

Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 1er juillet 2022

Par Benjamin GUITTARD

Né(e) le 19 mai 1996 à Saint-Michel

**Contribution du microbiote intestinal dans l'équilibre du système
digestif et au métabolisme des médicaments**

Thèse dirigée par Monsieur Roland LAWSON, Docteur en Pharmacie, Docteur en Pharmacologie, Maître de Conférences à l'Université de Limoges

Examineurs :

M. le Professeur Jean-Luc DUROUX, PU de biophysique et mathématiques, Président du jury

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

M. le Docteur Sylvain COUDERC, PH CHU de Limoges, Membre du jury

Mme. le Docteur Sylvie ROUSSELOT, Titulaire de la Pharmacie de la Tour, Membre du jury

Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 1er juillet 2022

Par Benjamin GUITTARD

Né(e) le 19 mai 1996 à Saint-Michel

**Contribution du microbiote intestinal dans l'équilibre du système
digestif et au métabolisme des médicaments**

Thèse dirigée par Monsieur Roland LAWSON, Docteur en Pharmacie, Docteur en Pharmacologie, Maître de Conférences à l'Université de Limoges

Examineurs :

M. le Professeur Jean-Luc DUROUX, PU de biophysique et mathématiques, Président du jury

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

M. le Docteur Sylvain COUDERC, PH CHU de Limoges, Membre du jury

Mme. le Docteur Sylvie ROUSSELOT, Titulaire de la Pharmacie de la Tour, 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 Jérémie 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*

Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse et d'en être le directeur. Je vous remercie pour la correction de cette thèse. Merci de m'avoir accompagné pendant la rédaction de ce travail.

À Monsieur Jean-Luc DUROUX, *professeur à l'Université de pharmacie de Limoges*

Je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

À Monsieur Sylvain COUDERC, *praticien hospitalier, docteur en pharmacie*

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

À Madame Sylvie ROUSSELOT, *docteur en pharmacie, pharmacien Titulaire de la Pharmacie de la Tour*

Je vous remercie d'avoir accepté de prendre part dans mon jury de thèse. Je remercie aussi toute l'équipe de la Pharmacie de la Tour : Carole, Corinne et Valérie. Je remercie Carole pour la relecture de cette thèse.

Je remercie Mme. Anne-Laure Roudier et M. Frédéric Pirault pour leur aide dans la réalisation de la bibliographie et dans la mise en forme de cette thèse.

À ma famille,

Je remercie mes parents pour leur soutien tout au long de ces années d'études. Sans eux je ne serais pas arrivé à les réaliser. Merci beaucoup !

Ma petite sœur Anaïs pour tous ces moments partagés pendant notre enfance et aux autres à venir.

Mes cousins, mes tantes et mes oncles pour tous ces moments passés ensemble et ceux à venir.

À mes amis,

Grégoire, je me souviendrai toujours de notre rencontre, un mercredi matin en PACES. Je te remercie pour tous les bons moments passés à Limoges pendant ces cinq ans.

Arnaud, je te remercie pour toutes ces heures passées ensemble. Je te souhaite le meilleur pour ton avenir professionnel et j'espère que l'on passera encore de nombreux moments avec Greg.

Tessa, pour ta gentillesse tout au long de ces études. Je te souhaite le meilleur pour ton avenir.

Paul avec ses nombreuses parties de tennis, foot, pétanques partagées pendant les révisions. J'espère que l'on continuera à en jouer de nombreuses autres.

À toi Julie,

Je te remercie pour tous ces bons moments passés avec toi. J'espère que beaucoup d'autres seront à venir. Je t'aime.

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/>



LISTE DES PRINCIPALES ABRÉVIATIONS

5-ASA	Acide 5-aminosalicylique
5-HT	Sérotonine
ADME	Absorption, diffusion, métabolisme, élimination
ADN	Acide désoxyribonucléique
AFMT	(S)-alpha-fluorométhyltyrosine
AGCC	Acide gras à chaîne courte
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMP ou PAM	Peptide antimicrobien
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BHE	Barrière hémato-encéphalique
CES	Carboxylesterase
CGR	Cardiac glycoside reductase
ClpB	Caséinolytique peptidase B
CPA	Cellules présentatrices de l'antigène
DA	Dopamine
DAMPA	Acide 2,4-diamino-N10-méthylptéroïque
DCA	Acide désoxycholique
FAO	Food and agriculture organisation
FODMAP	Fructo oligo-di and monosaccharides and polyols
FOS	Fructo-oligosaccharides
GABA	Gamma-aminobutyric acid
GALT	Gut-associated lymphoid tissue (système lymphoïde associé à l'intestin)
GLP	Glucagon-like peptide
GOMS	Gut oncomicrobiome signatures
GOS	Galacto-oligosaccharides
GUS	gène de la β -glucuronidase
HAS	Haute autorité de santé
IgA	Immunoglobuline de type A
IPP	Inhibiteurs de la pompe à proton
ISAPP	International scientific association of probiotics and prebiotics
LPS	Lipopolysaccharide

MAM	Microbial anti-inflammatory molecule
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MMF	Mycophenolate mofetil
MPA	Mycophenolic acid
MPAG	Mycophenolic acid glucuronide
NA	Noradrénaline
NH3	Ammoniaque
NLR	NOD-like receptors
Nod2	Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR	Polymerase chain reaction
PGE2	Prostaglandine E2
PRR	Pattern recognition receptor
RCH	Recto-colite hémorragique
SNA	Système nerveux autonome
SNE	Système nerveux entérique
SNFGE	Société nationale française de gastro-entérologie
TLR	Toll-like receptors
UFC	Unité formant colonie
UGT	UDP-glucuronosyltransferase
WGO	World gastro organisation
XOS	Xylo-oligosaccharides

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	16
PARTIE I. LE MICROBIOTE INTESTINAL	17
I. PRÉSENTATION DU MICROBIOTE INTESTINAL	18
I.1. Description anatomique de l'appareil digestif.....	18
I.1.1. Généralités	18
I.1.2. L'intestin grêle.....	20
I.1.3. Le gros intestin.....	21
I.2. Micro-organismes du tube digestif : le microbiote intestinal	21
I.2.1. Le microbiote dominant et le microbiote sous-dominant.....	22
I.2.2. Variabilité longitudinale	23
I.2.3. Variabilité transversale.....	24
I.2.4. Le microbiote de transit.....	25
I.3. Facteurs d'évolution	25
I.3.1. Acquisition du microbiote à la naissance.....	25
I.3.2. Évolution avec l'âge	27
II. RÔLES DU MICROBIOTE	28
II.1. Rôle de barrière.....	28
II.1.1. Barrière physique.....	28
II.1.2. Barrière chimique.....	29
II.2. Rôle métabolique	30
II.2.1. Métabolisme des glucides.....	30
II.2.2. Métabolisme des protéines	32
II.2.3. Métabolisme des lipides.....	34
II.2.4. Métabolisme des gaz	34
II.2.5. Synthèse des vitamines	35
II.2.6. Synthèse des neurotransmetteurs.....	35
II.3. Rôle immunitaire	36
II.3.1. L'immunité innée.....	36
II.3.2. L'immunité adaptative	37
II.3.3. Le système immunitaire intestinal	37
PARTIE II. ÉQUILIBRE DU MICROBIOTE INTESTINAL ET PHARMACBIOTIQUE À L'OFFICINE.....	40
I. ÉQUILIBRE DU MICROBIOTE INTESTINAL.....	41
I.1. Eubiose intestinale	41
I.1.1. État d'équilibre du microbiote intestinal	41
I.1.2. Facteurs modifiant l'équilibre eubiose/dysbiose	42
I.1.2.1. Les facteurs abiotiques.....	42
I.1.2.2. Les facteurs biotiques.....	43
I.2. Dysbiose intestinale.....	44
I.2.1. Le déséquilibre du microbiote intestinal.....	44
I.2.2. L'importance de l'alimentation.....	46
I.3. Microbiote intestinal et quelques cas de pathologies	48
I.3.1. Obésité	48
I.3.2. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).....	49
I.3.2.1. Maladie de Crohn	50

I.3.2.2. Rectocolite hémorragique.....	51
I.3.3. Le cas de <i>Clostridium difficile</i>	52
II. PHARMACOBIOTIQUE À L'OFFICINE.....	54
II.1. Prébiotiques	54
II.1.1. Présentation.....	54
II.1.2. Application à l'officine.....	55
II.2. Probiotiques	56
II.2.1. Présentation.....	56
II.2.2. Application à l'officine.....	59
II.3. Symbiotiques, Postbiotiques et conseil officinal.....	65
II.3.1. Symbiotique	65
II.3.2. Postbiotiques	66
II.3.3. Conseils associés	68
PARTIE III. MODULATION DU MICROBIOTE INTESTINAL ET INTERACTIONS AVEC LES MÉDICAMENTS.....	70
I. INTERACTION DU MICROBIOTE INTESTINAL AVEC LES MÉDICAMENTS	71
I.1. Implication du microbiote intestinal	71
I.2. Perturbations de la composition et de la fonction du microbiote par les médicaments	72
I.2.1. Anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS) et leurs effets indésirables	72
I.2.2. Inhibiteurs de la pompe à proton.....	73
I.2.3. Metformine.....	73
I.3. Activation, inactivation ou toxicité des médicaments par le microbiote intestinal de l'hôte	73
I.3.1. Activation du médicament : l'exemple de la sulfasalazine	73
I.3.2. Inactivation du médicament : exemple du méthotrexate et de la digoxine	74
I.3.3. Toxicité du médicament : exemple de l'irinotécan, de la sorivudine et des AINS	75
I.4. Modification indirecte de la réponse des médicaments.....	76
I.4.1. Les médicaments anti-cancéreux.....	76
I.4.2. Un cas : l'acide mycophénolique	77
II. AMÉLIORATION DE LA TOLÉRANCE PAR LE MICROBIOTE INTESTINAL.....	80
II.1. Transplantation fécale du microbiote	80
II.1.1. Utilisation de la transplantation fécale du microbiote	80
II.1.2. Sécurité de la transplantation fécale	81
II.2. Cas de l'obésité, du diabète et du contrôle du cholestérol	82
II.2.1. La souche bactérienne <i>Hafnia alvei</i> HA4597.....	82
II.2.2. La souche bactérienne <i>Akkermancia muciniphila</i>	82
II.2.3. Le cas du cholestérol	83
II.3. Axe cerveau/intestin	83
II.3.1. Le cas de l'autisme	85
II.3.2. La maladie de Parkinson.....	85
II.3.3. Alimentation et dépression	86
II.3.4. La douleur.....	87
II.4. Biomarqueurs et médecine de précision.....	87
II.4.1. Les biomarqueurs du microbiote	87
II.4.2. Le programme ONCOBIOME.....	88
II.4.3. Critique et sécurité de la médecine de précision	89

CONCLUSION	90
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	91
ANNEXES	101
Serment De Galien	104

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Structure de base des couches de tissu du tube digestif (1)	19
Figure 2: Une villosité intestinale (3).....	21
Figure 3: Profil phylogénétique du microbiote intestinal humain (8)	22
Figure 4: Composition et concentration du microbiote intestinal (3).....	24
Figure 5: Variabilité transversale du microbiote intestinal (13)	24
Figure 6: Rôle de barrière du microbiote intestinal (11)	29
Figure 7: Principales voies métaboliques de la fermentation des polysaccharides par le microbiote intestinal humain (42).....	32
Figure 8: Métabolisme des protéines par le microbiote intestinal humain (42)	33
Figure 9: Le système lymphoïde associé à l'intestin (50).....	39
Figure 10: Equilibre symbiose/dysbiose (7)	41
Figure 11: Classification en trois types de dysbiose (11)	46
Figure 12: Modification de la composition des acides biliaires et induction de la boucle inflammatoire dans les maladies de l'intestin (73).....	51
Figure 13: Cycle infectieux de <i>Clostridium difficile</i> (7).....	53
Figure 14: Les principales souches bactériennes de probiotiques (77).....	57
Figure 15: Tableau de sensibilité aux antibiotiques de chaque probiotique (81)	62
Figure 16: Fiche sur les postbiotiques de l'association ISAPP (84).....	67
Figure 17: Influence du microbiote intestinal sur le devenir (ADME) des médicaments administrés par voie orale (89)	72
Figure 18: Action d' <i>Eggerthella lenta</i> composant le microbiote intestinal sur la digoxine (95)	74
Figure 19: Métabolisation de l'irinotécan (95)	75
Figure 20: La bioactivation simplifiée du MMF (108).....	78
Figure 21: Métabolisation du MMF (112)	79
Figure 22: Perturbation de l'axe cerveau/intestin par les voies neurale, endocrinienne et immunitaire (124)	84

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les facteurs de risque d'infection à <i>Clostridium difficile</i> (7)	52
Tableau 2: Fiche résumé de l'utilisation des probiotiques dans différentes indications chez l'enfant d'après la WGO (76)	63
Tableau 3: Fiche résumé de l'utilisation des probiotiques dans différentes pathologies intestinales chez l'adulte d'après la WGO (76)	64
Tableau 4: Fiche résumé de l'utilisation des probiotiques dans les diarrhées chez l'adulte d'après la WGO (76).....	65

INTRODUCTION

Après avoir travaillé en pharmacie d'officine, je me suis intéressé au microbiote intestinal car l'utilisation des probiotiques et des prébiotiques s'est largement répandue au cours de ces dernières années pour le conseil officinal.

Dans un premier temps, une description du microbiote intestinal ainsi que son environnement seront établis. Les bases anatomiques du tube digestif ainsi que la description des micro-organismes le composant seront développées. La diversité de composition du microbiote intestinal est variable en fonction de plusieurs facteurs considérés. En effet, des variabilités longitudinales, transversales existent et différents composés du microbiote sont caractéristiques. Les facteurs d'évolutions sont acquis tout au long de la vie. La naissance va conditionner le futur du microbiote intestinal, cela dépendra du mode d'accouchement et de l'environnement du nourrisson. Le rôle du microbiote intestinal est essentiel dans le métabolisme des glucides, des protéines, des lipides, des gaz, des vitamines et des neurotransmetteurs. Le rôle immunitaire du microbiote intestinal permet la défense de l'organisme. Ce rôle immunitaire comprend une immunité innée, adaptative ainsi qu'un système immunitaire intestinal.

Puis une seconde partie traitera l'importance d'un microbiote intestinal à l'état d'équilibre. Une première définition du microbiote intestinal à l'état normal ou eubiose sera développée. Puis les facteurs favorisant un déséquilibre, vers une dysbiose, seront caractérisés. Les facteurs biotiques et abiotiques peuvent y participer. La dysbiose est caractéristique de ce déséquilibre du microbiote intestinal qui est fréquent dans de nombreuses pathologies. Quelques cas de pathologies les plus courantes comme l'obésité, l'infection à *Clostridium difficile* ainsi que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin seront identifiées. Une possible correction grâce à la pharmacobiotique officinale sera évoquée. En effet, une présentation ainsi que l'application à l'officine des prébiotiques, probiotiques, symbiotiques et postbiotiques sera développée. Leurs conseils associés seront également listés.

Enfin la dernière partie traitera les différentes interactions médicamenteuses avec le microbiote ainsi que les moyens par lesquels le microbiote intestinal pourra être utilisé pour améliorer sa propre tolérance. L'implication du microbiote intestinal dans le métabolisme des médicaments sera déterminée. Le microbiote intestinal module le métabolisme des médicaments par leur activation, inactivation ou en les rendant toxiques. De plus une modification indirecte de la réponse des médicaments sera détaillée. La perturbation du microbiote intestinal par les médicaments sera aussi évoquée. Pour terminer, une amélioration de la tolérance par le microbiote intestinal sera décrite. Le but étant de favoriser une thérapeutique plus précise et personnalisée pour chaque patient, par exemple lors des transplantations fécales ou par l'intermédiaire de l'utilisation de différents biomarqueurs. De plus quelques exemples de pathologies où cette médecine de précision pourra optimiser la thérapeutique existante seront évoqués.

PARTIE I. LE MICROBIOTE INTESTINAL

I. PRÉSENTATION DU MICROBIOTE INTESTINAL

I.1. Description anatomique de l'appareil digestif

I.1.1. Généralités

L'appareil digestif s'étend de la bouche à l'anus. Il est composé de :

- la cavité buccale avec ses glandes salivaires ;
- le tube digestif avec l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le colon, le rectum et l'anus ;
- les principales glandes digestives avec le pancréas et le foie.

Le microbiote intestinal est principalement présent dans l'intestin grêle (composé du duodénum, du jéjunum et de l'iléon) et dans le côlon. La paroi est un point commun à ces différentes parties du tube digestif. La paroi est formée de quatre couches de tissus que sont la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculeuse et la séreuse (figure 1). Cependant la paroi varie en épaisseur par sa composition en fonction des rôles physiologiques des différentes régions de l'appareil digestif (1),(2).

La **muqueuse** est composée de trois couches : un épithélium au contact direct avec le contenu du tube digestif, une couche sous-jacente appelée *lamina propria* (ou chorion) constituée principalement de tissu conjonctif lâche et enfin une couche mince de tissu musculaire lisse appelée *muscularis mucosae*. Les contractions de cette dernière couche permettent de créer des replis dans la muqueuse appelés villosités. Cela augmente la surface de digestion et d'absorption. Cette dernière couche peut aussi contenir des glandes. La muqueuse contient également de nombreux follicules lymphatiques dont l'ensemble est appelé GALT (gut-associated lymphoid tissue) (1),(2).

La **sous-muqueuse** est comprise entre la muqueuse et la couche musculeuse externe. Elle est constituée de tissus conjonctifs lâches et élastiques qui contiennent de nombreux vaisseaux sanguins et de fibres nerveuses. Elle est capable de se déformer lors du passage du bol alimentaire. Elle contient aussi des réseaux de neurones qui font partie du système nerveux entérique (SNE). Ces neurones modulent les sécrétions des organes du tube digestif. Le SNE fonctionne de manière relativement indépendante du système nerveux autonome (SNA). Cependant, les potentiels d'action des parties sympathiques et parasympathiques du SNA peuvent modifier ses activités (1),(2).

La **musculeuse** est composée d'une couche interne de fibres musculaires lisses à orientation circulaire et d'une couche externe de fibres musculaires lisses à orientation longitudinale. Ces contractions involontaires permettent une fragmentation physique des aliments. Les neurones du SNE situés dans la musculeuse varient la fréquence et la force des contractions de ces muscles (1),(2).

La **séreuse** ou péritoine viscéral est la couche la plus externe. Elle est composée de tissus conjonctifs lâches et pavimenteux. Cette couche permet la sécrétion du liquide péritonéal qui permet au tube digestif de glisser sur les autres organes. Cette couche est traversée par de nombreux vaisseaux sanguins, lymphatiques et par des nerfs (figure 1) (1), (2).

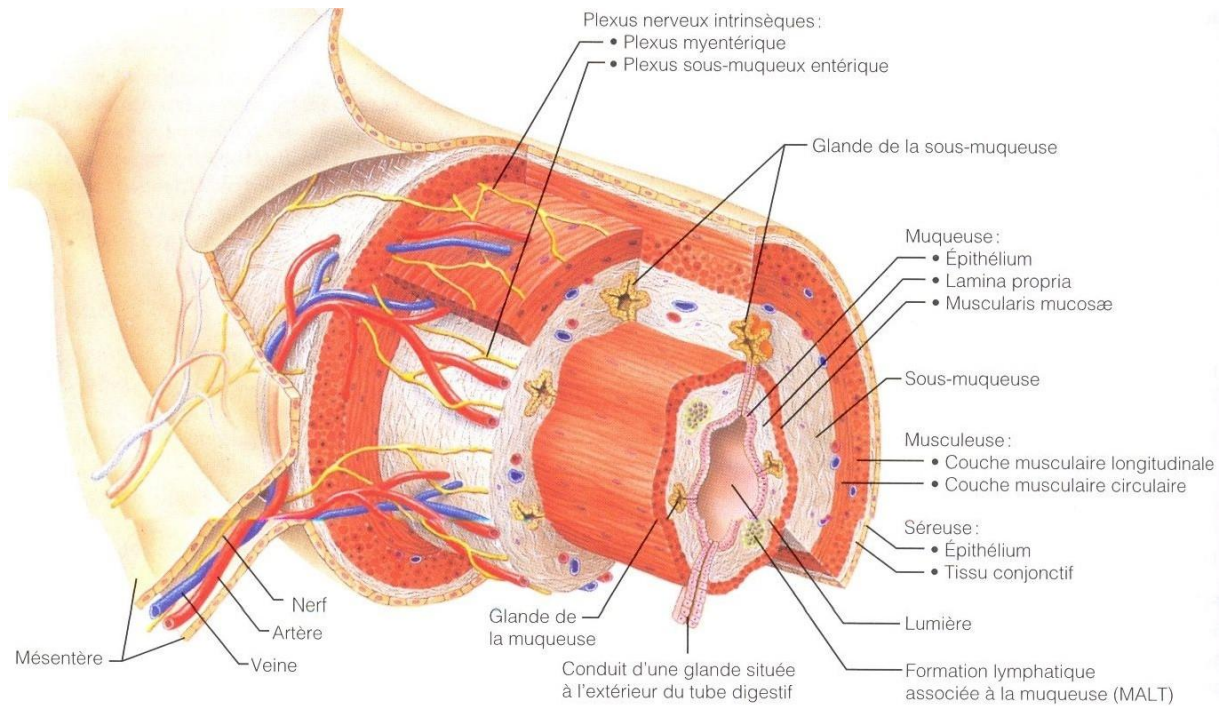


Figure 1: Structure de base des couches de tissu du tube digestif (1)

La paroi du tube digestif contient des cellules immunitaires dont des lymphocytes et des plasmocytes répartis dans l'épithélium (notamment les lymphocytes T intraépithéliaux) et dans le tissu conjonctif lâche de la *lamina propria* et de la sous-muqueuse.

L'appareil digestif assure différentes fonctions (1), (2) :

- l'**ingestion** des aliments solides et liquides par la bouche ;
- la **sécrétion** d'eau, d'acide, de tampons et d'enzymes dans la lumière du tube digestif, réalisée par les cellules de la paroi du tube digestif et des organes digestifs annexes ;
- le **brassage** et la propulsion (processus de motilité) réalisés par la contraction et le relâchement des muscles de la paroi du tube digestif. Ils permettent de faire avancer le mélange d'aliments imprégné des différentes sécrétions ;
- la **digestion** est réalisée par un mécanisme chimique et physique. La digestion mécanique est effectuée par les dents puis les muscles lisses de l'estomac et de l'intestin qui pétrissent. La digestion chimique est permise par des enzymes qui découpent des grosses molécules de glucides, de lipides, de protéines et d'acides nucléiques apportés par la nourriture ;
- l'**absorption** permet le passage des liquides ainsi que les petites molécules obtenues après la digestion, à travers les cellules épithéliales du tube digestif. Les substances ainsi absorbées passent dans le sang ou la lymphe, cela permet d'atteindre toutes les cellules du corps ;
- la **défécation** permet une élimination par l'anus des déchets dont des substances indigestibles, des bactéries, des cellules qui se détachent de la muqueuse du tube digestif ainsi que les matières digérées qui n'ont pas été absorbées. Les matières éliminées sont appelées fèces.

I.1.2. L'intestin grêle

L'intestin grêle est composé du duodénum, du jéjunum et de l'iléon dans le sens proximal vers distal. Il mesure environ 6 mètres. La paroi de l'intestin grêle possède les quatre couches de tissu commun à la plupart des sections du tube digestif.

Sa muqueuse contient de nombreux types de cellules. Les cellules absorbantes ou entérocytes de l'épithélium portent des microvillosités qui absorbent les nutriments. Les cellules caliciformes sécrètent du mucus qui permet une lubrification et une protection de l'épithélium du tube digestif. La structure de l'intestin grêle est composée de plis circulaires et de villosités qui favorisent la digestion et l'absorption. Les plis circulaires sont des crêtes permanentes de la muqueuse et de la sous-muqueuse qui augmentent la surface de la paroi intestinale. Les villosités sont des saillies de la muqueuse qui augmentent la surface de l'épithélium intestinal (figure 2). Elles contiennent un réseau dense de capillaires sanguins et de capillaires lymphatiques appelés vaisseaux chylifères par lesquels les nutriments digérés passent (1), (2).

La sous-muqueuse contient des amas locaux de tissus lymphatiques, appelés follicules lymphatiques ou plaque de Peyer.

Le duodénum :

Le duodénum correspond aux 30 premiers centimètres environ de l'intestin grêle. La muqueuse du duodénum possède de nombreux replis appelés valvules conniventes formées de la muqueuse et de la sous-muqueuse. Sur ces replis, des villosités se forment par les projections de la muqueuse. Les glandes intestinales ou cryptes de Lieberkühn se situent à la base de ces villosités. Les cellules de Paneth sont situées au fond des glandes intestinales (figure 2). Ces cellules sont exocrines et sécrètent un ensemble de protéines et de polysaccharides. D'autres cellules sont présentes dans cette muqueuse duodénale comme les cellules entéroendocrines qui sécrètent des hormones polypeptidiques telles que la cholécystokinine ou la sécrétine qui favorisent la digestion. La sous-muqueuse duodénale est composée de glandes pelotonnées et ramifiées qui sont regroupées en paquets qui communiquent avec les glandes intestinales. Ces glandes sont appelées glandes de Brünner. Les cellules qui composent ce type de glande sont capables de produire un mucus alcalin qui protège la muqueuse duodénale de l'acidité du suc gastrique. La musculature est composée de deux couches musculaires régulières et bien individualisées. C'est dans le duodénum que se déversent les enzymes produites par le pancréas ainsi que la bile nécessaire au bon déroulement de la digestion (1), (2).

Le jéjunum et l'iléon :

La muqueuse de ces deux segments est presque identique à celle du duodénum avec plus de cellules à mucus. Le jéjunum et l'iléon mesurent au total 4 à 8 mètres de longueur en fonction des individus. Ces deux segments n'ont pas de délimitation précise entre eux. Leurs villosités sont plus nombreuses et plus longues que les villosités de la muqueuse duodénale. La sous-muqueuse est seulement composée de tissus conjonctifs contenant des éléments vasculaires. Les deux couches de musculature sont identiques à celles du duodénum (1), (2).

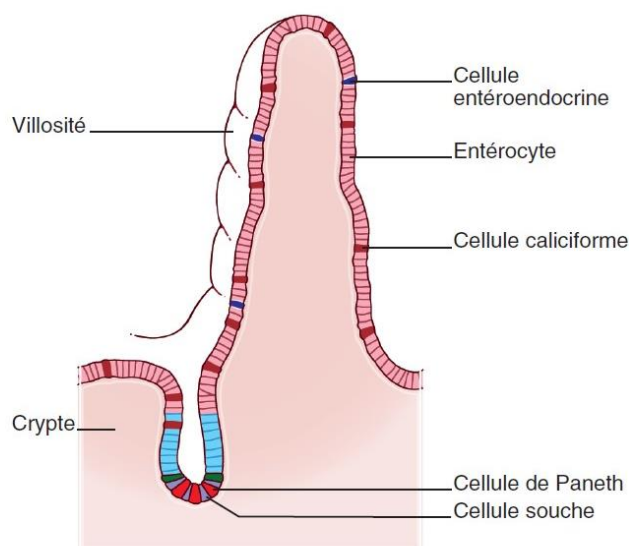


Figure 2: Une villosité intestinale (3)

I.1.3. Le gros intestin

Le gros intestin est composé du cæcum, du côlon, du rectum et du canal anal.

Le segment le plus long est le côlon. Le côlon est composé du côlon ascendant, du côlon transverse, du côlon descendant et du côlon sigmoïde. Les principales fonctions du côlon sont de finir l'absorption des nutriments, de former les fèces et de les expulser. Le côlon mesure environ 1,5 mètres de long et 6,5 centimètres de large. Sa muqueuse est surtout composée de cellules absorbantes et de cellules caliciformes. Le côlon possède plus de cellules caliciformes que l'intestin grêle. Sa muqueuse ne possède pas de villosités ni de plis circulaires contrairement à l'intestin grêle. L'absorption est donc moins importante que dans l'intestin grêle (1), (2).

Le canal anal se termine par l'anus qui s'ouvre vers l'extérieur. Il est composé d'un sphincter externe volontaire composé de muscles squelettiques et d'un sphincter interne involontaire composé de muscles lisses (1), (2).

I.2. Micro-organismes du tube digestif : le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal, anciennement qualifié de flore intestinale, désigne l'ensemble des micro-organismes (bactéries, levures, champignons, virus et archées) qui composent le tube digestif humain. Environ 10^{13} de micro-organismes sont hébergés dans l'intestin ce qui correspond à une biomasse d'environ 2 kilogrammes (4).

Le monde du vivant est divisé en trois grands domaines : les *Bacteria*, les *Archaea* et les *Eucarya*. Chacun de ces trois grands domaines est divisé en un certain nombre de groupes phylogénétiques ou phyla (chaque phylum est également appelé division). Les micro-organismes qui peuplent le microbiote intestinal de l'Homme appartiennent à ces trois grands domaines ainsi que les virus. Les *Bacteria* et les *Archaea* sont des Procaryotes et les *Eucarya* sont des Eucaryotes. Les Eucaryotes correspondent aux champignons tels que les moisissures, les levures et les protozoaires (5). Une grande part du microbiote intestinal est

constituée par les bactéries. Je vais donc développer davantage ces différents types de bactéries rencontrés.

Le microbiote intestinal est composé de plusieurs centaines d'espèces de bactéries, plus ou moins diversifiées selon les individus. Environ 70 % de ces espèces bactériennes ne sont pas cultivables par des méthodes classiques (6). Ainsi les avancées en biologie moléculaire avec le développement des technologies à haut débit ont permis d'améliorer la description de cette diversité bactérienne (7). Il existe une forte différence entre les individus en termes de composition du microbiote intestinal. Ainsi, chaque individu posséderait une signature propre de son microbiote intestinal.

I.2.1. Le microbiote dominant et le microbiote sous-dominant

Le microbiote intestinal dominant a la capacité de résister aux modifications. Il existe trois phyla dominants parmi les bactéries fécales : les *Firmicutes*, les *Bacteroidetes* et les *Actinobactéria*. Les *Actinobactéria* sont présentes en plus faible concentration par rapport aux deux premiers phyla cités (3),(7), (8) (figure 3).

Le phylum des *Firmicutes* est retrouvé en quantité importante avec le phylum des *Bacteroidetes*. Le phylum des *Firmicutes* contient les espèces bactériennes appartenant aux genres *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Butyrovibrio* (3). Parmi ces genres, les espèces les plus courantes sont *Ruminococcus albus*, *Ruminococcus flavefaciens* et *Clostridium leptum* (3).

Le phylum des *Bacteroidetes* contient des espèces de bactéries appartenant aux genres *Bacteroides* et à ses apparentés, *Prevotella* et *Porphyromonas* (3).

Dans le phylum des *Actinobacteria*, les *Bifidobactéries* et les bactéries du groupe *Collinsella-Atopobium* sont représentées (6) (3).

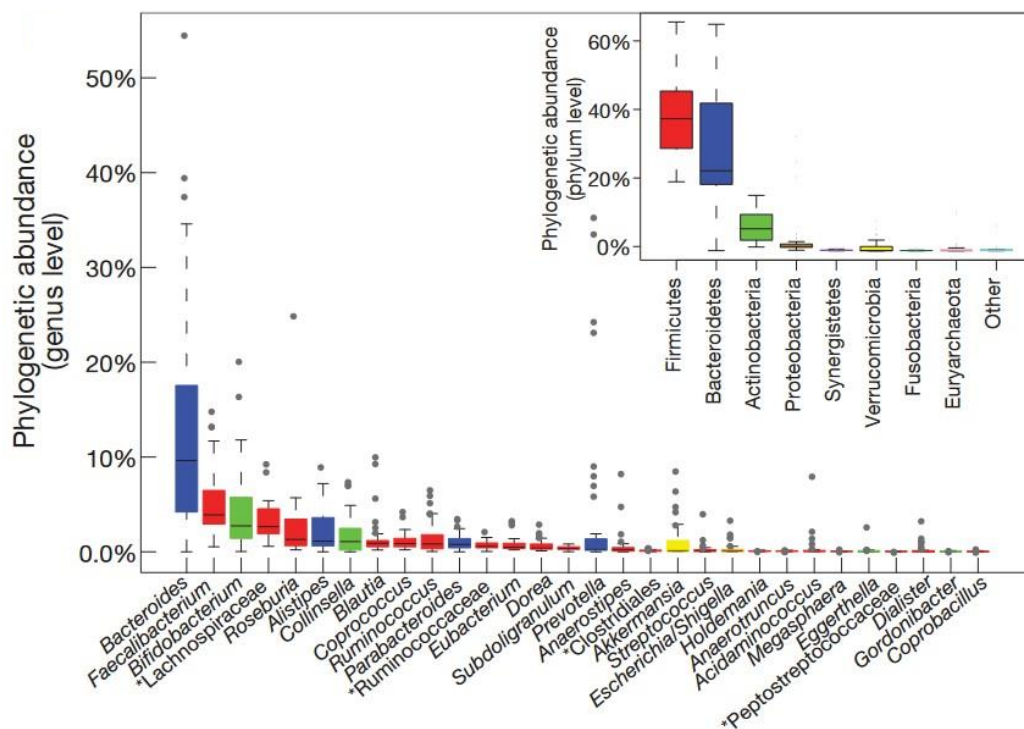


Figure 3: Profil phylogénétique du microbiote intestinal humain (8)

Le microbiote dominant est composé de ces bactéries qui sont essentiellement anaérobies strictes. Une conservation de la composition au niveau des phyla est observée. Cependant au niveau des espèces, de nombreuses espèces sont spécifiques aux individus qu'elles ont colonisés (6).

