



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année 2026

THESE n°11

THESE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 20/02/26 par

Mme SOSSOU-ECHAVIDRE Kézia
Née le 14 Juillet 2002 à Clamart

**Le microbiote intestinal de A à Z : fondements
physiologiques, enjeux thérapeutiques et évolution du
cadre réglementaire**

JURY

Président du jury : M. LE BORGNE Marc, Professeur des Universités
Directeur de thèse : M. LE BORGNE Marc, Professeur des Universités
Autres membres du jury : M. CORNATON Antoine, Pharmacien d'officine
Mme KLUCKER Marie-Françoise, Maître de conférences

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président	Bruno LINA
Vice-Président en charge de la Recherche	Arnaud BRIOUDE
Vice-Présidente du Conseil d'Administration	Sandrine CHARLES
Vice-Présidente de la Commission Formation	Julie-Anne CHEMELLE
Directeur général des services	Gael ASTIER

SECTEUR SANTÉ

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Philippe PAPAREL

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Olivier DEZELLUS
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Jean-Baptiste POURET
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Christian ROBERT
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Emanuela MATTIOLI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Sophie CAVASSILA
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

- **CHIMIE ANALYTIQUE**
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (PR-HDR)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH-HDR)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)
Monsieur Thomas BRIOT (MCU-PH)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
Madame Oksana LEMASSON (ATER)

- **BIOPHYSIQUE**
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)
Madame Sarah CHAIB (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**
Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)
Monsieur Hojjat VAHIDI (ATER)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (PR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (PR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Madame Maryem RHANOUI (MCU)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)
Monsieur François BETTEGA (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
 Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (PR)
 Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (PU-PH)
 Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
 Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
 Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
 Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**
 Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)
 Monsieur Matthieu LEBRAT (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
 Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
 Madame Amanda GARRIDO (MCU)
 Madame Christelle MARMINON (MCU)
 Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
 Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
 Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
 Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
 Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
 Monsieur François HALLE (MCU)
 Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
 Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
 Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU-HDR)
 Madame Isabelle KERZAON (MCU)
 Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
 Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
 Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
 Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
 Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
 Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
 Madame Delphine HOEGY (MCU-PH)
 Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)

 Madame Maud HAMADOU (ATER 50 %)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
 Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
 Madame Léa PAYEN (PU-PH)
 Madame Francesca ANGILERI (MCU)
- **PHYSIOLOGIE**
 Madame Elise BELAIDI (PU)
 Madame Kiao Ling LIU (MCU)
 Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (PU-PH)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
Monsieur David BARTHELEMY (MCU-PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur Romain GARREAU (AHU)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Monsieur Sylvain BERTRAND (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignante contractuelle temps partiel)
Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Hortense PRELY (MCU-enseignante contractuelle temps partiel)
Madame Aurélie SANDRE (MCU-enseignante contractuelle temps partiel)
Madame Clémentine BONJEAN (MCU-enseignante contractuelle temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
Madame Anaïs NOMBEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
Madame Sarah HUET (MCU-PH)
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
Monsieur Sébastien STORCK (MCU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
Madame Florence MORFIN (PU-PH)
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH-HDR)
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
Madame Floriane LAUMAY (MCU)
Monsieur Matthieu CURTIL DIT GALIN (AHU)
Madame Maud HAMMADOU (ATER)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Madame Samira AZZOUEZ-MAACHE (PR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)

Madame Maud HAMADOU (ATER 50 %)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (PU-PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)

Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU-HDR)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignante contractuelle temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignante contractuelle temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire
ATER : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

REMERCIEMENTS

Au Dr Marc Le Borgne, mon président et directeur de thèse,

Je vous exprime ma profonde reconnaissance pour votre encadrement bienveillant, votre disponibilité et vos précieux conseils tout au long de ce travail.

Au Dr Marie-Françoise Klucker et au Dr Antoine Cornaton, membres du jury,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté d'évaluer mon travail et de siéger dans mon jury. Je suis honorée de l'intérêt que vous avez porté à cette thèse.

À ma famille,

À ma mère, pour ton amour, ton écoute et ton soutien indéfectible à chaque étape de ma vie.

À ma mamie France, merci pour ton amour et pour m'avoir toujours appris à croire en moi.

À mon Rémy, mon binôme, pour ton amour, ton soutien et ta présence sans faille.

À mes grandes sœurs Vindhya et Steph, et à mes grands frères Charly et Axou (certains plus ou moins beaux ou belles ;)), à Sophie, à mes monstres Sélayce, Savannah, Jordane & Jahyan, ainsi qu'à mon père : merci pour l'amour, les rires et la vie que vous apportez.

À mon beau-père Olivier, pour ta présence et ta bienveillance.

À mes grands-parents, pour votre affection et votre soutien.

Et aux amies qui deviennent la famille,

À Manon, Isabelle, Salomé et Josiane, mes poufs, mes compagnonnes de galère. Merci pour ces années intenses rythmées par des TP brillamment ratés, des révisions bruyantes, des escapades indispensables à la santé mentale et des sandwiches du Crous dont la sécheresse restera gravée dans l'histoire. Merci surtout pour nos fous rires incontrôlables, véritables traitements de fond contre la violence de certains semestres. Ces années universitaires resteront des souvenirs précieux, bien au-delà des bancs de l'amphi.

Et merci à tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à cette aventure !

