

## **De la connaissance des microbiotes à de nouveaux traitements personnalisés**

Chaque individu a un microbiote unique, c'est pourquoi c'est un élément clé pour la médecine personnalisée et de précision de demain. Les bactéries du microbiote sont dix fois plus nombreuses que nos propres cellules.

Depuis plus de deux ans nous assistons à une explosion des connaissances sur les microbiotes qui les positionne comme clé pour envisager des thérapeutiques ou des actions de prévention de plus en plus personnalisées. Si le rôle central du microbiote intestinal est reconnu dans des pathologies de plus en plus nombreuses, les microbiotes locaux ont également une forte importance et représentent de nouvelles cibles thérapeutiques ou d'action sur l'amélioration de la vie quotidienne des malades.

### **Un rôle central du microbiote intestinal**

Le microbiote intestinal est clé pour le métabolisme alimentaire et de xénobiotiques tels que les médicaments. Il est connu que la maladie de Parkinson et les maladies neurodégénératives se caractérisent par l'accumulation dans les neurones, d'alpha-synucléine conduisant à leur mort. Des études récentes montrent que cette protéine anormale circule du cerveau vers l'estomac mais aussi de l'intestin vers le cerveau en suivant de longues fibres nerveuses comme guides. La maladie pourrait donc être initiée lors d'un déséquilibre de la flore intestinale indépendant du lieu de résidence, de l'âge, du sexe et du régime alimentaire (fruits-végétaux). Un antibiotique, la doxycycline pourrait à faible dose modifier la composition de l'alpha-synucléine en une forme moins toxique et apparaît comme un traitement efficace possible. De même, il a été démontré que la population bactérienne du microbiote intestinal peut libérer des taux significatifs d'amyloïdes et de lipopolysaccharides jouent un rôle dans la production de cytokines pro-inflammatoires en liaison avec la maladie d'Alzheimer. Il a été montré récemment que la conversion de polyphénols de pépins de raisin en acides phénol par le microbiote pourrait atténuer l'oligomérisation des plaques d'amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer et donc participer à sa prévention. Une diminution d'acides gras à courte chaîne produits lors de la fermentation fécale est associée à une diminution de la mobilité gastrointestinale expliquant en partie les symptômes fréquents de constipation observés chez les parkinsoniens. La sclérose latérale amyotrophique, tristement connue sous le nom de maladie de Charcot, n'a pas à ce jour, de traitement efficace. L'utilisation de probiotiques, générateurs de butyrate, est une piste proposée pour corriger le déséquilibre microbien de l'intestin des patients et réduire le développement de la maladie. Troubles de l'humeur, anxiété, autisme et alimentaires sont également liés au microbiote et peuvent être atténués par un enrichissement ou un rééquilibrage de la flore.

Concernant la survenue, la susceptibilité, l'amplification ou la progression des cancers, le terme d'oncomicrobes est apparu dans la littérature. Des bactéries qui ont la capacité de causer des dommages ADN ont été détectées chez des patientes atteintes de cancer du sein dans les tissus adjacents à la tumeur. Il est dans chaque cas nécessaire de valider si ces oncomicrobes sont associés à la maladie ou profitent d'un environnement qui leur est plus favorable. La question a été posée de l'utilisation des antibiotiques et du bénéfice de la lactation (où de la prolifération de bactéries produisant de l'acide lactique) pour réduire le risque de développement de bactéries carcinogéniques. Les interférences métabolique entre un microbiote résidant et des xénobiotiques,

alimentaires ou médicamenteux peut également conduire, à la formation de métabolites procancérigènes. L'exposition cumulative à ces composés ou « exposome » peut affecter le statut inflammatoire, la stabilité génétique ou les niveaux de stress oxydatif favorisant la survenue de pathologies. A l'opposé, l'oxyplatine utilisée en chimiothérapie des cancers du tractus gastrointestinal utilise le microbiote et le système immunitaire pour produire des radicaux libres qui renforcent son efficacité.