Le microbiote sous-dominant est composé d'espèces bactériennes aéro-anaérobies facultatives comme les genres *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* et la famille des *Enterobacteriaceae* (surtout *Escherichia coli*) (9). Les bactéries considérées comme sous-dominantes doivent représenter moins de 1% des bactéries totales (10).

Les connaissances sur le microbiote sous-dominant ont été réalisées grâce au développement des milieux sélectifs. Certaines bactéries composant le microbiote sous-dominant sont pathogènes mais ne vont pas entraîner de pathologies (11). En effet, l'effet barrière exercé par le microbiote dominant empêche leur prolifération. Cependant, une rupture de cette barrière par une pathologie par exemple peut permettre à ces bactéries d'exprimer leur pathogénicité. C'est ainsi le cas pour les colites à *Clostridium difficile* (induites par des antibiotiques) (11). Les bactéries sous-dominantes sont moins stables que celles considérées comme dominantes (6).

I.2.2. Variabilité longitudinale

La composition du microbiote intestinal varie en fonction du segment du tube digestif pris en considération. La majeure partie du microbiote intestinal est située au niveau de l'intestin grêle et du côlon. La concentration en micro-organismes augmente dans le sens proximal vers distal.

L'acidité de l'estomac diminue le développement du microbiote à ce niveau (12). L'estomac héberge donc moins de 10^3 UFC (Unité Formant Colonie) par gramme de contenu. Ces bactéries appartiennent aux genres *Lactobacillus* et *Streptococcus* (figure 4) (3).

Au début de l'intestin grêle, dans le duodénum, le pH augmente pour devenir progressivement neutre au niveau de l'iléon. À ce niveau, la quantité de bactérie est de $10^{3\text{ à }6}$ UFC par gramme de matière fécale jusqu'à l'iléon. Il s'agit ici principalement de bactéries du genre *Streptococcus*, *Lactobacillus* et de la famille des *Enterobacteriaceae*.

Le côlon est donc la partie du tube digestif qui contient le plus de bactéries avec $10^9\text{ à }12$ UFC par gramme de contenu. Cette forte concentration est expliquée par le fait d'un ralentissement du transit intestinal en raison de l'augmentation de l'absorption (figure 4).

Lorsque l'on se rapproche de l'extrémité distale du côlon, le microbiote devient de plus en plus quantitatif et diversifié (3).

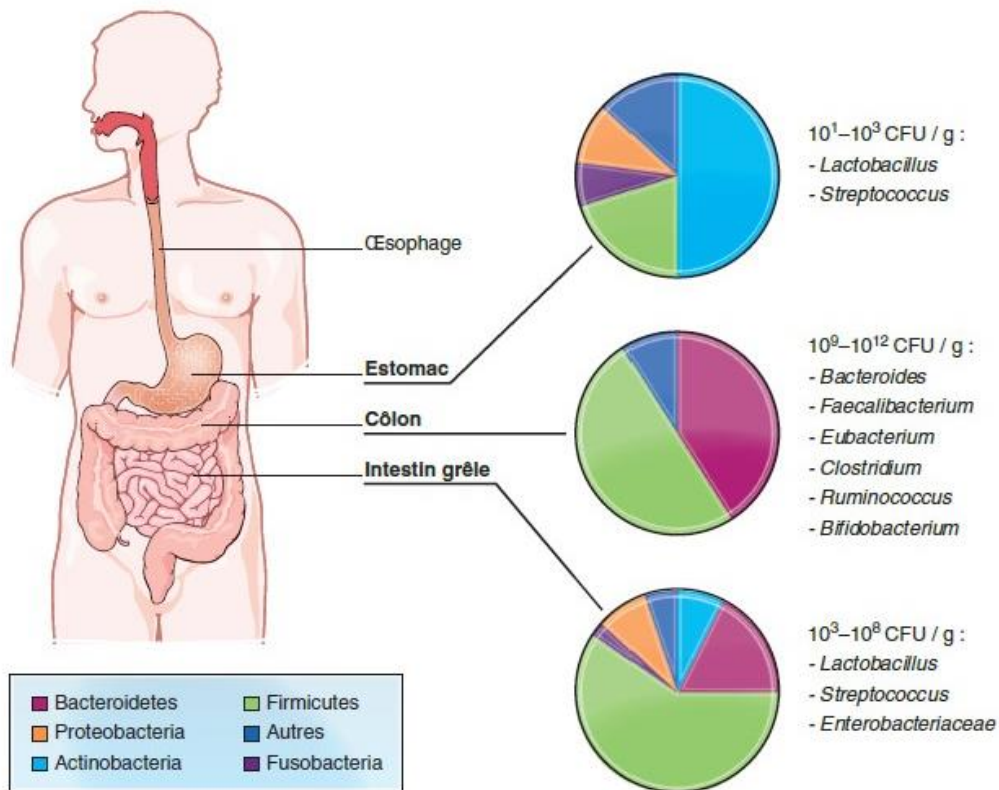


Figure 4: Composition et concentration du microbiote intestinal (3)

I.2.3. Variabilité transversale

Le microbiote est différent en fonction qu'il soit attaché à la paroi de l'intestin ou qu'il se trouve vers la lumière intestinale. Certaines espèces bactériennes sont présentes dans la lumière intestinale et pas dans la couche de mucus accroché à la paroi intestinale (13),(14). Ainsi, certaines bactéries n'ont pas accès à la couche de mucus et à l'épithélium ainsi qu'aux cryptes intestinales. Les bactéries du genre *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Clostridium*, *Ruminococcus* ont été retrouvées dans les matières fécales. Elles sont donc issues du microbiote intestinal qui se situe vers la lumière intestinale (figure 5). Au contraire, les bactéries de genre *Clostridium*, *Lactobacillus* et *Enterococcus* ont été observées seulement dans la couche de mucus et dans les cryptes épithéliales de l'intestin grêle (13) (figure 5).

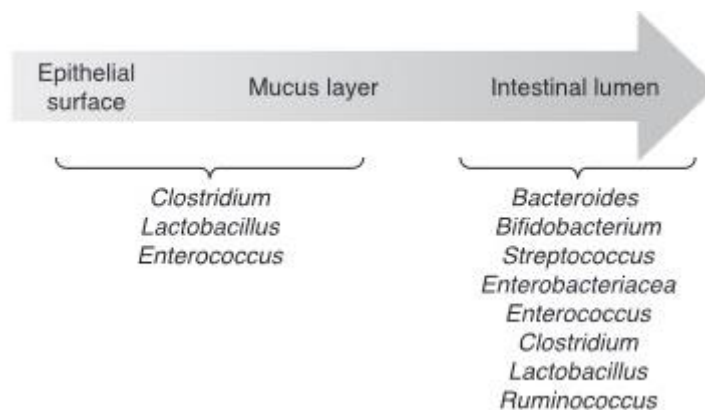


Figure 5: Variabilité transversale du microbiote intestinal (13)

I.2.4. Le microbiote de transit

Le microbiote de transit est aussi appelé microbiote allochtone. Il s'oppose au microbiote autochtone ou indigène qui est présent dès la mise en place de l'écosystème et jusqu'à sa disparition. Le microbiote allochtone correspond aux bactéries qui passent par le tube digestif sans pouvoir le coloniser sauf en cas de situation pathologique. Pour le microbiote intestinal de transit, les micro-organismes sont issus des aliments et de l'eau de boisson. Ces micro-organismes sont principalement rencontrés en faible concentration et ils n'exercent pas de fonction. Cependant dans certaines conditions, ces micro-organismes peuvent modifier l'équilibre de la population autochtone ainsi que leurs activités (5).

Ce microbiote de transit se trouve à des concentrations inférieures à 10^6 UFC par gramme. Dans ce microbiote, les bactéries du genre *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, mais aussi des staphylocoques et des levures (principalement du genre *Candida*) sont retrouvées (9).

I.3. Facteurs d'évolution

Le microbiote est instauré dès la naissance et évolue pendant les premières années de vie. En effet, lors des premiers contacts des micro-organismes issus de l'environnement, le nourrisson constitue son propre microbiote intestinal. Ce microbiote intestinal va évoluer lors de la rencontre de différents éléments issus de l'environnement. Une fois ce microbiote constitué, sa composition reste globalement stable au cours de la vie de l'individu. Cependant il existe des cas où une diminution de la quantité et de la diversité de ce microbiote est observée par exemple lors d'un changement de régime alimentaire, d'une infection intestinale, de la prise de médicaments. Une exposition répétée à ces éléments peut modifier durablement l'équilibre de ce microbiote (4).

I.3.1. Acquisition du microbiote à la naissance

La colonisation du tube digestif du nourrisson commence dès la naissance. Le tube digestif du nouveau-né est particulièrement permissif. Le microbiote est considéré comme adulte à partir de l'âge de trois ans. De nombreux paramètres peuvent faire varier ce microbiote (7).

Chez le nouveau-né, à terme, les premières bactéries à s'implanter sont les bactéries aéro-anaérobies facultatives (staphylocoques, entérocoques, entérobactéries). Ces bactéries atteignent en quelques jours des concentrations élevées, cela entraîne une consommation d'oxygène plus élevée. Une diminution du potentiel redox est obtenue ce qui permet l'implantation des bactéries de genres anaérobies strictes comme les genres *Bifidobacterium*, *Bacteroides* et *Clostridium* (15).

Le **terme de naissance** joue un rôle aussi dans l'organisation de la mise en place du microbiote intestinal. En effet, un nouveau-né prématuré possède un retard de colonisation bactérienne ainsi qu'une plus petite quantité d'espèces bactériennes observées. Une étude de Campeotto *et al.* a montré que les bactéries anaérobies comme les genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides* ont une colonisation retardée chez le nouveau-né prématuré. Plus l'enfant est né prématurément plus ce retard de colonisation est important (16).

Le **mode d'accouchement** est déterminant. En effet, il s'agit du moment où le nouveau-né rencontre ses premiers micro-organismes. Les micro-organismes vaginaux et fécaux sont

rencontrés en premier pour un accouchement par voie basse. Pour une césarienne, les micro-organismes cutanés de la mère, ceux de l'air ambiant ainsi que ceux du personnel soignant seront les premiers rencontrés. Chez les nouveau-nés nés par césarienne, les bactéries anaérobies strictes s'implantent plus tardivement que chez les nouveau-nés par voie basse, notamment les genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides* qui sont des bactéries d'origine entérique (17). Cependant, les bactéries aéro-anaérobies facultatives sont les premières à s'implanter comme chez les nourrissons nés par voie basse. Toutes les bactéries ne s'implantent pas dans le microbiote du nouveau-né, une sélection est mise en place. De façon générale et pour les naissances par voie basse, les nouveau-nés sont colonisés plutôt par les entérobactéries et les bifidobactéries d'origine fécale que par les lactobacilles d'origine vaginale (11).

Le **mode d'alimentation** par un lait maternel ou un lait maternisé peut modifier le microbiote intestinal. Le lait maternel permet une colonisation bactérienne (18). Avec le lait maternisé, le microbiote intestinal est moins diversifié (19). En effet, le lait maternel contient principalement, par ordre décroissant de concentration, du lactose, des lipides et des oligosaccharides. Ces oligosaccharides très diversifiés, sont retrouvés à une concentration de 12 à 13 grammes par litre dans le lait mature. Les structures des molécules d'oligosaccharides sont des liaisons bêta-glycosidiques. Elles ne sont pas hydrolysables par les enzymes digestives humaines. Ces molécules d'oligosaccharides ne sont donc pas assimilées mais elles vont servir de substrats aux micro-organismes. Elles favorisent donc la croissance des bactéries. Ces molécules contenues dans le lait maternel sont les principaux facteurs de la prolifération des bifidobactéries (20). Les laits infantiles sont composés de structures moins complexes que les oligosaccharides du lait maternel et elles ne donnent pas exactement les mêmes propriétés aux nouveau-nés. À partir de six mois, la diversification alimentaire est introduite chez le nourrisson. Ainsi, les bactéries qui constituent le microbiote à ce moment doivent s'adapter à la dégradation des fibres alimentaires rencontrées par cette nouvelle alimentation. Une perturbation est rencontrée à cette période et elle se poursuit jusqu'à trois ans de vie, où le microbiote intestinal est considéré comme adulte.

La **prise de médicament** par les nourrissons comme des antibiotiques, supérieure à trois jours, peut favoriser la colonisation par les entérobactéries résistantes (21). L'antibiothérapie administrée à la mère au cours de la grossesse afin d'éviter une infection néonatale à streptocoques du groupe B peut aussi influencer le microbiote intestinal du nouveau-né. En effet, une étude de Jaureguy *et al.* a montré une diminution de la colonisation par les genres *Bifidobacterium* et *Clostridium* chez le nouveau-né en cas d'antibioprophylaxie de la mère (22).

Divers **facteurs environnementaux** du nouveau-né modulent aussi son microbiote intestinal (7). En effet, le nouveau-né est constamment exposé à de nouvelles bactéries provenant de son environnement, de sa nourriture ainsi que des bactéries cutanées des adultes dans son environnement proche. Cela permet un enrichissement de son propre microbiote intestinal (11). En effet, un retard de l'établissement du microbiote intestinal a été observé dans les pays « développés » en raison des conditions d'hygiène plus strictes que dans les pays en « voie de développement ». Une analyse des selles a montré une composition différente du microbiote intestinal en fonction du lieu de naissance (14). En effet, les nourrissons du sud de l'Europe qui sont des pays moins développés ont une variabilité supérieure en termes de colonisation bactérienne du microbiote intestinal avec une dominance du genre *Bacteroides*. Les pays du nord de l'Europe ont une diversité moindre et ont une prédominance des bifidobactéries dans leur microbiote intestinal.

I.3.2. Évolution avec l'âge

Au cours de la vie, différents événements peuvent survenir et modifier le microbiote intestinal comme la puberté, la grossesse, la ménopause. Ces événements sont liés de façon générale à une modification des taux d'hormones sexuelles au cours du temps. Ainsi, une étude de Yurkovetskiy *et al.*, a montré que la castration des souris mâles aux cours de la croissance a eu pour conséquence l'obtention d'un microbiote semblable à ceux des femelles (23). Donc la modification des hormones aurait une conséquence sur la qualité du microbiote d'après cette étude.

Les femmes pré-ménopausées présentent une richesse du microbiote avec les familles des *Clostridia* et les *Ruminococcaceae* à la différence des hommes. Les femmes ménopausées ont une richesse et une diversité du microbiote intestinal semblable aux hommes en raison de leur faible taux d'œstrogène (24).

Des modifications du microbiote sont également observées au cours de la grossesse. Au cours du troisième trimestre, une diminution des *Firmicutes* et une augmentation des populations de bactéries appartenant aux phyla des *Actinobacteria* et des *Proteobacteria* ont été observées (25).

Lors du vieillissement, une diminution des fonctions immunitaires normales est observée. La malnutrition est plus fréquente, en partie due à une diminution de la consommation de fibres alimentaires secondaire à la diminution du goût, de l'odorat, de la déglutition et plus ou moins de la mastication en fonction de l'état de la dentition. De plus chez les personnes âgées, les capacités d'absorption intestinale sont diminuées. L'activité sécrétoire du pancréas est aussi diminuée. Généralement, une constipation peut apparaître en raison de la diminution de la motilité intestinale. Ces paramètres peuvent modifier le microbiote intestinal (26). La consommation de médicaments peut aussi influencer le bon état du microbiote notamment les antibiotiques qui dégradent ce microbiote. Souvent les personnes âgées sont polypathologiques ; ce qui est un facteur contribuant aux altérations de leurs microbiotes.

Une étude de Mariat *et al.*, montre une diminution du rapport *Firmicutes/Bacteroidetes* chez les personnes âgées par rapport aux adultes jeunes (27). Une autre étude de Claesson *et al.* confirme cette observation. Elle a été menée sur 9 sujets de 28 à 46 ans et 187 sujets de 65 ans et plus (28). Ainsi, le microbiote des personnes âgées est en majorité composé de bactéries du phylum *Bacteroidetes*. En effet, le plus souvent les antibiotiques à large spectre sont responsables d'une augmentation des *Bacteroidetes* et donc d'une diminution du rapport *Firmicutes/Bacteroidetes*. De plus des études ont montré une diminution du genre *Bifidobacterium* dont les propriétés sont considérées comme bénéfiques (29).

Ces résultats sont à mettre en perspective car ils dépendent en partie de l'état général des patients sur lesquels l'étude porte ainsi que du lieu d'origine. En effet, le pays d'origine, le mode de vie et surtout le régime alimentaire est déterminant. Ces différentes variables sont démontrées dans une étude de Mueller *et al.* (29).

II. RÔLES DU MICROBIOTE

II.1. Rôle de barrière

L'épithélium intestinal doit à la fois absorber les nutriments et être une ligne de défense contre des agressions éventuelles de l'environnement. L'effet de barrière est utile pour avoir une protection contre les bactéries pathogènes mais également contre les bactéries commensales et qui peuvent être néfastes.

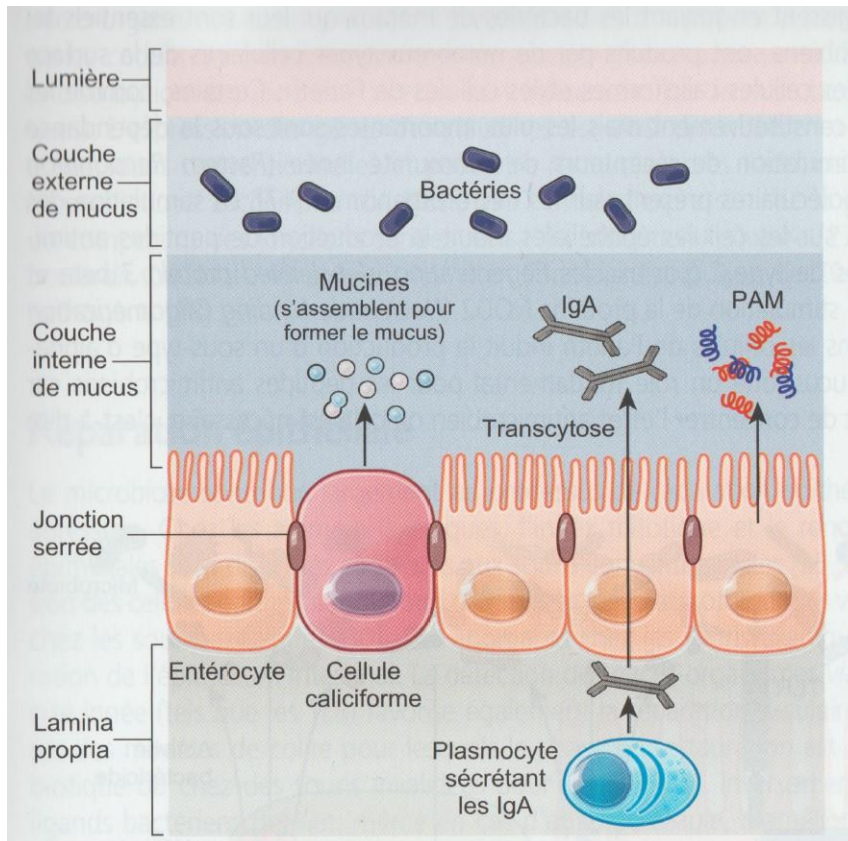
Pour qu'une bactérie exogène colonise l'intestin, elle doit être dans une position plus favorable sur les sites d'adhérences épithéliaux que les bactéries commensales en profitant d'une défaillance de l'effet de barrière. C'est par exemple le cas au cours d'une antibiothérapie et le développement de *Clostridium difficile* (30).

II.1.1. Barrière physique

Tout d'abord, les jonctions serrées sont des jonctions étanches entre deux cellules épithéliales (figure 6). Cela empêche la diffusion entre les cellules épithéliales de micro-organismes commensaux ou pathogènes et d'antigènes ou bien d'enzymes digestives de s'écouler dans la circulation sanguine. La protéine principale de ces jonctions serrées est la claudine. Ces jonctions serrées sont modulées par le microbiote intestinal. Une étude de Hoffmann *et al.* a montré chez la souris que l'expression des gènes codant pour les claudines est diminuée chez les souris axéniques (souris qui ne possède pas de microbiote intestinal) comparé aux souris conventionnelles (31). Un animal axénique est un animal qui est considéré sans germes car il est élevé en enceintes stériles, en présence d'air, d'eau, de litières et d'aliments stérilisés.

De plus, la couche de mucus qui est fabriquée par les cellules caliciformes complète cette barrière physique pour obtenir une défense contre les agents pathogènes (figure 6). En effet, cette épaisseur de mucus varie en fonction de la zone du tube digestif pris en compte. Son épaisseur est maximale dans l'iléon terminal et surtout dans le côlon. Le renouvellement rapide des cellules épithéliales participe aussi à cet effet de barrière physique (3). Il s'agit de maintenir à distance les micro-organismes afin d'éviter une potentielle inflammation. Le mucus est au niveau de la surface apicale des cellules épithéliales. La couche externe contient beaucoup de bactéries et sa couche interne est résistante à la pénétration des bactéries en limitant le contact des bactéries avec les cellules épithéliales. Les molécules de mucines s'assemblent pour former du mucus (figure 6). Ainsi, la production de mucine et donc la constitution de cette couche interne de mucus est importante pour l'effet barrière. En effet, d'après une étude de Van der Sluis *et al.*, des souris déficientes du gène *muc2*, qui est un gène qui code pour la principale mucine intestinale, ne possèdent plus cette couche interne de mucus et présentent une inflammation (32). Barcelo *et al.* ont démontré chez le rat que les bactéries et leurs métabolites régulent les gènes codant pour les mucines et modulent ainsi la quantité de mucus sécrétée (33). Le butyrate produit par certaines bactéries à partir de la dégradation des fibres indigestibles stimule la production de mucine (34). Ainsi, le microbiote stimule sa propre barrière intestinale.

C'est ainsi que le microbiote permet une augmentation globale de l'épaisseur de la muqueuse intestinale et une augmentation de la taille des villosités. Il contribue au maintien de l'intégrité de la barrière intestinale.



PAM : Peptide antimicrobien ; IgA = immunoglobuline A

Figure 6: Rôle de barrière du microbiote intestinal (11)

II.1.2. Barrière chimique

La barrière chimique est principalement mise en place par les peptides antimicrobiens (PAM) comme les défensines, les cathélicidines et les lectines de type C qui sont synthétisés essentiellement par les cellules épithéliales dont les entérocytes, les cellules caliciformes et les cellules de Paneth (figure 6) (3), (13). Les PAM sont maintenus par le mucus à proximité de l'épithélium. Les immunoglobulines de type A (IgA) participent également à la protection de cette barrière intestinale.

Ces PAM produits par les cellules épithéliales, détruisent ou inhibent la croissance des bactéries et des levures. Certains PAM sont synthétisés de façon constitutive et d'autres sont induits directement ou bien indirectement par des micro-organismes (3). Les défensines les plus importantes sont sous la dépendance de signaux microbiens par l'intermédiaire de la stimulation de récepteurs de l'immunité innée (35). Une étude de Kobayashi *et al.*, montre qu'une stimulation de la protéine Nod2 (Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2) dans les cellules de Paneth induit la production d'alpha-défensine (36). Une autre étude de Vaishnava *et al.*, montre qu'une stimulation des *Toll-like receptors* (TLR) présents sur les cellules épithéliales, a pour conséquence une production de PAM de la famille des lectines de type C (37).

Les IgA sécrétées dans la lumière intestinale permettent une protection de cette barrière intestinale en favorisant le bon fonctionnement des jonctions serrées. Les plasmocytes contenus dans la *lamina propria* produisent des IgA spécifiques d'un antigène donné. Les IgA

limitent le contact des bactéries avec la surface de l'épithélium. Les IgA sécrétoires sont composées de deux molécules d'IgA, d'une pièce de jonction (cela forme une IgA sous forme dimérique) produits par les plasmocytes et d'une pièce sécrétoire produite dans les cellules épithéliales. Les IgA dimériques sont captées par la pièce sécrétoire au niveau des cellules épithéliales. Puis un phénomène de transcytose dirigé (figure 6) permet la libération d'IgA sécrétoire complète au bord apical (38). Pour produire la sécrétion des IgA, les antigènes stimulent les lymphocytes B de la plaque de Peyer puis s'acheminent vers les cellules intestinales où les IgA sont sécrétées dans la lumière intestinale (39).

Les bactéries du genre *Lactobacillus* produisent de l'acide lactique qui permet un environnement qui inhibe la croissance de nombreuses bactéries. Cela permet de potentialiser l'activité antimicrobienne de l'hôte en perturbant la membrane externe des bactéries pathogènes (13).

D'après Ziyang Zhang et *al.*, les acides biliaires secondaires améliorent aussi l'intégrité de la barrière intestinale et permettent une inhibition des agents pathogènes. Par exemple l'acide désoxycholique (DCA) régule à la baisse la synthèse de la prostaglandine E2 (PGE2) et permet une amélioration de la régénération des cryptes intestinales en cas de besoin (39).

D'après une étude de Sorg et *al.* (40), la métabolisation des acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires par le microbiote intestinal peut jouer une protection face à certains pathogènes. Par exemple, *Clostridium difficile* est inhibé par l'acide désoxycholique.

La détérioration de cette barrière intestinale est impliquée dans de nombreuses pathologies (voir partie II).

II.2. Rôle métabolique

Le microbiote intestinal possède des fonctions métaboliques de fermentation des aliments et des résidus alimentaires non digestibles. Ce microbiote favorise l'absorption des nutriments par l'intermédiaire de différents enzymes. Il est donc essentiel à la digestion et à la fermentation. Le microbiote intestinal hydrolyse la cellulose et les polysaccharides. Il participe aussi à la synthèse des vitamines K, B8 et B12. Il permet un métabolisme des glucides, des protéines, des lipides, des gaz ainsi que la synthèse des neurotransmetteurs. Ces fonctions que possède le microbiote intestinal ne sont pas partagées par les cellules eucaryotes humaines (4).

II.2.1. Métabolisme des glucides

La majorité des bactéries se chargent de la dégradation anaérobie des glucides fermentescibles. En fonction de l'individu concerné, la quantité de glucide par jour qui passe dans les intestins est comprise entre 10 et 60 grammes. Les glucides sont retrouvés dans les céréales, les fruits et les légumes. Après le métabolisme des glucides, les monosaccharides pénètrent dans les capillaires des villosités intestinales et sont acheminés vers le foie par la veine porte (3).

Dégradation et fermentation des polysaccharides :

Les bactéries qui dégradent les fibres (*Ruminococcus*, *Bacteroides*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Prevotella*), effectuent la première étape d'hydrolyse des polymères glucidiques en fragments de petite taille appelé oses. C'est grâce à des hydrolases comme les glucosidases et les polysaccharidases (non produites par les cellules eucaryotes humaines) que l'hydrolyse est rendue possible. En effet, les enzymes hôtes de l'intestin grêle sont incapables d'hydrolyser les fibres alimentaires comme la cellulose et la pectine. La dégradation de ces fibres par ces bactéries du microbiote intestinal permet une libération de micronutriments comme les phénols ou des vitamines qui ont des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires qui sont ainsi disponibles pour l'hôte.

Ensuite, les bactéries glycolytiques forment du pyruvate à partir des molécules de glucides (figure 7). La majorité des espèces bactériennes utilisent la glycolyse pour convertir les glucides en pyruvate (3).

Métabolisation du pyruvate :

Différentes voies existent pour une utilisation du pyruvate qui est le produit final de la dégradation du glucose. Le pyruvate est transformé en produits finaux de fermentation comme les acides gras à chaîne courte (AGCC) dont l'acétate, le propionate et le butyrate. L'acétate peut être converti en butyrate (figure 7). La métabolisation du glucose rejette des gaz comme le méthane (CH₄), du dioxyde de carbone (CO₂) et du dihydrogène (H₂) à partir du pyruvate. De l'éthanol peut aussi être produit à partir du pyruvate (figure 7).

Les AGCC sont absorbés par l'épithélium du côlon et utilisés dans différents organes comme le foie, les muscles et le cerveau. L'acétate passe dans le sang et fournit de l'énergie à l'ensemble de l'organisme. Le butyrate est immunomodulateur. Les AGCC participent au maintien de l'homéostasie intestinale en stimulant les lymphocytes T qui régulent la muqueuse intestinale (7). Les espèces prédominantes dans le côlon comme les genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium* et *Fusobacterium* produisent de l'acétate. Les bactéries du genre *Bacteroides*, *Propionibacterium* et *Veillonella* synthétisent principalement le propionate. Les bactéries du genre *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Butyrivibrio*, *Coprococcus*, *Roseburia* et *Faecalibacterium* synthétisent principalement le butyrate (41).

Les bactéries qui produisent du lactate à partir de la fermentation des sucres sont appelées bactéries lactiques. Dans le côlon humain, les bactéries du genre *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* et *Enterococcus* sont des bactéries lactiques. La lactate déshydrogénase permet la formation du lactate par l'oxydation du pyruvate. Le lactate produit est utilisé dans le côlon en suivant la voie qui conduit à la formation du propionate ou du butyrate. Une seconde voie permet d'obtenir du propionate sans passer par le lactate mais par la voie des oxaloacétates (figure 7) (42).

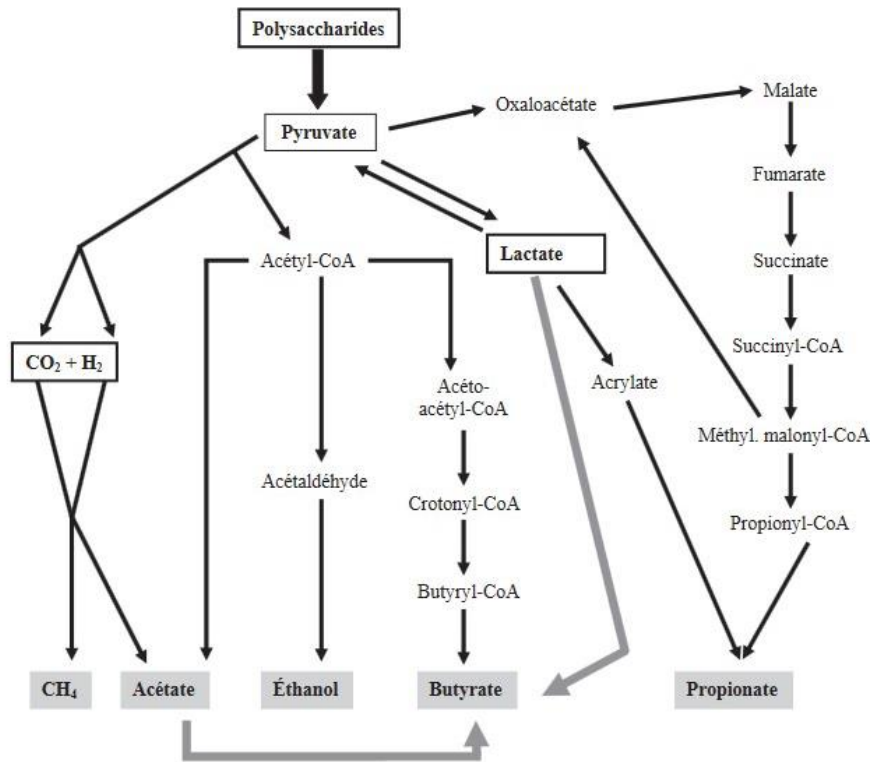


Figure 7: Principales voies métaboliques de la fermentation des polysaccharides par le microbiote intestinal humain (42)

II.2.2. Métabolisme des protéines

Environ 12 à 18 grammes par jour de protéines arrivent jusqu'au côlon. Elles sont soit d'origine alimentaire soit d'origine endogène issue des enzymes par exemple.

La métabolisation des protéines est moins importante que celle des glucides mais elle est essentielle car elle constitue la principale source d'azote disponible pour les bactéries. Le métabolisme des protéines produit des AGCC, des sulfures, des acides gras à chaîne ramifiée, de l'ammoniaque et des composés phénoliques (figure 8).

Les bactéries protéolytiques comme les genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus* interviennent en premier. Elles hydrolysent les protéines en plus petits peptides avec leur activité protéasique (43). Le pH intraluminal joue un rôle important dans la modulation de l'activité de ces protéases. L'activité des protéases est maximale quand le pH est neutre. Ainsi les facteurs qui modulent le pH du côlon comme la production d'acides au cours de la fermentation des glucides sont capables de modifier l'activité des protéases. L'activité des protéases est donc maximale au niveau du côlon distal où le pH est proche de 7 (42).

