

TMF : 3 lettres pour un microbiote tout neuf !

(Solution anti-Alzheimer, Parkinson, Crohn)

Dr Hélène Martin-Lemaître

Greffer un organe sain, à la place d'un organe malade est largement pratiqué en médecine. Ça fonctionne aussi pour votre microbiote : en cas de microbiote déséquilibré, on pourrait bientôt vous proposer une greffe d'un nouveau genre... la transplantation fécale ! Une pratique peu appétissante mais prometteuse pour traiter certaines maladies intestinales, chroniques et neurodégénératives.

Il faut bien avouer que les matières fécales sont un sujet d'étonnement chez l'homme depuis sa plus tendre enfance. Au Moyen Âge, à la question « Comment allez-vous ? », on répondait comment on allait à la selle. Il s'agissait déjà d'un marqueur de bonne santé. Utiliser les selles comme médicament, ce n'est pas banal non plus...

Pourtant, c'est ce que propose la transplantation fécale ou greffe de microbiote.

Cela ne vous a sans doute pas échappé, le microbiote intestinal attire de plus en plus l'attention de la communauté scientifique. De nombreuses maladies trouveraient leur origine au sein de l'intestin.

Est-ce un phénomène de mode ou une piste très sérieuse permettant de « guérir » des maladies incurables avec les traitements actuels ?

Votre microbiote, une cohabitation géante

Le microbiote intestinal humain correspond à l'ensemble des micro-organismes (bactéries essentiellement, virus, archées, levures et champignons) qui évoluent le long de notre intestin.

Il s'agit d'un organe à part entière et plus précisément d'un « super » organe. Chez l'adulte, il pèse entre 1,5 et 2 kilogrammes. Il est composé de 10^{14} bactéries, soit 10 fois plus que les cellules de notre corps ! De plus, il renferme des gènes du « non-soi ». La somme du génome des bactéries intestinales est supérieure au génome humain ! Il va donc falloir une cohabitation en béton appelée « symbiose » afin que tout se passe bien... L'équilibre entre les différentes familles bactériennes (firmicutes, Bacteroidetes, actinobactéries) est un marqueur de bonne santé. À l'inverse, le concept de dysbiose,

mis en lumière par Joshua Lederberg Prix Nobel de médecine, en 1958, est lié à la présence d'agents pathogènes ou à un déséquilibre des familles de bactéries intestinales sans agent pathogène.

Avant la naissance, aucun micro-organisme n'est présent dans le tube digestif du fœtus : il est stérile.

Lors d'un accouchement par voie naturelle, le nouveau-né ingurgite le microbiote vaginal, périnéal et fécal de sa mère. Les bactéries vont alorsensemencer l'intestin afin de constituer le microbiote du bébé.

Lors de cette fenêtre d'implantation fonctionnelle optimale, l'antibiothérapie néonatale n'est pas souhaitable car elle détruit de façon non spécifique toutes les bactéries, y compris celles du microbiote.

Le microbiote d'un enfant de 3 ans est comparable à celui d'un adulte. Il est relativement stable au niveau de sa composition jusqu'à 65 ans, où il débute une nouvelle évolution¹. Ainsi, on observe une réduction de la biodiversité microbienne avec notamment une diminution du nombre d'espèces bénéfiques. À cette dysbiose quasiment physiologique s'ajoute une diminution locale de l'immunité.

La dysbiose : à l'origine de multiples pathologies...