Les modifications épigénétiques des microbiotes humains nous conduit à penser que les signaux envoyés par les populations microbiennes interagissent avec l'orchestration de l'expression des gènes au sein de différents tissus. Ainsi, la production de glucose à partir de succinate entre les repas à partir d'une alimentation riches en fibres, exerce une activité protectrice contre le diabète et l'obésité en maintenant une homéostasie du glucose. De même, le microbiote peut moduler la sécrétion d'insuline et les maladies métaboliques. Les impacts liés aux modes de vie, via les microbiotes, apparaissent conséquents dans les infections, l'autoimmunité, l'autoinflammation chronique, les cancers, l'athérosclérose et l'hypertension. Les défaillances de communication entre le système immunitaire et le microbiote intestinal contribuent significativement au développement de ces maladies complexes. Le profil métabolique de patients atteints du syndrome de fatigue chronique a montré un déficit fonctionnel de la pyruvate déshydrogénase enzyme cruciale pour la synthèse d'énergie cellulaire.

### **Des microbiotes locaux aux pouvoirs insoupçonnés**

La peau est l'organe de protection de notre corps et est naturellement colonisée de la surface, jusqu'au derme réticulaire et dans ses annexes tels les follicules pileux. Notre flore cutanée résidente est dominé par les bactéries, avec 2 familles principales les Staphylocoques (*S epidermitis*, *S hominis*, *S haemolyticus*) et les Corynebacteriformes (*Corynebactérie* et *propionibactérie*), des parasites (acariens) (*Demodex*), des levures (*Malassezia*), des virus (*Papillomavirus*). Cette population varie en fonction des zones sur le corps et chez le porteur sain transitoirement de par notre exposition aux environnements de la vie quotidienne. Des bactéries et champignons commensaux et pathologiques sont impliqués dans les maladies de peaux. Si les levures lipophiles (*Malassezia*) prédominent sur les différents sites des adultes en bonne santé, des communautés distinctes et plus diverses tels que les eurotiomycetes (champignons filamenteux) prédominent chez les enfants prépubères. Ces nouvelles données sont fondamentales pour traiter les dermatophytoses chez l'enfant et l'adolescent en fonction de sa puberté. L'injection de produits de comblement de rides en médecine esthétique (acide polylactique, acide hyaluronique, silicone liquide ...) est sans danger à l'administration. La présence de bactéries commensales en milieu profond, ou la teneur en oxygène est faible, interfère dans les mécanismes de résorption des produits et sur les différenciations de certains types cellulaires. La connaissance fine des microbiotes des plaies ou des ulcères permet également d'orienter les cliniciens vers leur traitement plus personnalisé. De plus, microbiote intestinal, perturbé dans son équilibre, peut également favoriser la dermatite atopique, d'où l'usage de souches particulières de pro et prébiotiques pour les prévenir et traiter.

Les bactéries qui colonisent le col de l'utérus varient avec le cycle hormonal, l'hygiène, l'activité sexuelle ou l'usage de produits intimes. Il est établi que la relative stabilité du microbiote au cours de la grossesse est favorisée par l'absence de règles durant cette période et que cette composition

change brutalement après l'accouchement. Des chercheurs de l'Ecole de Médecine de l'Université de Pennsylvanie, ont examiné des prélèvements vaginaux de 200 femmes enceintes. La présence de *bifidobacterium* et de *lactobacillus* est corrélée à une diminution du risque de naissance prématurée alors que la présence d'autres bactéries, plutôt anaérobies (*Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus curtissii* and *mycoplasma hominis*), l'augmente. La diversité des communautés de germes est différente selon les origines ethniques et peu de données existent sur les liens avec la différenciation de l'épithélium vaginal et l'immunité innée ou adaptative de ces habitats. La stabilité du microbiote au cours de la grossesse est favorisée par l'absence de règles durant cette période, composition qui change brutalement après l'accouchement. La présence d'un faible taux de lactobacillus a un impact négatif sur l'implantation d'embryon et la menée à terme de la grossesse. Par ailleurs, des chercheurs de l'Université of California San Diego et de Chicago ont identifiés certains types de bactéries de la bouche, gorge et intestins spécifiques qui métabolisent les nitrates et favorisent la venue des migraines, ouvrant là encore de nouveaux territoires.

D'une manière générale, les interactions du microbiote intestinal et des microbiotes locaux sont extrêmement complexes et dépendent des susceptibilités individuelles. L'exploitation des données accumulées devrait permettre aux cliniciens de mieux cerner les traitements adaptés à chacun.

Frédéric Bonté