périodes d'activité métabolique intense comme l'enfance, l'adolescence ou encore la grossesse (développement du fœtus) par exemple. Les aliments naturellement les plus riches en acide folique sont les foies, la levure alimentaire, le jaune d'œuf, l'échalote, les légumes à feuilles vertes et les escalopes végétales à base de soja. (53)

Finalement, l'entérotipe 3 est le plus représenté dans la population et se compose de bactéries du genre *Ruminococcus* (phylum Firmicutes). Les enzymes représentées permettent la synthèse de l'hème, participant au métabolisme du fer.

En conséquence, chaque entérotipe est caractérisé par des espèces dominantes et par la prépondérance de certaines fonctions. On peut donc parler de véritable empreinte digitale bactérienne concernant la spécificité du microbiote d'un sujet à un autre. L'entérotipe permet donc de différencier les individus selon la famille de bactéries représentant la plus grosse partie de la population microbienne. Plus intéressant, les entérotypes auraient un potentiel génétique spécifique qui conditionnerait en partie le fonctionnement métabolique et biochimique de l'hôte via les bactéries préexistantes. (49)

Tableau 9 : Principales activités biologiques fonctionnelles attribuées aux différents entérotypes retrouvés chez l'homme (49)

| Signatures bactériennes | Genres bactériens dominants et pourcentages retrouvés | Principales fonctions de l'hôte supportées par les gènes bactériens | Substrats énergétiques préférentiellement utilisés |
|-------------------------|---|--|---|
| Entérotype 1 | <ul style="list-style-type: none"> - Bacteroides (entre 21 et 54%) - Bifidobacterium (entre 0,6 et 12%) - Faecalibacterium (entre 0,5 et 9%) | <ul style="list-style-type: none"> - Biosynthèse vitamines B2, B5, B8 et C - Biosynthèse des AG - Biosynthèse de la bêta-alanine, de l'histidine, de la leucine | <ul style="list-style-type: none"> - Énergie issue de la fermentation des sucres et protéines - Favorisé par un régime alimentaire riche en protéine et en lipide |
| Entérotype 2 | <ul style="list-style-type: none"> - Prevotella (entre 6 et 36%) - Lachnospiraceae (entre 0,8 et 5%) - Faecalibacterium (entre 1,6 et 4%) | <ul style="list-style-type: none"> - Biosynthèse vitamines B1 et B9 - Biosynthèse isoleucine, tryptophane, cystéine, glutamine, asparagine | <ul style="list-style-type: none"> - Énergie issue de la biodégradation des glycoprotéines de mucines - Favorisé par un régime alimentaire riche en glucides |
| Entérotype 3 | <ul style="list-style-type: none"> - Bacteroides (entre 1,8 et 17%) - Ruminococcus (entre 0,3 et 7%) - Akkermansia (entre 0 et 9%) ou Enterobacteriaceae (entérotype spécifique de la population asiatique) | <ul style="list-style-type: none"> - Biosynthèse hème, lysine, sérine - Transports du fer, des glucides simples - Métabolisme des catécholamines | <ul style="list-style-type: none"> - Énergie issue de la biodégradation des glycoprotéines de mucines |

De cette manière, grâce à la médecine de demain, chacun d'entre nous devrait pouvoir connaître son type de communauté microbienne, c'est-à-dire son entérotype et *in fine*, préciser les activités biologiques fonctionnelles spécifiques correspondantes. (49)

II.2.2. Origine et évolution

La composition du microbiote intestinal varie en fonction de divers facteurs tels que l'âge et les différentes périodes de la vie, la localisation géographique, l'environnement ou encore l'alimentation et l'hygiène. Nous allons voir que le dogme du placenta protecteur vis-à-vis de la transmission bactérienne materno-fœtale est obsolète. (49)

II.2.2.1. La colonisation *in utero*

Le microbiote d'une personne ne se constitue pas uniquement après la naissance. En effet, contrairement au paradigme de l'intestin stérile à la naissance, c'est-à-dire exempt de micro-organisme, rapporté en biologie humaine, il a été démontré qu'il existe un microbiote initial avant la naissance. (49)

Plusieurs études ont montré la présence de bactéries commensales dans le liquide amniotique, le cordon ombilical, les membranes fœtales, le placenta et le méconium des nouveaux nés en bonne santé et sans indication d'inflammation. Le méconium constitue les premières selles du nouveau-né et est le reflet des excréments accumulés lors de la grossesse. De plus, la phylogénie des bactéries présentes dans le méconium n'est pas liée au mode d'accouchement : le microbiote du méconium est différent du microbiote vaginal, péri-anal et fécal de la femme enceinte, mais est identique à celui du liquide amniotique. Ainsi, les bactéries du microbiote méconial proviennent de l'utérus de la mère. Donc, la colonisation bactérienne du microbiote intestinal fœtal provient en grande partie du liquide amniotique avalé par le fœtus, dont la teneur bactérienne dépend du microbiote intestinal de la mère. Cela souligne l'importance d'avoir un « bon » microbiote pendant la grossesse, d'autant plus lors du dernier trimestre de la grossesse, car c'est à ce moment-là que l'enfant ingère de façon importante le liquide. (49)

II.2.2.2. Le mode d'accouchement et le terme de la grossesse

Il est unanimement reconnu que le mode d'accouchement conditionne le développement du microbiote intestinal du nouveau-né. Plus précisément, le microbiote d'un enfant né par voie basse serait le même microbiote que celui retrouvé dans le vagin de la mère ; dominé par les genres *Lactobacillus*, *Prevotella* et *Sneathia*. En comparaison, un enfant né par césarienne aurait un microbiote proche de celui présent sur la peau maternelle ; dominé par les genres *Staphylococcus*, *Corynebacterium* et *Propionibacterium*. (49)

Il faut préciser qu'il serait possible de « rectifier » en partie la colonisation microbienne des nouveaux-nés par césarienne en présentant, juste après l'acte médical, des tissus imbibés de la flore bactérienne vaginale et pelvienne de la mère. Une gaze stérile serait posée dans le vagin de la femme enceinte pendant quelques heures puis retiré juste avant la césarienne, et déposée dans la bouche et sur la peau du nouveau-né. Selon des données scientifiques, ce protocole permettrait d'accroître le nombre de bactéries d'origine vaginale d'environ deux fois, retrouvées dans la flore intestinale du nouveau-né versus celui né par césarienne. Cependant, il est encore trop tôt pour évaluer à ce jour les effets « correcteurs » potentiels de cette technique. Sachant qu'environ 1 française sur 5 accouche par césarienne et que dans près de la moitié des cas, cette dernière est programmée, développer la recherche dans cette optique paraît intéressant. (49)

De la même façon, on comprend également que la diversité microbienne d'un nouveau-né prématuré est plus faible qu'un nouveau-né né à terme. Un retard de colonisation du

microbiote est observé. Cela pourrait être dû aux bactéries du liquide amniotique qui sont moins longtemps ingérées lors d'une naissance prématurée. (49)

II.2.2.3. Allaitement versus lait maternisé

Le lait maternel contient des immunoglobulines, indispensables aux défenses immunitaires, et des endocannabinoïdes impliqués dans les rythmes nutritionnels du nouveau-né. En plus de cela, le lait maternel contient des oligosaccharides : fructo-oligosaccharides (FOS) et galacto-oligosaccharides (GOS), connus pour être « bifidogènes ». Plus précisément, lorsqu'un bébé tète sa mère, les oligosaccharides présents dans le lait vont nourrir préférentiellement les bifidobactéries du côlon qui, en fermentant (grâce à une enzyme spécifique à ce genre : la lacto-N-biosidase), vont produire des acides gras à chaîne courte, tels que le butyrate et le propionate, indispensables à la croissance et à la maturité intestinale (cf partie III). Au-delà d'une teneur en glucides, lipides et protéines adaptées, on retrouve plus de 600 bactéries dans le lait maternel, majoritairement représentées par des bactéries lactiques des genres *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, et par quelques souches bénéfiques du genre *Bifidobacterium*. Ainsi, ce lait participe activement à la colonisation microbienne de l'intestin du nouveau-né. (49)

Même si le lait maternisé est actuellement enrichi en oligosaccharides, ce lait n'est pas équivalent au lait maternel sur le plan microbiotique. Plusieurs études montrent que les enfants nourris avec du lait maternisé développent, au cours de leur première année, un microbiote préférentiellement composé de bactéries anaérobies du genre *Bacteroides* et *Clostridium*, et plus spécifiquement une surexpression de *Clostridium difficile*. En revanche, les enfants nourris avec du lait maternel présentent une colonisation plus importante de bactéries aérobies, et notamment celles du genre *Bifidobacterium* telles que *B. infantis*, *B. longum*, *B. breve*. (49)

Notons cependant que la construction d'un microbiote intestinal stable s'appuie généralement sur deux étapes transitionnelles. La première transition se produit pendant l'allaitement et est caractérisée par une dominance bactérienne du genre *Bifidobacterium*. La seconde se manifeste pendant la période de sevrage et l'introduction des aliments solides (et poursuite de l'allaitement le cas échéant). Le microbiote s'oriente vers la formation d'un microbiote complexe de type adulte, et dominée par les phyla *Bacteroidetes* et *Firmicutes*. (49)

II.2.2.4. Évolution en fonction de l'âge

Jusque l'âge de trois ans, la composition du microbiote intestinal évolue, pour devenir celle de l'âge adulte. Il est en plein développement et peut être perturbé par une myriade de paramètres tels que les traitements antibiotiques, une naissance par césarienne, un régime alimentaire au lait maternisé. (49)

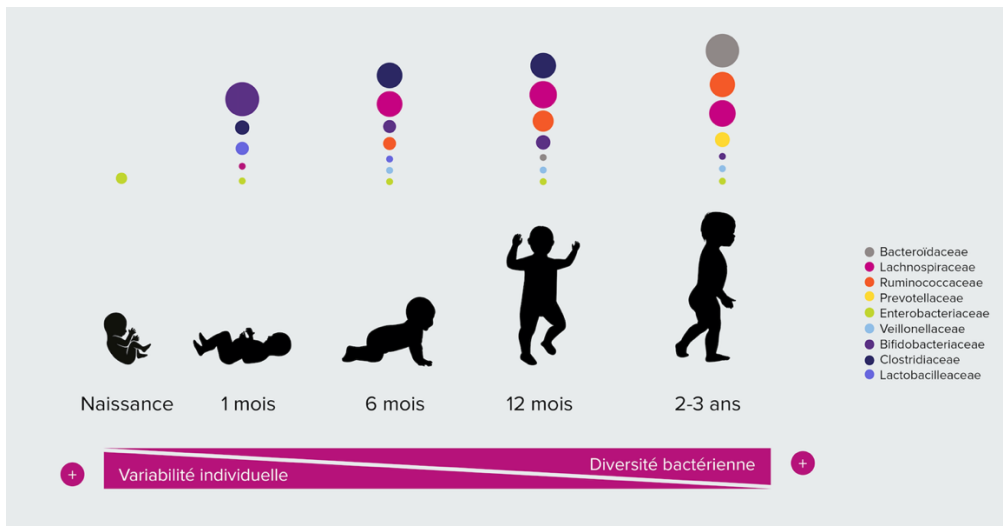


Figure 21 : La colonisation bactérienne de la naissance jusqu'à l'âge de trois ans

Source : Biocodex : <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro/services/infographies>

Bien évidemment, la composition du microbiote intestinal ne cesse d'évoluer, mais moins significativement que jusqu'à trois ans, au fil des années et en fonction de différents paramètres tels que : la sénescence, le régime alimentaire, le mode de vie, l'accumulation de xénobiotiques (pollution, pesticides, médicaments), le traitement de certaines pathologies. Les modifications hormonales par exemple à la puberté sont des événements naturels de la vie qui participent à la colonisation des bactéries intestinales et qui diffèrent ainsi selon le genre sexuel. On parle de « microgenderome » puisque ces modifications expliqueraient en partie, l'augmentation de la prévalence des maladies auto-immunes chez les femmes. (49)

La sénescence joue également un rôle dans l'évolution du microbiote intestinal. Avec l'âge, les fonctions gustatives, la santé bucco-dentaire, le mode de vie (diminution de l'activité physique), l'accumulation de xénobiotiques (pollution, pesticides), le traitement de pathologies avec la prise des médicaments, impactent la coévolution du microbiote au cours de la vie. Donc, un grand nombre de facteurs influencent l'évolution, du microbiote intestinal en fonction de l'âge. (49)

II.2.3. Physio-anatomie du microbiote intestinal sain

II.2.3.1. Anatomie du microbiote intestinal

Sur le plan histologique, la paroi intestinale, c'est-à-dire de l'intestin grêle et du côlon, est constituée de quatre couches. En partant de la lumière, nous avons la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse (composée de deux couches, une circulaire interne et une longitudinale externe) et la séreuse. La couche que je détaillerai spécifiquement est la muqueuse, puisque c'est elle qui est en lien direct avec le microbiote. (49)

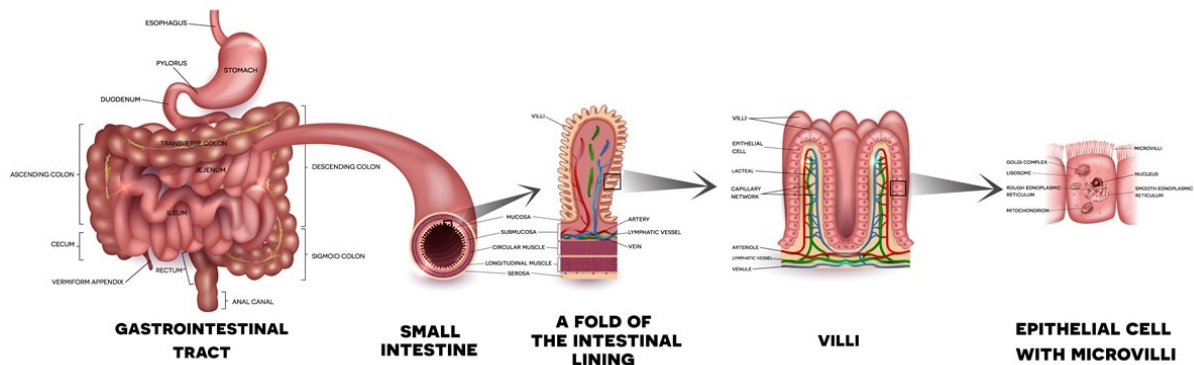


Figure 22 : Anatomie de la barrière intestinale

Source : News medical life science

La muqueuse est bordée par un épithélium spécialisé, très prolifératif, qui est renouvelé tous les 4 à 5 jours et où l'on retrouve quatre types de cellules épithéliales : (49)

- Les entérocytes qui sont ciblés sur l'absorption des micronutriments.
- Les cellules en gobelet qui produisent le mucus incluant les mucines et les peptides spécifiques en trèfle.
- Les cellules de Paneth : elles sont présentes uniquement au niveau de l'intestin grêle. Elles produisent des protéines antimicrobiennes (alpha-défensines) et jouent un rôle clé dans l'immunité innée de la barrière intestinale.
- Les cellules endocrines qui produisent des hormones telles que la sécrétine, la cholécystokinine et la somatostatine.

L'intégrité de la barrière intestinale est effective grâce à un réseau complexe jonctionnel intercellulaire : (49)

- Les jonctions serrées ou zonula occludens : les protéines transmembranaires, qui les composent (occludines, claudines et zonulines), forment une barrière « étanche » permettant de réguler les échanges moléculaires au niveau de l'espace paracellulaire. Cette imperméabilité relative est effective à l'âge de six mois et capitale pour la santé intestinale et de l'organisme en général. Au contraire, avoir un intestin « poreux » (notion d'hyperperméabilité) ouvre la porte à de nombreux problèmes de santé.
- Les jonctions d'ancrage forment des régions appelées zonula adherens (interaction cellule-cellule avec actine), desmosomes (interaction cellule-cellule avec kératine) ou héli-desmosomes (interaction cellule-matrice avec kératine). Elles assurent l'adhésion intercellulaire grâce à des glycoprotéines telles que les cadhérines et les intégrines, ce qui maintient la forme de la cellule épithéliale : elles « attachent » les cellules et leur cytosquelette.
- Les jonctions communicantes sont constituées de petits canaux tubulaires permettant le passage de seconds messagers (calcium et AMP cyclique) entre les cytoplasmes des cellules reliées.

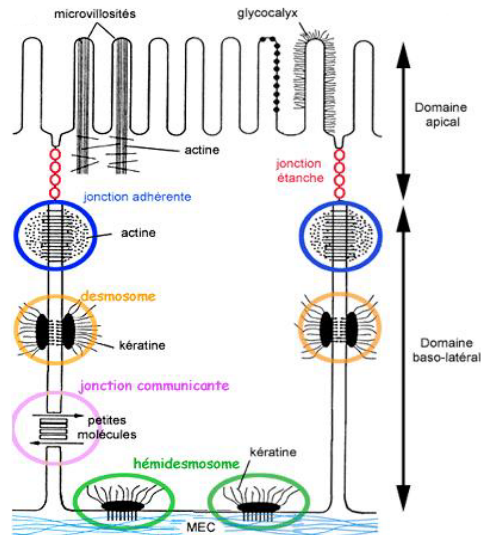


Figure 23 : Les différentes jonctions intercellulaires d'une cellule épithéliale intestinale

Source : <https://www.interaction-et-dynamique-cellulaire-partie-2a-jonctions-inter-cellulaires>

II.2.3.2. Rôle et fonctionnement du microbiote intestinal sain

Avec plus de 200 m² de surface d'échange avec notre environnement, le tractus gastro-intestinal doit assurer le fonctionnement simultané et interdépendant des cellules épithéliales du système immunitaire local (GALT) et du microbiote intestinal, constituant ainsi un véritable écosystème. Le microbiote intestinal assure de nombreuses fonctions, telles que des fonctions protectrices, structurales, métaboliques, ainsi que des fonctions de neuromodulation et immunitaires. Toutes ces fonctions contribuent à l'homéostasie intestinale et permettent d'avoir un microbiote intestinal stable. (49)(54)

II.2.3.2.1. Fonctions protectrices

Le microbiote intestinal intervient, *via* son implication dans l'élaboration d'un biofilm protecteur formé par le mucus, dans la protection antimicrobienne. Les cellules en gobelet de la muqueuse épithéliale produisent un mucus, contenant des glycoprotéines spécifiques appelées mucines : elles sont capables d'empêcher l'adhésion des bactéries pathogènes à la paroi de l'intestin. Dans ces conditions, ces bactéries perdent leur action pathogène, facilitant ainsi le fonctionnement des défenses immunitaires et, éventuellement, celui des traitements médicamenteux. (49)

De plus, les bactéries commensales sont capables de digérer les mucines, grâce à des enzymes spécifiques nommées glycosidases, et d'utiliser les glycanes comme source d'énergie. Alors, les mucines nourrissent le microbiote intestinal et participent à la relation symbiotique mutuelle. Les cellules en gobelet produisent également des molécules, les peptides en trèfle, qui stabilisent la polymérisation des mucines et donc le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale. C'est ce qu'on appelle dans le langage courant, « l'effet barrière » du microbiote intestinal. (49)

Le microbiote intestinal sain semble être la condition nécessaire à la production de protéines antimicrobiennes. Néanmoins, il existerait des genres bactériens tels que *Lactobacillus*, et des ordres bactériens tels que ceux des Bacteroidales, susceptibles d'optimiser cette synthèse. (49)(55)

II.2.3.2.2. Fonctions structurales

Le microbiote intestinal participe activement au maintien de l'intégrité de la barrière intestinale. Par exemple, *Lactobacillus plantarum* permet d'augmenter l'expression de plusieurs protéines transmembranaires comme l'occludine et la zonuline 1 (ZO-1). (49)

De son côté, *Bacteroides thetaiotaomicron* induit l'expression d'une protéine précurseur appelée la petite protéine riche en proline 2A (SPRR2A), indispensable au maintien des desmosomes au niveau de la villosité épithéliale intestinale. (49)

Lors d'un déséquilibre du microbiote intestinal, certaines bactéries peuvent rétablir une certaine eubiose. Par exemple, *Lactobacillus rhamnosus* GG produit des protéines solubles capables d'empêcher l'apoptose induite par les cytokines pro-inflammatoires (IL-8). *Bifidobacterium bifidum* permettrait, elle, d'atténuer l'autophagie membranaire initiée par les endotoxines bactériennes (lipopolysaccharides ou LPS) libérées lors d'une infection et/ou en présence d'une dysbiose. Ainsi, elle permettrait d'améliorer la restauration de l'étanchéité de la barrière épithéliale intestinale. (49)

L'intégrité de la barrière intestinale passe inévitablement par une réponse immunitaire innée et adaptative adéquate. Elle caractérise le concept d'immunotolérance, conditionnée avant tout par la barrière chimique formée par le mucus et par l'équilibre du microbiote bactérien intestinal. Par conséquent, il est indispensable que la reconnaissance des micro-organismes présents dans le microbiote intestinal par les cellules épithéliales soit efficace et adaptée pour assurer l'homéostasie de la barrière intestinale et optimiser sa protection vis-à-vis des agressions. (49)

II.2.3.2.3. Fonctions immunitaires

Le tissu lymphoïde associé à la muqueuse intestinale, appelé GALT (Gut associated lymphoid tissue), s'appuie sur la présence des plaques de Peyer qui sont situées au niveau de l'iléon, et d'un tissu conjonctif spécifique des muqueuses, nommé la *lamina propria*. L'ensemble communique étroitement avec les ganglions lymphatiques mésentériques. Le GALT et la *lamina propria* forment une barrière protectrice entre l'écosystème microbien intestinal et l'hôte, et constituent le site principal (70%) de nos défenses immunitaires. (49)(56)

Les principes de l'immunosuppression ont déjà été énoncés dans une partie spécifique ; de façon simplifiée, l'organisme utilise deux mécanismes de protection pour se défendre contre un agent extérieur. (49)(56)

L'immunité innée est un système de défense qui agit rapidement permettant de bloquer la pénétration ou le développement de l'agent pathogène, nommé antigène (bactérie, virus, toxines). Cette première barrière de défense est assurée par les cellules épithéliales essentiellement (la *lamina propria* de l'intestin), par les cellules phagocytaires et les lymphocytes NK. La réponse cellulaire est dictée par la présence des Toll-like receptors (récepteurs transmembranaires spécifiques), correspondant à la libération des molécules chimiques, appelées cytokines : facteur alpha de nécrose tumorale (TNF-alpha), interleukines et interférons. Le TNF-alpha est libéré par les macrophages qui sont activés primitivement par lipopolysaccharides (LPS ou endotoxines) des bactéries pathogènes à gram négatif ; cette activation permet de limiter la prolifération bactérienne et de réparer la muqueuse intestinale. Tout cela correspond à un état inflammatoire. (49)(56)

L'immunité adaptative est un système de défense acquis dotée d'une mémoire spécifique qui se manifeste dans les organes lymphoïdes secondaires en complément de l'action protectrice

de l'immunité innée. Au niveau de l'intestin, c'est le GALT qui permet l'immunité adaptative. Lorsque des antigènes intraluminaux apparaissent (toxines, bactéries, virus, molécules étrangères antigéniques), les lymphocytes T et B locaux vont entrer en action. L'antigène peut activer directement les lymphocytes B qui possèdent des récepteurs spécifiques. Les lymphocytes B activés deviennent ensuite des plasmocytes qui sécréteront des anticorps spécifiques, les immunoglobulines A, ciblés sur la destruction de l'antigène. C'est la réponse immunitaire adaptative B. Ces IgA sont spécifiques de l'antigène et sont dits « sécrétoires », car ils vont former un tapis à la surface de la muqueuse intestinale afin de bloquer les antigènes et d'empêcher leur entrée dans le tissu sous-jacent. Sous l'action des signaux inflammatoires locaux initiés par l'immunité innée, les cellules présentatrices d'antigène (CPA) activeront les lymphocytes T effecteurs qui existent sous deux formes, les CD4⁺ et CD8⁺. (49)(56)

Les lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺ détruisent les cellules infectées et les cellules cancéreuses. Les lymphocytes T auxiliaires CD4⁺ ou helper (Th) ont un rôle clé dans la coordination de l'immunité humorale en activant les lymphocytes B afin d'accroître la quantité de plasmocytes et donc d'anticorps sécrétés. Les cellules T auxiliaires produisent des cytokines spécifiques (interleukines et interférons) qui orientent leur action biologique et définissent la polarité Th1, Th2, Th17 ou Treg. En fonction des cytokines sécrétées, les lymphocytes T naïfs (T0) s'orientent vers un mode pro-inflammatoire dit effecteur (Th1, Th2, Th17) ou anti-inflammatoire dit régulateur (Treg). Ainsi, la réponse immunitaire adaptative T pourra être effectrice ou régulatrice :

- La voie Th1 ou immunité cellulaire induite est centrée sur l'élimination des pathogènes intracellulaires (virus, bactéries, cellules cancéreuses) et intervient au niveau des réactions d'hypersensibilité retardée via la libération de l'interleukine 2 ou IL2 et de l'interféron gamma ou IFN-gamma.
- La voie Th2 ou immunité humorale induite est orientée dans la destruction des organismes extracellulaires (parasites) grâce aux anticorps sécrétés. Elle a également un rôle important dans les réponses de type allergiques.
- La voie Th17 est impliquée dans la réponse aux infections bactériennes et fongiques et dans les pathologies auto-immunes, via la libération des IL17 notamment.
- La voie Treg est divisée en deux. Les Treg induits ou iTreg nécessitent un contact avec l'antigène et sont activés par la libération du facteur de croissance transformant. Les Treg1 sont induits par la libération de l'IL10. Finalement, les cellules de la voie Treg répriment la réponse immunitaire, caractérisant la notion d'immunomodulation.

Ainsi, la réponse immunitaire adaptative T est en grande partie sous l'égide du GALT et caractérisée par une modulation biochimique des cytokines. Cela doit correspondre à une immunomodulation équilibrée et adaptée afin de proposer à l'organisme un système de défense adéquate : on parle de tolérance immunitaire. (49)(56)

Effectivement, une réponse immunitaire excessive Th1 ou Th2 induit un effet pathogène, avec un risque de maladies auto-immunes pour la polarité Th1 (diabète de type 1, sclérose en plaque) et un risque de maladies allergiques pour la polarité Th2 (asthme atopique). En ce qui concerne les MICI, il y aurait une perte de la tolérance immunitaire de l'hôte vis-à-vis de son propre microbiote intestinal résident, avec *in fine* l'apparition de lésions inflammatoires locales, associée à une altération de la perméabilité intestinale. Les polarités Th17 et Treg sont garantes d'une tolérance immunitaire périphérique impliquée dans l'auto-immunité et donc

dans la protection des maladies auto-immunes. En outre, les cellules Treg peuvent inhiber les lymphocytes Th1 et Th2, ce qui élargit les possibilités thérapeutiques. (49)(56)

Depuis quelques années, on s'intéresse au microbiote intestinal et à son rôle dans l'homéostasie du système immunitaire. On sait actuellement que le microbiote intestinal participe activement à l'homéostasie de la balance Th1/Th2 et Treg/Th17, via notamment la production des métabolites bactériens comme les acides gras à chaînes courtes (AGCC). De plus, certaines souches modulent la polarité de ces voies lymphocytaires. J'en parlerai dans la partie III de façon plus détaillée. (49)(56)

II.2.3.2.4. Fonctions métaboliques

Les bactéries qui constituent le microbiote intestinal participent au bon fonctionnement physiologique de l'hôte, en assurant leurs propres activités métaboliques. Quand nous mangeons, nous nourrissons les bactéries que nous hébergeons, permettant ainsi de maintenir une relation symbiotique indispensable à un grand nombre de réactions biochimiques en lien avec la santé.

