

Les microbiotes : une place dans la thérapeutique de demain ?

Probiotics: What a place in the therapeutics of tomorrow?

Philippe Casassus

PU-PH émérite de thérapeutique
USPC Paris 13
25 avenue Victor Hugo, 95160,
Montmorency
philippe.casassus@wanadoo.fr

• **Key word**
probiotics.

DOI: 10.1684/med.2019.408

Depuis une vingtaine d'années, on voit se multiplier de façon exponentielle les travaux concernant la « flore saprophyte », dont on sait qu'elle n'est pas limitée à la seule flore intestinale (puisqu'elle semble avoir une importance dans tous les compartiments de l'organisme, y compris les poumons), qu'on regroupe sous le nom de « microbiotes ».

Le nombre de bactéries présentes dans un corps humain serait voisin de celui de ses propres cellules.

Que la recherche médicale s'y intéresse et examine les éventuelles corrélations possibles avec les états pathologiques a donc une justification.

Son côté « nouveau » et la tendance d'aujourd'hui à éclairer d'un projecteur favorable tout ce qui se rapproche « de la nature » conduisent parfois à leur accorder vite des vertus bénéfiques, ce qui se traduit par une forte augmentation récente de la consommation de produits « probiotiques », à titre de « compléments nutritionnels » aux États-Unis, voire introduits dans la thérapeutique préventive ou curative en Europe.

Il est donc utile de faire le point des études scientifiques, animales ou cliniques, qui sont en nombre fortement croissant.

Les pistes concernant l'étude de l'intérêt des microbiotes

D'après des études faites chez l'animal ou dans certaines populations d'humains (qui pourraient expliquer par exemple que certaines toxines du soja seraient inoffensives pour beaucoup de Japonais), il semble qu'il y ait des différences dans l'évolution pathologique de certaines infections, la détoxification de médicaments ou produits toxiques, voire le déclenchement de certaines pathologies graves en fonction des caractéristiques du microbiote intestinal. Par exemple, certaines bactéries de l'intestin seraient capables de détoxifier la digitoxine ou d'inhiber des colonies de staphylocoques dorés qui auraient contaminé l'alimentation...

À partir de quelques observations princeps, où en est-on précisément dans l'expérimentation animale et humaine dans quelques parties de la pathologie, et peut-on déjà passer de l'expérience physiopathologique à des prescriptions scientifiquement validées ?

Les maladies chroniques du foie

Les microbiotes semblent avoir une forte influence dans l'éclosion et l'évolution de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) [1], qui est aujourd'hui admise comme première cause de cirrhose et de cancer du foie, et pas seulement aux États-Unis où sa fréquence atteint 30 % de la population.

Des études chez la souris font ressortir le lien entre la composition du microbiote intestinal et la sévérité de l'atteinte hépatique.

Un déficit en choline est lié à la susceptibilité de l'évolution cirrhogène de la stéatose hépatique comme de l'intoxication alcoolique et paraît en rapport avec une dysbiose [2].

Une étude méthodique de la flore intestinale, faite sur 15 femmes dont l'alimentation était précisément dosée en apport de choline, et identique chez tous les sujets [3], a montré la corrélation entre la baisse de la choline dans la diète, la quantité de gammaprotéobactéries (associée à l'obésité chez la souris) et d'Erysipelotrichi dans la flore intestinale et les modifications de la graisse du foie évaluée par IRM ; ceci a conduit même à la constitution d'un modèle informatique prédisant le développement d'une stéatose hépatique en fonction de la richesse en bactéries et d'un polymorphisme nucléotidique simple.

La diète alimentaire en choline est très variable selon les pays : d'une moyenne de 300 mg par jour en Europe, elle tombe à 90 aux États-Unis. En outre, la relation avec le taux d'œstrogènes est importante : la chute de ce taux à la ménopause s'accompagne d'un effondrement de la synthèse intestinale de choline, ce qui augmenterait alors le risque de fibrose hépatique [3].

Il existe une corrélation négative entre les bactéries *Bifidobacterium* et *Faecalibacterium prausnitzii* et les taux sériques de liposaccharides. En revanche, on observe que les probiotiques dits ITF (*inuline-type fructans*, comportant 50 % d'inuline et 50 % de fructants) sont associés à la diminution, dans la flore intestinale, de *Bacteroides vulgatus* et de *Propionibacterium*, ce qui tend à diminuer la masse grasse et les taux plasmatiques de lactates et de phosphatidylcholine. Une étude dans deux groupes de 15 obèses (masse moyenne de 99 kg), où l'un recevait pendant trois mois des probiotiques ITF, l'autre un placebo, montre une tendance non statistiquement significative à une diminution de la masse grasse et à une baisse de la CRP [4].

Tous ces résultats vont dans le même sens d'une possible interaction entre le microbiote intestinal, la transformation de certains aliments et la stéatose hépatique. Les essais cliniques sont encore limités, notamment en nombre de sujets et durée d'étude ; il faut donc encore attendre avant de conclure sur l'intérêt de thérapeutiques préventives. Mais on voit bien l'importance qu'auraient des études cliniques randomisées confirmant ces résultats préliminaires.

Microbiotes et psychiatrie

Les études dans le domaine psychiatrique se sont surtout concentrées sur les états dépressifs, pour rechercher notamment les relations possibles entre les microbiotes intestinaux et les résistances aux antidépresseurs, dont la fréquence est de 20 à 30 %.

C'est ainsi que des études faites chez le rat révèlent une diminution des états d'anxiété chez les animaux *germ-free*, et au contraire des états anxiodépresseurs observés lors de modifications de la flore intestinale associées à

des modifications du métabolisme du tryptophane et des protéines de l'inflammation, puisqu'on a montré une corrélation entre inflammation et désordres dépressifs [5]. Mais, si le lien entre microbiote et dépression semble se confirmer dans l'expérimentation animale, il reste beaucoup à comprendre sur l'explication de ce lien [6].