Certaines bactéries vont hydrolyser ces petits peptides et sécréter des acides aminés libres. Certaines espèces bactériennes comme *Veillonella*, *Clostridium* et *Eubacterium* utilisent les acides aminés comme source d'énergie car elles sont incapables de fermenter les glucides. Des espèces qui fermentent les glucides peuvent aussi utiliser des acides aminés comme sources d'azote. Les acides aminés subissent ensuite une réaction d'oxydation et de réduction

avec des accepteurs finaux d'électrons comme le dihydrogène et les acides gras insaturés. Les acides aminés sont donc désaminés et cela aboutit à la production d'AGCC ramifiés (isovalérate, 2-méthylbutyrate, isobutyrate) et d'AGCC comme ceux de la fermentation des glucides (acétate, butyrate et propionate). De l'ammoniaque (NH_3) et d'autres composés comme les composés phénoliques et les composés indoliques qui sont potentiellement toxiques pour l'hôte peuvent être produits. Ces différents composés vont être absorbés puis détoxifiés dans la muqueuse du côlon puis excrétés dans les urines (42). L'ammoniaque est une source importante d'azote pour les bactéries du microbiote qui l'utilisent pour synthétiser des acides aminés et donc des protéines (figure 8). L'ammoniaque est absorbée puis passe dans le foie par la circulation portale. Le foie convertit l'ammoniaque en urée. L'urée est utilisée comme source d'azote pour les bactéries (43).

Donc la synthèse de protéines bactériennes stimulée par la fermentation des glucides ou autrement appelés hydrate de carbone permet la diminution de la concentration de l'ammoniaque (figure 8).

Les AGCC ramifiés sont considérés comme des marqueurs de la protéolyse dans le côlon car ils sont formés exclusivement lors du métabolisme des acides aminés. La concentration de ces composés augmente du côlon proximal vers le côlon distal (42).

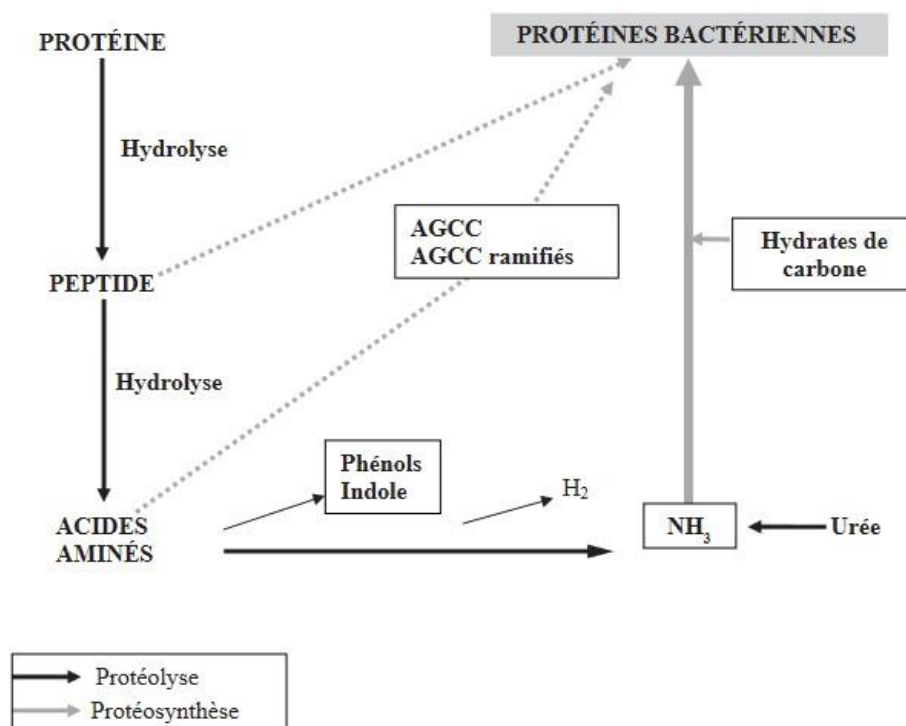


Figure 8: Métabolisme des protéines par le microbiote intestinal humain (42)

II.2.3. Métabolisme des lipides

Les lipides de la lumière du côlon proviennent du tractus intestinal en amont, de la desquamation des cellules épithéliales du côlon et des lipides bactériens. Ainsi il est retrouvé dans le côlon en particulier du cholestérol, des acides biliaires, des hormones stéroïdes et des xénobiotiques (44).

Le cholestérol :

Le cholestérol qui est situé dans le côlon provient en majorité de la bile, puis de l'alimentation (apports exogènes) et de la desquamation des cellules épithéliales intestinales (43). Le cholestérol est le précurseur de vitamines et d'hormones stéroïdiennes liposolubles. Il est converti en coprostanol par le microbiote puis est éliminé dans les selles car il n'est pas absorbé.

Les acides biliaires :

Les acides biliaires sont issus de la transformation du cholestérol par le foie et sont conjugués à la glycine ou à la taurine ce qui permet une amphiphilie, c'est-à-dire que ce groupement possède à la fois un groupe hydrophile et un groupe hydrophobe. 95 % des acides biliaires sécrétés dans la bile sont réabsorbés dans l'iléon terminal puis retournent au foie par le système porte avant d'être à nouveau sécrétés dans la bile. C'est le cycle entéro-hépatique. Ainsi seulement 5 % des acides biliaires primaires comme les acides choliques et chénodésoxycholiques sécrétés par la bile parviennent au côlon. Ils vont être métabolisés par la 7-alpha-hydroxylase des bactéries du genre *Clostridium* du microbiote en acides biliaires secondaires comme les acides désoxycholiques et lithocholiques. Cela améliore leur absorption passive car ils sont plus hydrophobes. Cependant, ces composés biliaires secondaires pourraient avoir un effet carcinogène sur la muqueuse du côlon (43), (7). Les acides biliaires sont indispensables à l'action de la digestion des lipides au niveau du duodénum et du jéjunum. Leur recyclage est donc important pour un bon processus de digestion. Les acides biliaires secondaires peuvent augmenter l'effet de barrière du microbiote intestinal par différents mécanismes et aussi diminuer la colonisation des pathogènes. D'après Zhang *et al.*, (39) l'acide désoxycholique diminue la concentration de prostaglandines E2 qui est un acteur dans l'inflammation. D'après cette même étude, l'acide lithocholique est un élément essentiel dans le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale.

Les hormones stéroïdiennes et xénobiotiques :

Les hormones stéroïdiennes ainsi que certains xénobiotiques (composés non produits par un organisme vivant) suivent également ce cycle entéro-hépatique comme décrit précédemment pour les acides biliaires (43).

II.2.4. Métabolisme des gaz

Le dihydrogène est le gaz qui est majoritairement formé au cours des fermentations dans le côlon. Environ 300 millilitres par gramme de substrat fermenté est produit par jour. Son élimination se fait par voie anale ou par la voie pulmonaire pour maintenir l'efficacité de la

fermentation en maintenant à un faible niveau la pression partielle en dihydrogène. Cependant, une partie de ce dihydrogène est réutilisée par les micro-organismes hydrogénotrophes par l'intermédiaire de trois voies : la méthanogenèse, l'acétogenèse et la sulfato-réduction (43).

La **méthanogenèse** dans le côlon est réalisée à partir du dihydrogène par les *Archaea* méthanogènes. Ces *Archaea* sont des organismes unicellulaires, c'est-à-dire qui ne possèdent pas de noyau, ni d'organites. La méthanogenèse correspond à la majeure partie du métabolisme du dihydrogène chez les individus possédant ces *Archaea* méthanogènes. L'*Archaea* méthanogène majoritaire est *Methanobrevibacter smithii*. 30 à 50 % de la population adulte possède cette voie de dégradation (7).

L'**acétogenèse** est la synthèse de l'acétate à partir du dihydrogène et du dioxyde de carbone par les bactéries acétogènes. Cette voie est en partie utilisée chez les personnes qui ne possèdent pas la voie de la méthanogenèse. Ces personnes synthétisent environ 35 % de l'acétate total dans le côlon par cette voie (45).

La **sulfato-réduction** est une réduction des sulfates en sulfures par le dihydrogène issu des bactéries sulfato-réductrices du microbiote. Cela conduit à la production de sulfure qui est un composé potentiellement toxique pour les cellules eucaryotes. La quantité de sulfate dépend du régime alimentaire et des sécrétions du mucus. Ainsi, les bactéries sulfato-réductrices doivent s'adapter. Parmi les bactéries sulfato-réductrices, le genre *Desulfovibrio* est le genre prédominant (9).

II.2.5. Synthèse des vitamines

Le microbiote intestinal humain héberge de nombreuses vitamines apportées par la nourriture. De plus, la production de vitamines par le microbiote intestinal est essentielle pour compléter l'apport exogène qui peut être insuffisant. Le microbiote intestinal produit notamment la ménaquinone (vitamine K2) qui vient compléter l'apport par les aliments. Il produit aussi en grande quantité la cobalamine (vitamine B12) et la biotine (vitamine B8). Les vitamines B1 (thiamine), B2 (riboflavine), B6 (pyridoxine) et B9 (folate) sont produites par le microbiote intestinal en trop faible quantité pour couvrir un apport journalier suffisant. D'après une étude de LeBlanc *et al.*, les bactéries du genre *Bifidobacterium* peuvent produire des vitamines *in vitro* (46),(47).

II.2.6. Synthèse des neurotransmetteurs

Le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans l'homéostasie avec la production de divers neurotransmetteurs. Il produit les neurotransmetteurs suivants :

La **noradrénaline** (NA) et la **dopamine** (DA) :

Les bactéries du genre *Escherichia*, *Bacillus* et *Saccharomyces* synthétisent de la NA et de la DA. Elles régulent de nombreux processus physiologiques dans le cerveau et dans l'organisme. Une étude de Cussotto *et al.*, a montré que les souris axéniques possèdent un niveau de ces deux neurotransmetteurs réduit dans le côlon proximal par rapport aux souris conventionnelles. Cependant ces neurotransmetteurs issus du microbiote ne traversent pas la barrière-hémato-encéphalique (BHE). Néanmoins, le microbiote semble capable de moduler

la neurotransmission cathécholaminergique centrale. En effet cette même étude a montré à partir de l'analyse des métabolites cérébraux que les souris axéniques ont des niveaux plus faibles de tyrosine (substrat limitant de la synthèse de NA et de DA) par rapport au souris conventionnelles (48).

L'**acide gamma-aminobutyrique** (GABA) :

Cette étude de Cussotto *et al.*, montre que certaines bactéries intestinales comme *Lactobacillus brevis* et *Bifidobacterium dentium* sont capables de produire du GABA. Le GABA est le principal neurotransmetteur qui inhibe le système nerveux central. Il est associé à des troubles tels que l'anxiété et la dépression. Le GABA ainsi produit peut atteindre le SNC car il peut passer la BHE grâce aux transporteurs situés au niveau de la BHE (48).

La **sérotonine** (5-HT) est produite grâce aux bactéries du genre *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* et *Enterococcus*. En effet, cette étude de Cussotto *et al.*, a montré que les souris axéniques possèdent un taux plasmatique plus faible de ce neurotransmetteur que les souris conventionnelles (48).

L'**acétylcholine** est produite grâce à l'activité des bactéries du genre *Lactobacillus* (48).

II.3. Rôle immunitaire

Les preuves du rôle immunitaire du microbiote intestinal reposent sur de nombreuses études comparatives entre des souris axéniques et des souris conventionnelles. Le microbiote intestinal joue un rôle fondamental dans le développement et la maturation du système immunitaire. Ainsi la première ligne de protection qui est la barrière intestinale comme vu précédemment est complétée par ce système immunitaire intestinal.

Au niveau de la muqueuse intestinale de l'intestin grêle et du côlon, 60 à 70 % du nombre total de cellules immunitaires de l'organisme y sont retrouvées. Tous les jours, la muqueuse de l'intestin est exposée à de grandes quantités d'antigènes d'origine virale, bactérienne, parasitaire ou alimentaire. Ces antigènes peuvent induire des réactions inflammatoires, infectieuses ou allergiques (7).

Le système lymphoïde associé au tube digestif ou GALT (gut associated lymphoid tissue) est le principal support du système immunitaire au niveau du tube digestif. Sa fonction est principalement d'assurer une protection contre l'invasion des pathogènes ingérés. Le GALT est une localisation particulière du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (figure 9).

II.3.1. L'immunité innée

Les motifs associés aux pathogènes comme les lipopolysaccharides, l'acide ribonucléique et la flagelline sont reconnus par des récepteurs de l'immunité innée appelés PRR (Pattern recognition receptor). Ces récepteurs sont exprimés dans les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) et dans les cellules épithéliales. Il existe différents types de récepteurs, les plus importants sont les toll-like receptors (TLR) présents à la surface des cellules et des

endosomes. Il en existe dix chez l'Homme qui permettent de reconnaître un grand nombre de motifs associés aux pathogènes. Les NOD-like receptors (NLR) sont une grande famille de récepteurs intracellulaires. Leur rôle est de détecter des motifs associés aux pathogènes situés dans le cytoplasme. Il existe aussi les RIG-I-like receptors qui sont des récepteurs cytoplasmiques aux acides ribonucléiques viraux. Il existe aussi les C-type lectin-like receptor qui sont des récepteurs membranaires détectant des motifs de sucres. L'activation de ces PRR induit une cascade de signalisation intracellulaire qui permet l'activation ou la modulation de la réponse immunitaire (7).

Dans le microbiote intestinal, au niveau des cellules épithéliales, l'activation des PRR induit la production de PAM (figure 6), la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et le recrutement de polynucléaires neutrophiles et de macrophages. Les macrophages sont les cellules les plus nombreuses dans la *lamina propria*. Les CPA sont capables de phagocyter et de produire notamment une cytokine pro-inflammatoire (IL-10). Les CPA jouent un rôle d'intermédiaire entre l'immunité innée et l'immunité adaptative (7).

II.3.2. L'immunité adaptative

Les lymphocytes T sont activés après la présentation des antigènes par les CPA aux lymphocytes T résidents de la *lamina propria*. En fonction de l'inflammation et donc en fonction des cytokines dans l'environnement, les lymphocytes T naïfs seront soit pro-inflammatoires (effecteurs) ou anti-inflammatoires (régulateurs). Ces deux types de lymphocytes vont permettre une synthèse d'interleukines impliquées dans les cascades de réponses pro-inflammatoire ou de tolérance (7).

Trois types de lymphocytes T helper (ou Th ou LTCD4 ou lymphocytes effecteurs) sont distingués : les Th1, les Th2 et les Th17. Les lymphocytes T régulateurs sont les Treg et les Tr1. Dans le microbiote intestinal, les lymphocytes T sont activés de façon basale par des bactéries même en l'absence d'infection. Cela permet un maintien de l'homéostasie intestinale. Il existe un équilibre entre les populations Th17 et Treg. Lorsque cet équilibre est rompu, une inflammation intestinale peut en être la conséquence comme dans la maladie de Crohn (7).

Une autre classe de lymphocytes T a été identifiée. Il s'agit des Lymphocytes T intraépithéliaux qui sont présents principalement dans les muqueuses de l'intestin. Ces lymphocytes sont au contact direct des cellules épithéliales et expriment le marqueur CD8. Ils sont capables de produire des cytokines pro-inflammatoires (3).

Une partie des lymphocytes T spécifiques reste et forme des lymphocytes mémoires qui permettent une protection à long terme en cas de rencontre avec le même pathogène.

Les lymphocytes B sont aussi concernés par l'immunité adaptative car ils produisent *in fine* des IgA par l'intermédiaire des plasmocytes (voir le chapitre sur la barrière chimique) (9).

II.3.3. Le système immunitaire intestinal

Le microbiote intestinal a une place centrale dans l'immunité, le terme de système immunitaire intestinal est parfois employé. Sa première fonction est d'élaborer des réponses protectrices immunitaires en présence de virus, de bactéries ou de parasites endogènes. En effet, des études ont montré que les souris axéniques ont de nombreuses anomalies par rapport aux souris conventionnelles au niveau du système immunitaire intestinal. Les souris axéniques

possèdent une hypoplasie des plaques de Peyer, un nombre de lymphocytes intraépithéliaux réduit, un déficit en certaines populations de lymphocytes, une sécrétion d'immunoglobulines réduite, une concentration d'immunoglobulines sériques limitée et une production de cytokines limitée. Lors de la transplantation d'un microbiote de souris conventionnelle à des souris axéniques, ces anomalies observées peuvent être réduites en quelques semaines (7). Certaines espèces bactériennes participent à l'homéostasie intestinale en régulant les lymphocytes T effecteurs (Th17 essentiellement) et les lymphocytes T régulateurs par l'intermédiaire des AGCC qu'elles produisent (43).

L'autre fonction du système immunitaire intestinal est à l'inverse d'éviter l'excès des réponses inflammatoires en raison de la présence d'antigènes dans la lumière intestinale par l'élaboration de réponses suppressives (9).

Concernant le mécanisme du GALT, principalement retrouvé dans l'intestin grêle et le côlon, les antigènes de la lumière intestinale peuvent être capturés par trois manières différentes :

- les plaques de Peyer et les nodules lymphoïdes ;
- par les cellules dendritiques émettant des prolongements dans la lumière intestinale ;
- par les cellules épithéliales.

L'entrée de nombreux antigènes à travers l'épithélium du dôme des plaques de Peyer se fait par des CPA au niveau des cellules M. Les plaques de Peyer contiennent des lymphocytes B et T immatures (7). Une sensibilisation de ces cellules est effectuée à la suite de l'entrée sélective d'antigènes. Après avoir quitté les plaques de Peyer par le réseau lymphatique, les lymphocytes B et T passent par les nodules mésentériques, puis le canal thoracique et entrent dans la circulation sanguine pour retrouver les muqueuses intestinales. Cela forme le cycle hémolymphatique.

Une fois arrivés dans les muqueuses intestinales, les lymphocytes B matures se différencient en plasmocytes qui produisent des IgA. Les lymphocytes T matures qui sont retrouvés dans la muqueuse permettent un rôle de défense contre les infections (figure 9) (49). L'immunité adaptative peut être séparée en sites inducteurs comme les plaques de Peyer et les follicules lymphoïdes d'un côté, et en sites effecteurs de la réponse d'autre part dans les villosités avec les lymphocytes T et les plasmocytes (figure 9) (50). Ces deux sites sont reliés par les voies hémolymphatiques.

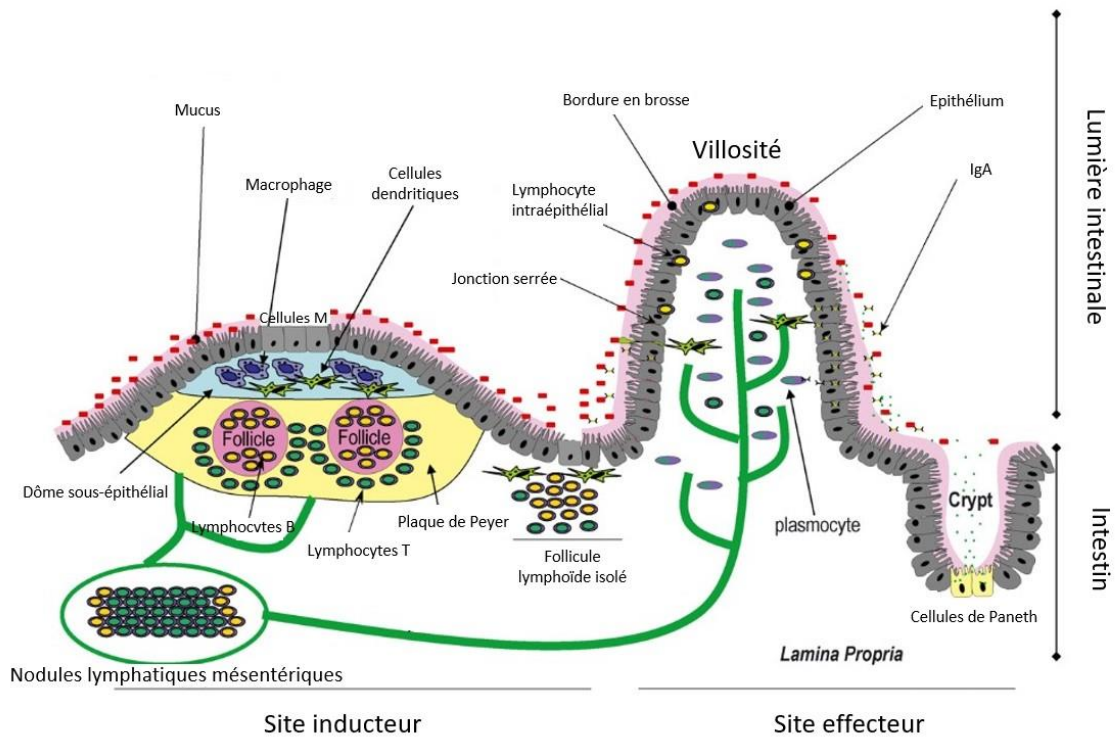


Figure 9: Le système lymphoïde associé à l'intestin (50)

PARTIE II. ÉQUILIBRE DU MICROBIOTE INTESTINAL ET PHARMACOBOTIQUE À L'OFFICINE

I. ÉQUILIBRE DU MICROBIOTE INTESTINAL

I.1. Eubiose intestinale

I.1.1. État d'équilibre du microbiote intestinal

L'eubiose ou symbiose est considérée comme l'état normal du microbiote intestinal. Le terme d'eubiose est opposé au terme de dysbiose qui est un état d'altération et de déséquilibre du microbiote intestinal.

La dynamique eubiose/dysbiose détermine l'intégrité fonctionnelle du microbiote et traduit l'état de symbiose entre l'hôte et son microbiote. La dysbiose correspond à une perte de symbiose, c'est-à-dire lorsque le microbiote intestinal est déséquilibré. Ce déséquilibre affecte la densité et la diversité des micro-organismes, la qualité de la barrière intestinale, la tolérance immunitaire et l'équilibre d'oxydoréduction du microbiote. La dysbiose peut provoquer une perte de richesse du microbiote, une perméabilité intestinale, une inflammation et un stress oxydatif (figure 10). Les facteurs modifiant cet équilibre peuvent être une prise médicamenteuse comme des antibiotiques, un stress important, un sport d'endurance ou une insuffisance digestive. Une alimentation mal équilibrée avec un excès de graisses par rapport aux fibres peut provoquer une baisse de l'épaisseur du mucus de l'intestin. Ce déséquilibre correspond à une diminution du nombre de bactéries, une diminution de la diversité bactérienne et une augmentation des bactéries pathogènes (7).

Les dysbioses peuvent aboutir à des troubles du transit, des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) et à des troubles métaboliques.

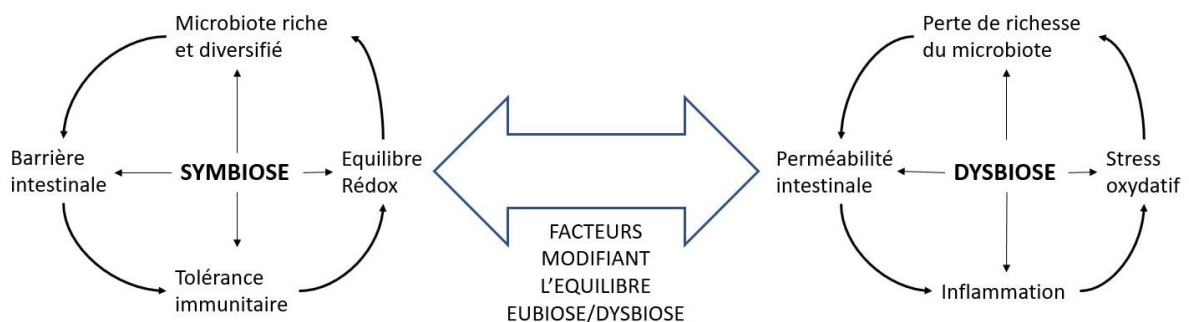


Figure 10: Équilibre symbiose/dysbiose (7)

I.1.2. Facteurs modifiant l'équilibre eubiose/dysbiose

I.1.2.1. Les facteurs abiotiques

Différents facteurs sont capables de maintenir une eubiose intestinale. Certains facteurs sont des facteurs abiotiques, c'est-à-dire non vivants ou physicochimiques du système digestif qui influencent directement le microbiote intestinal. Ces facteurs sont par exemple la sécrétion digestive, la motricité intestinale, le pH, le potentiel d'oxydoréduction et l'alimentation (figure 10).

Les sécrétions digestives :

Comme vu précédemment, la sécrétion gastrique permet un effet de barrière intestinale. Ainsi, les bactéries pathogènes ne peuvent proliférer et induire des infections. Cependant si une prise de médicaments diminuant ces sécrétions gastriques comme les antisécrétoires sont administrés à un patient, le risque d'apparition d'une infection est plus important (9).

La sécrétion d'acides biliaires permet aussi un bon équilibre du microbiote intestinal qui en retour facilite le métabolisme des acides biliaires.

La motilité intestinale :

Une bonne motilité intestinale améliore le transit et prévient l'apparition de troubles intestinaux liés au séjour prolongé des bactéries pathogènes au contact de la muqueuse digestive (5).

La variation du pH :

Le pH varie au cours de la progression de l'intestin grêle vers le côlon comme vu précédemment. Ces différences de pH conditionnent la survie des espèces bactériennes en fonction du niveau de localisation dans le tube digestif. Ainsi, une modification du pH peut altérer la survie des micro-organismes présents à la lumière du tube digestif et qui sont adaptés à des conditions spécifiques de pH. Par exemple, les *Archaea* méthanogènes sont sensibles au pH acide. Elles sont localisées dans le côlon descendant et pas dans le côlon ascendant car dans celui-ci, le pH est défavorable à leur développement (5).

Le potentiel d'oxydoréduction :

Le potentiel d'oxydoréduction est relativement bas dans le côlon. Cela favorise les bactéries de type anaérobies strictes qui ne possèdent pas d'enzymes appropriées pour vivre en présence d'oxygène (5). Ainsi, la majorité des bactéries du microbiote intestinal sont anaérobies strictes chez l'adulte. Cependant les bactéries anaérobies facultatives peuvent éliminer l'oxygène et protègent ainsi les bactéries anaérobies strictes. En effet, la présence en trop grande quantité d'oxygène peut permettre l'apparition du développement des bactéries pathogènes.

L'alimentation :

L'introduction de la diversification alimentaire chez les nourrissons permet une mise en place du microbiote intestinal. En effet, l'aliment permet l'apport de nutriments et d'énergie. La dégradation des aliments module les paramètres physicochimiques du système digestif comme le pH, le potentiel d'oxydoréduction, la nature des métabolites. Cela conditionne l'équilibre des micro-organismes comme vu précédemment. La diversité des métabolites obtenue grâce aux aliments permet un maintien de la richesse du microbiote. En effet pour compléter les éléments vus au cours de la partie I, les régimes alimentaires contribuent plus ou moins à un bon état du microbiote intestinal. Les activités enzymatiques en sont influencées. C'est ainsi que la consommation d'aliments fermentescibles comme le chou ou les haricots secs produit des gaz. Une consommation excessive de sucres rapides peut aussi produire un effet laxatif (51). De plus, la composition du microbiote intestinal varie en fonction de diverses habitudes alimentaires comme un régime riche en fruits, légumes et fibres ou à l'opposé riche en graisse. Un régime riche en fibres, en fruits et légumes apportera une richesse au niveau du microbiote intestinal supérieure à celui d'un régime riche en graisses (4). Cependant ces modifications n'affectent pas la composition des espèces bactériennes qui sont globalement stables au cours du temps pour un individu donné.

L'exemple principal de la capacité de modulation du microbiote intestinal par l'alimentation sont les probiotiques issus des yaourts à base de lait fermenté. Les probiotiques contenus dans ces yaourts sont principalement des bactéries lactiques qui permettent une fermentation du lactose du lait en acide lactique.

I.1.2.2. Les facteurs biotiques

Les facteurs biotiques sont des facteurs dépendant des espèces bactériennes. Ils sont issus de leur capacités métaboliques et physiologiques. De plus les facteurs biotiques regroupent aussi tous les échanges entre les micro-organismes à l'intérieur du microbiote intestinal.

Parmi leurs **capacités physiologiques et métaboliques** (5) :

- le taux de croissance en fonction des nutriments à disposition ;
- l'utilisation préférentielle de substrats ce qui permet une sélection de la part de la bactérie en réprimant ou en utilisant préférentiellement certains substrats ;
- les affinités pour un substrat considéré. Cela est particulièrement observable lors de la restriction alimentaire, ainsi les bactéries qui auront une affinité supérieure pourront croître à leur capacité maximum ce qui ne sera pas le cas pour des bactéries moins affines ;
- les besoins énergétiques. En effet l'énergie à disposition et les besoins énergétiques nécessaires à la réalisation d'un métabolisme vont déterminer l'intégrité de la bactérie ;
- le rendement énergétique, c'est-à-dire la capacité et l'efficacité de l'utilisation de l'énergie pour la croissance bactérienne ;
- la résistance à l'acidité de la bactérie va permettre la survie ou pas de la bactérie ;
- la capacité plus ou moins importante à la résistance à certains antibiotiques va permettre une potentielle survie des bactéries ;
- la capacité à la mobilité de la bactérie considérée ;

- la capacité au stockage de l'énergie et la résistance au jeûne.

Les interactions entre les différents micro-organismes (5) :

- le mutualisme : il s'agit d'une relation entre des espèces de micro-organismes (souvent des bactéries) qui est complémentaire et dont les deux parties tirent profit. C'est l'exemple des différentes espèces bactériennes résidentes du microbiote intestinal ;
- le synergisme : les deux micro-organismes tirent profit de l'association. C'est l'exemple des glucides qui sont dégradés par des micro-organismes hydrolytiques puis glycolytiques ;
- la compétition : il s'agit d'une dépendance de deux micro-organismes pour une même ressource. Cela peut provoquer une limitation individuelle ou mutuelle de ces deux micro-organismes. Il peut s'agir par exemple du cas de la concurrence pour la dégradation des polysides par les différentes espèces hydrolytiques du microbiote intestinal ;
- l'antagonisme : un ou les deux micro-organismes associés ont leur activité respective inhibée par cette association. C'est l'exemple de l'effet barrière exercé par les bactéries commensales sur les micro-organismes potentiellement pathogènes ;
- l'amensalisme : il s'agit de la suppression d'une espèce de micro-organisme par une autre espèce de micro-organisme par l'intermédiaire de la production d'un agent toxique. Il peut s'agir par exemple du cas de la production de toxines par certaines bactéries.

I.2. Dysbiose intestinale

I.2.1. Le déséquilibre du microbiote intestinal

La dysbiose décrit l'altération de l'équilibre du microbiote intestinal. Ce déséquilibre peut avoir pour conséquence une dérégulation du microbiote intestinal. Différents facteurs peuvent en être la cause. La dysbiose est caractérisée par une diminution du nombre de bactéries, une diminution de la diversité bactérienne accompagnées ou non d'une prolifération des bactéries pathogènes. La dysbiose peut favoriser la survenue d'une inflammation. En effet, lors d'une dysbiose une perméabilité anormalement plus importante qu'en cas d'eubiose est observée. Ainsi, cette perméabilité va permettre un afflux de cellules pro-inflammatoires. C'est le cas chez près de 50 % des patients atteints de syndrome inflammatoire intestinal (52).

Dans un écosystème en état de dysbiose, les micro-organismes potentiellement pathogènes prennent le dessus par rapport aux autres micro-organismes commensaux en équilibre. Cependant certaines espèces peuvent être à la fois bénéfiques ou nocives en fonction des personnes. Il faut aussi tenir compte du contexte et donc de l'environnement dans lequel vivent les personnes (voir les facteurs d'évolutions, partie I). Lors de l'apparition d'une dysbiose, le système immunitaire ainsi que des produits métaboliques doivent être mis en place pour corriger cette dysbiose (53). La possibilité de corriger et donc de rééquilibrer cette dysbiose sera traitée dans la partie sur la pharmacobiotique à l'officine.

La dysbiose n'est pas un état unique et elle peut être classée en différentes formes selon Gagliardi *et al.* (53) :

- dysbiose par **carence** :

Ce type de dysbiose est caractérisé par une diminution des espèces bactériennes bénéfiques comme les lactobacilles et les bifidobactéries. Cela peut survenir à la suite d'une alimentation non saine ou d'une antibiothérapie. Cette dysbiose peut être associée à des intolérances alimentaires en raison d'un déficit en enzymes digestives.

- la dysbiose **putréfactive** :

Ce type de dysbiose est caractérisé par une augmentation des bactéries putréfactives dont les bactéries principales sont les *Bacteroides*. Cette dysbiose est généralement issue d'une alimentation riche en graisses et viandes mais pauvre en fibres. La métabolisation de ces aliments produit de l'ammoniaque, des amines et des phénols qui peuvent causer des symptômes qui ne se limitent pas au tractus gastro-intestinal. Cette dysbiose se caractérise par un excès d'activité de fermentation bactérienne avec un excès de croissance bactérienne dans l'intestin grêle. En amont, la diminution de la production d'acide gastrique peut aussi en être la cause. Les patients atteints de cette dysbiose sont souvent intolérants au gluten ou aux glucides.