- **Métabolisme glucidique (49)**

La source énergétique principale du microbiote intestinal provient en grande partie des glucides alimentaires. Les glucides ayant échappé aux enzymes digestives (amidon résistants) et les oligosaccharides sont indigestibles par l'hôte : les bactéries anaérobies coliques utilisent la fermentation pour produire les AGCC. Effectivement, les bactéries du genre *Bacteroides* possèdent des enzymes spécifiques dégradant les glucides : ce sont les glycosides-hydrolases, les polysaccharides-lyases et les glycosyl-transférases qui produisent les AGCC. Nous verrons l'intérêt de ces AGCC par la suite, avec notamment leur absorption par les colonocytes puis leur métabolisation par différents organes pour devenir des précurseurs dans de nombreuses réactions.

- **Métabolisme lipidique (49)(57)**

Le microbiote intestinal intervient également positivement dans le métabolisme des lipides. Chez l'Homme, la quantité de lipides totaux qui parviennent dans le côlon en conditions physiologiques a été évaluée entre 5 et 8 grammes par jour. Les lipides arrivant dans le côlon subissent de nombreuses transformations de la part du microbiote intestinal (hydrolyse, oxydation, réduction, hydroxylation). L'action principale du microbiote intestinal est la suppression de l'inhibition de la lipoprotéine lipase adipo-cytaire : c'est une enzyme clé de l'hydrolyse des triglycérides circulants permettant le stockage dans le tissu adipeux périphérique. Cela permet d'hydrolyser les triglycérides à longues chaînes. Par ailleurs, certaines bactéries du genre *Bacteroides* permettent d'augmenter l'efficacité de l'hydrolyse des lipides via la régulation de l'expression de la colipase, une co-enzyme de la lipase pancréatique, indispensable pour la digestion des graisses alimentaires.

En outre, certaines espèces bactériennes interviennent dans le métabolisme du cholestérol, lorsque celui-ci arrive au niveau du côlon. Dès les années 1930, il a été montré que le métabolisme microbien permettait de réduire le cholestérol en coprostanol, une molécule non absorbée par l'intestin et éliminée dans les fèces. De plus, il a été montré que chez les rats sans germe, l'absorption du cholestérol était augmentée tandis que son excrétion fécale était réduite, ce qui aboutit à une accumulation plus importante de cholestérol dans le foie par rapport à des rats conventionnels. Dans les années 1970, il a été montré que le métabolisme du cholestérol était directement lié au nombre de bactéries réductrices de cholestérol

présentes dans le tube digestif. Des études sont en cours au sujet de certaines souches comme *Eubacterium coprostanoligenes*, un coccobacille anaérobie Gram positif, et d'une souche apparentée à l'espèce *Bacteroides dorei*.

Par ailleurs, certaines espèces du microbiote intestinal auraient la capacité de déconjuguer et d'hydrolyser les acides biliaires primaires (acides cholique et chénodésoxycholique) et de les convertir en acides biliaires secondaires, acides désoxycholique et lithocolique, dans le côlon humain. Les acides biliaires primaires étant synthétisés à partir du cholestérol et sécrétés par le foie puis libérés dans la bile. Ces conversions sont possibles grâce aux gènes bactériens *bsh* (bile salt hydrolase), produisant des enzymes spécifiques, les hydrolases biliaires. On retrouve ce gène *bsh* chez les bactéries intestinales quasi exclusivement à Gram positif du genre *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Bacteroides*. Cette déconjugaison bactérienne des acides biliaires primaires en acides biliaires libres permettrait, *in fine*, d'abaisser le taux de cholestérol sanguin via un phénomène de « mal réabsorption » intestinale des acides biliaires libres. Donc, les bactéries intestinales possédant l'activité *bsh* sont présentées comme étant hypocholestérolémiantes, avec en moyenne un taux d'abaissement sanguin d'environ 22 à 33%.

- **Métabolisme protidique (49)**

Le microbiote intestinal est impliqué dans le métabolisme des protéines via son rôle sur les protéases et les peptidases bactériennes, permettant la digestion et la maturation des protéines dans l'organisme. Il existe des transporteurs d'acides aminés (AA) présents sur la paroi cellulaire bactérienne facilitant l'entrée des AA de la lumière intestinale dans les bactéries. Cette assimilation bactérienne permet la conversion des AA, grâce aux gènes bactériens, en molécules de signalisation et en peptides antibactériens, comme les bactériocines. Ces bactériocines sont issues, en majorité, des *Lactobacillus* et des *Bifidobacterium*, et possèdent des propriétés antibactériennes. Ces peptides sont à l'étude : on se rend compte que les bactériocines représenteraient dans de nombreux cas, des meilleurs choix thérapeutiques que les antibiotiques traditionnels. En effet, les bactériocines biologiquement produites ont une activité bactéricide à spectre étroit qui peut être utilisée pour éliminer spécifiquement les bactéries indésirables sans perturber le microbiote commensal. Au regard de l'émergence grandissante de l'antibiorésistance et l'enjeu sur la santé que cela représente, l'utilisation des bactériocines paraît être une piste prometteuse. Par exemple, l'hybride nisine-vancomycine est actif contre les entérocoques résistants à la vancomycine. La nisine étant une bactériocine produite par nanotechnologie.

- **Synthèse des vitamines (49)**

La synthèse vitaminique est une autre fonction métabolique du microbiote intestinal humain. Les bactéries, essentiellement lactiques, présentes dans le côlon possèdent des gènes capables de produire de la vitamine K et les vitamines du groupe B : B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9 et B12. Les colonocytes sont capables d'absorber localement les vitamines qu'ils produisent et celles-ci agissent comme facteur de croissance bactérienne : un autre exemple de symbiose au sein du microbiote intestinal. Cependant, cette aide symbiotique ne doit pas masquer la nécessité d'apporter des vitamines par l'alimentation.

- **Biotransformations des polyphénols (49)**

Le microbiote intestinal permet d'optimiser l'absorption des polyphénols alimentaires en améliorant leur biodisponibilité. Les polyphénols sont des composés chimiques très répandus dans le règne végétal, regroupant plusieurs phénols, c'est-à-dire plusieurs alcools

aromatiques. Ce sont des produits du métabolisme secondaire des végétaux. Les polyphénols ont des propriétés anti-oxydantes. Les polyphénols sont absorbés par l'intestin dans leur forme aglycone (très rare) ou conjuguée. Les polyphénols conjugués sont hydrolysés par des enzymes produites par le microbiote colique (*Bifidobacterium*), libérant de nouveaux aglycones qui seront absorbés au niveau de la muqueuse colique. Sans détailler l'ensemble des actions bénéfiques des polyphénols, on peut citer celle des isoflavones inactives qui se convertissent en aglycones actifs, ensuite absorbés ce qui permet d'exploiter ses propriétés anti-androgènes, hypolipémiantes, anti-oxydantes et anti-carcinogènes.

Ainsi, avoir un microbiote intestinal en bonne santé associé avec une alimentation riche en polyphénols diminue le risque de certaines pathologies telles que les cancers, les maladies cardiovasculaires, le diabète ou les maladies inflammatoires.

II.2.3.2.5. Fonctions de neuromodulation

Le microbiote intestinal est étroitement lié avec le système nerveux central. En effet, il existe un système nerveux entérique (i.e. intestinal), contenant environ 200 millions de neurones, ce qui souligne l'implication du microbiote intestinal dans la neurophysiologie. Au-delà de son rôle premier sur la motricité intestinale, nous savons actuellement que le système nerveux entérique communique en permanence avec le cerveau via la production de métabolites bactériens (AGCC) issus de la dégradation des fibres alimentaires (dont les prébiotiques). Cette découverte a permis de qualifier le système nerveux entérique de « deuxième cerveau ». Le langage chimique fonctionne selon un axe bidirectionnel intestin-cerveau, ce qui explique l'étroite interaction entre l'intégrité du microbiote intestinal et l'équilibre émotionnel, les états d'humeurs, les comportements, et plus largement la santé mentale. (49)

II.3. Modifications du microbiote intestinal

II.3.1. La dysbiose intestinale

La dysbiose intestinale est définie comme une perte de l'homéostasie du microbiote intestinal ou une rupture du fonctionnement physiologique optimal, encore qualifié de normobiose ou d'eubiose. La littérature scientifique montre des liens entre les pathologies, le plus souvent chroniques, et les dysfonctionnements du microbiote intestinal. (49)

Divers éléments peuvent influencer cet équilibre : (58)

- Les médicaments (notamment les antibiotiques).
- Les infections virales, bactériennes et parasitaires.
- Un déficit immunitaire.
- Diverses pathologies.
- Un changement brutal d'environnement ou d'alimentation.
- Le stress.

L'ensemble de ces facteurs peut être à l'origine d'une modification du microbiote de manière plus ou moins durable dans le temps. Alors, les microorganismes néfastes, nommés pathobiontes, peuvent dominer et affecter la densité et les fonctions protectrices des microorganismes commensaux caractéristiques l'altération qualitative et fonctionnelle d'une dysbiose intestinale. (56)

Il existe deux possibilités : un état « stable alternatif » pour lequel il n'y a, a priori, pas de conséquence pathologique et un état « pathologique » caractérisant un microbiote pathogène. La connaissance du microbiote sain et sa variabilité inter- et intra-individuelle est indispensable à la définition d'un microbiote « pathologique ». Les paramètres de définition d'une dysbiose sont donc propres à chaque individu, et le champ est en perpétuelle évolution. L'aspect le plus visible est la réduction de diversité. (59)

II.3.2. Symptômes de la dysbiose intestinale

Toutes les bactéries du microbiote intestinal n'ont pas les mêmes fonctions par rapport à la dégradation des nutriments et micronutriments. On distingue les différentes bactéries en fonction de leur métabolisme, basé sur la dégradation soit des glucides, soit des protéines : (60)

- Le microbiote de fermentation est présent du côlon droit jusqu'au côlon transverse et est essentiellement constitué de bactéries lactiques et de bifidobactéries. Il assure la fermentation des glucides complexes et des fibres non digérées. Il est à l'origine de la libération de gaz carbonique et de différents acides.
- Le microbiote de putréfaction est présent au niveau du côlon gauche et métabolise les protéines (animales le plus souvent). L'excès de putréfaction est à l'origine de corps aromatiques nauséabonds et d'amines toxiques.

Le microbiote de fermentation s'oppose à la prolifération des mauvaises bactéries et limite le développement du microbiote de putréfaction. Il a un rôle de protection. Le maintien de l'équilibre entre les deux microbiotes, c'est-à-dire l'eubiose, est donc essentiel au confort intestinal. (60)

Tableau 10 : Caractéristiques des deux états de dysbioses intestinales (61)(62)

| | Causes | Symptômes | Traitements |
|---------------------------------|---|--|--|
| Dysbiose de fermentation | <ul style="list-style-type: none"> - Régime riche en sucres et en fibres - Mauvaise digestion des glucides | <ul style="list-style-type: none"> - Lourdeur digestive, crampe abdominale, ballonnement, diarrhée, constipation - Gaz non-odorants | <ul style="list-style-type: none"> - Moins consommer de sucres et fibres, et contrôler les intolérances alimentaires - Supplémentation en probiotiques |
| Dysbiose de putréfaction | <ul style="list-style-type: none"> - Excès de protéines et graisses animales - Insuffisance de fibres végétales - Insuffisance pancréatique - Antibiotiques | <ul style="list-style-type: none"> - Ballonnement, haleine putride, lourdeur digestive, RGO - Gaz odorants - Altération paroi intestinale | <ul style="list-style-type: none"> - Moins consommer de protéines et pallier les insuffisances gastriques et pancréatiques - Supplémentation en fibres végétales, pré- et probiotiques |

Tableau 11 : Les différents symptômes digestifs et non-digestifs d'une dysbiose intestinale (58)

| Troubles | Symptômes |
|--------------------------------|---|
| Troubles digestifs | <ul style="list-style-type: none"> - Diarrhées, constipation, gaz, ballonnements - Crampes abdominales, lourdeurs digestives, RGO, brûlures d'estomac, mauvaise haleine |
| Troubles psychiques | <ul style="list-style-type: none"> - Stress, anxiété, dépression - Fatigue, maux de tête, troubles du sommeil |
| Troubles cutanés | <ul style="list-style-type: none"> - Acné, psoriasis, eczéma, allergies cutanées |
| Troubles hormonaux | <ul style="list-style-type: none"> - Infections à répétition chez la femme (cystite, vulvovaginite), syndrome prémenstruel - Infertilité masculine |
| Troubles sexuels | <ul style="list-style-type: none"> - Perte de la libido |
| Troubles immunologiques | <ul style="list-style-type: none"> - Allergies alimentaires, asthme - Développement des infections (respiratoires, MICI) |

Les différents symptômes intestinaux d'une dysbiose restent cependant divers et variés et ne touchent pas seulement le tractus gastro-intestinal. Ils sont non-spécifiques, ce qui rend le diagnostic peu évident. Ils sont regroupés dans le tableau 11 ci-dessus. (58)

II.3.3. Coévolution et paramètres impliqués dans la modification du microbiote

La composition du microbiote intestinal continue d'évoluer au-delà de l'âge de 3 ans. Effectivement, les événements naturels de la vie, tels que les modifications hormonales, ou induits par l'environnement tels qu'une modification du mode alimentaire, voire plus chimique comme la prise de médicaments et les redoutables « antibiotiques » modifient inéluctablement la composition du microbiote. (49)

II.3.3.1. Effets de l'âge

La sénescence (vieillesse physiologique), le régime alimentaire en lien avec l'évolution des fonctions gustatives, la santé buccodentaire, le genre sexuel, le mode de vie (incluant l'activité physique), l'accumulation des xénobiotiques (pollution, pesticides), ainsi que le traitement des éventuelles pathologies, impactent inéluctablement la coévolution du microbiote intestinal d'une personne au cours d'une vie. Il semblerait que le microbiote intestinal soit relativement stable jusqu'à l'âge de 60-70 ans avec une résilience bactérienne adaptée (capacité à retrouver la composition bactérienne initiale après une dysbiose). Au-delà, l'état dysbiotique chez les seniors apparaît naturellement et corrobore avec l'immunosénescence (altération chronique des défenses immunitaires liées à l'âge) et la notion d'inflammation liée à l'âge attribuée au vieillissement. (49)

II.3.3.2. Effets du régime alimentaire

Selon des études réalisées chez la souris, il semble que le changement du régime alimentaire puisse expliquer 57% de la modification globale du microbiote intestinal alors que les mutations génétiques ne représentent pas plus de 12%. L'utilisation de souris axéniques (c'est-à-dire élevées sans microbiote) montre le rôle majeur de l'alimentation sur la colonisation de l'intestin. Lorsque ces rongeurs reçoivent initialement un régime alimentaire pauvre en lipide, suivi d'une augmentation des apports en glucides et lipides (similaire au régime occidental actuel), leur microbiote se modifie en augmentant le nombre de bactéries du phylum des Firmicutes et en abaissant celui des Bacteroidetes ; soit une augmentation du ratio Firmicutes/Bacteroidetes caractéristique du microbiote des personnes obèses. Ce profil est également retrouvé avec un régime riche en lipides et en oméga 6. De plus, des études ont montré que les oméga 3, amenés en quantités raisonnables, pourraient être bénéfiques dans le traitement et la prévention du cancer colorectal, de la maladie de Crohn, et plus largement des entéropathies, mais aussi de l'obésité et de la dépression via une modification de la flore intestinale en lien avec une gestion bénéfique de l'inflammation. Il faut savoir moduler l'alimentation en termes de nutriments et micronutriments apportés. (49)

II.3.3.3. Effets de l'activité physique

La pratique d'une activité physique, adaptée à la physiologie de la personne, permet d'accroître la diversité de souches bactériennes de l'intestin, tout en augmentant la production d'acides gras à chaînes courtes reconnus pour optimiser le capital santé. On commence à observer une augmentation et/ou une diminution de certaines espèces bactériennes induite par l'activité physique en lien avec de nombreuses pathologies telles que l'obésité, le cancer colorectal et les maladies cardiovasculaires. (49)

En outre, le bénéfice sur le microbiote associé à l'activité physique serait affecté par l'âge. Selon une étude réalisée chez le rat, la diversité de la flore intestinale induite par l'exercice serait plus favorablement acquise chez un animal jeune comparativement à un animal âgé. Alors, pratiquer une activité physique semblerait être plus bénéfique pour la santé intestinale quand on commence « jeune ». D'où l'importance d'initier tôt les enfants au plaisir du sport. (49)

Au-delà d'une certaine intensité d'effort, l'exercice physique pourrait devenir néfaste pour le microbiote via le stress induit. Chez la souris, six semaines d'entraînement forcé ont instauré une dysbiose en augmentant des bactéries du phylum Firmicutes et plus spécifiquement l'espèce *Ruminococcus gnavus*, impliquée dans l'agression immunitaire et la dégradation du mucus intestinal. Ce constat confirme l'impact délétère de l'activité physique intense répétée et la probable hyperperméabilité intestinale retrouvée chez le sportif de haut niveau. (49)

II.3.3.4. Effets des médicaments

- **Les antibiotiques (49)**

Les antibiotiques sont les premiers médicaments auxquels on pense. En effet, théoriquement, ils sont destinés à éliminer les bactéries pathogènes, mais ils vont inévitablement perturber l'équilibre de l'écosystème microbien intestinal. Il en résulte une diminution de la diversité bactérienne intestinale et cela se manifeste par des troubles intestinaux tels que la diarrhée. Le plus souvent, la dysbiose induite se rétablit peu de temps après l'arrêt de l'antibiothérapie : cette attitude à retrouver la composition initiale s'appelle la résilience. Toutefois, l'utilisation répétée d'antibiotiques va impacter ce retour à la « normale » et installer un « nouveau » microbiote, en lien avec l'apparition de nombreuses maladies potentielles : infections gastro-intestinales, obésité, diabète, allergie, asthme, anxiété ou autisme. Selon plusieurs études, il semblerait que l'impact dysbiotique de l'antibiothérapie puisse perdurer plusieurs mois, voire jusqu'à 4 ans, démontrant les limites de la résilience.

Les effets dysbiotiques des antibiotiques caractérisés par un accroissement du phylum *Proteobacteria* et une diminution des *Actinobacteria*, tout en minorant la diversité globale du microbiote intestinal en construction, semblent plus délétères lorsque ces derniers sont proposés en début de vie. Selon des études épidémiologiques, l'antibiothérapie précoce augmenterait le risque de développer plus spécifiquement une maladie associée à un dysfonctionnement immunitaire.

- **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (49)**

La prise d'AINS entraîne une dysbiose commune, avec des spécificités au regard de la molécule utilisée. La réponse dysbiotique secondaire à la prise d'ibuprofène pourrait expliquer l'augmentation d'un facteur 2, des accidents coronariens.

- **Les glucocorticoïdes (49)**

Ces anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) sont très utilisés dans le traitement de nombreuses pathologies, grâce à leurs multiples activités pharmacologiques. En plus des nombreux effets indésirables dévastateurs en prise chronique (diabétogène, ostéoporotique, fonte musculaire, immunodépression, dyslipidémie), on peut ajouter l'impact sur la composition du microbiote intestinal. La corticothérapie abaisserait la diversité bactérienne dans le microbiote colique, tout en altérant la production du mucus. Une étude réalisée chez la souris a montré que 2 semaines de traitement par la prednisolone ont augmenté le ratio Firmicutes/Bacteroidetes,

en lien avec le risque d'obésité. Cependant, 4 semaines de dexaméthasone ont diminué la croissance du genre *Mucispirillum*, bactérie associée à la dégradation de la mucine. Cette modification serait alors bénéfique chez les patients atteints de MICI lors des poussées inflammatoires.

Toutefois, l'association combinée de l'antibiothérapie à la corticothérapie retarderait la récupération immunitaire intestinale, via l'action immunodépressive des AIS.

- **Les anti-acides (49)**

De façon plus précise, on parlera des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Ils sont très souvent utilisés dans de nombreuses indications dont celle du traitement des ulcères gastriques. Les IPP abaisseraient l'abondance et la diversité du microbiote intestinal. On estime qu'environ 20% de la flore microbienne intestinale est altérée par la prise d'IPP comparativement à un groupe témoin apparié sans IPP. L'état dysbiotique induit par les IPP s'expliquerait en partie par leurs actions sur le pH intestinal et la modification du métabolisme de la bile. Biochimiquement, cela favoriserait les entéropathies infectieuses et plus spécifiquement, une prédisposition à développer l'infection à *Clostridium difficile*, via notamment l'accroissement du genre *Streptococcus*. De même, les IPP augmenteraient le risque de pneumopathies, ainsi que la péritonite chez le patient cirrhotique ou présentant une ascite.

- **Les antidépresseurs (49)**

C'est un constat assez particulier que de dire que les antidépresseurs altéreraient parallèlement le microbiote intestinal et la perméabilité. En effet, il existe un axe bidirectionnel intestin-cerveau étiologiquement impliqué dans les pathologies mentales dont fait partie la dépression.

- **Les antipsychotiques (49)**

L'utilisation chronique d'antipsychotiques augmenteraient le ratio Firmicutes/Bacteroidetes. De ce fait, un effet obsédogène apparaît expliquant l'inévitable gain de poids et l'augmentation des pathologies cardiovasculaires. La réciproque est également vraie : un individu souffrant d'une maladie psychotique comme la schizophrénie, la bipolarité, la maladie d'Alzheimer détient un microbiote dysbiotique.

- **Les statines (49)**

Selon plusieurs études, les statines affecteraient le métabolisme des acides biliaires, affectant la diversité du microbiote intestinal et entraînant une dysbiose avec augmentation du ratio Firmicutes/Bacteroidetes. Cela perturberait l'expression du génome bactérien et les réponses physiologiques utiles (homéostasie du glucose). De plus, les statines seraient impliquées dans la diminution de production de butyrate, lui-même impliqué dans le contrôle du poids et la sensibilité à l'insuline, ce qui augmenterait le risque de développer un diabète de type II.

- **Les antidiabétiques oraux (ADO) (49)**

Les historiques ADO (metformine, sulfamides) diminuent la production d'AGCC. De plus, un effet indésirable couramment rencontré n'est autre que la diarrhée et des troubles digestifs.

- **La chimiothérapie (49)**

Elle est reconnue pour son impact délétère digestif, notamment pour les diarrhées post-chimiothérapie. On constate que la chimiothérapie abaisse la diversité bactérienne intestinale.

Par ailleurs, les deux molécules anticancéreuses les plus utilisées, le 5-fluorouracile et l'irinotécan, diminuent l'espèce *Faecalibacterium prausnitzii*, impliquée dans la gestion de l'inflammation intestinale. Il semblerait que cette dysbiose soit réversible dans le temps après l'arrêt du traitement.

D'autre part, la chimiothérapie induit une hyperperméabilité intestinale via un effet apoptotique des cryptes épithéliales. Ce symptôme est à prendre en compte lorsque l'on souhaite restaurer le microbiote intestinal en post-chimiothérapie. On pourrait optimiser la « santé » du microbiote avant le traitement chimiothérapeutique afin de limiter l'impact négatif de cette thérapeutique.

Finalement, la composition du microbiote intestinal interagit avec la pharmacocinétique des médicaments, via une métabolisation entéro-hépatique. Cet effet modifierait la qualité du traitement et serait impliqué dans la toxicité associée à de nombreux médicaments. Il paraît alors nécessaire de reconnaître l'impact délétère de la dysbiose iatrogénique et de justifier encore plus la prescription de certains médicaments, notamment pour les personnes présentant des facteurs de risques vis-à-vis de certaines pathologies comme le diabète et les maladies cardiovasculaires.

II.3.3.5. Effets de l'alcool

La consommation chronique d'alcool chez l'Homme induit une dysbiose intestinale, caractérisée par une augmentation du phylum Proteobacteria et une diminution du phylum Bacteroidetes, en lien avec l'inflammation et l'hyperperméabilité intestinale. La finalité pathologique alcoolique reste dépendante de la tolérance hépatique de base de l'individu par rapport à la consommation d'alcool. Une consommation excessive d'alcool aurait un effet dysbiotique plus ou moins délétère pour le foie de l'hôte en fonction du microbiote intestinal de départ. (49)

II.3.3.6. Effets du tabac

Le tabagisme a un impact sur l'évolution des MICI : c'est un facteur aggravant pour la maladie de Crohn et, à l'inverse, c'est un facteur protecteur dans la rectocolite hémorragique. On sait donc que le tabac possède un lien pathogénique vis-à-vis du microbiote intestinal. (49)

De plus, on sait que l'arrêt du tabac entraîne inéluctablement une prise de poids d'environ 3 à 4kg en moyenne et que le microbiote intestinal est largement impliqué dans l'obésité. Le tabac aurait ainsi un rôle central dans cette prise de poids et plus spécifiquement via la dysbiose induite. Plus précisément, l'arrêt du tabac chez les fumeurs consommant plus de 10 cigarettes par jour, augmentent les phyla Firmicutes et Actinobacteria et diminue les phyla Proteobacteria et Bacteroidetes, parallèlement à une prise de poids. La dysbiose retrouvée après l'arrêt du tabac est similaire à celle retrouvée chez le sujet obèse. (49)

II.3.3.7. Effets du sommeil

Bien dormir contribue également à la santé intestinale. Une privation du sommeil entrainerait une augmentation du ratio Firmicutes/Bacteroidetes en lien avec une augmentation de l'insulinorésistance. Un sommeil de mauvaise qualité, via l'inflammation et l'insulinorésistance induites, faciliterait la prolifération d'espèces bactériennes reconnues pour impacter le métabolisme et *in fine* favoriserait la survenue de pathologies comme l'obésité et le diabète de type II. A contrario, un sommeil de qualité permettrait d'amplifier l'abondance de *Akkermansia muciniphila*, une bactérie bénéfique pour la gestion du poids. (49)

Pour conclure, bien construire son microbiote intestinal est un long périple qui nécessite plusieurs exigences. Effectivement, il faut une « mise en route » initiée à la naissance et modulée par des influences génétiques et épigénétiques. Le futur adulte devra opter assez tôt pour l'exercice physique régulier, en essayant de rechercher un bon état métabolique dicté en grande partie par une alimentation de qualité et un bon sommeil, tout en évitant autant que possible de prendre des médicaments, et en buvant de l'alcool le cas échéant avec modération, et sans fumer. Réussir à allier toutes ces notions reste assez compliqué avec nos modes de vie occidentalisés. (49)

De même, optimiser la résilience bactérienne et ainsi se rapprocher du « groupe fécal » d'origine (entérotype) après une perturbation environnementale telle qu'une antibiothérapie, voire une alimentation déséquilibrée sur le long terme, font partie prenante de la réflexion à avoir. (49)

Finalement, la construction de la microflore bactérienne intestinale est dictée par une myriade de paramètres qui, additionnés les uns aux autres, impactent significativement la qualité de ce micro-monde, si important pour la santé d'un individu. (49)

II.3.4. Les différentes pathologies liées à l'état dysbiotique intestinal

De par ses différentes fonctions, détaillées plus haut, on comprend facilement que lors d'une dysbiose intestinale, le microbiote intestinal contribue à l'installation de certaines pathologies, telles que les affections digestives, métaboliques, immunitaires et neurologiques essentiellement. Le premier élément altéré lors d'une dysbiose est la perméabilité de la barrière épithéliale de la muqueuse intestinale.