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	7
LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES TABLEAUX.....	12
TABLE DES ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION	16
PARTIE 1 : Le microbiote intestinal	20
1. Généralités	21
1.1. Définitions	21
1.2. L'apparition, l'évolution et les caractéristiques du microbiote intestinal	27
1.3. L'anatomie du système digestif (de l'estomac au côlon) et ses caractéristiques liées au microbiote intestinal	31
1.4. Le rôle du microbiote digestif	33
1.5. L'axe intestin-cerveau (communication ascendante et descendante)	37
2. Dysbiose intestinale et pathologies associées	44
2.1. La dysbiose intestinale	44
2.2. Les pathologies associées	44
PARTIE 2 : Les interventions sur le microbiote intestinal et les réglementations associées	64
1. Présentation et définitions	65
1.1. Les produits de santé	65
1.2. Les médicaments	67
1.3. Les compléments alimentaires	67
1.4. Les transplantations	68
1.5. Les organismes génétiquement modifiés	69
2. Les modulateurs	69
2.1. Les -biotiques	69
2.2. Les prébiotiques	69
2.3. Les probiotiques	70
2.4. Les synbiotiques.....	70
2.5. Les postbiotiques	70
2.6. La transplantation de matière fécale	72

2.7.	Les produits biothérapeutiques vivants	73
3.	Études de cas	74
3.1.	Les traitements de l'infection à <i>Clostridioides difficile</i>	74
3.2.	Les traitements de la maladie d'Alzheimer	80
4.	Environnement réglementaire	83
4.1.	La variabilité des statuts	83
4.2.	L'harmonisation de la réglementation (SoHO)	87
PARTIE 3 : Le microbiote intestinal - de la cancérogenèse aux traitements		90
1.	Généralités	91
1.1.	Cancer et système immunitaire	91
1.2.	Les différents types de lymphocytes	91
1.3.	Les immunothérapies	93
2.	Le lien entre le microbiote intestinal et l'immunothérapie	97
2.1.	Modulation de l'immunité systémique.....	97
2.2.	Le microbiote intra-tumoral.....	105
2.3.	Un exemple : le programme ClinicObiome	111
3.	Les stratégies de modulation du microbiote pour améliorer l'immunothérapie.....	114
3.1.	La transplantation de microbiote fécal	115
3.2.	Les interventions diététiques	116
3.3.	Les biothérapies ciblées	117
3.4.	Les bactéries modifiées génétiquement	118
3.5.	Les antibiotiques	118
3.6.	MaaT Pharma	119
BIBLIOGRAPHIE		125
ANNEXES		140
Annexe 1 : extrait du règlement (UE) 2024/1938 du parlement européen et du conseil du 13 juin 2024 concernant les normes de qualité et de sécurité des substances d'origine humaine destinées à une application humaine et abrogeant les directives 2002/98/CE et 2004/23/CE (125).		140
Annexe 2 : Article "To be or not to be manipulated by our bacteria?" publié le 23 décembre 2024 dans le journal De Remediis (volume 1) et rédigé par Marina Le Borgne, Kézia Sossou-Echavidre, Christine Janssen and Marc Le Borgne (117)..		143

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Composition du microbiote intestinal (créée avec PPT).	21
Figure 2 : Rang taxonomique (8).	23
Figure 3 : Modèle structural d'un bactériophage à résolution atomique (12).	24
Figure 4 : Développement du microbiote intestinal (créée avec PPT).	28
Figure 5 : Localisation du microbiote intestinal (1).	32
Figure 6 : Voies de communication entre le microbiote intestinal et le cerveau (32).	37
Figure 7 : Formes de Clostridioides difficile : végétative et sporulée (40).	45
Figure 8 : Mécanisme de pathogénicité des toxines de CD (45).	46
Figure 9 : Causes de l'ICD (44).	47
Figure 10 : L'axe microbiote-intestin-cerveau dans la maladie d'Alzheimer (36).	50
Figure 11 : Gros intestin - côlon et rectum (60).	56
Figure 12 : Classification des produits de santé et des compléments alimentaires selon le droit français (créée avec PPT).	66
Figure 13 : Les compléments alimentaires : des produits frontières (79).	68
Figure 14 : Probiotiques, prébiotiques, synbiotiques, paraprobiotiques et postbiotiques (96).	72
Figure 15 : Clarification de la terminologie et des statuts réglementaires correspondant aux compléments alimentaires et aux médicaments (109).	74
Figure 16 : TcdA et TcdB : locus, domaines et structures tridimensionnelles (42). ..	75
Figure 17 : Antigènes de surface de C. difficile (42).	75
Figure 18 : Évolution de la FMT dans la pratique clinique et la recherche (119).	85
Figure 19 : Avantages et inconvénients de la thérapie par les phages. (A) Avantages potentiels de la thérapie par les phages et (B) limites actuelles des applications cliniques (123).	86
Figure 20 : Mécanisme d'action des anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4 (135). ..	95
Figure 21 : Evolution de la construction des récepteurs antigéniques chimériques (136).	96
Figure 22 : Mécanismes biologiques associés aux microbiotes qui sous-tendent l'efficacité anti-tumorale ou les effets sur la progression de la tumeur (140).	105
Figure 23 : Les origines potentielles du microbiote intra-tumoral (160).	107
Figure 24 : Schéma de l'étude CLINICO-ONCOBIOTICS (163).	112
Figure 25 : Schéma de l'étude KETOPEIN (163).	112
Figure 26 : Schéma de l'étude EV-2101 (163).	113
Figure 27 : Schéma de l'étude IMMUNOLIFE 2 (163).	113
Figure 28 : Stratégies thérapeutiques combinant des interventions sur le microbiote intestinal et l'immunothérapie (164).	114

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les différents postbiotiques disponibles sur le marché (99).....	71
Tableau 2 : PBV en cours d'essais cliniques ou autorisé pour prévenir la récurrence de l'infection à Clostridioides difficile (93).....	77
Tableau 3 : Classification réglementaire de la FMT (117).....	84
Tableau 4 : Classification des immunothérapies (créé sur Word).....	94
Tableau 5 : Différences entre les MET-C et les MET-N (créé sur Word).....	122

