



**HAL**  
open science

# Interactions entre la flore digestive et les médicaments

Fanny Vouillot

► **To cite this version:**

Fanny Vouillot. Interactions entre la flore digestive et les médicaments. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04099246

**HAL Id: dumas-04099246**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04099246v1>**

Submitted on 17 May 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

ANNEE 2022-2023 – n° 25 - 23 - 08

# Interactions entre la flore digestive et les médicaments

THÈSE

présentée et soutenue publiquement  
le 23 février 2023  
pour obtenir le Diplôme d'État de

**DOCTEUR EN PHARMACIE**

PAR

***Fanny VOUILLOT***

Née le 09/04/1999 à Besançon

<b>Président :</b>	Xavier BERTRAND	Professeur - Doyen Pharmacie
<b>Directeur de la thèse :</b>	Didier HOCQUET	Professeur - Praticien hospitalier
<b>Juges :</b>	Marie KROEMER	Maître de conférence - Praticien hospitalier
	Marlène THIEBAUD	Docteur en pharmacie





UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ  
U.F.R. SCIENCES DE LA SANTE  
BESANÇON

---

---

DIRECTEUR	<b>PROFESSEUR THIERRY MOULIN</b>	
DIRECTEURS ADJOINTS	<b>PROFESSEUR XAVIER BERTRAND</b>	DOYEN PHARMACIE
	<b>PROFESSEUR EMMANUEL HAFEN</b>	DIRECTEUR DES ETUDES
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE	<b>MME CAROLE COINTEAU</b>	
<b>DEPARTEMENT MEDECINE</b>		
	PROFESSEUR Emmanuel HAFEN	DIRECTEUR DES ÉTUDES
	PROFESSEUR JEAN-PAUL FEUGEAS	ASSESEUR 1ER CYCLE
	PROFESSEUR MARIE-FRANCE SERONDE	ASSESEURS 2EME CYCLE
	PROFESSEUR CATHERINE CHIROUZE	ASSESEURS 3EME CYCLE
	PROFESSEUR THIBAUT DESMETTRE	COORDINATEUR MEDECINE
	PROFESSEUR BENOIT DE BILLY	COORDINATEUR CHIRURGIE
	PROFESSEUR JEAN-MICHEL PERROT	COORDINATEUR MEDECINE GENERALE
<b>DEPARTEMENT PHARMACIE</b>		
	PROFESSEUR XAVIER BERTRAND	DOYEN PHARMACIE
	PROFESSEUR LHASSANE ISMAILI	DIRECTEUR DES ETUDES
	PROFESSEUR SAMUEL LIMAT	COORDINATEURS 3E CYCLE
	PROFESSEUR VIRGINIE NERICH	
<b>DEPARTEMENT MAÏEUTIQUE</b>		
	BEATRICE LIEGEON VAN EIS (SAGE-FEMME)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
	STEPHANIE PARIS (SAGE-FEMME)	
	DOCTEUR NICOLAS MOTTET (MCU-PH)	
<b>DEPARTEMENT ODONTOLOGIE (PROVISOIRE)</b>		
	DOCTEUR EDOUARD EUVRARD (PAST)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
	PROFESSEUR CHRISTOPHE MEYER	
<b>DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : ORTHOPHONIE</b>		
	ALAIN DEVEVEY (MCF)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
	PROFESSEUR ELOI MAGNIN	
<b>DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : KINESITHERAPIE</b>		
	CHRISTOPHE DINET (KINÉSITHÉRAPIE - BESANÇON)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
	ALEXANDRE KUBICKI (KINESITHERAPIE - MONTBELAIRD) (MCF)	
	DOCTEUR PIERRE DECAVEL (MCU-PH)	

**DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE**

GAELE BLERVAQUE (MAST)	COORDINATRICES PEDAGOGIQUES
JULIE LAPREVOTTE (MAST)	

**DEPARTEMENT SCIENCES INFIRMIERES**

ALINE CHASSAGNE (MAST)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
CHRISTINE MEYER (SOINS INFIRMIERS IFSI)	
DOCTEUR ANTOINE THIERY-VUILLEMIN (MCU-PH)	
PROFESSEUR FABRICE VUILLIER	

**DEPARTEMENT DE PEDAGOGIE**

PROFESSEUR CLEMENT PRATI	RESPONSABLE
PROFESSEUR SEBASTIEN PILI-FLOURY	CENTRE DE SIMULATION
PROFESSEUR BENOIT DINET	
DOCTEUR FRANK VERHOEVEN	
STEPHANIE PARIS (MAÏEUTIQUE)	
MARC PUDLO (PHARMACIE)	
ALAIN DEVEVEY (REEDUCATION)	
VERONIQUE GRATTARD (REEDUCATION)	
LAURENCE GANDON (INFIRMIER)	

**RELATIONS HUMAINES DE L'UFR**

PROFESSEUR SYLVIE NEZELOF	ASSESEUR
---------------------------	----------

**COMMISSION SCIENTIFIQUE DE L'UFR**

PROFESSEUR VIRGINIE WESTEEL	ASSESEUR RECHERCHE - PRESIDENTE
PROFESSEUR FREDERIC AUBER	VICE-PRESIDENT

**CHARGES DE MISSIONS**

<i>FORMATION CONTINUE</i>	PROFESSEUR REGIS AUBRY	COORDINATEURS
	MME SYLVIE DEVAUX (MCF)	

<i>HISTOIRE DE LA MEDECINE</i>	PROFESSEUR LAURENT TATU	COORDINATEURS
	DOCTEUR PHILIPPE MERCET	

<i>RELATIONS INTERNATIONALES</i>	PROFESSEUR KATY JEANNOT	COORDINATEURS
	DOCTEUR SOPHIE BOROT (MCU-PH)	
	DOCTEUR OLEG BLAGOSKLONOV (MCU-PH)	

<i>ALUMNI-USB</i>	PROFESSEUR GILLES CAPELLIER	COORDINATEUR
	PROFESSEUR GABRIEL CAMELOT (EMERITE)	PRESIDENT HONORAIRE

---

# MÉDECINE

---

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Olivier	<b>ADOTEVI</b>	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	<b>AUBER</b>	CHIRURGIE INFANTILE
M.	François	<b>AUBIN</b>	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
M.	Sébastien	<b>AUBRY</b>	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Jamal	<b>BAMOULID</b>	IMMUNOLOGIE
Mme	Cindy	<b>BARNIG</b>	PNEUMOLOGIE
Mme	Djamila	<b>BENNABI</b>	PSYCHIATRIE ADULTES
M.	Guillaume	<b>BESCH</b>	ANESTHESIE REANIMATION
M.	Frédéric	<b>BIBEAU</b>	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
Mme	Alessandra	<b>BIONDI</b>	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Christophe	<b>BORG</b>	CANCÉROLOGIE
M.	Hatem	<b>BOULAHDOUR</b>	BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE
M	Gilles	<b>CAPELLIER</b>	MÉDECINE INTENSIVE RÉANIMATION
Mme	Catherine	<b>CHIROUZE</b>	MALADIES INFECTIEUSES
M.	Romain	<b>CHOPARD</b>	CARDIOLOGIE
M	Sidney	<b>CHOCRON</b>	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
Mme	Cécile	<b>COURIVAUD</b>	NÉPHROLOGIE
M.	Siamak	<b>DAVANI</b>	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
M.	Benoît	<b>DE BILLY</b>	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Eric	<b>DECONINCK</b>	HÉMATOLOGIE
M	Eric	<b>DELABROUSSE</b>	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Thibaut	<b>DESMETTRE</b>	MÉDECINE D'URGENCE
M.	Vincent	<b>DI MARTINO</b>	HÉPATOLOGIE
M.	Didier	<b>DUCLOUX</b>	NÉPHROLOGIE
M.	Jean-Paul	<b>FEUGEAS</b>	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
M	Patrick	<b>GARBUIO</b>	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Emmanuel	<b>HAFFEN</b>	PSYCHIATRIE d'ADULTES
M.	Georges	<b>HERBEIN</b>	VIROLOGIE
M.	Bruno	<b>HEYD</b>	CHIRURGIE GÉNÉRALE
M.	Didier	<b>HOCQUET</b>	HYGIÈNE HOSPITALIÈRE
Mme	Katy	<b>JEANNOT</b>	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M	François	<b>KLEINCLAUSS</b>	UROLOGIE
M.	Paul	<b>KUENTZ</b>	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
M.	Daniel	<b>LEPAGE</b>	ANATOMIE
M.	Eloi	<b>MAGNIN</b>	NEUROLOGIE
Mme	Nadine	<b>MAGY-BERTRAND</b>	MEDECINE INTERNE
M.	Frédéric	<b>MAUNY</b>	BIostatistiques, INFORMATIQUE MÉDICALE
M.	Nicolas	<b>MENEVEAU</b>	CARDIOLOGIE
M.	Christophe	<b>MEYER</b>	CHIRURGIE MAXILLO FACIALE ET STOMATOLOGIE
M.	Fabrice	<b>MICHEL</b>	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
Mme	Laurence	<b>MILLON</b>	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
Mme	Elisabeth	<b>MONNET</b>	EPIDÉMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTÉ ET PRÉVENTION
M.	Thierry	<b>MOULIN</b>	NEUROLOGIE
Mme	Sylvie	<b>NEZELOF</b>	PÉDOPSYCHIATRIE
M	Laurent	<b>OBERT</b>	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Andréas	<b>PERROTTI</b>	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE

M.	Sébastien	<b>PILI-FLOURY</b>	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	Gaël	<b>PITON</b>	MEDECINE INTENSIVE REANIMATION
M.	Clément	<b>PRATI</b>	RHUMATOLOGIE
M.	Jean-Luc	<b>PRETET</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Rajeev	<b>RAMANAH</b>	GYNÉCOLOGIE - OBSTÉTRIQUE
M.	Simon	<b>RINCKENBACH</b>	CHIRURGIE VASCULAIRE
M.	Christophe	<b>ROUX</b>	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M.	Emmanuel	<b>SAMAIN</b>	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	François	<b>SCHIELE</b>	CARDIOLOGIE
Mme	Marie-France	<b>SERONDE</b>	CARDIOLOGIE
M.	Laurent	<b>TATU</b>	ANATOMIE
M.	Laurent	<b>TAVERNIER</b>	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
M.	Thierry	<b>THEVENOT</b>	HÉPATOLOGIE
M.	Laurent	<b>THINES</b>	NEUROCHIRURGIE
M.	Gérard	<b>THIRIEZ</b>	PÉDIATRIE
M.	Antoine	<b>TRACQUI</b>	MEDECINE LEGALE
M.	Pierre	<b>TIBERGHIE</b>	IMMUNOLOGIE
M.	Eric	<b>TOUSSIROT</b>	THÉRAPEUTIQUE
M.	Pierre	<b>VANDEL</b>	PSYCHIATRIE d'ADULTES
M.	Fabrice	<b>VUILLIER</b>	ANATOMIE
Mme	Lucine	<b>VUITTON</b>	GASTRO-ENTEROLOGIE
M.	Daniel	<b>WENDLING</b>	RHUMATOLOGIE
Mme	Virginie	<b>WESTEEL-KAULEK</b>	PNEUMOLOGIE

### PROFESSEURS EMÉRITES

M.	Jean-Luc	<b>BRESSON</b>	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M.	Jean-Luc	<b>CHOPARD</b>	MEDECINE LEGALE
M.	Alain	<b>CZORNY</b>	NEUROCHIRURGIE
M.	Bernard	<b>DELBOSC</b>	OPHTALMOLOGIE
M.	Gilles	<b>DUMOULIN</b>	PHYSIOLOGIE
M.	Dominique	<b>FELLMANN</b>	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
M.	Georges	<b>MANTION</b>	CHIRURGIE GÉNÉRALE
Mme	Christiane	<b>MOUGIN</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Bernard	<b>PARRATTE</b>	ANATOMIE
M.	Patrick	<b>PLESIAT</b>	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Daniel	<b>SECHTER</b>	PSYCHIATRIE D'ADULTES
Mme	Dominique	<b>VUITTON</b>	IMMUNOLOGIE

### MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	Clotilde	<b>AMIOT</b>	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
M.	Berardino	<b>DE BARI</b>	ONCOLOGIE-RADIOTHERAPIE
Mme	Anne-Pauline	<b>BELLANGER</b>	PARASITOLOGIE
M.	Matthieu	<b>BEREAU</b>	THERAPEUTIQUE
Mme	Sophie	<b>BOROT</b>	ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES
Mme	Malika	<b>BOUHADDI</b>	PHYSIOLOGIE
M.	Kévin	<b>BOUILLER</b>	MALADIES INFECTIEUSES
M.	Yann	<b>CHAUSSY</b>	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Alain	<b>COAQUETTE</b>	VIROLOGIE
Mme	Elsa	<b>CURTIT</b>	CANCÉROLOGIE
M.	Etienne	<b>DAGUINDAU</b>	HEMATOLOGIE

M.	Pierre	<b>DECAVEL</b>	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
M.	Maxime	<b>DESMARETS</b>	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMISE DE LA SANTE ET PREVENTION
Mme	Anne-Sophie	<b>GAUTHIER</b>	OPHTALMOLOGIE
M.	Zaher	<b>LAKKIS</b>	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
M.	Quentin	<b>LEPILLER</b>	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE, HYGIENE HOSPITALIERE
Mme	Elisabeth	<b>MEDEIROS</b>	NEUROLOGIE
M.	Nicolas	<b>MOTTET</b>	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
M	Patrice	<b>MURET</b>	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
M.	Fabien	<b>PELLETIER</b>	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
Mme	Isabelle	<b>PLUVY</b>	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE
Mme	Anaïs	<b>POTRON</b>	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
Mme	Lucie	<b>SALOMON DU MONT</b>	CHIRURGIE VASCULAIRE
M.	Antoine	<b>THIERY-VUILLEMIN</b>	CANCÉROLOGIE
M.	Frank	<b>VERHOEVEN</b>	RHUMATOLOGIE
Mme	Lauriane	<b>VULLIEZ COADY</b>	PEDO-PSYCHIATRIE

### ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M.	Régis	<b>AUBRY</b>	PR associé THÉRAPEUTIQUE
M.	Rémi	<b>BARDET</b>	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Francis	<b>BERTHIER</b>	PR associé ANESTHESIE-REANIMATION
Mme	Anne-Lise	<b>BOLOT</b>	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Benoit	<b>DINET</b>	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Edouard	<b>EUVRARD</b>	PR associé CHIRURGIE ORALE (ODONTOLOGIE)
M.	Chong Hun Stephano	<b>KIM</b>	PR associé ONCOLOGIE
Mme	Aurore	<b>LEBEAU-JEUNET</b>	PR ASSOCIE MEDECINE GENERALE
M.	Thierry	<b>LEPETZ</b>	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	José-Philippe	<b>MORENO</b>	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Jean-Michel	<b>PERROT</b>	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Thomas	<b>RODRIGUEZ</b>	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Esther	<b>SZWARC</b>	MCF associé SANTE AU TRAVAIL
Mme	Anne-Lise	<b>TREMEAU</b>	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE

---

## PHARMACIE

---

### PROFESSEURS

M.	Xavier	<b>BERTRAND</b>	MICROBIOLOGIE - INFECTIOLOGIE
Mme	Céline	<b>DEMOUGEOT</b>	PHARMACOLOGIE
Mme	Francine	<b>GARNACHE-OTTOU</b>	HÉMATOLOGIE
Mme	Corine	<b>GIRARD</b>	PHARMACOGNOSIE
M.	Yann	<b>GODET</b>	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	<b>GRENOUILLET</b>	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
M.	Yves	<b>GUILLAUME</b>	CHIMIE ANALYTIQUE
M.	Lhassane	<b>ISMAILI</b>	CHIMIE ORGANIQUE
M.	Samuel	<b>LIMAT</b>	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Frédéric	<b>LIRUSSI</b>	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
M.	Dominique	<b>MEILLET</b>	PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE
Mme	Virginie	<b>NERICH</b>	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Yann	<b>PELLEQUER</b>	PHARMACIE GALENIQUE
M.	Bernard	<b>REFOUVELET</b>	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
M.	Philippe	<b>SAAS</b>	IMMUNOLOGIE
Mme	Marie-Christine	<b>WORONOFF-LEMSI</b>	PHARMACIE CLINIQUE



## PROFESSEUR EMÉRITE

Mme Laurence **NICOD** BIOLOGIE CELLULAIRE

## MAITRES DE CONFÉRENCES

Mme	Aurélie	<b>BAGUET</b>	BIOCHIMIE
M.	Arnaud	<b>BEDUNEAU</b>	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Laurent	<b>BERMONT</b>	BIOCHIMIE
M.	Oleg	<b>BLAGOSKLONOV</b>	BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
Mme	Oxana	<b>BLAGOSKLONOV</b>	GÉNÉTIQUE
Mme	Céline	<b>BOUVIER-SLEKOVEC</b>	HYGIENE PREVENTION RISQUES INFECTIEUX
M.	Eric	<b>CAVALLI</b>	CHIMIE PHYSIQUE ET MINÉRALE
M.	Jean-Patrick	<b>DASPET</b>	BIOPHYSIQUE
Mme	Sylvie	<b>DEVAUX</b>	PHYSIOLOGIE
Mme	Jeanne	<b>GALAINÉ</b>	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
Mme	Isabelle	<b>LASCOMBE</b>	BIOCHIMIE / ISIFC
Mme	Carole	<b>MIGUET ALFONSI</b>	TOXICOLOGIE
M.	Johnny	<b>MORETTO</b>	PHYSIOLOGIE
M.	Frédéric	<b>MUYARD</b>	PHARMACOGNOSIE
M.	Marc	<b>PUDLO</b>	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
Mme	Nathalie	<b>RUDE</b>	BIOMATHÉMATIQUES ET BIostatISTIQUES
Mme	Perle	<b>TOTOSON</b>	PHARMACOLOGIE

## ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M	Lionel	<b>PAZART</b>	PAST PHARMACIE SCIENCES DU MEDICAMENT
Mme	Florence	<b>VAN LANDUYT</b>	PAST PHARMACIE CLINIQUE – OFFICINE

---

## PROFESSIONS DE SANTE

---

M.	Alain	<b>DEVEVEY</b>	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES LANGAGE- ORTHOPHONIE
M	Alexandre	<b>KUBICKI</b>	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES DE REEDUCATION ET DE READAPTATION - KINESITHERAPIE
MME	Geneviève	<b>MERELLE</b>	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Sophie	<b>SALTARELLI</b>	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Christine	<b>BRET-LEGRAND</b>	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Aline	<b>CHASSAGNE</b>	MAST SCIENCES INFIRMIERES
MME	Gaelle	<b>BLERVAQUE</b>	MAST ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE
MME	Julie	<b>LAPREVOTTE</b>	MAST ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE

---

## AUTRES ENSEIGNANTS

---

MME	Lise	<b>FIARDET</b>	PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS
MME	Vanessa	<b>MARTIN</b>	PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS
M.	Nicolas	<b>MICHAUD</b>	PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS
MME	Eleana	<b>SANCHEZ</b>	PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS

## Remerciements

### **A mon président de thèse,**

Monsieur Xavier BERTRAND, doyen de pharmacie et professeur de microbiologie-infectiologie au CHU de Besançon.

*Je tiens à vous exprimer mes remerciements les plus sincères, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse.*

### **A mon directeur de thèse,**

Monsieur Didier HOCQUET, professeur universitaire et praticien hospitalier en hygiène hospitalière au CHU de Besançon.

*Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en ayant accepté d'être mon directeur de thèse. Pour votre grande disponibilité, le temps que vous m'avez consacré, et pour vos précieux conseils qui m'ont aidé à me lancer dans ce travail conséquent. Ainsi que pour les relectures tout au long de mon travail, je vous adresse mes remerciements les plus sincères.*

### **Aux membres du jury,**

Docteur Marie KROEMER, maître de conférence universitaire et praticien hospitalier.

*Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à l'égard de mon travail et d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.*

### **Au Docteur Marlène THIEBAUD, pharmacien d'officine.**

*Je te remercie chaleureusement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je t'en suis très reconnaissante. Merci pour tout ce que tu m'as appris à la pharmacie et pour toutes les fois où tu as su me guider, m'épauler et me rassurer.*

*Un grand merci aussi à Estelle, qui m'a tout autant soutenue pendant ce long parcours. Sans vous, rien n'aurait été pareil.*

### **À la Pharmacie de Roche-Lez-Beaupré**

*A Monsieur LUGAND et à toute l'équipe de la pharmacie pour m'avoir accueillie dès ma seconde année. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée et pour votre gentillesse. Pour tout le savoir que vous m'avez transmis mais aussi pour les bons moments passés avec vous.*

### **À la Pharmacie des Tilleroyes**

*Aux titulaires et à l'équipe de la pharmacie, merci de m'avoir accueillie si chaleureusement. J'ai énormément appris à vos côtés.*

### **À ma famille,**

*Maman, merci mille fois pour ton indéfectible soutien tout au long de ma scolarité. Ces six longues années d'études, souvent vécues avec des peurs, des doutes et beaucoup de remises en question. Tu as toujours su me rassurer et m'épauler, sans me juger. Sans toi je ne serai pas arrivée ici. Je t'aime.*

*Papa, merci pour ta bienveillance et ton soutien tout au long de mes études. Tes précieux conseils et ton optimisme permanent m'ont facilité la vie. Je t'aime.*

*Merci aussi à toi mon grand frère, qui je sais, m'encourage et pense à moi.*

*Je suis heureuse de vous rendre fière.*

**À Damien,**

*Merci infiniment pour tout ce que tu m'apportes. Ton calme, ton écoute et ta bienveillance ont été de précieux atouts pour me permettre d'arriver au bout. Merci de n'avoir jamais cessé de croire en moi et pour tes encouragements qui me poussent toujours à me surpasser. Merci pour cette immense sérénité que tu me procures. Très bientôt, notre nouvelle vie commencera...*

*Je t'aime.*

**À mes meilleures amies, Manon, et Elodie**

*Mes amies de toujours et pour toujours, merci infiniment d'être toujours à mes côtés après tout ce temps. J'ai évolué à vos côtés et sans vous, la vie ne serait pas aussi belle. A nos futurs voyages, qui vont être magnifiques. Votre soutien a énormément contribué à la réussite de mes études et je vous en suis infiniment reconnaissante.*

**À Donatienne**

*Depuis le lycée nous avons tout partagé... Les joies, les peines, les difficultés, les surprises... Tu es une magnifique personne et je suis heureuse d'avoir traversé tout cela à tes côtés. Merci infiniment pour ton soutien. Nous pouvons le dire, c'est terminé...bonheur !! (et pour un coup, en même temps).*

**À mes ami(e)s et proches**

*Lisa, Nina, Géraldine, Cyrielle, Émilie, Marwin, sans vous cette longue route n'aurait pas été la même. Votre immense soutien a été très important pour moi et c'est pour cela que je vous remercie.*

**À mes amies de la fac**

*Ines, Margaux, Flavie, Victoria, Mélissa, Solène, à tous nos bons moments passés ensemble mais aussi à nos galères communes. Sans vous ces études n'auraient pas eu la même saveur. Longue vie à notre amitié ! Merci pour tout.*

**À Catherine et Eloi,**

*Merci pour tout ce que vous m'apportez. Pour votre énorme soutien et pour tous nos bons moments passés ensemble. Avec vous je me sens chez moi, merci pour cette deuxième famille que vous m'offrez.*

*Une pensée pour mes **grands-parents, Paulette et Michel**, qui me manquent chaque jour.*

*Je vous aime infiniment,*

*Cette thèse vous est dédiée.*

## **SERMENT DE GALIEN**

**« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».**



# **Interactions entre la flore digestive et les médicaments**



## Plan simplifié

PLAN SIMPLIFIE.....	1
TABLE DES ILLUSTRATIONS .....	3
LISTE DES ABREVIATIONS.....	5
INTRODUCTION .....	7
I. LE MICROBIOTE INTESTINAL.....	9
II. PHARMACOMICROBIOMIQUE.....	39
III. MODULATION DU MICROBIOTE INTESTINAL. ....	67
CONCLUSION .....	75
ANNEXES .....	77
BIBLIOGRAPHIE.....	81





# Table des illustrations

## - Figures :

FIGURE 1 : TAXONOMIE DU VIVANT.....	11
FIGURE 2 : PRINCIPAUX PHyla (PROTEOBACTERIA, BACTEROIDETES, ACTINOBACTERIA, FIRMICUTES) ET GENRES TYPiQUES DU MICROBIOME INTESTINAL HUMAIN. ....	13
FIGURE 3 : ABONDANCE DES GENRES BACTERIENS SELON L'ENTEROTYPE. ....	14
FIGURE 4 : BIOGEOGRAPHIE ET TAXONOMIE DES DIFFERENTES ESPECES DANS LE TUBE DIGESTIF. ....	15
FIGURE 5 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE L'ORGANISATION DU MUCUS DANS LES DIFFERENTS SEGMENTS INTESTINAUX.....	17
FIGURE 6 : COMPOSITION DU MICROBIOTE FECAL AU NIVEAU DES PHYLUM CHEZ L'ADULTE JEUNE ET LE SUJET AGE. ....	20
FIGURE 7 : DEGRADATION DES POLYOSIDES EN FRAGMENTS PLUS PETITS : MONO-OLIGOSIDES PAR CERTAINES BACTERIES. ....	21
FIGURE 8 : REPRESENTATION GRAPHIQUE DES COMPOSITIONS DE LA FLORE BACTERIENNE EN FONCTION DU MODE DE VIE. ....	29
FIGURE 9 : ÉTUDE DU RETABLISSEMENT DE LA RICHESSE ET DE LA DIVERSITE DE LA FLORE MICROBIENNE APRES UN TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE A LARGE SPECTRE CHEZ 12 SUJETS.....	30
FIGURE 10 : CHANGEMENTS TAXONOMIQUES SPECIFIQUES APRES LE TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE .....	32
FIGURE 11 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DE LA REPOSE AU TRAITEMENT ANTI-PD1 EN FONCTION DE LA DIVERSITE DU MICROBIOTE. ....	34
FIGURE 12 : SCHEMA REPRESENTANT LA SURVIE SANS PROGRESSION (%) EN FONCTION DE LA DIVERSITE DU MICROBIOTE FECAL (HORIZONTALE : SCORES DE DIVERSITE ALPHA) .....	35
FIGURE 13 : SCHEMA REPRESENTANT LES EXPERIENCES DE TRANSPLANTATION DU MICROBIOME FECAL (TMF) CHEZ DES SOURIS AXENIQUES .....	35
FIGURE 14 : GRAPHIQUE REPRESENTANT LA TAILLE TUMORALE EN FONCTION DE LA SOURCE DE LA TMF (PATIENTS R OU PATIENTS NR) .....	36
FIGURE 15 : REPRESENTATION GRAPHIQUE DE LA SURVIE SANS PROGRESSION (SSP) ET DE LA SURVIE GLOBALE (SG) CHEZ DES PATIENTS AYANT UN CPNPC.....	37
FIGURE 16 : REPRESENTATION GRAPHIQUE DE LA SURVIE SANS PROGRESSION (SSP) ET DE LA SURVIE GLOBALE (SG) CHEZ DES PATIENTS AYANT UN CCR. ....	37
FIGURE 17 : REACTIONS DE METABOLISATION DU MEDICAMENT PAR L'HOTE VS PAR LES BACTERIES INTESTINALES. ....	40
FIGURE 18 : METABOLISATION DE LA DIGOXINE EN DIHYDRODIGOXINE PAR EGGERTHELLA LENTA. ....	41

FIGURE 19 : MOLECULE DE SULFASALAZINE .....	42
FIGURE 20 : CLIVAGE DE LA LIAISON AZOÏQUE PAR DES AZOREDUCTASES BACTERIENNES.....	42
FIGURE 21 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU METABOLISME PAR LA TYROSINE DECARBOXYLASE DE LA L-TYROSINE ET DE LA LEVODOPA EN TYRAMINE ET DOPAMINE (RESPECTIVEMENT). ....	44
FIGURE 22 : GRAPHIQUES REPRESENTANT LES CONCENTRATIONS LUMINALES DE DOPAMINE ET DE LEVODOPA EN FONCTION DE L'ABONDANCE DE GENE CODANT LA TYROSINE DECARBOXYLASE. ....	44
FIGURE 23 : GRAPHIQUE REPRESENTANT LA PHARMACOCINETIQUE DE L'AMI CHEZ LE RAT AVEC CO-ADMINISTRATION DU PROBIOTIQUE E. COLI NISSLE OU SANS (SALINE SOLUTION).....	47
FIGURE 24 : SCHEMA REPRESENTANT LE MECANISME D'ACTION DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS. ....	49
FIGURE 25 : SCHEMA REPRESENTANT LE MECANISME D'ACTION DES STATINES. ....	54

## - Tableaux :

TABLEAU 1 : COMPOSITION ET FREQUENCE BACTERIENNE DU LAIT MATERNEL .....	27
TABLEAU 2 : TABLEAU REPRESENTANT LES DIFFERENTES SOUCHES BACTERIENNES QUE LES DIFFERENTES STATINES INHIBENT IN VITRO.....	56
TABLEAU 3 : TABLEAU NON EXHAUSTIF QUI RESUME LES DIFFERENTES ESPECES DONT LES BENEFICES DANS LA PATHOLOGIE CONCERNEE ONT ETE PROUVEES. ....	70

## Liste des abréviations

AC : Acide cholique

ACDC : Acide chénodésoxycholique

AFMT :  $\alpha$ -fluorométhyltyrosine

ADN : Acide désoxyribonucléique

AGCC : Acide gras à chaîne courte

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMP : Peptides antimicrobiens

ARNr : Acide ribonucléique ribosomal

ATB : Antibiotique

CCR : Carcinome rénal

COX : Cyclo-oxygénase

CPNPC : Cancer des poumons non à petites cellules

DA : Dopamine

IPP : Inhibiteur de la pompe à proton

L-DOPA : Lévodopa

MICI : Maladies intestinales chroniques de l'intestin

MP : Maladie de Parkinson

MTE : Marge thérapeutique étroite

NA : Noradrénaline

OTU : Unités taxonomiques opérationnelles

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

5HT : Sérotonine

SNC : Système nerveux central

TDC : Tyrosine décarboxylase



## Introduction

Le corps humain est peuplé de micro-organismes vivants non pathogènes : parasites, virus, levures et espèces bactériennes. Bien qu'il existe plusieurs sites de colonisation : la peau, l'appareil uro-génital, la bouche..., c'est dans le microbiote de l'intestin que se trouve la plus grande densité de microorganismes. Les connaissances étaient auparavant limitées par les méthodes d'études. Cependant, les avancées technologiques actuelles permettent d'ouvrir la porte de ce monde jusqu'alors méconnu. Désormais, son rôle est largement reconnu dans des fonctions physiologiques et métaboliques. L'interrelation hôte-microbiome est considérée comme une symbiose mutualiste, le corps humain fournit la subsistance et un environnement physique adéquat aux populations microbiennes, tandis que les espèces bactériennes remplissent des fonctions essentielles, telles que l'aide au développement du système immunitaire et la défense contre les infections entériques. Ces éléments font de lui un véritable organe à part entière qui attise la curiosité de nombreux chercheurs. En effet, les recherches autour du microbiote intestinal sont un plein essor.