II.3.4.1. Hyperperméabilité intestinale

La barrière épithéliale intestinale composée d'un alignement serré d'entérocytes est amenée à perdre son étanchéité physiologique. La déconnexion des jonctions serrées via un agent infectieux ou toxique, voire mécanique à cause d'une activité physique trop intense, entrainera une hyperperméabilité de la membrane, augmentant de ce fait l'absorption paracellulaire passive intestinale. Cette porosité initiée par le déséquilibre entre la tolérance et la réponse immunitaire, est retrouvée dans de nombreuses pathologies majoritairement auto-immunes et dans plusieurs intolérances alimentaires telles que le gluten, le lait de vache ou les aliments fermentescibles. Effectivement, cette ouverture paracellulaire autorise certaines macromolécules alimentaires à diffuser dans la circulation sanguine et déclencher une réponse immunitaire de défense délétère pour l'organisme. Cette défense reste tout de même dépendante des susceptibilités génétiques individuelles. (54)

L'hyperperméabilité intestinale (HPI) ou « leaky gut syndrome » est impliquée dans de multiples pathologies : les MICI, la maladie cœliaque, le syndrome du côlon irritable (SCI), les pathologies rhumatismales inflammatoires chroniques, les diabètes (types I et II), l'obésité, l'asthme, les neuropathologies, les intolérances alimentaires en lien avec l'eczéma et l'urticaire, et les allergies alimentaires via un cofacteur environnemental. (54)

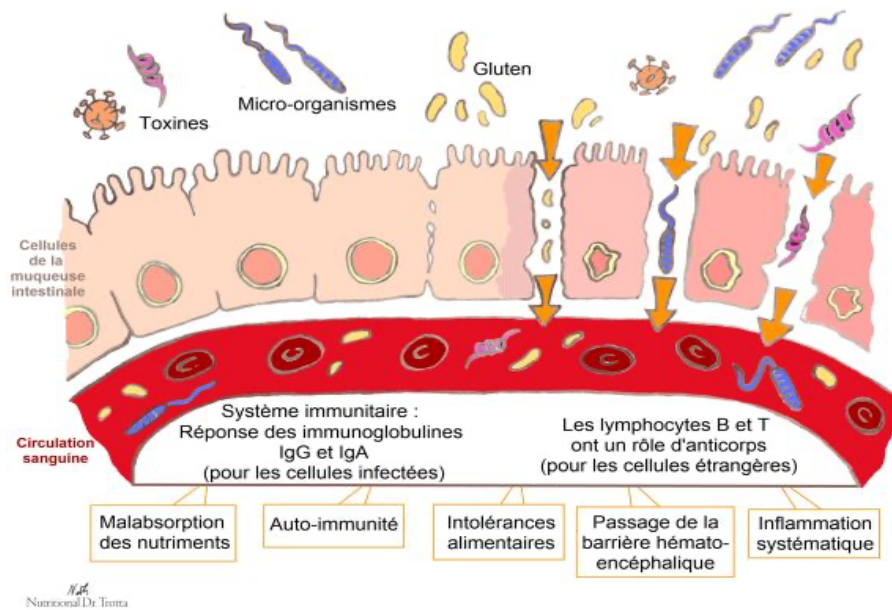


Figure 24 : L'hyperperméabilité intestinale et ses conséquences sur la santé

Source : <https://www.dr-trotta.fr/les-infections-urinaires-a-repetition-la-solution-naturelle.html>

- **Comment diagnostiquer l'HPI ? (54)**

Le diagnostic médical est relativement simple à réaliser. Il faut utiliser le test du lactulose/mannitol qui permet d'évaluer l'accroissement de la perméabilité intestinale. C'est l'ingestion de ces deux oligosaccharides non métabolisés par l'Homme et éliminés par les urines qui éclaire sur la porosité de l'intestin. Le mannitol reflète la capacité d'absorption des entérocytes vis-à-vis des petites molécules (voie transcellulaire) alors que le lactulose reflète le passage des grosses molécules (voie paracellulaire), et ainsi la perméabilité intestinale. Une augmentation du rapport lactulose/mannitol objective cette HPI. Le test est à réaliser le matin à jeun.

On peut également utiliser des marqueurs biologiques spécifiques (zonuline, alpha1-antitrypsine sanguins ou la calprotectine fécale) pour évaluer l'impact d'une agression épithéliale et, *in fine*, la porosité de l'intestin.

- **Comment « réparer » la muqueuse intestinale lésée par une approche nutrithérapeutique ? (54)**

Les approches micronutritionnelle et nutrithérapeutique sont à privilégier afin de garantir une eubiose et une perméabilité intestinale maximales.

Une hygiène de vie évitant certains agresseurs du tractus intestinal, tels que l'alcool, le stress, la pollution, la médication inappropriée et les édulcorants. Une alimentation saine et idéalement native, c'est-à-dire peu ou pas transformée en optimisant les apports en : vitamine D (foie de morue, ensoleillement), vitamine A (bêta-carotènes, jus de carotte), omégas 3 à longues chaînes (petits poissons gras : sardines, anchois, maquereaux), zinc (huitres, lentilles), sélénium (moules, huitres, cèpes, thé vert). Une consommation d'aliments riches en citrulline est à privilégier ; la citrulline est le précurseur de l'arginine (contenue dans la pastèque) qui se transformera en monoxyde d'azote (NO) dans le circuit digestif. Une consommation de fruits bio est également à privilégier car riche en polyphénols (fraises, pommes, noix) aboutissant à une action anti-oxydante. La consommation de curcumine

associée raisonnablement à du poivre ou du piment permet d'avoir une action anti-inflammatoire. Au niveau micronutritionnel, on pourra apporter de la glutamine. C'est un acide aminé que l'on retrouve dans l'alimentation et qui est l'un des constituants des jonctions serrées de l'épithélium intestinal. C'est également un substrat énergétique des entérocytes et des cellules immunitaires. Il faut toutefois se méfier de la glutamine puisqu'il serait également le substrat préférentiel de certaines cellules cancéreuses, contre-indiquant son utilisation en présence de cancers, notamment ceux de l'intestin et des ovaires. Par mesure de précaution, on évitera de le donner à des personnes souffrant d'un cancer quelconque. Lorsque la rémission est complète et avérée, on pourra le conseiller, afin de réparer les lésions entérocytaires dues aux traitements. On pourra compléter l'organisme en arginine ou plutôt en citrulline, son précurseur plus efficace pour apporter de l'arginine. On recherche l'effet vasodilatateur et anti-oxydant en apportant cette molécule. Le zinc est un oligo-élément important pour la maturité intestinale et participe à la restauration de l'intégrité de la muqueuse. Il est cependant à éviter en présence d'une infection bactérienne. Et bien sûr, des probiotiques tels que *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus fermentum* et *Lactobacillus rhamnosus* GG pourront être apportés avec modération et réflexion.

En conclusion, l'intégrité de la muqueuse intestinale est grandement importante puisque c'est l'HPI qui est souvent à l'origine d'une réponse immunitaire désorganisée et d'une inflammation à bas bruit, ce qui engendre par la suite un cercle vicieux et une inflammation chronique. La suite logique est l'apparition de pathologies plus inquiétantes, telles que maladies auto-immunes, des neuropathologies, des maladies métaboliques, voire même des cancers. L'HPI est clairement l'un des points clés de cette pathogénèse.

II.3.4.2. Pathologies digestives

Parmi les différentes pathologies digestives, le rôle du microbiote intestinal a été étudié dans le syndrome de l'intestin irritable. Le SII, également appelé colopathie fonctionnelle, est une pathologie digestive chronique associant douleurs abdominales et des troubles du transit comme des épisodes de diarrhées ou de constipation, voire l'alternance des deux. Le SII touche 10% de la population française et est une pathologie fonctionnelle, ce qui signifie qu'aucune anomalie des organes ni de la muqueuse intestinale n'est retrouvée. Les symptômes du SII sont bénins mais ils peuvent altérer la qualité de vie de manière très importante, que ce soit l'alimentation, le sommeil, l'image de soi, la vie en société, professionnelle et sexuelle. La présence de comorbidités non digestives associées au SII (fibromyalgie, cystite, fatigue chronique, céphalées, bouffées de chaleur) ou digestives comme la dyspepsie peuvent également orienter ce diagnostic. (63)(64)

La théorie de l'hyperperméabilité intestinale, décrite chez 50% des patients, permet le passage de fragments bactériens ce qui provoquerait des réactions inflammatoires, certes minimales mais chroniques, rendant l'intestin hypersensible. En plus de cette sensibilité intestinale s'ajoutent des anomalies de mécanismes de contrôle de la douleur viscérale au niveau du système nerveux central ainsi qu'une dysbiose du microbiote intestinal. Il s'est avéré que l'anxiété, le stress ou une exposition à des événements stressants peuvent déclencher le SII ou accentuer les symptômes. (63)(64)

Pour la prise en charge de cette maladie, la relation patient-médecin est essentielle pour limiter le nomadisme médical qui est fréquent. Il faut réussir à donner le bon diagnostic au patient, lui expliquer la réalité de cette maladie malgré l'absence d'anomalie organique et avoir une écoute attentive et empathique afin de rassurer le patient sur la bénignité de sa maladie. Il faut

également tenir compte de l'altération de la qualité de vie qui est très souvent majeure mais sous-estimée, à l'origine de coûts importants directs (consultations, examens) et indirects tels qu'un arrêt de travail, une moins bonne productivité au travail. Il est relativement fréquent de retrouver des patients à l'officine nous expliquant leurs problèmes avec un dégoût de la prise en charge médicale à cause d'une incompréhension totale des médecins vis-à-vis de leurs symptômes et de leurs qualités de vie réellement impactées négativement. (63)(64)

Les traitements médicamenteux de première intention comprennent les antispasmodiques, les laxatifs et les anti-diarrhéiques selon le type de trouble du transit. Une façon de traiter les symptômes mais pas la cause. En deuxième intention, on retrouve des antidépresseurs pour les formes douloureuses ou des probiotiques. L'efficacité des probiotiques dépend de la souche, de la dose et de la forme utilisée ainsi que des symptômes du patient. Les traitements non-médicamenteux reposent sur des traitements alternatifs comme l'hypnose, l'acupuncture et les thérapies cognitivo-comportementales. Pour ce qui est de l'alimentation, les patients présentant un SII arrivent à savoir au bout d'un certain temps, quels sont les aliments qui tolèrent le moins bien et peuvent l'adapter en fonction de cela. Les régimes sans aliments fermentescibles sont également proposés car ils permettent de diminuer les phénomènes de fermentation, mais ils sont compliqués à suivre sur le long terme. Alors, on comprend qu'il n'y a pas d'intérêt à augmenter la consommation de fibres puisque celles-ci majorent les symptômes. (63)(64)

II.3.4.3. Pathologies cardiométaboliques

Comme nous l'avons vu précédemment, la dysbiose intestinale pourrait intervenir dans l'apparition de pathologies métaboliques et leurs complications. Elles concernent l'obésité définie par une « accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle », ainsi que le diabète de type II souvent associé à l'obésité, caractérisé par une « hyperglycémie due à un défaut de sécrétion d'insuline par l'organisme et une insulino-résistance », et enfin des troubles cardiovasculaires. (49)

L'obésité est une maladie multifactorielle avec une étiologie particulièrement complexe. L'implication du microbiote intestinal dans la prise de poids, et secondairement dans l'obésité, incluant les complications métaboliques associées, a été mis en évidence au début des années 2000. Pour l'anecdote, une jeune femme de 32 ans infectée par *Clostridium difficile*, est devenue obèse après avoir bénéficié du don fécal de sa sœur en surpoids. Selon les spécialistes, certaines bactéries protégeraient ou favoriseraient l'hôte hôte du risque de devenir obèse. L'effet « obésogène » ou « obésolytique » d'une bactérie s'explique par sa capacité à produire des AGCC, voire plus spécifiquement à libérer préférentiellement un type particulier d'AGCC tels que le butyrate, l'acétate ou le propionate, objectivant un effet métabolique protecteur pour l'hôte (satiété, sensibilité à l'insuline). L'orientation métabolique bactérienne vis-à-vis de l'obésité dépend également de leur activité hydrolase biliaire. Enfin, l'absorption intestinale des nutriments et la production des hormones impliquées dans la prise alimentaire (ghréline, GLP-1, leptine), dépendent des souches bactériennes constituant le microbiote intestinal. (49) En outre, c'est ce qu'à développer le laboratoire BIOCDEX pour réguler l'appétit, au travers d'une souche bactérienne, *Hafnia alvei*, une entérobactérie.

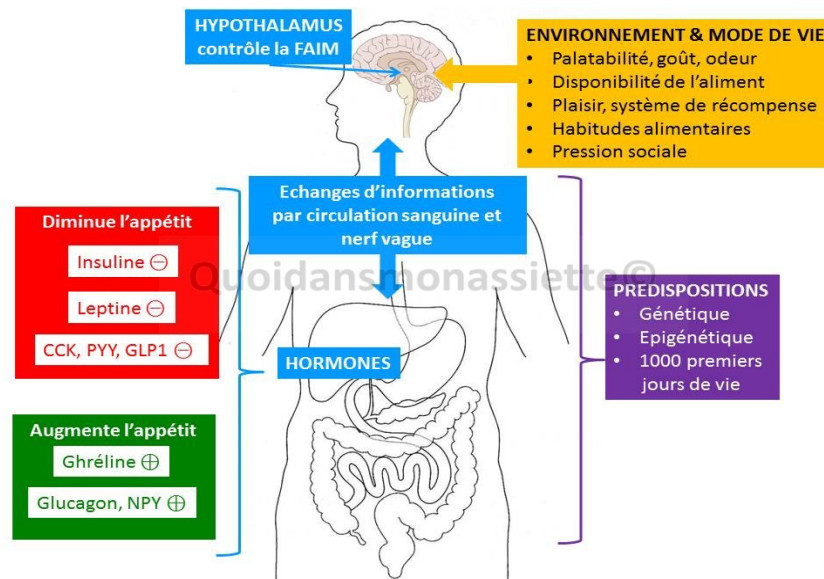


Figure 25 : Régulation de l'appétit par différentes hormones via l'axe intestin-cerveau

Source : <https://quoidansmonassiette.fr/d-ou-viennent-faim-satiete-appetit-comportement/>

La régulation de la balance énergétique met en relation plusieurs signaux de nature hormonale (ghréline, insuline) avec le système nerveux central, via une communication par la circulation sanguine et le nerf vague. Le noyau arqué de l'hypothalamus (ARC) possède les neurones à NPY et AgRP et les neurones à POMC qui sont considérés comme de premier ordre dans le processus de la satiété. En effet, en dehors des repas, la production de la ghréline par les cellules de l'estomac active les neurones NPY et/ou AgRP ce qui conduit à un message orexigène. Lors de l'ingestion d'aliments, une croissance exponentielle des bactéries intestinales se produit (20 minutes) libérant des protéines bactériennes parmi lesquelles se trouve la ClpB, sécrétée par les entérobactéries. La protéine franchit ensuite la barrière intestinale et stimule la sécrétion des hormones de satiété PYY et GLP1 par les cellules entéro-endocrines grâce au mimétisme moléculaire avec le neuropeptide anorexigène alpha-MSH. L'hormone GLP1 stimule la sécrétion d'insuline par le pancréas et celle-ci inhibe la production de ghréline et donc les signaux orexigènes provenant des neurones NPY et AgRP. Le PYY inhibe directement les neurones NPY et AgRP et donc les voies orexigènes. Enfin, le ClpB atteint l'hypothalamus directement par la circulation sanguine et active les voies anorexigènes grâce aux POMC. Ce n'est évidemment pas les seules voies permettant de réguler la satiété dans l'organisme : des prédispositions génétiques ainsi que le mode de vie et l'environnement jouent des rôles importants dans cette régulation. (65)(66)

Au-delà de la problématique initiale, l'obésité est considérée comme un facteur de risque de nombreuses pathologies chroniques telles que le diabète de type II, l'hypertension artérielle, la stéatose non-alcoolique, les maladies cardiovasculaires et les cancers du sein et du côlon. (49)

Alors, le projet européen Metacardis lancé en 2012, étudie le rôle potentiel du microbiote intestinal dans le développement de maladies cardiométaboliques. Les équipes de Karine Clément (unité 1269 Inserm/Sorbonne Université, Nutriomique et service nutrition) ont analysé le microbiote intestinal de 900 personnes, obèses ou non (IMC compris entre 18 et 73). Cela a permis de montrer une association entre la prévalence des *Bacteroides* dans le microbiote intestinal, l'IMC des personnes étudiées et l'inflammation systémique de leur organisme :

seulement 4% des personnes non obèses et en surpoids étaient porteuses de ces bactéries, alors que ce pourcentage est monté à 17,7% chez celles atteintes d'obésité. Et plus les bactéries étaient nombreuses, plus l'inflammation systémique était importante. (67) L'approche la plus accessible et la plus reconnue pour traiter et prévenir les maladies cardiovasculaires, est la gestion et la prévention des maladies chroniques telles que l'hypertension artérielle, l'obésité et le diabète.

II.3.4.4. Pathologies de l'immunité

Comme nous l'avons vu, le système immunitaire et le microbiote intestinal sont étroitement liés. Les maladies auto-immunes sont des pathologies consécutives à une dérégulation du système immunitaire, correspondant à une rupture de la tolérance du soi. Le système immunitaire se retrouve en hyperactivité et ces mécanismes s'accompagnent de manifestations diverses. Plusieurs facteurs sont à l'origine des maladies auto-immunes, avec notamment des composantes génétique et environnementale. 70% du système immunitaire et de ses composants se trouve dans l'intestin, on comprend alors facilement l'implication du microbiote intestinal dans les pathologies en lien avec l'immunité. (49)

- **Maladies digestives**

Les MICI sont étroitement liées à une activation inappropriée du système immunitaire. Au-delà des prédispositions génétiques avec plus de 150 gènes, des facteurs hygiéno-nutritionnels sont impliqués dans le fonctionnement du microbiote intestinal et des réponses biologiques induites. Les personnes touchées par la maladie de Crohn (MC) ont un microbiote intestinal moins diversifié avec une dysbiose caractérisée par une augmentation des bactéries appartenant à la famille des Enterobacteriaceae, et une diminution des genres *Roseburia*, *Bifidobacterium* et *Clostridium*. La résultante microbienne se distingue par un accroissement de la réponse pro-inflammatoire en lien avec une diminution de la production des AGCC, couplée à une augmentation de la libération des LPS (endotoxines synthétisées par les bactéries Gram négatif). Par ailleurs, l'hyperperméabilité est accrue chez les personnes atteintes de MC, ce qui rejoint l'étiopathogénie des maladies inflammatoires. La réponse inflammatoire retrouvée dans la MC est dictée par une augmentation des voies lymphocytaires Th1 et Th17, communément retrouvée dans les maladies auto-immunes. (49)

De même, la rectocolite hémorragique (RCH) est une MICI mais son inflammation est présente uniquement sur le côlon (du caecum au rectum) alors que pour la MC, elle est présente de l'intestin grêle jusqu'au côlon. La dysbiose de la RCH est différente de celle de la MC et moins marquée. Il y aurait une augmentation de *Clostridium perfringens* et une diminution de *Fusicatenibacter saccharivorans*, une bactérie induisant la libération de l'interleukine 10, reconnue pour activer la voie Treg qui réprime la réponse immunitaire. (49)

Corriger la porosité des personnes touchées par une MICI est incontournable. L'utilisation des probiotiques dans le traitement des MICI paraît naturel, mais la réalité est beaucoup moins évidente. L'effet thérapeutique attribué aux probiotiques est effectif seulement pour la RCH dans la prévention des crises inflammatoires. Parmi les probiotiques intéressants à proposer, on retrouve les souches *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* et *Bifidobacterium breve*. Pour la MC, on pourrait utiliser *Faecalibacterium prausnitzii* comme probiotique, et ainsi bénéficier de ses propriétés anti-inflammatoires intestinales ciblées sur la diminution des voies Th1 et Th17. (49)

- **Maladies cutanées**

Le microbiote intestinal semble jouer un rôle actif dans la pathogénèse de diverses maladies cutanées comme le psoriasis ou encore la dermatite atopique. En effet, les personnes atteintes de MICI peuvent souffrir d'ulcères cutanés ou encore de psoriasis, tandis que celles souffrant de maladie cœliaque peuvent avoir une dermatite. Le microbiote intestinal pourrait influencer la composition du microbiote cutané. Les AGCC seraient impliqués : ils modifieraient la prédominance de certains micro-organismes au niveau de la peau. Les enfants qui souffrent de dermatite atopique semblent également souffrir de dysbiose intestinale. Or, quand la barrière intestinale est lésée, la pénétration d'antigènes alimentaires, de toxines bactériennes ou de pathogènes augmente. Les mécanismes par lesquels le microbiote intestinal agit sur le microbiote cutané mettent en jeu l'effet modulateur des micro-organismes intestinaux sur l'immunité systémique. Par exemple, les AGCC exercent des effets anti-inflammatoires locaux et distants. A l'inverse, les bactéries filamenteuses favorisent l'accumulation de cellules pro-inflammatoires Th17 et Th1. (68)

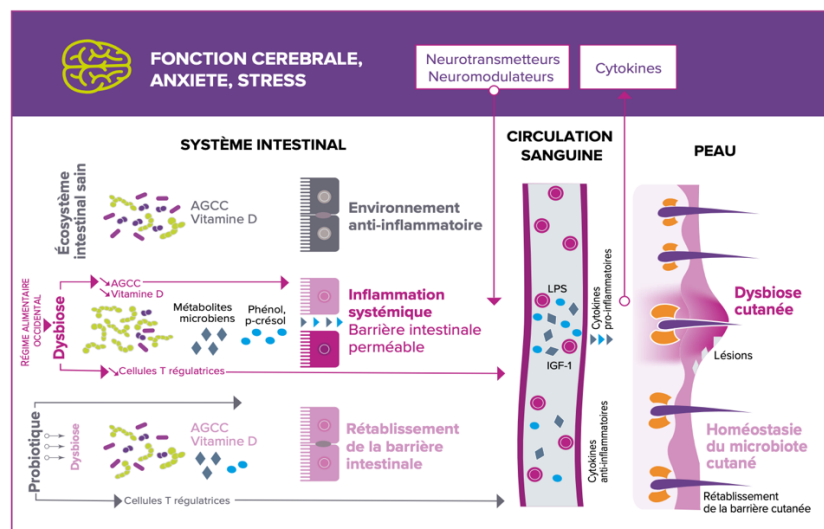


Figure 26 : Lien entre l'intestin, le cerveau et la peau

Source : <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro/services/publications/dossiers-thematiques/un-axe-intestin-cerveau-peau>

La dysbiose intestinale rendrait la barrière intestinale plus perméable à des cytokines pro-inflammatoires qui, via la circulation sanguine, participeraient à une dysbiose cutanée. (68)

D'autres mécanismes sont évoqués dans le psoriasis : les espèces *Faecalibacterium prausnitzii* et *Akkermansia muciniphila* jugées protectrices vis-à-vis de l'intégrité intestinale sont diminuées dans le psoriasis. (68)

- **Maladies articulaires**

Une équipe de recherche Inserm a travaillé sur le lien entre la composition du microbiote intestinal et la survenue de maladies articulaires inflammatoires, particulièrement sur celles des spondyloarthrites. Les spondylarthrites (SpA) désignent un groupe de maladies articulaires inflammatoires chroniques caractérisées par une inflammation des articulations de la colonne vertébrale et du bassin. Parmi les SpA, on retrouve la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme lié au psoriasis, les rhumatismes liés aux MICI ainsi que les arthrites

réactionnelles. Le rôle du gène HLA-B27 est déjà bien connu dans le déclenchement de ces maladies. L'équipe a constaté un déséquilibre du microbiote intestinal chez les patients souffrant de ces SpA, caractérisé par une présence importante de la bactérie *Ruminococcus gnavus* dans les selles. Cette bactérie dégrade le mucus intestinal qui protège l'épithélium intestinal et engendre alors une inflammation quand elle est présente en trop grande quantité. Cela favoriserait une hyperperméabilité intestinale qui favoriserait le passage de débris microbien ensuite véhiculés jusqu'aux articulations. En outre, il y a 20 fois plus de MICI chez les patients atteints de SpA que dans la population générale. Une raréfaction de la diversité microbienne est également observée dans le cas des SpA et de la polyarthrite rhumatoïde. (69) (70)

- **Maladies neurologiques**

Il est possible d'évoquer la sclérose en plaques dans les maladies neurodégénératives impliquant le système immunitaire. Cette pathologie chronique auto-immune est caractérisée par une démyélinisation des fibres nerveuses, qui induit en situation prolongée, des dommages axonaux. La sclérose en plaques touche le cerveau, la moelle épinière et les nerfs optiques et évolue par poussées inflammatoires. C'est une maladie très complexe dans laquelle interviennent des facteurs génétiques et environnementaux incluant les altérations du microbiote intestinal. La surexpression des voies lymphocytaires Th1 et Th17 des maladies auto-immunes n'échappe pas à la sclérose en plaques. Selon une étude récente, les personnes atteintes de cette maladie auraient une plus forte abondance des genres *Methanobrevibacter* et *Akkermansia* et une pénurie du genre *Butyricimonas*, producteur de butyrate, en lien avec l'expression des gènes impliqués dans la régulation des voies lymphocytaires. Par ailleurs, en période de crise, les malades présenteraient une augmentation du phylum Firmicutes et seraient exempt du genre *Fusobacteria*. On observerait également une forte augmentation de la famille des Enterobacteriaceae (surtout *E.coli*), et plus globalement une diminution de l'abondance bactérienne intestinale. De plus, l'hyperperméabilité intestinale semble être impliquée étiologiquement dans la maladie et dans la récurrence des crises inflammatoires. Donc, il semble irréfutable que l'altération du microbiote et particulièrement l'inflammation dictée par une porosité intestinale accrue soient associées aux caractéristiques évolutives de la sclérose en plaques, incluant les notions de gravité et de rechutes. Cependant, établir une relation de cause à effet entre l'état dysbiotique du microbiote intestinal et l'apparition de la maladie est prétentieux. Il paraît évident que le microbiote intestinal joue un rôle, mais seulement quand la maladie est installée. (49)

- **Maladies allergiques**

La réaction pathologique de défense d'une allergie se caractérise par un dysfonctionnement du système immunitaire entraînant une réponse excessive néfaste pour l'organisme face à un antigène étranger inoffensif : on parle d'allergène et de trophallergène quand ce dernier est d'origine alimentaire. Le lien entre l'allergie et le microbiote intestinal dysbiotique se réfère à la rupture de l'équilibre immunitaire caractérisé par une orientation lymphocytaire inappropriée (polarité Th2) : il en résulte une perte de la tolérance immunitaire synonyme de réponse inflammatoire aiguë. (49)

On sait aujourd'hui qu'une diminution de la diversité bactérienne du microbiote intestinal pendant les périodes précoces du développement (entre 1 mois et 1 an) est associée à une augmentation du risque de sensibilisation allergique. Cela renforce incontestablement la théorie hygiéniste basée sur l'augmentation du niveau d'hygiène de la population, induisant une diminution des contacts avec des substances microbiennes au cours de l'enfance. Selon

les spécialistes, ces conditions d'hygiène exagérées exposerait l'enfant trop propre à un manque de stimulation des lymphocytes Th1, couplée à une incapacité à contrebalancer l'expansion des lymphocytes Th2. (49)

Alors, il existe des conditions dysbiotiques spécifiques qui initient la maladie allergique et qui pourraient, à l'avenir, servir de biomarqueurs fécaux de cette pathologie. Les bactéries du microbiote intestinal produisent des métabolites spécifiques capables de prévenir ou non la réaction allergique. En effet, la production d'AGCC et plus spécifiquement le propionate agirait en abaissant dans la gestion des allergies : ils activeraient la voie lymphocytaire Treg, reconnues pour réprimer la réponse immunitaire en abaissant directement la voie lymphocytaire Th2. (49)

Finalement, l'implication de la porosité intestinale dans l'allergie est avérée, mais elle semble plus décisive dans les allergies alimentaires. L'hyperperméabilité intestinale permet le passage de peptides et de protéines alimentaires à travers la muqueuse entérocytaire, ce qui va entraîner une réponse du système immunitaire. (49)