TABLE DES ABREVIATIONS

Abréviation	Signification
5-HT	Sérotonine
A2AR	Récepteur A2A de l'adénosine
Ach	Acétylcholine
ACTH	Hormone corticotrope
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGCC	Acides gras à chaîne courte
aGvH	Maladie du greffon contre l'hôte
AhR	Récepteur des hydrocarbures aryliques
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé
APP	Protéine précurseur de l'amyloïde
ARN	Acide ribonucléique
AVC	Accident vasculaire cérébral
BDNF	Facteur neurotrophique dérivé du cerveau
BFT	Entérotoxine pathogène
BHE	Barrière hémato-encéphalique
BRCA	Gène du cancer du sein
CARD9	Domaine de recrutement de caspase 9
CAR-T	Cellule T à récepteur antigénique chimérique
CCK	Cholécystokinine
CEE	Cellule entéroendocrine
CPD	Domaine protéase à cystéine
CPNPC	Cancer du poumon non à petites cellules
CRC	Cancer colorectal
CROP	Domaine C-terminal appelé oligopeptides répétitifs combinés
CSP	Code de la Santé Publique
CTLA-4	Lymphocyte T cytotoxique associé à l'antigène 4
DC	Cellule dendritique
DRBD	Domaine de délivrance et de liaison aux récepteurs
DT	Diabète
EMA	Agence Européenne des Médicaments
FDA	Food and Drug Administration
FODMAP	Oligo-, di-, et monosaccharides, et polyols fermentescibles
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
GCSH	Greffe de cellules souches hématopoïétiques
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
GLUT1	Transporteur de glucose 1

GTD	Domaine glucosyltransférase
HCC	Carcinome hépatocellulaire
HER2	Récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain
HPA	Axe hypothalamo-hypophysaire
(H/L)MW	Poids moléculaire (élevé/faible)
IA	Intelligence artificielle
ICD	Infections à <i>Clostridioides difficile</i>
ICI	Inhibiteurs de points de contrôle immunitaires
IFN	Interféron
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
ISAPP	International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics
LPS	Lipopolysaccharide
LRRK2	Kinase 2 riche en répétitions leucine
LT NK	Lymphocyte tueur naturel
MA	Maladie d'Alzheimer
MET	Thérapies basées sur l'écosystème microbien
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MMSE	Mini-Mental State Examination
MP	Maladie de Parkinson
MPT	Médicaments utilisés en phagothérapie
NF-κB	Facteur nucléaire kappa B
NLRP3	Protéine 3 contenant un domaine pyrine de la famille NLR
NMDA	Récepteur N-méthyl-D-aspartate
NO	Oxyde nitrique
NOD2	Protéine 2 contenant un domaine d'oligomérisation de liaison aux nucléotides
NPBV	Produits biothérapeutiques non vivants
O ₂	Oxygène
OGM	Organismes génétiquement modifiés
OS	Survie globale
PALB2	Partenaire et localisateur de BRAC2
PBV	Produits biothérapeutiques vivants
PD-1	Protéine de mort cellulaire programmée 1
PFS	Survie sans progression
pH	Potentiel hydrogène
POMC	Proopiomélanocortine
PRR	Récepteur de reconnaissance de motifs
PSEN	Préséniline
PYY	Peptide YY
RCC	Carcinome à cellules rénales

SagA	Antigène A sécrété
SII	Syndrome de l'intestin irritable
SLP	Protéine de surface
SNA	Système nerveux autonome
SNC	Système nerveux central
SNE	Système nerveux entérique
SoHO	Substances d'Origine Humaine
STING	Stimulateur des gènes de l'interféron
Tc	Lymphocyte T cytotoxique
Tcd	Toxine de <i>C. difficile</i>
TCR	Récepteur de lymphocyte T
TLR	Toll like récepteur
TMA	Triméthylamine
TMAO	Triméthylamine-N-oxyde
TMF	Transplantation de microbiote fécal
TNF	Facteur de nécrose tumorale
Treg	Lymphocyte T régulateur
UE	Union Européenne
UFC/g	Nombre d'unités formant colonies par gramme
WT	Type sauvage

INTRODUCTION

Le microbiote intestinal s'impose aujourd'hui comme un enjeu majeur de santé publique. Longtemps sous-estimé, cet écosystème complexe et dynamique, composé de milliers de milliards de microorganismes est désormais reconnu comme un acteur clé de notre santé.

L'intérêt scientifique et médical pour le microbiote a connu une croissance exponentielle ces dernières années, porté par des avancées technologiques et par une prise de conscience accrue de son rôle dans des pathologies aussi diverses que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, l'obésité, les troubles neurodégénératifs ou encore les cancers. Les études récentes révèlent que les déséquilibres du microbiote sont associés à une multitude de troubles faisant de sa compréhension et de sa modulation un levier thérapeutique prometteur.

Dans ce contexte, les stratégies de modulation du microbiote, qu'il s'agisse de probiotiques, de transplantation fécale ou de biothérapies innovantes, suscitent un espoir croissant pour de nombreux patients. Les enjeux réglementaires, notamment autour de la transplantation de microbiote fécal, reflètent cette effervescence : l'inclusion explicite du microbiote intestinal dans le nouveau règlement européen sur les Substances d'Origine Humaine marque une étape décisive vers une harmonisation des pratiques et une reconnaissance institutionnelle de son potentiel thérapeutique.

Cette thèse s'inscrit dans cette dynamique, en proposant une exploration structurée des défis et des opportunités liés au microbiote intestinal. Elle vise à éclairer les mécanismes biologiques sous-jacents, les applications cliniques émergentes et les implications pour la santé publique dans un contexte où la modulation du microbiote pourrait révolutionner la prise en charge de nombreuses maladies.

Pour aborder ces enjeux de manière exhaustive, cette thèse est structurée en trois grandes parties :

La première partie pose les bases scientifiques de cet écosystème. Elle en définit la composition, retrace son développement sous l'influence de facteurs intrinsèques et extrinsèques, et analyse ses fonctions physiologiques, avec une attention particulière portée à l'axe intestin-cerveau. Enfin, elle examine la dysbiose et son implication dans l'émergence de pathologies, qu'elles soient intestinales ou extra-intestinales.

La deuxième partie s'intéresse aux stratégies de modulation du microbiote. Elle passe en revue les options disponibles : des biotiques (pré-, pro-, syn- et postbiotiques) à la transplantation fécale, en incluant les biothérapies vivantes. Nous verrons également leur potentiel à travers des études de cas, comme dans le traitement de l'infection à *Clostridioides difficile* ou les pistes explorées dans la maladie d'Alzheimer. Cette section aborde également les défis réglementaires, notamment les disparités internationales encadrant la transplantation fécale et l'évolution récente du cadre européen.