Les données actuelles établissent des liens entre le microbiote intestinal et diverses pathologies, telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, l'obésité, ainsi que certaines pathologies inflammatoires. De nombreuses données rapportent également le rôle du microbiote intestinal dans l'influence de réponses pharmacologiques à certains traitements. D'ailleurs, l'impact des antibiotiques sur la flore digestive est établi depuis longtemps. Cependant, depuis quelques années, les médicaments non antibiotiques semblent engendrer eux aussi, des conséquences sur la diversité de la flore, c'est ce que nous allons voir dans cette thèse.

L'objectif de ce travail est de résumer les données actuelles existantes sur les interactions bidirectionnelles entre le microbiote intestinale et les médicaments non antibiotiques.

Dans une première partie nous aborderons le microbiote intestinal de manière générale : définition, composition, et enfin les rôles du microbiote. Ensuite nous verrons la façon dont les espèces bactériennes intestinales modifient la pharmacocinétique des médicaments puis, comment les médicaments non antibiotiques modifient la flore. Enfin, dans une dernière partie, nous discuterons des nouvelles thérapeutiques à l'avenir prometteur, pouvant moduler cet écosystème. Ces données sont en perpétuelle évolution, ce travail devra alors faire l'objet de mises à jour régulières.



## I. Le microbiote intestinal

### 1.1. Définition

Le microbiote intestinal, plus couramment appelée flore digestive représente l'ensemble des micro-organismes non pathogènes tels que les espèces bactériennes, les parasites, les virus ainsi que les champignons présents dans le tube digestif. Les connaissances actuelles ont permis d'estimer à plus de  $10^{14}$  le nombre de micro-organismes habitant le tube digestif, ce qui équivaut au nombre de cellules humaines (1).

### 1.2. Différentes méthodes d'étude du microbiote intestinale

On estime qu'au moins 70% des espèces bactériennes du corps humain n'ont pas encore été cultivés (2), c'est ce qui rend son étude particulièrement complexe. En effet, ces micro-organismes évoluent pour la plupart dans un milieu pauvre en oxygène, et exigent donc des méthodes de culture adéquates (conditions anaérobies), ceci est difficilement réalisable dans des conditions de routine et nécessite un équipement spécifique. C'est pour cette raison que d'autres techniques, indépendantes de la culture, ont été développées.

### 1.3. Techniques

#### 1.3.1. Par culture

Le microbiote humain a été décrit pour la première fois grâce à la méthode des cultures (3). Il s'agit d'une technique *in vitro* qui consiste à cultiver sur des milieux de culture usuels des espèces bactériennes provenant d'un échantillon de selles. Elle permet d'isoler et d'identifier les souches bactériennes. Cependant, toutes les espèces bactériennes ne sont pas cultivables en utilisant les méthodes conventionnelles pratiquées dans les laboratoires de microbiologie. On estime que seulement 10% à 30% (2) le sont, cette approche est donc limitée.

#### 1.3.2. Par culturomique

La culturomique est une innovation majeure, qui permet de cultiver et **d'identifier les** espèces bactériennes **encore inconnues qui habitent l'intestin humain**. Elle s'opère par de multiples conditions de culture, associées à une identification rapide des espèces bactériennes par métagénomique (Partie 1.3.4). Contrairement à la culture classique, la diversification des



milieux et conditions de culture dans cette approche permet de favoriser la croissance des espèces bactériennes fastidieuses. Cette évolution a rendu possible l'étude de centaines de nouveaux micro-organismes, appartenant notamment à des flores minoritaires (4).

Lagier et al. (5) ont défini 70 conditions de cultures optimales permettant d'isoler 1 057 espèces bactériennes, dont 247 nouvellement découvertes dans l'intestin humain (soit près de 80 % des espèces bactériennes présentes dans le microbiote intestinal). Au total, la culturomique permet d'accroître de 50% (5) le nombre d'espèces isolées de l'intestin humain. Cependant, cette approche demande beaucoup de ressources et ne peut pas être appliquée facilement à un grand nombre d'échantillons.

### **1.3.3. Par approche ribosomale : profilage 16S**

Les espèces bactériennes possèdent un ribosome qui permet la synthèse de protéines. L'ARN ribosomique (ARNr) 16S est une sous-unité du ribosome qui est présente en grande quantité et dont la fonction a été conservée au cours du temps. L'ARNr 16s est constitué de différentes régions ; des régions communes à l'ensemble des espèces bactériennes, des régions variables (identiques pour les espèces d'un même groupe bactérien) et des régions hypervariables (propres à une espèce).

Cette approche repose sur une réaction de polymérisation en chaîne (PCR) qui a pour but de copier les gènes codant pour l'ARNr, suivi d'un séquençage d'acide désoxyribonucléique (ADN) codant pour cet ARNr 16s. Seule une portion de l'ADN est utilisée dans cette technique, celle qui code l'ARNr 16s. Une fois ces deux étapes réalisées, les séquences obtenues sont comparées aux bases de données disponibles (GenBank, Microseq 500, Data Bank Japan DBJ, European Molecular Biology Laboratory EMBL) (6). Des unités taxonomiques opérationnelles (OTU) sont obtenues pour les séquences ayant une similarité supérieure à 97%-98% (7). La précision ainsi que la rapidité de cette technique permettent **d'identifier des souches qui étaient difficilement identifiables** par les méthodes de culture conventionnelles ou lorsque les espèces bactériennes sont mortes. En somme, l'approche ribosomale permet l'identification des OTU majoritaires du microbiote, cependant elle n'est pas très sensible car elle ne permet pas de déterminer leurs fonctionnalités (8).

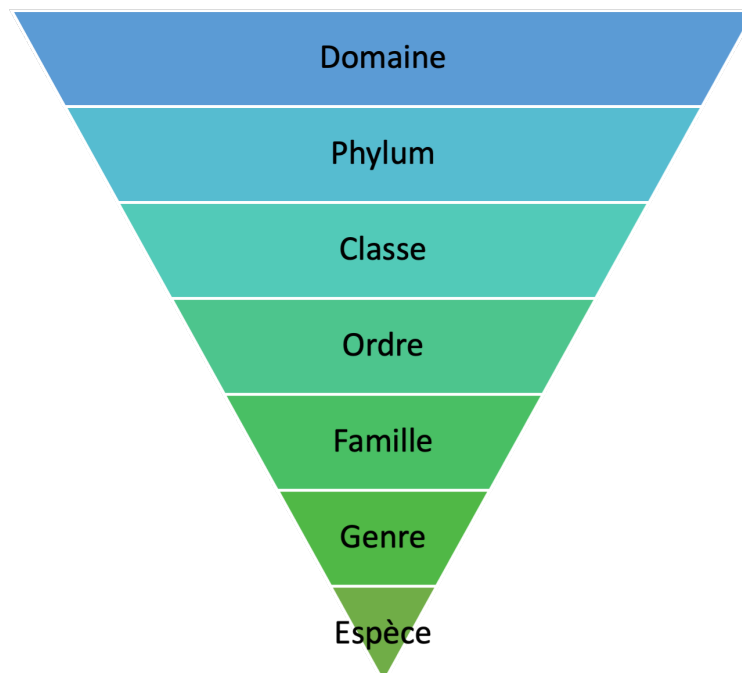
### 1.3.4. Par métagénomique

La métagénomique constitue un deuxième niveau d'innovation grâce au séquençage de tous les gènes du microbiote, issu d'un échantillon (ici, des selles) (8). Contrairement à la méthode précédente qui n'utilise qu'une petite partie du gène codant pour l'ARNr, la métagénomique analyse entièrement l'ADN ce qui rend possible **la mise en évidence des fonctionnalités bactériennes** (2). Malgré cette technique révolutionnaire, beaucoup de séquences n'ont pas été attribuées à un microorganisme connu (5).

## 1.4. Composition

### 1.4.1. Taxonomie

La taxonomie a été inventée par Carolus Linnaeus en 1735, elle permet de classer les organismes selon leurs caractères communs (9,10).



**Figure 1 : Taxonomie du vivant**

Classification des êtres vivants selon une hiérarchie représentée par des groupes, qui sont de plus en plus précis (10)

### 1.4.2. Phyla majoritaires

Le microbiote intestinal est dominé par les espèces bactériennes anaérobies. Sa composition est propre à chaque individu, néanmoins, quatre embranchements prédominent (Figure 2) : les *Firmicutes*, les *Bacteroidetes*, les *Actinomycetes* ainsi que les *Proteobacteria*. Les *Firmicutes* et les *Bacteroidetes* représentent à eux seuls, 90 % du microbiote (11).

#### 1.4.2.1. Firmicutes

Le *phylum* Firmicutes est composé de plus de 200 genres différents. Ce sont pour la plupart, des espèces bactériennes à Gram positif, anaérobies qui comprennent deux groupes (7).

- **Clostridium cluster XIVa** : les genres qui le composent sont : *Clostridium* (95 %), *Eubacterium*, *Ruminococcus* (10).
- **Clostridium cluster IV** : auquel appartiennent les genres suivants : *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus flavefaciens*.

#### 1.4.2.2. Bacteroidetes

Le *phylum* des *Bacteroidetes* est dominé par un ensemble d'espèces bactériennes à Gram négatif. *Bacteroidetes*, *Prevotella*, *Parabacteroides* et *Bacteroides* sont les genres les plus retrouvés dans cet embranchement et ils ont en commun la grande capacité à digérer les glucides complexes (11).

#### 1.4.2.3. Actinomycetes

Les actinobactéries sont des organismes à Gram positif. Cet embranchement est moins abondant et est principalement représenté par le genre *Bifidobacterium*, bien connu comme organisme probiotique (11,12).

#### 1.4.2.4. Proteobacteria

Les protéobactéries représentent un groupe important et diversifié d'espèces bactériennes à Gram négatif et dont certaines sont pathogènes. Cependant, et comme le *phylum* des *Actinomycetes*, il ne fait pas partie des embranchements les plus abondants. Les *Gammaproteobacteria*, dont *Escherichia coli* et les espèces *Klebsiella* ou *Bilophila* en font partie (11).

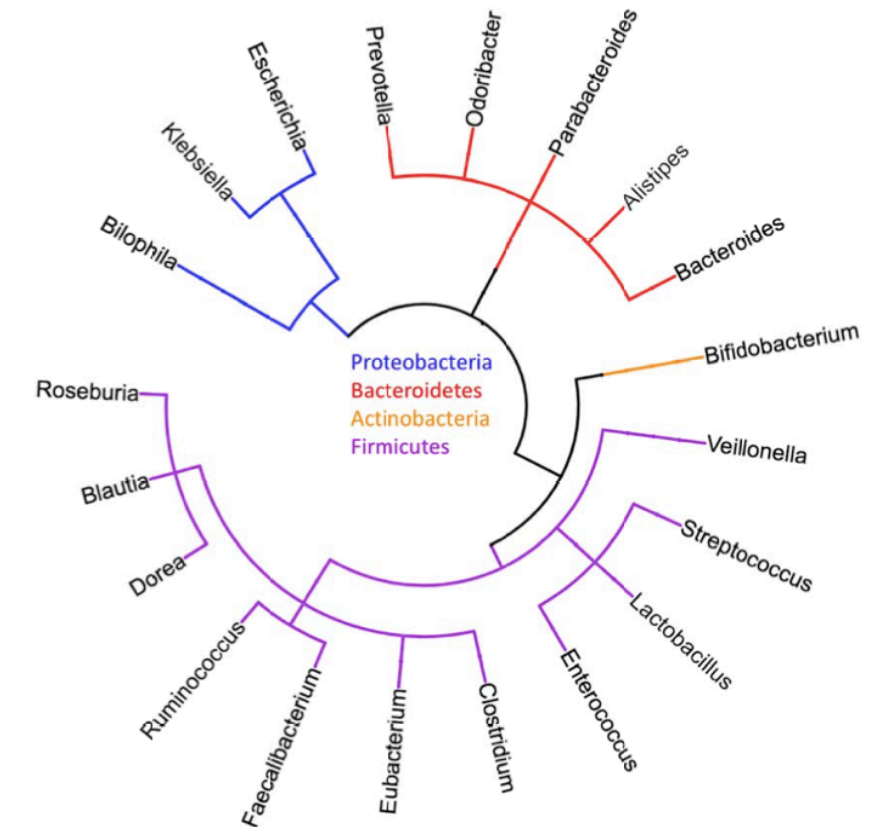


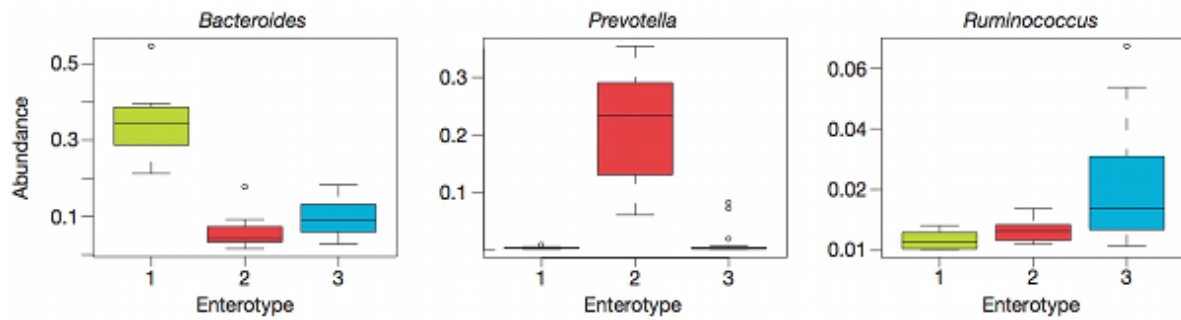
Figure 2 : Principaux phyla (*Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Firmicutes*) et genres typiques du microbiome intestinal humain (11).

### 1.4.3. Entérotypes

Le microbiote intestinal de chaque individu est spécifiquement caractérisé par des groupes d'espèces bactériennes appelés entérotypes. Arumugam et *al.* ont effectué une étude à partir de 39 échantillons de selles provenant de six nationalités (13). Les échantillons formaient trois grappes distinctes que les auteurs ont désignées par le terme d'entérotype. Chacun de ces trois entérotypes est identifiable par la variation des niveaux de l'un des trois genres :

*Bacteroides* (entérotype 1), *Prevotella* (entérotype 2) et *Ruminococcus* (entérotype 3).

Chaque entérotype abrite différents genres d'espèces bactériennes, spécifiquement regroupés par fonctions (Figure 3).



**Figure 3 : Abondance des genres bactériens selon l'entérotipe.**

Existence de trois entérotypes dont le premier est dominé par des *Bacteroides* (vert), le second est dominé par *Prevotella* (rouge) et le troisième est dominé par *Ruminococcus* (bleu) (13).

#### 1.4.3.1. Entérotipe 1

Les espèces bactériennes appartenant à l'entérotipe 1 sont majoritairement du genre *Bacteroides* et *Parabacteroides*. Ces espèces bactériennes sont majoritairement saccharolytiques, c'est-à-dire qu'elles génèrent de l'énergie en métabolisant des glucides complexes (14).

#### 1.4.3.2. Entérotipe 2

Le second entérotipe est enrichi en espèces bactériennes des genre *Prevotella* et *Desulfovibrio*, qui se comportent principalement comme des dégradeurs des glycoprotéines de la mucine qui tapissent la couche muqueuse de l'intestin (13).

#### 1.4.3.3. Entérotipe 3

Le troisième entérotipe est le plus fréquemment rencontré. Il est composé en grande partie par le genre *Ruminococcus*, enrichi en espèces capables de dégrader la mucine et d'assurer le transport membranaire des sucres. L'espèce *Akkermansia* fait également partie de cet entérotipe, elle aussi connue pour dégrader la mucine (13).

Arumugam et al. ont également montré que des propriétés propres à chaque individu humain telles que le sexe, l'âge, l'origine géographique ou l'indice de masse corporelle ne permettent pas de déterminer un entérotipe. Un individu est constitué principalement d'un entérotipe, mais son microbiote pourra répondre à différents entérotypes au cours de la vie, variant en fonction du mode de vie, de l'alimentation, de l'âge ou encore des traitements antibiotiques (ATB).

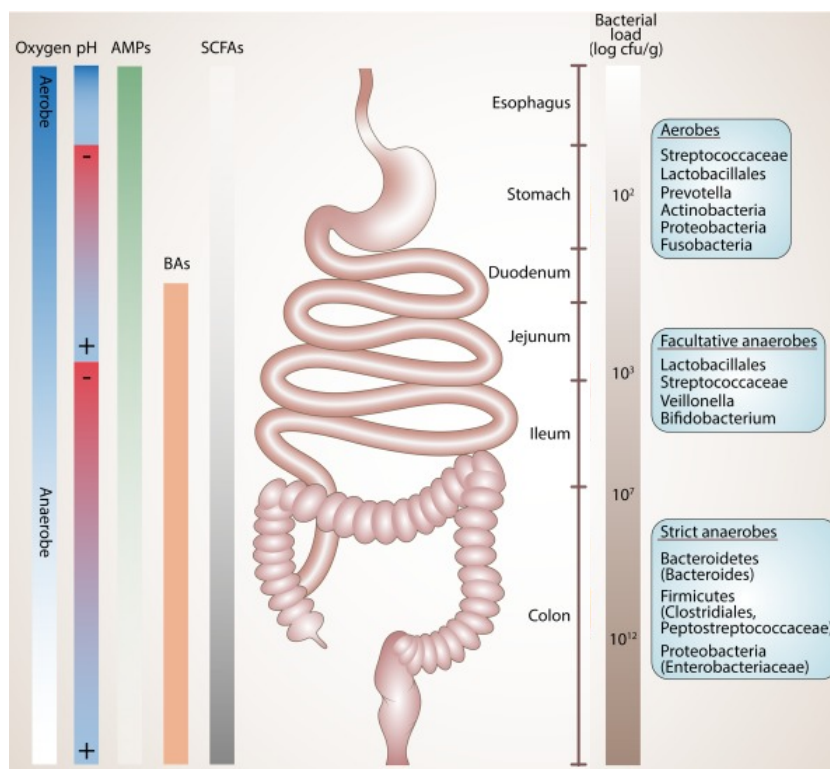
## 1.5. Biogéographie

La répartition bactérienne dans le tube digestif peut être décrite selon deux axes différents. L'axe longitudinal, qui décrit la densité microbienne de la bouche à l'anus ainsi que l'axe transversal, qui prend en considération les couches de mucus et permet une description de la répartition bactérienne de la lumière à la muqueuse digestive.

Les apports extérieurs (par la cavité buccale et l'alimentation principalement), peuvent perturber l'homéostasie bactérienne. Cependant, dans des conditions physiologiques, la répartition microbienne est relativement stable dans chaque segment du tube digestif.

### 1.5.1. Répartition longitudinale

La répartition du microbiome intestinal le long du tube digestif varie en fonction de paramètres biochimiques comme le pH, le gradient en oxygène, la vitesse de transit ainsi que les concentrations de peptides antimicrobiens (AMP) (15).



**Figure 4 : Biogéographie et taxonomie des différentes espèces dans le tube digestif.**

À gauche : facteurs déterminant la composition du microbiome spécifique du segment intestinal, tels que le gradient en oxygène, le pH, les acides biliaires (BAs), les peptides antimicrobiens (AMPs) et la concentration en acides gras à chaîne courte (SCFAs).

Au milieu : représentation schématique du tube digestif.

A droite : charge bactérienne et compositions taxonomiques typiques des différents segments intestinaux (16).

### → Estomac

Son pH est très faible, son environnement est oxygéné et sa motilité est importante. On retrouve dans ce segment une concentration importante de molécules dégradant certains groupes bactériens. Il s'agit notamment des lysozymes salivaires, ainsi que des peptides antimicrobiens (AMP) sécrétés par l'épithélium de l'estomac. Ces conditions limitent la colonisation microbienne ( $10^2$  UFC<sup>1</sup>/g) aux espèces bactériennes des genres *Lactobacillus* et *Streptococcus* du fait de leur résistance aux pH faibles et à l'aérobiose (16,17).

### → Intestin grêle

Dans cet environnement, la vitesse de transit accroît et les premières étapes de métabolisation s'y déroulent. On retrouve notamment la métabolisation des sucres simples et des acides aminés. Le gradient en oxygène diminue progressivement pour laisser place à des espèces anaérobies facultatives telles que les *Proteobacteries* et *Lactobacillales* ( $10^3$  UFC/g) (15,16). Des AMP sont là aussi sécrétés par les cellules de Paneth qui sont localisées dans les cryptes<sup>2</sup> intestinales (18). On retrouve par exemple les  $\alpha$ -défensines, les lectines de type C, le lysozyme et la phospholipase A2 (16).

### → Gros intestin

Dans ce segment, le transit est plus lent afin de poursuivre le processus de métabolisation. Sachant que le gradient en oxygène diminue encore et tend vers un environnement anaérobie dans le côlon distal, les espèces anaérobies strictes et saccharolytiques comme *Bacteroidales* et *Clostridiales* prédominent (15). Ces conditions sont responsables de la fermentation des polysaccharides complexes qui proviennent des matières végétales non digérées (fibres).

C'est dans le gros intestin que la colonisation bactérienne est la plus forte ( $10^7$  UFC/g à  $10^{12}$  UFC/g) (16).

Ici, ce sont les entérocytes qui sécrètent des AMP. Il est important de préciser que ce ne sont pas toujours les mêmes molécules qui sont sécrétées, en effet on retrouve les  $\beta$ -défensines et les lectines de type C mais également d'autres molécules comme les cathelicidines, les

---

<sup>1</sup> UFC : Unité formant une colonie : Unité permettant de dénombrer les bactéries vivantes.

<sup>2</sup> Crypte : Invagination de la paroi intestinale.

galectines et la lipocaline. Elles conservent toutes le même rôle : dégrader certains groupes bactériens (16).

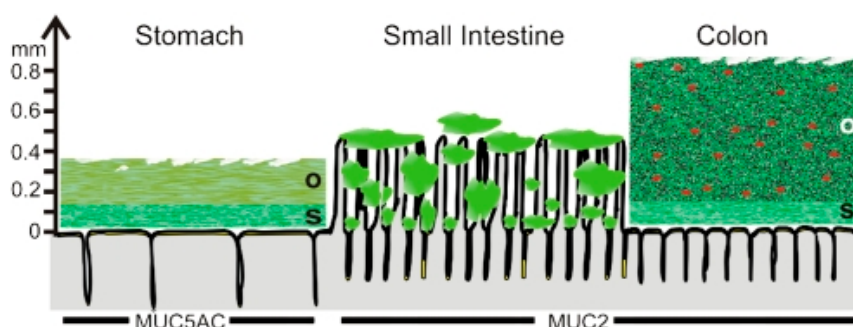
### 1.5.2. Répartition transversale

L'organisation transversale du microbiote est régie par la couche de mucus qui tapisse le système digestif et sépare la lumière de la muqueuse intestinale. Cette couche de mucus est principalement constituée par des glycoprotéines, les mucines, qui se polymérisent en une maille protectrice.

Il existe en principe deux types d'organisation du mucus dans le tractus gastro-intestinal ; une monocouche ou une bicouche (16) (Figure 5).

Les études de Atuma et al. (19) ont montré des différences structurelles entre l'estomac, l'intestin grêle et le colon. En effet, l'intestin grêle possède une seule couche de mucus qui est labile, contrairement à l'estomac et au colon qui en contiennent deux.

Ces deux couches sont nettement différenciables car l'une est dite « lâche » donc pénétrable, et de ce fait, riche en espèces bactériennes, c'est la couche externe (19). L'autre est « fermement attachée » à l'épithélium, ce qui la rend quasiment imperméable. En plus de ses caractéristiques physiques, le mucus contient des effecteurs du système immunitaire inné et adaptatif qui font de lui une véritable barrière biochimique, afin d'être prêt à répondre en cas d'attaque d'un corps étranger (16,20).



**Figure 5 : Représentation schématique de l'organisation du mucus dans les différents segments intestinaux**

Les points rouges dans la couche de mucus externe du côlon illustrent des espèces bactériennes. Les gènes codant pour les mucines gélifiantes (en vert) sont indiqués par leur nom : o, couche de mucus externe lâche ; s, couche de mucus interne fermement fixée. L'intestin grêle ne possède qu'une seule couche de mucus discontinue, contrairement à l'estomac et au colon qui en contiennent deux (20).



Dans cet axe transversal, il existe également un gradient de pH car le gel formé par le mucus permet de maintenir la lumière de l'estomac acide, contrairement à la muqueuse qui sera presque neutre (19).

C'est grâce à cette barrière que les espèces bactériennes du microbiote peuvent cohabiter avec l'hôte sans déclencher de réponse inflammatoire (20,21).

Malgré l'imperméabilité de ces deux couches, il n'est pas exclu que certaines espèces bactériennes commensales dégradent le mucus et atteignent les zones internes comme *Akkermensia muciniphila*. Cela peut aussi être le cas pour des agents pathogènes comme *Helicobacter pylori* dans l'estomac (majoritairement responsable des ulcères gastroduodénaux), *Escherichia coli* entéropathogène, *Salmonella*, *Yersinia* et *Campylobacter* dans le côlon (16).

## **1.6. Implantation**

La période de colonisation bactérienne est une étape critique au début de la vie, car elle est décisive pour le développement physiologique et immunologique du nouveau-né (22). On parle de « fenêtre critique » qui considère que les 1000 premiers jours sont cruciaux pour le développement du système immunitaire (23).

### **1.6.1. Nouveau-né**

Depuis de nombreuses années, la stérilité du fœtus, appelé communément « paradigme de l'utérus stérile » ou le transfert du microbiome *in utero* font l'objet d'importants débats scientifiques (22,24).

Traditionnellement, la balance penche davantage vers la théorie du fœtus stérile qui se colonise lors de sa venue au monde. Cependant, de nouvelles données montrant que le fœtus baigne dans un environnement non stérile (22) bouleversent ces résultats.

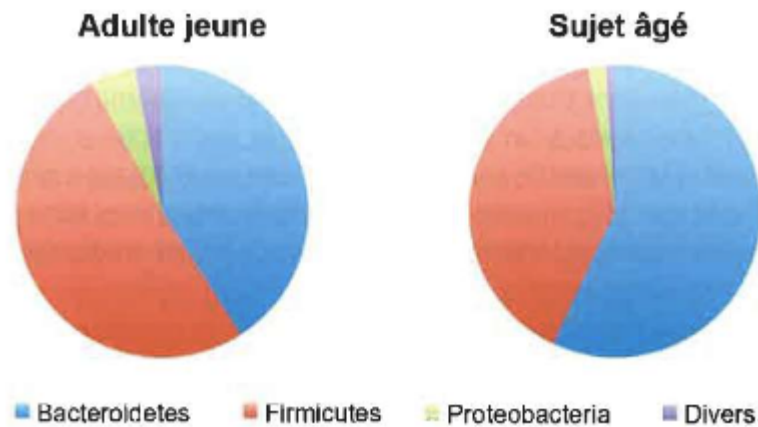
Chez le nouveau-né à terme, ce sont les espèces bactériennes aéro-anaérobies facultatives qui s'implantent en premier : Staphylocoques, Entérocoques, Entérobactéries. Consommatrices d'oxygène, elles vont diminuer sa concentration et permettront l'implantation des espèces anaérobies strictes telles que des Bifidobactéries, des Bactéroïdes

ainsi que des Clostridies (7). Ces espèces bactériennes sont acquises majoritairement par transmission de la flore fécale (Entérobactéries, Bifidobactéries) et en moindre mesure par la flore vaginale. Du fait de l'aspect rapide et brutal de l'exposition aux micro-organismes, le tractus digestif du nouveau-né n'a pas la capacité d'absorber toute la flore rencontrée (25).

### 1.6.2. Évolution avec l'âge

Au début de sa vie, le microbiote du nourrisson est soumis à un grand nombre de variabilités interindividuelles selon de multiples facteurs : l'âge gestationnel, le mode de naissance, l'alimentation et l'environnement familial (Partie 1.8). C'est en général vers l'âge de 3 ans que la composition bactérienne se stabilise et tend à se rapprocher de celle des adultes (24). Bien qu'à l'âge adulte, la composition du microbiote intestinal soit relativement stable, elle est toujours susceptible d'être perturbée par les événements de la vie ; stress physiologique, pathologique ou encore changements hormonaux : puberté, grossesse, ménopause (7).

C'est en vieillissant, à partir de 65 ans, qu'une perte globale de diversité et de stabilité du microbiote intestinal, associées à un degré élevé de variabilité interindividuelle apparaît. En 2007, le consortium Irlandais ELDERMET a été créé pour étudier le rôle du microbiote intestinal chez les sujets âgés irlandais. Claesson et al. (26) ont caractérisé le microbiote fécal de 161 sujets âgés (65 ans et plus) et de neuf sujets témoins plus jeunes afin d'évaluer les conséquences du vieillissement sur le microbiote intestinal. Les résultats ont montré une modification du rapport *Firmicutes/Bacteroidetes* avec une augmentation de la proportion de *Bacteroidetes* et une diminution des *Firmicutes* chez les personnes âgées, contrairement aux sujets plus jeunes (Figure 6).