II.3.4.5. Pathologies respiratoires

Des déséquilibres du microbiote intestinal ont été mis en cause dans les dysfonctionnements respiratoires comme l'asthme. Effectivement, des différences dans la composition du microbiote intestinal ont été observées entre des enfants asthmatiques et des enfants non-asthmatiques. Cette relation suggère un rôle du microbiote intestinal dans la survenue de l'asthme. (71)

De plus, lors d'une dysbiose, les fonctions protectrices ainsi que immunitaires du microbiote se trouvent altérées et moins efficaces. Cela permet alors aux virus et aux bactéries responsables d'infections respiratoires de s'installer et de proliférer. C'est le cas, notamment, du SARS-CoV-2, où l'intestin constitue l'un des principaux organes cibles et une voie potentielle de dissémination. L'infection déclenche une réaction inflammatoire intestinale, mise en évidence par des taux fécaux élevés de la calprotectine, un biomarqueur intestinal. Plus précisément, le SARS-CoV-2 infecte les cellules en se liant au récepteur ACE2 notamment, qui est fortement exprimé dans le tissu pulmonaire, mais également au niveau du cœur, du foie et de l'intestin. Ainsi, le système digestif pourrait être une voie d'entrée du virus via les aliments contaminés. De plus, de l'ADN viral est présent dans les selles d'un patient Covid, même en l'absence de virus dans les voies respiratoires. Donc, le virus semble capable de se répliquer dans le tube digestif. Globalement, il a été montré que les patients Covid-19 présentent une dysbiose intestinale avec une perte de diversité et d'abondance bactérienne. Or, le microbiote intestinal peut stimuler à distance la réponse de l'hôte aux infections virales respiratoires et inversement, la dysbiose peut aggraver l'issue de la maladie. Le rôle du microbiote intestinal dans les infections à coronavirus reste à définir et cela pourrait être à l'avenir une stratégie thérapeutique. (72)

II.3.4.6. Pathologies neurologiques et psychiatriques

Une modification négative du microbiote intestinal semble altérer inéluctablement le dialogue intestin-cerveau et peut avoir des conséquences délétères pour l'organisme, et *in fine* être impliquée dans la survenue de plusieurs pathologies neuropsychiatriques (anxiété, dépression, autisme, schizophrénie) et neuro-dégénératives (maladie de Parkinson et d'Alzheimer). De nombreuses études apportent des preuves irréfutables de l'importance et de l'implication du microbiote intestinal. (49)

- **Autisme**

Cette pathologie correspondant à un trouble du développement précoce dure toute la vie d'un individu. Elle a une origine génétique et environnementale suggérant l'implication du microbiote intestinal. Les enfants touchés par l'autisme présentent une hyperperméabilité intestinale, un état inflammatoire et une dysbiose intestinale : cela explique en partie, les troubles gastro-intestinaux (constipation, diarrhée, douleurs) ressentis par ces derniers. Les récentes études ont montré des taux de *Bifidobacterium* et Firmicutes bas et des taux de *Lactobacillus*, *Clostridium* et Bacteroidetes plus élevés. Le genre *Clostridium* serait plus impliqué et lors d'une antibiothérapie ciblée contre celui-ci, sa diminution améliorerait la clinique des enfants autistes. (49)

- **Schizophrénie**

Cette psychose est caractérisée par une désintégration de la personnalité avec une prédisposition génétique. Sa survenue est sous l'influence de facteurs environnementaux, incluant le microbiote intestinal. L'impact inflammatoire associé à un dysfonctionnement immunitaire semble être la cause de la maladie. La schizophrénie est dictée par la perte de l'homéostasie immunitaire intestinale via l'activation de récepteurs spécifiques (Toll-like) par les endotoxines bactériennes telles que les lipopolysaccharides (LPS). Le taux de *Lactobacillus* est augmenté chez les schizophrènes : cette augmentation est corrélée à la sévérité des symptômes. (49)

- **Anxiété et dépression**

Ces deux pathologies semblent être parfois « banalisées », mais elles peuvent cependant apparaître à tout âge, y compris dans l'enfance. Les troubles anxieux peuvent conduire un individu à faire une dépression. Alors, il existe des passerelles potentielles entre ces deux affections. D'une façon générale, il existe une susceptibilité individuelle, dictée en partie par la génétique, elle-même sous l'influence de facteurs environnementaux, incluant le microbiote intestinal. (49)

Chez l'animal, la transplantation fécale de personnes déprimées à des rats appauvris en microbiote a induit des caractéristiques comportementales et physiologiques de la dépression chez les rongeurs receveurs, et des comportements anxieux. Ainsi, les personnes présentant une dépression majeure présenteraient une augmentation des phyla Bacteroidetes et Actinobacteria. De plus, il existerait une hyperperméabilité intestinale. En outre, l'incidence accrue de l'anxiété et de la dépression chez les personnes souffrant de MICI corrobore l'implication de la communication intestin-cerveau. Les hormones comme l'adrénaline, la noradrénaline et le cortisol ainsi que les neurotransmetteurs tels que la sérotonine et le GABA ont une action sur le stress, l'anxiété et la dépression. L'utilisation de probiotiques dans la gestion de l'anxiété et de la dépression paraît logique. (49)

- **Maladie d'Alzheimer**

C'est la pathologie neurodégénérative cérébrale la plus fréquente : c'est une perte progressive et irréversible des fonctions mentales (cognitives et intellectuelles), et plus spécifiquement de la mémoire. La maladie d'Alzheimer est une pathologie multifactorielle dont l'apparition s'objective entre un terrain génétique et des facteurs de risque : âge, genre féminin, diabète, surpoids et obésité, hypertension artérielle, dyslipidémie, sédentarité, troubles du sommeil... Des facteurs environnementaux jouent également un rôle : pollution, pesticides, métaux lourds, alimentation et dysbiose du microbiote intestinal. A ce jour, l'étiologie n'est pas connue.

Cependant, avant l'apparition des signes cliniques, les neurones cérébraux sont affectés par des lésions associées à des dépôts anormaux de protéines. On parle de plaques amyloïdes (accumulation de la protéine bêta-amyloïde) entre les neurones et de dégénérescence neurofibrillaire à l'intérieur des neurones (accumulation de la protéine Tau). (49)

L'apparition d'une inflammation chronique intestinale initie et/ou aggrave le déclin cognitif des personnes touchées par la maladie. De plus, la dysbiose intestinale chez les personnes Alzheimer est caractérisée par une augmentation de bactéries pro-inflammatoires telles que *E.coli*. Ces dernières libèrent des cytokines dans l'intestin qui passent ensuite dans la circulation générale pour atteindre le cerveau pour le neuro-dégénérer. Les espèces *Bacteroides fragilis* et *Eubacterium rectale* libérant l'interleukine 10 (IL10) anti-inflammatoire sont anormalement abaissées. De plus, *E.coli* et *Bacillus subtilis* sont capables de synthétiser directement la protéine bêta-amyloïde dans les intestins. Cette protéine traverse ensuite la barrière intestinale puis la barrière hémato-encéphalique, s'accumulant ainsi dans le tissu cérébral. (49)

- **Maladie de Parkinson**

C'est la seconde pathologie neurodégénérative cérébrale la plus fréquente. Cette pathologie correspond à la perte progressive et irréversible des neurones dopaminergiques fabriqués dans la zone spécifique du cerveau (substance noire chargée de coordonner la réponse motrice). Cela aboutit à l'accumulation d'une protéine spécifique : l'alpha-synucléine. L'étiologie de la maladie est multifactorielle et l'influence des facteurs environnementaux semble déterminante dans l'apparition de la maladie de Parkinson. (49)

La synthèse de la dopamine dans le cerveau est induite par des enzymes produisant de la dopamine, dont la synthèse ou l'inhibition est contrôlée par le microbiote intestinal, en partie, via l'axe intestin-cerveau. De plus, on retrouve un dépôt d'alpha-synucléine dans le côlon chez les personnes touchées par la maladie de Parkinson en lien avec la neurodégénérescence du système nerveux entérique. Celle-ci est majorée par l'immuno-inflammation entretenue par l'augmentation de la perméabilité intestinale. L'alpha-synucléine intestinale peut se propager jusqu'au cerveau via l'intermédiaire du nerf vague. (49)

Plus concrètement, une dysbiose inflammatoire, caractérisée par de faibles taux de butyrate aux propriétés anti-inflammatoires, a été rapportée chez des patients atteints de maladie de Parkinson. On retrouverait de plus faibles concentrations d'AGCC chez ces patients, reconnus pour leurs propriétés neuro-actives et immuno-modulatrices. Par ailleurs, l'efficacité de la filtration de la BHE semble être sous l'égide de la qualité du microbiote intestinal : cette filtration permet de réduire le passage de molécules neurotoxiques comme par exemple l'alpha-synucléine. (49)

Finalement, certains genres bactériens plus ou moins présents dans le microbiote intestinal des individus, semblent réduire l'efficacité de la L-Dopa qui est le médicament de référence dans la maladie de Parkinson. Ce constat souligne l'implication du microbiote intestinal dans la divergence de la réponse pharmacologique des traitements médicamenteux et ainsi l'émergence de « nouvelles médecines » telle que la pharmacomicrobiomique (cf partie III). (49)

II.3.4.7. Pathologies cancéreuses

L'implication du microbiote intestinal en oncologie semble effective, avec notamment le rôle de certaines bactéries mis en avant. Aujourd'hui, il est estimé qu'environ 20% des cancers sont corrélés à un microbiote intestinal bactérien pathogène. (49)

Dans le cancer colorectal, on retrouve une dysbiose cancérogène, avec une abondance des espèces telles que *Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis* et *Enterococcus faecalis*. Plus exactement, l'inflammation induite par ces bactéries facilite la prolifération cellulaire et fournit un écosystème particulier permettant aux cellules hôtes de modifier la dynamique des cellules souches et de produire de métabolites secondaires. Par exemple, la colibactine est une molécule génotoxique qui entraîne des cassures de l'ADN dans les cellules à l'origine des cancers colorectaux. De plus, le fer alimentaire favorise la synthèse de colibactine, expliquant l'implication du fer consommé en excès dans l'apparition de ces cancers. L'antibiothérapie prolongée est clairement reconnue pour induire une dysbiose intestinale et pour augmenter le risque d'avoir des polypes dans le côlon, eux-mêmes susceptibles d'évoluer et de se transformer en tumeur cancéreuse. (49)

L'impact oncogénique du microbiote intestinal ne se limite pas qu'à l'intestin mais peut influencer la progression des cancers extra-digestifs tels que les cancers du sein et du foie. Dans le cancer du sein, l'effet carcinogène serait lié à une enzyme : la bêta-glucuronidase. Celle-ci permet la déconjugaison de l'œstrogène, permettant une ré-absorption et une remise en circulation plus importante de certains métabolites œstrogéniques, ce qui majore le risque d'avoir un cancer du sein hormono-dépendant. Parmi les bactéries codant pour le gène de la bêta-glucuronidase, le phylum des Firmicutes est le plus représentatif. Étant donné que les personnes obèses présentent un ratio Firmicutes/Bacteroidetes plus élevées que les personnes normopondérées, l'augmentation du risque du cancer du sein inhérent à l'obésité s'explique en partie par cette dysbiose. Qui plus est, un régime alimentaire riche en matières grasses et en protéines augmente l'activité de la bêta-glucuronidase. (49)

Dans le cancer du foie, il semblerait que la cirrhose représente l'ultime étape évolutive pathogénique. La cirrhose et le cancer du foie sont initiés par des processus inflammatoires, mais leurs mécanismes moléculaires sont complexes. L'implication du microbiote intestinal dans l'étiopathogénie du cancer du foie serait associée à la translocation des LPS provenant des bactéries vers la circulation portale, entraînant un effet inflammatoire cancérigène. Ce phénomène est lié à la porosité intestinale, elle-même liée à la consommation d'alcool. Il est évident qu'une consommation chronique d'alcool puisse se finaliser en cirrhose et potentiellement en cancer. (49)

II.3.4.8. Conclusion

En guise de conclusion générale sur l'implication du microbiote intestinal dans la pathogénèse de nombreuses maladies, on peut se poser la question suivante : existe-t-il une pathologie qui ne soit pas liée à ce micromonde intestinal ? Finalement, on arrive à se rendre compte à l'heure actuelle, que notre écosystème intestinal est présent dans tout l'organisme et *in fine* dans l'ensemble des fonctions physiologiques de l'hôte. Nous verrons que le microbiote intestinal n'agit pas seulement physiquement et localement, mais intervient dans l'ensemble du corps humain par l'intermédiaire de métabolites microbiens, dont la nature est régulée par la composition du microbiote intestinal. (49)

L'équilibre du microbiote intestinal entre l'intestin et l'hôte hôte hébergeur caractérise la symbiose. Si celle-ci est altérée, elle perd son harmonie initiale entre la physiologie et l'immunité : condition indispensable d'un état de santé optimal. La relation entre ces deux mondes est d'une telle profondeur, indiquant que l'Homme devrait être reconnu comme un symbiome ; signifiant qu'il existe une étroite interaction entre gènes bactériens présents dans le microbiote et l'ensemble de la biologie de l'hôte dont l'efficacité dépend de l'environnement extérieur. (49)

En conséquence, il faudrait acter cette réalité de symbiome pour accroître l'efficacité des traitements curatifs et préventifs. La médecine de demain nous permet-elle d'anticiper la transition de l'état d'eubiose sain vers un état de dysbiose pathologique ? Alors, la métagénomique deviendra la base de la pyramide thérapeutique. Actuellement, la seule intervention, ou presque, permettant de moduler la composition du microbiote intestinal, son maintien et sa correction, est l'application des règles hygiéno-nutritionnelles, dont l'alimentation en est le pilier. (49)

III. Possibilités thérapeutiques : ciblage du microbiote intestinal en transplantation

III.1. Pharmacobiologie

Comme dit précédemment, le microbiote intestinal se trouve au centre des recherches pour les thérapeutiques de demain. Il a un rôle majeur grâce à ses micro-organismes, dans le maintien de la santé. Il faut ainsi définir la dysbiose microbienne de l'individu pour pouvoir déterminer ce qui doit être modifié dans le microbiote de la personne. En effet, il n'existe pas « un modèle » de microbiote normal chez les individus en bonne santé. Le terme « dysbiose » est donc approximatif si la définition d'un microbiote « sain », « malade » ou simplement « différent » n'est pas précisée pour chaque cas. (73)

La pharmacobiologie a pour objectif de modifier et moduler le microbiote intestinal dans un but thérapeutique par différents moyens pharmacologiques. Elle inclut : (74)

- Les prébiotiques ;
- Les probiotiques ;
- Les symbiotiques ;
- Les postbiotiques ;
- Les antibiotiques ;
- La transplantation fécale ;
- Le charbon activé.

Tout cela inclut alors plusieurs stratégies de ciblage du microbiote intestinal.

III.1.1. Prébiotiques

Les prébiotiques sont des substrats qui favorisent la croissance des bactéries. Ils sont indispensables à l'équilibre du microbiote. Les prébiotiques comportent des fibres non-digestibles et essentielles au régime alimentaire des individus. Ils stimulent, dans le côlon, la croissance des bactéries du microbiote de manière sélective. Effectivement, ils sont différents des sucres simples ou raffinés apportés par l'alimentation digérée, puisqu'ils sont assimilés par l'organisme puis dégradés, via une fermentation dans le côlon, par les bactéries du microbiote intestinal. Dans le langage courant et pour faciliter la compréhension, on parle de « nourriture de probiotique » pour décrire les prébiotiques. Les bactéries intestinales sont capables de « digérer » les fibres alimentaires (prébiotiques) et de les décomposer. Cette fermentation libère des composés bénéfiques à l'organisme, dont des acides gras à chaînes courtes. (75)(76)

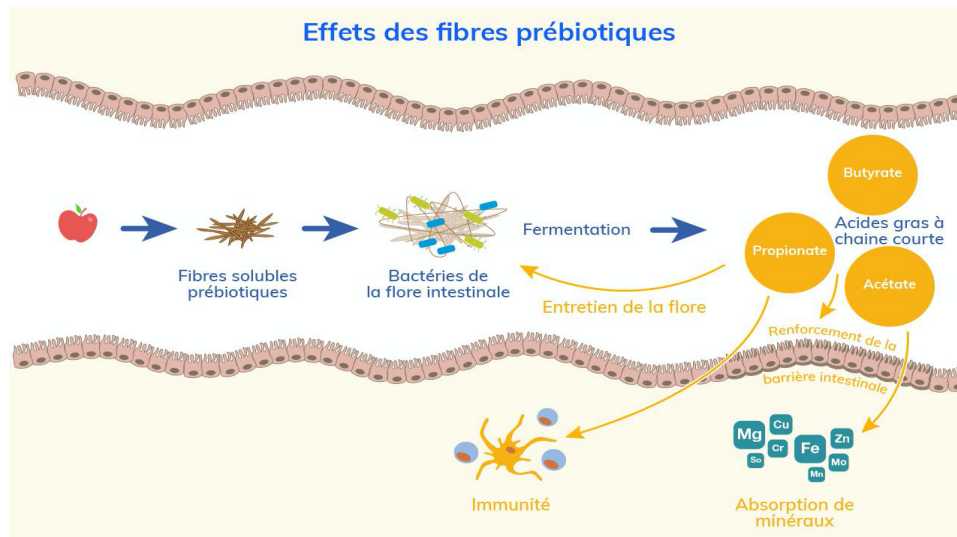


Figure 27 : Action des prébiotiques au niveau du côlon

Source : <https://www.pensersante.fr/effet-bifidogene-des-prebiotiques>

Ainsi, les prébiotiques correspondent à des glucides végétaux non digestibles qui stimulent le développement bactérien du microbiote intestinal de l'hôte. Biochimiquement, ce sont des oligosaccharides (fructo-oligosaccharides ou FOS, oligosaccharides pectiques ou POS) ou des polysaccharides (cellulose, inuline, amidon résistant à la digestion, arabinoxylane). Un prébiotique est une molécule osidique de courte chaîne (entre 2 et 20 unités osidiques ou « sucres »). (49)(77)

Les prébiotiques retrouvés dans les fibres végétales vont servir de substrat énergétique aux « bonnes » bactéries et permettre *in fine* de maintenir leur croissance et/ou de moduler la diversité du microbiote intestinal, c'est-à-dire d'augmenter ou d'abaisser la croissance de certains micro-organismes. (49)

Tableau 12 : Exemples non exhaustifs d'aliments contenant des prébiotiques (49)

| Prébiotiques | Aliments |
|---|--|
| Fructo-oligosaccharides (FOS) | Chicorée (racine), oignon, ail, asperge, salsifi (noir), pissenlit, banane |
| Oligosaccharides pectiques (POS) issus de la pectine | Pomme, abricot, pulpe de citron, carotte, orange |
| Galacto-oligosaccharides (GOS) | Produit laitier fermenté (yaourt), lait maternel |
| Inuline | Topinambour, artichaut, ail, poireau, oignon, asperge, blé, seigle |
| Amidon résistant | Légumineuses (lentilles, pois chiches...), orge, riz, banane verte |
| Arabinoxylane | Céréales complètes et plus spécifiquement le son bio, légumineuses, noix |

Tableau 13 : Pourcentage de FOS dans certains aliments (49)

| Aliments | FOS en % dans matière fraîche |
|--------------------|-------------------------------|
| Banane | 0,3 - 0,7 |
| Ail | 1 - 16 |
| Oignon | 1,1 - 7,5 |
| Asperge | 2 - 3 |
| Artichaut | 3 - 10 |
| Racine de chicorée | 15 - 24 |
| Salsifi noir | 4 - 11 |
| Pissenlit | 12 - 15 |

(D'après Mitsuoka et Coll. 1987 ; Modler et Coll. 1994 ; Roberfroid et Coll. 1993)

Les prébiotiques permettent également d'accroître l'absorption de magnésium et de diminuer les lipides sanguins. En outre, des études montrent un bénéfice des prébiotiques dans la réduction de formation de polypes intestinaux qui peuvent conduire au cancer ou dans les allergies alimentaires. (76) Les prébiotiques sont, à l'heure actuelle, un des traitements privilégiés de certaines maladies métaboliques. Cependant, ces molécules nécessitent d'être utilisées à des doses élevées, ce qui peut générer des ballonnements, des diarrhées et des flatulences. Une équipe de recherche de l'INSERM au sein de l'institut de recherche en santé digestive, vient de mettre en évidence chez des souris obèses/diabétiques que trois extraits de plantes présentaient des effets prébiotiques, pour des temps de traitement et à des doses inférieures à ceux en usage aujourd'hui. (77)

Il faut néanmoins faire attention à l'utilisation de prébiotiques. Effectivement, les personnes qui présentent des troubles fonctionnels intestinaux tels qu'un terrain diarrhéique aigu, une intolérance aux aliments fermentescibles, un syndrome de malabsorption (comme dans les SIBO ou Small Intestinal Bacterial Overgrowth), ou une MICI, peuvent aggraver les signes cliniques ressentis en prenant des fibres alimentaires contenant des prébiotiques. Il est recommandé d'attendre l'amélioration des symptômes avant de commencer l'apport d'aliments riches en prébiotiques. De même, un individu ayant à la base une alimentation pauvre en fibres ou en prébiotiques ne doit pas modifier brutalement son régime alimentaire. Ainsi, on recommande d'augmenter prudemment selon le ressenti digestif individuel, la consommation d'aliments riches en prébiotiques. (50)

III.1.2. Probiotiques

Les probiotiques sont définis en 2001 comme étant « *des microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte* », selon l'OMS. L'effet bénéfique du probiotique est exercé sur le microbiote en le maintenant à l'équilibre, en favorisant sa reconstruction pendant et/ou après un épisode de dysbiose, ou en prévenant certaines situations cliniques de rupture de l'écosystème microbien. (79)

III.1.2.1. Critères de sélection d'un probiotique

Pour qu'un probiotique soit de bonne qualité et ait des effets bénéfiques, il doit remplir certains critères qui sont à prendre en compte lors du choix de celui-ci : (80)

- Souche(s) identifiée(s) : le choix du probiotique se fait en fonction des effets démontrés.
- Gastro-résistance testée : le probiotique ingéré devra progresser au sein de milieux extrêmes et résister à l'acidité de l'estomac, aux enzymes digestives et aux sels biliaires. Les bactéries choisies doivent résister à ces conditions pour atteindre l'intestin grêle et le côlon afin d'exercer leurs effets bénéfiques.
- Traçabilité : celle-ci s'établit selon des processus normés permettant d'assurer la sécurité du consommateur, garantissant l'enregistrement du produit ou encore la réactivité du fabricant en cas d'évènements indésirables. Les probiotiques fabriqués dans des entreprises respectant les bonnes pratiques de fabrication de l'industrie pharmaceutiques sont à privilégier.
- Stabilité des souches : cela garantit la viabilité du probiotique dans l'environnement ambiant dans le temps, dans des conditions de conservations normales. Cette stabilité repose sur les caractéristiques de la souche, le choix des ingrédients entrant dans la composition du probiotique, un packaging protecteur vis-à-vis de l'air et de l'humidité, de préférence les sachets ou les gélules sous blister.
- Adhésion à la muqueuse intestinale : la bonne adhésion du probiotique représente sa capacité à se fixer aux cellules de l'intestin. Plus elle est forte, plus le temps de présence des probiotiques dans l'intestin sera augmenté. Ainsi, une bonne adhésion permet d'optimiser l'interaction entre les bactéries du microbiote et les systèmes liés, notamment le système immunitaire.

III.1.2.2. Des souches probiotiques pour des actions spécifiques

Une multitude de bactéries différentes existe, mais peu d'entre elles sont éligibles au titre de probiotiques. Les probiotiques majoritairement retrouvés dans les préparations de compléments alimentaires sont essentiellement les bactéries lactiques, c'est-à-dire des bactéries qui fermentent les sucres en acide lactique, appartenant à 4 genres différents : *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* et *Lactococcus*. Ils contiennent des milliers d'espèces et des centaines de milliers de souches différentes. Chaque souche possède des propriétés spécifiques. Il n'existe pas de probiotique universel. A chaque problématique de santé correspond une souche ayant été testée et ayant démontré son efficacité. Une souche probiotique est donc unique et non substituable. Ses propriétés lui sont propres et ne peuvent être extrapolées aux autres souches de la même espèce. Les probiotiques peuvent agir sur : (79)(80)

- L'hôte : modulation du système immunitaire par ses propriétés anti-inflammatoires, effets trophiques sur les tissus, stimulation du capital enzymatique, renforcement de l'effet barrière contre les pathogènes.
- Les pathogènes : libération de ses effecteurs anti-microbiens contre les champignons, les bactéries ou les virus.
- Les toxines : neutralisation des toxines passagères.

Les données disponibles à l'heure actuelle permettent de rattacher certaines souches à des effets spécifiques (tableau non exhaustif) :

Tableau 14 : Effets spécifiques de certaines souches probiotiques (49)

| Souches | Effet(s) |
|---|--|
| <i>Lactobacillus rhamnosus</i> | Prévention des diarrhées dues aux antibiotiques |
| <i>Bifidobacterium longum, Lactobacillus helveticus, Lactococcus lactis, Streptococcus thermophilis</i> | Prévention du syndrome de l'intestin irritable avec constipation |
| <i>Lactobacillus gasseri</i> | Renforcement de la barrière intestinale |
| <i>Lactobacillus plantarum</i> | Prévention des candidoses vulvo-vaginales |

Ils sont également utilisés dans la prévention de certaines infections non digestives, telles que l'eczéma atopique, les allergies, les infections respiratoires hivernales et les infections urinaires récidivantes.

D'autres effets bénéfiques sont en cours d'étude, notamment sur l'influence des probiotiques dans le cancer colorectal ou de certains troubles neuropsychiatriques. (79)

III.1.2.3. Mécanisme d'action des probiotiques

Il n'y a pas un unique mécanisme d'action des probiotiques, mais plusieurs. Ils sont complexes mais ils présentent tous un point commun : les effets des probiotiques sont propres à la souche bactérienne. (81)

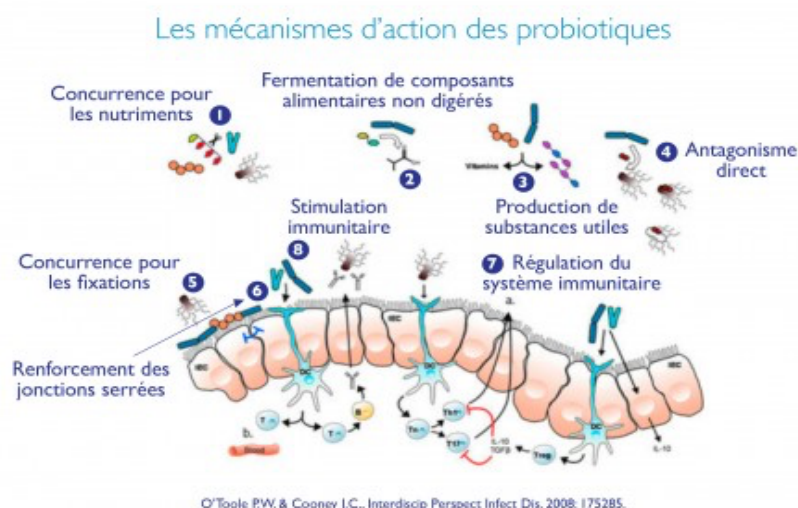


Figure 28 : Action des probiotiques au niveau intestinal

Source : *Modes d'action des probiotiques chez l'humain (Bermudez-Brito-et-al-2012)*

- **Concurrence pour les nutriments (81)**

Le nombre de nutriments exploitables du microbiote intestinal est très limité. Les probiotiques absorbés vont entrer en concurrence avec les autres micro-organismes de l'intestin pour la nourriture. Ainsi, la quantité de nutriments accessibles aux agents pathogènes va automatiquement diminuer.