La troisième et dernière est consacrée à l'influence du microbiote sur le système immunitaire et l'efficacité des immunothérapies. Elle analyse le rôle de microorganismes clés, tels qu'*Akkermansia muciniphila* et décrypte la complexité du microbiote intra-tumoral. Enfin, elle propose des pistes d'intervention pour optimiser

les traitements anti-cancéreux, ouvrant la voie à des approches thérapeutiques plus ciblées.

Par cette approche, cette thèse propose une compréhension approfondie des enjeux liés au microbiote intestinal, depuis ses fondements biologiques jusqu'à ses applications les plus prometteuses en médecine.

PARTIE 1 : Le microbiote intestinal

1. Généralités

1.1. Définitions

Le microbiote digestif, ou plus communément appelé microbiote intestinal, se caractérise comme étant un écosystème complexe et dynamique composé de plusieurs milliers de milliards, voire des dizaines de billions de microorganismes. Cette quantité de microorganismes est supérieure à celle du nombre de cellules dans le corps humain (1). Le terme microbiote n'est pas à confondre avec le microbiome qui lui correspond à l'ensemble du matériel génétique de ces microorganismes (bactériome, mycobiome, virome, etc.). Le microbiome comprend également les caractéristiques fonctionnelles du microbiote intestinal (2).

Ces microorganismes cohabitent en symbiose avec l'organisme hôte, ce qui correspond à une association bénéfique pour les deux parties (1). Le microbiote intestinal est considéré comme le plus important et le plus diversifié des différents microbiotes présents dans l'organisme (peau, bouche, vagin, poumons). Sa composition englobe une grande variété de microorganismes, des bactéries aux virus, en passant par des champignons, des parasites (1) et des archées non pathogènes (Figure 1) (3).

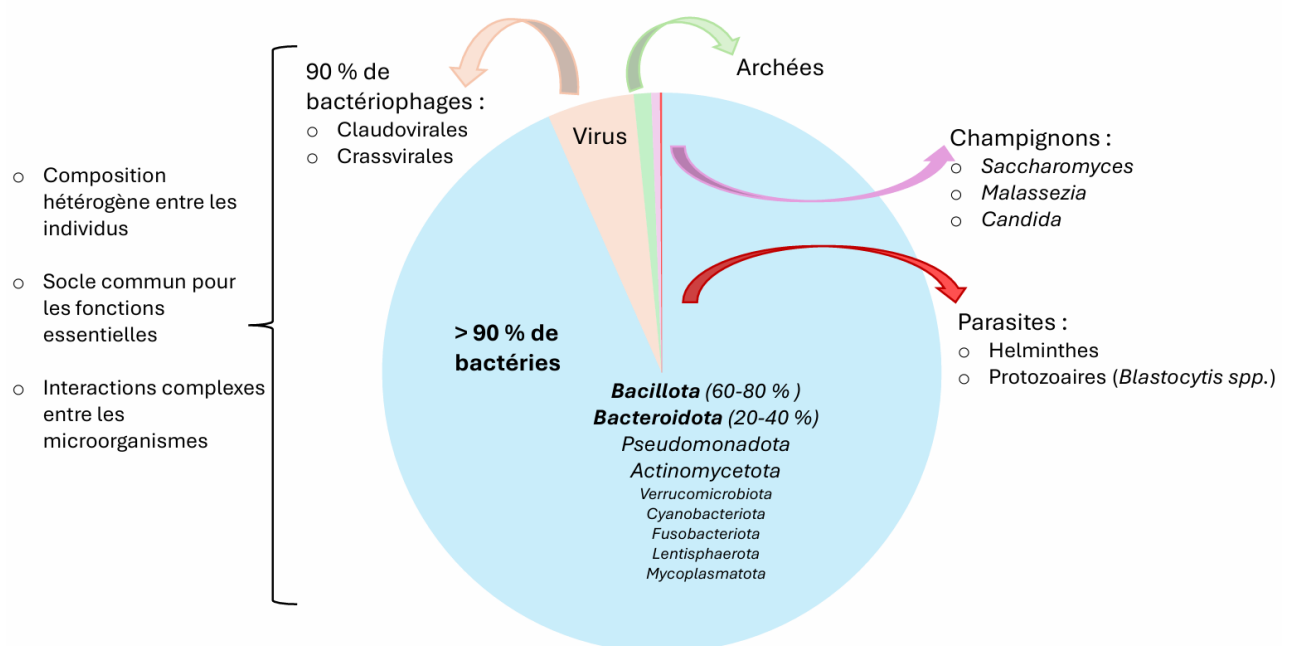


Figure 1 : Composition du microbiote intestinal (créée avec PPT).

1.1.1. Les bactéries

Une bactérie se définit comme étant un « être unicellulaire, à structure très simple, dépourvu de noyau et d'organites, au matériel génétique diffus, généralement sans chlorophylle et se reproduisant par scissiparité » (4). La majorité des microorganismes présents dans le microbiote intestinal sont représentés par les bactéries, à plus de 90% (5). Environ un millier d'espèces différentes y seraient retrouvées. La composition bactérienne est très hétérogène entre les individus en préservant toutefois un socle commun permettant d'assurer les fonctions essentielles du microbiote intestinal. La recherche se concentre particulièrement sur ce groupe en raison de leur abondance et de leur rôle pour l'humain. Les bactéries jouent un rôle clé dans diverses fonctions physiologiques comme la digestion, la modulation du système immunitaire ou encore l'axe intestin-cerveau (1).

1.1.1.1. La classification bactérienne

Une multitude de phyla existent chez les bactéries, parmi eux on peut en distinguer 9 importants :

- *Actinomycetota*,
- *Bacteroidota*,
- *Cyanobacteriota*,
- *Bacillota*,
- *Fusobacteriota*,
- *Lentisphaerota*,
- *Pseudomonadota*,
- *Mycoplasmata*
- et *Verrucomicrobiota* (6).