- dysbiose de **susceptibilité** :

Ce type de dysbiose correspond à une perte de la tolérance du microbiote intestinal et dont la cause est génétique. Cette perte de tolérance est caractérisée par une augmentation des micro-organismes pathogènes, d'une inflammation intestinale ainsi qu'une altération de la motilité intestinale.

- dysbiose **fongique** :

Elle se caractérise par une prolifération des espèces fongiques comme le genre *Candida* dans le microbiote intestinal. Une alimentation trop riche en protéines et en sucres mais pauvre en fibres peut en être la cause.

Une autre classification des différentes dysbioses existantes est possible (figure 11) d'après Marteau et Doré (11). En effet, les dysbioses peuvent être regroupées en trois catégories :

- les **dysbioses dues à un excès de micro-organismes potentiellement néfastes** généralement associées à une pathologie (représentées en rouge dans le schéma A de la figure 11) ;
- les **dysbioses dues à un manque de micro-organismes protecteurs** et donc bénéfiques pour l'hôte généralement associées à une maladie (représentées en vert dans le schéma B de la figure 11) ;
- les **dysbioses dues à une perte de structure de l'écosystème** et de son homéostasie avec en partie une restriction de la diversité et/ou de la quantité des espèces des micro-organismes microbiens (schéma C de la figure 11).

Le schéma S de la figure 11 correspond à un patient sain ayant un microbiote intestinal diversifié.

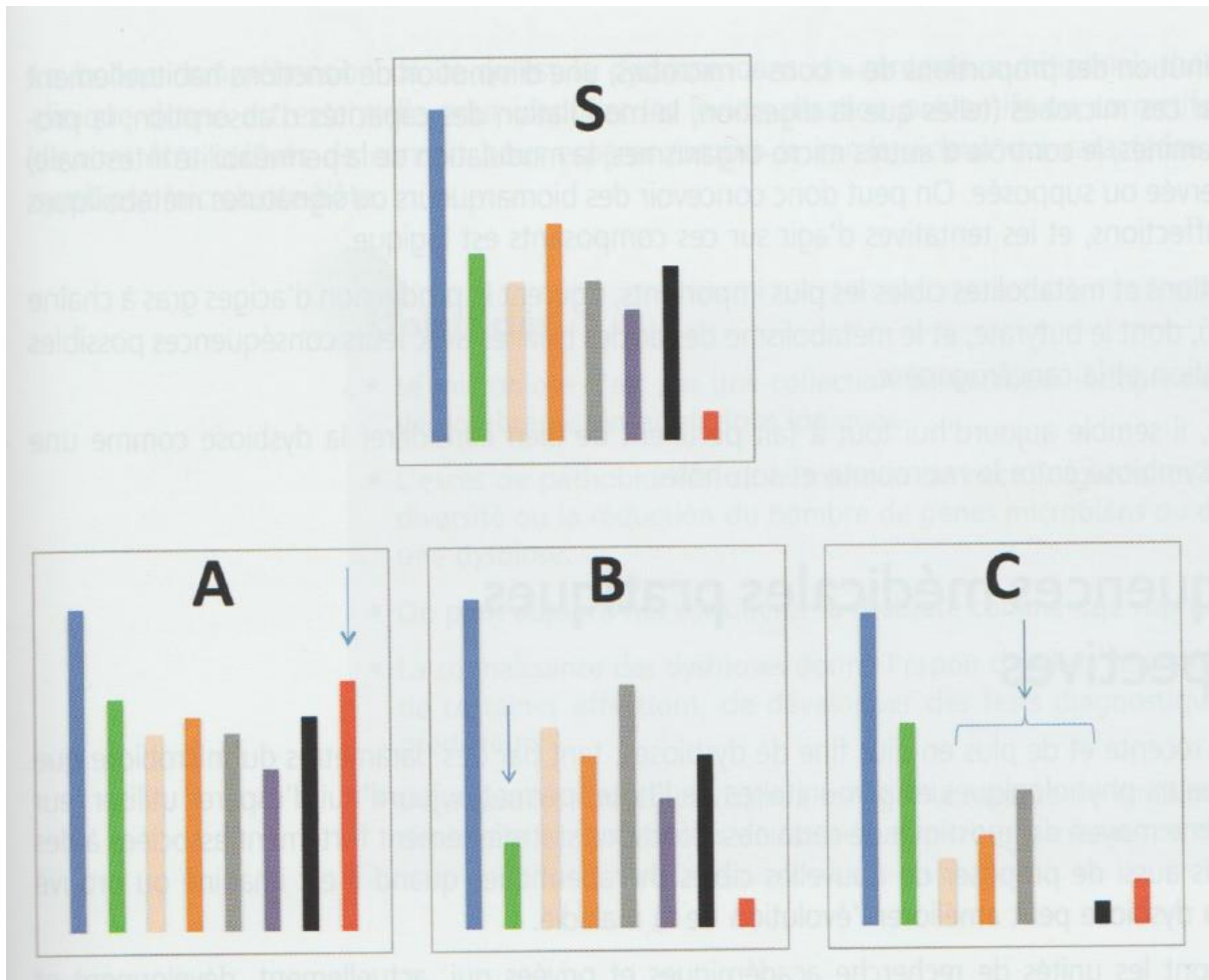


Figure 11: Classification en trois types de dysbiose (11)

La dysbiose est également caractérisée par le concept de résilience et le concept de résistance :

Le concept de résilience est un élément important pour définir une dysbiose. En effet, la résilience est la capacité pour un microbiote à retrouver sa structure après avoir été touché par une perturbation. La vitesse de retour à l'état initial est ainsi déterminante. Lorsque cette capacité de résistance est dépassée, c'est-à-dire lorsque le « seuil de réversibilité » est franchi, le microbiote intestinal peut provoquer une pathologie (5).

Le concept de résistance est lui aussi un élément important pour définir une dysbiose. La résistance est la capacité pour un écosystème à résister de façon constante ou à ne pas répondre aux variations que font subir les différents facteurs au microbiote intestinal (5).

I.2.2. L'importance de l'alimentation

Une étude de Caesar *et al.* (54) a montré qu'une consommation riche en acides gras saturés comparée à un régime riche en huile de poisson composé d'acide gras insaturés augmente la masse grasse ainsi que les facteurs inflammatoires chez les souris. Ceci est observé par l'intermédiaire de la modification de la composition du microbiote intestinal. En effet cette étude a comparé deux groupes de souris. Ces deux groupes possèdent le même nombre de calories

à disposition. Cependant un groupe reçoit de la graisse de poisson (acide gras insaturés) et le deuxième groupe reçoit de la graisse saturée. Après 11 semaines, les souris nourries avec des acides gras saturés ont un poids plus important que l'autre groupe de souris mais aussi un changement dans l'écologie microbienne. Les souris nourries à l'acide gras saturé ont une diminution de la diversité phylogénétique des micro-organismes présents dans le microbiote intestinal. Les Actinobactéries et les bactéries lactiques comme *Lactobacillus* et *Streptococcus* sont plus nombreuses chez les souris nourries à l'huile de poisson. Les bactéries du genre *Bacteroides* sont plus nombreuses chez les souris nourries à base d'acides gras saturés (54).

C'est pourquoi le régime méditerranéen riche en fruits, légumes, oléagineux et céréales complètes, associé à une faible consommation d'acides gras saturés contenus dans les viandes rouges, les produits laitiers, les produits ultra transformés permet un développement des bactéries bénéfiques (comme *Faecalibacterium prausnitzii*) du microbiote intestinal (55).

Une étude de Wu *et al.*, (56) a montré qu'un remplacement du régime riche en lipides et pauvre en fibres par un régime riche en fibres et faible en lipides pendant seulement 24 heures a suffi à modifier de façon détectable la composition du microbiote intestinal. Cette étude montre que les *Bacteroides* sont associées à un régime riche en protéines et en graisses animales. Le régime riche en glucides est plutôt associé à une forte concentration de *Prevotella*.

Une autre étude de Tap *et al.*, (57) d'une durée de 6 semaines, a permis de montrer que chez les 19 adultes en bonne santé apparente qui ont été soumis à un régime riche en fibres, une plus grande diversité et une plus grande richesse de bactéries du microbiote intestinal sont retrouvées. Un groupe avait à disposition 10 grammes de fibres par jour et le second 40 grammes de fibres par jour pendant 5 jours. Puis une période de 15 jours sans fibres a été suivie. Ensuite des échantillons fécaux ont été analysés. Cela a permis de montrer que la supplémentation en fibres permet une plus grande richesse et une plus grande diversité ainsi qu'une meilleure stabilité du microbiote intestinal. L'augmentation de la consommation des fibres permet l'utilisation de nombreuses voies métaboliques du microbiote comme les enzymes dégradant les fibres alimentaires. Cette étude a permis de montrer que l'utilisation de fibres alimentaires peut restaurer la richesse, la diversité et la stabilité du microbiote intestinal (57).

Une étude de Le Chatelier *et al.*, (58) a montré l'importance de la richesse bactérienne du microbiote intestinal. En effet, un séquençage des espèces bactériennes du microbiote a permis de repérer deux groupes. Un groupe pour lequel les espèces bactériennes sont considérées comme pauvres et le second où les espèces bactériennes sont considérées comme riches. Les chercheurs ont montré que les personnes appartenant au groupe ayant une faible diversité bactérienne ont un risque plus important, par rapport aux personnes ayant une grande diversité bactérienne, de développer des complications liées à l'obésité comme le diabète de type 2, des problèmes hépatiques et cardiovasculaires (58). C'est pourquoi quelques cas de pathologies majeures au cours desquelles, une altération du microbiote intestinal est fréquemment observée sont détaillés.

I.3. Microbiote intestinal et quelques cas de pathologies

I.3.1. Obésité

L'obésité est un problème majeur de santé publique. La prévalence de l'obésité augmente dans tous les pays du monde. L'obésité est due à différents facteurs : alimentaires, comportementaux et génétiques (voir annexe 1 (59) sur les facteurs favorisant l'obésité, réalisé par le centre spécialisé de l'obésité du CHU de Limoges). Ces facteurs sont déterminants pour la santé publique. L'offre alimentaire est de plus en plus importante en raison du développement des pays. La sédentarité est de plus en plus présente dans les comportements de pays « développés » (60). Le facteur génétique s'explique par le fait que durant l'évolution, le corps humain a sélectionné les gènes afin de résister le mieux aux périodes de famines (61). La première cause d'obésité est un apport calorique supérieur par rapport à la dépense. Selon Ley *et al.*, (62) les individus prédisposés à l'obésité peuvent avoir des communautés microbiennes intestinales qui favorisent une extraction et/ou un stockage plus efficace de l'énergie provenant de l'alimentation par rapport à des individus maigres.

La naissance par césarienne est associée à une augmentation du risque d'être obèse ou de développer un diabète de type 1 (11). De plus, les prématurés sont plus concernés par une diminution à la sensibilité à l'insuline d'après une méta-analyse de Tinnion *et al.* (63). La prise d'antibiotiques au cours des six premiers mois de vie augmente de façon significative l'indice de masse corporelle alors qu'aucun effet n'est remarqué lors d'une exposition plus tardive aux antibiotiques (11).

La composition du microbiote intestinal est plus pauvre chez une personne obèse. Les *Firmicutes* sont augmentés et les *Bacteroides* sont diminués, ce qui permet d'observer une augmentation du ratio *Firmicutes/Bacteroides* (60). Une étude a montré qu'une perte de poids chez les personnes obèses entraîne une diminution des *Firmicutes*. Une augmentation des *Bacteroides* est aussi observée. Une étude a montré que chez les souris génétiquement obèses, le microbiote intestinal est différent des souris normales. Le microbiote de ces souris génétiquement obèses possède un rapport *Firmicutes/Bacteroides* plus élevé. Les *Bacteroides* sont donc diminués de 50 % et les *Firmicutes* sont augmentés par rapport aux souris non obèses (62), (60). Ainsi cette étude suggère que l'obésité affecte la qualité du microbiote intestinal.

L'étude du microbiote intestinal chez l'obèse a permis de définir des mécanismes responsables de cette obésité. Le principal mécanisme est décrit par une rétention d'énergie à partir de la fermentation des fibres indigestibles au niveau du côlon. Cette fermentation excessive augmente la production du GLP (glucagon-like peptide-1). Le GLP est une hormone produite par les cellules entéroendocrines de l'estomac lors d'un repas. Cette hormone est anorexigène, insulinothrompe et ralentit la vidange gastrique. Alors, la perméabilité des jonctions serrées est observée, cela permet le passage des LPS (lipopolysaccharides) microbiens à travers la paroi intestinale. Le LPS augmente la lipogenèse et augmente la production de cytokines inflammatoires. Cette inflammation est caractéristique de l'obésité et de l'insulinorésistance (60).

Une étude de Topping *et al.*, (64) a montré que les individus obèses possèdent un microbiote intestinal plus efficace en termes d'absorption d'énergie à partir de l'alimentation. En effet, il a été observé une diminution des calories résiduelles dans les selles par rapport à des sujets non-obèses.

La qualité du microbiote intestinal agit sur la croissance, le métabolisme énergétique et l'accumulation des graisses. Une expérience a été réalisée : des transferts du microbiote intestinal de souris obèses à des souris non-obèses provoquent une augmentation de la masse grasse. Une suppression de ce microbiote intestinal de souris obèses chez les souris non-obèses, induit une résistance au gain de poids en cas de régime hyperlipidique. En parallèle, certaines souris axéniques ont reçu un régime hyperlipidique et elles n'ont pas montré un gain de poids significatif (60). Cependant, des études chez l'homme ont été réalisées avec des résultats différents (4),(61). Ces souris obèses possèdent une composante inflammatoire dans le tissu adipeux liée aux caractéristiques des populations de cellules immunitaires comme les macrophages et les lymphocytes qui peuvent sécréter des cytokines pro-inflammatoires. Chez des souris obèses et diabétiques ayant un régime riche en graisse, une étude a observé une augmentation de l'absorption d'antigènes bactériens comme les lipopolysaccharides (LPS) qui possèdent des effets inflammatoires. Cela est rendu possible en raison d'une augmentation de la perméabilité intestinale. Cette étude montre également une prise de poids, une intolérance au glucose et une insulino-résistance (60).

Cependant, ces études sont à mettre en perspective en raison de leurs biais de confusions respectifs. En effet, l'alimentation utilisée pour ces expériences peut varier. Cette variation de l'alimentation, la durée de l'expérience, ainsi que le modèle de nutrition peuvent modifier *in fine* la composition du microbiote intestinal.

1.3.2. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) correspondent à une réponse inflammatoire excessive de l'intestin. Cette réponse excessive peut être due à des facteurs environnementaux, génétiques et en raison du microbiote intestinal. Cette inflammation provoque une dégradation de la barrière intestinale. Cette dégradation permet le développement de réactions inflammatoires. Il existe un déséquilibre dans la structure et la composition des micro-organismes chez les patients atteints de MICI par rapport à des personnes saines (65). Selon Alan Walker *et al.*, (66) des muqueuses de tissus inflammés et non inflammés provenant de patients atteints de MICI ont été comparées à des témoins sains, un séquençage du microbiote a été réalisé. Le séquençage a montré une diversité microbienne de la muqueuse réduite chez les patients atteints de MICI.

Chez les patients atteints de MICI, une dysbiose compositionnelle et fonctionnelle est observée (7). C'est-à-dire, qu'un déséquilibre de composition des micro-organismes est observé ainsi qu'une diminution de leur diversité d'action. Une diminution des bactéries considérées comme bénéfiques appartenant au phylum des *Firmicutes* est observée. À l'inverse, les bactéries considérées comme défavorables comme les Protéobactéries sont augmentées. Les champignons peuvent aussi jouer un rôle dans les MICI. En effet, ils dialoguent avec les bactéries du microbiote (7). Les virus et surtout les virus bactériophages sont en augmentation chez les patients atteints de MICI.

Les MICI sont entretenues par un phénomène majeur : le regroupement de cellules pro-inflammatoires. En parallèle, le mécanisme de mort cellulaire appelé apoptose est inhibé, ce qui permet une chronicité de l'inflammation en augmentant la survie de ces cellules pro-inflammatoires (9). La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique appartiennent à la classe des MICI. Ces pathologies évoluent par poussées et par des phases de rémission (9).

I.3.2.1. Maladie de Crohn

La maladie de Crohn se caractérise par sa chronicité et une évolution par poussées alternées de phases de rémission (ou périodes d'accalmies). Des prédispositions génétiques, des désordres du système immunitaire et des facteurs liés à l'environnement comme le tabac peuvent favoriser l'apparition de cette maladie. Cette MICI se traduit par une inflammation de la muqueuse de la paroi interne de l'intestin d'une ou de plusieurs parties du tube digestif de la bouche à l'anus. Cette maladie est diagnostiquée majoritairement entre 20 et 30 ans. Les signes cliniques sont des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, des diarrhées impérieuses, une fatigue, un amaigrissement, une anorexie et de la fièvre. L'objectif de la prise en charge de cette pathologie est de traiter les poussées, de prévenir les rechutes, de détecter et de traiter les complications. Mais aussi de veiller à maintenir un état nutritionnel correct et d'améliorer la qualité de vie de manière générale. Les recommandations en partie, sont l'arrêt du tabac et la diminution de la consommation des fruits et des légumes lors des poussées de façon temporaire afin de diminuer la stimulation intestinale (67).

La maladie de Crohn entraîne une augmentation des bactéries de la famille des Entérobactéries, des Fusobactéries et des *Pasteurella*. Le phylum des *Firmicutes* est diminué en particulier le genre *Clostridium* et l'espèce *Faecalibacterium prausnitzii*. Cependant des différences en fonction des individus existent et peuvent prêter à confusion (61).

Une étude de Walker *et al.*, (65) montre aussi que la diversité bactérienne de la muqueuse est réduite dans la maladie de Crohn. La composition des espèces est perturbée. Pour la maladie de Crohn les *Firmicutes* sont diminués, les *Bacteroides* sont augmentés ainsi que les *Enterobacteriaceae*. La bactérie *Faecalibacterium prausnitzii* située dans le microbiote intestinal assure une protection contre la réapparition de la maladie de Crohn. Cette bactérie montre des effets anti-inflammatoires *in vitro* (68). En effet, la diminution de *Faecalibacterium prausnitzii* est associée à un risque plus élevé de récurrence postopératoire de la maladie de Crohn (68).

Dans la maladie de Crohn, des taux élevés d'anticorps contre des bactéries du microbiote sont observés. Ainsi, des anticorps contre *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli* sont retrouvés dans le sérum de patients atteints de la maladie de Crohn (69).

La diminution de *Faecalibacterium prausnitzii* provoque plusieurs conséquences. En effet d'après une étude de Zhang *et al.*, (70) sur des rats, cette bactérie permet une diminution de l'inflammation comme vu précédemment en bloquant la voie NF-kB, en augmentant les taux d'interleukines-10 (anti-inflammatoire) et en diminuant l'interleukine 17 (pro-inflammatoire). De plus cette bactérie est capable de produire une protéine appelée MAM (Microbial anti-inflammatory molecule) qui possède des propriétés anti-inflammatoires (71). Cette protéine permet la diminution de l'expression de la voie inflammatoire NF-kB.

D'après Darfeuille-Michaud *et al.*, (72), une augmentation de la colonisation des souches de *Escherichia coli* est observée dans cette pathologie. Cette bactérie peut adhérer et envahir les cellules épithéliales intestinales.

Des anomalies du métabolisme des acides biliaires sont observées au cours des MICI (figure 12). L'acide biliaire secondaire possède des propriétés anti-inflammatoires. Les anomalies de métabolisation de l'acide biliaire secondaire permettent donc des inflammations chroniques. Une étude de Duboc *et al.*, (73) a montré qu'un taux significativement plus faible d'acides biliaires secondaires est retrouvé dans les selles des patients atteints de MICI. En effet, il semble que les activités de déconjugaison, de transformation et de désulfatation par le microbiote intestinal sont altérées chez les patients atteints de MICI. En parallèle, cette étude a prouvé que *in vitro*, les acides biliaires secondaires exercent des effets anti-inflammatoires et qu'une sulfatation de ces acides biliaires annule leurs propriétés anti-inflammatoires. Ainsi, le microbiote intestinal des patients atteints de MICI possède une activité de désulfatation diminuée, les acides biliaires sulfatés sont donc augmentés. Cela diminue la capacité anti-inflammatoire des acides biliaires et permet le développement d'infections chroniques intestinales. Une altération de l'activité enzymatique du microbiote intestinal peut alors être observée chez les patients atteints de MICI. Cela entraîne des modifications de la composition des acides biliaires et cela participe donc à l'installation de l'inflammation chronique chez les patients atteints de MICI (73).

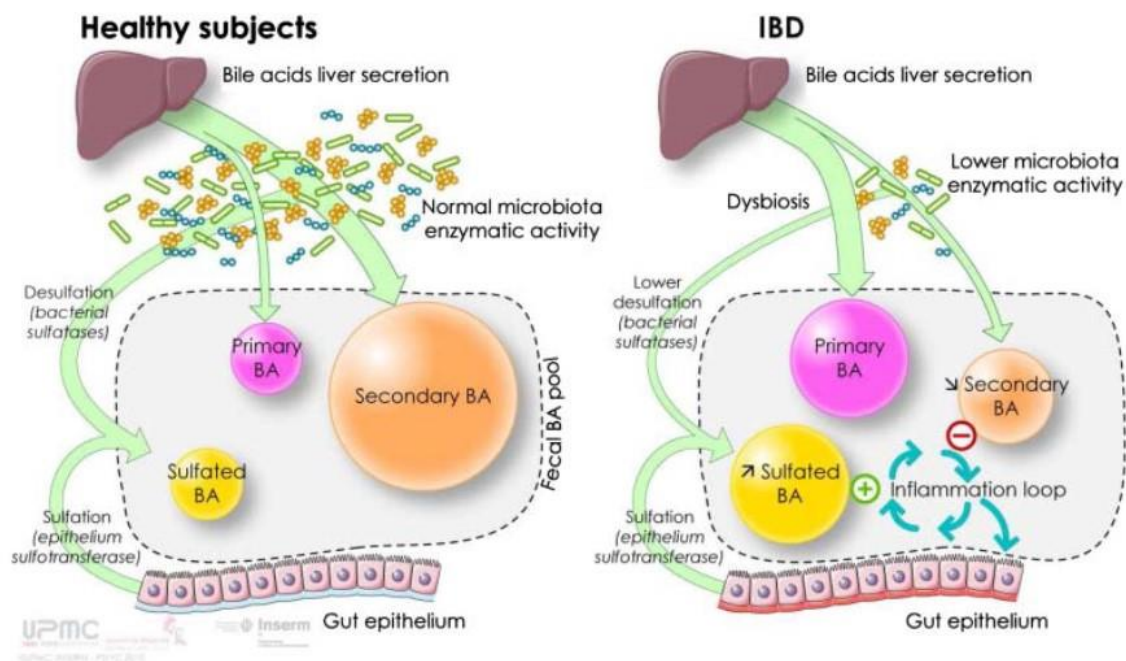


Figure 12: Modification de la composition des acides biliaires et induction de la boucle inflammatoire dans les maladies de l'intestin (73)

I.3.2.2. Rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique correspond à une inflammation chronique de la muqueuse intestinale surtout présente au niveau du rectum et du côlon. Hartley *et al.*, ont montré (74) qu'une diminution des bactéries *Bifidobacterium* et une augmentation des entérobactéries type *Escherichia coli* chez les patients atteints de rectocolites hémorragiques par rapport à des sujets sains sont observées.

I.3.3. Le cas de *Clostridium difficile*

Clostridium difficile est une bactérie anaérobie. Cette bactérie est reconnue comme responsable de 15 à 25 % des cas de diarrhées post-antibiotiques et de 95 % des cas de colites pseudomembraneuses. Cette bactérie est le principal agent des diarrhées associées aux soins chez l'adulte mais aussi impliquée dans les diarrhées d'origine communautaires (7). Les signes cliniques de l'infection à *Clostridium difficile* varient de la diarrhée sans signes généraux jusqu'à la colite grave, la perforation digestive, le choc septique et le décès. L'infection à *Clostridium difficile* est de plus en plus présente au cours de ces dernières années.

Comme vu précédemment, le microbiote intestinal permet une protection des bactéries pathogènes par l'effet barrière et cela permet donc une résistance à la colonisation de *Clostridium difficile*. Lors d'une infection à *Clostridium difficile*, l'antibiotique est le facteur déclenchant dans 80 % des cas. En effet, les antibiotiques réduisent la quantité et la diversité des bactéries du microbiote intestinal. Cela peut permettre la colonisation et donc l'infection à *Clostridium difficile*. L'ampleur de la dysbiose dépend des caractéristiques et du spectre de l'antibiotique. Par exemple dans le cas de la clindamycine, une diminution des bactéries du genre *Bacteroides* est observée. Lors de l'arrêt de l'antibiothérapie, la résilience du microbiote permet de retrouver son état initial et ce délai dépend aussi de l'antibiotique utilisé. D'une façon générale, la dysbiose induite par l'antibiothérapie est caractérisée par une diminution des *Bacteroides*, des *Bifidobacterium* et les bactéries qui produisent du butyrate comme les *Ruminococcaceae* et les *Lachnospiraceae*. En parallèle les entérobactéries et les *Enterococcus* sont plus nombreuses (7).

Tableau 1 : Les facteurs de risque d'infection à *Clostridium difficile* (7)

Niveau d'action	Facteurs de risques
Facteurs liés au patient	Un âge supérieur à 65 ans Des comorbidités Immunodépression Antécédents d'infection à <i>Clostridium difficile</i>
Facteurs entraînant une dysbiose intestinale	Antibiothérapie Chimiothérapie Inhibiteur de la pompe à proton Lavements, laxatifs
Facteurs exposant le patient à des spores de <i>Clostridium difficile</i>	Hospitalisations répétées, longs séjours Voisin de chambre contaminé Chambre précédemment occupée par un patient ayant une infection à <i>Clostridium difficile</i>

L'infection à *Clostridium difficile* commence par l'ingestion de spores de la bactérie *Clostridium difficile* (figure 13). Ces spores résistent à l'acidité gastrique. Ces spores peuvent être retrouvées partout dans l'environnement. Les spores ainsi ingérées vont pouvoir se développer dans l'intestin grêle par l'intermédiaire de la stimulation des sels biliaires. Ensuite, cette bactérie va coloniser le côlon des hôtes qui sont en dysbiose. Il se produit donc une adhésion de cette bactérie aux parois des cellules épithéliales intestinales. Cette bactérie produit ensuite deux principales toxines : les toxines A et les toxines B. Ces toxines conduisent à une destruction des filaments d'actine du cytosquelette et donc à la mort de la cellule. La destruction des jonctions serrées des entérocytes est observée lors des dysbioses. Cela permet aux toxines produites de traverser l'épithélium intestinal. Une réaction inflammatoire locale dans la *lamina propria* s'en suit. Le fait de porter des souches de *Clostridium difficile* ne provoque pas obligatoirement une infection. L'expression des signes cliniques des infections à *Clostridium difficile* dépend de l'environnement ainsi que de l'immunité de l'hôte (7).

Le microbiote intestinal peut moduler la présence des acides biliaires primaires et secondaires pour inhiber la croissance de *Clostridium difficile*. Les dérivés de l'acide cholique (acide biliaire primaire) conjugués à la glycine ou à la taurine permettent le développement de cette bactérie contrairement aux dérivés des acides biliaires secondaires comme le désoxycholate qui l'inhibent (7).

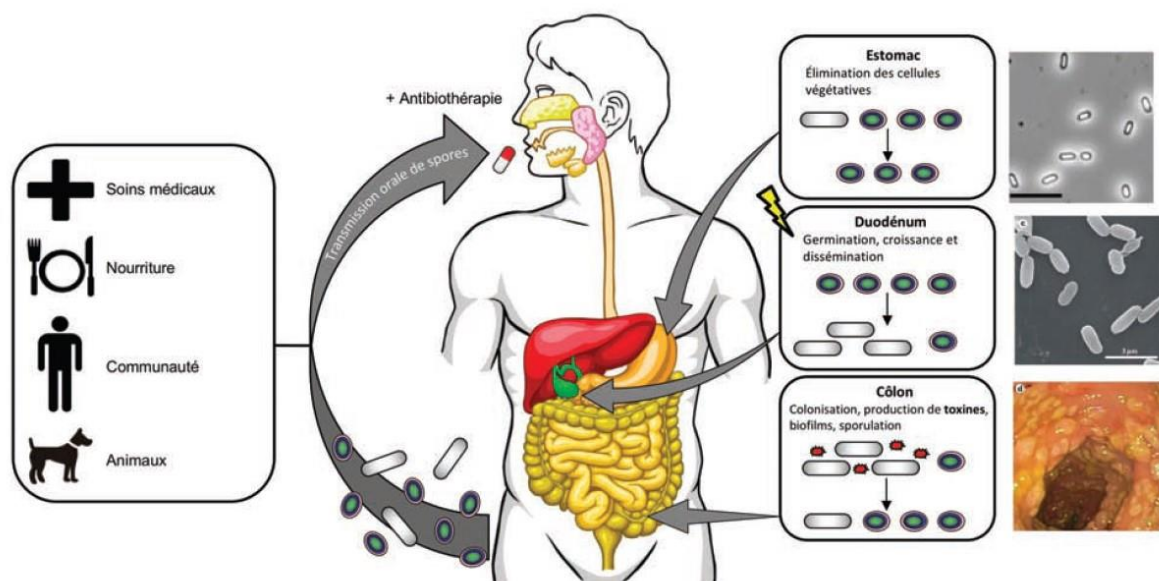


Figure 13: Cycle infectieux de *Clostridium difficile* (7)

II. PHARMACOBIOTIQUE À L'OFFICINE

À l'officine la dysbiose peut être corrigée par l'intermédiaire de différents médicaments conseils ou produits classés comme compléments alimentaires. Les prébiotiques et les probiotiques sont utilisés en majorité. La pharmacobiologie à l'officine a pour but de modifier le microbiote intestinal par les prébiotiques, les probiotiques et les symbiotiques dans un but thérapeutique.

II.1. Prébiotiques

II.1.1. Présentation

Les prébiotiques sont des substances alimentaires non digestibles qui servent de substrats au microbiote surtout au niveau du côlon comme des fibres alimentaires ou des glucides complexes. Cela permet d'améliorer l'activité des micro-organismes anaérobies du microbiote intestinal et donc d'avoir un effet positif sur la santé de l'hôte. Ils n'affectent pas directement la composition générale de l'écosystème et ne sont pas des micro-organismes. Les glucides non digestibles ont une capacité de protection car ils permettent de diminuer le poids corporel, la stéatose hépatique, le développement de la masse adipeuse et la sévérité du diabète chez les souris (75). En effet, les glucides non digestibles sont en majorité fermentés par les bactéries du genre *Bifidobacterium*. Ces bactéries permettent un changement de la composition du microbiote. Plus spécifiquement, les prébiotiques permettent de modifier la composition du microbiote intestinal au niveau du gros intestin en stimulant spécifiquement des espèces endogènes tels que les bactéries lactiques comme les Lactobacilles et les Bifidobactéries (5). C'est ainsi que plusieurs glucides non digestibles possèdent des activités prébiotiques. Par exemple l'inuline contenue dans l'endive et l'artichaut n'est pas utile au régime alimentaire de l'hôte mais aux bactéries bénéfiques du microbiote intestinal qui s'en servent pour leur métabolisme. Cela va permettre la croissance des bactéries bénéfiques du microbiote intestinal. L'alimentation permet donc de nourrir le microbiote intestinal et ainsi elle permet d'agir sur la composition de celui-ci.

Les prébiotiques les plus connus sont :

- l'oligofructose ;
- l'inuline ;
- le lactulose;
- les galacto-oligosaccharides (GOS) ;
- les fructo-oligosaccharides (FOS) ;
- les oligosaccharides du lait maternel.

L'inuline est un polysaccharide retrouvé dans les végétaux comme dans la banane, l'ail et l'asperge (76).

L'oligofructose est retrouvé dans de nombreux aliments comme le blé, le miel et il peut être obtenu par synthèse des enzymes à partir du saccharose.

MECANISMES D'ACTION

Les prébiotiques agissent par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes d'action (76) :

- une augmentation du nombre des bifidobactéries dans le côlon pour l'oligofructose en particulier ;
- une production d'acides gras à chaîne courte ;
- une absorption des ions (Ca^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+}) ;
- une production d'immunoglobuline A ainsi qu'une modulation des cytokines qui renforcent l'immunité de l'hôte.

EFFETS INDESIRABLES

Les prébiotiques peuvent avoir certains effets indésirables d'après Rambaud *et al.* (9) :

- **effets osmotiques** lorsque les prébiotiques ne sont pas métabolisés. Cela entraîne une augmentation du débit d'eau dans l'intestin et un raccourcissement du temps du transit gastro-intestinal (10). Des douleurs abdominales comme des gaz ainsi que des diarrhées peuvent alors être observées ;
- **effets de fermentations** excessives des prébiotiques. Cela entraîne une production anormale de gaz.