**Figure 6 : Composition du microbiote fécal au niveau des phylum chez l'adulte jeune et le sujet âgé.**

Sujets âgés (187 sujets de 65 ans et plus) : d'avantage de *Bacteroidetes* et moins de *Firmicutes* contrairement aux adultes jeunes (neuf sujets de 28 à 46 ans) (7,26).

Ces modifications sont responsables d'une augmentation des espèces bactériennes pro-inflammatoire résiduelles qui pourraient expliquer l'immunosénescence du sujet âgé. On retrouve aussi une plus grande fragilité, en lien avec la modification de son microbiote intestinal (27).

Ce phénomène peut être expliqué par de nombreuses raisons, notamment par la modification de la qualité de vie du sujet âgé. En effet, une personne vivant dans un domicile personnel ou en maison de retraite ne sera pas exposée aux mêmes conditions environnementales (fréquentation, exposition à des souches différentes de celles qui lui sont propres). On retrouve également des problèmes de dentition, de goût ou encore de digestion, qui peuvent affecter les choix alimentaires et entraîner (ou aggraver) une malnutrition. La polymédication qui est fréquente chez ces personnes influence aussi la composition microbienne. En outre, tous ces facteurs, dont la liste n'est pas exhaustive, contribuent aux modifications du microbiote (28).

### 1.7. Fonctions

L'hôte et son microbiote intestinal s'imbriquent totalement et partagent une relation symbiotique. En effet, l'hôte apporte l'environnement et les conditions favorables à la survie et au développement des espèces bactériennes commensales. En contrepartie, le microbiote intestinal exerce un grand nombre de fonctions qui rendent service à son hôte comme la protection de son système digestif, la métabolisation de ce qu'il mange ou encore, une défense immunitaire contre les agresseurs extérieurs. Cependant, malgré la symbiose qui les

unit, il n'est pas exclu que certains métabolites issus de ces réactions soient néfastes pour l'individu humain (14).

### 1.7.1. Métabolisme

#### 1.7.1.1. Macronutriments

Par définition, les macronutriments sont les éléments que l'organisme utilise le plus (29). Ils sont constitués de trois groupes, représentés par : les protéines, les glucides ainsi que les lipides.

##### 1.7.1.1.1. Glucides

Les fibres alimentaires (polyosides) contenues dans les céréales, les fruits ainsi que les légumes, sont la principale source de glucides disponibles au niveau du colon (30). En période post-prandiale, certains de ces nutriments ne sont pas digérés dans la partie supérieure du système digestif en raison de leur complexité structurelle. Ils se retrouvent alors dans le côlon, là où la masse microbienne est la plus riche.

En effet, l'hôte ne possède pas les enzymes qui sont capables de dégrader les structures moléculaires complexes, c'est pour cette raison que les espèces bactériennes interviennent. Le métabolisme de l'hôte est donc profondément lié à celui du microbiote intestinal. En effet, les humains dépendent d'espèces bactériennes symbiotiques pour extraire la totalité des nutriments de leur alimentation au-delà de ce qu'ils peuvent digérer (31).

Dans un premier temps, grâce aux espèces bactériennes du genre *Bacteroides* (*B. thetaiotaomicron*), *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium* et *Prevotella* qui ont des propriétés fibrolytiques (7), les polyosides sont dégradés en plus petits fragments tels que des oses ou des oligosides (Figure 7).

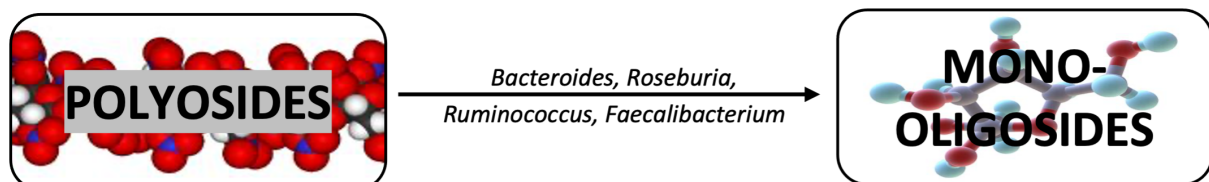


Figure 7 : Dégradation des polyosides en fragments plus petits : mono-oligosides par certaines espèces bactériennes.

Ensuite, les mono-oligosides doivent être fermentés afin d'en extraire des métabolites qui seront nécessaires au bon fonctionnement du corps humain (Annexe 1).

Grâce à leurs enzymes à activité glucidique, les espèces bactériennes coliques fermentent les glucides complexes. Elles génèrent alors des métabolites tels que des acides gras à chaînes courtes (AGCC) ou encore des gaz (hydrogène, dioxyde de carbone, méthane) (30).

Il existe trois principaux AGCC : le butyrate, le propionate et l'acétate.

#### **1.7.1.1.2. Acides gras à chaîne courte**

- Le butyrate :

Il provient principalement des espèces bactériennes *Firmicutes*, notamment *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia spp* et *Eubacterium rectale* (32). Il s'agit de l'AGCC le plus utilisé comme source d'énergie par les colonocytes de la muqueuse intestinale. Des études ont prouvé que le butyrate pouvait non seulement renforcer la fonction de défense intestinale et atténuer efficacement le stress oxydatif, mais qu'il avait également des propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires potentielles dans l'intestin (33).

- Le propionate :

Il est synthétisé par les espèces bactériennes de la famille des *Bacteroidetes* (espèce *Bacteroides*, *Prevotella*). Il est ensuite transféré vers le foie où il exerce un rôle important dans le métabolisme lipidique, régule la gluconéogenèse ainsi que la libération d'hormones de la satiété (34).

- L'acétate :

C'est l'AGCC le plus abondant. Il est produit par les espèces bactériennes dominantes de la flore digestive telles que *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Eubacterium*. Grâce à son transfert dans les tissus périphériques, il sert de précurseur pour le cholestérol, il est impliqué dans la lipogenèse et peut jouer un rôle dans la régulation centrale de l'appétit (34).

#### **1.7.1.1.3. Gaz**

La fermentation induit une libération de gaz dont le principal est l'hydrogène. La présence de gaz empêche les organismes anaérobies d'effectuer leurs fonctions. C'est pour cette raison que l'hydrogène devra soit être réutilisé par des micro-organismes, soit il devra être excrété ; par voie pulmonaire ou anale. Il existe trois stratégies principales dans l'intestin humain en fonction des micro-organismes impliqués (7) :

- « Les micro-organismes acétogènes, par exemple *Blautia spp.* qui convertissent le dioxyde de carbone et l'hydrogène en acétate ;
- Les méthanogènes, tels que *Methanobrevibacter* qui convertissent le dioxyde de carbone et l'hydrogène en méthane ;
- Les espèces bactériennes sulfato-réductrices, dont *Desulfovibrio*, qui convertissent le sulfate et l'hydrogène en sulfure d'hydrogène » (31).

#### 1.7.1.1.4. Lipides

La majorité des lipides sont absorbés dans l'intestin grêle, il n'en reste donc qu'une faible proportion dans le côlon. Cette quantité varie selon le régime alimentaire. Fava et al. (35) ont observé que les régimes riches en graisses entraînaient une modification du microbiote avec une diminution des Bifidobactéries ainsi qu'une diminution des AGCC (36).

L'implication des espèces bactériennes dans le métabolisme des lipides s'explique par deux mécanismes.

D'abord, cette métabolisation est possible grâce aux **lipases** que possèdent un grand nombre d'espèces bactériennes. Elles permettent d'hydrolyser les triglycérides à chaîne longue (31).

Ensuite, seules les espèces bactériennes sont capables de **synthétiser des acides biliaires secondaires** (37).

En effet, il est important de noter que la digestion des lipides est liée à la sécrétion d'acides biliaires. Les acides biliaires primaires (acide cholique (AC) et acide chénodésoxycholique (ACDC)) sont synthétisés à partir du cholestérol dans le foie et conjugués à la glycine ou à la taurine. Lors de l'ingestion d'un repas, les acides biliaires contenus dans la vésicule biliaire se déversent dans l'intestin grêle et se lient aux lipides afin de faciliter leur digestion. Les acides biliaires se dirigent ensuite dans le foie où ils sont réabsorbés, à l'exception d'une petite fraction qui échappe à cette circulation entéro-hépatique et pénètre dans le côlon (Annexe 2). Ils seront alors déconjugués par des espèces bactériennes du genre *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et *Bacteroides sp.* et transformés en acide biliaires secondaires, acide désoxycholique (ADC) et acide lithocholique (ALC) (38).

#### **1.7.1.1.5. Protéines**

Les protéines qui se retrouvent dans le colon peuvent être d'origine endogène (provenant de l'hôte) ou exogène (provenant de l'alimentation). Le processus de métabolisation démarre par une hydrolyse afin d'obtenir des peptides plus petits. Dans un second temps, les espèces bactériennes protéolytiques telles que *Propionibacterium*, *Bacteroides*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*, synthétisent des acides aminés, des AGCC, ou encore des métabolites potentiellement dangereux (Annexe 3). En effet, contrairement au métabolisme des glucides qui est sans danger pour l'hôte, celui des protéines peut conduire à la formation d'amines, de phénols, d'ammoniac ou encore d'indoles qui peuvent s'avérer toxiques (31,38).

Les peptides ou les acides aminés obtenus peuvent être utilisés par d'autres espèces comme source d'énergie, en particulier celles qui ne fermentent pas les glucides ; certaines espèces de *Veillonella*, *Clostridium* et *Eubacterium* (30). Cependant, de nombreuses espèces saccharolytiques utilisent aussi les acides aminés et les peptides mais pour en extraire de l'azote.

#### **1.7.1.1.6. Vitamines**

Les vitamines sont des micronutriments essentiels au bon fonctionnement de notre organisme. Cependant, certaines d'entre elles ne peuvent pas être synthétisées par le métabolisme humain, elles doivent donc être apportées par l'alimentation. Mais pas seulement ! En effet, certaines espèces bactériennes sont capables de produire de la vitamine K ainsi qu'un grand nombre de vitamines B : thiamine (B1), riboflavine (B2), acide panthoténique (B5), pyridoxine (B6), biotine (B8), folates (B9), cobalamines (B12) (39). Les *Lactobacillus* et les *Bifidobacterium* sont par exemple, producteurs de folates (40).

### **1.7.2. Immunitaire**

Le microbiote intestinal a un impact à différents niveaux du système immunitaire. Le premier niveau de protection est représenté par la barrière physico-chimique de l'intestin. Puis, les défenseurs de seconde ligne sont le système immunitaire inné et adaptatif.

#### **1.7.2.1. Barrière intestinale**

La barrière intestinale est la première protection de l'hôte contre les bactéries pathogènes d'origine exogène mais aussi contre les bactéries commensales. Ces dernières sont

physiologiquement présentes en faible quantité mais peuvent, si leur concentration s'élève, devenir dangereuses (7).

Cette barrière empêche les espèces bactériennes de traverser l'épithélium et permet ainsi de le garder étanche. Ce sont les jonctions serrées composées des protéines claudines qui assurent cette fonction, mais aussi la présence d'une couche de mucus (Partie 1.5.2). Cette barrière est dynamique et sa composition est influencée par le microbiote intestinal (7).

De plus, un phénomène de **compétition** s'exerce entre les espèces bactériennes commensales et pathogènes. En effet, elles se disputent des « sites d'adhésion », qui leur permettent de se nourrir et de moduler l'écosystème à leur avantage (41).

Enfin, comme vu précédemment (Partie 1.5.1.), les espèces bactériennes sont capables de sécréter des molécules bactéricides, comme les AMP et les bactériocines qui empêchent la croissance d'espèces bactériennes pathogènes (42).

#### **1.7.2.2. Immunomodulation**

L'essentiel de nos connaissances concernant le rôle immunitaire du microbiote provient d'études comparatives entre des souris axéniques (dépourvues de germes car nées et élevées dans des isolateurs stériles) et des souris conventionnelles (pourvues de divers germes).

Les animaux axéniques ont un système immunitaire gravement déficient (déficit en immunoglobuline A, en lymphocytes CD8, développement réduit des follicules lymphoïdes) et donc une plus grande sensibilité aux infections (43). Afin de contrer cette déficience, Sarkis et al. (44) ont colonisé les souris sans germes avec une seule espèce, *Bacteroides fragilis*. Cette espèce bactérienne a été choisie en raison de sa forte présence dans la flore digestive en condition physiologique ainsi que pour sa capacité à produire des molécules immunomodulatrices. Les résultats montrent une restauration presque complète des cellules T CD4+.

De plus, les réponses innées et adaptatives sont au cœur de l'immunomodulation par le microbiote. On retrouve par exemple les cellules dendritiques, les cellules lymphoïdes innées ou encore les macrophages comme acteurs de la réponse innée. Pour ce qui est de la réponse adaptative, ce sont les lymphocytes T et B qui prennent le relais (7).



L'homéostasie intestinale dépend donc aussi de l'équilibre entre les lymphocytes T régulateurs, qui ont une action anti-inflammatoire et les lymphocytes TH17 qui sont quant à eux pro-inflammatoires.

En fonction des AGCC que les micro-organismes produisent, la différenciation des lymphocytes T naïfs ne sera pas la même. En effet, certaines souches stimulent les lymphocytes T régulateurs alors que d'autres stimulent d'avantage les TH17 (45).

## **1.8. Modulations / dysbiose**

La notion de dysbiose est délicate à définir car il n'existe pas un microbiote « normal ». Il s'agit plutôt d'un équilibre qui est propre à chacun. Au cours de la vie, cet équilibre est fluctuant, il varie selon un grand nombre de facteurs très différents les uns des autres et qui peuvent finalement perturber l'homéostasie intestinale (24).

### **1.8.1. Facteurs pouvant provoquer une dysbiose**

#### **1.8.1.1. Le mode d'accouchement**

Lors d'un accouchement par voie basse, le nouveau-né rencontre en premier lieu les espèces bactériennes des flores vaginale et rectale de la mère. Ce n'est pas le cas lors d'un accouchement par césarienne où l'enfant est directement exposé aux flores cutanées (de la mère et du personnel soignant) et environnementales.

Reyman et al. (46) ont étudié l'effet du mode d'accouchement sur le développement du microbiote fécal chez des enfants en bonne santé au cours de leur première année de vie.

En ce qui concerne les enfants nés par voie **vaginale**, les résultats ont montré un enrichissement en souches bénéfiques pour la santé (*Bifidobacterium spp*) et au contraire, une diminution de celles potentiellement pathogènes (*Enterococcus* et *Klebsiella spp*) (46).

En revanche, chez les enfants nés par **césarienne**, la colonisation par *Bifidobacterium* est significativement retardée. Ce retard est retrouvé aussi bien chez les enfants nourris par lait maternel que par lait maternisé, ce qui suggère que seul l'accouchement par voie vaginale permet l'acquisition de ces espèces bactériennes (46).

Il est important de noter l'existence d'une « fenêtre d'opportunité » qui est cruciale pour l'amorçage du développement immunitaire. Elle se situe dans les 1000 premiers jours de vie

(toute la grossesse jusqu'au deux ans de vie de l'enfant) (47). En outre, un retard dans le développement de la flore peut avoir un impact majeur sur la future santé du nourrisson.

### 1.8.1.2. Alimentation du nouveau-né

L'allaitement maternel est le facteur post-natal le plus important qui favorise une colonisation microbienne adéquate et la maturation du système immunitaire.

Le lait maternel contient plusieurs composés (Tableau 1) qui ne sont pas disponibles dans les laits maternisés. Il est naturellement évolutif et permet au nourrisson d'être protégé tout en permettant la maturation de son système immunitaire (14).

**Tableau 1 : Composition et fréquence bactérienne du lait maternel.**

Différents types d'espèces bactériennes retrouvées dans le lait maternel (selon leur origine : lactiques, buccales, cutanées, probiotiques). D'après : (47)

Fréquence	Type	Genre
Systématiquement	Espèces bactériennes lactiques	<i>Lactococcus</i> <i>Weisella</i> <i>Enterococcus</i>
Régulièrement	Espèces bactériennes buccales	<i>Veillonella</i> <i>Prevotella</i>
	Espèces bactériennes cutanées	<i>Propionibacterium</i> <i>Corynebacterium</i>
	Probiotiques	<i>Bifidobacterium</i> <i>Lactobacillus</i>

Ces espèces bactériennes impactent de manière positive la santé du nouveau-né. En effet, elles facilitent l'absorption des nutriments, améliorent la digestion du nourrisson et développent son système immunitaire en rendant effective la barrière intestinale (production de mucus). Elles réduisent également la perméabilité intestinale avec la mise en place des jonctions serrées (14).

Les oligosaccharides favorisent cet effet protecteur. En effet, ils sont indigestes et atteignent le colon pour servir de substrat pour la fermentation des espèces bactériennes. Ce sont des prébiotiques (47). En plus des oligosaccharides, les AGCC produits par fermentation, sont une source d'énergie pour les espèces bactériennes.

A l'inverse, les oligosaccharides peuvent agir comme bactériostatiques sur des espèces bactériennes pathogènes comme *Streptococcus agalactiae* par exemple (24).

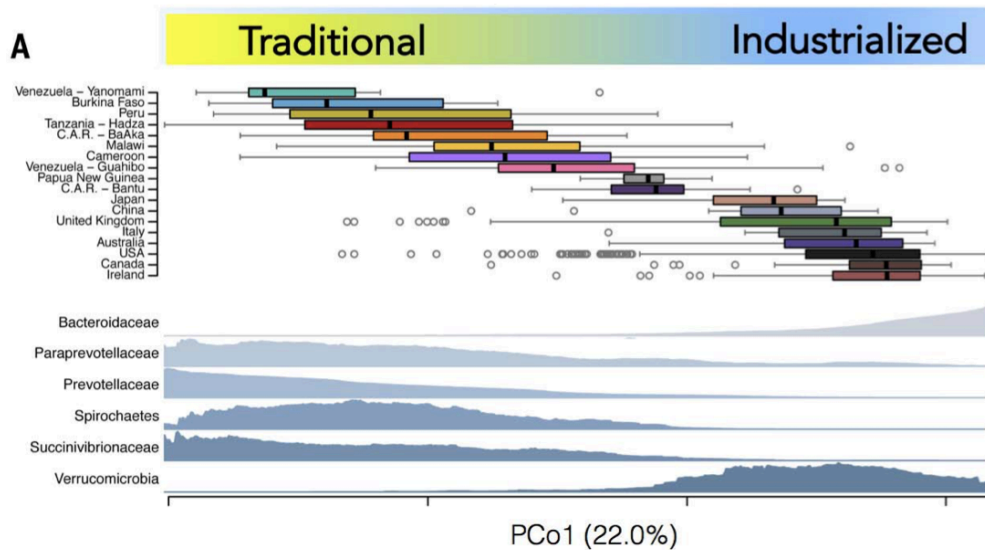
Il est important de noter que la diversité et la quantité des oligosaccharides disponibles varie selon les femmes.

Il en découle donc que, contrairement au lait maternisé, l'allaitement maternel est associé à une réduction significative des infections du nouveau-né (48).

### 1.8.1.3. Industrialisation

Depuis 100 000 ans, les modes de vie des hommes ont énormément changé. D'abord l'agriculture a remplacé la cueillette et la chasse puis, plus récemment la consommation de nourriture transformée s'est étendue. La consommation d'eau a également été modifiée, passant d'une eau riche en espèces bactériennes car non filtrée à une eau aujourd'hui contrôlée et stérile (49). Un grand nombre d'études comparant des individus vivants dans des conditions traditionnelles (à la recherche de leur propre nourriture) à ceux vivant dans des zones industrialisées, ont vu le jour.

Smits et al. (50) ont comparé des échantillons de selles prélevés chez des chasseurs-cueilleurs de Tanzanie à d'autres populations « traditionnelles » ainsi qu'à des populations industrialisées (18 populations à travers seize pays) afin d'obtenir un panel de résultats (Figure 8). Ces résultats montrent que les populations traditionnelles partagent entre elles des taxons qui ont été perdus ou diminués chez les populations industrialisées. Les *Bacteroidetes* dominant largement le microbiote des populations industrialisées (moyenne de 20,9 % contre 0,8 % pour les populations traditionnelles). Les populations traditionnelles des continents africains, asiatiques et sud-américains ont quant à elles des microbiotes qui se distinguent par l'abondance des *Prevotella*. Les espèces du genre *Verrucomicrobia* dont *Akkermansia* (qui dégrade le mucus), sont nettement plus abondantes chez les individus industrialisés, ce qui peut s'expliquer par la diminution drastique de la consommation des fibres alimentaires dans les régimes industriels.



**Figure 8 : Représentation graphique des compositions de la flore bactérienne en fonction du mode de vie.**

La flore des populations industrialisées est largement dominée par les *Bacteroidetes* et les *Verrucomicrobia* contrairement à celle des populations traditionnelles qui sont dominées par *Prevotella* (50).

L'aspect alimentaire n'est pas la seule modification qui accompagne l'ère de l'industrialisation. En effet, la consommation massive d'ATB dont les effets sont délétères sur la diversité de la flore est aussi un problème majeur (Partie 1.8.1.4.).

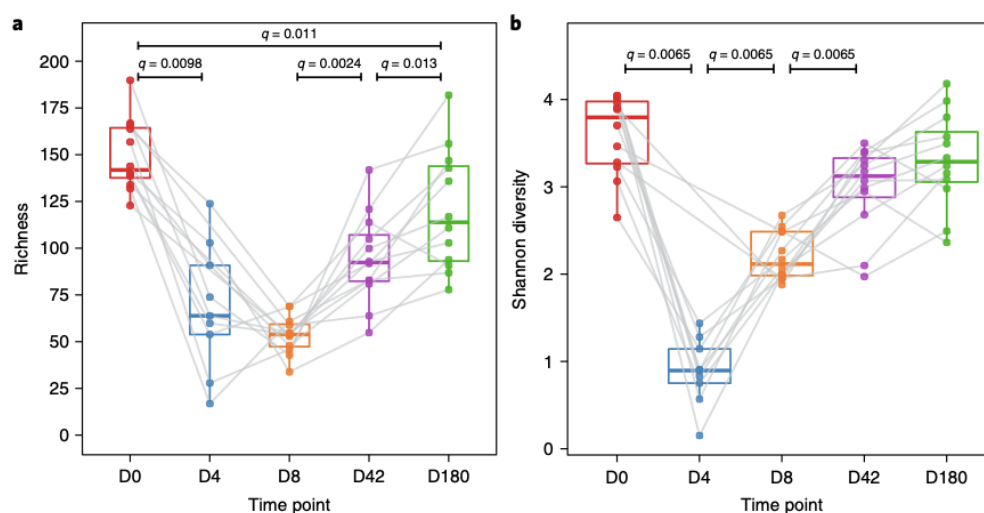
### 1.8.1.3.1. Théorie de l'hygiène

En 1860, Louis Pasteur présentait les microbes comme des ennemis à contrôler et à éradiquer. Depuis la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, les habitudes ont été modifiées avec l'introduction fréquente du lavage des mains, des techniques chirurgicales stériles dans les blocs opératoires ainsi que l'introduction des ATB. Ces mesures ont sauvé un grand nombre de vies et ont permis d'éradiquer, tout du moins contrôler, des maladies infectieuses mortelles (51). Toutefois, le contrôle presque absolu de l'environnement bactérien peut engendrer des défauts dans la fonction ou dans la régulation des réponses immunitaires. Ces facteurs ont pour conséquences d'augmenter considérablement les taux de maladies auto-immunes et allergiques (52).

Les ATB sont largement utilisés parce qu'ils apportent des bénéfices majeurs pour la santé (pour éviter les infections) sans être pourvoyeurs d'effets indésirables importants. Mais l'apparition du fardeau de la résistance aux ATB prouve que cette guerre bactériologique à un coût et que les répercussions sur notre santé sont bel et bien présentes (51).

#### 1.8.1.4. Traitement antibiotique

Une multitude d'études démontre que les ATB perturbent à court et à long terme l'équilibre de la flore digestive. Palleja et al. (53) ont étudié chez douze sujets sains et pendant six mois, l'impact sur le microbiote de l'administration pendant quatre jours consécutifs, d'un cocktail de trois ATB composés de : méropénème (Classe des carbapénèmes), gentamicine (aminosides) et vancomycine (glycopeptides). Les résultats montrent une diminution significative de la richesse<sup>3</sup> et de la diversité<sup>4</sup> de cette flore jusqu'au quatrième jour. Au huitième jour, la diversité avait de nouveau augmenté mais le microbiote présentait encore une richesse relativement réduite. A 180 jours, la richesse était restée faible, ce qui suggère que certaines espèces bactériennes ont été perdues ou très fortement appauvries par le traitement (Figure 9).



**Figure 9 : Étude du rétablissement de la richesse et de la diversité de la flore microbienne après un traitement antibiotique à large spectre chez 12 sujets.**

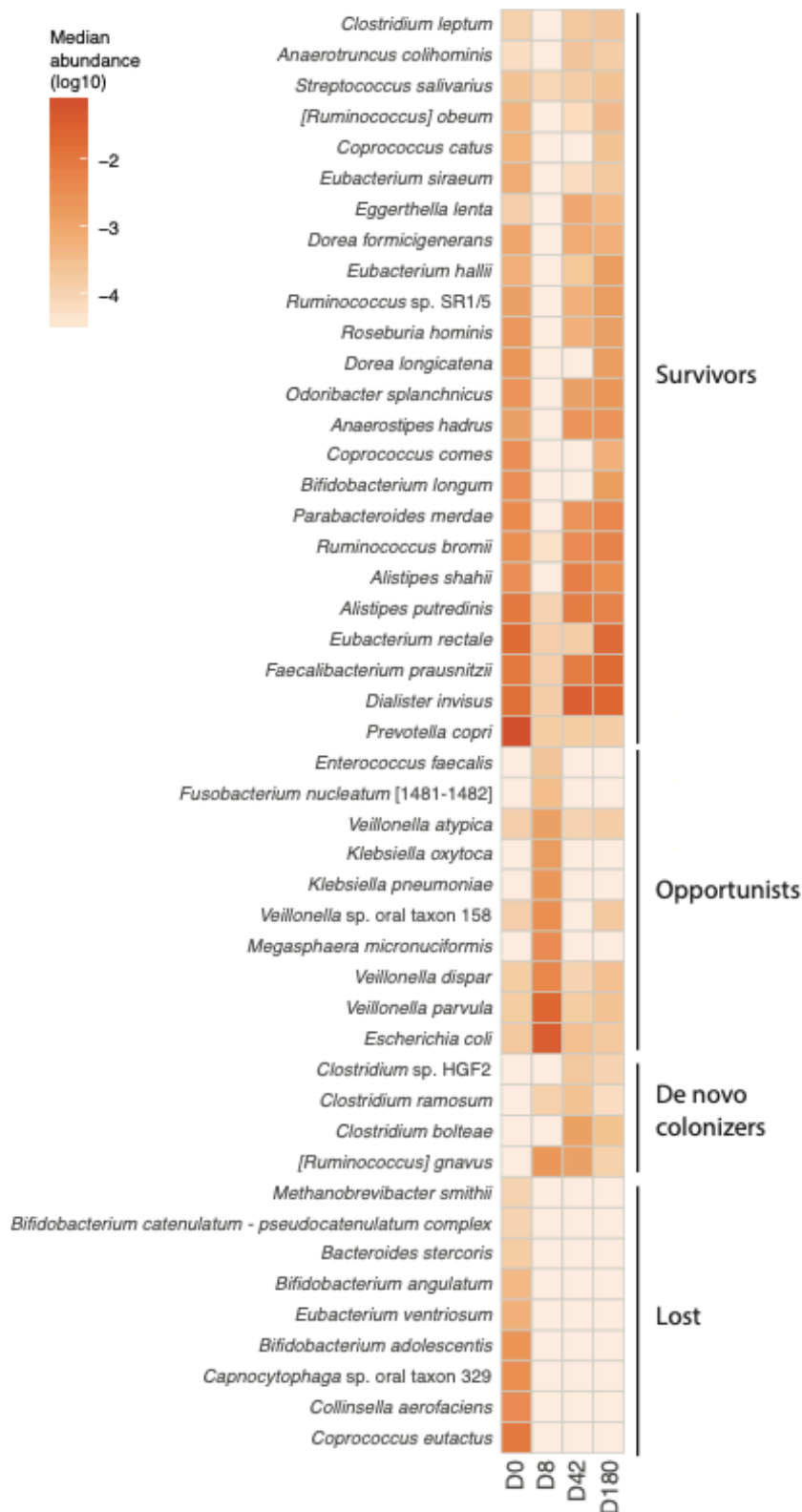
Pour caractériser la richesse et la diversité : utilisation des OTU au niveau des espèces. À l'aide d'échantillons prélevés au début de l'étude (J0), immédiatement après le traitement antibiotique J4 et à J8, J42 et J180 : À J4, immédiatement après l'intervention, la richesse en espèces et la diversité de Shannon étaient toutes deux considérablement réduites par rapport à J0 mais des espèces sont restées détectables. À J8, la richesse était toujours réduite, mais la diversité de Shannon avait significativement augmenté. Par la suite, la richesse et la diversité de Shannon se sont progressivement rétablies au cours du suivi de six mois (53).

Dans une seconde partie de l'étude, les chercheurs ont voulu déterminer quels micro-organismes avaient disparus ou colonisé de nouveau la flore digestive à la suite de ce

<sup>3</sup> Richesse : nombres d'espèces présentes dans le milieu.

<sup>4</sup> Diversité : nombre d'espèces et abondance de chaque espèce vivant dans un milieu donné.

traitement ATB. Il s'avère que des espèces habituellement faiblement abondantes comme *Escherichia coli*, *Veillonella spp*, *Klebsiella spp* et *E. faecalis* ont été largement enrichies. Ces espèces opportunistes sont normalement retrouvées dans la cavité buccale ou les voies respiratoires. Au contraire, les espèces commensales, productrices d'AGCC telles que *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium spp*, *Eubacterium spp* sont fortement appauvries, voire perdues (Figure 10).