Les principaux phyla bactériens sont les *Bacillota* (60 à 80%) et les *Bacteroidota* (20 à 40%). On retrouve également les *Pseudomonadota*, les *Actinomycetota* et les *Verrucomicrobiota* en moindre quantité mais ils restent importants pour l'humain (5). La classification du vivant et donc des bactéries s'articule de façon hiérarchique, le domaine est le niveau le plus large, puis elle progresse vers des niveaux plus spécifiques (Figure 2) : le règne, le phylum, la classe, l'ordre, la famille, le genre, l'espèce et enfin la souche (7).

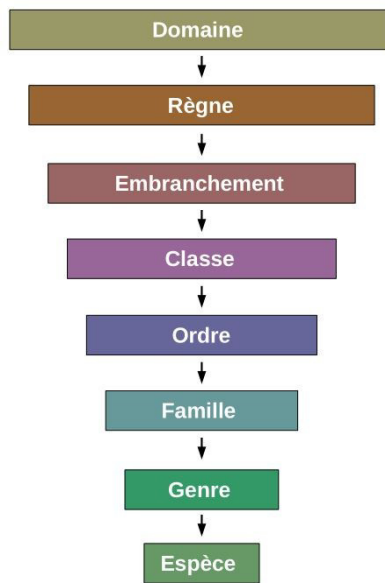


Figure 2 : Rang taxonomique (8).

Comme pour le reste des êtres vivants, la classification repose sur la présence d'une seule ou plusieurs caractéristiques communes (9). Parmi ces caractéristiques, la couleur est une propriété facilement utilisable avec notamment le test de coloration de Gram qui permet de distinguer les bactéries Gram positives (bleu) et les Gram négatives (rouge). Cette distinction s'explique par une différence de structure de leur paroi. Les bactéries Gram positives sont dotées d'une paroi avec un peptidoglycane épais tandis que les négatives ont une membrane externe supplémentaire et une paroi avec un peptidoglycane fin.

La forme est également un élément permettant de distinguer les bactéries, 3 formes sont utilisées principalement :

- sphériques (appelées coques),
- bâtonnets (appelées bacilles)
- et spirales (appelées spirochètes).

Le besoin en oxygène permet aussi de les discriminer : les bactéries ayant besoin d'oxygène sont aérobies alors que celles qui n'en ont pas besoin pour vivre ou se multiplier sont des anaérobies. Une troisième catégorie, les aéro-anaérobies

facultatifs peuvent subsister avec ou sans oxygène. Enfin il est possible d'utiliser les caractéristiques génétiques pour les séparer (9).

Certains genres se démarquent depuis longtemps en étant considérés comme bénéfiques pour l'Homme, tels *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* qui sont connus et largement utilisés comme probiotiques (6).

1.1.2. Les virus

Un virus se définit comme un « agent infectieux très petit, qui possède un seul type d'acide nucléique, ADN ou ARN, et qui ne peut se reproduire qu'en parasitant une cellule » (10).

Au sein du microbiote intestinal réside une population non négligeable de virus, qui est représentée majoritairement par des bactériophages (ou phages), qui sont des virus infectant les bactéries (Figure 3). Deux types de phages sont prédominants, les bactériophages à queue (de la classe des Caudovirales) et de type crAss (de la classe des Crassvirales) (11).

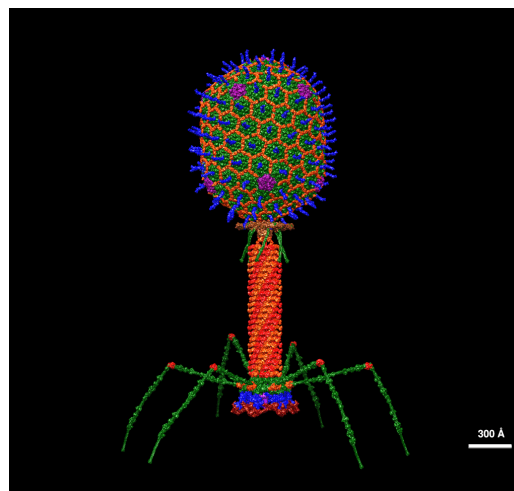


Figure 3 : Modèle structural d'un bactériophage à résolution atomique (12).

Ils comptent pour 90% du virome intestinal humain, les 10% restants comprennent des virus d'origine végétale ou animale introduits par l'alimentation (7). Comme pour les

bactéries, la composition virale intestinale semble hétérogène entre les individus mais les recherches sont encore balbutiantes (11), pour autant il est acquis que les phages peuvent modifier les populations bactériennes, leur patrimoine génétique et leur expression génique, en les infectant et/ou en les lysant, ce qui impacte la dynamique de l'écosystème (1). Il a été trouvé une augmentation des phages, spécialement les *Caudovirales* chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), ces phages s'attaquent notamment aux ordres *Alteromonadales* et *Clostridiales* (11). Concernant les autres types de virus, l'abondance d'*Hepadnaviridae* et de *Pneumoviridae* a été reliée à la rectocolite hémorragique. Une augmentation de la famille des *Herpesviridae* a également été observée chez les patients atteints de MICI (13).

Le virome est de plus en plus reconnu et étudié comme une pièce maîtresse dans la physiopathologie du microbiote intestinal.