- **Fermentation de composants alimentaires non digérés (81)**

Les probiotiques permettent la fermentation saccharolytique de certaines fibres alimentaires non digestibles (prébiotiques).

- **Production de substances utiles (81)**

La fermentation saccharolytique des fibres difficiles ou impossibles à digérer produit des acides gras à chaîne courte, comme le butyrate. Celui-ci est source d'énergie pour les cellules épithéliales du côlon.

- **Antagonisme direct (81)**

Pendant la fermentation, les probiotiques produisent de l'acide lactique, qui abaisse localement le pH à l'intérieur de l'intestin. Cela freine la colonisation des agents pathogènes. Les liaisons bactériennes produites (bactériocines) entravent la prolifération des bactéries pathogènes. Les probiotiques stimulent également la production et la sécrétion de mucine, un composant du mucus intestinal. Ce mucus entrave la fixation des agents pathogènes sur les cellules épithéliales.

- **Concurrence pour les fixations (81)**

Dans le système digestif, chaque micro-organisme possède un endroit où les conditions lui sont particulièrement favorables : c'est ce que l'on appelle une niche. Les probiotiques peuvent alors concurrencer les autres micro-organismes pour l'occupation des points de fixations aux cellules épithéliales. Ainsi, l'administration de probiotiques empêche les agents pathogènes de se fixer facilement et de provoquer des infections. C'est appelé « exclusion compétitive » ou « résistance à la colonisation ».

Les bactéries commensales occupent une certaine place et se fixent à des structures spécifiques de la paroi intestinale. Ceci est vrai dans un intestin sain. Après une cure d'antibiotique, le microbiote sain a disparu et les agents pathogènes ont toute la place pour se fixer.

- **Renforcement des jonctions serrées (81)**

Les cellules épithéliales du tube digestif sont reliées entre elles par des jonctions serrées. Les bactéries commensales et les probiotiques peuvent renforcer la fonction de barrière des jonctions serrées. Cela peut prévenir, voire même annuler, les effets négatifs des pathogènes sur cette barrière.

Lorsque les jonctions serrées ne fonctionnent pas bien, l'intestin ouvre la voie (« leaky gut » ou intestin perméable) à la pénétration des micro-organismes pathogènes, des virus et des molécules plus grosses comme les protéines. C'est le cas des sports intensifs : ils imposent une contrainte tellement forte à l'organisme qu'il y a une perte des jonctions serrées. Cela expliquerait pourquoi les sportifs sont plus sensibles aux infections et au développement des allergies après l'effort. Les probiotiques permettent donc de stabiliser la barrière de la muqueuse intestinale.

- **Régulation du système immunitaire (81)**

Certains probiotiques peuvent réguler le système immunitaire pour réduire, voire prévenir les infections. Ils jouent un rôle dans le développement et le fonctionnement du système immunitaire inné et adaptatif.

Ils simulent les cellules régulatrices Treg du système immunitaire. Les Treg atténuent la réaction du système immunitaire.

III.1.2.4. Les probiotiques naturellement présents dans l'alimentation

L'astuce pour consommer des probiotiques naturels reste l'alimentation. En réalité, consommer régulièrement des aliments contenant des probiotiques est une option à envisager pour maintenir l'homéostasie de son microbiote intestinal. Cet objectif se réfère aux denrées fermentées. Historiquement, l'Homme consomme ce type de nourriture depuis environ 10 000 ans, comme moyen de conservation des aliments et des boissons. (49)

Au cours du processus de fermentation, les micro-organismes tels que les bactéries, les levures ou les champignons transforment les composés organiques tels que les sucres et l'amidon en alcool ou en acides. Par exemple, les amidons et les sucres qui sont dans les fruits et légumes seront convertis en acide lactique. C'est cette acidité obtenue qui agit comme un conservateur naturel. On parle dans ce cas d'aliments lacto-fermentés. Cette fermentation produit des saveurs assez distinctives, souvent fortes et légèrement aigres, ce qui change le goût du produit initial. Par ailleurs, la fermentation de ces aliments permet de faire proliférer les bactéries lactiques anaérobies naturellement présentes, ce qui objective *de facto* l'apport de probiotiques pour le consommateur. En outre, les produits non issus de la fermentation laitière peuvent être une alternative chez les personnes allergiques ou intolérants au lactose du lait. Plus classiquement, la consommation de fromages, de yaourts ou de laits caillés amène naturellement des probiotiques. On retrouve également des probiotiques dans la choucroute, les olives, les cornichons, certains jus et/ou fruits, le soja fermenté, le kéfir de fruits et le kéfir de lait et dans le pollen d'abeille. (49)

Les probiotiques alimentaires ont deux origines différentes : les aliments fermentés non laitiers et les aliments fermentés laitiers. Certains aliments fermentés contenant à la base des bactéries vivantes vont perdre cette particularité, par exemple à la cuisson. De plus, selon la définition officielle, un aliment fermenté doit apporter la preuve de son effet bénéfique pour la santé de l'hôte, pour être qualifié de probiotique *stricto sensu*. Ainsi, il existe inévitablement des micro-organismes présents dans les aliments n'ayant pas l'appellation probiotique, mais qui apportent un bénéfice au consommateur. (49)

Alors, quelles sont les souches de probiotiques présentes dans les aliments fermentés ? La réponse est, bien évidemment, assez compliquée, mais certains aliments et boissons fermentés commencent à livrer des secrets. Le tableau regroupe quelques exemples non exhaustifs d'aliments contenant des probiotiques « classiquement » étudiés dans les protocoles de recherche. (49)

Tableau 15 : Probiotiques naturellement retrouvés dans les aliments fermentés (liste non exhaustive)
(49)

| Aliments | Probiotiques naturellement retrouvés |
|---|---|
| Yaourts | <i>Streptococcus (salivarius) thermophilus</i> |
| Fromages non pasteurisés | <i>Lactococcus lactis</i> : majoritairement retrouvé dans les croûtes |
| Olives | <i>Lactobacillus plantarum</i> |
| Cornichons | <i>Lactobacillus plantarum</i> |
| Pollen d'abeille | <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Lactobacillus fermentum</i> |
| Légumes et jus fermentés (carotte, concombre, chou, céleri) | <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Lactobacillus brevis</i> |
| Tomate (pulpe et jus) | <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> <i>Lactobacillus brevis</i> <i>Lactobacillus fermentum</i> <i>Lactobacillus salivarius</i> |
| Choucroute (crue idéalement) | <i>Lactobacillus plantarum</i> |
| Kéfir : essentiellement issu du lait fermenté, grande variabilité des souches bactériennes retrouvées potentiellement induites par l'origine de la graine de kéfir et le type de matrice utilisée (lait versus jus de fruit) | <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> <i>Lactobacillus brevis</i> <i>Lactobacillus fermentum</i> <i>Lactobacillus helveticus</i> <i>Streptococcus salivarius</i> |

III.1.3. Symbiotiques

D'un point de vue complètement sémantique, le mot symbiotique signifie « qui participe à une symbiose ou qui la constitue ». (82) Ce qui est intéressant dans notre sens, c'est qu'effectivement nous voulons retrouver une symbiose au niveau du microbiote intestinal, quand nous prenons un probiotique ou un prébiotique. Le but est de retrouver un équilibre de notre organisme dans lequel nous voulons nous sentir bien.

Pour le microbiote intestinal, un symbiotique est une association entre un prébiotique et un probiotique. Le prébiotique est favorable à la croissance du probiotique. L'association améliore la survie du probiotique et accroît ses propriétés biologiques. De plus en plus de couples probiotique-prébiotique sont expérimentés. C'est le cas pour l'association bifidobactéries/FOS ou encore bifidobactéries/GOS. (56)(83)

Il faut retenir que prendre un probiotique sans l'associer à une source nutritive peut s'avérer limitant sur le long terme. (49)

III.1.4. Postbiotiques

Un postbiotique est un produit ou métabolite issu des bactéries vivantes du microbiote intestinal : on parle plus concrètement de « métabolite issu de la fermentation bactérienne ». Il peut s'agir d'acides organiques, de peptides, de protéines, de polysaccharides ou d'enzymes. (84)

III.1.4.1. Comment un postbiotique est-il produit ?

Les fibres alimentaires, ou prébiotiques, sont constituées de polysaccharides (enchaînement de molécules de sucres) qui ne peuvent être digérées et absorbées par l'organisme humain. Elles progressent au sein de l'appareil digestif haut, et résistent aux processus de dégradation de la digestion. Lorsqu'elles atteignent l'intestin, elles entrent en contact avec les bactéries du microbiote qui sont de plus en plus présentes au fur et à mesure de l'avancée vers le côlon. Ce sont ces bactéries intestinales qui sont capables de « digérer » ces fibres alimentaires. Cette digestion va produire des composés bénéfiques à l'organisme, appelés postbiotiques, et plus précisément les acides gras à chaîne courte (AGCC). (85)

Ces AGCC sont donc les produits de la fermentation des fibres alimentaires (prébiotiques) réalisée par les bactéries coliques anaérobies. Ils sont ensuite absorbés et contribuent au métabolisme énergétique de l'organisme, en particulier celui des cellules épithéliales du côlon qui participent à l'assimilation de l'eau et des électrolytes. En effet, les postbiotiques récupèrent de l'énergie à partir des fibres alimentaires qui n'ont pas été digérées dans l'intestin : cette énergie représente 5 à 15% des besoins caloriques totaux de l'Homme. L'énergie produite se présente sous la forme de molécules d'adénosine-triphosphate (ATP) : cette molécule est exprimée dans toutes les cellules de l'organisme et est essentiel au transfert de l'énergie. (64)

III.1.4.2. Qu'est-ce qu'un acide gras ?

Un acide gras est une molécule formée d'un enchainement de carbones liés à des hydrogènes (hydrocarbure) et qui possède un groupement acide carboxylique -COOH. (86)

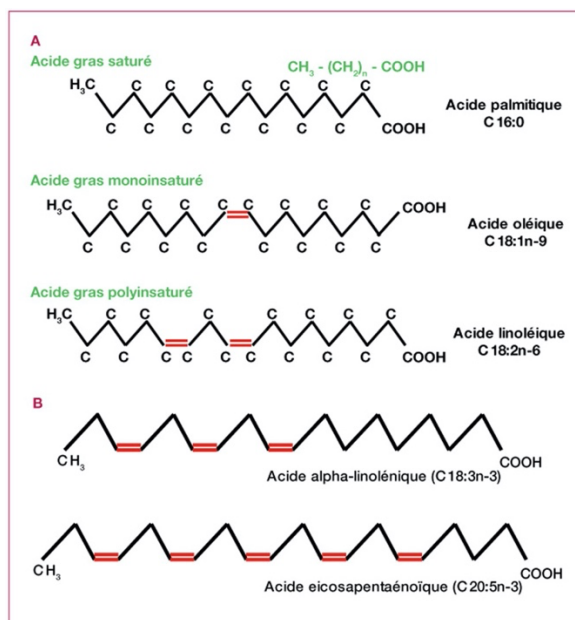


Figure 29 : Structure des différents types d'acides gras

Source : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1957255711702346>

Tableau 16 : Les différents acides gras contenus dans les aliments (87)

| Types d'acides gras | Principales molécules représentées | Aliments contenant des AG en % (liste non exhaustive) |
|-----------------------------------|--------------------------------------|--|
| Acides gras saturés | Acide palmitique Acide stéarique | Graisses animales Huiles végétales : arachide, palme |
| Acides gras mono-insaturés | Acide oléique (oméga 9) | Huile d'olive (70 - 75%) Avocat (50 % dans son huile) Noix |
| Acides gras polyinsaturés | Acide linoléique (oméga 6) | Huile de tournesol Huile de pépins de raisin |
| | Acide α -linoléique (oméga 3) | Huile de colza et de lin Noix, micro-algues, poissons gras |

Les acides gras sont classés en deux catégories : les acides gras saturés (AGS) et les acides gras insaturés (AGI) ; ces derniers étant divisés en deux groupes, les acides gras mono-insaturés (AGMI ou oméga 9) et les acides gras polyinsaturés (AGPI), eux-mêmes divisés en deux séries, les oméga 6 et les oméga 3. Les AGPI sont également appelés essentiels ou indispensables car l'organisme humain ne peut pas les synthétiser. (54)

Les AGPI sont des acides gras à longues chaînes impliqués dans de nombreuses réactions biochimiques. Ils font partie des constituants membranaires (phospholipides) et modulent, *de facto*, leurs activités. Ils sont les précurseurs des médiateurs lipidiques comme les prostaglandines (PG), les thromboxanes (TXA) et les leucotriènes (LT), qui assurent d'importantes fonctions cellulaires. (87)

Tableau 17 : Bioconversions simplifiées des AGPI et actions sur la santé (54)

| AGPI | Bioconversion | Actions sur l'organisme | |
|------------------|---|--|---|
| Oméga 6 (AL) | GLA Huiles d'onagre, burrache | AA Œufs, viandes | Réactions allergiques et inflammatoires Agrégation plaquettaire |
| | | PG ₁ , lipoxines | Défenses immunitaires Anti-inflammatoire Protection cardiovasculaire |
| Oméga 3 (ALA) | EPA Sardines, maquereaux, micro-algues ... | DHA | Maturation et neuroprotection du cerveau Développement rétinien Optimisation des fonctions cognitives Actions anti-catabolique et anabolisante Prévention de la dépression et de l'anxiété, des maladies neuro-dégénératives, de la sarcopénie et de la dénutrition |
| | | PG ₃ , LT ₅ , TXA ₃ , Résolvines E | Protection cardiovasculaire Anti-inflammatoire et anti-allergique Antiagrégant plaquettaire Améliore la sensibilité à l'insuline Optimisation des défenses immunitaires Action anti-catabolique et anabolisante Prévention des maladies auto-immunes, de certains cancers, du diabète de type II, de la dépression, de la sarcopénie et de la dénutrition |

III.1.4.3. Les acides gras à chaîne courte

Comme vu précédemment, les AGCC sont des molécules produites exclusivement par les bactéries qui fermentent dans le côlon, grâce aux fibres apportées par l'alimentation. Une partie de ces AGCC produits restent et agissent localement dans l'intestin, tandis que le reste traverse la barrière intestinale pour produire des effets pharmacologiques systémiques. Les AGCC passent directement dans le sang veineux sans passer par la circulation lymphatique. A la différence des acides gras à longues chaînes, issus de l'hydrolyse des lipides du chyme alimentaire par les enzymes pancréatiques, avec l'aide des sels biliaires, qui seront absorbés par les entérocytes, drainés par le réseau lymphatique pour rejoindre la lymphe, et ensuite être libérés dans la circulation sanguine. (87)(88)

On distingue trois principaux AGCC selon le nombre de molécules de carbone (C) qui les composent. Il en existe plusieurs comme l'acétate (2C), le propionate (3C), le butyrate (4C), le lactate (3C) et le succinate (4C). L'acétate, le propionate et le butyrate sont les plus représentés. (89)(90)

Dans un premier temps, les AGCC ont des effets sur le tractus digestif. Ils contribuent à la production de la mucine qui assure l'intégrité de la muqueuse intestinale. De plus, des recherches sont en cours sur l'impact présumé des AGCC sur la motilité intestinale (péristaltisme). (88)

Dans un second temps, les AGCC modulent le système immunitaire. En effet, des recherches montrent que ces AGCC auraient des effets anti-inflammatoires, et notamment le butyrate. Ces effets peuvent en partie s'expliquer par la stimulation de l'activité transcriptionnelle des cellules immunitaires du fait de leurs propriétés inhibitrices des histones désacétylases (HDAC). (88)(49) Le butyrate et le propionate favorisent la production des lymphocytes T régulateurs périphériques qui jouent un rôle clé dans la tolérance immunitaire. Les AGCC participent aux régulations épigénétiques impliquées dans la transcription cellulaire. (49)

Les AGCC sont, aujourd'hui, considérés comme des molécules très importantes et l'un des principaux moyens par lequel le microbiote intestinal et l'alimentation améliorent notre santé. La production par l'organisme des AGCC est influencée par la consommation d'aliments. Ainsi, les AGCC sont un lien clé entre l'alimentation, le microbiome intestinal et la santé. (88)

III.1.4.4. Applications à l'alimentation

Le but ultime est de connaître précisément le profil des AGCC produits par le microbiote intestinal en fonction des fibres trouvées dans l'alimentation ou des prébiotiques ingérés. Il semblerait que la fermentation de l'inuline et des POS produise majoritairement du butyrate, alors que la fermentation des FOS produirait principalement de l'acétate et du lactate. De même, le son de blé qui est riche en arabinoxylane, favorise le développement du genre *Bifidobacterium*, ce qui aboutit spécifiquement à la production de butyrate. Néanmoins, la production et le type d'AGCC libérés après l'ingestion de prébiotiques dépendraient de la composition initiale du microbiote intestinal de l'hôte. Ainsi, cela relativise la capacité à orienter volontairement la production des AGCC en fonction du type de prébiotique ingéré. Le plus judicieux est certainement de diversifier l'apport général des prébiotiques en consommant une grande variété de fibres végétales, idéalement crues. (49)

Les aliments que nous ingérons ne permettent pas de prédire efficacement la qualité et/ou la quantité finale des micronutriments assimilés. En effet, sans un tube digestif sain, l'assimilation intestinale serait aléatoire. Le tractus gastro-intestinal digère et absorbe les aliments ingérés.

Il participe également aux défenses immunitaires et produit une myriade de métabolites biologiquement actifs pour son hôte. Pour remplir ces fonctions de façon optimale, il faut héberger un microbiote intestinal équilibré, tout en ayant une perméabilité intestinale adéquate. (54)

De plus, il faut connaître les différents types de fibres alimentaires. Comme vu précédemment, les fibres alimentaires sont des glucides présents dans les produits végétaux (céréales, fruits, légumes, légumes secs) et non digérés dans l'intestin grêle. On nomme également « fibres » les glucides extraits des produits végétaux ou animaux et/ou transformés par des traitements technologiques (inuline, oligofructoses, fibres de pois), ainsi que les glucides non digestibles obtenus par synthèse (FOS, GOS). Les fibres se distinguent selon plusieurs critères. (77)

- **Par leur comportement dans le tube digestif qui varie en fonction de leur nature :**
 - Les fibres solubles dans l'eau sont visqueuses : les bêta-glucanes contenus dans l'avoine ou le seigle, les pectines de fruits et les « gommes » (gomme de guar), sont utilisées comme épaississants ou gélifiants.
 - Les fibres insolubles comme le son de blé.
 - La majorité des fibres sont partiellement solubles, comme une grande partie des légumes, légumes secs et céréales.
- **Par leur capacité à fermenter dans le côlon :**
 - Les molécules de petits poids moléculaires sont rapidement fermentées, comme les légumes secs, l'inuline de l'ail, l'artichaut et la chicorée.
 - Les molécules présentant une fraction végétale riche en cellulose sont peu fermentescibles, comme le son de blé et les téguments des légumes secs.
- **Par leurs différences de sources :**
 - Une source naturelle grâce aux fruits et légumes, les produits céréaliers (pâtes, céréales, biscottes, biscuits) semi-complets ou complets, les légumes secs (lentilles, haricots, pois chiche, fèves), les tubercules (pomme de terre) et les graines oléagineuses.
 - Une source ajoutée, à base de fibres purifiées, peut être incorporée dans certains aliments, comme dans les produits laitiers (fibres de pois ou FOS dérivés de l'inuline ou obtenus par synthèse) ou les boissons et les gales (bêta-glucanes et gomme de guar).

III.1.5. Transplantation fécale

La transplantation fécale ou greffe fécale ou transplantation de microbiote fécal (TMF) consiste à administrer une suspension bactérienne préparée à partir des selles d'un individu sain, afin de reconstituer son microbiote intestinal et de l'aider à lutter contre les bactéries pathogènes. (56)(91) L'objectif de la greffe fécale est de transférer, directement dans le système digestif d'une personne, des micro-organismes (essentiellement des bactéries), reconnus préalablement comme sains et appartenant à un autre individu. Le but est de reconstituer le microbiote intestinal du receveur. Il est ainsi recommandé d'effectuer un lavement préalable des voies intestinales afin de recoloniser efficacement le tube digestif du futur greffé. (49)(92)

La TMF présentée aujourd'hui comme novatrice et futuriste existe depuis bien longtemps : son utilisation remonte au IV^{ème} siècle en Chine avec le terme de « soupe jaune », correspondant à une sorte de bouillon de selles séchées et fermentées pour soigner la diarrhée. Les preuves de son efficacité seraient effectives depuis près de 1700 ans mais le point de départ médiatique se réfère à des résultats d'études scientifiques publiées après 2012. (49)

La première étape de la TMF est de trouver un donneur adéquat qualifié de sain au regard des caractéristiques de son microbiote intestinal. Cette sélection est indispensable et décisive pour la réussite de la greffe. Les matières fécales récupérées sont ensuite diluées et conservées par congélation à -80°C, avant d'être utilisées le plus rapidement possible. (49)(91)(93)

Depuis 2014, la TMF a obtenu le statut de médicament par l'ANSM en France afin de cibler et d'encadrer son utilisation. A ce jour, la seule utilisation reconnue pour la greffe fécale est le traitement des infections récidivantes liées au *Clostridium difficile*, et notamment la colite pseudomembraneuse. L'utilisation thérapeutique de la TMF est potentiellement sans fin et pas seulement pour les maladies gastro-intestinales (MICI, syndrome de l'intestin irritable, constipation, hépatopathies, obésité, diabète, maladies auto-immunes), mais également pour de nombreuses pathologies mentales (autisme, épilepsie). Effectivement, il existe une TMF modifiée comprenant une antibiothérapie, un lavement ainsi qu'une administration fécale à haute dose pendant 7 à 8 semaines, utilisée dans quelques pathologies tel que l'autisme. (49)

Le risque d'effets indésirables avec la TMF est exceptionnel mais il n'est pas inexistant. Ce sont essentiellement des nausées, des vomissements, de la fièvre, des diarrhées et des aspirations. En outre, les effets adverses sur le long terme sont difficiles à identifier pour l'instant mais devraient être réellement considérés. L'exemple le plus probant et le plus rapporté est celui d'un receveur ayant développé une obésité après avoir reçu les selles d'un donneur sain, mais qui présentait un surpoids. Le doute existerait également pour les maladies cardiométaboliques, auto-immunes et neurologiques. Par conséquent, le dépistage strict des donneurs sains est une piste à creuser afin de renforcer l'innocuité de la méthode. La mise en place de registres nationaux afin d'élaborer des programmes de suivi à long terme et d'évaluer les risques et les avantages de la TMF, est donc une priorité avant d'utiliser cette méthode à plus grande échelle. Les analyses métagénomiques des selles devraient nous permettre d'y voir plus clair dans le futur sur la réelle innocuité de la TMF. Le talon d'Achille de la TMF reste donc le terme de donneur « idéal » sain. (49)

Il est de plus en plus commun de trouver en ligne des vidéos incitant à la TMF en l'absence de toute intervention médicale. Il faut absolument décourager ces pratiques non-cadrées du fait des nombreux risques encourus. (49)

III.1.6. Charbon activé

Le charbon est une poudre noire insoluble, sans odeur ni saveur, obtenue par pyrolyse de substrats organiques et lavés à l'acide pour éviter tout relargage de produits toxiques. Il est activé grâce à un courant gazeux oxydant à haute température (entre 600 et 900°C), permettant d'obtenir une structure poreuse. Cela augmente la surface spécifique et multiplie par 2 ou 3 son pouvoir d'adsorption. (94)

Le charbon activé est un adsorbant intestinal. Il est employé dans le traitement des intoxications et surdosages médicamenteux en urgence. Il adsorbe les toxiques dans la lumière intestinale en formant des complexes inactifs charbon-toxiques, et accélère leurs

éliminations. L'essentiel de l'activité du charbon activé a été démontré s'il est administré moins d'une heure après l'ingestion du toxique. (94)(95)

Il est également utilisé dans la prise en charge des météorismes, des troubles fonctionnels intestinaux en général, dans les dyspepsies, dans les diarrhées et dans les affections œsogastroduodénales s'il est associé à la siméticone et l'oxyde de magnésium. (95)

Le charbon activé a montré son intérêt dans un cas de bipolarité et de résolution d'un épisode maniaque. Cet épisode maniaque a été exclusivement traité par du charbon activé. Effectivement, un article publié dans la revue *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, montre le cas d'une patiente présentant un épisode maniaque sans antécédents déclaré à la suite d'une chirurgie gastrique pour obésité. La gastrectomie réalisée sur la patiente avait produit un déséquilibre gastro-intestinal immuno-intestinal, ce qui était à l'origine d'un déversement de cytokines, toxiques pour le cerveau. Le seul traitement apporté à la patiente fut le charbon actif. Les paramètres immuno-inflammatoires ont été testés avant et après l'introduction du charbon actif. Ceux-ci se sont vus se normaliser progressivement 15 jours après l'introduction du charbon actif, l'état clinique de la patiente également et en prime celui-ci est resté stable. Ce cas renforce l'hypothèse d'un axe cerveau-intestin, qui est de plus en plus mis en avant à l'heure actuelle. Cela peut ouvrir la possibilité d'un traitement personnalisé grâce à l'analyse de biomarqueurs spécifiques de l'inflammation. (96)

De par sa pharmacologie, le charbon activé pourrait alors venir compléter la prise en charge de nombreux syndromes dont la dysbiose intestinale et ses conséquences, en se liant aux molécules toxiques pour les éliminer plus rapidement.

III.1.7. Antibiotiques

Les antibiotiques font partie des innovations médicales majeures du XXème siècle. Ils permettent d'allonger l'espérance de vie de la population. Cependant, ils sont également à l'origine d'infections bactériennes résistantes et de l'expansion de maladies chroniques non transmissibles. Effectivement, les traitements antibiotiques sont de plus en plus nombreux et de plus en plus prescrits, et cela engendre des résistances. Ce phénomène est aujourd'hui considéré comme une menace majeure pour la santé humaine. De plus, les antibiotiques sont utilisés pour détruire les micro-organismes pathogènes, mais ils ont des conséquences sur l'écosystème microbien humain également, assorties de modifications parfois difficilement réversibles. En effet, ils entraînent une perturbation du microbiote intestinal en détruisant tout autant les bactéries commensales. (97)

La plupart des antibiotiques n'entraînent pas d'effets indésirables immédiats évidents, les dommages collatéraux sur la composition du microbiote intestinal et ses fonctions sont préoccupantes. La complication la plus fréquente est la diarrhée, en touchant 15 à 25% des patients. La majorité des diarrhées induites par les antibiotiques sont d'intensité légère et résolutive spontanément. Toutefois, de plus en plus de patients développent des formes plus sévères, notamment dues à *Clostridium difficile* : les antibiotiques pris initialement pour une infection, engendrent des troubles sur le microbiote intestinal, ce qui favorise le développement des spores et la prolifération d'une autre bactérie, comme *Clostridium difficile*, qui produit des toxines entraînant des lésions épithéliales et une colite. Le tableau clinique varie des diarrhées spontanément résolutive à un mégacôlon toxique ou une colite fulminante, voire au décès du patient. (97)

Des études ont montré que les antibiotiques provoquent des variations très importantes des abondances relatives des bactéries commensales du microbiote intestinal. L'administration d'antibiotiques induit une diminution de la diversité microbienne (perte de richesse de l'écosystème) et une prolifération d'espèces résistantes. Par exemple, une étude a montré que dans le microbiote de patients sous bêta-lactamines ou quinolones, le nombre total de taxa observés a diminué de 25% et le genre dominant n'était plus *Faecalibacterium*, mais *Bacteroides*. Ainsi, les effets indésirables des antibiotiques sur le microbiote intestinal et la perte d'attributs qui s'ensuit pourraient entraîner la rupture de l'équilibre symbiotique entre le microbiote et l'hôte. (97)

L'impact fonctionnel des antibiotiques sur les producteurs d'AGCC, et en particulier le butyrate, aurait des conséquences à long terme en raison de la rupture de l'équilibre symbiotique. En effet, les antibiotiques détruisent les bactéries pathogènes et commensales, ce qui diminue inéluctablement le nombre de probiotiques permettant la formation des AGCC. La production de butyrate diminuant, cela augmente le flux d'oxygène en direction de la muqueuse et perturbe l'écosystème en favorisant la survie des bactéries résistantes à l'oxygène (entérobactéries) et en empêchant la récupération des producteurs de butyrate comme *Faecalibacterium*, qui sont des anaérobies stricts. Ces modifications affectent la capacité de résilience de l'écosystème et fait évoluer le déséquilibre vers une chronicité. (97)

Des études ont démontré que les MICI, les maladies métaboliques (obésité, diabète de type 2) et les maladies atopiques étaient associées à une altération de la composition du microbiote intestinal. Le fait qu'une exposition répétée aux antibiotiques déclenche des altérations du microbiote intestinal ainsi qu'une inflammation est une hypothèse expliquant la pathogénèse des troubles inflammatoires. Effectivement, une étude a montré que les nourrissons recevant des antibiotiques avant 1 an avaient 5,5 fois plus de risque de développer une MICI que les enfants non exposés aux antibiotiques. De même, une exposition aux antibiotiques au cours des deux premières années de vie, période de développement des populations adypocitaires de l'hôte, est associée à une obésité infantile : une réduction de la richesse microbienne intestinale est conjuguée à une augmentation de l'adiposité, une résistance à l'insuline et à la leptine, et à un phénotype inflammatoire plus prononcé. (97)

Les probiotiques pourraient prévenir la prolifération d'espèces résistantes pendant l'antibiothérapie et minimiser l'expansion des gènes de résistance aux antibiotiques. Il faut, évidemment, utiliser un probiotique dont l'efficacité a été prouvée. (97)

Finalement, nous avons vu que certains immunosuppresseurs utilisés dans la prévention du rejet de greffe étaient des « antibiotiques cachés ». Il est évident qu'ils perturbent, eux aussi, le microbiote intestinal et qu'ils diminuent la proportion de butyrate dans l'écosystème de l'hôte. Alors comment remédier à cela ? Comment éviter un rejet de greffe tout en optimisant au maximum le microbiote intestinal du patient pour que celui-ci réponde efficacement au traitement ?