**Figure 10 : Changements taxonomiques spécifiques après le traitement antibiotique**

La carte thermique représente l'abondance relative entre les échantillons d'une même temporalité (J0, J8, J42 et J180) pour toutes les espèces OTU dont l'abondance a significativement changé au fil du temps. Quatre groupes d'espèces OTU sont marqués en fonction de leur profil d'abondance observé pendant l'intervention antibiotique (Perdu, colonisé de nouveau, opportunistes, survivants) (53).

En outre, les espèces anaérobies strictes, productrices d'AGCC, sont plus sensibles aux ATB que les espèces aérobies, potentiellement pro-inflammatoires qui survivent et se multiplient. Les ATB contribuent alors largement au déséquilibre de la flore digestive, avec des modifications qui parfois, semblent être irréversibles.

### **1.8.2. Conséquences des dysbioses**

Ces déséquilibres microbiotiques ont de nombreux retentissements sur la santé des individus. On retrouve par exemple des répercussions métaboliques telles que le diabète (54) ou l'obésité (55). Mais également des retentissements digestifs avec les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (56) ou encore des effets allergiques (57).

Les dysbioses perturbent probablement les réponses aux traitements médicamenteux. C'est ce que nous allons voir ici, en s'intéressant à l'impact d'une dysbiose sur les réponses d'un organisme aux traitements anti-cancéreux.

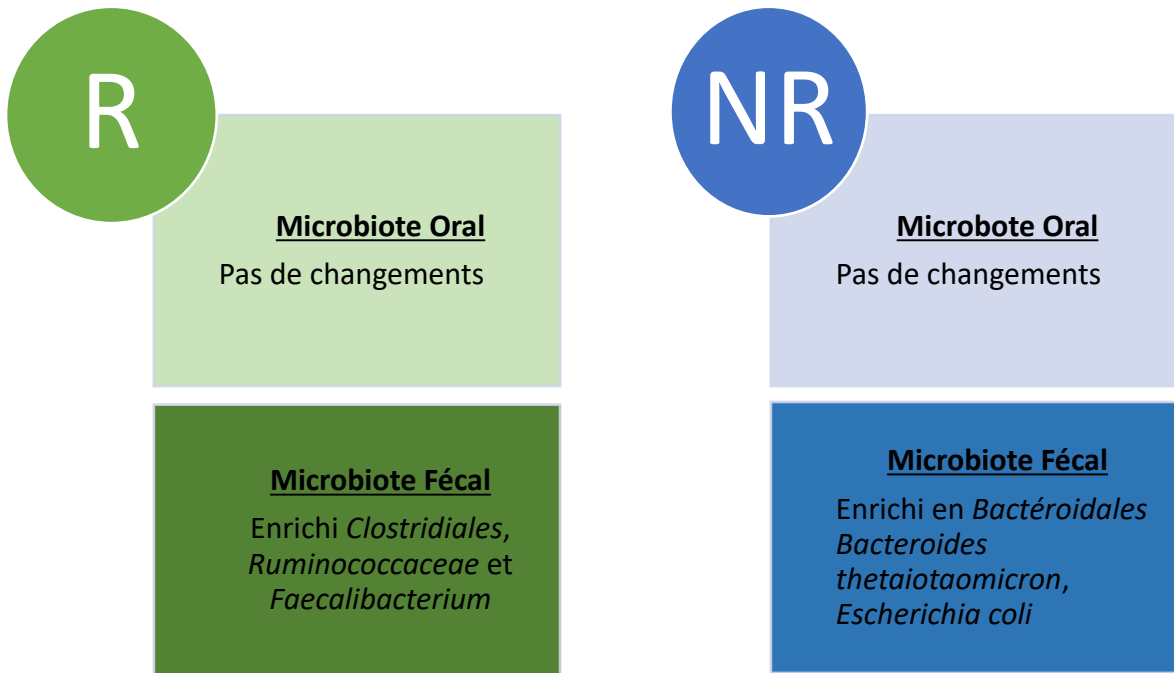
#### **1.8.2.1. Réponse aux traitements anticancéreux : anti-PD-1**

Récemment, les conséquences du déséquilibre microbiotique engendré par la prise d'ATB ont été étudiées chez des patients atteints de cancers et traités par immunothérapie. Cela a permis d'évaluer l'impact de cette dysbiose sur l'immunité et donc sur l'efficacité d'autres traitements. Il est nécessaire de noter que les immunothérapies fonctionnent en fournissant les armes nécessaires au système immunitaire afin qu'il combatte lui-même le cancer.

Gopalakrishnan et al.(58) ont étudié le microbiote oral et fécal de sujets atteints de mélanome et recevant un traitement ciblant la protéine de mort cellulaire programmée PD-1. Ils ont montré des différences de diversité du microbiote fécal des patients répondeurs (R) et non répondeurs (NR). Ces résultats sont traduits dans la figure 11. Les résultats montrent d'avantages de *Ruminococcaceae*, *Clostridiales* et *Faecalibacterium* chez le patient R contre un enrichissement en *Bacteroidales*, avec *Bacteroides thetaiotaomicron* et *Escherichia coli* chez les patients NR. Les conséquences sont évaluées avec le critère « survie sans progression de la tumeur » (Cf. Figure 12) qui est nettement plus conséquent lorsque la flore est enrichie en *Clostridiales* et *Ruminococcaceae* (patients R). De plus, les caractéristiques immunitaires montrent une plus forte teneur en LTCD8 chez les patients R que chez les NR probablement expliquées par des fonctions bactériennes d'avantage anabolisantes chez R. On voit à travers



cette étude que le microbiote peut moduler les réponses à l'immunothérapie chez les patients atteints de mélanome.



**Patients R** : Survie sans progression de la tumeur (SSP) plus longue (Figure 12) avec d'avantage de LTCD8 et des fonctions anaboliques prédominantes (synthèse d'acides aminés qui favorisent l'immunité).

**Patient NR** : SSP de la tumeur plus courte (Figure 12) avec d'avantage de lymphocytes T régulateurs et plus de cellules suppressives dérivées des myéloïdes.

**Figure 11** : Schéma représentant les résultats de la réponse au traitement anti-PD1 en fonction de la diversité du microbiote. Les patients répondeurs ont d'avantages de *Ruminococcaceae*, *Clostridiales* et *Faecalibacterium* contre un enrichissement de *Bactéroidales*, avec *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Escherichia coli* chez les non répondeurs (58).

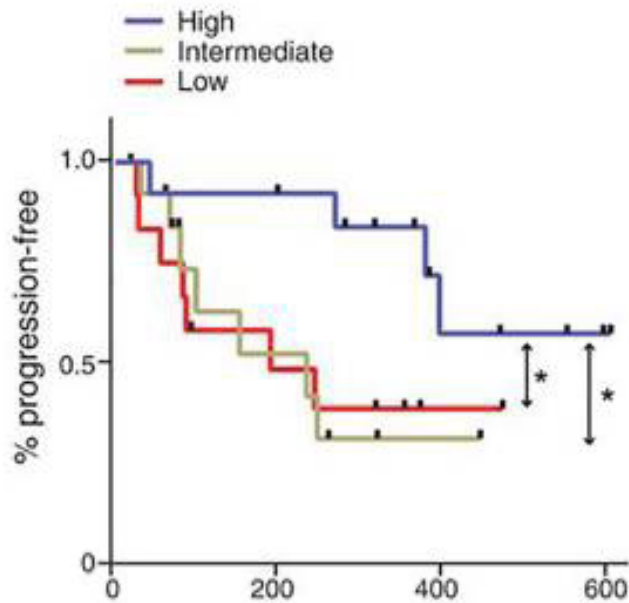


Figure 12 : Schéma représentant la survie sans progression (%) en fonction de la diversité du microbiote fécal (horizontale : scores de diversité alpha).

Meilleure survie sans progression de la tumeur chez le patient avec une flore plus diversifiée (58).

Pour aller plus loin, les chercheurs ont également colonisé par transplantation fécale, des souris axéniques de patients R et NR puis leur ont injecté des cellules tumorales de mélanome (Figure 13).

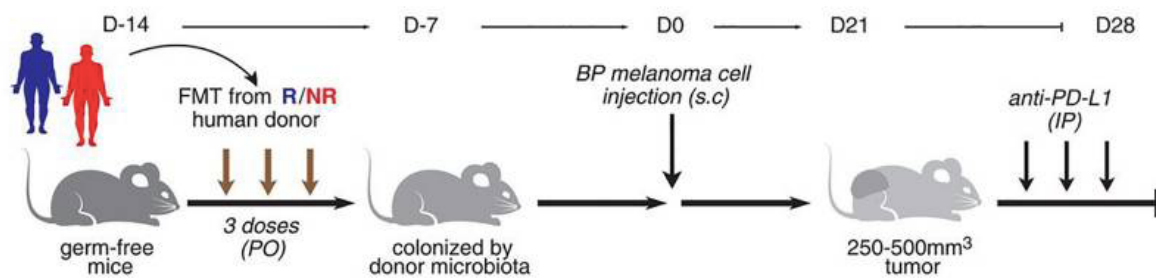
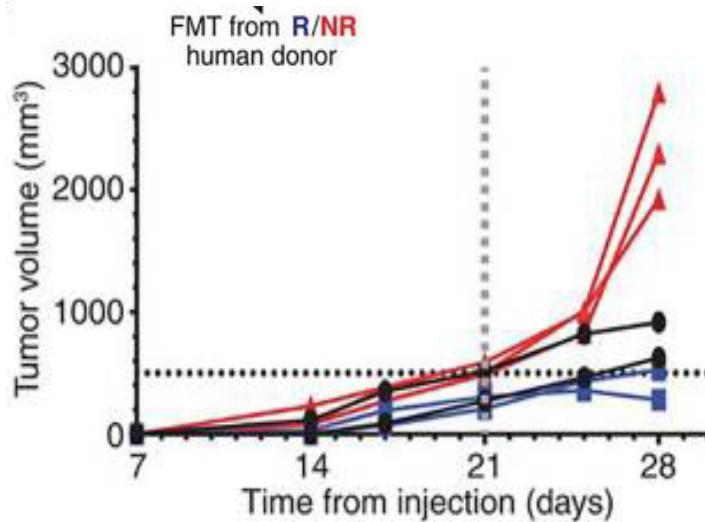


Figure 13 : Schéma représentant les expériences de transplantation du microbiome fécale (TMF) chez des souris axéniques.

Certaines souris sont transplantées avec des selles de donneur au préalable répondeur à l'immunothérapie (R) alors que d'autres sont transplantées avec des selles de donneur non répondeur (NR) au traitement (J-14 à J-7). Puis à J0 ces souris recevront des cellules de mélanomes. Entre J21 et J28 elles recevront un traitement par anti-PD1 (58).



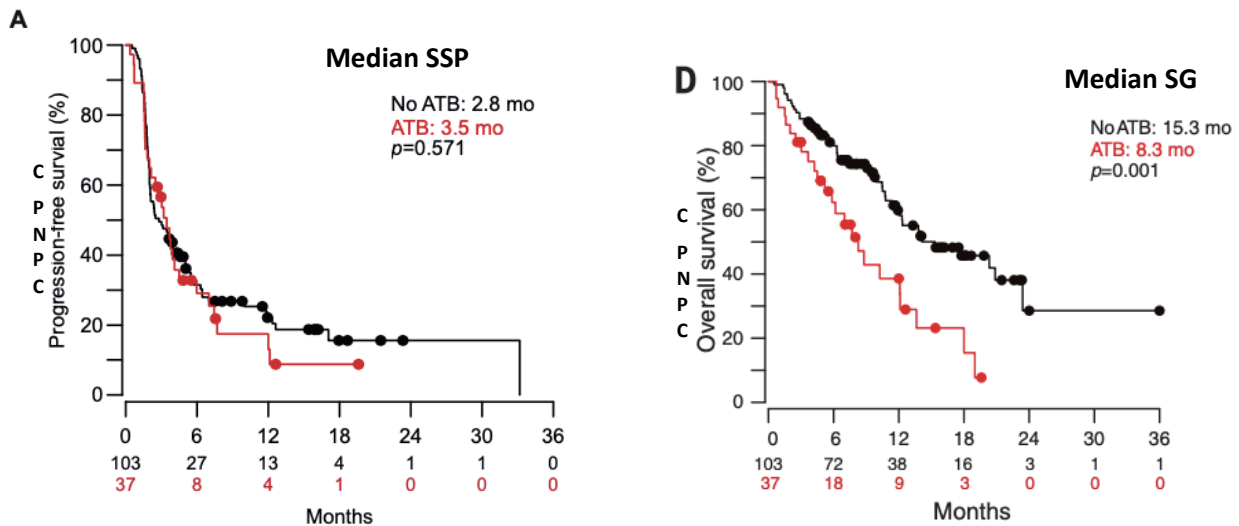
**Figure 14 : Taille tumorale en fonction de la source de la TMF (patients R ou patients NR).**

La tumeur est plus volumineuse chez les souris ayant reçu des selles du patient au préalable non répondeur au traitement (moyenne de 2200mm<sup>3</sup>) contre 500 mm<sup>3</sup> pour les souris ayant reçu les selles de patients répondeurs (58).

Il en résulte une diminution nette de la taille de la tumeur chez les souris ayant reçu les selles du donneur répondeur à l'immunothérapie (Figure 14).

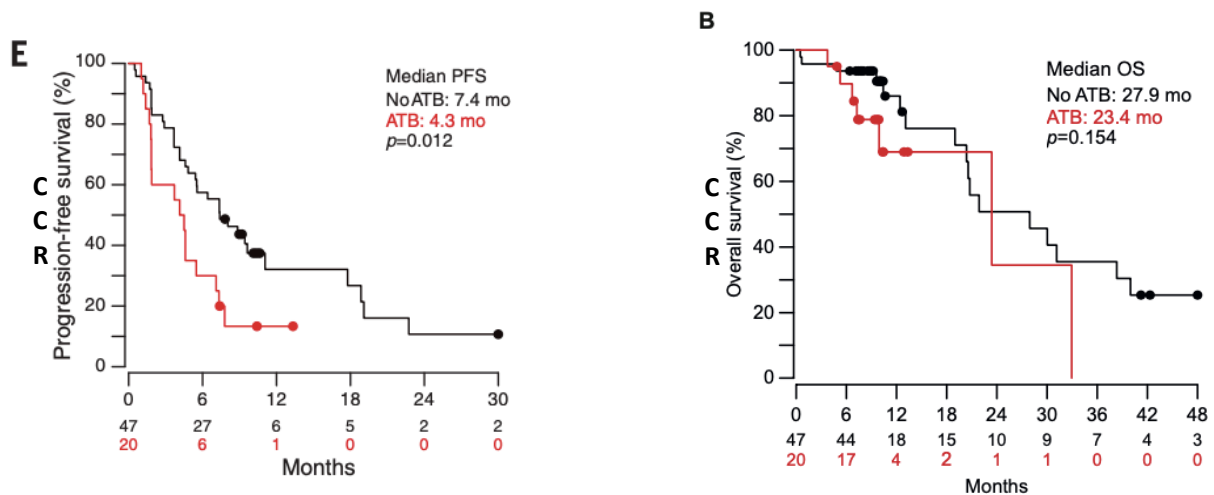
En outre, la capacité à rejeter la tumeur a été transplanté par le microbiote fécal.

Bertrand Routy et al. (59) ont étudié l'impact d'un traitement ATB chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ou d'un carcinome rénal (CCR) où les anti-PD1 induisent des réponses cliniques sur une minorité non négligeables de patients. Sur les 249 patients, 69 se sont vu prescrire des ATB dans les deux mois précédant ou suivant la première administration du traitement anti-cancéreux. Les patients prenaient généralement l'ATB par voie orale pour des indications courantes telles que des infections dentaires, urinaires ou pulmonaires. Il en résulte que la survie sans progression (SSP) ainsi que la survie globale (SG) dans les deux types de cancer étaient nettement plus courtes dans le groupe traité par ATB (rouge), contrairement à l'autre groupe. (Figures 15 et 16).



**Figure 15 : Survie sans progression (SSP) et survie globale (SG) chez des patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules.**

Sont représentés dans les graphiques les survies des patients traités par un anticorps anti-PD-1 et ayant reçu (ATB : rouge) ou n'ayant pas reçu (No ATB : noir) d'antibiotiques deux mois avant et/ou un mois après la première injection de l'anticorps anti-PD-1 (59).



**Figure 16 : Survie sans progression (SSP) et survie globale (SG) chez des patients ayant un carcinome rénal.**

Sont représentés dans les graphiques les survies des patients traités par un anticorps anti-PD-1 et ayant reçu (ATB : rouge) ou n'ayant pas reçu (No ATB : noir) d'antibiotiques deux mois avant et/ou un mois après la première injection de l'anticorps anti-PD-1 (59).

Ces deux études indiquent qu'une dysbiose, induite par la prise d'ATB ou non, peut influencer les réponses aux traitements par immunothérapie anti-PD-1. Toutefois, il est important de garder en tête que cela n'est pas l'unique facteur d'une réponse positive ou non à un traitement anti-cancéreux. Les variabilités interindividuelles ainsi que plusieurs autres facteurs doivent être considérés.



## II. Pharmacomicrobiomique

### 2.1. Définition

La mise en évidence d'un grand nombre d'enzymes microbiennes aux rôles multiples est désormais clairement établie. Récemment, un nouveau terme a été introduit pour évoquer l'étude du microbiote intestinal et le métabolisme des médicaments. C'est la pharmacomicrobiomique, qui étudie la façon dont les variations intra ou interindividuelles du microbiote intestinal modulent la réponse à un médicament, sa toxicité ou ses effets indésirables (60).

### 2.2. Métabolisation du médicament par l'hôte

La métabolisation correspond à la biotransformation du médicament en métabolite(s) par une ou plusieurs réaction(s) enzymatique(s). Cela a pour but de le rendre davantage hydrosoluble afin qu'il puisse être éliminé par la bile, les fèces, ou les urines.

Les réactions de métabolisation sont divisées en deux groupes.

- Réactions de phase I qui permettent d'ajouter une fonction sur la molécule mère. L'objectif est de rendre la molécule davantage hydrosoluble. Cela facilite également la fixation d'une seconde molécule lors des réactions de phase II. Les cytochromes P450 (CYP450) sont les systèmes enzymatiques les plus impliqués dans les réactions de cette phase. Les principales isoenzymes du métabolisme des médicaments sont les CYP3A4 (ils métabolisent 50% des médicaments), CYP1A2, CYP2C9 et les CYP2D6.
- Réactions de phase II, dites de « conjugaison », qui permettent cette fois d'ajouter un groupement conjugué hydrophile.

Généralement, cette métabolisation inactive le médicament. Cependant, il se peut que le produit obtenu soit plus actif que le substrat ; c'est ce que l'on nomme des promédicaments. Il peut également se former des produits toxiques. Cette étape a majoritairement lieu dans le foie, mais peut aussi se dérouler dans le système digestif, les reins ou les poumons par exemple (61). L'hôte utilise quatre types majeurs de réactions pour le métabolisme qui seront abordés dans la prochaine partie (Figure 17).

### 2.3. Impact du microbiote intestinal sur la métabolisation des médicaments

Comme vu précédemment, les enzymes naturellement présentes chez l'hôte tentent de métaboliser les médicaments en composés hydrophiles. Au contraire, les espèces

bactériennes les transforment en molécules davantage hydrophobes. Ce procédé augmente nettement leur toxicité car ils sont plus difficilement éliminés (62).

Les mécanismes de métabolisation diffèrent entre l'hôte et les espèces bactériennes car leur rôle n'est pas le même (Figure 17). Le rôle de l'hôte est d'éliminer les xénobiotiques alors que celui des espèces bactériennes est d'en faire des nutriments.

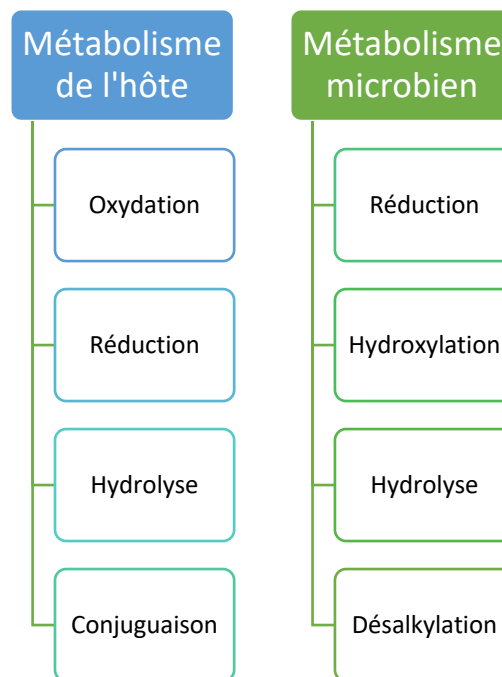


Figure 17 : Réactions de métabolisation du médicament par l'hôte comparées à celles des espèces bactériennes intestinales.

### 2.3.1. Par mécanisme direct

Grâce à la modification de leur structure, l'efficacité, la toxicité ou encore la biodisponibilité d'un médicament peuvent être modifiées.

#### 2.3.1.1. Inactivation du médicament

##### 2.3.1.1.1. Digoxine

La digoxine, extraite de la Digitale laineuse (*Digitalis lanata*) est utilisée depuis des années dans les troubles du rythme cardiaque ou encore l'insuffisance cardiaque. Ce glycoside cardiotonique agit en inhibant la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase ce qui engendre un afflux important de calcium et donc une contraction des muscles cardiaques (63).

L'espèce bactérienne *Eggerthella lenta* est responsable de la synthèse de dihydrodigoxine chez certains patients (Figure 18). Elle correspond à la forme réduite de la digoxine et est un métabolite inactif (62).

De plus, ce médicament est à « marge thérapeutique étroite » (MTE) ce qui signifie que sa dose minimale efficace est très proche de sa dose maximale tolérable. Cette caractéristique engendre donc des effets indésirables à la moindre variation de concentration.

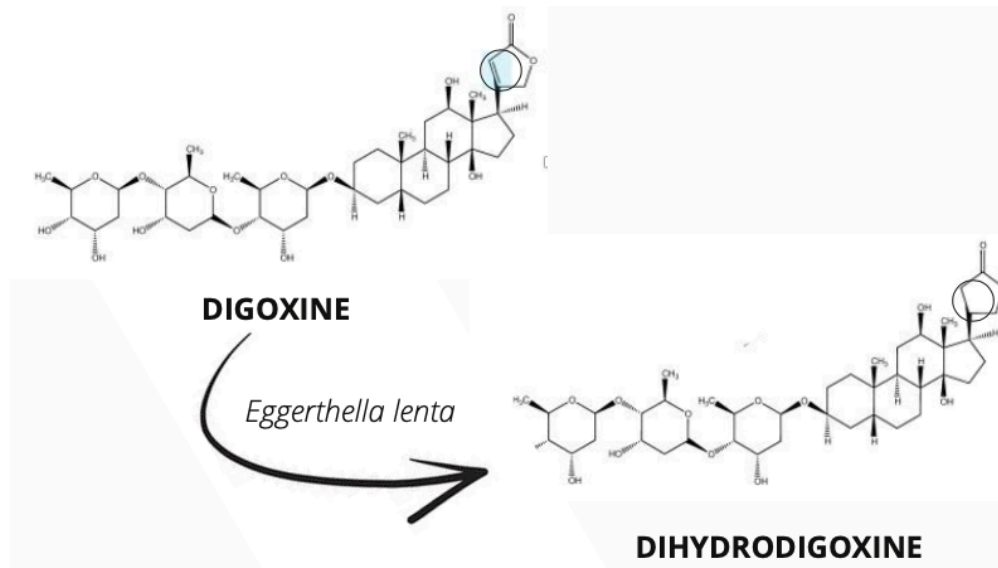


Figure 18 : Métabolisation de la digoxine en dihydrodigoxine par *Eggerthella lenta*.

L'administration de cinq jours d'ATB a permis de suspendre la production de ce métabolite inactif chez les personnes le produisant habituellement. Ce qui prouve l'implication des espèces bactériennes dans l'inactivation de la digoxine (64).

Cependant, notons que toutes les espèces de *Eggerthella lenta* ne sont pas concernées. La digoxine induit chez certaines espèces d'*E. lenta*, l'expression d'un opéron, nommé glycoside réductase cardiaque (CGR). Cet opéron possède deux gènes et lorsque celui-ci est présent, les concentrations en dihydrodigoxine sont particulièrement élevées. Ces modifications sont soumises à d'importantes variations interindividuelles qui engendrent une réaction différente chez chaque patient.

### 2.3.1.2. Activation du médicament

#### 2.3.1.2.1. Sulfasalazine

Un promédicament est ingéré sous forme pharmacologiquement inactive et nécessite un événement d'activation pour synthétiser la forme pharmacologiquement active. Dans certains cas, c'est le microbiote qui participe à l'activation de la molécule. C'est le cas de la sulfasalazine, utilisée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ainsi que dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comme la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique et les colites ulcéreuses (Figure 19).



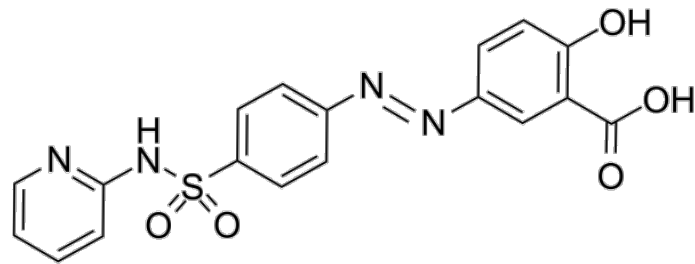


Figure 19 : Structure de la sulfasalazine (65).

L'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) est responsable de l'effet anti-inflammatoire de la molécule. Elle est liée par une liaison azoïque à une molécule de sulfapyridine.

La liaison azoïque est couramment utilisée lors de la fabrication de promédicaments à activation intestinale. En effet, dans l'intestin, les azoréductases codés par des membres du microbiote intestinal clivent la liaison et rendent la molécule pharmacologiquement active en libérant ici, celles de 5-ASA et de sulfapyridine (Figure 20) (63).

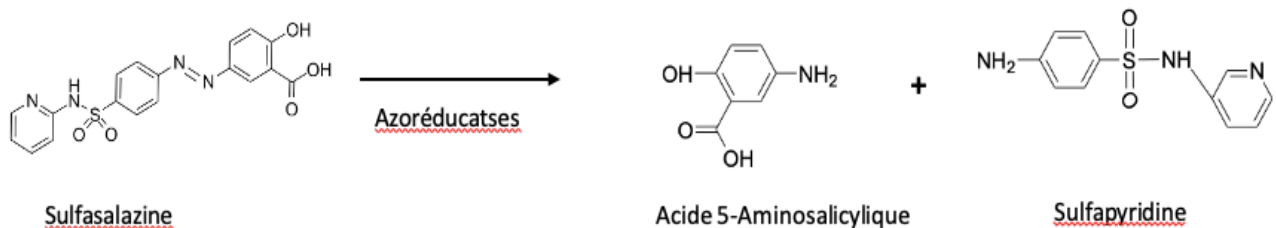


Figure 20 : Clivage de la liaison azoïque par des azoréductases bactériennes.

Obtention de l'acide 5-aminosalicylique, anti-inflammatoire, et de la sulfapyridine, responsable d'effets indésirables majeurs). Selon (62).

Chez des rats conventionnels, la conversion de la molécule de sulfasalazine a aussi été observée. Ce n'est pas le cas chez les rats sans germes et chez ceux traités par ATB où le médicament est resté inchangé (66).

De plus, un traitement à court terme avec des probiotiques augmente la réduction de la sulfasalazine. Il est important de noter qu'une formation accrue de 5-ASA peut être bénéfique pour les patients atteints de MICI car cela engendre une meilleure rémission. Cependant, la formation du second métabolite (sulfapyridine) est en majorité responsable des effets indésirables de ce médicament de manière dose-dépendante (principalement les nausées et

les douleurs abdominales) (67). Ces éléments placent le microbiote intestinal au centre du métabolisme de ce promédicament.

### 2.3.1.3. Modification de la pharmacocinétique du médicament

#### 2.3.1.3.1. L-DOPA

La maladie de Parkinson (MP) est caractérisée par une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire (noyau gris central qui est impliqué dans la planification des mouvements). Les symptômes engendrés par le déficit moteur sont les tremblements de repos, la rigidité musculaire et la bradykinésie (lenteur des mouvements) (68).

L'un des traitements de référence consiste à augmenter la synthèse de dopamine (DA) dans le système nerveux central (SNC) par les neurones dopaminergiques survivants, c'est le rôle de la lévodopa (L-DOPA).

Contrairement à la DA, la L-DOPA est capable de passer la barrière hémato-encéphalique qui protège le cerveau du reste de l'organisme. Une fois dans le cerveau, la L-DOPA sera transformée en dopamine par une enzyme : la dopa-décarboxylase.

Cependant, des dopa-décarboxylases sont aussi présentes en périphérie. Administrée seule, la L-DOPA a de grandes chances d'être transformée en DA périphérique et d'entraîner des effets indésirables tels que des troubles digestifs (nausées, vomissements) et de l'hypotension orthostatique. C'est pour cette raison que la molécule est administrée avec un inhibiteur de la dopa-décarboxylase : le bensérazide ou le carbidopa.

- L-DOPA + **bensérazide** est commercialisé dans la spécialité MODOPAR
- L-DOPA + **carbidopa** est commercialisée dans la spécialité SINEMET ou DUODOPA.