1.1.3. Les champignons

Un champignon se définit comme un « être vivant aux tissus peu différenciés, sans chlorophylle, formés de réseaux de filaments, et qui se reproduit à l'aide de spores, portées en général par un carpophore » (14). La majorité des champignons sont pluricellulaires mais certains sont unicellulaires comme les levures. Le microbiote intestinal, quant à lui, regroupe peu de champignons pluricellulaires, les levures sont majoritaires et comptent pour un peu plus de 0,5% de la diversité globale du microbiote intestinal (5). Des levures comme *Saccharomyces*, *Malassezia* et *Candida* sont les composants principaux du mycobiote intestinal. Malgré cette faible abondance, une dysbiose fongique peut être associée à diverses affections comme des MICI, des cancers colorectaux, des infections fongiques et des diarrhées, d'où l'importance de poursuivre des recherches sur ce sujet (15). Plus spécifiquement des espèces telles qu'*Aspergillus fumigatus* exacerbent la présence de coliques tandis que *Saccharomyces cerevisiae* montre des effets protecteurs anti-inflammatoires contre les MICI et plus généralement en prévention de diverses formes de diarrhées. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, il semble qu'une synergie pathogène ait également été retrouvée entre *Candida tropicalis* et deux bactéries, *Escherichia coli* et *Serratia marcescens*, qui forment tous trois un biofilm pouvant être impliqué dans cette

pathologie (13). La dysbiose fongique est également observée dans la plupart des études sur le cancer colorectal (CRC) (15). Certaines levures, comme *Candida albicans*, peuvent favoriser la tumorigénèse via l'inflammation et la production d'espèces réactives de l'oxygène, pouvant causer des dommages chromosomiques et des mutations. D'autres champignons comme *Malassezia* et *Trichosporon* ont montré la capacité à promouvoir la progression des lésions néoplasiques (13).

1.1.4. Les archées

Une archée est définie comme un « organisme procaryote vivant dans des milieux particuliers, souvent hostiles (eaux saturées en sel, sources sulfureuses très chaudes, etc.), anciennement appelé archéobactérie ». Les archées étaient autrefois considérées comme un type de bactéries avant d'être classées dans un domaine à part, elles se distinguent des bactéries de par leurs constituants cellulaires (16). Ces organismes ne sont pas systématiquement retrouvés dans le microbiote intestinal humain. Toutefois, lorsqu'elles le sont, les archées les plus fréquemment observées sont celles productrices de méthane¹. Il faut considérer que peu d'études incluent leur analyse, ce qui peut entraîner un biais dans l'évaluation de leur abondance et de leur rôle chez l'humain (5).

1.1.5. Les parasites

Un parasite se définit comme un « organisme animal ou végétal qui se nourrit strictement aux dépens d'un organisme hôte d'une espèce différente, de façon permanente ou pendant une phase de son cycle vital » (17). Le terme parasitome est utilisé pour désigner les autres eucaryotes, incluant les helminthes et les protozoaires. Ces espèces eucaryotes sont souvent associées à une connotation négative pourtant elles sont maintenant étudiées comme des contributrices potentielles aux écosystèmes microbiens sains. Au sein du tractus gastro-intestinal sain, les *Blastocystis spp.* semblent être les colonisateurs prévalents. De plus, l'abondance des

¹ Lorsqu'il est produit en trop grande quantité, des symptômes gastro-intestinaux peuvent apparaître comme des ballonnements, de la constipation et des douleurs abdominales.

helminthes semble corrélée positivement avec la diversité bactérienne, et leur pathogénicité est probablement dépendante du sous-type. Des investigations visent à approfondir cette compréhension du parasitome intestinal (11).

1.2. L'apparition, l'évolution et les caractéristiques du microbiote intestinal

Le développement du microbiote intestinal est un processus complexe, continu et dynamique. Il débute dès la naissance et se complexifie avec l'âge de l'individu (1).

1.2.1. Le développement du microbiote intestinal

1.2.1.1. Evolution au cours de la vie

La colonisation du tractus gastro-intestinal était traditionnellement considérée comme débutant au moment de l'accouchement mais des recherches récentes remettent en cause cette hypothèse et suggèrent une colonisation microbienne prénatale possible, même si limitée. Il semblerait que des communautés microbiennes soient présentes dans le placenta, le liquide amniotique et le cordon ombilical durant la gestation (7).

Le mode d'accouchement va fortement influencer la constitution du microbiote intestinal : les nourrissons délivrés par voie vaginale sont colonisés par des microorganismes provenant majoritairement du microbiote vaginal et intestinal de la mère, notamment les genres *Lactobacillus* et *Prevotella*. Tandis que les bébés nés par césarienne montrent une domination de genres bactériens cutanés tels que *Streptococcus*, *Corynebacterium* et *Propionibacterium* (18). Les premières bactéries, dites primo-colonisatrices (*Lactobacilles*, *Entérobactéries*, *Bifidobactéries*) sont celles qui ont pour mission de diminuer le taux d'oxygène présent dans l'intestin afin de créer un environnement favorable à l'implantation et à la prolifération d'autres bactéries qui ne peuvent se développer qu'en absence d'oxygène, comme les *Clostridium leptum* (5).

De plus, l'alimentation joue un rôle primordial dans le développement du microbiote. L'allaitement maternel favorise une colonisation précoce par *Escherichia coli*, des *Streptococci* et des *Bifidobacterium*. De même les oligosaccharides complexes

contenus dans le lait maternel jouent un rôle de prébiotiques et vont stimuler la croissance des *Lactobacillus* et des *Bifidobacterium* (18). Pour compenser ce manque, les industriels ont ajouté des probiotiques au lait préfabriqué. Cependant, leur composition et leur effet peuvent différer de ceux présents naturellement dans le lait maternel. Le bébé ne va pas non plus ingérer les microorganismes de la peau de la mère lors de la tétée (1). La phase de diversification alimentaire, débutant généralement autour de l'âge de 4 à 6 mois, marque une étape clé dans son développement, avec une augmentation rapide de la diversité microbienne à mesure que de nouveaux substrats alimentaires deviennent disponibles. Le microbiote intestinal va continuer de progresser jusqu'à se stabiliser entre l'âge de 2 et 5 ans et ressembler plus à celui d'un adulte (18). Cependant, chez les personnes âgées, on observe une diminution des espèces de *Bifidobacterium* et une augmentation d'*Escherichia* et de *Lactobacillus*. Ces différences s'expliquent par l'évolution des besoins physiologiques et métaboliques tout au long de la vie (Figure 4) (19).



Figure 4 : Développement du microbiote intestinal (créée avec PPT).

1.2.2. Les facteurs endogènes et exogènes

Différents facteurs vont influencer la composition et la diversité du microbiote intestinal. Il est retrouvé des facteurs endogènes et exogènes. Certains ont déjà été cités précédemment, comme le mode de délivrance, l'âge et l'alimentation durant les premières années de vie (18).