III.2. Médecine de précision et pharmacomicrobiomique

III.2.1. Médecine de précision

La médecine s'adapte de plus en plus à chaque patient. Le but à atteindre est de soigner la maladie propre à une personne dans toutes ses dimensions et de proposer un traitement qui est totalement adapté aux caractéristiques du malade. Plusieurs définitions se distinguent mais le but final reste le même. (98)(99)

III.2.1.1. Les différentes définitions de la médecine de précision

Elle consiste à ajuster un traitement aux caractéristiques spécifiques de chaque individu. On peut mieux la cerner selon les concepts suivants :

- La médecine personnalisée : cette médecine prend en compte le « terrain » du patient dans sa globalité, et pas seulement les symptômes ou la maladie du patient. La définition précise de la médecine personnalisée est de « donner au bon patient, le bon traitement, chaque médicament étant donné à la bonne dose, au bon moment (et pour la bonne durée) », selon l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Il s'agit d'une médecine sur-mesure. La médecine peut être considérée comme personnalisée lorsque les traitements et les conseils dispensés sont ajustés aux caractéristiques intrinsèques (maladie, symptômes, terrain) et extrinsèques (environnement, habitudes de vie...) du patient. (98)
- La médecine stratifiée : la stratification consiste à définir des sous-groupes en fonction de certains critères parmi les patients atteints d'une affection. C'est le cas par exemple du cancer du sein classé en fonction des récepteurs hormonaux RH (aux œstrogènes et/ou à la progestérone). (98)
- La médecine de précision : c'est un concept développé en oncologie depuis le début des années 1990. Elle repose sur l'analyse des caractéristiques moléculaires et génétiques des tumeurs. Les phénomènes de cancérisation à cause d'altérations génétiques des cellules normales varient d'un patient à l'autre. Cela a permis la mise au point de tests moléculaires diagnostiques et de thérapies ciblées. C'est en cancérologie mammaire, avec la découverte de la protéine HER2, que la médecine de précision a fait ses débuts, grâce aux séquençages de génomes. La présence de ces protéines définit les tumeurs HER+, dont le pronostic est moins bon que les tumeurs HER-. C'est grâce à ces découvertes que des thérapies ciblées voient le jour, et permettent d'améliorer le pronostic des patients. La thérapie ciblée n'est qu'une des modalités de la médecine de précision. (98)

En résumé, la médecine de précision analyse le patient dans sa globalité et propose des traitements personnalisés. C'est grâce aux avancées technologiques dans beaucoup de domaines tels que la génomique, la pharmacogénétique, la pharmacogénomique et la bio-informatique que cette médecine est apparue. (100)

III.2.1.2. Utilisation de la médecine de précision à l'heure actuelle

La spécialité médicale dans laquelle la médecine de précision est aujourd'hui la plus implémentée est l'oncologie. Les progrès de la recherche ont permis de mieux comprendre les mécanismes biologiques à l'origine du développement et de la progression des cancers. Chaque tumeur est unique et possède des caractéristiques qui lui sont propres. A l'heure actuelle, il n'existe pas un cancer mais une multitude de sous-types de cancers caractérisés chacun par des anomalies particulières. Parallèlement, les outils d'analyse de l'ADN sont de plus en plus performants et cela amène à obtenir un profil de plus en plus complet de chaque tumeur, appelé « portrait moléculaire ». L'objectif de la médecine de précision est de proposer un traitement adapté aux caractéristiques de la tumeur du patient. La médecine de précision vient compléter l'arsenal thérapeutique existant. Elle offre de nouvelles possibilités pour les patients, et repose actuellement sur deux types de traitements : les thérapies ciblées et l'immunothérapie spécifique. (101)

III.2.1.2.1. Mécanisme d'action

Pour qu'une tumeur se développe, cela résulte d'une accumulation d'erreurs au sein de l'ADN des cellules : il y a une multiplication et une prolifération anarchique de certaines cellules. Ces erreurs peuvent entraîner des perturbations au sein des cellules ou de leur environnement menant au développement, à la croissance et/ou à la propagation de la tumeur. Les traitements de la médecine de précision, par thérapie ciblée ou immunothérapie spécifique, visent à bloquer ou corriger les perturbations en ciblant les anomalies moléculaires qui en sont responsables. Les traitements agissent soit sur les cellules tumorales, soit sur son environnement. (102)

- **Action sur la cellule tumorale (102)**

Un système complexe de communication existe entre les cellules, qui leur permet d'échanger des informations : c'est la signalisation cellulaire. Les anomalies entraînent un dérèglement de ce système de communication et les cellules prolifèrent de façon anarchique. Les thérapies ciblées sont capables de s'attaquer à un type de dérèglement donné.

- **Action sur l'environnement de la cellule (102)**

Les interactions entre la tumeur et l'environnement qui l'entoure, appelé micro-environnement, jouent un rôle essentiel dans le processus tumoral. Le micro-environnement tumoral est différent du micro-environnement normal : la tumeur peut fabriquer de nouveaux vaisseaux (néo-angiogenèse) et dérègle le système immunitaire de l'hôte.

III.2.1.2.2. Limites et enjeux

Les traitements de la médecine de précision actuels sont confrontés à plusieurs défis à l'instar des thérapeutiques conventionnelles : (103)

- Les effets indésirables : même si les thérapies sont ciblées sur les cellules tumorales, cela ne veut pas dire qu'elles sont exemptées d'effets indésirables. Il s'agit le plus souvent de toxicités cutanées, cardiaques, hématologiques, ophtalmiques ou encore de troubles digestifs.
- Comprendre et surmonter les résistances aux traitements : la maladie peut réapparaître ou progresser après quelques semaines, mois ou années. Cela signifie que le traitement n'est plus efficace car l'hôte est devenu résistant (on parle de résistance secondaire au traitement). En effet, de nouvelles mutations dans l'ADN des cellules tumorales peuvent survenir. Il convient donc de trouver de nouvelles pistes capables de combattre les cancers et d'éviter qu'ils deviennent résistants.
- Mieux identifier les patients qui vont tirer un bénéfice de la médecine de précision : pour cela, il faut identifier de nouveaux biomarqueurs, puisqu'un traitement peut se révéler inefficace d'emblée (on parle de résistance primaire).

III.2.1.2.3. Médecine de précision préventive et prédispositions génétiques

La médecine de précision préventive permet de mettre en évidence une prédisposition génétique avant tout signe de maladie. Elle estime le risque de survenue d'un cancer chez une personne, et offre ainsi une prévention adaptée. Une prédisposition génétique est une anomalie génétique présente dans toutes les cellules de l'organisme et qui prédispose à la survenue d'une tumeur. Elles sont dites constitutionnelles et font partie du patrimoine génétique d'un individu. Elles sont héréditaires, donc transmissibles à la descendance. « Il y

a prédisposition génétique lorsqu'une anomalie constitutionnelle est susceptible d'augmenter le risque de cancer pour une personne par rapport au risque moyen de la population générale. » (104)

Des tests existent, permettant d'identifier les anomalies génétiques d'un individu : ils sont réalisés à partir d'un prélèvement de sang et/ou de salive. La prise en charge repose sur des suivis plus complets et plus fréquents et sur des mesures préventives comme la chirurgie prophylactique. (104)

III.2.1.3. Rationnel de la transplantation de microbiote fécal en transplantation

Philosophiquement, on peut discuter de la transplantation de microbiote fécal avant la transplantation d'organe. En réalité, on parle de TMF pour recoloniser le microbiote intestinal des patients dysbiotiques. Si nous transplantons un nouvel organe à un patient qui est déjà dans un état dysbiotique, cela entretient les perturbations de son système immunitaire. Alors que si nous « resynchronisons » avec une TMF avant de transplanter un nouvel organe, cela pourrait minorer les perturbations immunitaires conduisant au phénomène de rejet. (105)

La logistique nécessaire à la réalisation de la greffe fécale est complexe et implique de nombreux acteurs. Les principales étapes sont les suivantes : (106)

- La validation de l'indication de la TMF ;
- La sélection du donneur et les précautions qui s'en suivent ;
- La préparation des selles du donneur ;
- Le choix du mode et contexte d'administration ;
- La préparation colique ;
- L'administration elle-même.

De surcroît, il faut veiller à transplanter de la matière fécale après avoir pris toutes les précautions possibles. Dans un premier temps, la sélection du donneur répond à des critères spécifiques visant à réduire au maximum le risque infectieux : un questionnaire de santé complet est réalisé, ainsi que des examens médicaux sur le sang et les selles pour vérifier l'absence de pathologie, d'agent pathogène ou d'agent potentiellement pathogène. Ensuite, les selles du donneur sont recueillies sur une période maximale de trois semaines. Lorsque les résultats d'analyses sont connus, le donneur est convoqué pour procéder aux dons et répondre à un questionnaire très poussés sur les voyages, la prises de médicaments, les pratiques sexuelles, les pathologies, les piercings et les tatouages. Il faut vérifier l'absence d'hépatite, de VIH, de syphilis et de bactéries résistantes. La préparation des selles consiste à homogénéiser les selles du donneur dans du sérum physiologique, à réaliser une filtration simple visant à éliminer les résidus, puis à conditionner la solution fécale en fonction du mode d'administration choisie. (107)(106) Elles sont gardées au froid à -80°C avant d'être utilisées le plus rapidement possible. Il existe plusieurs banques de matières fécales qui conservent les selles congelées. Par la suite, l'échantillon de selle sélectionné sera proposé au receveur par plusieurs méthodes distinctes : la voie nasale (sonde allant jusqu'à l'estomac ou le duodénum), la voie rectale ou la voie orale sous la forme de gélules gastro-résistantes. (49)(91)(93)

Le mécanisme d'action de la TMF est assez complexe et surtout illustré sur la réaction d'une transplantation fécale sur un patient ayant une infection récidivante à *Clostridium difficile*. En

réalité, il n'existe pas un seul mécanisme d'action mais plusieurs. On peut envisager de les extrapoler à d'autres pathologies. (91)

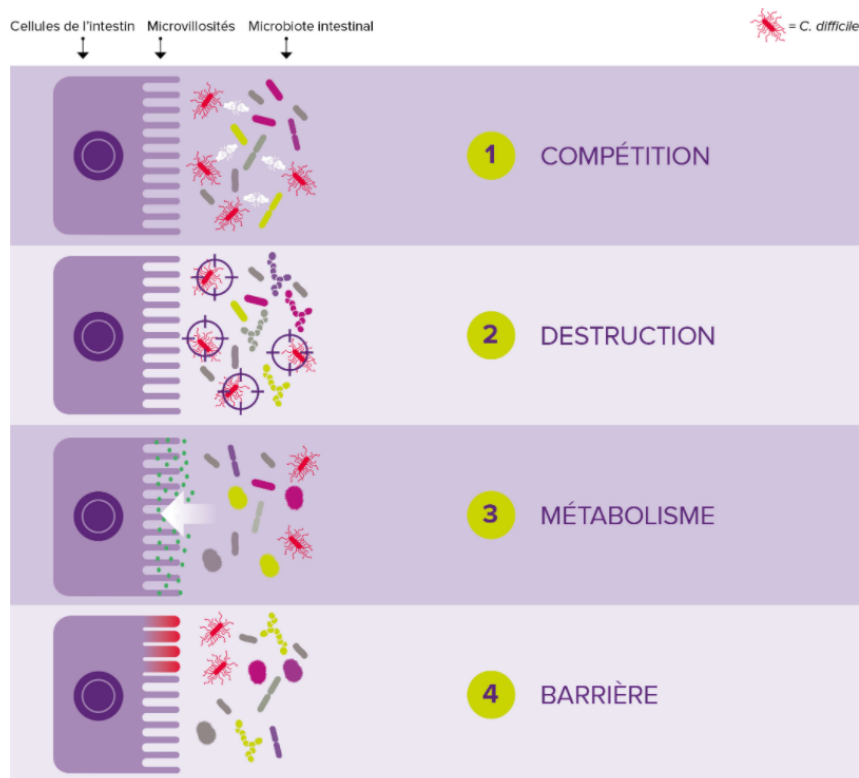


Figure 30 : Les mécanismes d'actions de la TMF

Source : <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/>

Une compétition est créée entre la bactérie pathogène (*C.difficile* dans ce cas) et les bactéries apportées par le microbiote du donneur. En réintroduisant des micro-organismes, il y aurait une compétition pour les ressources nutritionnelles et pour le milieu occupé. La bactérie pathogène verrait son terrain et ses nutriments diminués et sa croissance serait limitée. La TMF apporte des bactéries « tueuses » : ceci restaure l'activité bactéricide (destruction des bactéries pathogènes) ou bactériostatiques (limitation de leur croissance). Les acides biliaires secondaires du donneur sain sont destinés à, empêcher la croissance de la bactérie pathogène. L'état dysbiotique du microbiote intestinal a généré une modification du métabolisme des acides biliaires primaires de l'hôte et offre un terrain propice au développement de la bactérie pathogène. La TMF apporte d'autres acides biliaires rétablissant le fonctionnement normal du métabolisme de l'hôte. Le microbiote du donneur apporte des éléments indispensables à la régénération de l'épithélium et à la production de molécules antimicrobiennes aux propriétés anti-inflammatoires. (91)

Des études récentes explorent les similitudes du microbiote intestinal du donneur et du receveur (entérotypes le plus proche) afin de déterminer potentiellement la plus forte efficacité de la TMF. (49)(91) La recherche ne cesse d'avancer. Même si aujourd'hui il n'y a qu'une seule indication en France pour la TMF, toutes les maladies dans lesquelles le microbiote intestinal est soupçonné de jouer un rôle suscitent l'intérêt des scientifiques. (108)

L'analyse du microbiote intestinal des patients atteints de MICI, et notamment de rectocolite hémorragique (RCH), montre un déséquilibre, ce qui entraîne une baisse de production des AGCC, donc une mauvaise régulation du système immunitaire. (108)

Les troubles fonctionnels intestinaux (SII, constipation) font également partie des recherches actuelles sur l'amélioration des symptômes avec ou sans la TMF. Chez les patients souffrant du SII, on observe une baisse de la production de butyrate et une élévation de celle des acides acétiques et propioniques. Des essais cliniques montrent une amélioration des symptômes après une TMF. Néanmoins, il apparaît des différences selon la nature du microbiote initial : les meilleurs répondants à la TMF sont ceux naturellement plus riche en *Streptocoques*. Pour la constipation, c'est pareil : on note une amélioration considérable des symptômes et du transit, et plus globalement de la qualité de vie. (109)

L'existence d'une dysbiose intestinale chez les patients atteints d'une encéphalopathie hépatique a été observée. Cette maladie est une complication majeure chez les patients présentant une cirrhose, qui se caractérise par des troubles neurologiques : confusion, problème de raisonnement, changement de personnalité. Son traitement repose, entre autres, sur la prise d'antibiotiques qui altèrent le microbiote intestinal au fur et à mesure des cycles de prise. Cela entraîne alors des récurrences, qui, à terme, endommagent de manière irréversible les individus. Une étude menée sur une vingtaine d'hommes cirrhotiques a montré que les patients ayant reçu une TMF n'ont plus connu de nouvel épisode d'encéphalopathie. A l'inverse, cinq des dix patients traités par traitement standard (patients témoins) ont récidivé. (110)

Les médicaments actuels ont montré leurs limites quant à la prise en charge des troubles métaboliques (surpoids, sédentarité, diabète, hypertension, maladies cardiovasculaires). Chez l'animal, il a été montré que le caractère physique « obèse » ou « mince » est lié au microbiote intestinal avec un réel lien de cause à effet. Chez l'Homme, c'est plus complexe que cela. Deux études cliniques successives ont été réalisées chez des patients obèses présentant un syndrome métabolique. La première étude a montré que la greffe de selles prélevées chez des individus minces a amélioré le profil métabolique des receveurs. Néanmoins, la seconde a donné des résultats plus mitigés : les participants ayant vu leur profil métabolique améliorée après la TMF étaient peu nombreux et c'était ceux dont le microbiote intestinal était peu diversifié au départ. De plus, les bénéfiques n'ont pas résisté à l'épreuve du temps, ni la transformation du microbiote intestinal. (111)

Pour l'avenir, on pourrait envisager de rechercher des biomarqueurs intestinaux afin de réaliser la transplantation la plus proche possible entre le donneur et le receveur. Ceci rentrerait automatiquement dans le cadre de la médecine de précision : « transplanter pour rééquilibrer ».

III.2.2. Pharmacomicrobiomique

III.2.2.1. Définition de la pharmacomicrobiomique

La pharmacomicrobiomique est un terme scientifique relativement récent. Il fait référence à « l'étude de la façon dont les variations intra ou interindividuelles des microbiotes affectent l'action, l'efficacité et la toxicité des médicaments. » Le savoir sur les microbiotes n'en est encore qu'à ses débuts. Une revue de la littérature permet de comprendre que les bactéries du microbiote sont capables d'influencer la biodisponibilité, l'efficacité et la toxicité des médicaments. Plusieurs perspectives sont apportées par la pharmacomicrobiomique, dont le choix du bon médicament, pour le bon patient, avec une adaptation personnalisée de la posologie. Tout cela serait guidée par la cartographie individuelle du microbiote intestinal. (105)

La pharmacomicrobiomique étudie de multiples niveaux de variations qui peuvent affecter l'efficacité des médicaments de manière beaucoup plus complexe que les variations dues au génome humain. En effet, les variations du microbiote se produisent entre les individus, et peuvent être également spatiales, temporelles, saisonnières, développementales, hormonales, diététiques, ou encore toxicologiques chez un même individu. (105)

III.2.2.2. Interaction microbiote intestinal - médicaments

Le microbiote intestinal humain perçoit son environnement et réagit en libérant des métabolites. Certains sont des régulateurs clés de la santé humaine et constituent un réservoir de fonctions pouvant impacter l'Homme. Les technologies de séquençage haut-débit ont permis de mieux appréhender les fonctionnalités potentielles du milliard de bactéries colonisant les muqueuses du corps humain. Les capacités métaboliques du microbiote intestinal commencent à être découvertes, amenant à la possible manipulation du microbiote pour prévenir les maladies. Il semble actuellement, urgent de comprendre le rôle des microbes humains dans le métabolisme des médicaments ainsi que la variabilité de la réponse aux traitements. (105)

III.2.2.2.1. Le microbiote intestinal : un acteur de la réponse aux traitements

La métagénomique est une technologie d'approche microbiologique en lien avec le développement du séquençage à haut-débit, donnant accès à la totalité des gènes codés par les bactéries. Ces technologies novatrices remontent seulement à une dizaine d'années, ainsi les données sur le microbiote intestinal sont loin d'être exhaustives. (105)

Grâce aux catalogues métagénomiques du microbiote intestinal humain, on a découvert que de très nombreux gènes étaient impliqués dans la réponse aux xénobiotiques environnementaux (polluants, perturbateurs endocriniens) et aux médicaments (antibiotiques, antifongiques, anti-inflammatoires). La pharmacomicrobiomique apparaît donc d'une importance cruciale pour la santé humaine. (105)

III.2.2.2.2. Action directe du microbiote intestinal sur la réponse aux médicaments

Les micro-organismes de l'intestin arrivent à modifier directement les structures chimiques des composés ingérés, dont les composants alimentaires et les médicaments, ce qui affecte la toxicité des xénobiotiques, l'activité biologique et la biodisponibilité de ces molécules. Ce sont les enzymes microbiennes des bactéries intestinales commensales qui sont à l'origine de ces modifications. (105)

Un exemple concret dans lequel le microbiote intestinal interfère avec la biodisponibilité des médicaments est celui de la digoxine.

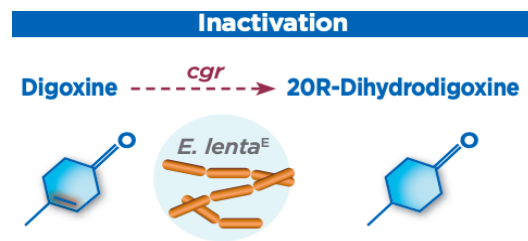


Figure 31 : Rôle du microbiote intestinal via son métabolisme bactérien sur la digoxine

Source : <file:///Users/delphine/Downloads/La-Revue-des-Microbiotes-Numero-19-FR.pdf>

Chez 10% des patients, la digoxine est convertie en un métabolite inactif, la dihydrodigoxine, par une bactérie intestinale *Eggerthella lenta*. Cela limite, *de facto*, la quantité de médicament actif circulant. Des études récentes montrent que cette conversion serait due à une enzyme présente dans *Eggerthella lenta*, la cardioglycoside réductase. Lorsque cette enzyme est absente des souches, la bactérie n'a pas la capacité d'inactiver la digoxine. C'est donc la présence de cette enzyme, et non l'abondance de *Eggerthella lenta* qui va prédire l'inactivation de la digoxine par le microbiote intestinal. Cliniquement, on peut co-administrer de la digoxine avec des antibiotiques ou réaliser un régime riche en arginine afin de pallier cet effet : cela réduit l'expression de la cardioglycoside réductase et entraîne une augmentation de la digoxinémie. (105)

III.2.2.2.3. Action indirecte du microbiote intestinal sur la réponse aux médicaments

Les micro-organismes de l'intestin arrivent à modifier indirectement la réponse des médicaments sur l'organisme humain selon trois mécanismes :

- Via le système immunitaire : le microbiote intestinal joue un rôle fondamental dans l'induction, la formation et le fonctionnement de la réponse immunitaire. Ainsi, certaines thérapies ciblant le système immunitaire de l'hôte sont influencées par le microbiote. Par exemple, on s'est rendu compte que le microbiote intestinal influait sur la réponse à l'immunothérapie anticancéreuse de l'ipilimumab et ses toxicités associées. La réponse de l'ipilimumab est modulée par certaines espèces de *Bacteroides* via un renforcement de la réponse immunitaire des lymphocytes T.
- Via des phénomènes de mimétisme moléculaire : certains antigènes microbiens des cellules du microbiote intestinal, présentent des similitudes avec des antigènes des cellules tumorales. Ce mimétisme permet de moduler la réponse des immunothérapies anticancéreuses.
- Via la production de métabolites : le microbiote intestinal peut interagir avec des sites de métabolisme des médicaments, tels que le foie et les reins. Les métabolites produits par le microbiote intestinal peuvent être absorbés par l'intestin et subir le premier passage hépatique, pour devenir ensuite systémique et moduler ou métaboliser certains xénobiotiques à distance. A titre d'illustration, le butyrate, AGCC, est considéré comme un métabolite du microbiote intestinal puisqu'il est issu de la fermentation des fibres et a la capacité de moduler les cytochromes P450s, jouant eux-mêmes un rôle dans le métabolisme des xénobiotiques.

III.2.2.2.4. Qu'en-est-il des autres microbiotes ?