Microbiotes et cancer

Voici un domaine où des travaux récents donnent des espoirs particulièrement excitants !

Si l'immunothérapie, en particulier avec l'utilisation des anticorps du complexe PD-1/PD-L1, a constitué un incontestable progrès thérapeutique, récemment, pour de nombreux cancers, on sait qu'un certain nombre de patients semblent résistants. Or, il apparaît que cette résistance primaire pouvait être liée à une composition anormale du microbiome intestinal. Par ailleurs, des antibiotiques ont inhibé l'avantage clinique de ces inhibiteurs chez les patients atteints d'un cancer avancé. La transplantation de microbiote fécal de patients cancéreux ayant répondu à des anti-PD-1/PD-L1, administré à des souris sans germe ou traitées par antibiotique, a amélioré les effets antitumoraux du blocage de la PD-1, alors que l'apport de microbiotes provenant de patients non répondeurs a échoué [7]. Précisément, il existe une corrélation entre réponse clinique à cette immunothérapie et l'abondance relative en *Akkermansia muciniphila*, et une supplémentation orale de cette bactérie à des souris non répondeuses rétablit l'efficacité des anti-PD-1, d'une manière dépendante de l'interleukine 12, en augmentant le recrutement lymphocytaire dans des lits tumoraux de souris [7].

Les microbiotes respiratoires

La découverte d'un microbiotisme respiratoire a été une découverte surprenante et relativement récente [8]. On est donc moins avancé dans ce domaine que pour l'étude de la flore intestinale. Mais déjà des études font penser que ces microbiotes, et leurs relations avec les microbiotes intestinaux, pourraient influencer sur certaines pathologies de l'appareil respiratoire, par leur action pro- ou anti-inflammatoire, en favorisant ou non la fibrose pulmonaire idiopathique, les bronchopathies chroniques obstructives, l'évolution des transplantations pulmonaires et, bien sûr, les infections.

Par exemple, une étude randomisée en double insu indienne [8], faite sur plus de 4 000 nouveau-nés en milieu rural, a montré une réduction de 42 % des sepsis dans les deux premiers mois de vie, par l'administration de microbiotes (*Lactobacillus plantarum* plus fructooligosaccharide) par rapport à un placebo.

Ici aussi, l'expérimentation clinique n'en est qu'à ses débuts.

Le microbiote vaginal

On en sait plus sur le microbiote vaginal. Des études faites par l'équipe du professeur Ravel [9], de Baltimore, ont

montré que la flore vaginale pouvait différer d'une ethnie à l'autre, mais restait très stable chez une même femme, participant pour beaucoup dans le contrôle bactérien local. La flore prédominante est à base de *Lactobacillus*, à l'origine de la sécrétion d'acide lactique, particulièrement dépendante de la sécrétion d'œstrogènes, donc augmentant notablement au moment de la puberté. En baissant le pH, il exerce un important rôle protecteur vis-à-vis des infections sexuellement transmissibles.

Conclusion

Un grand nombre d'études, essentiellement chez l'animal, conduit à penser que les microbiotes, notamment intestinaux, pourraient jouer un rôle important dans

l'évolution de diverses pathologies, mais aussi dans l'efficacité ou la résistance à certains traitements, jusqu'à favoriser l'évolution d'hépatopathies vers la cirrhose ou interférer dans l'immunothérapie du cancer.

Il reste néanmoins encore beaucoup à apprendre [10] sur les populations bactériennes, les tests microbiologiques utiles, la manière de corriger la dysbiose et, pour finir, à confirmer par d'amples essais cliniques les espoirs venus de ces expérimentations.

~**Liens d'intérêts** : l'auteur s'est notamment inspiré des conférences présentées au symposium « Médecine des microbiotes (de la recherche aux innovations thérapeutiques) : quelle réalité pour aujourd'hui et demain ? », organisé en janvier 2019 par le laboratoire Pileje, lui-même impliqué dans la production de produits probiotiques.

RÉFÉRENCES

1. Leung C, Rivera L, Furness JB, Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 13 (7) : 412-25. doi: 10.1038/nrgastro.2016.85 (Epub 2016 June 8).
2. Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, et al. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut* 2016 ; 65 (5) : 830-9. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310585
3. Spencer MD, Hamp TJ, Reid RW, et al. Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. *Gastroenterology* 2011 ; 140 (3) : 976-86. doi: 10.1053/j.gastro.2010.11.049 (Epub 2010 Dec 1).
4. Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut* 2013 ; 62 : 1112-21. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303304
5. Karlovic D, Serretti A, Vrkic N, et al. Serum concentrations of CRP, IL6, TNF-a and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features. *Psychiatry Res* 2012 ; 198 (1) : 74-80. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.12.007>
6. Winter G, Hart RA, Charlesworth RPG, Sharpley CF. Gut microbiome and depression: what we know and what we need to know. *Rev Neurosci* 2018 ; 29 (6) : 629-43. doi: 10.1515/revneuro-2017-0072
7. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018 ; 359 : 91-7. doi: 10.1126/science.aan3706
8. Charlson ES, Bittinger K, Chen J, Diamond JM, et al. Assessing bacterial populations in the lung by replicate analysis of samples from the upper and lower respiratory tracts. *PLoS One* 2012 ; 7 (9) : e42786. doi: 10.1371/journal.pone.0042786 (published online 2012 Sep 6).
9. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011 ; 108 (Suppl.) : 4680-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>
10. McFarland LV. Use of probiotics to correct dysbiosis of ororal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review. *BMJ Open* 2014 ; 4 (8) : e005047. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005047