Ces symptômes dépendent de la dose administrée au patient et de la composition bactérienne du microbiote intestinal du patient. Par principe de précaution, il faut être vigilant avec les patients intolérants au lactose car certains produits peuvent en contenir. Les patients atteints du syndrome de l'intestin irritable ou ceux possédant des calculs biliaires doivent éviter ce type de produits.

II.1.2. Application à l'officine

Les différents prébiotiques disponibles en officine sont (liste non exhaustive) :

- Ergyprotect Confort© contient pour une gélule : 250 mg L-glutamine, 40 mg de mélisse, 40 mg de camomille, 15 mg de quercétine, 15 mg de peptides de caroube, 11 mg de curcumine et 0,21 mg de vitamine 12. Le laboratoire recommande 2 à 4 gélules par jour pendant les repas afin de maintenir une muqueuse saine et un confort intestinal ;
- Ergyprotect Plus© contient pour un sachet : 1,7 g de fibres dont 517 mg d'inuline, 400 mg de L-glutamine, 84 mg de raisin, 80 mg de camomille, 60 mg de peptide de caroube, 46 mg de curcumine et de 0,21 mg de vitamine B2. Le laboratoire recommande 1 à 3 sachets par jour à distance des repas dans le cadre d'un transit ralenti et d'une alimentation pauvre en fibres ;
- Carboline digest® contient pour une unidose de 15 mL : 6 g d'extrait de fenouil, 1 g d'extrait de gingembre, 750 mg d'extrait d'anis étoilé, 75 mg d'extrait de gentiane, 1,5 g de FOS et 660 mg de papaïne. Le laboratoire recommande une unidose à boire par jour pendant 10 jours. Ce produit regroupe 4 extraits de plantes médicinales, une enzyme digestive et du FOS pour un confort digestif d'après le laboratoire.

Le lactulose est indiqué dans la prévention et le traitement de l'encéphalopathie hépatique (76). Dans cette indication, le lactulose est utilisé à 10 ou 20 grammes par prise trois fois par jour. Dans l'indication de la constipation fonctionnelle, le lactulose est recommandé à raison de 20 à 40 grammes par jour.

L'oligofructose à un dosage de 4 grammes trois fois par jour est utilisé dans la prévention des diarrhées associées à *Clostridium difficile*.

Toujours selon la WGO (World gastro organisation) (76), les fructo-oligosaccharides à chaînes courtes à dose de 5 grammes par jour peuvent être utilisés dans l'indication du syndrome de l'intestin irritable. De plus l'oligofructose peut aussi être utilisé dans cette même indication à une dose de recommandation de 20 grammes par jour.

Le galacto-oligosaccharide peut être indiqué dans le syndrome de l'intestin irritable à un dosage de 3,5 grammes par jour (76).

II.2. Probiotiques

II.2.1. Présentation

Le probiotique selon la définition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et de la Food and agriculture organisation (FAO) (4) est un micro-organisme vivant qui lorsqu'il est consommé dans des quantités adéquates possède une action bénéfique sur la santé de l'hôte, au-delà des effets nutritionnels traditionnels. Cela revient à administrer un composé exogène pour moduler le microbiote endogène. Ainsi les probiotiques peuvent augmenter l'épaisseur du mucus de l'intestin. L'intégrité des souches bactériennes atteignant l'intestin dépendent de l'environnement de la bactérie. Lorsque les conditions d'acidité, de présence de nutriments et la possibilité d'adhésion et de colonisation ne sont pas favorables, la destruction des probiotiques dans le tractus digestif est observée. Les probiotiques doivent respecter les conditions suivantes (9) :

- ne pas être pathogène ;
- apporter un nombre important d'organismes viables ;
- résister aux sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques afin de rester vivant au niveau de l'intestin grêle et du côlon ;
- exercer un effet bénéfique sur l'hôte.

Une souche probiotique est identifiée par son genre, son espèce, sa sous-espèce et si besoin de ses caractères alphanumériques qui permettent d'identifier la souche spécifique comme pour la levure *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 contenue dans la spécialité Ultra-Levure® (76). Les probiotiques sont exprimés en Unité Formant Colonie (UFC) par dose. L'UFC indique le nombre de micro-organismes vivants capables de former une colonie sur de l'agar-agar exprimé en UFC/g. En effet, les probiotiques sont très différents d'une souche bactérienne à l'autre et il est plus juste de les quantifier en UFC. Cela rend plus facile leur comparaison. Ainsi, pour qu'un probiotique soit efficace les quantités nécessaires peuvent varier de quelques millions UFC pour une souche de probiotique à 3×10^{12} UFC pour une autre.

Les différents probiotiques disponibles en officine sont composés en majorité des genres bactériens suivant (figure 14) :

- **les bactéries lactiques** : *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Lactococcus* et *Pediococcus* ;
- **les bactéries non lactiques** comme le genre *Bacillus* et d'autres bactéries à Gram négatif comme *Escherichia coli* Nissle 1917 ;
- **les levures** comme *Saccharomyces boulardii*.

Genre	Espèce
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. rhamnosus</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>L. gasseri</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. sporogenes</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. longum</i> <i>B. breve</i> <i>B. infantis</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. adolescentis</i>
<i>Lactococcus</i>	<i>L. cremoris</i> <i>L. lactis</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>S. thermophilus</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecium</i>
<i>Pediococcus</i>	<i>P. acidilactici</i>
<i>Bacillus</i>	<i>B. cereus</i> <i>B. subtilis</i> <i>B. licheniformis</i> <i>B. megaterium</i> <i>B. clausii</i> <i>B. laterosporus</i> <i>B. pumilus</i>
<i>Saccharomyces</i>	<i>S. cerevisiae</i> <i>S. cerevisiae var boulardii</i>

Figure 14: Les principales souches bactériennes de probiotiques (77)

MECANISMES D'ACTION

Les probiotiques possèdent des effets sur différents niveaux (76) :

- effet sur l'immunité innée : d'après Baelde *et al.*, (10) les études *in vitro* permettent de démontrer que les probiotiques stimulent la sécrétion de cytokines par les cellules immunitaires avec des effets dépendant des souches. Les études cliniques chez l'homme permettent de dire que les souches de Lactobacilles et de Bifidobactéries modulent l'immunité innée par l'activation de la phagocytose et de lymphocytes. Cependant, en cas d'infections bactériennes ou virales, l'amélioration de la réponse immunitaire n'est que très peu connue ;
- effet sur l'immunité adaptative : d'après Baelde *et al.*, (10) certains probiotiques permettent un renforcement de la production d'IgA sécrétoire contre des virus ou des bactéries au niveau de la muqueuse intestinale. Cependant, peu d'études existent notamment chez l'adulte;

- effet d'inhibition des bactéries pathogènes qui produisent des substances toxiques comme l'acide lactique et le peroxyde d'hydrogène (78) ;
- effet de facilitation de la digestion qui a été montré *in vivo* chez l'homme adulte pour plusieurs souches de probiotiques ;
- effet d'accélération du transit chez les sujets sains d'après Baelde *et al.* (10). Cependant une accélération du transit n'est pas garantie chez les sujets constipés ;
- effet de renforcement de l'effet barrière du microbiote intestinal. Certains probiotiques augmentent l'expression *in vitro* de mucines sur des cellules intestinales humaines. Ainsi, l'adhérence des micro-organismes pathogènes est réduite. Cependant ces données ne sont pas établies *in vivo* chez l'homme (10). La stimulation de la production de mucus par l'épithélium renforce l'effet de barrière intestinale ;
- certains probiotiques peuvent entrer en compétition avec des agents pathogènes en se fixant sur les sites d'adhésion au niveau intestinal ;
- certains probiotiques peuvent aussi priver de nutriments certains pathogènes (79) ;
- en modifiant le pH local pour obtenir un environnement défavorable aux pathogènes (76).

De plus, les effets des probiotiques dépendent des souches bactériennes utilisées. En effet, la souche *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 n'est pas équivalente à toutes les *Saccharomyces boulardii* jusqu'à preuve du contraire. De plus, la matrice alimentaire qui contient le probiotique peut jouer un rôle sur son absorption et donc sur son effet.

Pour agir, le probiotique doit passer l'estomac sans être tué. En effet les genres *Bifidobacterium*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus* passent particulièrement bien la barrière de l'estomac et arrivent en quantité suffisamment importante au niveau de l'intestin grêle et du côlon (5). À cause de l'effet de barrière du microbiote intestinal, les probiotiques ne peuvent pas s'implanter de façon définitive dans le tube digestif. Ainsi, la prise de probiotique est souvent quotidienne. Les probiotiques modulent la structure et les activités du microbiote intestinal, cela module ainsi les propriétés physiologiques, immunologiques du tube digestif de l'hôte (5).

EFFETS INDESIRABLES

Certains probiotiques sont considérés comme des médicaments tels que l'Ultra Levure® et la Carbolevure®. La description d'effets indésirables de ces médicaments est répertoriée par les professionnels de santé. Cependant, une part majoritaire de probiotiques n'est pas considérée comme un médicament mais comme des compléments alimentaires et donc la traçabilité des effets indésirables n'est pas aussi bien décrite à l'échelle de la population comme pour les médicaments. Malgré cela l'OMS a regroupé des effets indésirables majeurs :

- les infections systémiques : en cas de port de voie veineuse centrale il est contre-indiqué de prendre des probiotiques à l'officine. Par exemple lors de la prise de *S. boulardii* par des patients porteurs de voie veineuse centrale, des fongémies par contamination des cathéters ont été observées (11) ;

- une potentielle stimulation immunitaire excessive : il s'agit d'un principe de précaution. En effet, les probiotiques peuvent stimuler le système immunitaire (80) ;
- les autres effets indésirables possibles : nausées, douleurs abdominales, flatulences et modification de la consistance des selles (80).

II.2.2. Application à l'officine

Les probiotiques disponibles en officine sont classés en deux groupes (cette liste est non exhaustive) (77) :

Les produits classés comme **médicaments** :

- Carbolevure® qui contient 108,5 mg de *Saccharomyces cerevisiae* dosée à 10^8 cellules de *Saccharomyces cerevisiae* par gramme ainsi que 109 mg de charbon activé par gélules. Ce médicament est indiqué dans le traitement des diarrhées et météorismes. La posologie est de 3 gélules par jour pendant 2 jours ;
- Ultra-Levure® 200 mg composé de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745®. Cette spécialité est indiquée dans le traitement d'appoint de la diarrhée chez les personnes de plus de 6 ans. La posologie est de 1 gélule par jour chez l'adulte.

Les probiotiques classées comme **compléments alimentaires** :

- Probiolog Fort® composé de 2 milliards de souches microbiotiques composées de *Lactobacillus acidophilus* LA-5® et de *Bifidobacterium lactis* Bb-12®. Selon le laboratoire le produisant, ce produit peut être utilisé pour favoriser l'équilibre du microbiote intestinal. Il conseille de prendre une gélule par jour pendant 30 jours ;
- Probiolog Florvis® composé de 3 milliards de souches microbiotiques par stick, composées de *Lactobacillus plantarum* CECT7484®, *Lactobacillus plantarum* CECT7485®, *Lactobacillus acidilactici* CECT7483® ainsi que de 10 microgrammes de vitamine D. Le laboratoire recommande un stick par jour pendant 28 jours pour obtenir un bon fonctionnement du système immunitaire ;
- Symbiosys Aflorex® composé de *Bifidobacterium infantis* 35624®, une gélule contient un milliard de ce type de bactérie. Selon le laboratoire ce produit est utilisé dans le syndrome de l'intestin irritable à raison d'une gélule par jour pendant un mois ;
- Symbiosys BIFIBABY®, composé de *Bifidobacterium breve* BR03®, de *Bifidobacterium breve* B632®. Selon le laboratoire, ce produit est utilisé dès la naissance pour équilibrer le microbiote intestinal et dans les coliques du nourrisson à raison de 5 gouttes le matin pendant un mois ;
- Symbiosys Satylia® composé pour une gélule de 50 millions d'UFC d'*Hafnia alvei* HA4597®, de 20 microgrammes de chrome et de 5 mg de zinc. Le laboratoire recommande deux gélules par jour pendant un mois pour un métabolisme normal des glucides et des acides gras ainsi que le maintien d'une glycémie normale ;
- Smebiocta Confort® composé de 10 milliards d'UFC de *Lactobacillus plantarum* 299v® par gélule. Selon le laboratoire ce produit peut être utilisé pour maintenir un confort intestinal à raison d'une à deux gélules par jour pendant un mois ;

- Smebiocta Protect® composé de 4 milliards d'UFC de *Saccharomyces cerevisiae boulardii*, de 10 milliards d'UFC de *Lactobacillus rhamnosus* GG et 30 mg de vitamine C par stick. Le laboratoire recommande un stick par jour pendant 8 jours pour un bon fonctionnement du système immunitaire et préserver le microbiote intestinal contre l'utilisation des antibiotiques ;
- BioGaia® en gouttes pour nourrissons dont la posologie journalière est de 5 gouttes qui correspondent à 100 millions de *Lactobacillus reuteri* Protectis DSM 17938® vivants. Cette spécialité est recommandée pour obtenir l'équilibre du microbiote intestinal et soulager les manifestations de la colique infantile, de la diarrhée et des régurgitations ;
- BioGaia Gastrus® en comprimé dont la posologie en cas de douleur gastrique ou de sevrage aux IPP est d'un comprimé le matin et un comprimé le soir. Ce probiotique est composé de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 et de *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA 6475 dosé à au moins 100 millions d'UFC par comprimé. Selon le laboratoire, ces souches bactériennes sont endogènes à l'homme et résistantes à l'acidité gastrique ;
- Ergyphilus ATB® composé de 7 milliards de souches microscopiques par gélule dont : 3 milliards d'UFC de *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103® ; de 2 milliards d'UFC de *Lactobacillus acidophilus* DSM 21717® et 2 milliards d'UFC de *Lactobacillus plantarum* LMGP-21021® et de 3,6 mg de vitamine B3 par gélule. Le laboratoire recommande 2 à 3 gélules par jour à distance de l'antibiotique dans le cadre des diarrhées associées aux antibiotiques ;
- Ergyphilus Confort® composé de 5 souches revivifiables. Une gélule contient : 2 milliards d'UFC de *Lactobacillus plantarum* LMG-P-21021® ; 1,3 milliard d'UFC de *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103® ; 1,3 milliard d'UFC de *Bifidobacterium longum* DSM 16603® ; 0,7 milliard d'UFC de *Lactobacillus acidophilus* DSM 21717® ; 0,7 milliard d'UFC de *Bifidobacterium bifidum* DSM 22892® et de 4,8 mg de vitamine B3. Le laboratoire recommande 2 à 4 gélules par jour pour un fonctionnement du microbiote intestinal normal ;
- Synergia Baby-Flore® sachets orodispersibles contient par sachet 3 milliards d'UFC de *Lactobacillus helveticus* R0052 et 3 milliards d'UFC de *Lactobacillus rhamnosus* R0011 ainsi que 0,75 microgrammes de vitamine D. Le laboratoire recommande un sachet par jour pour les nourrissons à partir d'un mois pour un bon fonctionnement du système immunitaire et un bon état du microbiote ;
- Lactibiane Référence ferment lactiques® composé de 10 milliards de souches suivantes par gélule : *Lactobacillus helveticus* LA102, *Bifidobacterium longum* LA101, *Lactococcus lactis* LA103 et *Streptococcus thermophilus* LA104. Cette spécialité est utilisée selon le laboratoire le produisant pour contribuer au maintien du microbiote intestinal et pour améliorer le confort digestif à raison d'une gélule par jour avant un repas pendant un mois ;

- Lactiplus VSL 3® composé de 450 milliards de souches suivantes par sachet : *Lactobacillus plantarum* BP06, *Lactobacillus paracasei* BP07, *Lactobacillus acidophilus* BA05, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve* BB02 et *Streptococcus thermophilus* BT01. Le laboratoire recommande un à deux sachets par jour à dissoudre dans l'eau ou une boisson froide non gazeuse et à consommer immédiatement.

À l'officine, l'utilisation des probiotiques est à sélectionner avec choix. En effet, les différents probiotiques qui existent sont plus ou moins sensibles aux divers antibiotiques. Une étude de Neut *et al.*, (81) a montré la sensibilité des différents probiotiques en fonction des différents antibiotiques les plus prescrits. D'après cette étude le probiotique le moins sensible est *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745®. L'utilité de ce tableau (figure 15) permet de sélectionner au comptoir en officine les probiotiques qui ne sont pas sensibles à l'antibiotique prescrit en parallèle. Les laboratoires peuvent sortir des associations de probiotiques. Il s'agira à l'officine de vérifier si chaque probiotique contenu dans cette association n'est pas sensible à l'antibiotique alors prescrit en parallèle.

Concernant la levure *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 des mécanismes d'action particuliers ont été observés *in vivo* : une libération de substances inhibitrices de certaines toxines, des effets trophiques sur la muqueuse intestinale, un effet antisécrétoire par inhibition de la sécrétion de chlorures, un effet immunostimulant grâce à l'introduction de la production d'IgA ainsi qu'un effet anti-inflammatoire par la production du butyrate (9), (11). Cette levure ne permet pas une augmentation de la surface des villosités intestinales et de la profondeur des cryptes. Cependant cette levure permet une augmentation de l'efficacité des enzymes comme la lactase, l'alpha-glucosidase et la phosphatase alcaline. Cette levure d'après une méta-analyse (11) permet de réduire le risque de diarrhées associées aux antibiotiques de moitié environ pour les adultes comme chez les enfants. Le risque absolu de diarrhée passe ainsi de 18,7% à 8,5%. Après son administration orale, cette levure ne s'implante pas mais elle transite dans le tube digestif à un niveau de concentration stable à partir du troisième jour de prise. Elle est éliminée dans les selles 48 heures après l'arrêt du traitement (9).

Autre exemple d'utilisation d'après une étude de Guslandi *et al.*, (82) ses résultats montrent que *Saccharomyces boulardii* peut être efficace dans le traitement de la rectocolite hémorragique.

Antibiotic susceptibility	Penicillins				Cephalosporins			Macrolides				Fluoro-quinolones		Other		
	Penicillin	Oxacillin	Amoxicillin	Amoxicillin clavulanic acid	Cefuroxime	Cefpodoxime	Cefixime	Azithromycin	Clarithromycin	Clindamycin	Pristinamycin	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Doxycycline	Cotrimoxazole	Metronidazole
<i>Lactobacillus reuteri</i> Protectis DSM17938																
<i>L. casei</i> var <i>rhamnosus</i> Lcr35																
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5																
<i>Bifidobacterium lactis</i> BB12/DSM 15954																
<i>Bifidobacterium longum</i> LA 101																
<i>Lactobacillus helveticus</i> LA 102																
<i>Lactobacillus lactis</i> LA 103																
<i>Streptococcus thermophilus</i> LA 104																
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LA 801																
<i>Bacillus clausii</i> OC Unknown strain																
<i>Bacillus clausii</i> NR Unknown strain																
<i>Bacillus clausii</i> SIN Unknown strain																
<i>Bacillus clausii</i> T Unknown strain																
<i>Lactobacillus paracasei</i> Unknown strain																
<i>Lactobacillus acidophilus</i> Unknown strain																
<i>Bifidobacterium bifidum</i> Unknown strain																
<i>L. casei</i> var <i>rhamnosus</i> GG ATCC 53103/LGM 18243																
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745																

Figure 15: Tableau de sensibilité aux antibiotiques de chaque probiotique (81)

Le site internet suivant permet de regrouper un ensemble de probiotiques disponibles aux USA (83) :

http://www.usprobioticguide.com/?utm_source=intro_pg&utm_medium=civ&utm_campaign=USA_CHART. Les listes disponibles sur ce site internet sont basées sur des preuves scientifiques. Les probiotiques sont ainsi associés aux pathologies qu'ils permettent de corriger. Cependant tous les probiotiques ne sont pas répertoriés et les listes ne sont pas mise à jour depuis un certain temps. Il est donc nécessaire de rester prudent avec ce lien internet.

Les tableaux suivants (tableau 2, tableau 3 et tableau 4) sont synthétisés à partir des recommandations de la WGO (world gastro organisation) (76). Les recommandations sont issues des niveaux les plus élevés en termes de preuve d'évidence de niveau 1 ou 2 selon la Oxford Centre for evidence-based medicine. Le niveau 1 correspond à une revue systématique d'études randomisées c'est-à-dire à des méta-analyses. Le niveau 2 correspond à une étude randomisée ou observationnelle montrant des effets tout à fait « spectaculaires ».

Tableau 2: Fiche sur l'utilisation des probiotiques dans différentes indications chez l'enfant d'après la WGO (76)

Pathologie chez l'enfant	Souche de probiotiques	Dosage recommandé	Commentaire
Gastro-entérite aiguë	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (Contenu dans Smebiocta Protect®)	Au moins 10 ¹⁰ UFC par jour pendant 5 à 7 jours	Niveau d'évidence 1
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 (Ultra-Levure®)	250 à 750 mg par jour pendant 5 à 7 jours	Niveau d'évidence 1
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 (Biogaia Protectis® solution buvable enfant)	10 ⁸ à 4 fois 10 ⁸ UFC par jour pendant 5 à 7 jours	Niveau d'évidence 2
	<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 associé à <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011 (Contenu dans Maxi-Flore®)	1,2 x10 ¹⁰ UFC deux fois par jour pendant 5 jours	Niveau d'évidence 2
Diarrhée associée aux antibiotiques	<i>Saccharomyces boulardii</i> (Ultra-Levure®)	250 à 500 mg	Niveau d'évidence 1
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (Contenu dans Smebiocta Protect®)	1 à 2 x10 ¹⁰ UFC	Le Smebiocta Protect® associe le <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG et la levure <i>Saccharomyces boulardii</i> Attention au type d'antibiotiques utilisé (voir compatibilité figure 15) Niveau d'évidence 1
Colique infantile	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 (Biogaia Protectis® solution buvable enfant)	10 ⁸ UFC une fois par jour pendant 21 jours	Diminution des pleurs observée Ce traitement peut aussi être utilisé en prévention de la colique infantile Niveau d'évidence 1

Tableau 3: Fiche sur l'utilisation des probiotiques dans différentes pathologies intestinales chez l'adulte d'après la WGO (76)

Pathologie	Souches de probiotiques	Dosage recommandé	Commentaires
Syndrome de l'intestin irritable	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (Smebiocta Confort®)	10 ¹⁰ UFC 1 fois par jour	Amélioration de la sévérité de la douleur abdominale Niveau d'évidence 2
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 (Ultra-Levure®)	250 mg 2 fois par jour	Amélioration du score de la qualité de vie Niveau d'évidence 2
	<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624 (Alflorex®)	10 ⁸ UFC une fois par jour	Amélioration de la perception globale des symptômes Niveau d'évidence 2
Constipation fonctionnelle	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 (Contenu dans Biogaia Protectis®)	10 ⁸ UFC 2 fois par jour	Amélioration de la fréquence hebdomadaire des selles. Il s'agit d'un niveau d'évidence 3, les résultats sont issus d'une étude de cohorte non randomisée, contrôlée avec un suivi d'étude
MICI, maintien de la rémission	Mélange contenant : <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> et <i>Streptococcus thermophilus</i> (Contenu dans Lactiplus VSL 3®)	1,8 x10 ¹² bactéries par jour	Contribue à l'induction de la rémission Niveau d'évidence 1

Tableau 4: Fiche sur l'utilisation des probiotiques dans les diarrhées chez l'adulte d'après la WGO (76)

Type de diarrhée	Souche probiotique	Dosage recommandé	Commentaires
Diarrhée aiguë chez l'adulte	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 (Ultra-Levure®)	250 mg 2 fois par jour	Niveau d'évidence 2
Diarrhée associée aux antibiotiques	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (Contenu dans Smebiocta Protect®)	10 ¹⁰ UFC par capsule 2 fois par jour	Attention au type d'antibiotiques utilisé (voir le tableau de compatibilité figure 15)
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 (Ultra-Levure®)	250 mg 2 fois par jour	Niveau d'évidence 1
Diarrhée associée à une infection à <i>Clostridium difficile</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 (Ultra-Levure®)	250 mg 2 fois par jour	Niveau d'évidence 3 : étude de cohorte non randomisée, contrôlée

II.3. Symbiotiques, Postbiotiques et conseil officinal

II.3.1. Symbiotique

Un symbiotique est un produit qui contient une association entre probiotiques et prébiotiques favorable à la santé de l'hôte. Cette association permet la mise à disposition d'éléments nutritionnels par les prébiotiques pour une utilisation des probiotiques. Il s'agit donc de rechercher un effet synergique potentiel entre les prébiotiques et les probiotiques.

Cependant peu d'information sont données par les laboratoires concernant ces produits. De plus les études scientifiques doivent prouver cet effet de synergie qui est complexe à mettre en évidence.

Voici une liste non exhaustive de quelques symbiotiques disponibles à l'officine :

- Alvityl® Immunostim est composé de 5 milliards d'UFC de souches probiotiques suivantes par gélule : *Lactobacillus helveticus* Rosell-52, *Bifidobacterium infantis* Rosell-33 et *Bifidobacterium bifidum* Rosell-71. Mais aussi de 80 mg de prébiotique FOS (fructo-oligosaccharides) et de 12 mg de vitamine C par gélules. Ce produit revendique selon son laboratoire les allégations suivantes : maintien de l'équilibre du microbiote intestinal et amélioration des défenses de l'organisme. Le laboratoire recommande une gélule par jour pendant 10 jours ;

- Probiolog Transit® composé d'un milliard d'UFC de *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BS01® et de 6 grammes d'inuline de chicorée. Ce produit permet d'après le laboratoire de maintenir une fonction intestinale normale en augmentant la fréquence des selles. La prise est de 2 sachets par jour pendant 14 jours.

II.3.2. Postbiotiques

Le terme postbiotique est un terme relativement récent. Ce terme est dérivé de « biotique » qui se rapporte aux organismes vivants et « post » qui signifie après la vie. Une étude de Salminen *et al.*, (84) fin 2021 a déterminé un consensus de ce terme pour l'association ISAPP (the international scientific association of probiotics and prebiotics). Selon cette association un postbiotique est défini par les caractéristiques suivantes :

- est composé d'une préparation de micro-organismes inanimés et/ou de leurs structures avec ou sans leurs métabolites (acides organiques, peptides, enzymes etc.) qui leur confère un avantage pour la santé de l'hôte ;
- est inactivé volontairement avec ou sans métabolites ou composants cellulaires qui contribuent à des avantages démontrés pour la santé ;
- les métabolites microbiens purifiés ainsi que les vaccins ne sont pas des postbiotiques ;
- ne doit pas nécessairement être dérivé d'un probiotique pour que la version inactivée soit acceptée en tant que postbiotique ;
- les effets bénéfiques d'un postbiotique sur la santé doivent être confirmés chez l'hôte cible ;
- l'hôte en question peut inclure les humains, les animaux de compagnie, le bétail ainsi que d'autres cibles ;
- le site d'action des postbiotiques ne se limite pas à l'intestin. Les postbiotiques doivent être administrés sur une surface de l'hôte comme la cavité buccale, l'intestin, la peau, le tractus urogénital ou le nasopharynx. Les injections ne font pas partie du champ d'application des postbiotiques ;
- la définition d'un postbiotique exige de façon implicite qu'il assure une sécurité d'utilisation prévue pour le patient.

Sont exclus de l'appellation « postbiotiques » les produits contenant seulement des vaccins, les filtrats sans composants cellulaires, les composants microbiens purifiés (comme les protéines et les peptides), les métabolites microbiens purifiés (comme les acides organiques par exemple comme le butyrate) toujours selon l'association ISAPP.

La définition de l'ISAPP du postbiotique englobe le terme de parabiotique selon l'OMS. En effet l'OMS définit un parabiotique comme « des cellules microbiennes inactivées, non viables, qui lorsqu'elles sont administrées en quantité suffisante confèrent des avantages pour les consommateurs » (85).

Postbiotics

A postbiotic is a preparation of inanimate microorganisms and/or their components that confers a health benefit on the host.

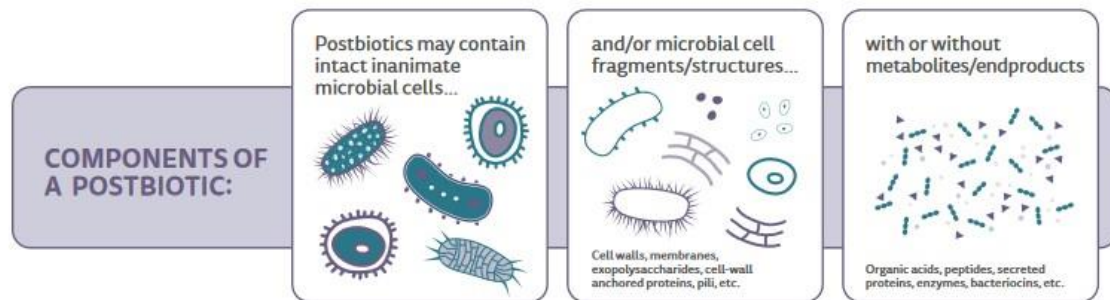


Figure 16: Fiche sur les postbiotiques de l'association ISAPP (84)

Ainsi, l'ISAPP a donc défini des critères pour qu'un produit puisse être qualifié de postbiotique :

- il doit être composé par des micro-organismes progéniteurs décrits moléculairement pour permettre une identification précise et un criblage des micro-organismes. Ceci permet de dépister plus facilement les gènes qui peuvent poser potentiellement un problème de sécurité ;
- la description de la procédure d'inactivation du postbiotique doit être renseignée et détaillée ainsi que sa matrice ;
- la confirmation et la preuve que l'inactivation du postbiotique a eu lieu ;
- l'apport de la preuve que d'un bénéfice pour la santé de l'hôte à partir d'un essai contrôlé de haute qualité ;
- la description détaillée de la composition de la préparation du postbiotique chez l'hôte cible pour l'utilisation prévue.

Le Lacteol® appartient au groupe des postbiotiques, il est disponible en pharmacie d'officine en France. Une gélule est composée de 10 milliards d'UFC de *Lactobacillus* LB inactivés dans un milieu de culture fermenté de 160 mg par gélule selon la base de données publique des médicaments. Les substances actives sont les produits métaboliques élaborés par les *Lactobacillus* LB inactivés après culture dans un milieu à base de lactose. Selon l'ISAPP, Lacteol® peut être utilisé dans le syndrome de l'intestin irritable avec des diarrhées. La prise recommandée par le laboratoire est de deux gélules par jour pendant un mois. Ainsi, une amélioration des ballonnements, de la fréquence des diarrhées, du score de douleurs sont observées et donc de la qualité de vie. Initialement, le Lacteol® est utilisé dans le cadre de la diarrhée en complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques. Ce médicament doit être conservé à une température inférieure à 25 degrés Celsius et à l'abri de l'humidité.

Les mécanismes d'action de ce médicament sont selon la base de données publique des médicaments :

- action bactériostatique due à des substances chimiques élaborées par *Lactobacillus* LB inactivés (acide lactique, substances antibiotiques de formules non connues) ;
- augmentation des IgA ;
- adhésion des *Lactobacillus* LB inactivés par la chaleur aux cellules intestinales humaines en culture. Cela limite l'adhésion et l'invasion entérocytaire de micro-organismes responsables de diarrhées.

Cependant ce médicament n'a pas d'efficacité cliniquement prouvée par des essais contrôlés dans le traitement des diarrhées. En effet il a été jugé comme possédant un service médical rendu insuffisant dans leur indication d'après la Haute autorité de santé (HAS) (86).

Permeabiane® Butyrate LP est présenté sous le terme de postbiotique mais il ne contient que 150 mg de butyrate de sodium par gélule. Le butyrate est un métabolite microbien purifié donc n'appartenant pas la classe des postbiotiques d'après l'ISAPP. Il n'existe pas d'autres postbiotiques que Lacteol® à priori selon les standards de l'ISAPP en officine en France à ce jour.

II.3.3. Conseils associés

L'objectif est d'accompagner la prise en charge pharmacobiotique à l'officine. Les conseils diététiques à pour le patient sont essentiels à l'officine. Par exemple, les conseils suivants sont issus de fiche de la SNFGE (Société nationale française de gastro-entérologie) (voir annexe 2) afin de diminuer l'intensité et la fréquence des crises douloureuses du transit intestinal (87), (88) :

- privilégier les fibres solubles comme l'avoine et l'orge par exemple de façon homogène sur toute la journée pour un bon fonctionnement du microbiote intestinal ;
- boire de l'eau toute la journée ;
- manger lentement, dans le calme et bien mâcher les aliments ;
- avoir un rythme de repas régulier et faire trois repas par jour avec une quantité de nourriture adaptée au patient ;
- éviter les boissons gazeuses, les chewing-gums et les édulcorants finissant par le suffixe -ol comme le mannitol et le sorbitol ;
- diminuer la part des FODMAPs (Fructo oligo-di and monosaccharides and polyols). Cela correspond aux sucres qui peuvent être mal absorbés et qui peuvent entraîner une fermentation néfaste. Ces FODMAPs sont retrouvés dans des fruits et des légumes comme les pommes, les poires, les cerises, les betteraves rouges et dans certains produits à base de lait ;
- diminuer les quantités de produits gras dans son alimentation. En effet une alimentation riche en graisses peut aggraver l'hypersensibilité viscérale ;
- diminuer les quantités d'épice, de café et d'alcool car ces produits peuvent irriter les parois des intestins ;

- diminuer les quantités de légumes de la famille des choux. En effet, ce type de légume entraîne une forte fermentation qui dégage des gaz et procure des sensations de ballonnements.