L'intestin et ses bactéries sont un site majeur de biotransformation comme nous l'avons vu. Néanmoins, d'autres sites abritant des communautés microbiennes complexes peuvent également contribuer au métabolisme des médicaments topiques ou inhalés. Effectivement, lors d'un traitement contre le VIH, des traitements topiques ont montré une activité différente selon la composition du microbiote vaginal de la personne. (105)

La peau est le plus grand organe de notre corps mais a reçu très peu d'attention jusqu'à maintenant. On se rend compte que le microbiote cutané possède un réservoir important avec une grande diversité d'enzymes, jouant un rôle clé dans la métabolisation de nombreuses biomolécules. C'est le cas notamment dans la cosmétique où de multiples colorants sont utilisés et produisent des composés cancérigènes lorsqu'ils rentrent en contact avec la peau et ses enzymes des bactéries commensales cutanées. (105)

Le microbiote oral reste encore à explorer. Il module la réponse immunitaire, l'homéostasie et est étroitement lié au microbiote gastro-intestinal. Il pourrait jouer un rôle important dans le développement ou le rétablissement de la mucite buccale induite par les traitements anticancéreux. (105)

Le microbiote pulmonaire est également d'une grande importance dans le traitement de certaines affections pulmonaires comme l'asthme et la mucoviscidose. Ces maladies sont traitées par des médicaments administrés par inhalation, comme des antibiotiques ou des corticostéroïdes, qui, malheureusement, modifient la composition microbienne pulmonaire. Toutefois, les mécanismes modifiant cette composition sont peu connus à l'heure actuelle. (105)

III.3. Application de la médecine de précision et de la pharmacomicrobiomique en transplantation

III.3.1. Développement des biomarqueurs intestinaux

Selon l'ANSM, « un biomarqueur est une caractéristique mesurable, indicatrice de processus biologiques (qu'ils soient normaux ou pathologiques) et/ou de réponses pharmacologiques à une action thérapeutique. Les biomarqueurs peuvent être utilisés pour le dépistage et le diagnostic d'une maladie, ainsi que pour l'évaluation de la réponse ou de la tolérance à un traitement. » (98)

Les chercheurs se consacrent à la caractérisation et la hiérarchisation des facteurs de risque de rejet. Pour cela, ils souhaitent identifier des biomarqueurs de la réponse immunitaire et de l'état du greffon. Par exemple, une équipe de l'Unité mixte de recherche (UMR) Inserm 1064 de Nantes cherche à comprendre pourquoi certains individus se montrent naturellement plus tolérants que d'autres. À Limoges, l'UMR Inserm-CHU 1248 a coordonné le projet Biomargin visant à repérer des biomarqueurs pharmacodynamiques des immunosuppresseurs, en particulier les inhibiteurs de la calcineurine, de lésions du greffon rénal, dans le sang ou dans les urines. Chaque individu a une réponse immunitaire qui lui est propre. Il convient donc d'adapter l'immunosuppression au patient et de la moduler. Pour cela, il faut connaître à tout moment le statut immunitaire du patient, son risque de rejet et, dans l'idéal, l'état de son greffon. (2)

A l'heure actuelle, nous savons que la composition bactérienne du microbiote intestinal est bien plus qu'un simple indicateur classique. Il est impliqué dans l'apparition de maladies et contribue positivement ou négativement aux réponses des traitements à travers la

pharmacomicrobiomique. Alors, le microbiote intestinal peut servir de biomarqueur des habitudes alimentaires autant que des risques des maladies. En effet, la composition du microbiote intestinal de chaque individu est étroitement liée à son alimentation. (112)

La composition en générale du microbiote intestinal et son influence sur la production des postbiotiques comme le profil des AGCC pourrait servir de biomarqueur d'activation du système immunitaire des patients transplantés. (112)

III.3.2. Application dans la transplantation

III.3.2.1. Immunosuppresseurs et pharmacomicrobiomique

Comme je l'ai précédemment énoncé, la pharmacomicrobiomique permet d'analyser les sources de variabilité de la réponse thérapeutique dans une dimension métagénomique ; c'est-à-dire en cernant l'Homme dans une dimension hologénomique. Cela signifie que la réponse thérapeutique de l'hôte est fonction de son génome mais également de ses microbiotes. La pharmacomicrobiomique permet une approche holistique de la médecine en considérant l'Homme comme un holobionte (hôte et microbiotes). (105)

L'utilisation des immunosuppresseurs a été largement améliorée et optimisée par les apports de la pharmacogénomique et de la pharmacométrie. Cependant, afin d'améliorer la survie des greffons, un autre facteur à prendre en compte est le microbiote intestinal. On s'est rendu compte que les postbiotiques ou AGCC avaient une influence sur les processus pathologiques des transplantés. Effectivement, les immunosuppresseurs permettant la survie du greffon ont, pour la plupart, des propriétés antimicrobiennes dont l'utilisation prolongée provoque une dysbiose intestinale chronique. Cette dysbiose a un impact non seulement sur le devenir du greffon mais aussi sur le métabolisme des immunosuppresseurs. (105)(113)

À titre d'illustration, les patients traités par l'acide mycophénolique (AMP) se plaignent souvent de diarrhées, nausées, douleurs abdominales associées parfois à des ulcérations ou des érosions digestives qui limitent l'observance du traitement et augmentent, *de facto*, le risque de rejet. Une équipe canadienne a montré que l'AMP entraînait une dysbiose qui expliquerait cette entéropathie chez les patients traités. Les recherches menées montrent que l'AMP sélectionnerait des bactéries exprimant des bêta-glucuronidases puissantes qui favoriseraient le cycle entéro-hépatique de la molécule libérant des concentrations importantes d'AMP au niveau intestinal. L'AMP inhiberait la prolifération des cellules du côlon et entraînerait les lésions observées chez les patients. Il faudrait réussir à effectuer des tests de routine sur les microbiotes permettant de sélectionner les patients présentant ou non une forte activité bêta-glucuronidase bactérienne et ainsi adapter le traitement en fonction de la réponse aux tests : pour cet exemple, le test irait doser la bêta-glucuronidase et/ou séquencer le microbiote intestinal des patients, pour proposer aux sujets à risque l'AMP en association avec un inhibiteur de la bêta-glucuronidase bactérienne. (105)

Par ailleurs, le tacrolimus est métabolisé par certaines bactéries du microbiote intestinal comme *F.prausnitzii*. Son abondance chez certains patients est corrélée au besoin d'augmentation des doses pour rester dans la fenêtre thérapeutique le premier mois après la transplantation. On pourrait identifier des biomarqueurs intestinaux spécifiques, comme les AGCC permettant de prédire certains événements cliniques. (105)

III.3.2.2. Lien entre homéostasie du microbiote intestinal et transplantation

De nombreuses preuves montrent que les AGCC sont des effecteurs de la réponse immunitaire. Le microbiote intestinal est un stimulateur de la réponse immunitaire intestinale. Cependant, l'exposition environnementale ainsi que les déficits immunitaires associés à la dysbiose intestinale contribuent potentiellement à la manifestation des troubles de l'immunité chez l'hôte et la survenue de diverses maladies inflammatoires. Il est nécessaire de comprendre l'interaction réciproque entre le microbiome intestinal et le système immunitaire de l'hôte, en particulier les effets sur la différenciation des cellules Treg, des cellules T helper 17 (Th17) et des cellules T helper 1 (Th1) qui représentent la majorité des cellules effectrices de l'intestin, avec les cellules B productrices d'immunoglobuline A ou IgA et les cellules lymphoïdes innées. (49)(54)

La concentration des AGCC produits dans le côlon varie longitudinalement dans l'intestin, avec un pic dans le caecum et le côlon proximal. Les AGCC, et particulièrement le butyrate, sont absorbés dans les colonocytes et permettent de fournir de l'énergie. Les AGCC peuvent agir sur diverses cellules immunitaires de l'intestin en inhibant l'inflammation par divers mécanismes. Comme dit précédemment, on sait actuellement que les bactéries intestinales résidentes du microbiote participent pleinement à l'équilibre de la balance Th1/Th2 et Treg/Th17, via la production des AGCC. (49)(54)

On commence à identifier les souches bactériennes susceptibles d'influencer l'homéostasie immunitaire des lymphocytes T. Par exemple, *Bifidobacterium lactis* abaisserait la réponse Th2 via une augmentation de la production de l'IL4 et *Bifidobacterium longum* induirait une réponse Th1 via une augmentation de la production de l'IL12. De même, *Lactobacillus plantarum* améliorerait la réponse Treg en augmentant la production de TGF-béta. De son côté, *F.prausnitzii* réduirait la réponse Th1 en abaissant la production d'IFN-gamma. (49)(54)

De leur côté, les IgA issus de la réponse immunitaire adaptative B, pourront migrer jusqu'à la lumière intestinale afin d'atteindre l'antigène à combattre et devenir des IgA sécrétoires. Ces derniers auront un rôle protecteur contre les micro-organismes pathogènes susceptibles de coloniser la muqueuse intestinale. (49)(54)

De plus, il existe un lien étroit entre le GALT (tissu lymphoïde associé au tube digestif) et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (digestive, respiratoire et uro-génitale) ou MALT et le tissu lymphoïde associé aux bronches ou BALT. Tous ces tissus font partie des organes lymphoïdes secondaires et sont reliés ; cela signifie que par enchaînement réactionnel, si un tissu lymphoïde se défend, cela peut activer l'ensemble de nos défenses immunitaires. Ainsi, une simple atteinte intestinale initiale (dysbiose ou HPI) peut avoir des conséquences sur l'ensemble de l'organisme, avec toutefois des zones préférentielles telles que les voies ORL, les poumons, le tractus uro-génital ou la peau. (49)(54)

Donc, la qualité du microbiote intestinal objective la tolérance immunitaire. On comprend l'intérêt de prendre soin de son microbiote et de tendre au maximum vers l'eubiose. Perdre l'homéostasie de la balance lymphocytaire adaptative et *de facto* proposer une réponse immunitaire inappropriée est synonyme d'inflammation intestinale incontrôlée et de développement d'une myriade de pathologies en lien avec l'état dysbiotique du microbiote intestinal. Effectivement, le GALT et la *lamina propria* forment une véritable barrière protectrice entre l'écosystème microbien intestinal et l'hôte en constituant le site principal de nos défenses immunitaires globales. (49)(54)

A l'instar de plusieurs souches bactériennes, certains micronutriments agissent activement sur l'homéostasie de la polarité des lymphocytes T, précisant leurs mécanismes d'actions immunomodulateurs (effets anti-inflammatoire ou anti-allergique). On sait que certaines vitamines participent à l'optimisation de nos défenses immunitaires. (49)(54)

Tableau 18 : Effets potentiels des micronutriments sur la polarité lymphocytaire adaptative T (49)

| Micronutriments | Polarité lymphocytaire adaptative T |
|--|-------------------------------------|
| Vitamine A | Treg augmenté Th17 diminué |
| Vitamine D | Treg et Th1 augmenté Th2 diminué |
| Vitamine E | Th1 augmenté Th2 diminué |
| Vitamine B9 | Treg augmenté |
| Oméga 3 (EPA et DHA) | Treg augmenté |
| Catéchines (thé) | Th1 et Th17 diminués |
| Acides gras saturés | Th1 et/ou Th17 augmentés |
| Édulcorants | Treg diminué |
| Chlorure de sodium (sel de table) | Th17 augmenté |
| Fenugrec | Th1 augmenté Th2 diminué |

L'alimentation semble jouer un rôle important dans l'immunomodulation. Avoir un microbiote intestinal en eubiose est la meilleure des solutions pour avoir une réponse immunitaire appropriée. Le problème étant qu'un patient transplanté possède *de facto* un microbiote intestinal en état de dysbiose au vu de ses médicaments. Il semble judicieux de pouvoir moduler ce microbiote pour permettre une meilleure réponse des immunosuppresseurs sur le greffon et diminuer les effets indésirables que ces médicaments engendrent. C'est une question de régulation et de recherche de caractéristiques mesurables, c'est-à-dire de biomarqueurs, permettant d'optimiser au mieux tout cela. (49)(54) Les AGCC, et particulièrement le butyrate, sont à l'étude. Par exemple, on pourrait à l'avenir introduire du butyrate dans le liquide perfusion du greffon afin d'optimiser sa conservation. On pourrait également envisager la supplémentation en AGCC comme le butyrate en cas de déficit de production chez les transplantés. (114)

III.3.3. Vers une immunosuppression à la carte

Chaque individu a une réponse immunitaire qui lui est propre. Il convient donc d'adapter l'immunosuppression au patient et de la moduler. Pour cela, il faut connaître à tout moment le statut immunitaire du patient, son risque de rejet et dans l'idéal, l'état de son greffon. (2)

Des chercheurs travailleraient sur une alternative à la classique immunosuppression avec les médicaments utilisés en routine. La stratégie consiste à « apprendre » au système immunitaire du receveur à considérer le greffon comme faisant partie du « soi », tout en préservant la défense de son organisme : c'est de la tolérance induite. Trois voies se présentent : (2)

- La première consiste à détruire la moelle osseuse du receveur, c'est-à-dire le tissu qui produit les lymphocytes, et à la remplacer par celle du donneur. Alors, le greffon sera reconnu comme du « soi ». La destruction se ferait chimiquement ou par irradiation. Cette première option semble compliquée et risquée en cas de non prise de la greffe de moelle.
- La seconde voie consiste à éduquer les cellules immunitaires du receveur à accepter le greffon, avant de les lui transplanter. On utiliserait des cellules dendritiques cultivées de manière à les rendre inhibitrices de la réaction immunitaire.
- Enfin, la troisième voie consiste à tester des médicaments. Par exemple, une équipe de l'institut Mondor de recherche biomédicale (unité Inserm 955) évalue l'efficacité de la combinaison d'un inhibiteur des lymphocytes T (rapamycine) avec une molécule activant des cellules régulatrices de la réponse immunitaire (IL2).

III.3.4. Implications des pharmaciens dans le suivi des patients transplantés

La prise en charge d'un patient greffé requiert une surveillance clinique et biologique. Ainsi, l'adaptation des posologies des immunosuppresseurs est très fréquente, essentiellement en début de greffe : il existe une instabilité pharmacocinétique caractérisée par une grande variabilité intra et interindividuelle. Cela justifie le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) et l'individualisation des posologies des immunosuppresseurs. La coordination et la communication entre les professionnels de santé sont des enjeux majeurs dans la construction d'un parcours de soin cohérent, structuré et individualisé. Les missions du pharmacien d'officine lui confèrent une place importante dans cet accompagnement. (24)

III.3.4.1. Le suivi thérapeutique pharmacologique

Le STP est défini comme « une spécialité clinique pluridisciplinaire visant à améliorer la prise en charge des patients en ajustant individuellement la dose de médicaments pour lesquels le bénéfice clinique du STP a été démontré dans la population générale ou dans des populations particulières. Il se base sur des informations pharmacogénétiques, démographiques et cliniques a priori et/ou sur la mesure a posteriori des concentrations sanguines du médicament (suivi pharmacocinétique) ou de biomarqueurs (suivi pharmacodynamique) ». Alors, le STP consiste en la mesure et l'interprétation des concentrations sanguines des médicaments afin d'ajuster les posologies pour en optimiser l'efficacité thérapeutique tout en minimisant les effets indésirables. Le STP est particulièrement intéressant dans le cas de médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE) et dont les concentrations à doses équivalentes sont très variables d'un individu à un autre. Ainsi, la mesure de la glycémie pour les diabétiques est facilement quantifiable et ne requiert pas de STP. Les propriétés pharmacologiques des immunosuppresseurs les rendent éligibles au STP. Pour les inhibiteurs de la voie de la

calcineurine et les inhibiteurs de la mTOR, cela est même mentionné dans les RCP et opposable. Le STP s'appuie sur les concentrations à un temps donné : c'est la concentration résiduelle ou C_0 , mesurée juste avant une prise d'un médicament, qui est utilisée le plus souvent. (24)

Tableau 19 : Cibles de concentration résiduelle de ciclosporine recommandées en fonction de l'organe greffé et du délai post-greffe

| Organe greffé | Phase aiguë (ng/mL) | À long terme (ng/mL) |
|---------------|---------------------|----------------------|
| Rein | 150-300 | 75-150 |
| Foie | 250-350 | 100-200 |
| Cœur | 250-350 | 120-200 |
| Poumon | 220-320 | 140-220 |

De plus, des stratégies de micro-prélèvement se sont développées afin de suivre les concentrations sanguines des immunosuppresseurs en facilitant le quotidien des patients transplantés. Le sang est prélevé au bout du doigt, de la même façon que pour le suivi glycémique d'un diabétique. Cela permet de simplifier le STP pour les patients dont le mode de vie n'est pas toujours compatible avec une présence prolongée dans les centres de greffe. (24)

La mauvaise observance est généralement l'une des principales causes de la réduction de la survie du greffon à long terme. Le STP peut, dans certains cas, fournir des indicateurs de l'inobservance du traitement. (24)

III.3.4.2. Accompagnement post-greffe à l'officine

Le pharmacien d'officine est un interlocuteur privilégié du patient transplanté : une fois les épisodes aigus passés, il est le professionnel de santé que le sujet greffé rencontre le plus fréquemment. Il joue donc un rôle essentiel dans la continuité des soins. Les effets indésirables posent un vrai problème, essentiellement pour une bonne observance, mais le risque d'interactions médicamenteuses est également important avec les patients polymédiqués. Il faut que le pharmacien d'officine réussisse à bien collaborer avec les autres professionnels de santé, tels que le médecin généraliste, les médecins spécialistes, les infirmiers, les dentistes. L'officine est tenue d'être vigilante sur les prescriptions de médicaments faites en dehors du suivi de la transplantation. (24)

En outre, le traitement immunosuppresseurs est pris à vie. Le pharmacien d'officine doit s'assurer de la bonne compréhension de son traitement et de son appropriation. En effet, celui-ci impacte considérablement le quotidien des patients et une bonne adhésion n'est pas toujours évidente. La détection des effets indésirables et des interactions médicamenteuses éventuelles, participe à la sécurisation du traitement. (24)

Tableau 20 : Sécurisation du traitement par le pharmacien d'officine

| | Détection des EI | Automédication ou prescription et IM | Suivi de l'observance et adhésion au traitement | ETP : éducation thérapeutique du patient |
|------------------|--|--|--|--|
| À éviter | Accepter toutes les demandes d'automédication sans poser de question | <ul style="list-style-type: none"> - Accepter toutes les demandes d'automédication sans poser de question - Délivrer un vaccin à virus vivant atténué | Ne pas identifier les facteurs de risque d'une mauvaise observance | Obliger le patient à pratiquer des ETP individuels ou de groupe |
| Conduite à tenir | <ul style="list-style-type: none"> - Poser des questions ouvertes - Faire parler des EI - Parler de l'adhésion au traitement suivi des différentes adaptations posologiques | <ul style="list-style-type: none"> - Croiser les ordonnances - Faire une prévention des problèmes liés aux médicaments conseil - Prise concomitante de médicaments néphrotoxiques (aminosides, aciclovir AINS), de statines, avec la ciclosporine | Repérer une mauvaise observance en discutant | <ul style="list-style-type: none"> - Laisser le patient s'exprimer - Laisser le patient poser des questions - L'ETP se base sur les besoins individuels |

La coordination entre l'hôpital, les médecins spécialistes et les officines permet d'assurer un suivi pharmacologique optimal des patients transplantés. L'automédication doit être proscrite et l'adhésion au traitement immunosuppresseur (IS) est primordiale pour assurer sa bonne efficacité. Les facteurs de non-adhésion sont un enjeu majeur afin de réduire les risques de rejet de greffe. Les ETP, essentiellement réalisés à l'hôpital, ont montré une grande efficacité chez les personnes atteintes de maladies chroniques. L'ETP se base, avant tout, sur les besoins individuels des patients et le pharmacien officinal pourrait être un relai d'informations et apporter son expertise, du fait de la bonne connaissance de ses patients et de leurs environnements. Il pourrait, éventuellement, expliquer les traitements et les risques associés,

les règles hygiéno-diététiques et les précautions à prendre lors de la prise des médicaments. (24)

- **Conseils au quotidien (24)**

Le traitement ne doit jamais être arrêté sans avis médical. Les IS doivent être pris à intervalle régulier (toutes les 12h ou les 24h selon les spécialités), et toujours à la même heure. Les RCP recommandent une administration en dehors des repas en général, afin de prévenir toute modification de leur absorption avec les aliments. Une prise en dehors du repas signifie que le médicament doit être ingéré plus d'une heure avant ou plus de deux heures après une repas, ce qui peut s'avérer difficile à respecter. Alors, la prise au moment du repas peut être envisagée pour éviter un oubli. L'option adoptée doit être systématiquement respectée dans tous les cas.

La plupart des IS sont sous forme de gélules ou de comprimés. Les gélules ne doivent jamais être ouvertes et les comprimés ne doivent être ni coupés ni écrasés, car l'altération de la forme galénique constitue un facteur de risque important de variabilité de l'exposition. Malgré tout, si cela s'avère nécessaire, les gélules de tacrolimus peuvent être ouvertes et leur contenu mélangé à de l'eau. Certains RCP précisent que le médicament doit être immédiatement pris après avoir été sorti de la plaquette thermoformée. En pratique, le déconditionnement peut être toléré s'il permet des conditions favorables d'observance.

La gestion des oublis de prise dépend de l'IS. Le plus important à savoir est qu'une dose ne doit jamais être doublée. Des études de modélisation de la pharmacocinétique ont permis d'établir un message simple.

Tableau 21 : Conduite à tenir en cas d'oubli

| Spécialités | Intervalle entre les prises | Oubli constaté par rapport à l'heure de prise habituelle | Conduite à tenir |
|---|-----------------------------|--|---|
| Néoral [®] , Prograf [®] , Adoport [®] , Modigraf [®] , Certican [®] | 12h | Moins de 6h | Prise de la dose oubliée dès que le patient s'en aperçoit puis poursuite de la prise aux heures habituelles |
| | | Plus de 6h | Prise de la moitié de la dose oubliée en plus de la dose habituelle lors de la prise suivante |
| Advagraf [®] , Envarsus [®] , Rapamune [®] , Cellcept [®] , Myfortic [®] | 24h | Moins de 12h | Prise de la dose oubliée dès que le patient s'en aperçoit puis poursuite de la prise aux heures habituelles |
| | | Plus de 24h | Prise de la moitié de la dose oubliée en plus de la dose habituelle lors de la prise suivante |

En cas de vomissements importants qui interviennent moins d'une heure après la prise, celle-ci doit être renouvelée. En cas d'épisode diarrhéique, il n'est pas conseillé de reprendre l'IS. Cependant, les vomissements et les diarrhées entraînent une déshydratation et peuvent être

le signe d'une infection : il faut conseiller au patient de s'hydrater, de contrôler sa température et de consulter rapidement son médecin en cas de fièvre.

En ce qui concerne les conseils hygiéno-diététiques, ils sont plutôt stricts. La pratique d'une activité physique quotidienne est fortement conseillée, mais elle doit être adaptée à la condition physique du patient et à ces possibilités. Les efforts doivent être contrôlés et les sports de combat à éviter le plus possible, pour ne pas risquer de recevoir des coups dans la zone où se trouve le greffon. Les précautions alimentaires concernent essentiellement les compensations des déséquilibres métaboliques et hydro-électrolytiques dues aux IS : régime pauvre en sucre d'absorption rapide et contrôlé en sel, riche en protéines et en calcium et vitamine D pour prévenir les risques d'ostéoporose. Les contre-indications nutritionnelles concernent les aliments crus au moins pendant les six premiers mois post-greffe, en raison du risque infectieux. Le pamplemousse et le millepertuis sont proscrits à cause du risque de surexposition et de toxicité ou de sous-exposition et d'inefficacité. L'activité physique combinée à un bon équilibre alimentaire permet d'éviter le plus possible certaines complications observées après une transplantation (HTA, diabète).

- **Prévention du risque infectieux (24)**

Le risque infectieux fait partie des principaux EI des IS. La vaccination participe à la prévention. Au moment de la greffe, le patient doit être à jour de ses vaccins. Après la greffe, un délai de six mois doit être respecté avant l'administration de vaccins inactivés. La vaccination antigrippale ne peut pas être effectuée chez un patient transplanté de moins d'un an, mais est fortement conseillée par la suite. L'entourage doit également être à jour de ses vaccinations pour créer une immunité de groupe.

Au niveau de l'hygiène, il est recommandé de se laver régulièrement les mains à l'eau savonneuse, d'avoir un thermomètre chez soi, de désinfecter immédiatement les petites blessures, de porter des gants et des lunettes de protection pendant le bricolage et le jardinage, de laver soigneusement les fruits et les légumes. Le pharmacien d'officine doit rappeler au patient qu'en cas de fièvre, de toux ou de troubles digestifs persistants, le patient doit contacter au plus vite son médecin transplanteur. (24)

- **Prévention du risque carcinologique (24)**

Les femmes transplantées doivent consulter un gynécologue au moins une fois par an. La vaccination pour le papillomavirus humain est recommandée pour les patients masculins et féminins entre 9 et 19 ans avant la transplantation.

De plus, les sujets immunodéprimés présentent un risque augmenté de cancer cutané. Les patients greffés doivent se protéger du soleil et des rayons UV tout au long de l'année. Une crème solaire à fort indice de protection (50+) est fortement préconisée. Il faut, bien évidemment, éviter de s'exposer au soleil pendant les heures les plus chaudes c'est-à-dire entre 11h et 16h l'été ou de porter des vêtements couvrants, un chapeau et des lunettes de soleil. En outre, un suivi annuel par un gynécologue est conseillé.

L'arrêt du tabac est également préconisé puisqu'il est très impliqué dans la survenue des cancers broncho-pulmonaires et des maladies cardiovasculaires. Le tabac est un facteur de risque de perte du greffon.

- **Conseils aux voyageurs (24)**

Tout voyage doit être organisé scrupuleusement par une personne transplantée. En fonction du délai post-greffe et selon la destination, un examen de routine peut être envisagé au retour

du voyage. Il est fortement conseillé au transplanté de ne pas partir seul et d'amener les documents médicaux justifiant son état de santé. Le patient doit toujours conserver ses ordonnances avec lui et une attestation de transport des médicaments peut être nécessaire. Les vaccins doivent être à jour tant qu'ils sont inactivés. En cas de décalage horaire, il faut que le patient se rapproche de son centre de transplantation pour connaître les consignes spécifiques. Enfin, il est préférable de prévoir une réserve de médicaments plus importante que la quantité nécessaire. Toute possibilité d'automédication doit être envisagée avec le médecin avant le départ.

- **Grossesse (24)**

La grossesse n'est pas contre-indiquée après une transplantation. Les patientes doivent parler de leur désir de maternité le plus tôt possible. La planification de la grossesse permet d'ajuster le traitement IS ; les inhibiteurs de la mTOR sont embryo et foeto-toxiques et le MMF est tératogène. Ils seront remplacés par des médicaments qui ne sont pas contre-indiqués avec la grossesse. Les traitements associés doivent également être adaptés si besoin. En cas de découverte fortuite d'une grossesse, la patiente ne doit pas interrompre son traitement d'elle-même et doit consulter son médecin le plus vite possible.

Les grossesses de patientes transplantées sont considérées comme étant à risque car le taux de complications est augmenté : HTA, pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin, prématuré. Le STP des patientes doit être rigoureux car la grossesse entraîne des modifications pharmacocinétiques. Une grossesse entamée trop tôt après la greffe expose à un risque plus élevé d'avortement spontané. L'accouchement doit être organisé au sein d'une maternité de niveau 3, dotée d'un service de réanimation néonatale. Enfin, l'allaitement peut être contre-indiqué en fonction des IS de la mère.

Conclusion

Avec près de 6000 greffes tous les ans, la transplantation d'organe est le dernier recours en cas de défaillance d'un organe vital. Les patients transplantés sont soumis à un traitement immunosuppresseur à vie. Or, les immunosuppresseurs affectent l'homéostasie du système immunitaire de par leurs mécanismes d'action. Ils perturbent également l'équilibre dynamique du microbiote intestinal.

Le but de mon travail était de faire la lumière sur les perspectives d'innovation en transplantation en me focalisant sur le rôle du microbiote intestinal dans la régulation de l'homéostasie du système immunitaire. Ainsi, l'interaction du microbiote intestinal avec les immunosuppresseurs (pharmacomicrobiomique) permet d'optimiser les sources de variabilité de la réponse thérapeutique selon une approche métagénomique. Cette approche implique de moduler le microbiote intestinal pour répondre de manière la plus efficace et protectrice, envers le greffon et le patient. Cette démarche permet de développer une médecine de précision en transplantation avec de nombreux biomarqueurs prédictifs de la survie du greffon.

Les retombées de la pharmacomicrobiomique viendront enrichir les améliorations permises par la pharmacogénomique et la pharmacométrie. Une voie de réflexion concernant les postbiotiques, comme les acides gras à chaînes courtes (AGCC) impliqués dans de nombreux processus pathologique est bien engagé.

Les AGCC sont des effecteurs de la réponse immunitaire. Cependant, l'exposition environnementale ainsi que les déficits immunitaires associés à la dysbiose intestinale contribuent potentiellement à la manifestation des troubles de l'immunité chez l'hôte et la survenue de diverses maladies inflammatoires. Il est nécessaire de comprendre l'interaction réciproque entre le microbiome intestinal et le système immunitaire de l'hôte. Il existe un lien inéluctable entre l'alimentation, le microbiome intestinal et la santé. Nous avons vu qu'un microbiote intestinal sain et équilibré était la clé pour être en bonne santé. Cela est vrai quand ce microbiote n'est pas perturbé par des médicaments, comme les antibiotiques ou les immunosuppresseurs.

La médecine de précision et la pharmacomicrobiomique en transplantation ont toute la place pour se développer et apporter une réponse adaptée et individualisée. Les connaissances sur le microbiote intestinal n'en sont encore qu'à leurs débuts, et c'est ce qui est intéressant pour l'avenir.

Le microbiote intestinal est complexe et les informations à son sujet sont loin d'être toutes établies, mais il est reconnu par la communauté scientifique comme le véritable chef d'orchestre de la santé et un des modulateurs importants des fonctions physiologiques de l'organisme. Il a été reconnu comme ayant une puissance d'action sur l'optimisation de la santé et du bien-être. Que va-t-on encore découvrir sur cet incroyable micromonde ? Quelles sont toutes les fonctions de ce microbiote intestinal ? Nous avons ouvert une porte avec le début des recherches et elle n'est pas prête d'être refermée.