Un microbiote en bonne santé assure des rôles très variés. Le plus connu est un rôle de défense. Il évite l'adhésion des germes pathogènes et maintient une fonction barrière. Ici, il est question d'une lutte de territoire. En effet, si les « bonnes » bactéries du microbiote sont cramponnées à la paroi intestinale, elles vont empêcher les « méchants » agents pathogènes de s'y fixer. La production d'immunoglobulines (système immunitaire intestinal) et la modulation de l'inflammation de bas grade constituent des éléments clés. Outre la synthèse des vitamines K et B12, le microbiote facilite l'absorption du fer, du calcium, du magnésium, et permet aux phyto-œstrogènes d'être assimilés par l'organisme sous forme aglycone. Plus récemment, son implication a été mise en évidence dans l'obésité et plus largement dans la régulation métabolique (résistance à l'insuline). Il est un acteur majeur du maintien du poids (pondérostas). Parmi les postbiotiques (substances produites par les bactéries de notre microbiote en présence de fibres alimentaires), on retrouve les acides gras volatils à chaîne courte et particulièrement le butyrate. Des études montrent qu'une diminution du nombre de bactéries produisant le butyrate expose à l'apparition et au développement des MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin)². De ce fait, des compléments alimentaires contenant du butyrate ont vu le jour afin d'assurer une « béquille » aux microbiotes défaillants.

Au vu des différents rôles du microbiote, on comprend aisément que son dysfonctionnement soit à l'origine de nombreuses pathologies. Troquer son hôte intestinal de 2 kilos mal en point contre un « tout neuf », n'est-ce pas la solution rêvée ?

Pour un microbiote tout neuf !

La transplantation de microbiote fécal (TMF), également appelée greffe fécale, consiste à administrer une préparation à base de selles humaines d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur dans le but de restaurer son microbiote intestinal.

Une stricte sélection du donneur !

Le donneur unique est rigoureusement sélectionné. Il peut être un proche du patient receveur ou un donneur anonyme. Il est soumis à un questionnaire très complet et à des prélèvements (sang, selles), afin d'établir un bilan biologique avec une recherche d'agents pathogènes. Depuis la crise du Covid, le virus Sars-CoV-2 est systématiquement recherché. Le donneur sélectionné par le médecin prescripteur s'engage à faire don de ses selles une fois par semaine pendant 28 jours. Les selles prélevées sur place sont mises en quarantaine jusqu'à ce que tous les examens de

dépistage soient négatifs. La préparation est ensuite validée par le pharmacien responsable. Elle peut être conservée pendant six mois à -80°C sans altération du microbiote. Dans le cas d'une administration immédiate, le délai entre l'émission des selles et l'administration du médicament « selles » préparé (dilution dans du sérum physiologique, homogénéisation, filtration, conditionnement) par la pharmacie est de six heures seulement. L'administration au receveur se fait sous contrôle médical après signature d'un consentement éclairé. La transplantation peut se faire de plusieurs manières : par une sonde naso-gastrique ou par un lavement. Certaines équipes ont mis en place une administration plus confortable par voie orale via l'ingestion de gélules gastro-résistantes. L'utilisation de microbiote congelé permet une plus grande réactivité et devrait prochainement devenir la règle dans la plupart des centres.

Déchets pour les uns, santé pour les autres

Afin de savoir si vous êtes éligible au don de selles, vous pouvez compléter ce questionnaire : <https://saintantoine.aphp.fr/suis-je-eligible-au-don-de-selles/>

Attention, si vous êtes éligible et que vous laissez vos coordonnées afin d'être contacté par l'hôpital Saint-Antoine, il est nécessaire d'habiter à proximité de ce dernier !

Une thérapeutique encadrée

Le microbiote fécal est un médicament, et sa préparation doit être réalisée par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé (PUI).

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a défini des lignes directrices techniques et

réglementaires afin d'encadrer cette thérapeutique émergente à visée préventive ou curative³.

En effet, même si beaucoup de précautions sont prises, le risque de transmettre des agents pathogènes et d'induire des maladies auto-immunes ou des allergies n'est pas nul.

Ce centre est un pionnier en la matière et mène actuellement deux recherches cliniques concernant les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), à savoir la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

Des centres de dons existent dans plusieurs villes. Les adresses sont disponibles sur le site Internet du Groupe français de transplantation fécale (GFTF) : <https://www.gftf.fr/76+centres-referents.html>

Alors, pourquoi donner ? Eh bien, parce que ce qui est considéré comme un déchet, et destiné à rejoindre ses congénères dans les égouts, peut être très précieux pour certains êtres humains !

Une pratique risquée ?