Malgré cette association bénéfique, les concentrations de DA atteignant le SNC sont soumises à de trop grandes variabilités. Dans son étude, Van Kessel et al (69). montrent que certaines espèces bactériennes comme *Enterobacter faecalis* expriment des enzymes de type tyrosines décarboxylases (TDC). Cette enzyme décarboxyle la tyrosine en tyramine. L'analogie de structure entre la tyrosine et le L-DOPA permet également la décarboxylation du L-DOPA par la tyrosine décarboxylase, par une réaction insensible à l'inhibition par le bensérazide ou le

carbidopa (Figure 21). Cela diminue la biodisponibilité du médicament et entraîne des effets indésirables.

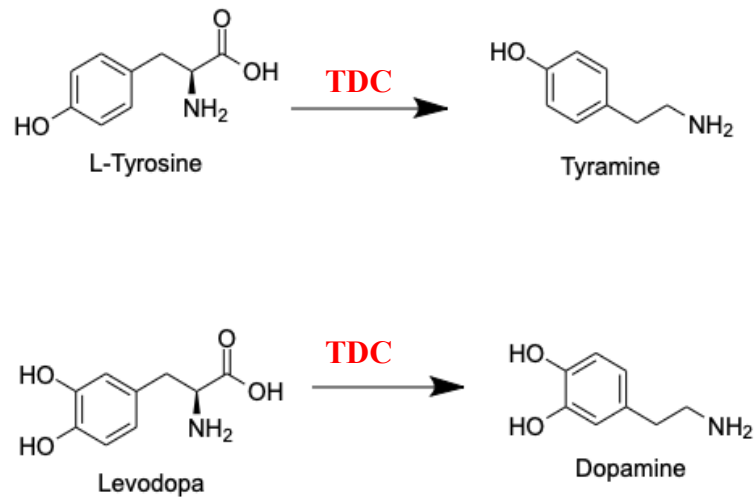


Figure 21 : Représentation schématique du métabolisme par la tyrosine décarboxylase de la L-tyrosine et de la L-dopa en tyramine et dopamine, respectivement.

Pour aller plus loin, les chercheurs ont également étudié la concentration en DA et lévodopa/carbidopa en fonction de l'abondance du gène codant la TDC dans l'intestin grêle proximal (lieu où la L-DOPA est absorbée). Les résultats ont montré que le niveau de dopamine dans le contenu jéjunal proximal était positivement corrélé avec l'abondance du gène codant la TDC. Au contraire, les taux de L-DOPA/Carbidopa (médicament non métabolisé) sont négativement corrélés à l'abondance du gène codant la TDC (Figure 22).

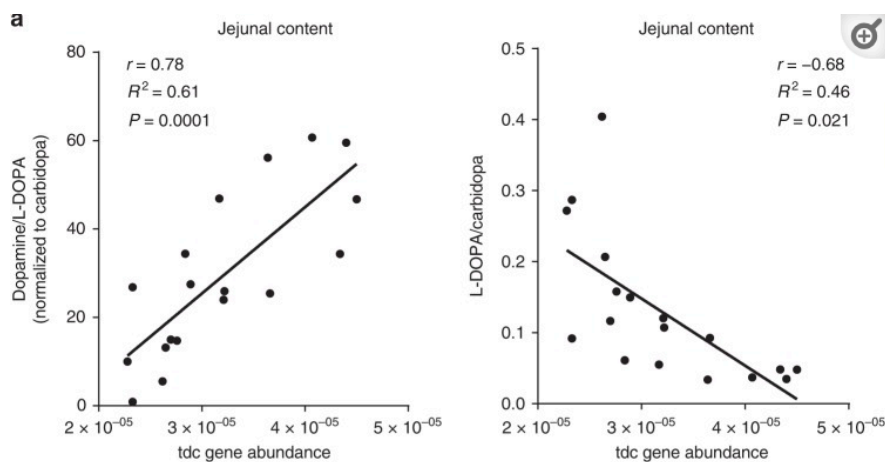


Figure 22 : Concentrations luminales de dopamine et de lévodopa en fonction de l'abondance de gène codant la tyrosine décarboxylase.

A gauche : Concentrations luminales de dopamine/lévodopa en fonction de la quantité de gène codant la tyrosine décarboxylase : plus la quantité de tyrosine décarboxylase est élevée, plus il y a de dopamine. A droite : concentrations luminales de lévodopa/carbidopa en fonction de la quantité de gène codant la TDC : plus la quantité de tyrosine décarboxylase est élevée, moins il y a de lévodopa (69).

Afin de contrer cette perte de biodisponibilité, Maini Rekdal et al. ont découvert que la (S)- $\alpha$ -fluorométhyltyrosine (AFMT) inhibe la décarboxylation de la L-DOPA par la TDC (70). En somme, l'administration conjointe d'AFMT, de L-DOPA et de carbidopa à des souris colonisées par *E. faecalis* a augmenté la concentration sérique maximale de L-DOPA.

Maini Kekdal et al. ont également démontré l'existence d'une réaction de déshydroxylation microbienne qui convertit la dopamine en méta-tyramine. Cela engendre une diminution de la concentration en dopamine. L'espèce bactérienne responsable de ce phénomène est *Eggerthella lenta* (70). C'est cette même espèce bactérienne qui est responsable de l'inactivation de la digoxine (Partie 2.3.1.1.1).

Enfin, une hypothèse concernant l'espèce bactérienne *Helicobacter pylori* (HP) a été émise par Pierantozzi et al. Elle expose une diminution de l'absorption de L-DOPA due à HP. Dans les années à venir, si cette hypothèse se confirme, le dépistage et l'éradication d'HP pourraient être recommandés chez les patients atteints de la MP, en particulier chez ceux présentant une réponse irrégulière à la L-dopa (71).

Ces études fournissent des preuves convaincantes concernant l'implication du microbiote intestinal dans le métabolisme de la dopamine. Une médecine personnalisée permettrait une adaptation posologique en fonction des caractéristiques du microbiote de chacun (72).

### **2.3.2. Par mécanisme indirect**

Le microbiote intestinal est capable d'affecter les médicaments en agissant sur la régulation et l'activité des enzymes métaboliques.

#### **2.3.2.1. Acétaminophène**

Le paracétamol, aussi appelé acétaminophène est l'antidouleur et l'antipyrétique le plus utilisé dans le monde. Après son administration aux doses thérapeutiques, le paracétamol subit une glucuronidation et une sulfonation grâce aux réactions de phase II. Ensuite, les métabolites secondaires (acétaminophène-sulfate, acétaminophène-glucoronide) sont éliminés majoritairement par les urines. Cependant, une petite quantité de paracétamol est oxydée en un métabolite toxique : la N-acétyl-p-benzoquinone (NAPQI). Ce métabolite est responsable de l'hépatotoxicité du paracétamol (73).

Des chercheurs ont récemment étudié la pharmacocinétique du paracétamol chez des souris après un traitement ATB (ciprofloxacine, amoxicilline ou un cocktail ampicilline/néomycine), modifiant la flore intestinale. Il en résulte que contrairement au groupe témoin qui n'a pas reçu d'ATB, la concentration maximale (C<sub>max</sub>) plasmatique est significativement diminuée chez les animaux traités par ATB, ce qui suggère une diminution de la biodisponibilité et prouve une fois de plus, l'implication du microbiote dans la biodisponibilité d'un médicament (74).

De plus, les métabolites du microbiote intestinal peuvent eux aussi impacter le devenir du médicament dans l'organisme. C'est le cas lorsqu'ils entrent en compétition avec les enzymes de métabolisation des médicaments. En effet, le p-crésol est un produit microbien issu de la tyrosine et de la phénylalanine par des organismes appartenant aux phyla *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* et *Fusobacteria*. Le p-crésol et l'acétaminophène peuvent entrer en compétition pour la sulfotransférase 1A1 cytosolique humaine, une enzyme responsable de la transformation du p-crésol et du NAPQI en composés inactifs. Cette compétition entrave la capacité du foie à réduire la toxicité de l'acétaminophène (75).

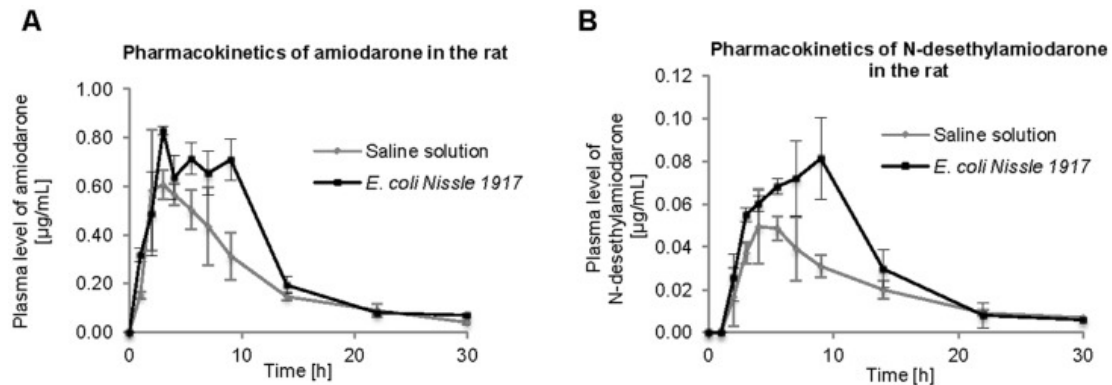
Le seul antidote actuel pour lutter contre l'hépatotoxicité de l'acétaminophène est la N-acétylcystéine mais elle est insuffisante en cas de surdosage grave.

Des études récentes mettent en avant la place des probiotiques au cœur de la prise en charge des hépatotoxicités induites par le paracétamol (76,77).

#### **2.3.2.2. Amiodarone**

L'amiodarone (AMI) est une molécule antiarythmique utilisée pour traiter les troubles du rythme cardiaque. La demi-vie de ce xénobiotique varie entre 20 et 100 jours. Cette variabilité rend délicate son utilisation car elle entraîne des difficultés à gérer sa toxicité.

Dans leur étude, Matuskova et al (78) ont étudié l'influence des espèces bactériennes probiotiques sur la pharmacocinétique de l'AMI. Les résultats indiquent que l'administration du probiotique *Escherichia coli Nissle 1917* augmente la biodisponibilité de l'amiodarone et de son métabolite, le N-desethylamiodarone qui est moins actif (Figure 23).



**Figure 23 : Pharmacocinétique de l'AMI chez le rat avec et sans co-administration du probiotique *E. coli Nissle 1917*.** Le graphique A montre une augmentation nette de la quantité d'AMI dans le plasma chez les rats ayant reçu les probiotiques *E. coli Nissle 1917*, contrairement à la solution témoin. Mêmes données retrouvées sur le graphique B pour son métabolite moins actif, le D-desethylamiodarone (78).

Les raisons de ces augmentations de biodisponibilités ne sont pas identifiées. Cependant, deux mécanismes ont été proposés par les auteurs. Il s'agit dans un premier temps de la modification du pH intestinal qui rend l'AMI davantage ionisé ce qui facilite son passage membranaire. La seconde raison est la diminution de la production de TNF- $\alpha$  grâce à *E. coli Nissle 1917*. Cette molécule régule le transporteur Oatp2B1 (Slco2B1) qui fait entrer l'AMI dans les cellules intestinales. Pour compenser la baisse du TNF- $\alpha$ , la synthèse des transporteurs est majorée et l'AMI est davantage absorbée.

Il est intéressant de noter qu'au contraire, la souche non probiotique<sup>5</sup> de ces espèces bactériennes ne possède pas les propriétés conduisant à une meilleure biodisponibilité de l'AMI (78).

### 2.3.3. Cycle entéro-hépatique

De nombreux médicaments subissent une conjugaison hépatique par des enzymes de phase II qui ajoutent un fragment d'acide glucuronique pour fabriquer un métabolite plus hydrosoluble qui sera plus facilement éliminé. Lorsqu'ils sont éliminés par la bile, ils transitent de nouveau vers l'intestin où ils sont captés par une enzyme responsable d'une déconjugaison, la  $\beta$ -glucuronidase. Alors le médicament est libéré du fragment d'acide

<sup>5</sup> Souche qui n'exerce pas d'effets positifs sur la santé (selon l'Organisation Mondiale de la Santé).

glucuronique et peut être nouvellement réabsorbé, c'est ce que l'on nomme le cycle entéro-hépatique. Cela a pour conséquences un temps de séjour du médicament plus long et un risque supplémentaire d'effets indésirables. Certaines espèces bactériennes possèdent les enzymes nécessaires à la dé-conjugaison, c'est le cas notamment de *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterococcus faecium* et *Bacteroides sp* (79).

### 2.3.3.1. AINS

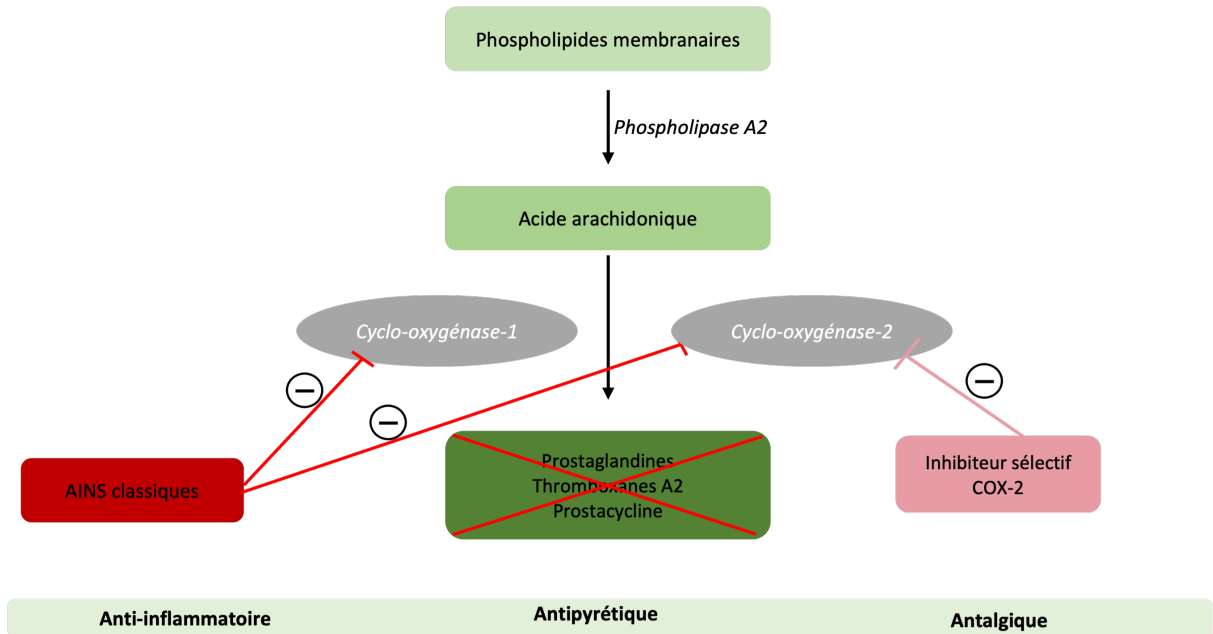
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont très utilisés pour traiter l'inflammation, la douleur et la fièvre. Ils inhibent la cyclo-oxygénase (COX), enzyme qui permet de transformer l'acide arachidonique en prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes. Ces molécules sont responsables des douleurs, de l'inflammation et de la fièvre.

Certains AINS sont des inhibiteurs non sélectifs de la COX, c'est le cas de

- L'ibuprofène ADVIL<sup>®</sup>,
- Du kétoprofène BI-PROFENID<sup>®</sup>,
- De l'acide acétyle salicylique ASPIRINE<sup>®</sup>,
- Du flurbiprofène ANTADYS<sup>®</sup>,
- De l'acide tiaprofénique SURGAM<sup>®</sup>,
- De l'indométacine INDOCID<sup>®</sup>,
- Du naproxène APRANAX<sup>®</sup>,
- Et du piroxicam FELDENE<sup>®</sup>.

La COX-1 est principalement présente dans les vaisseaux sanguins, l'estomac, et les reins. Elle participe à la régulation de la relaxation vasculaire, de l'agrégation plaquettaire, du flux sanguin de la muqueuse gastrique, de la sécrétion de mucus gastrique et de la fonction rénale.

En revanche, le célécoxib CELEBREX<sup>®</sup>, et l'étoricoxib ARCOXIA<sup>®</sup> sont des inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Les effets indésirables majeurs des AINS sont des lésions gastriques et intestinales et des entéropathies qui peuvent-être grave. Cependant, ces effets indésirables sont nettement moins retrouvés avec les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (62,80) (Figure 24).



**Figure 24 : Schéma représentant le mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens.**

Les AINS non sélectifs inhibent la COX-1 et la COX-2 et entraînent une diminution de la production des médiateurs de l'inflammation tels que les prostaglandines, les thromboxanes A2 et les prostacyclines. Les inhibiteurs sélectifs de COX-2 diminuent eux aussi les médiateurs de l'inflammation mais provoquent moins d'effets indésirables.

Pour mieux comprendre l'origine de l'entéropathie induite par les AINS, il est nécessaire de comprendre sa pharmacocinétique. Les AINS sont glucuronidés dans le foie puis subissent un cycle entéro-hépatique grâce aux enzymes bactériennes intestinales qui dé-conjuguent le complexe AINS-glucoronide en AINS et aglycones. Ces deux molécules sont responsables des lésions des muqueuses (80).

Zhong et al. (81) ont étudié la pharmacocinétique du diclofénac co-administré ou non avec la ciprofloxacine. Ils montrent que l'entéropathie est largement réduite chez les rats ayant reçu la ciprofloxacine en plus du diclofénac. En effet, l'ATB a aboli la circulation entéro-hépatique en inhibant l'activité de la  $\beta$ -glucuronidase, ce qui a réduit le nombre et la surface des ulcères.

### 2.3.3.2. Irinotécan

L'irinotécan et son métabolite actif, l'éthyl-10-hydroxy-camptothécine (SN38), sont des agents anticancéreux cytotoxiques à large spectre. Il est principalement indiqué dans les cancers colorectaux et pancréatiques (82). Ils inhibent la topoisomérase 1 et provoquent la mort cellulaire des cellules qui se divisent rapidement (par exemple, les cellules cancéreuses, les cellules épithéliales, les cellules hématopoïétiques) et des espèces bactériennes commensales. Par conséquent, l'irinotécan peut induire une série d'effets secondaires toxiques, dont le plus évident est la toxicité gastro-intestinale (nausées, vomissements,



diarrhée). Tout comme les AINS, lors de sa métabolisation, le métabolite SN38 est transféré dans le foie où il subit une glucuronidation dans le but de le rendre inactif. Cependant, dans l'intestin, les  $\beta$ -glucuronidases des espèces bactériennes intestinales hydrolysent le composé SN38-glucuronidé et le réactive en SN38, ce qui provoque l'effet indésirable local majeur : la diarrhée. Une fois de plus, la question de la co-administration d'un inhibiteur de  $\beta$ -glucuronidase peut se poser car cela limiterait ces effets indésirables et améliorerait la prise en charge thérapeutique des patients (83).

Même si les mécanismes ne sont pas toujours compris, l'existence d'un lien étroit entre le microbiote intestinal et l'efficacité ou la toxicité d'un médicament est clairement établi. De plus en plus d'études cherchent à démontrer que l'inverse est également vrai. Les médicaments peuvent modifier la composition ou la fonction du microbiote intestinal. C'est ce que nous allons voir dans la prochaine partie.

## **2.4. Implication des médicaments non antibiotiques dans la modification de la flore digestive**

L'impact des médicaments sur le microbiote ne se limite pas aux ATB et de nombreuses molécules non ATB modifient la composition du microbiote intestinal. Dans cette partie, seront décrits des médicaments à usage courant qui modifient la flore digestive.

### **2.4.1. Inhibiteurs de la pompe à proton**

Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) sont très efficaces, ce qui a favorisé leur utilisation ces dernières décennies.

#### **2.4.1.1. Indications**

Les IPP sont indiqués dans le traitement du reflux gastro-œsophagiens, des ulcères gastro-intestinaux, de la dyspepsie non ulcéreuse mais aussi en prévention des ulcérations induites par les AINS. On les retrouve également dans la prise en charge des infections à *Helicobacter pylori*, associés à des ATB.

Cinq molécules sont couramment prescrites, il s'agit de :

- Ésoméprazole INEXIUM<sup>®</sup>,
- Lansoprazole LANZOR<sup>®</sup>,
- Oméprazole MOPRAL<sup>®</sup>,

- Pantoprazole EUPANTOL<sup>®</sup>,
- Rabéprazole PARIET<sup>®</sup>.

#### **2.4.1.2. Mécanisme d'action**

Les IPP sont des promédicaments. Ce sont des bases faibles qui sont transformées en composés actifs lorsque le pH est proche de 2. Leur rôle est d'inhiber la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales de l'estomac, augmentant ainsi le pH gastrique. Pour se faire, ils se fixent à des sous-unités de la pompe à proton : H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase de manière irréversible. Cette pompe permet la sécrétion de protons dans la lumière gastrique en échange d'ions K<sup>+</sup>. C'est environ 18 heures plus tard que les sous-unités de la pompe à proton se renouvellent. L'inhibition est alors levée (84).

#### **2.4.1.3. Impact sur la flore digestive**

Récemment, de nombreuses études (85–89) mettent en avant les conséquences de la prise d'IPP sur la flore digestive. Ces effets sont variés : augmentation du risque de pathologies, modification qualitative et quantitative de la flore digestive, modification du pH gastrique ou encore exacerbation des effets indésirables des AINS dans l'intestin grêle.

##### **2.4.1.3.1. Remodelage de la diversité et de la richesse de la flore digestive.**

De nombreuses études concernant la probable modification de la flore digestive à la suite de la prise d'IPP sont contradictoires. En effet, certaines démontrent chez des patients sains, une diminution significative de la diversité alpha<sup>6</sup> avec un remodelage complet du microbiote intestinal (88,91,92). Au contraire, d'autres n'ont pas retrouvé de différences significatives (87,93).

Concernant les études réalisées chez des patients atteints de reflux-gastro-œsophagiens (94) ou autres pathologies (cirrhose (95), polyarthrites rhumatoïdes (96)), les résultats sont tout autant contradictoires. En outre, il est nécessaire d'être encore plus prudent car les modifications de la flore peuvent-être imputés à la maladie plutôt qu'au traitement.

---

<sup>6</sup> La diversité des espèces/souches microbiennes dans un microbiote individuel ou dans un échantillon individuel (90).

Pour conclure, ces nombreuses divergences peuvent être liées au nombre insuffisant de participants ou à l'utilisation de dosages et de molécules différentes dans ces études (97).

#### **2.4.1.3.2. Diminution de l'acidité**

L'objectif premier de l'IPP est de diminuer l'acidité gastrique. Or l'acidité gastrique est une barrière qui empêche les espèces bactériennes buccales et nasales de progresser dans le tube digestif. L'hypothèse la plus solide est celle selon laquelle la suppression de cette barrière permettrait la colonisation du tube digestif par des espèces telles que *Rothia dentocariosa* ou *Rothia mucilaginosa* (88,98). Une autre conséquence de ce mécanisme est l'augmentation quasi constante de l'abondance de la famille des *Streptococcaceae* et *Enterococcaceae* dans les selles des patients sous IPP, contrairement aux patients qui n'en prennent pas (93,97).

#### **2.4.1.3.3. Augmentation du risque de colonisation par des espèces bactériennes pathogènes**

Les conséquences précédentes impliquant altération du microbiote et modification bactérienne, entraînent une sensibilité accrue à *Clostridium difficile* (99). Cette espèce bactérienne sporulée colonise les intestins fragilisés. Elle agit en libérant des toxines responsables de symptômes allant de la diarrhée légère à la colite pseudo-membraneuse (100). L'infection par cette espèce bactérienne est responsable d'infections nosocomiales potentiellement mortelles.

#### **2.4.1.3.4. Effet bactériostatique direct sur *Helicobacter pylori***

Un autre mécanisme pouvant expliquer les perturbations du microbiote sous IPP et ce, indépendamment du pH, a été suggéré. Il s'agit de l'effet bactériostatique direct sur *Helicobacter pylori* (97).

*H. pylori* est un bacille à Gram négatif présent dans l'estomac. Il est possible qu'il devienne pathogène et est dans ce cas, la principale cause des gastrites et des ulcères gastriques. Selon les chercheurs, il est probable que les IPP se fixent aux pompes à protons de l'espèce bactérienne *H. pylori* elle-même, ce qui entraîne son éviction. Cela laisse la possibilité à d'autres espèces de coloniser le milieu (101,102).

#### **2.4.1.3.5. Exacerbation des lésions intestinales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Les IPP sont couramment co-administrés avec les AINS dans le but de réduire les effets indésirables gastro-intestinaux induits par les anti-inflammatoires. Cependant, des données récentes indiquent que les risques gastro-intestinaux, notamment au niveau de l'intestin grêle, associés aux AINS, peuvent être potentialisés lorsqu'ils sont associés à des IPP (103).

Dans une étude, Wallace et al. (104) montrent chez le modèle murin, que la réduction des lésions gastriques par l'IPP s'est accompagnée d'une exacerbation marquée des ulcérations et des saignements de l'intestin grêle. Chez l'Homme, quatre études de vidéocapsules endoscopiques ont démontré que, dans une population à faible risque de gastro-entéropathie liée aux AINS, l'incidence des lésions de l'intestin grêle était élevée malgré l'administration conjointe d'un IPP et d'un AINS (105). Ces observations suggèrent qu'une évaluation minutieuse de l'utilisation des IPP conjointement aux AINS est justifiée.

A travers ces exemples, il est important de retenir que l'utilisation des IPP n'est pas sans conséquences sur notre microbiote intestinal ainsi que sur notre santé. « Ils sont utiles mais doivent être moins et mieux prescrits » (106).

#### **2.4.2. Statines**

Les statines constituent la classe médicamenteuse la plus utilisée en cas de dyslipidémies. Pourtant, leur réponse est soumise à de grandes variations interindividuelles. Les statines exercent-elles directement un rôle sur le microbiote ? Le microbiote intestinal explique-t-il les réponses variées au traitement ?

##### **2.4.2.1. Indications**

La dyslipidémie est caractérisée par une anomalie du bilan biologique. Elle peut toucher un ou plusieurs lipides plasmatiques tels que le cholestérol et/ou les triglycérides.

Les statines représentent le traitement de première intention dans les hypercholestérolémies isolées ou mixtes (associées à une hypertriglycéridémie). Elles peuvent également être prescrites dans le cadre de la prévention du risque cardio-vasculaire. Cependant, cela ne concerne pas toutes les molécules. De plus, deux types de prévention existent. On retrouve la prévention primaire, qui concerne des patients atteints de pathologies à haut risque cardio-vasculaire telles que le diabète et/ou l'hypertension artérielle par exemple. La prévention

secondaire quant à elle, traite les patients ayant déjà subi un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébrale (107).

Il existe plusieurs statines, par exemple :

- Atorvastatine TAHOR<sup>®</sup>,
- Simvastatine ZOCOR<sup>®</sup>,
- Pravastatine VASTEN<sup>®</sup>, ELISOR<sup>®</sup>,
- Rosuvastatine CRESTOR<sup>®</sup>,
- Fluvastatine LESCOL<sup>®</sup>.

#### 2.4.2.2. Mécanismes d'action

Ce sont des inhibiteurs de l'hydroxy-méthyl-glutaryl coA réductase que l'on nomme plus couramment HMG-coA réductase. Cette enzyme assure la transformation de l'HMG coA en mévalonate, responsable de la synthèse hépatique du cholestérol (Figure 25) (108). De plus, les statines sont considérées comme des médicaments dits « pléiotropes<sup>7</sup> ». En plus de l'effet hypocholestérolémiant, ils permettent la réduction de l'inflammation, l'immunomodulation et ont des effets antimicrobiens. Les effets anti-inflammatoires pourraient expliquer leur utilisation pour diminuer les risques cardio-vasculaires.

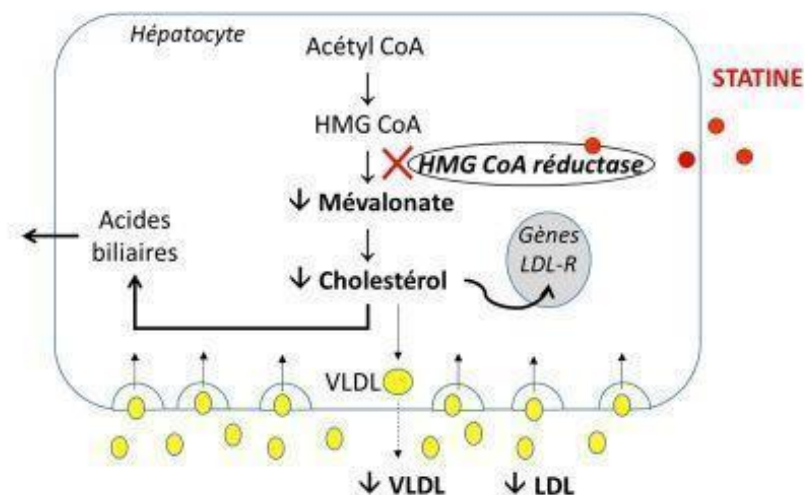


Figure 25 : Schéma représentant le mécanisme d'action des statines.

Inhibition de l'enzyme HMGCoA réductase qui transforme l'HMG-CoA en mévalonate. Cela diminue donc la synthèse de mévalonate et induit alors une diminution de la synthèse de cholestérol hépatique (108).

<sup>7</sup> Médicament aux effets multiples qui se manifestent indépendamment de leur mécanisme d'action principal.