Références bibliographiques

1. L'Agence de la biomédecine [Internet]. Don d'organes.fr. 2016 [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: [//www.dondorganes.fr/lagence-de-la-biom%C3%A9decine](http://www.dondorganes.fr/lagence-de-la-biom%C3%A9decine)
2. Transplantation d'organes / Greffe [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/transplantation-organes-greffe>
3. Historique transplantation [Internet]. Don d'organes.fr. 2016 [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: [//www.dondorganes.fr/questions/33/depuis-quand-existent-les-greffes-dorganes-en-france](http://www.dondorganes.fr/questions/33/depuis-quand-existent-les-greffes-dorganes-en-france)
4. Chapitre 13 - Transplantation d'organes [Internet]. 2016 [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/transplantation-dorganes.html>
5. Définition transplantation [Internet]. Site du CHU de Poitiers. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.chu-poitiers.fr/pole-dune-nephrologie-hemodialyse-et-transplantation-renale/pole-coeur-poumons-vasculaire-dune-nephrologie-hemodialyse-et-transplantation-renale-definitions-definition-transplantation/>
6. Autogreffe [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/A/autogreffe>
7. CISMef. Isogreffe [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.chu-rouen.fr/page/mesh-descripteur/isogreffes>
8. Allogreffe [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/A/allogreffe>
9. Xénogreffe [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.synergielyoncancer.fr/glossaire/xenogreffe>
10. Organe définition [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Tissus-ou-organes-d-origine-humaine-ou-animale>
11. Quels organes peut-on greffer ? [Internet]. Don d'organes.fr. 2016 [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: [//www.dondorganes.fr/questions/19/quels-organes-peut-greffer](http://www.dondorganes.fr/questions/19/quels-organes-peut-greffer)
12. Tissu définition [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Tissus-ou-organes-d-origine-humaine-ou-animale>
13. Quels tissus sont concernés par la greffe ? [Internet]. Don d'organes.fr. 2016 [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: [//www.dondorganes.fr/questions/29/quels-tissus-sont-concern%C3%A9s-par-la-greffe](http://www.dondorganes.fr/questions/29/quels-tissus-sont-concern%C3%A9s-par-la-greffe)
14. Cellule définition [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/C](https://www.ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/C)
15. Définition moelle osseuse [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/M/moelle-osseuse>
16. Les deux lignées depuis la CSH [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/La-prise-en-charge-de-la-leucemie-lymphoide-chronique/La-moelle-osseuse>
17. Quelle est la loi sur le don d'organes ? [Internet]. Don d'organes.fr. 2016 [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: [//www.dondorganes.fr/questions/124/quelle-est-la-loi-sur-le-don-dorganes](http://www.dondorganes.fr/questions/124/quelle-est-la-loi-sur-le-don-dorganes)

18. recommandations_atelier_2_cfm_2019.pdf [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/recommandations_atelier_2_cfm_2019.pdf
19. Antoine C. Donneurs à critères élargis: jusqu'où ? Réanimation. janv 2013;22(S2):488-94.
20. dp_activite-greffe2015_point_presse_fev2016.pdf [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/dp_activite-greffe2015_point_presse_fev2016.pdf
21. dp_activite-greffe2015_point_presse_fev2016.pdf [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/dp_activite-greffe2015_point_presse_fev2016.pdf
22. Nicolas A, Champigneulle B, Raux M. Prélèvement d'organes sur donneurs décédés après arrêt cardiaque. :10.
23. SWT_Magazin_August_FR_def_web.pdf [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: https://www.swisstransplant.org/fileadmin/user_upload/Swisstransplant/Magazin/SWT_Magazin_August_FR_def_web.pdf
24. Monchaud C, Bonneau A, Belaiche S, Lemaitre F, Pourrat X, Labadens I. Actualités pharmaceutiques avril 2021 n°605 - Parcours de soins des patients transplantés. avr 2021;(605):17-40.
25. Donner un organe de son vivant [Internet]. Don d'organes.fr. 2016 [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: [//www.dondorganes.fr/questions/43/quelles-sont-les-conditions-pour-donner-de-son-vivant](http://www.dondorganes.fr/questions/43/quelles-sont-les-conditions-pour-donner-de-son-vivant)
26. Plateforme CRISTAL [Internet]. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/22559_biom_cristal-2.pdf
27. Etablissements autorisés - Agence de la biomédecine [Internet]. 2012 [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Etablissements-autorises-70>
28. Le donneur et le receveur doivent-ils être compatibles ? [Internet]. Don d'organes.fr. 2016 [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: [//www.dondorganes.fr/questions/103/le-donneur-et-le-receveur-doivent-ils-%C3%AAtre-compatibles](http://www.dondorganes.fr/questions/103/le-donneur-et-le-receveur-doivent-ils-%C3%AAtre-compatibles)
29. Les différents composants du sang -Etablissement français du sang | Etablissement français du sang [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: <https://dondesang.efs.sante.fr/comprendre-quest-ce-que-le-sang/le-sang-et-ses-composants>
30. manuel_aide_formation_transfusion_sanguine.pdf [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: http://www.hemovigilance-cncrh.fr/www2/evaluation_et_formation/les_clef_de_hemovigilance/manuel_aide_formation_transfusion_sanguine.pdf
31. Organes - Les reins - Les bases immunologiques de la transplantation rénale - Transplantation.be [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.transplantation.be/organes/les-reins/les-bases-immunologiques-de-la-transplantation-renale>
32. Jean Dausset / Histoire de l'Inserm [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: <https://histoire.inserm.fr/les-femmes-et-les-hommes/jean-dausset>
33. Groupe tissulaire [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: <https://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=groupe%20tissulaire>
34. Tests de dépistage des antigènes HLA - Understand the Test & Your Results

- [Internet]. [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: https://www.merckmanuals.com/-/media/Manual/LabTests/HLATesting_fr.html
35. Qu'est-ce que le don croisé ? [Internet]. Don d'organes.fr. 2016 [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.dondorganes.fr/questions/98/quest-ce-que-le-don-crois%C3%A9>
 36. Cavaillon J-M. La réponse immunitaire à l'agression: le B.A.-BA — Système immunitaire inné. *Réanimation*. janv 2011;20(S2):393-405.
 37. Immunité adaptative [Internet]. [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap_2.pdf
 38. Système immunitaire [Internet]. [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/10043/SKS_2009_Auto-immunite_02ch.pdf?sequence=5&isAllowed=y
 39. Immunosuppresseurs : Les points essentiels [Internet]. [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-les-points-essentiels>
 40. Masson E. Ciclosporine [Internet]. EM-Consulte. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/153833/ciclosporine>
 41. Streptomyces Tsukubaensis - un aperçu | Sujets ScienceDirect [Internet]. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/streptomyces-tsukubaensis>
 42. Fiche info - AFINITOR 5 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69867865#>
 43. Développement et Santé | L'observance [Internet]. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://devsante.org/articles/l-observance>
 44. Thérapie cellulaire [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/therapie-cellulaire>
 45. Netgen. Xénotransplantation : nouveaux développements et applications cliniques à l'horizon [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-346/Xenotransplantation-nouveaux-developpements-et-applications-cliniques-a-l-horizon>
 46. Xenogreffe problemes [Internet]. [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: http://www.adot67.org/dossiers/racine/documentslegislatifsets scientifiques_dossier/documents-scientifiques/xenogreffes-0.pdf
 47. Maladies à prions / Maladie de Creutzfeldt-Jakob [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 22 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-prions-maladie-creutzfeldt-jakob>
 48. Les microbiotes [Internet]. [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/les-microbiotes>
 49. Manetta J. Micronutrition et nutrithérapie de l'intestin : l'extraordinaire révolution scientifique et médicale du microbiote. *Sparte*; 2018. 309 p.
 50. Journée mondiale du microbiome [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2019 [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/journee-mondiale-du-microbiome/35499/>
 51. Microbiote intestinal, flore intestinale. Disponible sur:

<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>

52. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiaro GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. janv 2019;7(1):14.
53. Vitamine B9 ou acide folique | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 6 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-b9-ou-acide-folique>
54. Manetta J. *Micronutrition et nutrithérapie : synthèse générale à l'attention des professionnels de santé*, 2ème édition. Sparte; 2020. 469 p.
55. Roelofs KG, Coyne MJ, Gentyala RR, Chatzidaki-Livanis M, Comstock LE. Bacteroidales Secreted Antimicrobial Proteins Target Surface Molecules Necessary for Gut Colonization and Mediate Competition In Vivo. *mBio*. 23 août 2016;7(4):e01055-16.
56. Microbiote intestinal (flore intestinale) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
57. Gérard P. Microbiote intestinal et lipides : impact sur la santé humaine. *Ol Corps Gras Lipides*. 1 juill 2012;19(4):223-7.
58. Dysbiose - Déséquilibre intestinale, niveau microflore intestinale [Internet]. Santé sur le net. [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/hepatogastro/dysbiose/>
59. Dysbiose : college de France [Internet]. [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.college-de-france.fr/site/philippe-sansonetti/La-dysbiose-nouvelle-entite-en-medecine-.htm>
60. Microbiote intestinal : fermentation ou putréfaction ? [Internet]. Microbiote intestinal : fermentation ou putréfaction ? | Penser Santé. [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.pensersante.fr/microbiote-intestinal-fermentation-ou-putrefaction>
61. Bionutrics - Tout savoir sur la dysbiose [Internet]. [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.bionutrics.fr/dossiers-nutrition/nutridoc/microbiote-intestinal/250-dysbiose-definition>
62. Brennstuhl M-J. Chapitre 9. Dysbioses intestinales. *Nouv Chemins Sante*. 2018;89-92.
63. Syndrome de l'intestin irritable - CNPHGE [Internet]. [cité 27 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.cnp-hge.fr/syndrome-de-lintestin-irritable/>
64. Syndrome de l'intestin irritable (SII) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 27 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/syndrome-de-lintestin-irritable-sii>
65. Luquet S, Cruciani-Guglielmacci C. Le contrôle central de la balance énergétique. *Cah Nutr Diététique*. 1 févr 2009;44(1):17-25.
66. Le lien entre le microbiote et surpoids. *Symbiosys biocodex*; 2020.
67. Obésité rime avec dysbiose intestinale, sauf chez les utilisateurs de statines [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/obesite-rime-avec-dysbiose-intestinale-sauf-chez-utilisateurs-statines>
68. PRO-Skin-Microbiota_FR-BD2.pdf [Internet]. [cité 4 août 2021]. Disponible sur:

https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/sites/default/files/2021-04/PRO-Skin-Microbiota_FR-BD2.pdf

69. Comprendre la spondylarthrite ankylosante [Internet]. [cité 3 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/spondylarthrite-ankylosante/definition-facteurs-favorisants>
70. Le microbiote intestinal en cause dans les spondyloarthrites · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 3 août 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/microbiote-intestinal-en-cause-dans-spondyloarthrites/>
71. Flore intestinale et asthme - Rôle du microbiote intestinal dans le développement de l'asthme allergique [Internet]. OPA Pratique. 2018 [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.opa-pratique.com/journal/article/005591-flore-intestinale-asthme-role-microbiote-intestinal-developpement-lasthme>
72. Microbiote intestinal et Covid-19 : ce que les experts savent, ce qu'ils supposent [Internet]. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro/publications/microbiote-intestinal-et-covid-19-ce-que-les-experts-savent-ce-quils-supposent>
73. Biocodex. Microbiota : newsletter biocodex. Mars 2020. (9).
74. Debré P, Le Gall J-Y. Le microbiote intestinal. Bull Académie Natl Médecine. 1 déc 2014;198(9):1667-84.
75. PiLeJe | Les bénéfiques des prébiotiques sur la santé [Internet]. [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/benefices-prebiotiques-sante>
76. Prébiotiques | BIOCODEX BMI PRO [Internet]. | Biocodex Microbiote Institut. [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: [/pro/prebiotiques](https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro/prebiotiques)
77. Champ M. Les fibres, c'est bien plus qu'une question de transit. 2014.
78. Nouveaux prébiotiques : des bénéfiques sans les inconvénients? [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2019 [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/nouveaux-prebiotiques-des-benefices-sans-les-inconvenients/35870/>
79. Probiotiques | BIOCODEX BMI PRO [Internet]. | Biocodex Microbiote Institut. [cité 22 juin 2021]. Disponible sur: [/pro/probiotiques](https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro/probiotiques)
80. Probiotiques : comment bien les choisir ? | PiLeJe Micronutrition [Internet]. [cité 22 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/probiotiques-comment-bien-les-choisir>
81. Mécanismes d'action | Science for health [Internet]. Yakult - Healthcare Professionals |. 2014 [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://fr.scienceforhealth.be/mecanismes-daction/>
82. Larousse É. Définitions : symbiotique - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/symbiotique/76050>
83. Probiotiques, prébiotiques et symbiotiques | Havea.com [Internet]. Havea. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.havea.com/conseils-sante/probiotiques-prebiotiques-et-symbiotiques>
84. Quelle différence entre prébiotiques et probiotiques ? [Internet]. [cité 26 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/quelle-difference-prebiotiques-probiotiques>
85. L'importance des fibres pour un microbiote en bonne santé | PiLeJe Micronutrition [Internet]. [cité 28 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/limportance->

des-fibres-pour-un-microbiote-en-bonne-sante

86. Définition | Acide gras | Futura Santé [Internet]. [cité 29 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-acide-gras-9/>
87. Manetta J. Micronutrition et nutrithérapie : synthèse générale à l'attention des professionnels de santé, 2ème édition. Sparte; 2020. 469 p.
88. Ce que les acides gras à chaîne courte font pour votre santé [Internet]. Gut Microbiota for Health. 2017 [cité 12 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/fr/ce-que-les-acides-gras-chaîne-courte-font-pour-votre-sante/>
89. Probiotiques et acides gras à chaîne courte [Internet]. Le Quotidien du médecin. [cité 12 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/nutrition/probiotiques-et-acides-gras-chaîne-courte>
90. Agir sur sa production d'acides gras à chaîne courte | Blog Nahibu [Internet]. Microbiote intestinal & Bien-être. 2021 [cité 12 juill 2021]. Disponible sur: <https://blog.nahibu.com/agir-sur-sa-production-dacides-gras-a-chaîne-courte/>
91. Transplantation fécale | Biocodex Microbiote Institut [Internet]. | Biocodex Microbiote Institut. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/transplantation-fecale>
92. Le mécanisme de la greffe fécale : transplanter pour rééquilibrer [Internet]. [cité 6 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/dossier/le-mecanisme-de-la-greffe-fecale-transplanter-pour-reequilibrer>
93. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/la-lyophilisation-une-procedure-pour-la-conservation-de-longue-duree-des-selles-pour-la>
94. Charbon activé [Internet]. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.sfm.org/toxin/TRAITEMT/CHARACTI.HTM>
95. Charbon : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/charbon-6726.html>
96. Trouble bipolaire : résolution d'un épisode maniaque traité au charbon actif [Internet]. Fondation FondaMental. 2016 [cité 6 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.fondation-fondamental.org/node/763>
97. Impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal : quelle importance ? [Internet]. [cité 6 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro/newsletter/newsletter-mars-2020/impact-des-antibiotiques-sur-le-microbiote-intestinal-quelle-importance>
98. docThom. Médecine de précision / Médecine personnalisée / Thérapie ciblée [Internet]. Vocabulaire médical. [cité 6 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vocabulaire-medical.fr/encyclopedie/336-medecine-de-precision-medecine-personnalisee-therapie-ciblee>
99. Médecine personnalisée : en marche vers le « sur mesure » - volet 1 - Innov'Asso [Internet]. [cité 6 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.innovasso.fr/dossier/medecine-personnalisee-en-marche-vers-le-sur-mesure-volet-1/>
100. Bateman S. Médecine personnalisée: Un concept flou, des pratiques diversifiées.

médecine/sciences. nov 2014;30:8-13.

101. Qu'est-ce que la médecine de précision ? - La médecine de précision [Internet]. [cité 12 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/La-medecine-de-precision/Qu-est-ce-que-la-medecine-de-precision>

102. Médecine de précision : mécanismes d'action - La médecine de précision [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/La-medecine-de-precision/Mecanismes-d-action>

103. Limites et enjeux de la médecine de précision - La médecine de précision [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/La-medecine-de-precision/Limites-et-enjeux>

104. Médecine de précision préventive et prédispositions génétiques - La médecine de précision [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/La-medecine-de-precision/Medecine-de-precision-preventive-et-predispositions-genetiques>

105. Héry-Arnaud G. La revue des microbiotes - mars 2021 - numéro 19. La revue des microbiotes. mars 2021;(19):28.

106. Transplantation fécale [Internet]. FMC-HGE. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/transplantation-fecale/>

107. La transplantation de microbiote fécal : une nouvelle voie thérapeutique qui implique les pharmaciens [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://professionnels.roche.fr/pharminlink0/thematiques/pratiques-innovantes/la-transplantation-de-microbiote-fecal-une-nouvelle-voie.html>

108. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/dossier/maladies-inflammatoires-chroniques-de-lintestin>

109. Troubles fonctionnels intestinaux [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/dossier/troubles-fonctionnels-intestinaux>

110. Encéphalopathie hépatique [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/dossier/encephalopathie-hepatique>

111. Troubles métaboliques [Internet]. [cité 14 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/dossier/troubles-metaboliques>

112. Nieuwdorp M. Gut microbiota for health : la composition du microbiote intestinal, biomarqueur d'un nouveau type ? 2016;7.

113. Définitions : holistique - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 14 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/holistique/40159>

114. Zhang Z, Tang H, Chen P, Xie H, Tao Y. Demystifying the manipulation of host immunity, metabolism, and extraintestinal tumors by the gut microbiome. *Signal Transduct Target Ther.* 12 oct 2019;4(1):1-34.

Annexes

| | |
|---|-----|
| Annexe 1.1. Sur personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant | 140 |
| Annexe 1.2. Sur personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant | 141 |
| Annexe 2. Établissements de santé réalisant une transplantation en Nouvelle-Aquitaine..... | 142 |

Conventions relatives à l'activité de prélèvement d'organes dans les établissements de santé

Annexe 1.1. Sur personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant



| Conventions relatives à l'activité de prélèvement d'organes sur personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant | | | |
|---|-----------------------|-------------------|---------------------------|
| Etablissement co-contractant | Ville | Organes concernés | Echéance de la convention |
| Hospices Civils de Lyon Hôpital Edouard Herriot | LYON | Rein et foie | 24/05/2021 |
| AP-HM Hôpital Nord | MARSEILLE | Rein | 27/06/2022 |
| AP-HP CHU Bicêtre | LE KREMLIN BICETRE | Rein et foie | 22/03/2022 |
| CHU Angers Hôpital Larrey | ANGERS | Rein | 01/06/2022 |
| CHU de Nancy Hôpital Brabois | NANCY | Rein | 27/07/2022 |
| CHU de Nantes Hôtel Dieu | NANTES | Rein | 14/01/2023 |
| AP-HP GH Pitié Salpêtrière | PARIS | Rein et foie | 23/02/2025 |
| AP-HP Hôpital St-Louis et Hôpital Beaujon | PARIS | Rein et foie | Renouvellement en cours |
| CHU de Rouen Hôpital Charles Nicolle | ROUEN | Rein | Renouvellement en cours |
| CH d'Annecy Genevois | PRINGY | Rein et foie | 02/05/2023 |
| CHRU de Tours | TOURS | Rein | 07/02/2022 |
| CHU de Nice | NICE | Rein et foie | 21/02/2018 |
| CHU Grenoble | GRENOBLE | Rein | Renouvellement en cours |
| CH Perpignan | PERPIGNAN | Rein | Renouvellement en cours |
| AP-HP Hôpital Necker | PARIS | Rein | 27/11/2021 |

Annexe 1.2. Sur personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant



| Conventions relatives à l'activité de prélèvement d'organes sur personne décédée après arrêt circulatoire de la catégorie III de Maastricht | | | |
|---|----------------------|--------------------------------|--|
| Etablissement co-contractant | Ville | Organes concernés | Echéance de la convention |
| Centre Hospitalier Anecy-Genevois | PRINGY | Rein, foie, poumon, pancréas | 02/11/2025 |
| CHU Nantes | NANTES | Rein, foie, poumon, pancréas | 29/06/2025 |
| Centre Hospitalier Intercommunal Fréjus Saint-Raphael | FREJUS | Rein et foie | 02/03/2025 |
| AP-HP Hôpitaux universitaires La Pitié Salpêtrière - Charles Foix | PARIS | Rein, foie et poumon | 09/06/2025 |
| CHU Poitiers | POITIERS | Rein, foie et poumon | 26/06/2021 |
| AP-HP Hôpitaux universitaires Saint-Louis / Lariboisière / Fernand-Widal | PARIS | Rein et foie | 19/06/2021 |
| CHD Vendée | LA ROCHE SUR YON | Rein | 02/11/2025 |
| AP-HP Hôpital FOCH et Hôpital BEAUJON | PARIS | Rein, foie et poumon | 26/06/2021 |
| CHRU Tours Sites de Bretonneau et Trouseau | TOURS | Rein, foie et poumon | 05/07/2021 |
| AP-HP Hôpitaux universitaires Paris/Sud - Bicêtre | LE KREMLIN BICETRE | Rein, foie et poumon | 18/01/2021 |
| CHRU Nancy | NANCY | Rein | 08/03/2022 |
| AP-HM | MARSEILLE | Rein, foie et poumon | 06/04/2022 |
| CHU Hôpitaux de Rouen | ROUEN | Rein, foie et poumon | 11/05/2022 |
| CH Saint Nazaire | SAINT-NAZAIRE | Rein et foie | 11/05/2022 |
| CH de Saint-Denis | SAINT-DENIS | Rein et foie | 11/07/2022 |
| CH de Roanne et CH de Saint-Etienne | ROANNE SAINT-ETIENNE | Rein et foie | 24/07/2022 |
| CHRU de Lille | LILLE | Rein et foie | 05/09/2022 en cours introduction collaboration avec Hôpital Foch |
| Hospices civils de Lyon | LYON | Rein et foie | |
| CHI Toulon - La Seyne Sur Mer | TOULON | Rein, foie et poumon | 09/11/2022 |
| CH d'Avignon | AVIGNON | Rein | 28/11/2022 |
| Hôpitaux Universitaires de Strasbourg | STRASBOURG | Rein, foie et poumon | 11/04/2023 |
| CH de Valenciennes | VALENCIENNES | Rein et foie | 15/05/2023 |
| GH du Havre et hôpital Beaujon | Le Havre et Clichy | Foie | 06/08/2023 |
| CH Sud Francilien | Corbeil-Essonnes | Rein, foie, poumon et pancréas | 30/10/2023 |
| CH de Douai | Douai | Rein, foie | 11/11/2023 |
| CHRU Besançon | Besançon | Rein, foie | 09/12/2023 |
| CHU d'Angers | Angers | Rein, foie, poumon et pancréas | 14/03/2024 |
| CH Perigueux | Périgueux | Rein, foie et poumon | 05/04/2024 |
| CH Antibes Juan les Pins | Antibes | Rein, foie | 06/04/2024 |
| CHU Nimes | Nimes | Rein, foie | 10/04/2024 |
| CHU Rennes | Rennes | Rein, foie | 05/06/2024 |
| CHR Orléans | Orléans | Rein, foie, poumon et pancréas | 16/06/2024 |
| CHU Dijon Bourgogne | Dijon | Rein, foie | 30/07/2024 |
| CHU Grenoble Alpes | Grenoble | Rein, foie, pancréas | 01/10/2024 |
| CHRU Brest | Brest | Rein, foie | 23/10/2024 |
| CHU COCHIN | Paris | Rein, foie, poumon et pancréas | 18/10/2025 |
| CHU Avranches-Granville | Granville | Rein, foie, poumon et pancréas | 04/11/2025 |
| CHU CLERMONT-FERRAND | Clermont-ferrand | Rein, foie, pancréas | 04/11/2025 |
| CHU DE REIMS | Reims | Pancréas, Rein, foie, poumon | 18/11/2025 |
| CHU BORDEAUX | BORDEAUX | Pancréas, Rein, foie, poumon | 13/01/2026 |

Annexe 2. Établissements de santé réalisant une transplantation en Nouvelle-Aquitaine

Liste des établissements de santé autorisés par les Agences régionales de santé à la date du 9 février 2021.
Ces données sont directement extraites d'une application gérée par les Agences régionales de santé.

Nouvelle-Aquitaine

| Dept | Ville | Etablissement | Greffe coeur- poumons | Greffe de cellules allogreffe | Greffe de coeur | Greffe de foie | Greffe de pancréas | Greffe de poumon | Greffe de rein | Greffe d'intestin | Greffe rein- pancréas |
|------|----------|--|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| 33 | BORDEAUX | CHU DE BORDEAUX Groupe Hospitalier Pellegrin Chu | | ✓ | | | | | ✓ | | |
| 33 | PESSAC | CHU DE BORDEAUX Hopital Haut Leveque Chu | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | | | |
| 86 | POITIERS | CENTRE HOSP. UNIVERSITAIRE DE POITIERS Chu La Milettrie | | ✓ | | | | | ✓ | | |
| 87 | LIMOGES | C H U DE LIMOGES C H U Dupuytren Limoges | | ✓ | | | | | ✓ | | |

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Médecine de précision en transplantation : état des lieux en France et perspectives d'innovation en lien avec le microbiote intestinal

La transplantation d'organe est le dernier recours en cas de défaillance d'un organe vital. En France, il est réalisé environ 6000 greffes tous les ans, et la liste des personnes en attente d'une greffe ne cesse d'augmenter. L'équilibre immunitaire d'un individu est très fragile. Les immunosuppresseurs touchent à cet équilibre de par leurs mécanismes d'action et leurs rôles, mais également en déséquilibrant le microbiote intestinal des patients transplantés. Les milliards de micro-organismes, essentiellement bactériens, qui peuplent notre intestin font actuellement l'objet de nombreuses investigations scientifiques. Grâce à l'avancée croissante de la recherche biomédicale, on a découvert, précisé et reconnu l'incroyable richesse du microbiote intestinal et sa puissance d'action sur l'optimisation de la santé. Les acides gras à chaînes courtes exclusivement produits par le microbiote intestinal permettent de moduler localement et à distance de nombreux processus immunitaires et métaboliques du corps humain. Les avancées technologiques en termes de médecine de précision avec le développement de la pharmacogénomique et de la pharmacomicrobiomique permettent de mettre en évidence le rôle du microbiote intestinal dans la tolérance immunitaire et d'offrir de nouvelles perspectives pour maîtriser les facteurs de variabilité de la réponse thérapeutique chez les patients transplantés.

Mots-clés : transplantation, microbiote intestinal, médecine de précision, acides gras à chaînes courtes, biomarqueurs

Precision medicine in transplantation : state of the art in France and perspectives of innovation in relation to the gut microbiota

Organ transplantation is the last resort in case of failure of a vital organ. In France, about 6,000 transplants are performed every year, and the list of people waiting for a transplant is constantly growing. An individual's immune balance is very fragile. Immunosuppressants affect this balance through their mechanisms of action and their roles, but also by unbalancing the intestinal microbiota of transplant patients. The billions of micro-organisms, mainly bacteria, that inhabit our intestine are currently the subject of numerous scientific investigations. Thanks to the increasing progress of biomedical research, the incredible richness of the intestinal microbiota and its power to optimise health has been discovered, clarified and recognized. The short-chain fatty acids produced exclusively by the gut microbiota can modulate locally and remotely many immune and metabolic processes in the human body. Advances in terms of precision medicine with the development of pharmacogenomics and pharmacomicrobiomics highlight the role of the intestinal microbiota in immune tolerance and to offer new prospects for controlling the factors of variability in the therapeutic response in transplant patients.

Keywords : transplantation, intestinal microbiota, precision medicine, short chain fatty acids, biomarkers