L'activité physique peut diminuer l'intensité des troubles du transit intestinal. La marche à pied mais aussi le jardinage et le bricolage peuvent permettre une activation positive du transit intestinal.

En conclusion, il existe un décalage entre la sortie de nouveaux produits incluant de nouvelles souches bactériennes initiée par les différents laboratoires spécialisés et les preuves scientifiques reconnues par les instances de la gastro-entérologie. C'est ainsi qu'il faudrait forcer les laboratoires à développer des études contrôlées et reconnues lors de la mise sur le marché de ces nouveaux produits.

PARTIE III. MODULATION DU MICROBIOTE INTESTINAL ET INTERACTIONS AVEC LES MÉDICAMENTS

I. INTERACTION DU MICROBIOTE INTESTINAL AVEC LES MÉDICAMENTS

La partie II de ce mémoire nous a permis de comprendre que rééquilibrer le microbiote intestinal peut devenir une option thérapeutique intéressante. Nous allons voir différentes façons d'interagir avec le devenir des médicaments en jouant sur l'état du microbiote intestinal. Cela offre de nombreuses perspectives pour améliorer la tolérance, l'efficacité et la pharmacocinétique de nombreuses substances. En effet, l'identification de nouveaux biomarqueurs à partir du microbiote intestinal pourrait faciliter la prise en charge des patients.

I.1. Implication du microbiote intestinal

Les micro-organismes présents dans l'intestin humain codent pour une grande diversité d'enzymes ce qui élargit le répertoire ainsi que l'efficacité des enzymes. La diversité enzymatique présente permet des capacités diverses de réactions métaboliques. Ainsi, le métabolisme des xénobiotiques y compris les aliments peut varier d'une personne à l'autre (89). Ces micro-organismes codent pour diverses enzymes en fonction des caractéristiques de l'hôte et de certains facteurs exogènes c'est-à-dire de l'environnement. Parmi les facteurs exogènes nous pouvons citer (89) :

- l'alimentation ;
- le style de vie (sportif ou sédentaire) ;
- la prise chronique de médicaments ;
- les expositions quotidiennes à des molécules chimiques dans l'environnement de l'individu.

Les interactions entre le microbiote intestinal et les médicaments peuvent entraîner des altérations de la composition et de la fonction de ce microbiote. Ainsi, une modification de la structure chimique des composés en dehors des organes métaboliques principaux (foie, poumon, rein) peut être observée.

Les enzymes des bactéries qui composent le microbiote intestinal peuvent participer au métabolisme des médicaments par des réactions de réduction et d'hydrolyse. Le médicament et ses métabolites peuvent être absorbés à partir de l'intestin et transportés par la veine porte vers le foie (figure 17). Le bagage enzymatique hépatique réalise principalement des réactions d'oxydation et de conjugaison. À partir du foie, une partie du médicament ou ses métabolites passe dans la circulation systémique ou peuvent être excrétés dans la bile puis vers la lumière intestinale en vue d'une élimination fécale ou pour participer au cycle entérohépatique. La fraction qui atteint la circulation systémique peut être transportée vers les tissus cibles ou être éliminée par le rein dans les urines (figure 17) (89). Ces différentes étapes résument la pharmacocinétique des médicaments ou ADME (absorption, distribution, métabolisme et élimination) où le microbiote intestinal possède un rôle fondamental.

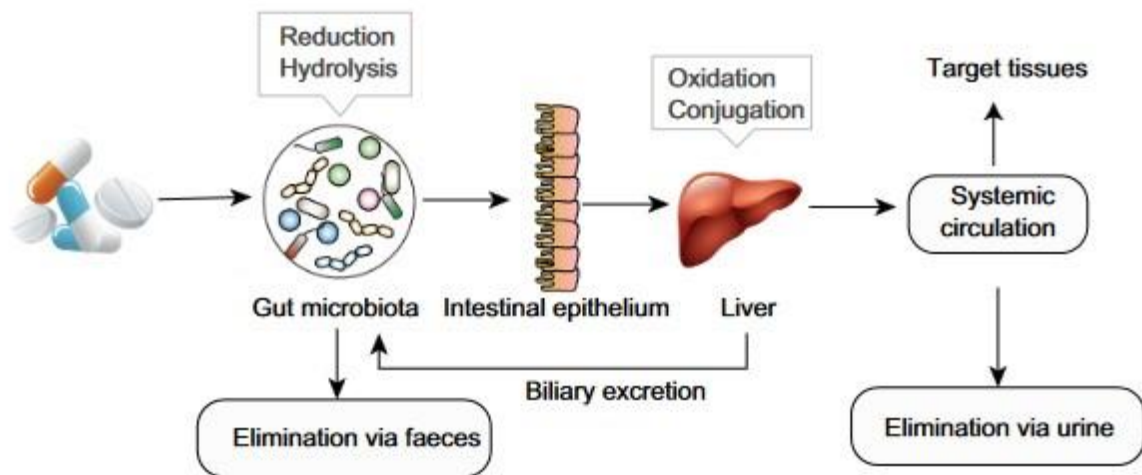


Figure 17: Influence du microbiote intestinal sur le devenir (ADME) des médicaments administrés par voie orale (89)

Le microbiote intestinal peut jouer différents rôles lors de l'administration des médicaments. La co-administration d'une substance active avec un produit alimentaire et/ou un environnement chimique spécifique peut moduler les paramètres d'absorption.

Le microbiote intestinal peut transformer une prodrogue en substance active, un médicament actif en produit inactif mais aussi provoquer une baisse de la biodisponibilité de cette substance active (90).

Ainsi toutes ces potentielles modifications ont pour conséquences de (90) :

- modifier la biodisponibilité ;
- rendre la substance active, inactive ou toxique.

I.2. Perturbations de la composition et de la fonction du microbiote par les médicaments

I.2.1. Anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS) et leurs effets indésirables

Les AINS peuvent provoquer des troubles gastro-intestinaux. En effet, les AINS diminuent l'effet de barrière de la muqueuse intestinale en diminuant la production de mucus et en augmentant la production d'acide chlorhydrique sécrété par l'estomac. Cela peut conduire à des lésions de l'estomac et du duodénum. Concernant l'intestin grêle et le côlon, les acides biliaires sont les principaux facteurs provoquant l'inflammation et une potentielle ulcération de la muqueuse à la suite d'un traitement par AINS. En raison de leur circulation entérohépatique, les AINS sont concentrés dans l'intestin, cela accentue la fragilité de la muqueuse intestinale. Ainsi une inflammation puis une ulcération peut apparaître (91).

D'après Wallace *et al.*, et leurs travaux sur des souris (92), lors d'une administration des IPP (inhibiteur de la pompe à proton) avec des AINS, les ulcères gastriques disparaissent et une ulcération de l'intestin grêle est observée. En effet les IPP protègent la muqueuse gastrique

en diminuant l'acidité. Lors d'une administration des AINS+IPP à des souris axéniques ou bien lors d'une co-administration AINS+IPP+antibiotiques à des souris conventionnelles, l'ulcération de l'intestin grêle n'est plus observée. Cela peut expliquer le rôle du microbiote intestinal dans l'inflammation de l'intestin grêle ou du côlon.

I.2.2. Inhibiteurs de la pompe à proton

Les IPP sont utilisés pour le traitement des maladies liées à l'acidité gastrique comme le reflux gastro-œsophagien ou l'ulcère gastroduodéal. Les IPP peuvent altérer le microbiote intestinal dans les différents étages du tube digestif. En effet, les IPP augmentent le pH de l'estomac et favorisent la prolifération de micro-organismes préalablement défavorisés par l'acidité gastrique le long du tube digestif. Ainsi, les prescriptions chroniques d'IPP présentent un risque d'infection entérique plus élevé causé par *Clostridium difficile* (89). Lors d'une infection par *Clostridium difficile*, une dysbiose caractérisée par l'augmentation des bactéries des genres *Streptococcus* et *Enterococcus* a été observée chez les utilisateurs d'IPP. De plus, une étude de Yepuri *et al.*, (89) a montré que les IPP peuvent accélérer la sénescence endothéliale, ils peuvent donc avoir un effet défavorable sur la composition du microbiote.

I.2.3. Metformine

La metformine est utilisée pour le traitement du diabète de type 2. Elle possède un impact positif sur la régulation de la structure et le fonctionnement du microbiote intestinal. Un nombre de plus en plus important d'études sont en faveur de cette observation (93). Selon Forsund *et al.*, (89) la metformine peut augmenter l'abondance des bactéries qui produisent des AGCC et ainsi moduler les effets thérapeutiques. En effet, des augmentations des AGCC fécaux ont été observées chez les utilisateurs de metformine (89).

Toujours selon Forsund *et al.*, (89) lors de la prise de metformine, une augmentation des bactéries productrices de butyrate et des bactéries *Akkermansia muciniphila* qui dégradent la mucine ont été observées chez des souris. *Akkermansia muciniphila* se nourrit de la mucine comme nutriment. En dégradant la mucine, une stimulation de la production de mucine se produit. Cette bactérie entretient donc l'épaisseur du mucus de l'intestin.

I.3. Activation, inactivation ou toxicité des médicaments par le microbiote intestinal de l'hôte

I.3.1. Activation du médicament : l'exemple de la sulfasalazine

La sulfasalazine est un promédicament qui a été développé avec des propriétés antibiotiques liées à la sulfapyridine et des propriétés anti-inflammatoires liées à l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA). Ce promédicament est utilisé pour la prise en charge des rectocolites hémorragiques, de la maladie de Crohn et de la polyarthrite rhumatoïde. Ce promédicament atteint le gros intestin sous forme inchangée et donc inactive. Une fois dans le gros intestin, des azoréductases bactériennes codées par le microbiote intestinal cassent cette double liaison azoïque. Cela libère la sulfapyridine et le 5-ASA pour exercer leurs effets pharmacologiques respectifs. Le rôle essentiel du microbiote intestinal dans le métabolisme de cette prodrogue a été démontré en comparant des rats ne possédant pas de microbiote intestinal par rapport

à des rats présentant un microbiote intestinal sain (90). En France, le médicament Salazopyrine® contient de la sulfasalazine.

Le 5-ASA est plus connu sous le nom de mésalazine. En France les médicaments sur le marché contenant cette molécule sont Pentasa®, Fivasa® et Rowasa®.

I.3.2. Inactivation du médicament : exemple du méthotrexate et de la digoxine

LE METHOTREXATE

L'inactivation correspond à la conversion d'un métabolite actif en un métabolite moins actif voire inactif. Par exemple, c'est le cas du méthotrexate qui est converti en acide 2,4-diamino-N10-méthylptéroïque (DAMPA) par l'action d'une enzyme du microbiote intestinal. Cela diminue donc la biodisponibilité de la forme active du méthotrexate (90).

LA DIGOXINE

La digoxine est un médicament du système cardiovasculaire fréquemment utilisé pour les fibrillations atriales ou les insuffisances cardiaques. Chez environ 5 à 10 % des patients, ce médicament est converti en produits de réductions qui sont rendus inefficaces par le microbiote intestinal. En effet le microbiote intestinal réduit le cycle lactone α , β -insaturé de la digoxine pour former la dihydrodigoxine (figure 18). Une étude de Haiser *et al.*, en 2013 (94) a permis de montrer que la bactérie *Eggerthella lenta* est à l'origine de la modification de cette molécule dans le microbiote intestinal. En effet *Eggerthella lenta* porte un gène qui code pour les Cardiac glycoside reductase (CGR). Les CGR en transformant la digoxine en dihydrodigoxine, diminuent la biodisponibilité de la digoxine active (89). Une identification dans les selles d'*Eggerthella lenta* peut être à l'avenir un prédicteur concernant l'inactivation de la digoxine par le patient.

Pour agir sur ce mécanisme, Turnbaugh *et al.*, (94) ont observé que la L-arginine diminue la métabolisation de la digoxine par *Eggerthella lenta*. Ils ont donné des aliments protéinés (riches en L-arginine) à des souris avec un microbiote intestinal majoritairement colonisé par *Eggerthella lenta*. Ils ont observé une réduction de l'inactivation de la digoxine *in vivo*.

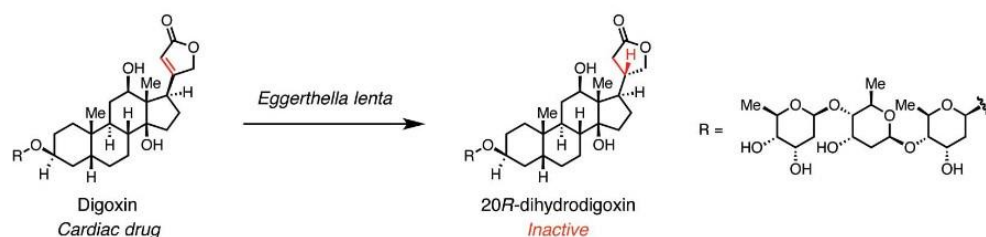


Figure 18: Action d'*Eggerthella lenta* composant le microbiote intestinal sur la digoxine (95)

I.3.3. Toxicité du médicament : exemple de l'irinotécan, de la sorivudine et des AINS

L'IRINOTÉCAN

La toxicité est la conséquence de la production de métabolites bactériens qui sont nocifs pour l'hôte.

C'est le cas de l'irinotécan qui est une chimiothérapie qui agit comme inhibiteur de l'ADN topoisomérase I. Il est principalement utilisé dans la prise en charge de cancers colorectaux avancés. Jusqu'à 80 % des utilisateurs de cette molécule peuvent présenter des diarrhées. L'irinotécan est principalement métabolisé dans le foie par les carboxylesterases (CES) humaines qui le transforment en métabolites cytotoxiques (SN-38) qui inhibent ensuite la topoisomérase 1 (figure 19). Ce métabolite cytotoxique est éliminé par glucurono-conjugaison à partir de l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT) du foie, et le glucuronide inactif SN-38G est excrété par voie biliaire dans l'intestin. Dans l'intestin, les β -glucuronidases des bactéries du microbiote peuvent réactiver ce métabolite inactif. Les entérobactéries comme *Escherichia coli*, les genres *Lactobacillus*, *Streptococcus*, et des bactéries du phylum des *Actinobacteria* sont reconnues pour exprimer des β -glucuronidases puissantes. Cette réactivation représente une toxicité pour les cellules épithéliales intestinales et est à l'origine des effets indésirables gastro-intestinaux comme la diarrhée (89). Des recherches ont abouti à une réduction de la toxicité de l'irinotécan et de ses effets indésirables chez la souris avec une co-administration d'inhibiteurs de la β -glucuronidase bactérienne. Pour cela une étude de Bhatt *et al.*, (96) a évalué des inhibiteurs des β -glucuronidases bactériennes chez des souris. Cela pourrait permettre le développement de futurs médicaments qui en combinaison avec l'irinotécan pourraient diminuer sa toxicité (89).

Dans une autre étude validant la preuve du concept, Kong *et al.*, (97) ont montré que l'amoxapine qui est un inhibiteur des β -glucuronidases bactériennes diminue les diarrhées induites par l'irinotécan chez des souris. Des analogues de l'amoxapine pourraient donc prochainement faire partie du traitement associé à l'irinotécan chez l'homme.

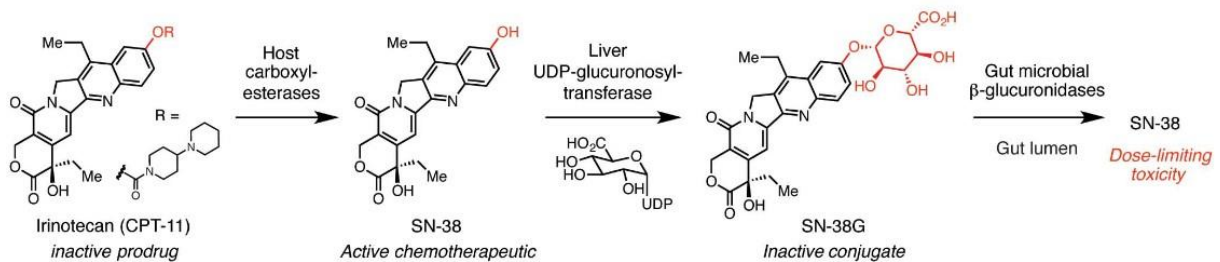


Figure 19: Métabolisation de l'irinotécan (95)

Une autre étude de Cheng *et al.*, (98) a montré qu'une protéine d'*Escherichia coli* permet d'inhiber les β -glucuronidases de certaines bactéries. Cette protéine est la TCH-3562. Elle a été utilisée chez les souris par voie orale, avec des résultats satisfaisants caractérisés par une diminution des effets indésirables comme la diarrhée lors du traitement avec l'irinotécan. De plus la concentration de SN-38 actif n'a pas diminué dans le sang des souris. Aucune inefficacité du traitement de l'irinotécan n'a été observée chez les souris porteuses de tumeurs auxquelles TCH-3562 a été administrée. Cela permet donc un avenir prometteur pour prévenir les diarrhées associées à l'irinotécan.

Une molécule intéressante du laboratoire Symberix, la molécule SBX-101® est en cours d'évaluation dans des phases précliniques. En effet, cette molécule peut inhiber les β -glucuronidases du microbiote intestinal. Dans l'exemple de l'irinotécan cette molécule pourrait être d'une utilité importante dans la nouvelle prise en charge thérapeutique des pathologies concernées (99).

LA SORIVUDINE

Le médicament sorivudine est un antiviral antimétabolite, analogue nucléosidique de la thymidine proposé dans le traitement de l'infection par le virus herpès simplex de type-1 ou par le virus de la varicelle et du zona. Le microbiote intestinal transforme ce médicament en bromovinyluracile. Le bromovinyluracile inhibe une enzyme importante, la dihydropyrimidine déshydrogénase utile dans la détoxification de l'hôte notamment lors de traitement de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (comme le 5-fluorouracile ou la capécitabine). Lorsque cet antiviral est administré avec une chimiothérapie de ce type, une concentration toxique de 5-fluorouracile ou de capécitabine est observée (100).

Plus récemment, le même type d'étude a été réalisé par Zimmerman *et al.*, (101) avec la brivudine qui est un antiviral actuellement utilisé dans le traitement du zona. Cette molécule est métabolisée par le microbiote intestinal et par le foie en bromovinyluracile. Le même effet que pour la sorivudine est observé.

LES AINS

Lorsque les AINS glucuronidés sécrétés par voie hépato-acétabiliaire atteignent la lumière distale de l'intestin grêle, les β -glucuronidases des bactéries du microbiote produisent des aglycones qui peuvent être absorbés par les entérocytes. Les cytochromes P450 intestinaux métabolisent ensuite les aglycones en substances potentiellement toxiques. Cela peut induire un stress du réticulum endoplasmique ou mitochondrial conduisant à la mort cellulaire. Ce mécanisme explique en partie l'effet toxique des AINS sur la paroi intestinale. Les β -glucuronidases peuvent induire la toxicité des AINS. Elles peuvent provoquer des lésions de la muqueuse gastroduodénale chez jusqu'à 50 % des utilisateurs selon Higuchi *et al.* (89).

Les β -glucuronidases sont présentes chez un nombre important de bactéries intestinales dominantes. Réaliser une réduction de la toxicité des AINS est complexe. Cependant des inhibiteurs des β -glucuronidases sont en phase de recherche. Une étude de Wallace *et al.*, (89) a montré plusieurs inhibiteurs des β -glucuronidases bactériennes qui n'affectent pas la croissance des bactéries du microbiote intestinal.

I.4. Modification indirecte de la réponse des médicaments

I.4.1. Les médicaments anti-cancéreux

LE CYCLOPHOSPHAMIDE

Une étude de Viaud *et al.*, (102) sur le cyclophosphamide a permis de montrer que la composition du microbiote intestinal influence l'efficacité de cette chimiothérapie et l'immunité anticancéreuse. Le cyclophosphamide est un anticancéreux qui permet de stimuler les

réponses immunitaires antitumorales. Cette même étude permet de montrer que ce médicament induit une translocation d'espèces sélectionnées de bactérie Gram + dans les organes lymphoïdes secondaires et permet une stimulation spécifique de la réponse immunitaire. Cependant chez les souris ne possédant pas ces bactéries Gram + ou qui ont subi un traitement d'antibiotiques visant à éliminer ces bactéries Gram +, on observe une réduction de la stimulation immunitaire et leurs tumeurs étaient résistantes au cyclophosphamide. Le microbiote intestinal permettrait donc de moduler la réponse immunitaire anticancéreuse.

L'IPILIMUMAB

Une étude de Vétizou *et al.*, (103) a montré que les effets indésirables de l'anticorps monoclonal l'ipilimumab peuvent être diminués grâce au bon fonctionnement du microbiote intestinal mais aussi que son efficacité qui peut être augmentée. En effet cette étude montre que les effets antitumoraux du blocage de CTLA-4 sont augmentés et les effets indésirables sont diminués en cas de présence de deux bactéries dans le microbiote intestinal : *Bacteroides fragilis* et *Bacteroides thetaiotaomicron*. Cette étude a montré sur des souris que lorsque le microbiote intestinal est dépourvu de ces deux types de bactéries et qu'un traitement avec l'ipilimumab est introduit, ce médicament n'est plus efficace contre la tumeur. De plus la colonisation par l'une ou l'autre de ces bactéries permet de restaurer l'effet de l'anticorps monoclonal (103,104).

Une autre étude vient compléter cette démonstration. En effet une étude de Chaput *et al.*, (105) montre que la composition du microbiote intestinal de base peut faire varier la réponse de cet anticancéreux. En effet comme nous l'avons vu le microbiote est variable en fonction des individus. Une modulation de l'efficacité et de la toxicité de l'ipilimumab chez des patients atteint de mélanomes métastatiques est observée. Les individus qui sont colonisés par les *Firmicutes* et en particulier *Faecalibacterium prausnitzii* L2-6 sont associés à une bonne réponse anticancéreuse ainsi qu'à une colite liée à l'immunité. Les individus qui sont colonisés en majorité par le genre *Bacteroides* présentent une réponse faible à l'ipilimumab et ne présentent pas de colite (105). Lors de colites associées à l'ipilimumab, une dysbiose est fréquemment retrouvée et les *Firmicutes* sont régulièrement diminuées. Les patients ayant une colonisation importante par le genre *Bacteroides* observent moins de colites associées à l'ipilimumab.

À l'avenir, le développement d'un test prédictif de réponse à ce traitement par des analyses du microbiote intestinal sera essentiel. Par la suite, une proposition de reconstitution du microbiote intestinal pour une thérapeutique optimale pourra être proposée aux patients qui en ont besoin (104). Les produits modulant le microbiote intestinal comme les prébiotiques et les probiotiques enrichissent le microbiote intestinal, corrigent les altérations fonctionnelles et permettent une meilleure tolérance et une meilleure efficacité des traitements. Ce type de produit pourrait devenir des adjuvants en oncologie. La diversité du microbiote et donc la présence de certaines bactéries est associée à une bonne réponse à l'immunothérapie anticancéreuse ou de sa moindre toxicité intestinale (105).

I.4.2. Un cas : l'acide mycophénolique

Nous allons nous intéresser sur l'action d'un immunosuppresseur : l'acide mycophénolique sur le microbiote intestinal. Ce médicament est utilisé pour éviter les rejets lors des greffes.

L'acide mycophénolique est indiqué dans les transplantations d'organes. Il possède une marge thérapeutique étroite, une variabilité pharmacologique interindividuelle importante ainsi que de nombreuses interactions médicamenteuses (106). Il est associé de 40 à 80 % d'effets indésirables gastro-intestinaux comme des diarrhées, des vomissements et des nausées. Ce médicament peut produire des ulcères et de l'érosion sur tout le système digestif et une inflammation de la muqueuse intestinale.

PHARMACOLOGIE DE L'ACIDE MYCOPHÉNOLYQUE

L'acide mycophénolique (MPA) est converti en dérivé glucuronidé par le foie et est excrété par le rein. Le MPA bloque le signal d'activation des lymphocytes T et B et leurs proliférations suite à une stimulation. Le mycophénolate mofétil (MMF) (Cellcept®) a été initialement développé comme précurseur du MPA afin d'améliorer sa biodisponibilité et son potentiel d'immunosuppression (107).

Le MMF passe dans un premier temps la lumière intestinale pour atteindre la veine porte puis le foie. Cependant une partie du MMF est convertie en MPA dans la paroi de l'intestin par la CES 2 (Carboxylesterase 2) (figure 20). Une fois atteint la veine porte, le MPA passe dans les cellules hépatiques. Dans les cellules hépatiques, le MMF non encore métabolisé est transformé en MPA par la carboxylesterase de type 1 (CES1) puis ce MPA rejoint la circulation sanguine générale. Le MPA est un inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase.

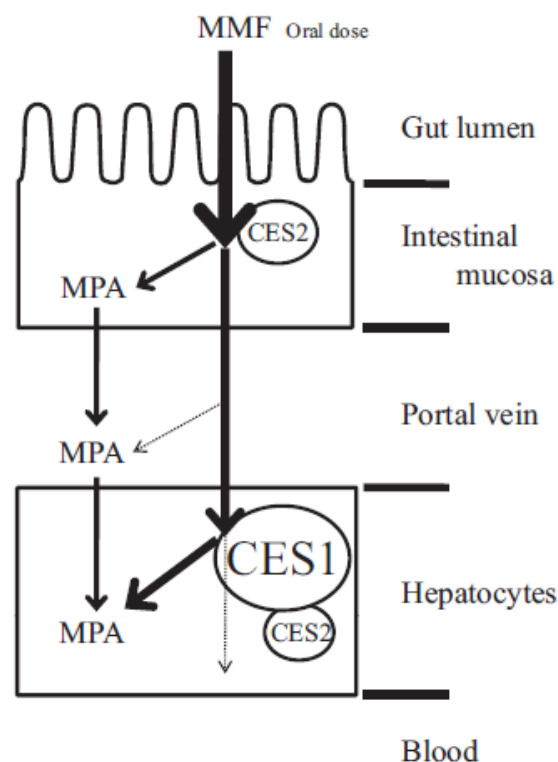


Figure 20: La bioactivation simplifiée du MMF (108)

En associant le MMF avec des antibiotiques qui éliminent certaines bactéries du microbiote intestinal notamment celles possédant une activité β -glucuronidase, une diminution des effets indésirables gastro-intestinaux est observée. Une étude de Taylor *et al.*, (109) a montré que la prise de vancomycine avec une co-administration de MMF permet de réduire la survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux chez les souris. Cette étude a montré que le traitement des souris par le MMF entraîne une dysbiose caractérisée par une augmentation de l'activité β -glucuronidase du microbiote intestinal. Une exploitation de ce mécanisme permettrait d'évaluer le potentiel thérapeutique des inhibiteurs de la β -glucuronidase bactérienne sur les effets indésirables du MMF (109).

ASSOCIATION ENTRE L'ACIDE MYCOPHÉNOLIQUE ET L'AMOXAPINE

Le MMF arrive dans le système gastro-intestinal, puis est transformé en MPA. Le MPA passe dans le sang pour atteindre le foie. Une fois dans le foie, le MPA est dégradé en MPAG (mycophenolic acid glucuronide) pour être éliminé majoritairement dans les urines ou bien pour repartir dans le système gastro-intestinal afin de former le cycle entérohépatique (figure 21). L'amoxapine est connu pour être un antidépresseur tricyclique. L'amoxapine est aussi un inhibiteur de la dégradation du MPA en MPAG (110). Ainsi, une part plus importante de MPA est disponible lors d'une administration d'amoxapine avec de l'acide mycophénolique.

Cependant le MPA possède différents effets indésirables que sont les nausées et les vomissements. Ces effets indésirables prouvent selon sa plus ou moins forte accumulation, une toxicité intestinale. Ces effets indésirables peuvent à terme provoquer un rejet de greffe et donc un échec du traitement par l'immunosuppresseur (111).

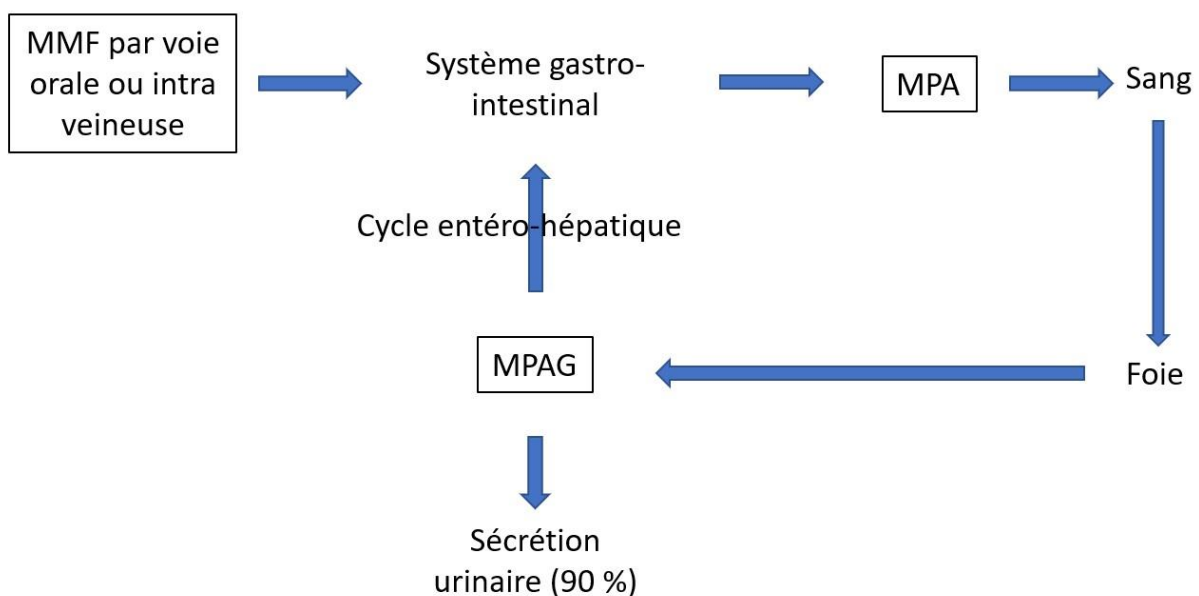


Figure 21: Métabolisation du MMF (112)

II. AMÉLIORATION DE LA TOLÉRANCE PAR LE MICROBIOTE INTESTINAL

Le microbiote intestinal peut s'autoréguler pour maintenir son homéostasie. Par exemple, il peut augmenter sa tolérance lors de traitements par certains antibiotiques. Les micro-organismes du microbiote intestinal lors de la prise d'antibiotiques s'échangent des gènes de résistance face aux antibiotiques. Ces gènes sont appelés résistome d'après l'étude de Wright *et al.*, (113). Dans une étude de Palleja *et al.* (114), seulement 12 hommes sains ont reçu des antibiotiques de derniers recours (vancomycine, gentamicine et méropénème). Les résultats sont issus des échantillons fécaux analysés par séquençage après ce type de traitement. Les résultats montrent que le microbiote des jeunes adultes sains possède une capacité de résilience jusqu'à quatre jours de traitement environ après ce type d'antibiotiques. La richesse et la diversité du microbiote diminuent mais reviennent relativement rapidement à leur composition initiale. La capacité de régénération est plus favorable à la diversité qu'à la richesse. Cette capacité de régénération est modulée par la transmission des gènes de résistance aux antibiotiques entre les différents micro-organismes. Cependant cette étude ne prend pas en compte les traitements sur une longue durée ni sur des enfants.

Différents moyens sont exploitables afin de permettre une amélioration de la tolérance du microbiote intestinal à des fins médicales et thérapeutiques.

II.1. Transplantation fécale du microbiote

La transplantation du microbiote fécal correspond à l'introduction des selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur possédant un microbiote intestinal altéré. La possibilité d'introduction est réalisée grâce à une sonde, au cours d'une coloscopie ou sous la forme d'une préparation galénique (gélule).

II.1.1. Utilisation de la transplantation fécale du microbiote

La transplantation fécale est seulement indiquée pour l'instant dans les colites à *Clostridium difficile* récidivantes. C'est-à-dire avec au moins trois épisodes de colites confirmés par la présence de toxines dans les selles avec un intervalle d'au moins 8 semaines entre les épisodes et ce malgré un traitement par fidaxomicine et/ou vancomycine. En effet c'est une étude randomisée contrôlée comparant l'utilisation de la transplantation fécale par rapport à l'utilisation seule de la vancomycine datant de 2013 par Van Nood *et al.*, qui a mis en évidence ce type de traitement dans le cadre des colites à *Clostridium difficile* récidivantes (7).

En 2015, une étude de Cammarota (115) confirme cette étude de 2013 avec un taux de guérison sans rechute de l'ordre de 90 % environ pour la transplantation fécale dans le cadre de l'infection à *Clostridium difficile*, comparé au simple traitement par antibiotique (vancomycine) qui est seulement de 26 %.