### **2.4.2.3. Impact sur la flore digestive**

#### **2.4.2.3.1. Remodelage de la diversité et de la richesse de la flore digestive**

Khan et al. (109) ont comparé chez un groupe de patient atteints d'hypercholestérolémie, ceux traités par une statine et ceux non traités. Les résultats montrent une flore moins diversifiée chez les patients traités. Cependant, elle était enrichie en espèces bactériennes aux effets anti-inflammatoires *Akkermansia muciniphila* et *Faecalibacterium prausnitzii*. A l'inverse, les patients non traités présentaient plus de souches pro-inflammatoires telles que *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Desulfovibrio spp.*

Récemment, un nouvel entérotype a été évoqué. Il s'agit d'un second entérotype *Bacteroides* qui est associé à une inflammation et qui est retrouvé chez les patients atteints de maladies inflammatoires des intestins accompagnées de selles molles. Cet entérotype est donc considéré comme dysbiotique. Une étude a constaté que la prévalence de *Bacteroides 2* est positivement corrélée à l'IMC. Ce qui signifie que les participants avec un faible IMC avaient une prévalence du nouvel entérotype de 3,90% contre 17,73% chez les personnes en situation d'obésité. Dans ce cas, le microbiote est modifié par la pathologie elle-même. De plus, les chercheurs ont constaté que la prévalence de *Bacteroides 2* n'augmentait plus significativement avec l'IMC lorsque les patients sont traités par des statines. En effet, parmi les personnes obèses, seules 5,88% des personnes sous statines a été entérotypé *Bacteroides 2* contre 17,73% des participants sans statines. Les résultats de cette étude montrent que les statines ne modifient pas la flore à proprement parler mais rectifie les états dysbiotiques induits par la pathologie elle-même (110).

Cependant, il reste difficile d'établir une relation de cause à effet entre les statines et les changements de composition du microbiote car les mécanismes ne sont pas clairement identifiés.

#### **2.4.2.3.2. Effet antibactérien des statines**

Plusieurs études ont exploré l'action antibactérienne des statines contre des infections fréquentes comme les septicémies ou encore les pneumonies. La majorité des résultats prouve que lorsqu'une statine est prise de manière antérieure, elle réduit la morbi-mortalité associée à la pneumonie (111). C'est aussi le cas des patients atteints de septicémie. Leur

risque de décès à l'hôpital est réduit à 6% lorsqu'ils ont reçu un traitement par statine au préalable (contre 28% s'ils n'en ont pas reçu) (112). En revanche, les études portant sur l'introduction *de novo* d'une statine lors d'une infection n'ont pas donné de résultats favorables (113).

Il est difficile de savoir si les statines exercent un effet antibactérien direct ou s'il est imputable à la diminution des événements cardio-vasculaires induite par la statine.

Voici quelques exemples d'inhibitions bactériennes *in vitro* par les statines les plus fréquemment prescrites (Rosuvastatine, Atorvastatine, Fluvastatine et Simvastatine ; Tableau 2) (114).

**Tableau 2 : Tableau représentant les différentes souches bactériennes que les différentes statines inhibent *in vitro*.** Les statines inhibent majoritairement les souches nosocomiales à Gram +. Certaines d'entre elles inhibent les souches résistantes aux antibiotiques (SARM, SARV) mais pas toutes. La simvastatine semble inhiber la bactérie responsable de la maladie de Lyme (*Borrelia burgdorferi*) (110).

	Atorvastatine	Rosuvastatine	Simvastatine	Fluvastatine	Références
<b>Espèces à Gram +</b>					
<i>S. aureus, S. pneumoniae, S. pyogenes, Enterococcus, S. epidermidis</i>	X	X	X	X	(115–121)
<i>S. aureus</i> résistants à la méticilline			X	X	(115,116,119,120)
<i>S. aureus</i> résistants à la vancomycine			X	X	(115,119)
<b>Espèces à Gram -</b>					
<i>P. aeruginosa, K. pneumoniae</i>	X	X	X		(116,117,120)
<i>Borrelia burgdorferi</i>			X		(122)
<i>E. coli</i>	X	X	X		(116,120)

Malgré un grand nombre d'études convergentes quant au rôle antibactérien des différentes statines, les mécanismes ne sont pas clairs et d'autres études sont contradictoires (120,121).

Il semblerait que cela dépende de la concentration de statine et de la méthode d'étude.

#### 2.4.2.3.3. Modifications des fonctions métaboliques du microbiote intestinal

##### - Influence du métabolisme des acides biliaires

Chez les souris, l'administration orale de rosuvastatine diminue l'expression de l'enzyme qui régule la synthèse d'acides biliaires (Annexe 4). Cela engendre une diminution de la concentration des acides biliaires et de leur taux fécal et hépatique (123). Des résultats

similaires ont été retrouvés chez les patients traités par atorvastatine. En effet, l'abondance relative de *Bilophila wadsworthia* et de *Bifidobacterium bifidum* (espèces bactériennes associées aux acides biliaires) a diminué chez ce groupe de patients (109). La modification supposée des acides biliaires peut perturber le microbiote intestinal et être responsable d'une dysbiose qui influencera ou non la réponse aux statines (97,124).

- **Modification de la transcription des gènes codant pour les facteurs impliqués dans l'homéostasie et l'immunité**

Chez les souris, l'usage de la rosuvastatine® a été associé à une diminution de l'expression hépatique des gènes codant pour l'inflammation (TNF- $\alpha$ , NF-kB) (123). Ces résultats sont en accord avec ceux cités précédemment indiquant une augmentation des bactéries aux effets anti-inflammatoires lors d'un traitement par statine.

Même si les mécanismes sont incertains, un lien entre les statines et le microbiote intestinal semble être justifié. Des études plus poussées et qui compareraient tous les hypocholestérolémiants pourraient permettre d'y voir plus clair quant au rôle direct (ou non) des statines sur la flore.

### **2.4.3. Metformine**

#### **2.4.3.1. Indications**

La metformine est la seule molécule représentant la classe des biguanides utilisée depuis 1950. La metformine traite le diabète non insulino-dépendant et est très utilisée dans le monde même si sa tolérance est controversée. En effet, elle est responsable d'effets indésirables gastro-intestinaux de type nausées, vomissements et flatulences, qui sont dose dépendants et responsable dans la grande majorité des cas, de l'arrêt du traitement (125).

#### **2.4.3.2. Mécanisme d'action**

Son mécanisme d'action et ses cibles ne sont pas vraiment connus. Cependant, on sait qu'elle diminue l'insulino-résistance en diminuant la production hépatique de glucose et en augmentant la capture du glucose dans les muscles squelettiques et dans le tissu adipeux. Grâce à la metformine qui diminue la néoglucogénèse et la glycogénolyse hépatique, l'insuline produite physiologiquement à une meilleure efficacité (125,126).

Cette molécule existe sous plusieurs formes, seule ou associée :



- Metformine GLUCOPHAGE®, STAGID®
- Metformine + Vildagliptine EUCREAS
- Metformine + Glibenclamide GLUCOVANCE®
- Metformine + sitagliptine JANUMET, VELMETIA
- Metformine + saxagliptine KOMBOGLYZE®
- Metformine + dapaglifozine XIGDUO®.

### **2.4.3.3. Impact sur la flore digestive**

#### **2.4.3.3.1. Remodelage de la diversité et de la richesse de la flore digestive**

La majorité des études comparent la prise de metformine à celle d'un placebo. Les résultats décrivent une flore digestive modifiée, indépendamment de la dose. Cette modification se traduit par l'augmentation d'*E. coli* et par la diminution de l'abondance d'*Intestinibacter* (89). *Intestinibacter*, autrefois appelée *Clostridium bartlettii*, a un rôle important dans la dégradation du mucus intestinal (127).

Pour aller plus loin, des chercheurs ont injecté à des souris sans germes, des échantillons fécaux issus de donneurs ayant préalablement reçu de la metformine ou un placebo. Le taux de glycémie était plus faible chez les souris ayant reçu les échantillons provenant de donneurs traités par metformine. Alors l'implication directe du microbiote intestinal sur la glycémie est clairement établie (128).

De plus, des chercheurs ont observé que la quantité de bactéries *Akkermansia muciniphila* était largement plus riche chez les patients atteints de diabète de type 2 et traités par metformine que ceux non traités.

Concernant l'explication potentielle des effets indésirables gastro-intestinaux (Annexe 5), cela peut être imputé à l'augmentation de l'abondance d'*E. coli*, qui entraîne une augmentation du gène codant le métabolisme des gaz (129).

#### **2.4.3.3.2. Modifications des fonctions métaboliques du microbiote intestinal**

L'utilisation de la metformine est associée à des modifications du potentiel métabolique du microbiome. Tout d'abord, l'augmentation de l'abondance d'*Akkermansia muciniphila* améliore la tolérance au glucose. En effet, lorsque les chercheurs ont administré par voie orale

*A. muciniphila* à des souris nourries avec un régime riche en graisse et sans metformine, la tolérance au glucose et l'inflammation du tissu adipeux ont été largement améliorées (130).

D'autre part, chez les patients traités par metformine, la production du butyrate et celle du propionate a été significativement augmenté (91,128,129). Ces deux molécules sont des AGCC et leur nette augmentation peut être due à la modification de la flore, notamment à l'augmentation d'*E. coli* (131). Curieusement, des études récentes chez la souris montrent qu'une augmentation de la production colique de ces AGCC déclenche la néoglucogénèse **intestinale**, ce qui entraîne un effet bénéfique sur l'homéostasie du glucose et de l'énergie (132). Conformément à des recherches antérieures (133), une étude récente démontre que l'acétate influence positivement la sensibilité à l'insuline (134).

Ici, la relation entre la metformine et le microbiote intestinal montre comment un médicament couramment utilisé peut modifier le microbiote intestinal et expliquer une partie de sa fonction thérapeutique, ainsi que certains de ses effets indésirables (89).

## **2.4.4. Antidépresseurs**

### **2.4.4.1. Indications**

Les antidépresseurs sont indiqués en cas de modification de l'humeur dans le sens de la tristesse, souvent accompagnée d'une souffrance morale et d'un ralentissement psychomoteur (135). L'effet du médicament est ressenti après seulement deux à trois semaines de traitement.

### **2.4.4.2. Mécanisme d'action**

Leur mode d'action précis n'est pas connu. Cependant on sait qu'ils agissent en modifiant la communication chimique entre les neurones, particulièrement via les neurotransmetteurs. De ce fait, il existe plusieurs catégories d'antidépresseurs, classés en fonction du ou des neurotransmetteur(s) qu'ils touchent. La liste ci-dessous n'est pas exhaustive, elle cite les médicaments les plus couramment utilisés (136).

- **Antidépresseurs imipraminiques ou tricycliques et IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase)**
  - Amitriptiline LAROXYL®
  - Trimipramine SURMONTIL®

- Clomiparmine ANAFRANIL®
- Imipramine TOFRANIL®
- Iproniazide MARSILID®
- **Inhibiteurs de la recapture de sérotonine (5HT) et de la noradrénaline (NA)**
  - Venlafaxine EFFEXOR®
  - Milnacipran IXEL®
  - Duloxétine CYMBALTA®
- **Inhibiteurs de la recapture sélective de la 5HT**
  - Fluoxétine PROZAC®
  - Citalopram SEROPRAM®
  - Escitalopram SEROPLEX®
  - Sertraline ZOLOFT®
  - Paroxétine DEROXAT®
- **Autres mécanismes**
  - Mirtazapine NORSET®
  - Miansérine ATHYMIL®

#### **2.4.4.3. Impact sur la flore digestive**

Avant d'aborder l'impact des antidépresseurs sur la flore digestive, il est important de mieux comprendre le microbiote de base d'un individu atteint de dépression.

Depuis plusieurs années, des études expliquent les liens entre le cerveau et les intestins. Il est important de noter qu'une dysbiose du microbiote intestinal peut jouer un rôle causal dans le développement de comportements de type dépressif.

Pour étudier ces liens, le test de la nage forcée est utilisé. Il consiste à placer une souris dans un bassin d'eau où elle n'a pas pied. La souris doit nager dans l'espoir de retrouver la terre ferme. Celle qui est dépressive ne nage pas longtemps. C'est l'expérience qu'ont fait Zheng et son équipe. (137) Leurs résultats démontrent que les souris sans germes nagent moins longtemps et donc que l'absence de leur microbiote induit un comportement de type dépressif. En outre, la composition du microbiote chez les souris atteintes de troubles dépressifs est significativement altérée, contrairement aux souris saines.

#### **2.4.4.3.1. Remodelage de la diversité et de la richesse de la flore digestive**

Zhang et al. (138) ont étudié l'impact d'un traitement par amitriptyline et fluoxétine pendant six semaines. Les résultats montrent une diminution du rapport *Firmicutes/Bacteroides* avec une diminution des *Firmicutes* contre une augmentation des *Bacteroides*. Ces résultats concernent davantage la fluoxétine plutôt que l'amitriptyline. Dans une autre étude (139), une corrélation négative a été observée entre *Faecalibacterium* et la sévérité des symptômes dépressifs.

De plus, avant même la prise d'un antidépresseur, le microbiote intestinal de patients en premier épisode dépressif a été prélevé. A posteriori, cela a permis de comparer les microbiotes des patients répondeurs au traitement à ceux des non-répondeurs. Il s'avère que les groupes de patients répondeurs et non-répondeurs présentaient des différences au niveau du phylum, de la famille, et des genres (140).

Ainsi, l'évaluation du microbiote intestinal de base pourrait aider à prédire et à améliorer les effets des antidépresseurs chez les patients souffrant de dépression.

#### **2.4.4.3.2. Effet antibactérien des antidépresseurs**

Une activité antimicrobienne des antidépresseurs est de plus en plus rapportée lors d'études. Par exemple, la sertraline possède un fort effet antibactérien sur *E. coli*, *P. aeruginosa* et est synergique avec certains ATB. De plus, elle possède des effets antifongiques (sur *Candida spp*) et antiparasitaires (sur *Leishmania donovani*). *In vitro*, la fluoxétine exerce une forte activité antimicrobienne dose dépendante contre *Lactobacillus rhamnosus* et *E. coli* (141).

En plus de l'activité antibactérienne, une étude très récente (142) a évoqué le rôle des antidépresseurs dans le transfert de gènes de résistance aux antibiotiques par un phénomène de conjugaison. En effet, les antidépresseurs induisent la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Ces molécules sont toxiques pour l'ADN des bactéries et déclenchent la réponse SOS<sup>8</sup>. Ces cascades de réactions augmentent la perméabilité de la membrane cellulaire et régulent à la hausse l'expression des gènes pertinents pour cette conjugaison. La

---

<sup>8</sup> C'est un mécanisme de régulation qui permet à la bactérie de s'adapter à des situations de stress cellulaire. Ce stress cause des dommages à l'ADN, alors la réponse SOS est essentielle à la réparation de cet ADN et à la reprise de la réplication.

prescription d'antidépresseurs pourrait ainsi favoriser la propagation de la résistance aux antibiotiques qui est un véritable fléau.

#### **2.4.4.3.3. Modifications des fonctions métaboliques du microbiote intestinal**

Chez des rats dépressifs mais sans traitements antidépresseurs, les fonctions de transport membranaire et de métabolisme des glucides sont augmentées. Cependant, lorsqu'ils sont traités par amitriptyline et fluoxétine, le métabolisme des glucides et les fonctions de transport membranaire sont diminués. Les chercheurs suggèrent qu'il existe potentiellement une demande énergétique plus élevée chez les rats déprimés (138). D'autres études seront nécessaires pour mieux comprendre les conséquences métaboliques des antidépresseurs sur les bactéries intestinales.

#### **2.4.5. Laxatifs**

Les laxatifs sont utilisés pour accélérer le transit et améliorer les problèmes de constipation. Il en existe différentes classes avec des mécanismes d'actions qui varient.

##### **2.4.5.1. Indications**

On définit la constipation comme un retard ou une difficulté d'évacuation des selles qui sont moins fréquentes, moins abondantes et plus dures que normalement. En revanche, la constipation est propre à chacun car les patients n'ont pas tous la même fréquence et consistance normale de leurs selles (143).

##### **2.4.5.2. Mécanismes d'action**

Ils sont classés selon leur mécanisme d'action (144).

- **Les laxatifs osmotiques** qui augmentent l'hydratation et le volume des selles en attirant l'eau :
  - Lactulose DUPHALAC®
  - Lactitol IMPORTAL®
  - Macrogol 4000 MOVICOL®, FORLAX®
  - Sorbitol SORBITOL®

Cette classe est utilisée en première intention.

- **Les laxatifs de lest** qui augmentent la masse fécale également
  - Psyllium TRANSILANE®, PSYLIA®
  - Ispaghul SPAGULAX®
  - Sterculia NORMACOL®

- **Les laxatifs lubrifiants** qui sont composés d’huiles non résorbées et agissent mécaniquement en lubrifiant le contenu colique
  - Paraffine liquide LANSOYL®
  - Lactulose + vaseline + paraffine MELAXOSE®, TRANSULOSE®
- **Les laxatifs stimulants** qui augmentent la motricité colique et les sécrétions intestinales
  - Bisacodyl CONTRALAX®, DULCOLAX®
- **Les laxatifs par voie rectale** qui agissent localement en provoquant le réflexe de défécation
  - Sorbitol + citrate de sodium MICROLAX®
  - Bicarbonate de sodium + tartrate acide de potassium EDUCTYL®

### 2.4.5.3. Impact sur la flore digestive

#### 2.4.5.3.1. Remodelage de la diversité et de la richesse de la flore digestive

Du fait de leur rôle et de leur lieu d’action, il semble logique d’envisager que les laxatifs aient un impact sur le microbiote intestinal. Bien que les données soient faibles, la plupart invoquent une diminution de la diversité  $\alpha$  (145).

Pour aller plus loin, des chercheurs ont évalué les changements dans la diversité de la flore. On sait que l’espèce bactérienne *C. difficile* se développe préférentiellement après qu’un traitement antibiotique a déséquilibré la flore. Ils ont alors étudié la sensibilité des intestins à *C. difficile* après un traitement par polyéthylène-glycol (PEG, contenue dans le MACROGOL®) (145). Afin de pouvoir comparer les données issues de souris ayant reçu le PEG, ils ont inclus un autre groupe de souris auquel ils ont injecté de la clindamycine. Cet ATB est réputé pour éliminer systématiquement le *C. difficile* en dix jours.

Chez les souris traitées par PEG, les résultats démontrent une large diminution des taxons normalement présents en grandes quantités chez les mammifères, excepté les familles des *Bacteroidaceae* et *Enterobacteriaceae* qui ont augmenté. En parallèle, une autre étude induit volontairement des diarrhées osmotiques chez des souris. Il s’avère que l’augmentation de l’osmolalité due à la diarrhée a déséquilibré la flore. En effet, *in vitro*, l’augmentation de l’osmolalité empêche la croissance des souches commensales ce qui entraîne une extinction bactérienne (146).

Concernant la sensibilité au *C. difficile*, les résultats montrent une augmentation de la durée de sensibilité à 30 jours pour les souris traitées uniquement par PEG, contre dix jours pour celles traitées par clindamycine (145). Pour interpréter ces résultats, il est nécessaire de s'intéresser à l'impact du médicament sur le mucus intestinal. En effet, dans l'étude des souris souffrant de diarrhée osmotique, l'épaisseur et la continuité du mucus intestinal ont été largement diminuées (146).

Par analogie avec les résultats retrouvés dans le cas de l'administration de PEG, la modification du mucus pourrait s'expliquer par l'augmentation des *Bacteroidaceae* qui sont des souches capables de dégrader le mucus. Par un effet synergique, les *Enterobacteriaceae* colonisent la région, préalablement fragilisée par les *Bacteroidaceae*.

Les auteurs ont alors émis l'hypothèse que l'augmentation de la sensibilité à *C. difficile* est due à la persistance de la bactérie dans le compartiment muqueux (145). Pour étayer cette hypothèse, une autre étude a démontré que *C. difficile* était présent dans la couche externe du mucus et associé aux *Enterobacteriaceae* et aux *Bacteroidaceae* (147).

En somme, le PEG est responsable d'une augmentation des *Bacteroidaceae* et des *Enterobacteraceae*. Sachant que les *Bacteroidaceae* dégradent le mucus, ils modifient ses propriétés et le rende plus vulnérable. C'est ainsi que la durée de colonisation à *C. difficile* passe de 10 à 30 jours avec un traitement par PEG.

#### **2.4.5.3.2. Modifications des fonctions métaboliques du microbiote intestinal**

Comme nous l'avons évoqué dans la partie 1.5.2, le mucus occupe une place importante dans la fonction immunologique du microbiote intestinal. Comme le mucus est altéré par le PEG, il semble logique que les fonctions immunologiques le soient également.

Dans l'étude de Tropini et al (146), le système immunitaire présente des changements temporaires dans les niveaux de cytokines et une réponse des immunoglobulines G (IgG) durable contre les bactéries commensales. Il est probable que ce phénomène participe aussi à l'extinction des bactéries commensales comme cité ci-dessus.

De plus, il semblerait que les laxatifs diminuent la production de certains AGCC, notamment l'acétate et le butyrate. En revanche, le succinate est augmenté. Ce pic de succinate, un

substrat de *C. difficile*, engendre alors un environnement favorisant la croissance du pathogène (148).

Nous venons de voir que la pharmacomicrobiomique est une vaste notion englobant les interactions entre les médicaments et la flore digestive. L'intérêt porté à cette nouvelle discipline est grandissant. Il manque encore beaucoup d'études, notamment sur l'Homme, pour mieux comprendre ces interactions. D'ici quelques années, si les études continuent d'émerger, il est probable que la médecine soit davantage personnalisée. Cela permettra une meilleure tolérance à un traitement ou encore sa meilleure efficacité. Également, les thérapeutiques choisies pourront elles aussi, être moins nocives pour la flore afin de préserver l'équilibre de ce petit monde intérieur.

Les connaissances sur ce sujet évoluent sans cesse. En tant que professionnels de santé, il est intéressant d'avoir à l'esprit les perspectives qu'offre le microbiote. A l'officine par exemple, les pharmaciens sont susceptibles de délivrer des conseils concernant la modulation du microbiote dans un objectif thérapeutique. C'est ce que nous allons étudier dans la prochaine partie.





### III. Modulation du microbiote intestinal

#### 3.1. Prébiotiques

##### 3.1.1. Définition

Grâce aux nombreuses recherches, la définition de prébiotique est en constante évolution. D'après l'association scientifique internationale pour les probiotiques et les prébiotiques (ASIPP) (149), la définition d'un prébiotique est "*un substrat qui est utilisé sélectivement par les micro-organismes de l'hôte et qui confère un avantage pour la santé*". Selon eux, cette définition permet d'élargir le concept de prébiotique pour inclure éventuellement des substances non glucidiques, des applications à des sites corporels autres que le tractus gastro-intestinal, et diverses catégories autres que les aliments.

##### 3.1.2. Qui sont-ils ?

Pour effectuer leur rôle bénéfique, les prébiotiques doivent remplir trois critères. D'abord, ils doivent être non digestibles : ni par l'estomac, ni par les intestins. Ensuite ils doivent être fermentescibles par le microbiote intestinal. Enfin, ils doivent apporter des bénéfices à certaines espèces du microbiote, comme par exemple, stimuler la croissance ou l'activité des bonnes bactéries (Bifidobactéries, Lactobacilles) (150).

La plupart des prébiotiques connus aujourd'hui sont d'origine alimentaire. On retrouve parmi eux les oligosaccharides et les polysaccharides. En effet, ces structures moléculaires sont indigestes et donc, peuvent servir de substrat aux bactéries de type *Bacteroides* ou *Bifidobacterium*. L'inuline est un prébiotique réputé, tout comme les fructo-oligosaccharides (FOS) et les galacto-oligosaccharides (GOS). On peut retrouver ces structures moléculaires dans différents types d'aliments comme les légumes (poireau, asperge, endive, ail, oignon...), les fruits (banane verte) ou encore les céréales (blé complet, avoine). A savoir que le lait maternel possède de nombreux oligosaccharides qui aident le microbiote du nouveau-né à se développer. Les formules de laits artificiels pour nouveau-né intègrent de plus en plus ces oligosaccharides afin de leur apporter les bienfaits de ces prébiotiques (151).

## **3.2. Probiotiques**

### **3.2.1. Définition**

Tout comme la définition de prébiotique, celle de probiotique évolue avec le temps. En 2014, l'ASIPP (152) a défini un probiotique comme des "*microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquates, sont bons pour la santé de l'hôte*".

### **3.2.2. Qui sont-ils ?**

En pratique, les probiotiques les plus utilisés sont les bactéries des genres *Streptococcus*, *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, ainsi que la levure *Saccharomyces* (153). Ces bactéries sont largement retrouvées dans notre alimentation, sur notre peau ou encore, dans notre environnement et elles sont quotidiennement absorbées par l'hôte. Certaines sont bénéfiques pour la santé (ce sont des probiotiques), d'autres sont nocives (mais elles sont en trop petite quantité pour causer du tort à l'hôte).

Depuis quelques années, des scientifiques se posent la question des potentiels bénéfiques quant à l'utilisation de microorganismes non vivants. Les membres de l'ASIPP ont défini cela comme étant des postbiotiques. Il s'agit selon eux, d'une "*préparation de micro-organismes inanimés et/ou de leurs composants qui confère un avantage pour la santé de l'hôte*" (154).

Il est intéressant de noter qu'une spécialité à base de *Lactobacillus fermentum* et de *Lactobacillus delbrueckii* inactivés (LACTÉOL®), existe depuis le début des années 2000. Ce médicament est destiné à traiter les symptômes de la diarrhée (155).

Malgré tout, la différence d'efficacité entre les produits contenant des microorganismes vivants plutôt que des microorganismes morts est très difficile à justifier principalement du fait d'études trop peu nombreuses.

### **3.2.3. Principaux rôles des probiotiques**

Les rôles des probiotiques sont multiples et variés. D'abord, leur résistance au pH acide de l'estomac leur permet de survivre et d'induire une modification du microbiote luminal (156). Ensuite, leurs actions peuvent être définies en trois grandes composantes.

La première est l'augmentation de la sécrétion de métabolites. C'est par exemple le cas du butyrate (AGCC), qui améliore la qualité des villosités intestinales, optimisant ainsi l'assimilation des aliments. Finalement c'est un cercle vertueux ; les bactéries bénéfiques

améliorent l'absorption de bons nutriments, vitamines et minéraux, ce qui est favorable à leur propre développement. Par exemple, la consommation de yaourt contenant *Bifidobacterium animalis ssp. Lactis*, augmente le niveau de bactéries productrices de butyrate qui influence à son tour le métabolisme systémique (157).

Ensuite, l'augmentation des bactéries bénéfiques par l'apport de probiotiques permet d'améliorer les défenses contre les bactéries pathogènes. Par un phénomène de compétition, les bactéries bénéfiques se fixent aux sites préférentiels des bactéries pathogènes. Lorsque celles-ci arrivent sur le site pour coloniser l'hôte, leur place est déjà prise et elles ne peuvent pas survivre. En plus de la compétition du site d'accroche, la nourriture peut être également source de concurrence. En effet, les bactéries bénéfiques se nourrissent des mêmes substrats que les pathogènes, ce qui est défavorable à ces dernières et induit inévitablement leur perte. En plus de ces phénomènes de compétition, les bactéries bénéfiques peuvent, si besoin, sécréter des petites molécules antibiotiques qui tuent les germes pathogènes. Elles sont de véritables gardes du corps face aux ennemis pathogènes (151).

Enfin, les probiotiques permettent d'améliorer la communication entre les bactéries et les cellules du système immunitaire ou les cellules intestinales. Elles servent alors de messagers. Par exemple, elles peuvent alerter le système immunitaire d'augmenter sa défense, ou au contraire, de limiter sa réponse. Des études ont montré que *L. acidophilus* était capable de moduler la régulation de la réponse immunitaire, *L. casei*, la prolifération et l'équilibre de Th1-Th2, et *L. rhamnosus*, la cicatrisation (158). Au niveau des cellules intestinales, les bactéries communiquent afin de maintenir l'intégrité de la muqueuse et donc de la barrière intestinale, ce qui impacte aussi la qualité de la réponse immunitaire. De nombreux autres messages sont envoyés aux cellules. C'est une véritable tour de contrôle qui se trouve dans nos intestins, lorsque des bactéries bénéfiques sont majoritairement présentes (151).

Nous verrons dans la partie suivante des cas plus concrets de l'utilisation des probiotiques.

#### **3.2.4. Quel dosage pour un effet ?**

Dans la littérature, la concentration minimale requise afin d'obtenir un effet sur la santé est souvent citée comme étant de  $10^6$  UFC/g dans l'intestin grêle et de  $10^8$  UFC/g dans le côlon. Cependant, la base scientifique de cette affirmation est faible (159). En effet, selon les indications, des souches identiques mais avec un dosage différent peuvent-être utilisées. Il est

donc préférable de ne pas se référer à la concentration citée précédemment pour justifier l'efficacité d'un produit plutôt qu'un autre.

### 3.2.5. Quelle souche pour quel effet ?

Si certains mécanismes d'action sont communs à plusieurs genres et espèces de probiotiques (par exemple, la production de butyrate), d'autres caractéristiques peuvent être spécifiques à une espèce ou même à une souche (156).

Certaines compétences des probiotiques sont mieux prouvées que d'autres. C'est le cas par exemple de la lutte contre les diarrhées et le renforcement du système immunitaire qui sont des effets désormais répertoriés des probiotiques. En revanche, l'utilisation des probiotiques dans la lutte contre les allergies montre des résultats plus controversés.

Ici, l'objectif est de résumer de manière simplifiée les différentes souches utilisées dans différentes indications (Tableau 3). Les études sont délicates à interpréter car elles utilisent parfois des associations symbiotiques de souches (auquel cas, nous ne savons pas quelle souche a particulièrement agité). Ce tableau est non exhaustif et reprend uniquement le nom des espèces et non pas la dénomination précise de la souche.