1.2.2.1. Le génome humain

Le génome de l'individu va également faire varier la constitution du microbiote intestinal, il va influencer la susceptibilité de l'hôte à héberger certains types de microorganismes (2). Des polymorphismes génétiques tels que ceux affectant le gène

CARD9 sont impliqués dans la reconnaissance des micro-organismes par l'immunité innée, ce qui peut favoriser le déséquilibre du microbiote et l'instauration d'une inflammation locale (1).

1.2.2.2. *L'alimentation*

L'alimentation va être cruciale durant l'enfance mais également tout au long de la vie de l'individu, le régime alimentaire à long terme est un modulateur majeur. Un régime de type occidental est souvent riche en sucres raffinés et en graisses saturées mais pauvre en fibres alimentaires, ce qui va diminuer la diversité et perturber l'activité métabolique du microbiote (7). Les différents nutriments comme les glucides, les protéines, les lipides et les fibres servent de substrats sélectifs pour différentes populations microbiennes. Par exemple, les bactéries du genre *Bactéroïdes* sont principalement présentes dans les aliments d'origine animale, tandis que les *Bacillota* sont abondants dans les aliments riches en glucides (20). Les fibres alimentaires en particulier sont fermentées par les bactéries du côlon, ce qui favorise leur croissance et contribue à la production d'acides gras à chaîne courte (AGCC) bénéfiques (21). Un régime pauvre en fibres peut également entraîner une dégradation de la barrière de mucus colique par le microbiote, ce qui peut augmenter la susceptibilité aux pathogènes. Une alimentation riche en fibres est l'un des meilleurs moyens de maintenir un microbiote intestinal sain, les fibres peuvent ainsi être considérées comme des prébiotiques. De plus, des régimes spécifiques comme le régime pauvre en FODMAP (oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides et polyols fermentescibles) peuvent réduire l'abondance de bactéries pro-inflammatoires intestinales et améliorer les symptômes du syndrome de l'intestin irritable (SII) (7).

1.2.2.3. *L'antibiothérapie à usage normal*

L'utilisation d'antibiotiques, que ce soit en période périnatale ou pour l'adulte, est un puissant modificateur de la composition du microbiote. Les antibiotiques ne font pas de distinction entre les bactéries pathogènes et la flore normale, ce qui réduit la qualité et la quantité du microbiote sur plusieurs jours à plusieurs semaines, voire de façon définitive en fonction de la fréquence des traitements et de la condition physique de l'individu (1). Le microbiote intestinal est d'autant plus altéré que l'antibiotique est à

large spectre. Des complications sont possibles, outre les dysbioses, l'infection due à *Clostridioides difficile* (ICD) est un des désagréments possibles des antibiothérapies (5).

L'exposition aux antibiotiques pendant la période périnatale et la petite enfance pourrait influencer le métabolisme, la croissance osseuse, les fonctions immunologiques et potentiellement avoir des effets sur l'axe intestin-cerveau en développement et le comportement de l'enfant. L'utilisation maternelle d'antibiotiques a même été associée à un risque accru d'autisme et de trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité chez l'enfant. Il semblerait aussi que l'exposition précoce aux antibiotiques montre une association encore plus forte, des sous-analyses suggèrent une relation dose-effet (22).

1.2.2.4. *Les habitudes de vie*

Différents éléments du mode de vie d'un individu peuvent influencer son microbiote intestinal. Outre le régime alimentaire, le microbiote peut être influencé par le mode de vie urbain ou rural, la localisation géographique, le tabagisme, l'alcoolisme chronique, les xénobiotiques (comme les métaux lourds), les médicaments, le stress, les troubles mentaux, la chirurgie et l'exercice physique (19).

La population vivant en zone urbanisée présente une perte de diversité bactérienne par rapport à la population rurale et une augmentation des gènes de résistance aux antibiotiques, corrélée à la présence d'*Escherichia* et *Shigella* (7). Un environnement trop aseptisé (retrouvé plus généralement en ville) pourrait compromettre la mise en place d'une symbiose saine entre l'hôte et son microbiote (23).

Un mode de vie sédentaire se caractérise par une consommation excessive d'énergie et un manque d'activité physique entraînant une baisse de la diversité. L'exercice physique, en revanche, a démontré à plusieurs reprises améliorer la diversité microbienne. Des études sur des athlètes ont révélé une plus grande diversité microbienne par rapport aux sujets sédentaires (7). Par exemple, une étude s'est intéressée à la diversité microbienne chez des rugbymans professionnels et a montré une plus grande diversité de bactéries intestinales (22 phyla) chez eux que chez les témoins (19). L'exercice peut également favoriser la prolifération de bactéries

bénéfiques comme *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis* et *Akkermansia muciniphila* ou augmenter la production d'AGCC comme le butyrate. Pour autant une activité trop intense et prolongée peut avoir des effets délétères sur le microbiote intestinal et augmenter la perméabilité intestinale (24).

Le stress est un autre facteur influençant, il peut activer l'axe hypothalamo-hypophysaire (HPA) ce qui va libérer *in fine* du cortisol (19). Cette libération de cortisol peut altérer l'intégrité de la barrière intestinale et mener à une augmentation de sa perméabilité (18). L'augmentation de la perméabilité intestinale permet au lipopolysaccharide (LPS) libéré par les bactéries Gram négatives de passer dans la circulation systémique et d'activer le système immunitaire provoquant une inflammation (25). Le stress peut influencer la composition du microbiote tout au long de la vie, y compris pendant les périodes pré- et postnatales, ce qui peut programmer la réactivité au stress pour le reste de la vie (2).

Le tabagisme est associé à des perturbations microbiennes. Il est considéré comme un facteur de risque potentiel pour des maladies comme la maladie de Crohn et les MICI. Les fumeurs ont une abondance accrue du phylum *Bacteroidota* et une diminution des populations des phyla *Bacillota* et *Pseudomonadota* par rapport aux non-fumeurs. Le tabagisme tend également à augmenter la probabilité de développer une infection à *Clostridioides difficile* (7).