La technique de la transplantation fécale est explorée dans le traitement d'autres pathologies chroniques issue d'une dysbiose intestinale. Ainsi, les études les plus nombreuses au sujet de cette approche thérapeutique concernent les MICI dont principalement la rectocolite hémorragique. Pour l'instant les données sont insuffisantes (7). De nombreuses adaptations de la méthode de transplantation fécale sont à déterminer. En effet, une relation entre donneur et receveur est peut-être à mieux évaluer. En effet, une étude de Vrieze *et al.*, (116)

s'intéressant à l'obésité et au syndrome métabolique montre que la transplantation fécale à partir d'un donneur non obèse sur un receveur obèse permet d'augmenter la sensibilité à l'insuline et d'augmenter la diversité du microbiote intestinal.

Le mécanisme par lequel fonctionne la transplantation fécale pour traiter l'infection à *Clostridium difficile* correspond à une mise en place défavorable à la colonisation de cette bactérie. En effet le microbiote intestinal transplanté produit des facteurs inhibant le développement de cette bactérie.

II.1.2. Sécurité de la transplantation fécale

LES EFFETS INDÉSIRABLES

Les risques issus de cette pratique sont essentiellement des effets indésirables potentiels immédiats de type modification du transit et des ballonnements qui se résorbent en quelques jours. Les effets indésirables graves sont rares. Ils sont en grande majorité liés au mode d'administration du microbiote intestinal lors de la transplantation. Cela peut correspondre à des perforations de la paroi du côlon en cas de coloscopie par exemple. Les effets indésirables à long terme sont actuellement inexistantes (7). Cependant une précaution doit être prise concernant les infections encore non connues qui peuvent causer des maladies des années après la transplantation fécale. Les pathologies chroniques transmises par un mauvais état initial du microbiote transplanté peuvent aussi apparaître.

LA DISPENSATION

En France, la transplantation fécale est sous la responsabilité de la pharmacie hospitalière car elle est considérée comme un médicament.

Pour une bonne transplantation, une analyse doit être effectuée sur les échantillons de selles pour vérifier l'absence d'agents pathogènes. Pour être éligible, le donneur ne doit pas consommer des produits modifiant le microbiote intestinal comme des prébiotiques ou probiotiques disponibles en officine. Les selles du donneur doivent être homogénéisées avec du sérum physiologique puis filtrées dans les six heures après son émission. Puis un ajout de glycérol à 10 % aux selles permet sa congélation. Cela permet une conservation estimée à un an. Le receveur doit réaliser une préparation colique préalable pour laisser la place à l'implantation du nouveau microbiote transplanté.

La fréquence et la préparation à l'administration sont aussi à déterminer pour corriger au mieux les effets indésirables et de poursuivre les recherches.

En 2015, l'ANSM a défini l'encadrement de la technique de transplantation fécale en France pour en garantir la sécurité et la qualité (117) :

- La transplantation fécale est considérée comme un médicament avec le cadre législatif et réglementaire qui l'accompagne ;
- Les candidats donneurs sont sélectionnés après un dépistage obligatoire de différents agents infectieux. Une personne anonyme est privilégiée par rapport à une personne connue du receveur ;
- La préparation de la transplantation est sous la responsabilité d'une pharmacie à usage intérieur d'une structure de santé ou d'un laboratoire de microbiologie ;

- Une traçabilité de la transplantation doit être réalisée.

II.2. Cas de l'obésité, du diabète et du contrôle du cholestérol

Le microbiote intestinal des diabétiques possède une diminution de plusieurs espèces bactériennes comme les *Clostridium*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis* et *Roseburia inulinivorans*. Ces différentes bactéries produisent toutes du butyrate. À l'inverse, certaines espèces de *Lactobacillus* sont abondantes chez les personnes diabétiques (118).

II.2.1. La souche bactérienne *Hafnia alvei* HA4597

La souche bactérienne *Hafnia alvei* HA4597 produit une protéine, la caséinolytique peptidase B (ClpB) qui est un analogue du neuropeptide alpha-melanocyte-stimulating hormones qui permet en partie la transmission de l'information de la satiété (119). Dans une étude réalisée sur des souris obèses et hyperphagiques par Legrand *et al.*, (120), cette souche bactérienne a été évaluée contre placebo. Cette souche bactérienne a permis une réduction de la prise de poids corporel et de la masse grasse. Une amélioration de la composition corporelle est donc observée. De plus une diminution de la prise alimentaire chez les souris hyperphagiques est observée. Une observation des gènes exprimant ClpB est plus importante chez les humains non obèses que chez les humains obèses. Ces observations permettent l'utilisation potentiellement bénéfique de cette souche bactérienne dans le contrôle de l'appétit et du poids corporel chez les personnes obèses ou en surpoids après une validation préclinique sur les souris (120).

Déchelotte *et al.*, ont réalisé une étude prospective, randomisée en double aveugle sur douze semaines. L'efficacité de cette souche bactérienne a été testée sur 230 sujets en surpoids sans anomalie métabolique (119). Les résultats montrent une amélioration tout en gardant un régime hypocalorique et en maintenant leur activité physique habituelle. Le critère de jugement de l'efficacité est une perte de poids d'au moins 3 % à la fin des douze semaines. Chez le groupe recevant $1,2 \times 10^{11}$ bactéries par jour, le résultat sur le jugement principal est de 33 % de réponse positive par rapport au groupe placebo. De plus, une augmentation de la sensation de satiété a été observée ainsi qu'une diminution du tour de hanche dans le groupe recevant la souche bactérienne par rapport au groupe placebo.

À l'officine, le probiotique Symbiosys Satyria® qui est un complément alimentaire contenant la souche bactérienne *Hafnia alvei* HA4597® est disponible.

II.2.2. La souche bactérienne *Akkermancia muciniphila*

Cette bactérie est dominante dans le microbiote intestinal. Elle permet une dégradation, le renouvellement de la mucine et une production de butyrate. Cette bactérie est inversement corrélée à l'obésité et à certaines pathologies cardio-vasculaires (121).

Cette souche bactérienne a été observée moins abondante dans le microbiote intestinal des souris génétiquement obèses et diabétiques ou qu'elles le soient devenues par la nutrition riche en lipides. Une étude de Cani *et al.*, (122) a été menée sur des souris rendues obèses et diabétiques par un régime hyperlipidique, puis une administration d'*Akkermancia*

muciniphila a été réalisée. Ainsi le gain de poids des souris est deux fois moins important sans que ni la consommation ni l'élimination des graisses ne soient modifiées. De plus les souris recevant cette souche bactérienne ne présentent plus d'insulino-résistance ni d'infiltration de cellules inflammatoires caractéristiques de l'obésité. *Akkermancia muciniphila* empêche la libération de toxines et permet une barrière intestinale plus efficace en augmentant l'épaisseur du mucus du microbiote intestinal comparé aux sujets obèses sans administration de cette souche bactérienne. Des études à plus grandes échelles devront être menées pour l'élaboration d'outils thérapeutiques contenant *Akkermancia muciniphila* (122).

II.2.3. Le cas du cholestérol

Le niveau de cholestérol dans l'intestin est modulé par le cholestérol alimentaire et le cholestérol dérivé de l'hôte. Le microbiote intestinal agit en réduisant le cholestérol intestinal ce qui produit une baisse de cholestérol sérique. En effet, le cholestérol est transformé en coprostanol dans le microbiote intestinal (123). Les bactéries du microbiote intestinal qui dégradent de cette façon le cholestérol intestinal sont des bactéries comme *Eubacterium coprostanoligenes*. Ce type de bactérie est responsable de la production de l'enzyme cholestérol déshydrogénase qui est codée par des gènes Intestinal stool metabolism A chez l'homme. La présence de cette enzyme exprimée par ces gènes est associée à une diminution du cholestérol sérique et fécal.

Ainsi le microbiote intestinal pourrait être une cible pour les futures prises en charges thérapeutiques des hypercholestérolémies.

II.3. Axe cerveau/intestin

Les différentes voies impliquées dans la communication entre le microbiote et le cerveau sont représentées par la figure 22. Ces différentes voies englobent la voie endocrine avec le cortisol, la voie immunitaire et la voie neurale.

La voie **neurale**, comprend le système nerveux autonome (SNA) (composé du système nerveux entérique, sympathique et parasympathique) et le système nerveux central (composé de l'encéphale et de la moelle épinière). Cette communication module le fonctionnement intestinal, la motilité intestinale, la sensibilité, la sécrétion et l'immunité. Le système nerveux central est connecté avec le tube digestif. Cette connexion est essentiellement faite par l'intermédiaire du SNA. Le SNA est composé de la voie nerveuse sympathique (nerfs splanchniques) et parasympathique (nerfs vagues). Les neurones efférents du SNA stimulent les neurones du système nerveux entérique (SNE) (124).

La voie **endocrine** est principalement composée par l'axe hypothalamo-surrénalien. En cas de stress, il régule la sécrétion de cortisol. Le cortisol peut affecter la perméabilité de la barrière intestinale. Cela modifie la composition du microbiote intestinal. Le cortisol peut affecter aussi les cellules immunitaires dont la sécrétion des cytokines au niveau du microbiote intestinal. Le stress caractérisé par le cortisol peut donc avoir des effets négatifs sur le microbiote intestinal. Chez les souris axéniques, le taux de cortisol dans le sang est supérieur aux souris conventionnelles soumises à un même type de stress dans une étude de Sudo *et al.*, (125). De la même façon que pour des hormones, par l'intermédiaire de la circulation sanguine, les AGCC produits par le microbiote intestinal sont des métabolites neuroactifs (124).

La voie **immunitaire** est exprimée par l'intermédiaire des cytokines, elle agit sur l'inflammation et l'activation du système immunitaire. Cela peut être déterminant dans les troubles neurologiques et dans la neurodégénérescence. Le microbiote intestinal peut modifier les taux de cytokines circulantes. Les cytokines, comme les hormones peuvent agir directement sur le cerveau par l'intermédiaire de la circulation sanguine. Une action indirecte est possible (figure 22) pour les cytokines et les hormones qui peuvent agir par l'intermédiaire du nerf vague. Les cytokines peuvent interagir avec les neurones et ainsi influencer la physiologie pour conduire à un comportement dépressif et maladif (124).

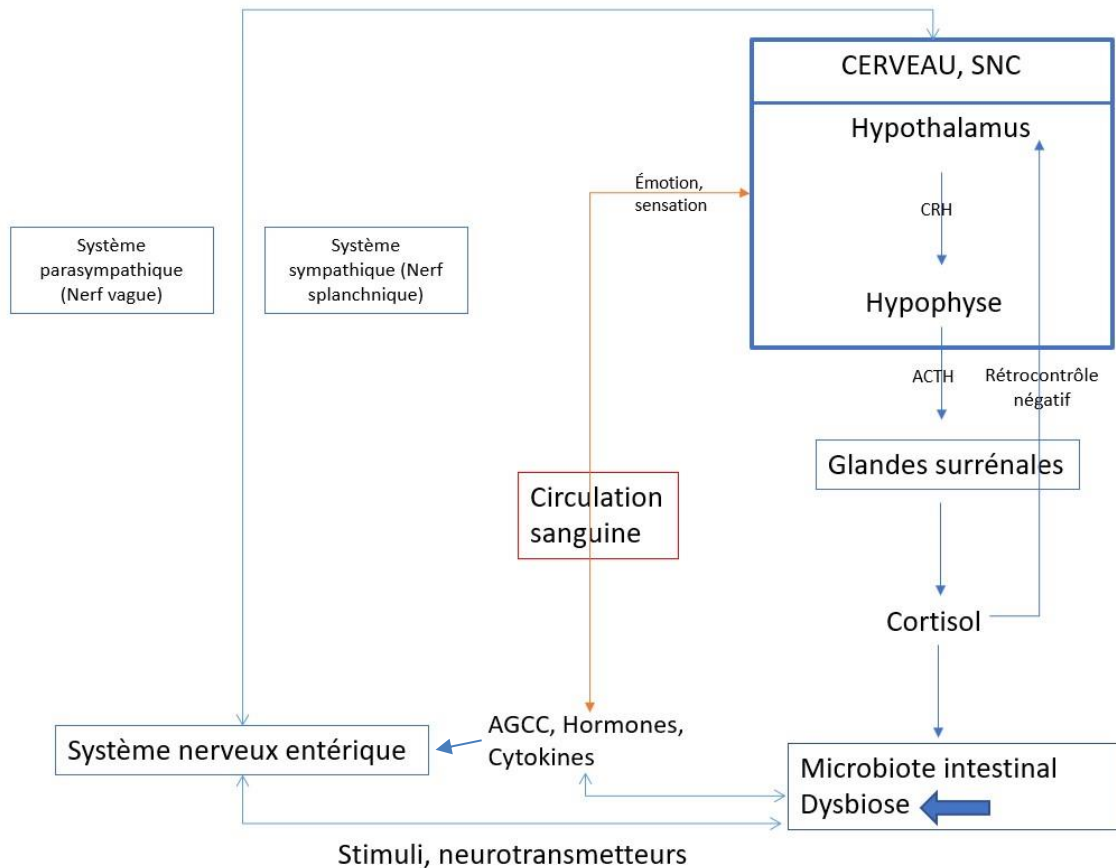


Figure 22: Perturbation de l'axe cerveau/intestin par les voies neurale, endocrinienne et immunitaire (124)

Ces voies de communication cerveau/intestin sont par exemple sollicitées dans la physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable. En effet l'altération du microbiote provoque une production augmentée de cytokines pro-inflammatoires, une modification du profil des AGCC et une activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien se traduisant par l'augmentation du cortisol. Tous ces effets entraînent des altérations de la motilité et de la sensibilité intestinale, une perturbation de la barrière intestinale ainsi qu'une altération de la production des neurotransmetteurs. Cette situation est à l'origine d'un « stress intestinal » (126). Une augmentation des AGCC en raison de la production par *Lactobacillus* spp notamment est caractéristique chez les patients atteints de ce syndrome selon Distrutti *et al.* (126). Cela provoque une stimulation de la libération de 5-HT par les terminaisons nerveuses intestinales. Ainsi la 5-HT produit une contraction du côlon de forte amplitude. Cela accélère

le transit intestinal. Cependant toujours selon Distrutti *et al.*, les concentrations fécales d'AGCC sont faiblement corrélées avec les symptômes de l'intestin irritable.

Un autre exemple de relation intestin/cerveau a été mis en évidence récemment en 2022 par Gabanyi *et al.* (127). En effet, chez la souris une consommation de nourriture induit une croissance du microbiote intestinal qui se traduit par une augmentation de la libération de mucopeptides ou peptidoglycane qui est un composant de la paroi bactérienne. Ces mucopeptides atteignent le cerveau et se fixent sur des neurones inhibiteurs de l'hypothalamus, les récepteurs Nod2. Chez les souris femelles, l'activation de ces récepteurs inhibiteurs diminue l'activité neuronale et cela permet une régulation de l'appétit et la température corporelle. À l'inverse, si les récepteurs Nod2 ne fonctionnent pas alors le cerveau perd la capacité de régulation de la prise alimentaire et de la température corporelle. Ainsi le microbiote intestinal peut influencer les fonctions et le métabolisme du cerveau.

Toutes ces modifications apportées par la communication entre le cerveau et l'intestin permettent une modulation du comportement du microbiote intestinal et du cerveau. Le microbiote intestinal peut jouer un rôle important dans le développement du cerveau. En effet une étude de Luczynski *et al.* (128) a montré que chez des animaux qui ne possèdent pas de microbiote intestinal, le cerveau ne se développe pas normalement.

L'axe cerveau-intestin est une importance essentielle pour le développement de futurs thérapeutiques basées sur le microbiote intestinal pour les maladies du système nerveux central (124).

II.3.1. Le cas de l'autisme

Les enfants autistes possèdent une dysbiose du microbiote intestinal généralement caractérisée par une augmentation du ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* en raison d'une diminution des *Bacteroidetes*. Ainsi cette dysbiose peut perturber l'axe intestin/cerveau. Cela peut potentiellement être à l'origine des symptômes digestifs et comportementaux.

Une étude de Kang *et al.*, (129) a montré qu'après un transfert de microbiote intestinal humain sain à des enfants autistes, une réduction de 80 % des symptômes digestifs ainsi qu'une diminution moins significative des symptômes comportementaux de l'autisme sont observées. Deux ans après ce transfert de microbiote intestinal, les mêmes chercheurs ont suivi ces mêmes enfants. Une diminution des symptômes digestifs de 58 % est observée. Les familles de ces enfants déclarent une amélioration constante des symptômes comportementaux de l'autisme. De plus, après une analyse des selles de ces enfants, une augmentation de la diversité bactérienne du microbiote intestinal est observée. Une augmentation de *Bifidobacterium* et de *Prevotella* perdure deux ans après le transfert du microbiote intestinal. Cette étude montre donc que le transfert du microbe intestinal a un effet et pas seulement à court terme. Cela permet donc de maintenir ces avantages thérapeutiques. Cependant pour valider un protocole thérapeutique, des études randomisées contrôlées en double aveugle chez des enfants ayant ou non des symptômes digestifs sont nécessaires pour affirmer ces observations (129).

II.3.2. La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est caractérisée par une perte de neurones dopaminergiques dans le système nerveux central. D'après Devos *et al.*, (130), leur étude a montré que chez les

patients parkinsoniens, une augmentation des principales cytokines pro-inflammatoires est observée. De plus 80 à 90 % des patients atteints de cette pathologie possèdent des lésions digestives.

Le microbiote intestinal joue sur la perméabilité de la BHE. En effet, la BHE assure le maintien de l'intégrité du système nerveux central. Une étude de Braniste *et al.*, (131) sur des souris en 2014 a permis de montrer cette action. Des souris axéniques depuis leur vie intra-utérine ont été observées avec une perméabilité augmentée de la BHE par rapport aux souris conventionnelles avec un microbiote intestinal normal. Cette perméabilité augmentée est maintenue tout au long de la vie de ces souris axéniques et est permise grâce à une diminution de l'expression des protéines de la jonction serrée notamment l'occludine et la claudine-5. Cependant si ces souris axéniques sont exposées à un microbiote intestinal sans pathogènes alors une diminution de la perméabilité de la BHE est observée par une augmentation de l'expression des protéines de la jonction serrée.

Un des médicaments principaux de cette pathologie est la L-dopa ou lévodopa. Pour être efficace, la L-dopa doit pénétrer dans le cerveau pour être transformée en dopamine. Cependant l'intestin est un organe où la L-dopa est majoritairement décarboxylée. La dopamine obtenue dans l'intestin ne peut pas traverser la BHE et provoque des effets indésirables. Pour limiter cette réaction de décarboxylation, la L-dopa est administrée avec des inhibiteurs de la dégradation de la L-dopa comme la carbidopa. Cependant même avec cette molécule 56 % de la L-dopa n'atteint pas le cerveau. En effet, le microbiote intestinal métabolise la L-dopa. Les médicaments qui ciblent la décarboxylase de l'hôte ne préviennent pas de la décarboxylation de la L-dopa du microbiote intestinal (132).

Dans le microbiote intestinal, les bactéries comme *Enterococcus faecalis* décarboxylent la L-dopa en dopamine ce qui limite la disponibilité de la dopamine dans le cerveau chez certains patients. Puis la dopamine est métabolisée en m-tyramine par une déshydroxylase d'*Eggerthella lenta* dépendante du molybdène. Ces enzymes prédisent le métabolisme de ce médicament dans les différents microbiotes intestinaux humains. Rekdal *et al.*, (132) ont identifié la (S)-alpha-fluorométhyltyrosine (AFMT) comme inhibiteur sélectif de la décarboxylation bactérienne intestinale de la L-dopa. Lorsque l'AFMT est coadministrée avec la carbidopa et la L-dopa à des souris colonisées avec *Enterococcus faecalis*, la biodisponibilité de la L-dopa est supérieure par rapport aux souris témoins.

Ces éléments prouvent que le microbiote est un acteur dans la métabolisation des médicaments pour le traitement de la maladie de Parkinson chez certains patients. À l'avenir, une élaboration de biomarqueurs prédictifs de l'efficacité de la L-dopa serait intéressante. L'utilisation des inhibiteurs comme l'AFMT est envisageable à l'avenir pour améliorer la réponse thérapeutique antiparkinsonienne (132).

II.3.3. Alimentation et dépression

En 2017, Marx *et al.*, (133) ont montré l'importance de l'alimentation dans la survenue de la rémission des symptômes de la dépression. En effet l'axe cerveau/intestin peut être modulé par la prise alimentaire. L'alimentation à base de fibres va permettre de nourrir les bactéries bénéfiques du microbiote intestinal et de produire des molécules anti-inflammatoires comme les AGCC dont le butyrate. Dans cette même étude (133), le taux de rémission de la dépression est de 32,3 % pour le groupe qui a bénéficié d'un soutien diététique contre 8 % seulement pour le groupe qui a bénéficié d'un soutien centré sur les liens sociaux. Le domaine

de la psychiatrie nutritionnelle est donc une perspective intéressante à développer à l'avenir. Cependant de nombreuses personnes souffrant de dépression possèdent déjà une bonne hygiène de vie ainsi qu'une alimentation équilibrée. Des recherches approfondies doivent être menées pour identifier les déterminants de l'alimentation qui impactent la santé mentale et leurs liens avec le microbiote intestinal.

II.3.4. La douleur

La bactérie *Escherichia coli* Nissle 1917 est utilisée dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable d'après une étude du CHU de Toulouse. Il s'agit d'une maladie chronique de l'intestin caractérisée par des douleurs abdominales associées à des troubles du transit. Cette étude montre que cette bactérie produit du GABA lié à un acide aminé et à un acide gras. Cet ensemble forme un lipopeptide. Cette association permet au GABA de passer la barrière intestinale. Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux. Ainsi, le GABA permet de diminuer l'activation des neurones sensitifs et donc de diminuer la douleur. L'étude menée par l'équipe du CHU de Toulouse a été réalisée d'abord sur des neurones sensitifs de souris. De plus cette bactérie ne modifie pas la physiologie ni la motilité intestinale. Cela permet donc d'obtenir moins d'effets indésirables comparé aux antalgiques classiques comme la morphine. Pour le développement d'un futur médicament, une meilleure connaissance de cette bactérie et du mode d'action des lipopeptides seront nécessaires (71), (134).

II.4. Biomarqueurs et médecine de précision

L'utilisation de biomarqueurs pourrait permettre une médecine de précision en améliorant le pronostic ou la thérapeutique existante. Pour une médecine de précision, établir le lien entre les micro-organismes du microbiote intestinal, leurs gènes et leurs enzymes associés au métabolisme est essentiel. Pour ces études, des approches multi-omiques incluant la génomique, la transcriptomique et la métabolomique sont utilisées. Les techniques comme le séquençage de l'ADN, permettent d'identifier les gènes d'intérêt pour le métabolisme des médicaments. Ainsi en étudiant comment les traitements spécifiques sont métabolisés par le microbiote intestinal, les médecins pourraient prescrire les molécules les plus adaptées, avec le moins d'effets indésirables et les mieux tolérées pour chaque patient. Par exemple, la surveillance des métabolites comme les AGCC, les acides biliaires ainsi que les dérivés du tryptophane comme la sérotonine font partie de ces marqueurs qui peuvent moduler l'inflammation ou bien être une cible thérapeutique. Ces marqueurs représentent un intérêt pour les futures recherches.

II.4.1. Les biomarqueurs du microbiote

DANS LES MICI

Concernant les biomarqueurs, le virome pourrait prendre une place importante. Le virome intestinal représente l'ensemble du matériel génétique décrit par séquençage des acides nucléiques des virus du microbiote intestinal. D'après Clooney *et al.*, (135) lorsque le virome intestinal est utilisé avec le microbiote bactérien pour discriminer les patients atteints de MICI des sujets sains, cela permet une discrimination plus importante qu'en utilisant seulement le virome ou le microbiote bactérien séparément. À l'avenir de nouvelles utilisations du virome

intestinal comme biomarqueurs dans les MICI pourrait être pertinent. Cependant le virome intestinal chez les patients atteints de MICI est moins stable que le virome d'une personne saine. De plus, une grande partie du virome intestinal est absent des bases de données ce qui doit être mis en perspective face aux résultats obtenus (135).

DANS LE CANCER DU PANCRÉAS

Le cancer du pancréas possède un taux de mortalité élevé et aucun moyen de dépistage précis et non invasif n'existe. Une altération de la composition du microbiote fécal a été observée et associée à une augmentation du risque de cancer du pancréas. En effet une étude de Kartal *et al.*, fin 2021 (136) a observé 27 espèces de micro-organismes caractéristiques d'une signature moléculaire associée au cancer du pancréas. Un dépistage validé par les autorités de santé pour ce cancer grâce à ces signatures moléculaires permettrait une avancée dans sa prise en charge. Ainsi, cette étude montre une possible détection précoce de cette maladie par l'intermédiaire d'un dépistage non invasif, robuste et basé sur l'analyse du microbiote fécal. Une amélioration du pronostic de ce type de cancer pourrait donc apparaître prochainement par l'intermédiaire de ces signatures moléculaires.

DANS LE CANCER COLORECTAL

Yu *et al.*, (137) ont montré l'existence de quatre biomarqueurs retrouvés chez les patients atteints de cancer colorectal en comparaison aux sujets sains et cela dans différents pays. Parmi ces quatre biomarqueurs, les gènes bactériens de *Fusobacterium nucleatum* et de *Parvimonas micra* sont clairement retrouvés par technique PCR (polymerase chain reaction).

Une autre étude de Wong *et al.*, (138) a montré que l'utilisation de *Fusobacterium nucleatum* comme biomarqueur du cancer colorectal permet d'augmenter la sensibilité du dépistage. Cela permet de découvrir 75 % des cancers colorectaux non dépistés par des tests immunologiques classiques. Ainsi l'association d'un dépistage classique immunologique basé sur une recherche de sang dans les selles avec une analyse du microbiote intestinal permettrait d'améliorer la qualité du dépistage des sujets asymptomatiques.

II.4.2. Le programme ONCOBIOME

L'institut Gustave Roussy associé à 16 autres partenaires, développent le programme ONCOBIOME depuis le 1^{er} janvier 2019. Ce programme financé par l'Union Européenne vise à identifier et caractériser sur le plan fonctionnel les bactéries commensales qui présentent un intérêt clinique important. L'objectif est « d'identifier les signatures microbiennes intestinales associées à l'incidence, au pronostic ainsi qu'à la résistance au traitement et à leur toxicité dans les cancers du sein, du colon, du poumon et du mélanome » (139). Ainsi il s'agit en utilisant des cohortes de plus de 9000 patients atteints d'un cancer spécifique dans huit pays différents, d'identifier les micro-organismes liés à l'apparition du cancer, au pronostic et à la réponse au traitement. L'interaction des micro-organismes avec le métabolisme, l'immunité et l'oncogenèse de l'hôte devra être décrite dans la survenue de cancer. Les résultats de ce projet permettront l'ouverture de nouveaux tests de diagnostic et de pronostic du cancer ainsi qu'à la mise au point de traitements ciblant le microbiote sur mesure pour les futurs patients (140).

II.4.3. Critique et sécurité de la médecine de précision

CRITIQUE DE LA MÉDECINE DE PRÉCISION

La différence de métabolisme entre les patients est essentiellement due à la différence de la nature du microbiote intestinal. Ce métabolisme peut varier entre les souches bactériennes de la même espèce. Ainsi l'identité des micro-organismes d'un échantillon considéré n'est pas forcément un bon indicateur du métabolisme en comparaison à l'analyse précise du génome du microbiote intestinal (101). La métagénomique pourrait être un moyen d'améliorer cette médecine de précision. Elle correspond à l'analyse des gènes du microbiote. Cela permet d'identifier les variations en termes de composition et de fonction.

De nombreux sites internet proposent un séquençage du microbiote intestinal qui ne repose sur aucune prise en charge de quelconques pathologies ni sur le fait de prédire l'apparition d'une pathologie. En effet, la SNFGE ne recommande pas la prescription de ce type de test par les médecins quelle que soit leur spécialité. D'après la SNFGE, ce type de test du microbiote intestinal manque «de grandes études évaluant et validant l'intérêt de biomarqueurs issus du microbiote pour guider le médecin dans des situations cliniques précises » (141).

SÉCURITE ET EFFICACITÉ DE LA MÉDECINE DE PRÉCISION

Une étude de Guthrie et Kelly (142) regroupe différentes études cliniques qui visent à moduler le microbiote intestinal dans une approche d'amélioration de l'efficacité et de la sécurité des médicaments. En effet, l'identification de biomarqueurs du microbiote intestinal permettrait une réponse à la variabilité de métabolisation des médicaments pour les différents patients. Une description des enzymes employés lors du métabolisme d'un médicament pourrait être documentée dans les étapes du développement préclinique et renseignée dans le résumé des caractéristiques du produit du médicament. Cela permettrait une optimisation des connaissances sur les interactions métaboliques impliquant le microbiote intestinal. Le microbiote intestinal jouerait donc un rôle prépondérant sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments. Cet axe de recherche correspond à la pharmacomicrobiomique. La pharmacomicrobiomique définit plusieurs niveaux de variations associant au raisonnement en pharmacologie, la génomique et la microbiologie. La pharmacomicrobiomique complète le raisonnement en pharmacogénomique qui concerne l'impact de la variabilité du génome humain sur la réponse aux médicaments.

En conclusion, une approche microbiotique permettrait une classification des patients avant de débuter des traitements comme en oncologie par exemple. Cela permettrait de sélectionner la molécule la plus adaptée en fonction des bactéries qui composent le microbiote intestinal de chaque patient. Une optimisation de la réponse thérapeutique est l'objectif des futures approches du microbiote intestinal. Actuellement « le portail de la pharmacomicrobiomique » accessible en ligne (143) regroupe quelques interactions connues entre les substances actives et le microbiote intestinal.

CONCLUSION

Le microbiote intestinal joue un rôle important dans l'homéostasie digestive et dans la métabolisation des médicaments. L'étude de l'écologie microbienne intestinale doit être prise en compte et être développée à l'avenir. Les connaissances obtenues pourraient améliorer d'une part le conseil officinal et d'autre part permettre la mise en place d'une médecine de précision dans la prise en charge de certaines pathologies.

À l'heure actuelle, l'approche empirique à l'officine concernant la prise de prébiotiques, probiotiques et de symbiotiques doit être remplacée par une approche validée scientifiquement et basée sur les preuves. Une amélioration des exigences attendues des laboratoires concernant la mise sur le marché des compléments alimentaires est déterminante.

Concernant la médecine de précision, une approche holistique sur l'ensemble des facteurs extérieurs et environnementaux qui agissent sur le microbiote intestinal doit être prise en compte. Cela améliorerait la qualité des traitements administrés.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Tortora G, Derrickson B, Dubé S, Martin L. Manuel d'anatomie et de physiologie humaines. 2e édition. De Boeck supérieur; 2016. 547 p.
2. Marieb E. Le système digestif et le métabolisme. In: Biologie humaine principe d'anatomie et de physiologie. Paris: Pearson Education; 2008. p. 707.
3. Beaugerie L, Sokol H. Les fondamentaux de la pathologie digestive : enseignement intégré, appareil digestif. Elsevier-Masson. 2014. 262 p. (DFGSM 2-3).
4. Flore intestinale : des fonctions métaboliques avérées. La revue Prescrire. déc 2017;(410):913.
5. Fonty G, Chaucheyras-Durand F. Les écosystèmes digestifs. Paris : Éditions Tec & Doc; 2007. 311 p. (Monographies de microbiologie).
6. Leclerc M, Juste C, Blottière H, Doré J. Microbiote intestinal : un univers méconnu. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 1 avr 2007;42:22-7.
7. Sokol H. Microbiote intestinal. La revue du praticien. sept 2019;(69):776.
8. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 12 mai 2011;473(7346):174-80.
9. Rambaud JC. Flore microbienne intestinale : Physiologie et pathologie digestives. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2004. 247 p.
10. Baelde D, Brassart D, Corthier G, Doré J, Heyman M, Marteau P, et al. Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. [Internet]. AFSSA. 2005 [cité 8 août 2021]. Disponible sur: <http://bdsp-ehesp.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=324141>
11. Marteau P, Doré J, Cossart P. Le microbiote intestinal, un organe à part entière. Montrouge : John Libbey Eurotext. 2017. 338 p.
12. Massol P. Le microbiote. Egora. oct 2017;(150):24.
13. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut Microbiota in Health and Disease. Physiol Rev. 2010;90:861.
14. Doré J, Corthier G. Le microbiote intestinal humain. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2010;(34):7-16.
15. Campeotto F, Waligora-Dupriet AJ, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel MJ. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. Gastroentérologie Clinique et Biologique. mai 2007;31(5):533-42.
16. Sakata H, Yoshioka H, Fujita K. Development of the intestinal flora in very low birth weight infants compared to normal full-term newborns. Eur J Pediatr. juill 1985;144(2):186-90.
17. Dominguez-Bello M, Costello E, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2010;(107):11971-5.