**Tableau 3 : Tableau non exhaustif qui résume les différentes espèces dont les bénéfices dans la pathologie concernée ont été prouvés.**

Troubles	Souches	Sources
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhées post- ATB	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Saccharomyces boulardii</i>	(160–162)
Gastro-entérites	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Bifidobacterium lactis</i> <i>Saccharomyces boulardii</i>	(163,164)
Syndrome de l'intestin irritable	<i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Bifidobacterium longum</i>	(165–168)

	<i>Bifidobacterium infantis</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i>	
<b>Système immunitaire</b>		
Baisse des défenses immunitaires	<i>Lactobacillus paracasei</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i>	(169,170)

### 3.2.6. *Saccharomyces boulardii*

Contrairement aux autres probiotiques qui sont tous d'origine bactérienne, *S. boulardii* est une levure. Elle a été découverte en 1920 par un microbiologiste Français, Henri Boulard. Elle est principalement anti-diarrhéique, d'où son utilisation fréquente lors d'une antibiothérapie et dans la diarrhée. On la retrouve dans la spécialité Ultra Levure®, commercialisée en officine. L'étude de sa pharmacocinétique montre que chez la souris axénique, cette levure persiste dans le tube digestif jusqu'à 60 jours, contrairement aux microbiotes sains qui ne permettent pas son implantation (171). Lors d'une diarrhée post-ATB, *S. boulardii* ne modifie pas directement la flore mais accélère la restauration du microbiote. Il est donc intéressant d'en consommer pendant et après l'antibiothérapie (7).

### 3.3. Transplantation fécale

La transplantation fécale consiste à administrer une suspension de selles d'un donneur sain, à un patient atteint d'une pathologie liée au microbiote intestinal. Cette technique n'est pas nouvelle. En effet, elle était utilisée en Chine au IV<sup>e</sup> siècle pour guérir les patients souffrant d'intoxication alimentaire ou de diarrhées sévères (172).

L'administration de la solution peut se faire par voie basse, lors d'une coloscopie ou d'un lavement. Cependant, le plus souvent, c'est via une sonde naso-duodénale que les selles sont transplantées. Aujourd'hui, la seule indication reconnue est l'infection à *C. difficile*. Son intérêt dans cette indication est désormais clairement établie puisqu'elle a montré une efficacité remarquable dans 90% des cas (173,174).

Les mécanismes d'actions ne sont pas tous connus. Comme nous l'avons vu précédemment, dans beaucoup de pathologies digestives, le principal problème est une diminution de la diversité de la flore. Le fait de coloniser la flore défaillante par une grande quantité de

bactéries « saines » permettrait d'induire une compétition écologique et ainsi, de rétablir l'équilibre homéostatique (7).

En dehors des infections à *C. difficile*, cette technique fait l'objet de nombreuses recherches afin d'agrandir son champ d'indications. Le microbiote fécal est reconnu comme un acteur majeur dans les MICI. C'est pour cette raison que la transplantation fécale peut s'avérer intéressante dans la prise en charge des maladies de Crohn ou des rectolites hémorragiques. Les résultats des études à ce sujet sont contradictoires. En effet, certaines montrent une meilleure rémission avec la transplantation fécale que ceux ayant reçu un placebo (175), tandis que d'autres ne trouvent pas de différences significatives (176).

Des pathologies extra-digestives peuvent-être ciblées également. Notamment la maladie du greffon contre l'hôte. Cette complication peut être retrouvée à la suite d'une allogreffe de cellules souches qui est généralement utilisée dans le traitement de leucémies. Ce sont les cellules du donneur qui attaquent celles du receveur. De plus en plus de données affirment qu'une dysbiose intestinale est étroitement liée à cette complication. Pour contrer cette dysbiose, la transplantation fécale a été essayée et les résultats sont plutôt prometteurs (177,178).

La résistance aux antibiotiques est un problème majeur de santé public. Des rapports ont montré que la transplantation fécale est capable de décoloniser le microbiote des souches bactériennes porteuses de gènes de résistances aux antibiotiques (179,180). Ces résultats encouragent les chercheurs à approfondir leurs recherches.

Ces données offrent des pistes intéressantes pour l'avenir. Malgré tout, nous ne sommes qu'au début de ces découvertes et il est nécessaire de rester attentif. Les effets indésirables à court terme sont peu nombreux mais les répercussions à long terme sont encore méconnues. D'autres essais contrôlés sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et la sécurité de cette méthode à l'avenir prometteur.

#### **3.4. Rôle de l'appendice dans l'équilibre de la flore intestinale**

L'appendice a longtemps été considéré comme un organe vestigial sans aucunes fonctions. La théorie envisagée s'explique principalement par l'augmentation de la consommation d'aliments riche en nutriments lors de l'évolution de la lignée humaine. L'augmentation de la

qualité des aliments, associée à une meilleure assimilation des aliments ont conduit à une réduction de la taille du tissu intestinal qui consomme beaucoup d'énergie (181).

Lors de l'étude de son anatomie, le rôle immunologique de l'appendice est défini. En effet, l'appendice est composé d'une grande quantité de tissus lymphoïdes avec des lymphocytes B et des lymphocytes T. En 2013 (182), une étude a rapporté la composition du microbiote de l'appendice à partir d'échantillons prélevés chirurgicalement. Les résultats montrent la présence des mêmes genres dominants que dans l'intestin, à la seule différence que la quantité de *Firmicutes* est plus élevée que celle des *Bacteroides*. Ces données laissent penser que l'appendice est un réservoir du microbiote. Lors d'une dysbiose induite par une diarrhée ou un traitement antibiotique, l'appendice serait capable de réinoculer les intestins de bactéries (183).





## Conclusion

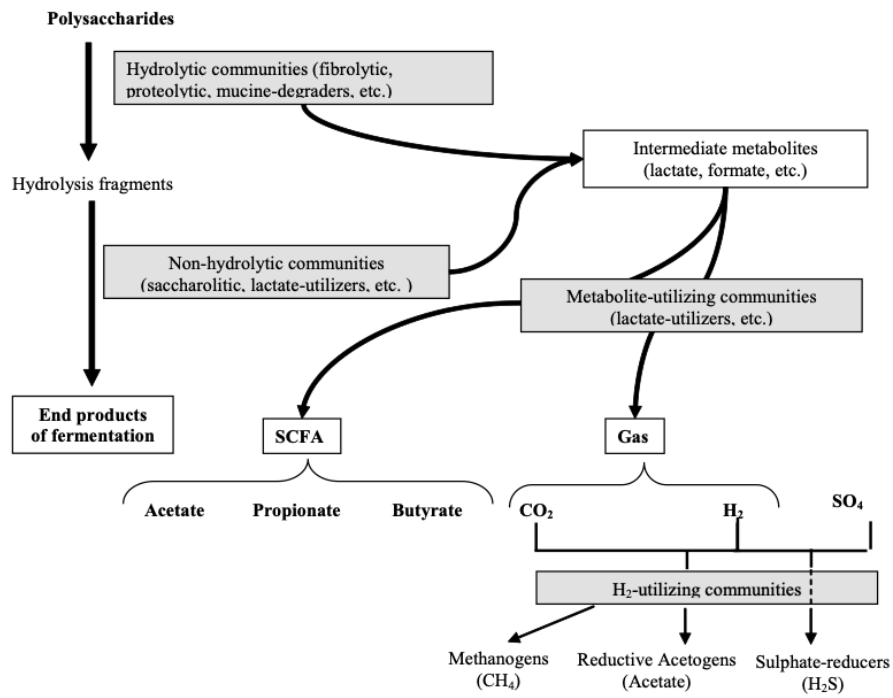
Il n'existe pas un seul microbiote intestinal pour l'ensemble des êtres vivants. Sa composition est influencée dès le début de la vie par le mode de naissance (césarienne, voie basse) puis l'alimentation, les habitudes de vie et même la prise de médicaments. Les remaniements que subit la flore chaque jour sont non sans impacts sur notre santé. Bien que certains critères soient non modifiables, celui de la prise de médicaments pourrait l'être.

En effet, l'évolution des méthodes d'études du microbiote ces dernières années a permis de grandes découvertes. Ces méthodes ont prouvé le lien entre le microbiote et la pharmacocinétique de certains médicaments. Cette interaction est à prendre en considération, tout comme l'influence des médicaments non antibiotiques sur la composition de la flore qui peut avoir des conséquences importantes. En connaissant l'impact des dysbioses sur notre santé (troubles métaboliques, digestifs, hépatiques, dermatologiques et psychiatriques), il est nécessaire de poursuivre les investigations et de réévaluer certains traitements à la lumière de leur interaction avec la flore digestive. A l'avenir, les études pour la mise sur le marché des médicaments pourraient tenir compte de ces critères, afin d'améliorer la prise en charge individuelle des patients.

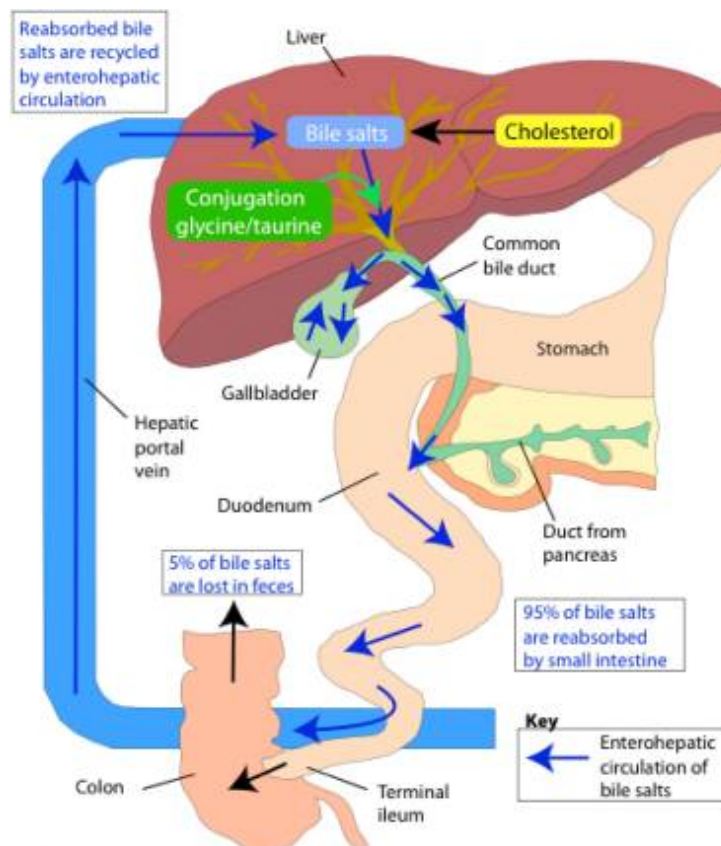
La modulation de la flore peut se faire par l'administration de pré ou probiotiques par exemple. Cependant, ils ne sont pas le remède à toutes les maladies chroniques. En revanche cela pourrait-être intéressant de les coadministrer avec certains traitements afin d'augmenter leur tolérance, leur efficacité ou encore de diminuer leurs effets indésirables, comme nous le faisons avec les antibiotiques. Dans la majorité des études, les essais cliniques sont réalisés sur une petite population et avec des collectes de données et des méthodologies différentes. Une standardisation des méthodes pourrait augmenter la possibilité d'effectuer des méta-analyses, ce qui permettrait d'évaluer les résultats à plus grande échelle. Par exemple, les selles sont très utilisées pour étudier le microbiote intestinal. Or, cette méthode, certes non invasive reflète mal l'intégralité de la flore digestive. L'évaluation concomitante de la muqueuse digestive par biopsie pourrait permettre davantage de précision sur ce qu'il se passe dans nos intestins. En revanche, ces approches nettement plus invasives rendent difficiles de telles investigations. Désormais, la prise en charge d'un grand nombre de pathologies est régie par le microbiote intestinal. Même s'il reste sans doute beaucoup à découvrir, les données actuelles sont déjà prometteuses.



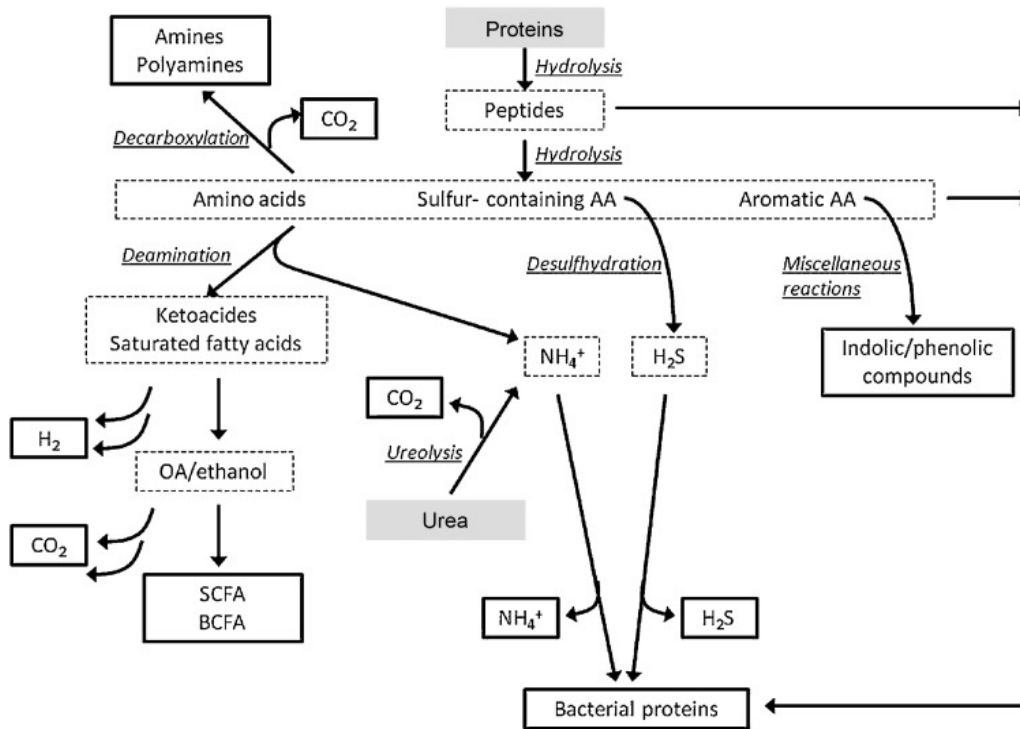
## Annexes



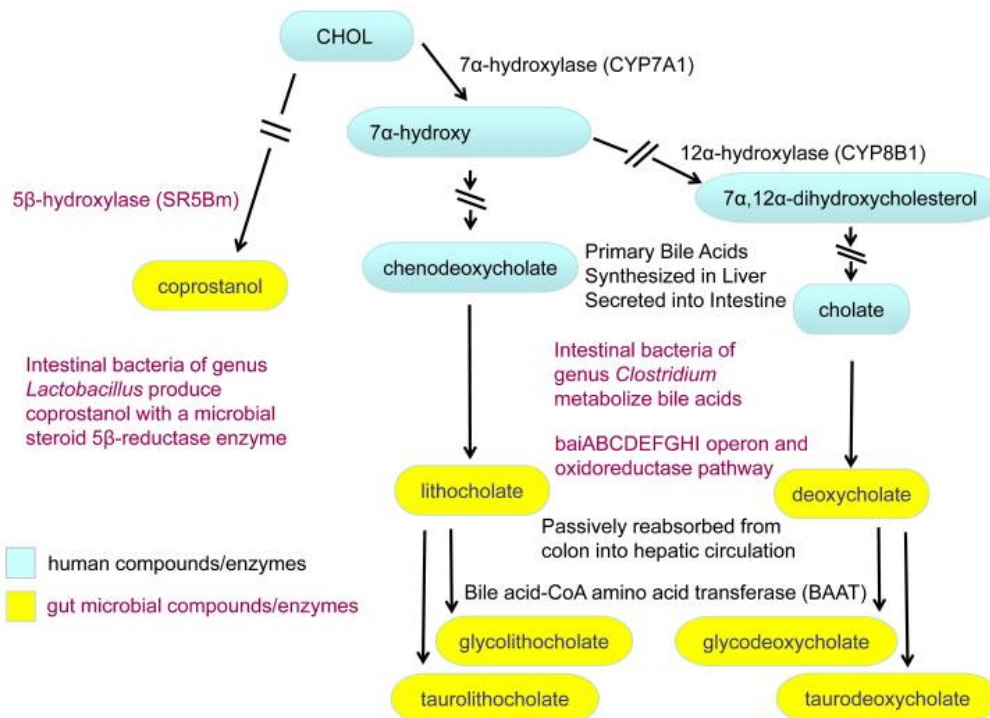
Annexe 1 : Schéma récapitulatif du métabolisme des glucides par le microbiote intestinal (30).



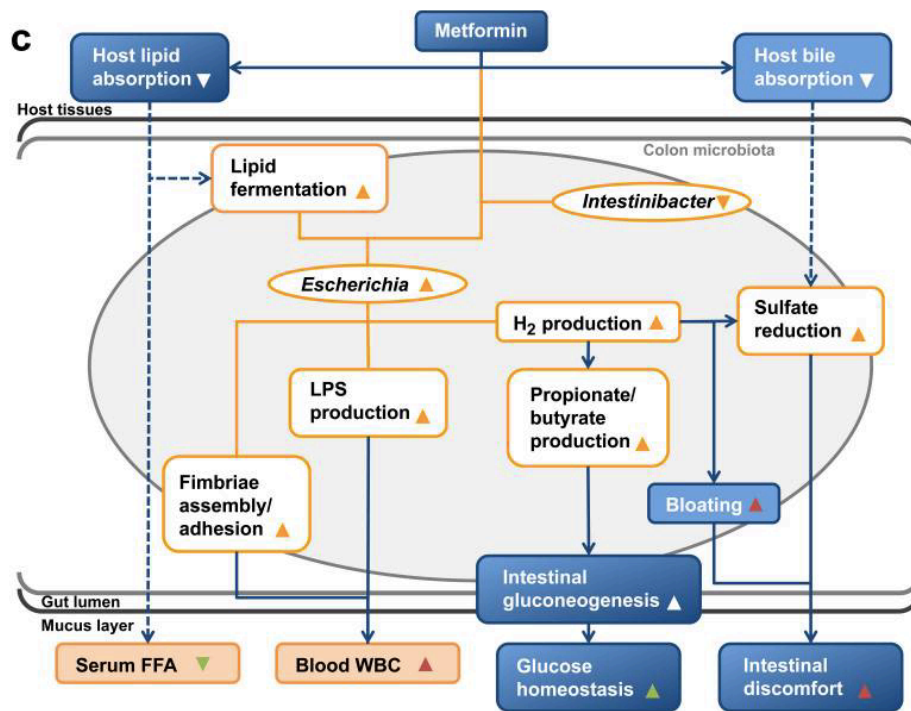
Annexe 2 : Schéma récapitulatif du cycle entéro-hépatique des acides biliaires (38)



Annexe 3: Schéma récapitulatif du métabolisme des protéines (38).



Annexe 4: Voies de biosynthèse des acides biliaires (120).



**Annexe 5 : Illustration schématique des changements microbiens intestinaux et de leur impact sur la santé de l'hôte**

Les associations observées (lignes oranges) entre l'abondance des taxons microbiens (ellipses oranges), le potentiel fonctionnel microbien (cases oranges), les valeurs sanguines (cases oranges remplies) et le traitement à la metformine sont liées aux effets physiologiques de l'hôte induits par la metformine ou le microbiote (cases et flèches bleues ; les flèches pointillées indiquent une causalité hypothétique). Les interactions entre le médicament, l'hôte et le microbiote peuvent contribuer aux effets thérapeutiques (triangles verts) et secondaires (triangles rouges) précédemment décrits du traitement à la metformine (125).



## Bibliographie

1. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 19 août 2016;14(8):e1002533.
2. Szychowiak P, Villageois-Tran K, Patrier J, Timsit JF, Ruppé É. The role of the microbiota in the management of intensive care patients. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2022 [cité 18 juin 2022];12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8728486/>
3. Jean-Christophe Lagier, Perrine Hugon, Saber Khelaifia, Pierre-Edouard Fournier, Bernard La Scola, Didier Raoult. The Rebirth of Culture in Microbiology through the Example of Culturomics To Study Human Gut Microbiota. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2015 [cité 18 juin 2022]; Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00014-14>
4. Jean-Christophe Lagier, Grégory Dubourg, Matthieu Million, Frédéric Cadoret, Melhem Bilen, Florence Fenollar, et al. Culturing the human microbiota and culturomics. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2018 [cité 18 juin 2022]; Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41579-018-0041-0>
5. Jean Christophe Lagier, Saber Khelaifia, Maryam Tidjani Alou, Sokhna Ndongo, Niokhor Dione, Perrine Hugon, et al. Culture of previously uncultured members of the human gut microbiota by culturomics. *Nat Microbiol* [Internet]. 2016 [cité 18 juin 2022]; Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nmicrobiol2016203#Sec1>
6. Janda JM, Abbott SL. 16S rRNA Gene Sequencing for Bacterial Identification in the Diagnostic Laboratory: Pluses, Perils, and Pitfalls. *J Clin Microbiol.* sept 2007;45(9):2761-4.
7. Philippe Marteau, Joël Doré. Le microbiote intestinal : Un organe à part entière. Ed John Libbey Eurotext. 2017. 338 p.
8. Lepage P. Le microbiome digestif humain : interactions avec l'hôte et dysfonctions. *Rev Mal Respir.* 1 déc 2017;34(10):1085-90.
9. Gérard P, Ritz P, Amar J, Bellaïche M, Desreumaux P, Hoarau C, et al. Microbiote intestinal, obésité et troubles métaboliques associés. mars 2016;(4):32.
10. Emanuele Rinninella, Pauline Raoul, Marco Cintoni, Francesco Franceschi, Giacinto Abele Donato Miggiano, Antonio Gasbarrini, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms* [Internet]. 2019 [cité 18 juin 2022]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6351938/>
11. Goodman B, Gardner H. The microbiome and cancer. *J Pathol.* avr 2018;244(5):667-76.
12. Joël Doré, Gérard Corthier. The human intestinal microbiota. *ScienceDirect* [Internet]. 2010 [cité 18 juin 2022];Gastroentérologie Clinique et Biologique. Disponible sur: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399832010700154?casa\\_token=T6kTh](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399832010700154?casa_token=T6kTh)



czcCjwAAAAA:C6O2cFfx\_xWjTZTj0wyEpmRw\_4oUwvXiw-6eh6638JAc\_AkvFzyaBPbKHnc\_KOxx\_JpoYd4Xi4Yc

13. Manimozhiyan Arumugam, Jeroen Raes, Eric Pelletier, Denis Le Paslier, Takuji Yamada, Daniel R. Mende, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* [Internet]. 2011 [cité 18 juin 2022]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3728647/>
14. Sai Manasa Jandhyala, Rupjyoti Talukdar, Chivkula Subramanyam, Harish Vuyyuru, Mitnala Sasikala, D Nageshwar Reddy. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* [Internet]. [cité 18 juin 2022]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528021/>
15. Tropini C, Earle KA, Huang KC, Sonnenburg JL. The Gut Microbiome: Connecting Spatial Organization to Function. *Cell Host Microbe*. 12 avr 2017;21(4):433-42.
16. Gorkiewicz G, Moschen A. Gut microbiome: a new player in gastrointestinal disease. *Virchows Arch*. 1 janv 2018;472(1):159-72.
17. Wlodarska M, Kostic AD, Xavier RJ. An integrative view of microbiome-host interactions in inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe*. 13 mai 2015;17(5):577-91.
18. Malin E.V. Johansson, Gunnar C. Hansson. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2016 [cité 18 juin 2022]; Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nri.2016.88>
19. Atuma C, Strugala V, Allen A, Holm L. The adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state in vivo. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. mai 2001;280(5):G922-929.
20. Johansson MEV, Larsson JMH, Hansson GC. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 mars 2011;108(Suppl 1):4659-65.
21. Bergstrom K, Xia L. The barrier and beyond: Roles of intestinal mucus and mucin-type O-glycosylation in resistance and tolerance defense strategies guiding host-microbe symbiosis. *Gut Microbes*. 31 déc 2022;14(1):2052699.
22. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 28 avr 2017;5:48.
23. Marie-Claire Arrieta, Leah T Stiemsma, Pedro A Dimitriu, Lisa Thorson, Shannon Russell, Sophie Yurist-Doutsch, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med* [Internet]. 2015 [cité 19 juin 2022]; Disponible sur: <https://www.science.org/doi/full/10.1126/scitranslmed.aab2271>
24. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant

- Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR* [Internet]. déc 2017 [cité 19 juin 2022];81(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706746/>
25. 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 Clin Biol*. 1 mai 2007;31(5):533-42.
  26. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 mars 2011;108(Suppl 1):4586-91.
  27. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 9 août 2012;488(7410):178-84.
  28. Jeffery IB, Lynch DB, O'Toole PW. Composition and temporal stability of the gut microbiota in older persons. *ISME J*. janv 2016;10(1):170-82.
  29. Larousse É. Définitions : macronutriment - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 19 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/macronutriment/48428>
  30. Bernalier-Donadille A. [Fermentative metabolism by the human gut microbiota]. *Gastroenterol Clin Biol*. sept 2010;34 Suppl 1:S16-22.
  31. Oliphant K, Allen-Vercoe E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome*. 13 juin 2019;7:91.
  32. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol*. 2017;19(1):29-41.
  33. Chang PV, Hao L, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 11 févr 2014;111(6):2247-52.
  34. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *The BMJ*. 13 juin 2018;361:k2179.
  35. Fava F, Gitau R, Griffin BA, Gibson GR, Tuohy KM, Lovegrove JA. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome « at-risk » population. *Int J Obes* 2005. févr 2013;37(2):216-23.
  36. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 8 avr 2017;15:73.
  37. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res*. 1 févr 2006;47(2):241-59.

38. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr.* 2018;57(1):1-24.
39. 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.* 1 avr 2013;24(2):160-8.
40. Malinowska AM, Schmidt M, Kok DE, Chmurzynska A. Ex vivo folate production by fecal bacteria does not predict human blood folate status: Associations between dietary patterns, gut microbiota, and folate metabolism. *Food Res Int.* 1 juin 2022;156:111290.
41. Landman C, Quévrain E. [Gut microbiota: Description, role and pathophysiologic implications]. *Rev Med Interne.* juin 2016;37(6):418-23.
42. Dabard J, Bridonneau C, Phillipe C, Anglade P, Molle D, Nardi M, et al. Ruminococcin A, a New Lantibiotic Produced by a Ruminococcus gnavus Strain Isolated from Human Feces. *Appl Environ Microbiol.* sept 2001;67(9):4111-8.
43. Wang G, Huang S, Wang Y, Cai S, Yu H, Liu H, et al. Bridging intestinal immunity and gut microbiota by metabolites. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(20):3917-37.
44. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An Immunomodulatory Molecule of Symbiotic Bacteria Directs Maturation of the Host Immune System. *Cell.* 15 juill 2005;122(1):107-18.
45. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Médecine Interne.* 1 juin 2016;37(6):418-23.
46. Reyman M, van Houten MA, van Baarle D, Bosch AATM, Man WH, Chu MLJN, et al. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nat Commun.* 1 nov 2019;10:4997.
47. Dzidic M, Boix-Amorós A, Selma-Royo M, Mira A, Collado MC. Gut Microbiota and Mucosal Immunity in the Neonate. *Med Sci.* 17 juill 2018;6(3):56.
48. Wiciński M, Sawicka E, Gębalski J, Kubiak K, Malinowski B. Human Milk Oligosaccharides: Health Benefits, Potential Applications in Infant Formulas, and Pharmacology. *Nutrients.* 20 janv 2020;12(1):266.
49. Jha AR, Davenport ER, Gautam Y, Bhandari D, Tandukar S, Ng KM, et al. Gut microbiome transition across a lifestyle gradient in Himalaya. *PLoS Biol.* 15 nov 2018;16(11):e2005396.
50. Smits SA, Leach J, Sonnenburg ED, Gonzalez CG, Lichtman JS, Reid G, et al. Seasonal Cycling in the Gut Microbiome of the Hadza Hunter-Gatherers of Tanzania. *Science.* 25 août 2017;357(6353):802-6.
51. Sonnenburg JL, Sonnenburg ED. Vulnerability of the industrialized microbiota. *Science.* 25 oct 2019;366(6464):eaaw9255.