Les effets indésirables à court et moyen terme sont très rares, transitoires et concernent essentiellement la sphère digestive. Cependant, nous ne disposons pas d'un recul suffisant permettant d'évaluer les complications à long terme. Il s'agit de garder en tête le rapport bénéfice/risque. À titre d'exemple, un cas de prise de poids a été rapporté, ce qui a conduit à l'utilisation de transplants provenant d'individus ayant un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 306. Si l'on connaît toute l'importance du microbiote intestinal dans la régulation du poids, on sait également qu'il a encore bien des mystères à nous révéler...

De multiples bénéfices santé (preuves à l'appui)

Pour le moment, en France, la seule indication permettant de bénéficier d'une TMF est l'infection récidivante à *Clostridium difficile*.

Une pratique ancestrale chinoise (servie en soupe !)

Si la façon de pratiquer a évolué, l'idée de la transplantation fécale n'est pas si récente puisqu'elle remonte au IV^e siècle. À cette époque, en Chine, le médecin et alchimiste Ge Hong prescrivait à ses patients atteints de diarrhée sévère ou victimes d'empoisonnement l'administration d'une mystérieuse soupe jaune rebaptisée « soupe dorée » afin de la rendre plus appétissante...

En 1958, le chirurgien américain Eiseman traite quatre patients atteints de colites pseudo-membraneuses grâce à la transplantation fécale, avant même que le germe incriminé (*Clostridium difficile*) ne soit mis en évidence en 1976. Mais le véritable essor de cette technique a vu le jour en 2013, suite à une publication dans le *New England Journal of Medicine*, démontrant la supériorité de cette technique en comparaison avec des antibiotiques⁴.

Prometteur contre l'intestin irritable

Clostridium difficile est un pathogène responsable de colites pseudo-membraneuses avec de fortes diarrhées. La problématique principale est la récurrence des infections. En cas d'échec des antibiotiques classiques, le recours à la transplantation fécale est le traitement privilégié. La restauration de la biodiversité du microbiote du receveur est la clé de la réussite.

Le succès de la TMF sur l'infection à *Clostridium difficile* ouvre des perspectives thérapeutiques concernant d'autres pathologies liées à la dysbiose intestinale, comme le syndrome de l'intestin irritable, les maladies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), mais également les maladies neurologiques (maladie d'Alzheimer, Parkinson, sclérose en plaques...), la dépression... Cependant, le niveau de preuve est encore insuffisant pour recommander cette pratique.

Clostridium difficile et Alzheimer : elle fait d'une pierre deux coups !

Une patiente de 90 ans atteinte de la maladie d'Alzheimer contracte une infection à *Clostridium difficile*. À ce titre, elle bénéficie d'une greffe de microbiote intestinal. Des tests permettant d'évaluer ses fonctions cognitives sont réalisés avant et après la greffe. Ils mettent en évidence une amélioration significative liée à la TMF. La diminution de l'inflammation et la production plus importante de butyrate (acide gras à chaîne courte produit par le microbiote) assurent un bouclier anti-Alzheimer⁵.

Parkinson : diminuer l'inflammation cérébrale

Une étude réalisée chez des souris met en évidence l'intérêt de la TMF dans la maladie de Parkinson⁶.

En effet, on observe une diminution de l'inflammation non seulement au niveau intestinal, mais également au niveau cérébral (neuro-inflammation). De plus, cette étude montre que la dysbiose est à l'origine de la maladie de Parkinson, via une communication ascendante de l'intestin vers le cerveau.

Vers une « banque de microbiotes » ?

L'utilisation d'un microbiote entier ayant fait ses preuves, les regards se tournent désormais vers les banques de microbiotes. Pour cela, il est nécessaire de mieux connaître les bactéries responsables des pathologies. À titre d'exemple, on sait que le microbiote intestinal des patients atteints d'une maladie de Crohn est très appauvri en *Faecalibacterium prausnitzii*. A contrario, cette bactérie est très abondante dans l'intestin des personnes en bonne santé.⁷

Un préalable : l'étude des bactéries

La génomique bactérienne consiste à étudier une bactérie en particulier en l'isolant et en la cultivant. On peut ainsi apprécier sa virulence, sa pathogénicité et sa résistance aux antibiotiques. Cependant, cette méthode atteint rapidement ses limites car 99% des bactéries ne sont pas cultivables. Il faut donc trouver une autre approche... C'est la naissance de la métagénomique. En séquençant l'ADN de toutes les bactéries présentes dans l'écosystème intestinal, elle évite de passer par la phase de culture et permet d'étudier une communauté bactérienne dans son ensemble. La métagénomique nous renseigne sur la diversité et l'abondance relative des micro-organismes présents dans un milieu.