18. Martin R, Jimenez E, Heilig H, Fernandez, L, Marín, M, Zoetendal, E, et al. Isolation of bifidobacteria from breast milk and assessment of the bifidobacterial population by PCR-DGGE and qRTi-PCR. *Applied and Environmental Microbiology*. 2009;(75):965-9.
19. Guaraldi F, Salvatori G. Effects of the breast and formula feeding on gut microbiotashaping in newborns. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2012;(2):94.
20. Bode L, Jantscher-Kernn E. Structure-function relations hips of human milk oligosaccharides. *Advances in Nutrition*. 2012;(3):383-91.
21. Man P, Verhoeven B, Verbrugh H, et al. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet (London, England)*. 2000;(355):973-8.
22. Jaureguy F, Carton M, Panel P, Foucaud P, Butel M, Doucet-Populaire F. Effects of intrapartum penicillin prophylaxis on intestinal bacterial colonization in infants. *Journal of Clinical Microbiology*. 2004;(42):5184-8.
23. Yurkovetskiy L, Burrows M, Khan AA, Graham L, Volchkov P, Becker L, et al. Gender Bias in Autoimmunity Is Influenced by Microbiota. *Immunity*. août 2013;39(2):400-12.
24. Flores R, Shi J, Fuhrman B, Xu X, Veenstra TD, Gail MH, et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study. *J Transl Med*. 2012;10(1):253.
25. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Kling Bäckhed H, et al. Host Remodeling of the Gut Microbiome and Metabolic Changes during Pregnancy. *Cell*. août 2012;150(3):470-80.
26. Woodmansey EJ. Intestinal bacteria and ageing. *Journal of Applied Microbiology*. 2007;102(5):1178-86.
27. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimarães V, Sokol H, Doré J, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol*. 2009;9(1):123.
28. Claesson M, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. mars 2011;(108):4587.
29. Mueller S, Saunier K, Hanisch C, Norin E, Alm L, Midtvedt T, et al. Differences in Fecal Microbiota in Different European Study Populations in Relation to Age, Gender, and Country: a Cross-Sectional Study. *Appl Environ Microbiol*. févr 2006;72(2):1027-33.
30. Raibaud P. Ecologie bactérienne du tube digestif. *Annales de Gastroentérologie et d'Hépatologie*. 1990;26(3):119-22.
31. Hoffmann TW, Pham HP, Bridonneau C, Aubry C, Lamas B, Martin-Gallausiaux C, et al. Microorganisms linked to inflammatory bowel disease-associated dysbiosis differentially impact host physiology in gnotobiotic mice. *ISME J*. févr 2016;10(2):460-77.
32. Van der Sluis M, De Koning BAE, De Bruijn ACJM, Velcich A, Meijerink JPP, Van Goudoever JB, et al. Muc2-Deficient Mice Spontaneously Develop Colitis, Indicating That MUC2 Is Critical for Colonic Protection. *Gastroenterology*. juill 2006;131(1):117-29.

33. Barcelo A. Mucin secretion is modulated by luminal factors in the isolated vascularly perfused rat colon. *Gut*. 1 févr 2000;46(2):218-24.
34. Hamer HM, Jonkers D, Venema K, Vanhoutvin S, Troost FJ, Brummer RJ. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2008;27(2):104-19.
35. Hooper L, Gordon J. Commensal Host-Bacterial Relationships in the Gut. *Science*. 11 mai 2001;292(5519):1115-8.
36. Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, Henegariu O, Inohara N, Nuñez G, et al. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science*. 4 févr 2005;307(5710):731-4.
37. Vaishnava S, Behrendt CL, Ismail AS, Eckmann L, Hooper LV. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 30 déc 2008;105(52):20858-63.
38. Suzuki K, Meek B, Doi Y, Muramatsu M, Chiba T, Honjo T, et al. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. *PNAS*. 17 févr 2004;101(7):1981-6.
39. 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 Transduction and Targeted Therapy*. 1 oct 2019;4(1):1-34.
40. Sorg JA, Sonenshein AL. Bile salts and glycine as cogerminants for *Clostridium difficile* spores. *J Bacteriol*. avr 2008;190(7):2505-12.
41. Pryde SE, Duncan SH, Hold GL, Stewart CS, Flint HJ. The microbiology of butyrate formation in the human colon. *FEMS Microbiology Letters*. déc 2002;217(2):133-9.
42. Bernalier-Donadille A. Activités métaboliques du microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 1 sept 2010;34(4, Supplement 1):17-23.
43. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal: description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne*. juin 2016;37(6):418-23.
44. Cadiot G, Galmiche JP, Matuchansky C. *Gastro-entérologie*. Paris: Ellipses; 2005. 749 p. (Universités francophones).
45. Bernalier A, Rochet V, Durand M, Lelait M, Grivet JP, Gibson G r. Acetogenesis from H₂ and CO₂ by methane- and non-methane-producing human colonic bacterial communities. *FEMS Microbiology Ecology*. 01 1996;19(3):193-202.
46. Castanys-Muñoz E, Martin MJ, Vazquez E. Building a Beneficial Microbiome from Birth. *Adv Nutr*. mars 2016;7(2):323-30.
47. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, Sesma F, van Sinderen D, Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol*. avr 2013;24(2):160-8.
48. Cussotto S, Sandhu KV, Dinan TG, Cryan JF. The Neuroendocrinology of the Microbiota-Gut-Brain Axis: A Behavioural Perspective. *Frontiers in Neuroendocrinology*. oct 2018;51:80-101.

49. Chapel H, Haeney M, Misbah S. Immunologie clinique : de la théorie à la pratique, avec cas cliniques. Bruxelles: De Boeck; 2004. (Sciences médicales).
50. Magalhaes JG, Tattoli I, Girardin SE. The intestinal epithelial barrier: How to distinguish between the microbial flora and pathogens. *Seminars in Immunology*. 1 avr 2007;19(2):106-15.
51. Corthier G. Flore intestinale et santé: quels enjeux? *Nutrition Clinique et Métabolisme*. juin 2007;21(2):76-80.
52. Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. *N Engl J Med*. 25 oct 2012;367(17):1626-35.
53. Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, Iebba V, Neroni B, Bonfiglio G, et al. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. août 2018;15(8):1679.
54. Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, Cani PD, Bäckhed F. Crosstalk between Gut Microbiota and Dietary Lipids Aggravates WAT Inflammation through TLR Signaling. *Cell Metab*. 6 oct 2015;22(4):658-68.
55. Haro C, Garcia-Carpintero S, Alcalá-Díaz JF, Gomez-Delgado F, Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, et al. The gut microbial community in metabolic syndrome patients is modified by diet. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. janv 2016;27:27-31.
56. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science*. 7 oct 2011;334(6052):105-8.
57. Tap J, Furet J, Bensaada M, Philippe C, Roth H, Rabot S, et al. Gut microbiota richness promotes its stability upon increased dietary fibre intake in healthy adults. *Environ Microbiol*. déc 2015;17(12):4954-64.
58. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 29 août 2013;500(7464):541-6.
59. Centre spécialisé de l'obésité (CSO) : Hôpital Dupuytren [Internet]. CHU Limoges. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.chu-limoges.fr/centre-specialise-de-l-obesite-cso.html>
60. Lecerf JM. Prébiotiques, flore intestinale, inflammation, obésité. *Phytothérapie*. avr 2011;9(2):106-12.
61. Debré P, Le Gall JY. Le microbiote intestinal. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. déc 2014;198(9):1667-84.
62. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *PNAS*. 2 août 2005;102(31):11070-5.
63. Tinnion R, Gillone J, Cheetham T, Embleton N. Preterm birth and subsequent insulin sensitivity: a systematic review. *Archives of Disease in Childhood*. 1 avr 2014;99(4):362-8.

64. Topping DL, Clifton PM. Short-Chain Fatty Acids and Human Colonic Function: Roles of Resistant Starch and Nonstarch Polysaccharides. *Physiological Reviews*. 1 juill 2001;81(3):1031-64.
65. Walker AW, Sanderson JD, Churcher C, Parkes GC, Hudspith BN, Rayment N, et al. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol*. déc 2011;11(1):1-12.
66. Walker AW, Sanderson JD, Churcher C, Parkes GC, Hudspith BN, Rayment N, et al. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol*. 2011;11(1):7.
67. La prise en charge de votre maladie de Crohn [Internet]. HAS. 2008 [cité 20 déc 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-12/guide_patient_mcrohn_ald24_1_dec.pdf
68. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermudez-Humaran LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 28 oct 2008;105(43):16731-6.
69. Tabaqchali S, O'Donoghue DP, Bettelheim KA. *Escherichia coli* antibodies in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1 févr 1978;19(2):108-13.
70. Zhang M, Qiu X, Zhang H, Yang X, Hong N, Yang Y, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* Inhibits Interleukin-17 to Ameliorate Colorectal Colitis in Rats. Chamailard M, éditeur. *PLoS ONE*. 2 oct 2014;9(10):e109146.
71. Quévrain E, Maubert MA, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J, et al. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut*. mars 2016;65(3):415-25.
72. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. août 2004;127(2):412-21.
73. Duboc H, Rajca S, Rainteau D, Benarous D, Maubert MA, Quervain E, et al. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut*. avr 2013;62(4):531-9.
74. Hartley MG, Hudson MJ, Swarbrick ET, Hill MJ, Gent AE, Hellier MD, et al. The rectal mucosa-associated microflora in patients with ulcerative colitis. *Journal of Medical Microbiology*. 1992;36(2):96-103.
75. Cani PD, Neyrinck AM, Maton N, Delzenne NM. Oligofructose Promotes Satiety in Rats Fed a High-Fat Diet: Involvement of Glucagon-Like Peptide-1. *Obesity Research*. 2005;13(6):1000-7.
76. Probiotiques et prébiotiques [Internet]. World Gastroenterology Organisation. 2017 [cité 29 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-french-2017.pdf>

77. Faure S, Pubert C, Rabiller J, Tailleux J, Yvain AL. Que savons-nous des probiotiques ? Actualités Pharmaceutiques. 1 sept 2013;52(528):18-21.
78. Oelschlaeger TA. Mechanisms of probiotic actions – A review. International Journal of Medical Microbiology. janv 2010;300(1):57-62.
79. Daliri EBM, Lee BH. New perspectives on probiotics in health and disease. Food Science and Human Wellness. juin 2015;4(2):56-65.
80. Doron S, Snyderman DR. Risk and Safety of Probiotics. Clinical Infectious Diseases. 15 mai 2015;60(suppl_2):S129-34.
81. Neut C, Mahieux S, Dubreuil LJ. Antibiotic susceptibility of probiotic strains: Is it reasonable to combine probiotics with antibiotics? Med Mal Infect. nov 2017;47(7):477-83.
82. Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol. juin 2003;15(6):697-8.
83. Probiotic Chart [Internet]. AEPbio. [cité 29 janv 2022]. Disponible sur: http://www.usprobioticguide.com/?utm_source=intro_pg&utm_medium=civ&utm_campaign=USA_CHART
84. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. sept 2021;18(9):649-67.
85. Nataraj BH, Ali SA, Behare PV, Yadav H. Postbiotics-parabiotics: the new horizons in microbial biotherapy and functional foods. Microb Cell Fact. déc 2020;19(1):168.
86. Lacteol (lactobacillus LB* inactivés (5 milliards & 10 milliards) et 80 mg & 160 mg de milieu de culture** fermenté (neutralisé)) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_400977/fr/lacteol-lactobacillus-lb-inactives-5-milliards-10-milliards-et-80-mg-160-mg-de-milieu-de-culture-fermente-neutralise
87. Ducrotté P. Régime pauvre en sucres fermentescibles les « FODMAPs » [Internet]. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: https://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/les_fodmaps_0.pdf
88. Cessot F. Mauvaise digestion, ballonnements, excès de gaz [Internet]. SNFGE. [cité 16 févr 2022]. Disponible sur: https://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/inconfort_abdominal_snfge-cregg_2017.pdf
89. Doestzada M, Vila AV, Zhernakova A, Koonen DPY, Weersma RK, Touw DJ, et al. Pharmacomicrobiomics: a novel route towards personalized medicine? Protein Cell. mai 2018;9(5):432-45.
90. Scher JU, Nayak RR, Ubeda C, Turnbaugh PJ, Abramson SB. Pharmacomicrobiomics in inflammatory arthritis: gut microbiome as modulator of therapeutic response. Nat Rev Rheumatol. mai 2020;16(5):282-92.

91. Thiéfin G. Toxicité intestinale des AINS [Internet]. Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie. 2004 [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2004-paris/toxicite-intestinale-des-ains/>
92. Wallace JL, Syer S, Denou E, de Palma G, Vong L, McKnight W, et al. Proton Pump Inhibitors Exacerbate NSAID-Induced Small Intestinal Injury by Inducing Dysbiosis. *Gastroenterology*. oct 2011;141(4):1314-1322.e5.
93. Pryor R, Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochemical Journal*. 1 nov 2015;471(3):307-22.
94. Haiser HJ, Gootenberg DB, Chatman K, Sirasani G, Balskus EP, Turnbaugh PJ. Predicting and Manipulating Cardiac Drug Inactivation by the Human Gut Bacterium *Escherichia coli*. *Science*. 19 juill 2013;341(6143):295-8.
95. Koppel N, Maini Rekdal V, Balskus EP. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota. *Science*. 23 juin 2017;356(6344):eaag2770.
96. Bhatt AP, Pellock SJ, Biemat KA, Walton WG, Wallace BD, Creekmore BC. Targeted inhibition of gut bacterial β -glucuronidase activity enhances anticancer drug efficacy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 31 mars 2020;117(13):7374-81.
97. Kong R, Liu T, Zhu X, Ahmad S, Williams A, Phan A, et al. Old Drug New Use - Amoxapine and Its Metabolites as Potent Bacterial β -glucuronidase Inhibitors for Alleviating Cancer Drug Toxicity. *Clin Cancer Res*. 2014;20(13):3521-30.
98. Cheng KW, Tseng CH, Tzeng CC, Leu YL, Cheng TC, Wang JY, et al. Pharmacological inhibition of bacterial β -glucuronidase prevents irinotecan-induced diarrhea without impairing its antitumor efficacy in vivo. *Pharmacological Research*. janv 2019;139:41-9.
99. Cully M. Microbiome therapeutics go small molecule. *Nat Rev Drug Discov*. juill 2019;18(8):569-72.
100. Diasio RB. Sorivudine and 5-fluorouracil; a clinically significant drug-drug interaction due to inhibition of dihydropyrimidine dehydrogenase. *British Journal of Clinical Pharmacology*. juill 1998;46(1):1-4.
101. Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, Goodman AL. Separating host and microbiome contributions to drug pharmacokinetics and toxicity. *Science*. 8 févr 2019;363(6427):eaat9931.
102. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Daillère R, Hannani D, et al. The Intestinal Microbiota Modulates the Anticancer Immune Effects of Cyclophosphamide. *Science*. 22 nov 2013;342(6161):971-6.
103. Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*. 27 nov 2015;350(6264):1079-84.
104. La flore intestinale en renfort de l'immunothérapie en cancérologie [Internet]. Inserm. 2015 [cité 21 févr 2022]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/la-flore-intestinale-en-renfort-de-limmunotherapie-en-cancerologie/21200/>

105. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, Soularue E, Le Roux K, Monot C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Annals of Oncology*. juin 2017;28(6):1368-79.
106. Marquet P, Billaud EM, Saint-Marcoux F. Suivi thérapeutique pharmacologique de l'acide mycophénolique. *Biologie médicale*. 2018;13(4):1-5.
107. Tourret J, Willing B, Dion S, MacPherson J, Denamur E, Finlay B. Immunosuppressive Treatment Alters Secretion of Ileal Antimicrobial Peptides and gut Microbiota, and Favors Subsequent Colonization by Uropathogenic *Escherichia coli*. *Transplantation*. janv 2017;101(1):74-82.
108. Fujiyama N, Miura M, Kato S, Sone T, Isobe M, Satoh S. Involvement of Carboxylesterase 1 and 2 in the Hydrolysis of Mycophenolate Mofetil. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 1 déc 2010;38:2210-7.
109. Taylor MR, Flannigan KL, Rahim H, Mohamud A, Lewis IA, Hirota SA, et al. Vancomycin relieves mycophenolate mofetil-induced gastrointestinal toxicity by eliminating gut bacterial β -glucuronidase activity. *Sci Adv*. août 2019;5(8):eaax2358.
110. Fujiyama N, Miura M, Satoh S, Inoue K, Kagaya H, Saito M, et al. Influence of carboxylesterase 2 genetic polymorphisms on mycophenolic acid pharmacokinetics in Japanese renal transplant recipients. *Xenobiotica*. mai 2009;39(5):407-14.
111. Al-Absi A, Cooke C, Wall B, Sylvestre P, Ismail M, Mya M. Patterns of injury in mycophenolate mofetil-related colitis. *Transplantation Proceedings*. nov 2010;42(9):3591-3.
112. Bergan S, Brunet M, Hesselink DA, Johnson-Davis KL, Kunicki PK, Lemaitre F, et al. Personalized Therapy for Mycophenolate: Consensus Report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Therapeutic Drug Monitoring*. avr 2021;43(2):150-200.
113. Wright GD. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nat Rev Microbiol*. mars 2007;5(3):175-86.
114. Palleja A, Mikkelsen KH, Forslund SK, Kashani A, Allin KH, Nielsen T, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol*. nov 2018;3(11):1255-65.
115. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, Bibbò S, Dinoi G, Costamagna G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;41(9):835-43.
116. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JFWM, et al. Transfer of Intestinal Microbiota From Lean Donors Increases Insulin Sensitivity in Individuals With Metabolic Syndrome. *Gastroenterology*. oct 2012;143(4):913-916.e7.
117. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques [Internet]. ANSM. [cité 26 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2015/07/Microbiote-fecal-juillet-20151.pdf>

118. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. juin 2013;498(7452):99-103.
119. Déchelotte P, Breton J, Trotin-Piccolo C, Fetissoff S, Grube B, Erlenbeck C, et al. La souche probiotique *H. alvei* HA4597® améliore la perte de poids de sujets en surpoids sous régime hypocalorique modéré : une étude randomisée, multicentrique, contrôlée versus placebo. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. avr 2021;35(1):54.
120. Legrand R, Lucas N, Dominique M, Azhar S, Deroissart C, Le Sollic MA, et al. Commensal *Hafnia alvei* strain reduces food intake and fat mass in obese mice—a new potential probiotic for appetite and body weight management. *Int J Obes*. mai 2020;44(5):1041-51.
121. Wang L, Tang L, Feng Y, Zhao S, Han M, Zhang C, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurised bacterium blunts colitis associated tumourigenesis by modulation of CD8⁺ T cells in mice. *Gut*. nov 2020;69(11):1988-97.
122. Cani PD, Everard A. *Akkermansia muciniphila*: Une nouvelle cible pour contrôler l'obésité, le diabète de type 2 et l'inflammation ? *Med Sci (Paris)*. févr 2014;30(2):125-7.
123. Kenny DJ, Plichta DR, Shungin D, Koppel N, Hall AB, Fu B, et al. Cholesterol Metabolism by Uncultured Human Gut Bacteria Influences Host Cholesterol Level. *Cell Host & Microbe*. 12 août 2020;28(2):245-257.e6.
124. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. oct 2012;13(10):701-12.
125. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice: Commensal microbiota and stress response. *The Journal of Physiology*. juill 2004;558(1):263-75.
126. Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *WJG*. 21 févr 2016;22(7):2219-41.
127. Gabanyi I, Lepousez G, Wheeler R, Vieites-Prado A, Nissant A, Wagner S, et al. Bacterial sensing via neuronal Nod2 regulates appetite and body temperature. *Science*. avr 2022;376(6590):eabj3986.
128. Luczynski P, McVey Neufeld KA, Oriach CS, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Growing up in a Bubble: Using Germ-Free Animals to Assess the Influence of the Gut Microbiota on Brain and Behavior. *IJNPPY*. août 2016;19(8):pyw020.
129. Kang DW, Adams JB, Coleman DM, Pollard EL, Maldonado J, McDonough-Means S, et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep*. déc 2019;9(1):5821.
130. Devos D, Lebouvier T, Lardeux B, Biraud M, Rouaud T, Pouclet H, et al. Colonic inflammation in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*. févr 2013;50:42-8.
131. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*. 2014;6(263).

132. Maini Rekdal V, Bess EN, Bisanz JE, Turnbaugh PJ, Balskus EP. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science*. 14 juin 2019;364(6445):eaau6323.
133. Marx W, Moseley G, Berk M, Jacka F. Nutritional psychiatry: the present state of the evidence. *Proc Nutr Soc*. nov 2017;76(4):427-36.
134. Une bactérie probiotique produit un puissant antidouleur [Internet]. Inserm. 2017 [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/une-bacterie-probiotique-produit-un-puissant-antidouleur/29912/>
135. Clooney AG, Sutton TDS, Shkoporov AN, Holohan RK, Daly KM, O'Regan O, et al. Whole-Virome Analysis Sheds Light on Viral Dark Matter in Inflammatory Bowel Disease. *Cell Host & Microbe*. déc 2019;26(6):764-778.e5.
136. Kartal E, Schmidt TSB, Molina-Montes E, Rodríguez-Perales S, Wirbel J, Maistrenko OM, et al. A faecal microbiota signature with high specificity for pancreatic cancer. *Gut*. 8 mars 2022;gutjnl-2021-324755.
137. Yu J, Feng Q, Wong SH, Zhang D, Liang Q yi, Qin Y, et al. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer. *Gut*. janv 2017;66(1):70-8.
138. Wong SH, Kwong TNY, Chow TC, Luk AKC, Dai RZW, Nakatsu G, et al. Quantitation of faecal *Fusobacterium* improves faecal immunochemical test in detecting advanced colorectal neoplasia. *Gut*. août 2017;66(8):1441-8.
139. ONCOBIOME, 1er programme européen consacré aux liens entre microbiome et cancer [Internet]. Gustave Roussy. [cité 8 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/oncobiome-1er-programme-europeen-consacre-aux-liens-entre-microbiome-et-cancer>
140. Gut OncoMicrobiome Signatures (GOMS) associated with cancer incidence, prognosis and prediction of treatment response. [Internet]. CORDIS. 2022. [cité 8 mars 2022]. Disponible sur: <https://cordis.europa.eu/project/id/825410/fr>
141. Aucune utilité clinique des tests actuels basés sur l'analyse du microbiote intestinal [Internet]. SNFGE. 2020 [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/actualite/aucune-utilite-clinique-des-tests-actuels-bases-sur-analyse-du-microbiote-intestinal>
142. Guthrie L, Kelly L. Bringing microbiome-drug interaction research into the clinic. *EBioMedicine*. juin 2019;44:708-15.
143. PharmacoMicrobiomics [Internet]. Pharmacomicrobiomics. [cité 26 févr 2022]. Disponible sur: <http://pharmacomicrobiomics.com/search/?q=vitamine+d>

ANNEXES

Annexe 1. Facteurs favorisant de l'obésité (CHU de Limoges).....	102
Annexe 2. Fiche de la SNFGE	103

Annexe 1. Facteurs favorisant de l'obésité (CHU de Limoges)

Surpoids, Obésité,
Facteurs favorisants



Déséquilibre alimentaire

Excès de lipides/glucides, grignotage
Quantités excessives
Prise alimentaire trop rapide
Régimes entrepris trop fréquemment
Troubles du comportement alimentaire

Déséquilibre alimentaire
Troubles du comportement alimentaire

Antécédents d'obésité
Facteurs endocriniens
Facteurs génétiques

Diminution du temps de sommeil

Facteurs psychosociaux
Stress, troubles anxiodépressifs

EXCÈS DE POIDS

Arrêt du tabac

Consommation d'alcool
Prise de certains médicaments

Activité physique insuffisante

ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE (AP)

AP professionnelle
AP réalisée au domicile
AP de loisir et activités sportives
Mode de transport utilisé pour se rendre au travail
Utilisation préférentielle des escaliers ou des ascenseurs

ÉVALUATION DES OCCUPATIONS SÉDENTAIRES

Temps passé devant les écrans
Temps passé en position assise

Activité physique insuffisante

Troubles nutritionnels in utero ou durant l'enfance

En cas d'alimentation trop riche : Hyperplasie et hypertrophie
En cas d'apports insuffisants : mise en œuvre d'un système d'adaptation et risque de surcompensation

Diminution du temps de sommeil

↘ Temps de sommeil
=
↗ appétit

Facteurs psychosociaux

Troubles anxiodépressifs
Stress chronique
Environnement d'obésité

Arrêt du tabac non accompagné de règles hygiénodiététiques



Alcool

1gramme d'alcool correspond à 7,1kcal

Traitements

Insuline, sulfamides hypoglycémiant, corticothérapie courte, pilule progestative, antiépileptiques, neuroleptiques, thymorégulateurs



Remerciements pour le soutien apporté à ce travail :
Association ALAIR, Réseau LINUT

Annexe 2. Fiche de la SNFGE



Quand prédominent la sensation de satiété dès le début du repas, de plénitude gastrique, les nausées et les vomissements, les ballonnements abdominaux au dessus de l'ombilic et les éructations.

Le repas peut entraîner des symptômes digestifs (douleurs abdominales, sensation de satiété dès le début du repas, de plénitude gastrique, nausées, éructations). Si ces symptômes sont présents en l'absence de cause évidente, on parle de **dyspepsie fonctionnelle**, qui concerne 5 à 10% de la population générale. Certaines recommandations hygiéno-diététiques peuvent permettre de diminuer ce type de symptômes.

Il est proposé de faire trois repas par jour en prenant le temps de manger et en mâchant bien les aliments, de boire sans se priver mais pas en excès (au total 1.5 litre de liquide) pendant et entre les repas). Dans la mesure du possible, les repas doivent être pris à heures fixes dans des conditions de confort suffisant, à l'écart du bruit et de la télévision. Les repas doivent être variés en évitant la prise du même aliment en excès.

Il est préférable d'éviter :



- ✓ Les repas trop abondants
- ✓ Les repas trop riches en graisses (limiter les aliments froids, les plats en sauce)
- ✓ Les plats épicés.
- ✓ La prise de boissons gazeuses, de café, et de boissons alcoolisées.
- ✓ La prise de chewing-gum et le tabac.
- ✓ Les vêtements trop serrés au niveau de la taille.

Limitations des apports en graisse :



- ✓ **Graisse :** éviter les graisses cuites et préférer l'huile végétale (olive) et le beurre cru en quantité raisonnée.
- ✓ **Œufs :** éviter les œufs froids et omelette, préférer les œufs coques, pochés ou durs.
- ✓ **Viandes :** éviter les viandes en sauce, abats, gibier charcuterie, préférer viandes rouges ou blanches grillées, rôties, bouillies, le jambon blanc.
- ✓ **Poissons :** éviter les poissons fumés ou marinés dans l'huile et préférer les poissons grillés, au cours bouillou ou en papillote.



INCONFORT ABDOMINAL, MAUVAISE DIGESTION, BALLONNEMENTS, EXCÈS DE GAZ

François Cessot, Jean-Christophe Létard et Pauline Jouët

Les troubles fonctionnels intestinaux sont le motif de consultation le plus fréquent de consultation en gastroentérologie.

Ils sont dus à de multiples facteurs : des troubles moteurs du tube digestif, une hypersensibilité viscérale, des modifications de la muqueuse et des fonctions immunitaires intestinales, des modifications de la flore intestinale et du système nerveux central.

Le diagnostic est évoqué lorsque les symptômes de douleur ou d'inconfort abdominal sont présents sur une durée de 3 mois non consécutifs depuis au moins 6 mois. Ils surviennent parfois après un épisode infectieux intestinal.

Dans certains cas, il existe un retentissement sur la qualité de vie (travail, sommeil, activité physique, image de soi, dimension relationnelle et bien-être psychologique).

Des recommandations diététiques suffisent souvent à améliorer la gêne occasionnée par les symptômes. Une consultation auprès de votre médecin permet d'éliminer d'autres diagnostics et de proposer un traitement lorsque les recommandations diététiques ne sont pas efficaces.

Quand prédominent les ballonnements et les gaz digestifs.

Les ballonnements sont une sensation de distension abdominale avec chez les 2/3 des patients une augmentation visible du tour de taille. Il s'agit d'un symptôme très fréquent rapporté par environ 20 à 40% de la population générale. On parle de ballonnements d'origine fonctionnelle lorsque ce symptôme date d'au moins 6 mois et qu'aucune cause n'est retrouvée. Il est souvent aggravé par le repas, et plus important en fin de journée. Il peut être parfois très gênant au quotidien.

Chez certains patients, ce symptôme apparaît dans un contexte de **prise récente de poids** qui convient de corriger. Les ballonnements peuvent être associés à une constipation ou à une diarrhée, et ils peuvent être améliorés lorsque le **trouble du transit** est traité.

Le stress peut déclencher ou aggraver ce type de symptôme.

La prise en charge des ballonnements repose sur :

- la correction d'un éventuel trouble du transit (constipation, diarrhée) associé
- la pratique régulière d'une **activité physique** (qui accélère le transit des gaz)
- la prise en charge du stress si ce dernier semble être un facteur déclenchant
- des **recommandations hygiéno-diététiques**. Ce sont les mêmes que celles données pour la dyspepsie fonctionnelle. En cas de ballonnements, il faut aussi rechercher une prise excessive de **fibres** (sous forme alimentaire ou de compléments) qui peut déclencher ou aggraver ce type de symptômes.

En cas d'échec, on peut proposer au patient d'arrêter les **aliments riches en lactose** pendant au moins 2 semaines, certains patients pouvant être devenus intolérants au lactose. Il convient alors de supprimer complètement tous les aliments à base de lait (lait et produits laitiers, fromages, crème, glace...). Si le lactose seul est à l'origine des symptômes, l'amélioration est constatée en général assez rapidement, dans les deux premières semaines de traitement. Il est inutile de poursuivre ce type de régime d'exclusion au-delà de deux semaines en l'absence d'amélioration.

Certains patients ont des symptômes persistants malgré toutes ces mesures. Dans certains cas on peut leur proposer un **régime pauvre en FODMAPs**. Ce terme désigne l'abréviation des glucides (Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides et Polyols) contenus dans l'alimentation qui, chez certaines personnes, ne sont pas complètement absorbés au niveau de l'intestin grêle. Ils peuvent alors entraîner une production de gaz à l'origine de douleurs intestinales, des flatulences ou de ballonnements. Le but de ce régime est de limiter ces désagréments. Il consiste à éliminer tous les aliments riches en FODMAPs pendant 6 semaines et, en cas d'amélioration, de les réintroduire à un à un afin de déterminer les aliments à l'origine du symptôme et d'éviter des restrictions alimentaires inutiles et parfois dangereuses. Il est préférable d'effectuer ce régime avec l'encadrement d'une diététicienne formée car il est complexe, les FODMAPs étant contenus dans beaucoup d'aliments, et du fait du caractère restrictif de ce régime.

Cependant les patients modérément gênés par leur symptôme peuvent utiliser la liste des aliments riches en FODMAPs afin de limiter l'ingestion en quantité importante de ce type d'aliments. Cela peut suffire à limiter les symptômes.

Les principaux aliments riches en FODMAPs sont :



- ✓ Les aliments riches en lactose (cf ci-dessus)
- ✓ Certaines céréales comme le blé (pâtes, pain, semoule...), l'orge et le seigle.
- ✓ Certains légumes comme les asperges, choux, brocolis, poireaux, artichaut, pignon, ail, champignons, légumineuses, lentilles, pois chiches, échalote, betterave, fenouil.
- ✓ Certains fruits comme pomme, poire, cerise, nectarine, pêche, prune, pastèque, mangue, mûres, fruits secs ou oléagineux (noix, amandes, pistaches...).
- ✓ Les sucres de table, miel, sirop d'érable.
- ✓ Tous les édulcorants de synthèse, les polyols.
- ✓ Les chewing-gums et sucreries.
- ✓ Les plats industriels.

Cette liste n'est cependant pas exhaustive.

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.

Contribution du microbiote intestinal dans l'équilibre du système digestif et au métabolisme des médicaments

Cette thèse s'intéresse au comportement et au rôle métabolique du microbiote intestinal au cours de différentes pathologies et lors de la prise de médicaments. Il s'agira de comprendre son fonctionnement, son utilité et les moyens par lesquels le microbiote intestinal pourra être utilisé pour favoriser une thérapeutique plus ciblée et personnalisée. L'équilibre que le microbiote intestinal permet de maintenir dans l'environnement intestinal ainsi que son entretien par l'intermédiaire de prébiotiques, probiotiques et de symbiotiques à l'officine est décrit. Les connaissances de la modulation du microbiote intestinal pour améliorer la tolérance des traitements ou des pathologies sont actualisées.

Mots-clés : microbiote intestinal ; médicaments ; pathologies ; métabolisme

Contribution of the intestinal microbiota to the balance of the digestive system and to drugs metabolism

This thesis is interested in the behaviour and metabolic role of the intestinal microbiota during different pathologies and during intake of drugs. The aim is to understand how it works, its usefulness and the means by which the intestinal microbiota can be used to promote a more targeted and personalized therapy. The balance that the intestinal microbiota allows to maintain in the intestinal environment as well as its maintenance through prebiotics, probiotics and symbiotics in pharmacies is described. Knowledge of the modulation of the intestinal microbiota to improve the tolerance of treatments or pathologies is updated.

Keywords : gut microbiota ; drugs ; pathologies ; metabolism