52. Bach JF. The hygiene hypothesis in autoimmunity: the role of pathogens and commensals. *Nat Rev Immunol.* févr 2018;18(2):105-20.
53. 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.
54. Sato J, Kanazawa A, Ikeda F, Yoshihara T, Goto H, Abe H, et al. Gut dysbiosis and detection of « live gut bacteria » in blood of Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* août 2014;37(8):2343-50.
55. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Cultured gut microbiota from twins discordant for obesity modulate adiposity and metabolic phenotypes in mice. *Science.* 6 sept 2013;341(6150):10.1126/science.1241214.
56. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The Microbiome in Inflammatory Bowel Diseases: Current Status and the Future Ahead. *Gastroenterology.* mai 2014;146(6):1489-99.
57. Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy.* nov 2007;62(11):1223-36.
58. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science.* 5 janv 2018;359(6371):97-103.
59. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science.* 5 janv 2018;359(6371):91-7.
60. Lam KN, Alexander M, Turnbaugh PJ. Precision Medicine Goes Microscopic: Engineering the Microbiome to Improve Drug Outcomes. *Cell Host Microbe.* 10 juill 2019;26(1):22-34.
61. Etienne Chatelut, groupe des enseignants de pharmacocinétique. *Pharmacocinétique : les fondamentaux.* Edimark santé. 2018. 408 p.
62. Tsunoda SM, Gonzales C, Jarmusch AK, Momper JD, Ma JD. Contribution of the Gut Microbiome to Drug Disposition, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Variability. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(8):971-84.
63. Haiser HJ, Turnbaugh PJ. Developing a metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Pharmacol Res Off J Ital Pharmacol Soc.* mars 2013;69(1):21-31.
64. Lindenbaum J, Rund DG, Butler VP, Tse-Eng D, Saha JR. Inactivation of digoxin by the gut flora: reversal by antibiotic therapy. *N Engl J Med.* 1 oct 1981;305(14):789-94.
65. PerkinElmer. ChemDraw JS Sample [Internet]. [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: <https://chemdrawdirect.perkinelmer.cloud/js/sample/index.html>
66. Peppercorn MA, Goldman P. The role of intestinal bacteria in the metabolism of

- salicylazosulfapyridine. *J Pharmacol Exp Ther.* juin 1972;181(3):555-62.
67. Lee HJ, Zhang H, Orlovich DA, Fawcett JP. The influence of probiotic treatment on sulfasalazine metabolism in rat. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst.* août 2012;42(8):791-7.
68. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet.* 29 août 2015;386(9996):896-912.
69. van Kessel SP, Frye AK, El-Gendy AO, Castejon M, Keshavarzian A, van Dijk G, et al. Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Nat Commun.* 18 janv 2019;10:310.
70. Rekdal VM, Bess EN, Bisanz JE, Turnbaugh PJ, Balskus EP. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science.* 2019;364(6445):eaau6323.
71. Pierantozzi M, Pietroiusti A, Brusa L, Galati S, Stefani A, Lunardi G, et al. Helicobacter pylori eradication and l-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations. *Neurology.* 27 juin 2006;66(12):1824-9.
72. Keshavarzian A, Engen P, Bonvegna S, Cilia R. The gut microbiome in Parkinson's disease: A culprit or a bystander? *Prog Brain Res.* 2020;252:357-450.
73. Li J, Chiew AL, Isbister GK, Duffull SB. Sulfate conjugation may be the key to hepatotoxicity in paracetamol overdose. *Br J Clin Pharmacol.* mai 2021;87(5):2392-6.
74. Malfatti MA, Kuhn EA, Murugesk DK, Mendez ME, Hum N, Thissen JB, et al. Manipulation of the Gut Microbiome Alters Acetaminophen Biodisposition in Mice. *Sci Rep.* 12 mars 2020;10:4571.
75. Liu J, Tan Y, Cheng H, Zhang D, Feng W, Peng C. Functions of Gut Microbiota Metabolites, Current Status and Future Perspectives. *Aging Dis.* 11 juill 2022;13(4):1106-26.
76. Sun X, Cui Q, Ni J, Liu X, Zhu J, Zhou T, et al. Gut Microbiota Mediates the Therapeutic Effect of Monoclonal Anti-TLR4 Antibody on Acetaminophen-Induced Acute Liver Injury in Mice. *Microbiol Spectr.* 10 mai 2022;10(3):e00647-22.
77. Dewanjee S, Dua TK, Paul P, Dey A, Vallamkondu J, Samanta S, et al. Probiotics: Evolving as a Potential Therapeutic Option against Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity. *Biomedicines.* 24 juin 2022;10(7):1498.
78. Matuskova Z, Anzenbacherova E, Vecera R, Tlaskalova-Hogenova H, Kolar M, Anzenbacher P. Administration of a Probiotic Can Change Drug Pharmacokinetics: Effect of *E. coli* Nissle 1917 on Amidarone Absorption in Rats. *PLoS ONE.* 5 févr 2014;9(2):e87150.
79. Wang P, Jia Y, Wu R, Chen Z, Yan R. Human gut bacterial  $\beta$ -glucuronidase inhibition: An emerging approach to manage medication therapy. *Biochem Pharmacol.* août 2021;190:114566.
80. Zhang M, Xia F, Xia S, Zhou W, Zhang Y, Han X, et al. NSAID-Associated Small

Intestinal Injury: An Overview From Animal Model Development to Pathogenesis, Treatment, and Prevention. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022 [cité 20 oct 2022];13. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8864225/>

81. Zhong ZY, Sun BB, Shu N, Xie QS, Tang XG, Ling ZL, et al. Ciprofloxacin blocked enterohepatic circulation of diclofenac and alleviated NSAID-induced enteropathy in rats partly by inhibiting intestinal  $\beta$ -glucuronidase activity. *Acta Pharmacol Sin.* juill 2016;37(7):1002-12.
82. Yue B, Gao R, Wang Z, Dou W. Microbiota-Host-Irinotecan Axis: A New Insight Toward Irinotecan Chemotherapy. *Front Cell Infect Microbiol.* 14 oct 2021;11:710945.
83. Biernat KA, Pellock SJ, Bhatt AP, Bivins MM, Walton WG, Tran BNT, et al. Structure, function, and inhibition of drug reactivating human gut microbial  $\beta$ -glucuronidases. *Sci Rep.* 29 janv 2019;9:825.
84. Richard V. Antiulcéreux : Les points essentiels [Internet]. site du Collège National de Pharmacologie Médicale; 2022 [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiulcereux-les-points-essentiels>
85. Bruno G, Zaccari P, Rocco G, Scalese G, Panetta C, Porowska B, et al. Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. *World J Gastroenterol.* 14 juin 2019;25(22):2706-19.
86. Ducarmon QR, Zwitter RD, Hornung BVH, van Schaik W, Young VB, Kuijper EJ. Gut Microbiota and Colonization Resistance against Bacterial Enteric Infection. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR.* 5 juin 2019;83(3):e00007-19.
87. Freedberg DE, Toussaint NC, Chen SP, Ratner AJ, Whittier S, Wang TC, et al. Proton Pump Inhibitors Alter Specific Taxa in the Human Gastrointestinal Microbiome: A Crossover Trial. *Gastroenterology.* oct 2015;149(4):883-885.e9.
88. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, Freedberg DE, Abrams JA, Poole AC, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut.* mai 2016;65(5):749-56.
89. Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut.* août 2020;69(8):1510-9.
90. Lindell AE, Zimmermann-Kogadeeva M, Patil KR. Multimodal interactions of drugs, natural compounds and pollutants with the gut microbiota. *Nat Rev Microbiol.* juill 2022;20(7):431-43.
91. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science.* 29 avr 2016;352(6285):565-9.
92. Seto CT, Jeraldo P, Orenstein R, Chia N, DiBaise JK. Prolonged use of a proton pump

inhibitor reduces microbial diversity: implications for *Clostridium difficile* susceptibility. *Microbiome*. 2014;2:42.

93. Clooney AG, Bernstein CN, Leslie WD, Vagianos K, Sargent M, Laserna-Mendieta EJ, et al. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. mai 2016;43(9):974-84.

94. Shi YC, Cai ST, Tian YP, Zhao HJ, Zhang YB, Chen J, et al. Effects of Proton Pump Inhibitors on the Gastrointestinal Microbiota in Gastroesophageal Reflux Disease. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. févr 2019;17(1):52-63.

95. Horvath A, Rainer F, Bashir M, Leber B, Schmerboeck B, Klymiuk I, et al. Biomarkers for oralization during long-term proton pump inhibitor therapy predict survival in cirrhosis. *Sci Rep*. 19 août 2019;9:12000.

96. Kim JW, Jeong Y, Park SJ, Jin H, Lee J, Ju JH, et al. Influence of proton pump inhibitor or rebamipide use on gut microbiota of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 févr 2021;60(2):708-16.

97. Le Bastard Q, Berthelot L, Soullillou JP, Montassier E. Impact of non-antibiotic drugs on the human intestinal microbiome. *Expert Rev Mol Diagn*. sept 2021;21(9):911-24.

98. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, Fu J, Mujagic Z, Vork L, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*. mai 2016;65(5):740-8.

99. Vincent C, Stephens DA, Loo VG, Edens TJ, Behr MA, Dewar K, et al. Reductions in intestinal Clostridiales precede the development of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Microbiome*. 28 juin 2013;1:18.

100. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. juill 2009;7(7):526-36.

101. Iwahi T, Satoh H, Nakao M, Iwasaki T, Yamazaki T, Kubo K, et al. Lansoprazole, a novel benzimidazole proton pump inhibitor, and its related compounds have selective activity against *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*. mars 1991;35(3):490-6.

102. Yu LY, Sun LN, Zhang XH, Li YQ, Yu L, Yuan ZQY, et al. A Review of the Novel Application and Potential Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors. *Adv Ther*. 2017;34(5):1070-86.

103. Gwee KA, Goh V, Lima G, Setia S. Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits. *J Pain Res*. 14 févr 2018;11:361-74.

104. 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):1314-22, 1322.e1-5.

105. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG, et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus

omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* févr 2005;3(2):133-41.

106. HAS. Les IPP restent utiles mais doivent être moins et mieux prescrits [Internet]. [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3213773/fr/les-ipp-restent-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213773/fr/les-ipp-restent-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits)

107. Bouvier V. Recommandations Dyslipidémies [Internet]. VIDAL. [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dyslipidemies-1469.html>

108. Richard V. Pharmacomédical : Statines [Internet]. site du Collège National de Pharmacologie Médicale; 2022 [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/statines>

109. Khan TJ, Ahmed YM, Zamzami MA, Siddiqui AM, Khan I, Baothman OAS, et al. Atorvastatin Treatment Modulates the Gut Microbiota of the Hypercholesterolemic Patients. *Omics J Integr Biol.* févr 2018;22(2):154-63.

110. Vieira-Silva S, Falony G, Belda E, Nielsen T, Aron-Wisnewsky J, Chakaroun R, et al. Statin therapy is associated with lower prevalence of gut microbiota dysbiosis. *Nature.* mai 2020;581(7808):310-5.

111. Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, Pugh J. The effect of prior statin use on 30-day mortality for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Respir Res.* 2005;6(1):82.

112. Liappis AP, Kan VL, Rochester CG, Simon GL. The effect of statins on mortality in patients with bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 oct 2001;33(8):1352-7.

113. Papazian L, Roch A, Charles PE, Penot-Ragon C, Perrin G, Roulier P, et al. Effect of statin therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 23 oct 2013;310(16):1692-700.

114. Hennessy E, Adams C, Reen FJ, O’Gara F. Is There Potential for Repurposing Statins as Novel Antimicrobials? *Antimicrob Agents Chemother.* 22 août 2016;60(9):5111-21.

115. Jerwood S, Cohen J. Unexpected antimicrobial effect of statins. *J Antimicrob Chemother.* févr 2008;61(2):362-4.

116. Masadeh M, Mhaidat N, Alzoubi K, Al-azzam S, Alnasser Z. Antibacterial activity of statins: a comparative study of Atorvastatin, Simvastatin, and Rosuvastatin. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 7 mai 2012;11:13.

117. Am W, P K, J F. Antimicrobial action of atorvastatin and rosuvastatin. *Pathology (Phila)* [Internet]. 2009 [cité 21 oct 2022];41(7). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20001351/>

118. Wang C, Yang P, Yang S, Hsieh K, Tseng S, Lin Y. Topical simvastatin promotes healing of *Staphylococcus aureus*-contaminated cutaneous wounds. *Int Wound J.* 8 mars



2015;13(6):1150-7.

119. Thangamani S, Mohammad H, Abushahba MFN, Hamed MI, Sobreira TJP, Hedrick VE, et al. Exploring simvastatin, an antihyperlipidemic drug, as a potential topical antibacterial agent. *Sci Rep*. 10 nov 2015;5:16407.

120. Graziano TS, Cuzzullin MC, Franco GC, Schwartz-Filho HO, de Andrade ED, Groppo FC, et al. Statins and Antimicrobial Effects: Simvastatin as a Potential Drug against *Staphylococcus aureus* Biofilm. *PLoS ONE*. 28 mai 2015;10(5):e0128098.

121. Bergman P, Linde C, Pütsep K, Pohanka A, Normark S, Henriques-Normark B, et al. Studies on the Antibacterial Effects of Statins - In Vitro and In Vivo. *PLoS ONE*. 30 août 2011;6(8):e24394.

122. Van Laar TA, Lin YH, Miller CL, Karna SLR, Chambers JP, Seshu J. Effect of Levels of Acetate on the Mevalonate Pathway of *Borrelia burgdorferi*. *PLoS ONE*. 31 mai 2012;7(5):e38171.

123. Nolan JA, Skuse P, Govindarajan K, Patterson E, Konstantinidou N, Casey PG, et al. The influence of rosuvastatin on the gastrointestinal microbiota and host gene expression profiles. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 1 mai 2017;312(5):G488-97.

124. Kaddurah-Daouk R, Baillie RA, Zhu H, Zeng ZB, Wiest MM, Nguyen UT, et al. Enteric Microbiome Metabolites Correlate with Response to Simvastatin Treatment. *PLoS ONE*. 13 oct 2011;6(10):e25482.

125. Richard V. Pharmacomédicale : Biguanides [Internet]. site du Collège National de Pharmacologie Médicale; 2022 [cité 21 oct 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/biguanides>

126. Bouvier V. Metformine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 21 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/metformine-2339.html>

127. Mueller NT, Differding MK, Zhang M, Maruthur NM, Juraschek SP, Miller ER, et al. Metformin Affects Gut Microbiome Composition and Function and Circulating Short-Chain Fatty Acids: A Randomized Trial. *Diabetes Care*. juill 2021;44(7):1462-71.

128. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Mannerås-Holm L, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med*. juill 2017;23(7):850-8.

129. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, et al. Disentangling the effects of type 2 diabetes and metformin on the human gut microbiota. *Nature*. 10 déc 2015;528(7581):262-6.

130. Shin NR, Lee JC, Lee HY, Kim MS, Whon TW, Lee MS, et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*. mai 2014;63(5):727-35.

131. Vich Vila A, Collij V, Sanna S, Sinha T, Imhann F, Bourgonje AR, et al. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nat Commun.* 17 janv 2020;11:362.
132. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell.* 16 janv 2014;156(1-2):84-96.
133. Layden BT, Yalamanchi SK, Wolever TM, Dunaif A, Lowe WL. Negative association of acetate with visceral adipose tissue and insulin levels. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 28 févr 2012;5:49-55.
134. Mueller NT, Zhang M, Juraschek SP, Miller ER, Appel LJ. Effects of high-fiber diets enriched with carbohydrate, protein, or unsaturated fat on circulating short chain fatty acids: results from the OmniHeart randomized trial. *Am J Clin Nutr.* mars 2020;111(3):545-54.
135. Richard V. \*Antidépresseurs : Les points essentiels [Internet]. site du Collège National de Pharmacologie Médicale; 2022 [cité 21 oct 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antidepresseurs-les-points-essentiels>
136. Bouvier V. Recommandations Dépression [Internet]. VIDAL. [cité 21 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/depression-1567.html>
137. Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry.* juin 2016;21(6):786-96.
138. Zhang W, Qu W, Wang H, Yan H. Antidepressants fluoxetine and amitriptyline induce alterations in intestinal microbiota and gut microbiome function in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *Transl Psychiatry.* 18 févr 2021;11:131.
139. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 1 août 2015;48:186-94.
140. Dong Z, Shen X, Hao Y, Li J, Xu H, Yin L, et al. Gut microbiome: A potential indicator for predicting treatment outcomes in major depressive disorder. *Front Neurosci.* 22 juill 2022;16:813075.
141. Cusotto S, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Psychotropics and the Microbiome: a Chamber of Secrets.... *Psychopharmacology (Berl).* 2019;236(5):1411-32.
142. Ding P, Lu J, Wang Y, Schembri MA, Guo J. Antidepressants promote the spread of antibiotic resistance via horizontally conjugative gene transfer. *Environ Microbiol.* 11 août 2022;
143. Bouvier V. Recommandations Constipation de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 21 oct

2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/constipation-de-l-adulte-2484.html>

144. Richard V. Médicaments de la constipation [Internet]. site du Collège National de Pharmacologie Médicale; 2022 [cité 21 oct 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-de-la-constipation>

145. Tomkovich S, Taylor A, King J, Colovas J, Bishop L, McBride K, et al. An Osmotic Laxative Renders Mice Susceptible to Prolonged *Clostridioides difficile* Colonization and Hinders Clearance. *mSphere*. 27 oct 2021;6(5):e0062921.

146. Tropini C, Moss EL, Merrill BD, Ng KM, Higginbottom SK, Casavant EP, et al. Transient osmotic perturbation causes long-term alteration to the gut microbiota. *Cell*. 14 juin 2018;173(7):1742-1754.e17.

147. Semenyuk EG, Poroyko VA, Johnston PF, Jones SE, Knight KL, Gerding DN, et al. Analysis of Bacterial Communities during *Clostridium difficile* Infection in the Mouse. *Infect Immun*. nov 2015;83(11):4383-91.

148. Ferreyra JA, Wu KJ, Hryckowian AJ, Bouley DM, Weimer BC, Sonnenburg JL. Gut microbiota-produced succinate promotes *C. difficile* infection after antibiotic treatment or motility disturbance. *Cell Host Microbe*. 10 déc 2014;16(6):770-7.

149. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. août 2017;14(8):491-502.

150. Boclé JC, Baelde D, Brassart D, Doré J, Marteau P, Heyman M. Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. *ANSES*; 2005 févr p. 128.

151. Enders G. Le charme discret de l'intestin, tout sur un organe mal aimé... Actes sud. Le Méjan, place Nina-Berberova Arles 13200: Actes sud; 2015. 384 p.

152. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. août 2014;11(8):506-14.

153. Żółkiewicz J, Marzec A, Ruszczyński M, Feleszko W. Postbiotics-A Step Beyond Pre- and Probiotics. *Nutrients*. 23 juill 2020;12(8):E2189.

154. 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.

155. Bouvier V. LACTEOL 340 mg gél [Internet]. VIDAL. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur:

<https://www.vidal.fr/medicaments/lacteol-340-mg-gel-9816.html>

156. Wieërs G, Belkhir L, Enaud R, Leclercq S, Philippart de Foy JM, Dequenne I, et al. How Probiotics Affect the Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:454.
157. Veiga P, Pons N, Agrawal A, Oozeer R, Guyonnet D, Brazeilles R, et al. Changes of the human gut microbiome induced by a fermented milk product. *Sci Rep.* 11 sept 2014;4:6328.
158. van Baarlen P, Troost F, van der Meer C, Hooiveld G, Boekschoten M, Brummer RJM, et al. Human mucosal in vivo transcriptome responses to three lactobacilli indicate how probiotics may modulate human cellular pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 mars 2011;108 Suppl 1:4562-9.
159. Marteau P, Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* oct 2003;17(5):725-40.
160. Kabbani TA, Pallav K, Dowd SE, Villafuerte-Galvez J, Vanga RR, Castillo NE, et al. Prospective randomized controlled study on the effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and amoxicillin-clavulanate or the combination on the gut microbiota of healthy volunteers. *Gut Microbes.* 2 janv 2017;8(1):17-32.
161. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mars 2016;62(3):495-506.
162. Dietrich CG, Kottmann T, Alavi M. Commercially available probiotic drinks containing *Lactobacillus casei* DN-114001 reduce antibiotic-associated diarrhea. *World J Gastroenterol.* 14 nov 2014;20(42):15837-44.
163. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* juill 2014;59(1):132-52.
164. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet Lond Engl.* 15 oct 1994;344(8929):1046-9.
165. Ducrotté P. Options thérapeutiques médicamenteuses et diététiques actuelles. *Gastroentérologie Clin Biol.* 1 févr 2009;33:S68-78.
166. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* juill 2006;101(7):1581-90.
167. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 14 août

2012;18(30):4012-8.

168. Guglielmetti S, Mora D, Gschwender M, Popp K. Randomised clinical trial: Bifidobacterium bifidum MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life--a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* mai 2011;33(10):1123-32.
169. Kim WK, Jang YJ, Han DH, Jeon K, Lee C, Han HS, et al. Lactobacillus paracasei KBL382 administration attenuates atopic dermatitis by modulating immune response and gut microbiota. *Gut Microbes.* 9 nov 2020;12(1):1-14.
170. Perdigón G, de Macias ME, Alvarez S, Oliver G, de Ruiz Holgado AP. Systemic augmentation of the immune response in mice by feeding fermented milks with Lactobacillus casei and Lactobacillus acidophilus. *Immunology.* janv 1988;63(1):17-23.
171. Ducluzeau R, Bensaada M. [Comparative effect of a single or continuous administration of « Saccharomyces boulardii » on the establishment of various strains of « candida » in the digestive tract of gnotobiotic mice]. *Ann Microbiol (Paris).* déc 1982;133(3):491-501.
172. Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol.* nov 2012;107(11):1755; author reply p.1755-1756.
173. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med.* 31 janv 2013;368(5):407-15.
174. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ, Abd M, Alani M, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent Clostridium difficile Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 1 nov 2016;165(9):609-16.
175. Costello SP, Hughes PA, Waters O, Bryant RV, Vincent AD, Blatchford P, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 15 janv 2019;321(2):156-64.
176. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JHA, Duflou A, et al. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* juill 2015;149(1):110-118.e4.
177. Zhang F, Zuo T, Yeoh YK, Cheng FWT, Liu Q, Tang W, et al. Longitudinal dynamics of gut bacteriome, mycobiome and virome after fecal microbiota transplantation in graft-versus-host disease. *Nat Commun.* 4 janv 2021;12(1):65.
178. Kakihana K, Fujioka Y, Suda W, Najima Y, Kuwata G, Sasajima S, et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood.* 20 oct 2016;128(16):2083-8.
179. Millan B, Park H, Hotte N, Mathieu O, Burguiere P, Tompkins TA, et al. Fecal Microbial

Transplants Reduce Antibiotic-resistant Genes in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 juin 2016;62(12):1479-86.

180. Crum-Cianflone NF, Sullivan E, Ballon-Landa G. Fecal microbiota transplantation and successful resolution of multidrug-resistant-organism colonization. *J Clin Microbiol*. juin 2015;53(6):1986-9.

181. Fish JL, Lockwood CA. Dietary constraints on encephalization in primates. *Am J Phys Anthropol*. 2003;120(2):171-81.

182. Guinane CM, Tadrous A, Fouhy F, Ryan CA, Dempsey EM, Murphy B, et al. Microbial Composition of Human Appendices from Patients following Appendectomy. *mBio*. 15 janv 2013;4(1):e00366-12.

183. Vitetta L, Chen J, Clarke S. The vermiform appendix: an immunological organ sustaining a microbiome inoculum. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 15 janv 2019;133(1):1-8.



# Plan détaillé

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>7</b>
<b>I. LE MICROBIOTE INTESTINAL.....</b>	<b>9</b>
1.1. DEFINITION .....	9
1.2. DIFFERENTES METHODES D'ETUDE DU MICROBIOTE INTESTINALE .....	9
1.3. TECHNIQUES .....	9
1.3.1. <i>Par culture</i> .....	9
1.3.2. <i>Par culturomique</i> .....	9
1.3.3. <i>Par approche ribosomale : profilage 16S</i> .....	10
1.3.4. <i>Par métagénomique</i> .....	11
1.4. COMPOSITION .....	11
1.4.1. <i>Taxonomie</i> .....	11
1.4.2. <i>Phyla majoritaires</i> .....	11
1.4.2.1. Firmicutes .....	12
1.4.2.2. Bacteroidetes.....	12
1.4.2.3. Actinomycetes .....	12
1.4.2.4. Proteobacteria .....	12
1.4.3. <i>Entérotypes</i> .....	13
1.4.3.1. Entérotype 1 .....	14
1.4.3.2. Entérotype 2 .....	14
1.4.3.3. Entérotype 3 .....	14
1.5. BIOGEOGRAPHIE .....	15
1.5.1. <i>Répartition longitudinale</i> .....	15
1.5.2. <i>Répartition transversale</i> .....	17
1.6. IMPLANTATION .....	18
1.6.1. <i>Nouveau-né</i> .....	18
1.6.2. <i>Évolution avec l'âge</i> .....	19
1.7. FONCTIONS .....	20
1.7.1. <i>Métabolisme</i> .....	21
1.7.1.1. <i>Macronutriments</i> .....	21
1.7.1.1.1. Glucides .....	21
1.7.1.1.2. Acides gras à chaîne courte.....	22
1.7.1.1.3. Gaz.....	22
1.7.1.1.4. Lipides .....	23
1.7.1.1.5. Protéines .....	24
1.7.1.1.6. Vitamines.....	24
1.7.2. <i>Immunitaire</i> .....	24
1.7.2.1. Barrière intestinale .....	24
1.7.2.2. Immunomodulation.....	25
1.8. MODULATIONS / DYSBIOSE .....	26
1.8.1. <i>Facteurs pouvant provoquer une dysbiose</i> .....	26
1.8.1.2. Alimentation du nouveau-né.....	27
1.8.1.3. Industrialisation.....	28
1.8.1.3.1. Théorie de l'hygiène.....	29
1.8.1.4. Traitement antibiotique .....	30
1.8.2. <i>Conséquences des dysbioses</i> .....	33
1.8.2.1. Réponse aux traitements anticancéreux : anti-PD-1 .....	33
<b>II. PHARMACOMICROBIOMIQUE.....</b>	<b>39</b>
2.1. DEFINITION .....	39
2.2. METABOLISATION DU MEDICAMENT PAR L'HOTE.....	39
2.3. IMPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL SUR LA METABOLISATION DES MEDICAMENTS .....	39
2.3.1. <i>Par mécanisme direct</i> .....	40
2.3.1.1. Inactivation du médicament.....	40
2.3.1.1.1. Digoxine.....	40
2.3.1.2. Activation du médicament .....	41
2.3.1.2.1. Sulfasalazine .....	41



2.3.1.3.	Modification de la pharmacocinétique du médicament .....	43
2.3.1.3.1.	L-DOPA .....	43
2.3.2.	<i>Par mécanisme indirect</i> .....	45
2.3.2.1.	Acétaminophène .....	45
2.3.2.2.	Amiodarone .....	46
2.3.3.	<i>Cycle entéro-hépatique</i> .....	47
2.3.3.1.	AINS .....	48
2.3.3.2.	Irinotécan .....	49
2.4.	IMPLICATION DES MEDICAMENTS NON ANTIBIOTIQUES DANS LA MODIFICATION DE LA FLORE DIGESTIVE .....	50
2.4.1.	<i>Inhibiteurs de la pompe à proton</i> .....	50
2.4.1.1.	Indications .....	50
2.4.1.2.	Mécanisme d'action .....	51
2.4.1.3.	Impact sur la flore digestive .....	51
2.4.1.3.1.	Remodelage de la diversité et de la richesse de la flore digestive .....	51
2.4.1.3.2.	Diminution de l'acidité .....	52
2.4.1.3.3.	Augmentation du risque de colonisation par des espèces bactériennes pathogènes .....	52
2.4.1.3.4.	Effet bactériostatique direct sur <i>Helicobacter pylori</i> .....	52
2.4.1.3.5.	Exacerbation des lésions intestinales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens .....	53
2.4.2.	<i>Statines</i> .....	53
2.4.2.1.	Indications .....	53
2.4.2.2.	Mécanismes d'action .....	54
2.4.2.3.	Impact sur la flore digestive .....	55
2.4.2.3.1.	Remodelage de la diversité et de la richesse de la flore digestive .....	55
2.4.2.3.2.	Effet antibactérien des statines .....	55
2.4.2.3.3.	Modifications des fonctions métaboliques du microbiote intestinal .....	56
2.4.3.	<i>Metformine</i> .....	57
2.4.3.1.	Indications .....	57
2.4.3.2.	Mécanisme d'action .....	57
2.4.3.3.	Impact sur la flore digestive .....	58
2.4.3.3.1.	Remodelage de la diversité et de la richesse de la flore digestive .....	58
2.4.3.3.2.	Modifications des fonctions métaboliques du microbiote intestinal .....	58
2.4.4.	<i>Antidépresseurs</i> .....	59
2.4.4.1.	Indications .....	59
2.4.4.2.	Mécanisme d'action .....	59
2.4.4.3.	Impact sur la flore digestive .....	60
2.4.4.3.1.	Remodelage de la diversité et de la richesse de la flore digestive .....	61
2.4.4.3.2.	Effet antibactérien des antidépresseurs .....	61
2.4.4.3.3.	Modifications des fonctions métaboliques du microbiote intestinal .....	62
2.4.5.	<i>Laxatifs</i> .....	62
2.4.5.1.	Indications .....	62
2.4.5.2.	Mécanismes d'action .....	62
2.4.5.3.	Impact sur la flore digestive .....	63
2.4.5.3.1.	Remodelage de la diversité et de la richesse de la flore digestive .....	63
2.4.5.3.2.	Modifications des fonctions métaboliques du microbiote intestinal .....	64
<b>III.</b>	<b>MODULATION DU MICROBIOTE INTESTINAL .....</b>	<b>67</b>
3.1.	PREBIOTIQUES .....	67
3.1.1.	<i>Définition</i> .....	67
3.1.2.	<i>Qui sont-ils ?</i> .....	67
3.2.	PROBIOTIQUES .....	68
3.2.1.	<i>Définition</i> .....	68
3.2.2.	<i>Qui sont-ils ?</i> .....	68
3.2.3.	<i>Principaux rôles des probiotiques</i> .....	68
3.2.4.	<i>Quel dosage pour un effet ?</i> .....	69
3.2.5.	<i>Quelle souche pour quel effet ?</i> .....	70
3.2.6.	<i>Saccharomyces boulardii</i> .....	71
3.3.	TRANSPLANTATION FECALE .....	71
3.4.	ROLE DE L'APPENDICE DANS L'EQUILIBRE DE LA FLORE INTESTINALE .....	72
	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>75</b>
	<b>PLAN DETAILLE .....</b>	<b>97</b>





## RÉSUMÉ

---

Nom – Prénom : **Vouillot Fanny**  
Thèse soutenue le : **Jeudi 23 février 2023**

Titre de la thèse : **Interactions entre la flore digestive et les médicaments.**

Résumé :

**Le microbiote intestinal correspond à l'ensemble des micro-organismes logés le long de notre système digestif. Depuis quelques années, l'intérêt porté à ses nombreuses fonctions est grandissant. En effet, sa place est de plus en plus importante dans la prise en charge de diverses pathologies telles que les maladies intestinales, l'obésité ou encore les allergies.**

**L'interaction entre les espèces bactériennes coliques et les antibiotiques est documentée depuis longtemps. Cependant, l'impact des médicaments non antibiotiques sur la flore colique fait l'objet d'attentions nouvelles. Les médicaments administrés par voie orale transitent obligatoirement par le tractus digestif, qui est peuplé d'organismes vivants aux multiples fonctions enzymatiques. Il est donc intéressant de comprendre comment les médicaments peuvent modifier cet écosystème et à l'inverse, comment les espèces bactériennes peuvent impacter les médicaments. A l'avenir, cela permettrait d'améliorer la prise en charge des patients et d'augmenter la biodisponibilité voire de diminuer certains effets indésirables de plusieurs médicaments.**

Mots clés : **Microbiote intestinal, espèce bactérienne, xénobiotique, interaction médicamenteuse, dysbiose, métabolisme, pharmacocinétique, microbiologie.**