Projet French Gut, le microbiote français à l'étude

Le French Gut⁸ s'inscrit dans le concept One Health (une seule santé) et, plus largement, dans un projet international : le « Million Microbiome of Humans Project » (MMHP). L'INRAE (Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement), un des membres fondateurs du projet MMHP, apportera 100 000 métagénomomes

Un pas de plus vers la jeunesse éternelle ?

Le microbiote intestinal évolue après 65 ans. Il est donc légitime de s'interroger sur l'intérêt potentiel d'une TMF pour rajeunir. C'est ce qu'ont fait le Pr Simon Carding et les chercheurs de la Norwich Medical School de l'UEA. Ils ont mené deux études⁹. La première a consisté à transplanter le microbiote intestinal d'une souris « jeune » à une souris « âgée ». Les résultats ont été édifiants : la souris « senior » a bénéficié d'une cure de jouvence au niveau de l'intestin, des yeux et du cerveau. Plusieurs cytokines pro-inflammatoires élevées chez les souris âgées ont été réduites après la transplantation de jeunes

microbiotes. Le microbiote des jeunes est riche en bactéries associées à une bonne santé, aussi bien chez la souris que chez l'homme : *Bifidobacteriaceae*, *Akkermansiaceae*, *Eubacteriaceae*. Dans la deuxième étude, à l'inverse, la jeune souris ayant reçu le greffon de sa congénère qui aurait pu être sa grand-mère s'est vue vieillir de façon accélérée : difficulté à se repérer dans l'espace, troubles de la mémoire et de l'apprentissage. L'évaluation de la fonction cognitive révèle que les jeunes souris se sont comportées comme des souris plus âgées. Cette étude souligne l'importance de l'axe intestin-cerveau.

intestinaux français via le projet Le French Gut. Cartographier le microbiote français, comprendre sa composition chez les personnes en bonne santé, l'impact de l'alimentation, décrire les changements liés à l'émergence des maladies afin de les prévenir... L'enjeu est de taille ! Étendre nos connaissances sur le répertoire de cet hôte intestinal peu ordinaire permettra de bénéficier de thérapies ciblées et personnalisées.

Pour l'heure, ne négligez pas l'impact de votre alimentation sur votre santé. Optez pour une alimentation riche en fibres prébiotiques afin de chouchouter votre microbiote (fruits, légumes, céréales complètes, légumineuses, graines oléagineuses...). Mangez des aliments riches en oméga-3 (œufs de filière oméga-3, sardines, maquereaux, huile de colza, de lin, de cameline, noix

de Grenoble...). Mettez de la couleur dans vos assiettes grâce aux épices et aux herbes aromatiques. Consommez des aliments lactofermentés, riches en probiotiques (yaourts, légumes lactofermentés, kéfir...). Limitez au maximum la consommation d'aliments ultra transformés. Enfin, on sait qu'un stress chronique est associé à un taux de cortisol élevé et qu'à lui seul, le cortisol modifie le microbiote...

Au-delà de son rôle dans certaines pathologies, le microbiote s'impose comme un marqueur pertinent du mode de vie.

Dans les prochaines années, il est fort probable que des gélules de microbiote seront plus facilement accessibles. Cependant, une alimentation saine devra être mise en place afin que notre super organe, qui ne nous appartient pas vraiment, trouve de quoi se sustenter et qu'il ait envie d'y rester !



Dr Hélène Martin-Lemaître Docteure en pharmacie, micronutritionniste, elle propose des consultations en nutrition santé et micronutrition à Lyon et en téléconsultation : helene-martinlemaitre.fr