1.3. L'anatomie du système digestif (de l'estomac au côlon) et ses caractéristiques liées au microbiote intestinal

1.3.1. Les particularités

Le microbiote intestinal est propre à chaque individu autant d'un point de vue qualitatif que quantitatif (2). Seule la moitié des 160 espèces bactériennes présentes en moyenne chez un individu sain est communément retrouvée d'une personne à l'autre, néanmoins, une base universelle de 15 à 20 espèces existe (1). Le microbiome intestinal adulte contient beaucoup plus de gènes uniques (environ 150 fois) que le génome humain entier (2). Chez un adulte, la masse du microbiote intestinal représente 1 à 2 kg de façon générale (1).

1.3.2. La répartition

Les différents microorganismes le composant se répartissent dans l'ensemble du tractus gastro-intestinal (Figure 5), cependant des différences de densité existent avec un taux particulièrement élevé dans le côlon. La seconde localisation est l'intestin grêle (3). Dans l'estomac, une densité environ cent millions de fois moins importante que dans le colon de microorganismes est retrouvée (1,19).

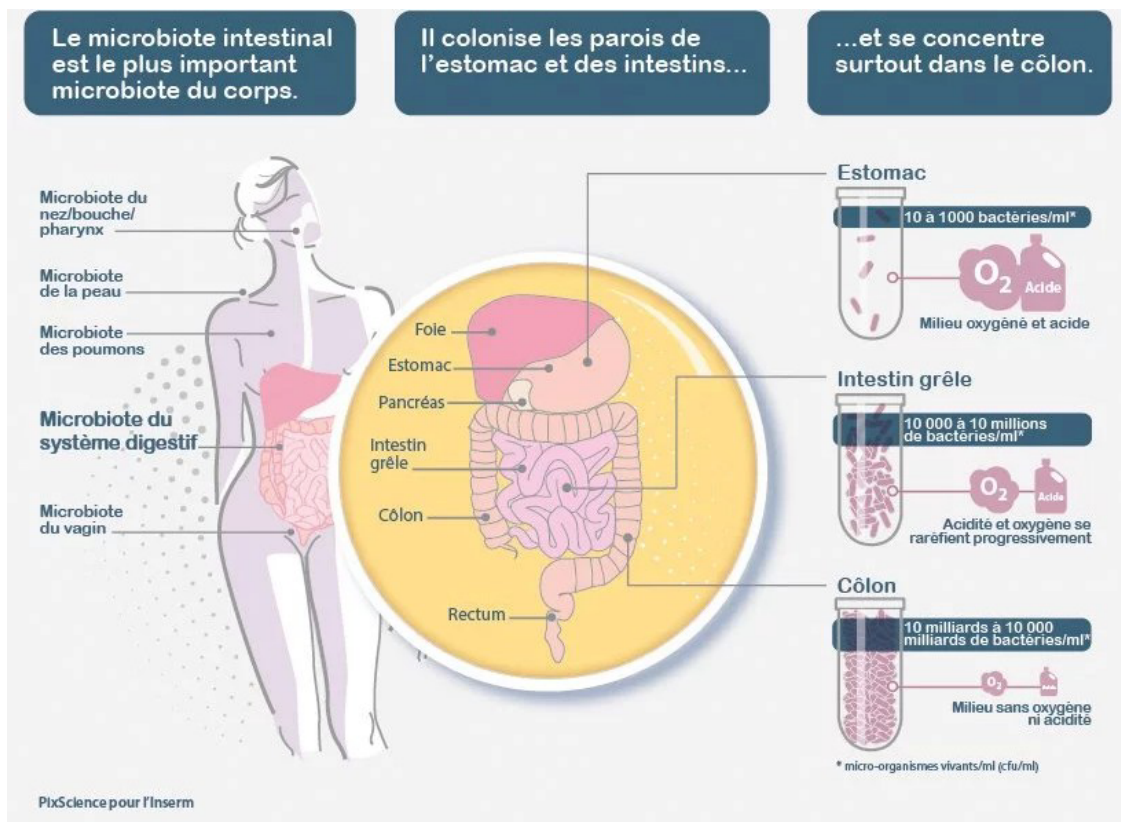


Figure 5 : Localisation du microbiote intestinal (1).

Les microorganismes se répartissent entre la lumière du tube digestif et le biofilm protecteur formé par le mucus intestinal qui recouvre la paroi intérieure de l'intestin (1). Ce mucus intestinal est un gel visqueux constitué de glycoprotéines complexes. Il est produit par des cellules spécialisées de l'épithélium intestinal et éloigne les bactéries de l'épithélium, empêchant leur interaction directe avec les cellules (5).

Cette différence s'explique notamment par les variations de pH, de concentration en O₂, de vitesse de digestion et de disponibilité des substrats le long du tractus gastro-intestinal (21).

L'estomac est en effet un environnement extrêmement acide, avec un pH < 4 et qui héberge la plus faible quantité de microorganismes, allant de 10¹ à 10³ UFC/g. Cette acidité protège contre les pathogènes alimentaires. Les genres bactériens communs dans l'estomac incluent *Helicobacter*, *Streptococcus* et *Prevotella* (7).

L'intestin grêle est lui divisé en trois parties distinctes : le duodénum, le jéjunum et l'iléon (7). La charge microbienne va augmenter au fur et à mesure que l'on progresse dans l'intestin grêle (26). Il est couramment retrouvé des genres comme *Akkermansia*, *Clostridium*, *Streptococcus* et *Bactéroïdes* dans l'intestin grêle. Le jéjunum présente des abondances plus élevées de *Streptococcus*, *Pseudomonadota* et *Fusobacteriota* que l'iléon distal (7). Le transit dans l'intestin grêle est relativement court (3 à 5 heures) et la présence de bile rend cet habitat plus difficile pour la colonisation microbienne (21).

Le côlon a la charge bactérienne la plus élevée, avec environ 10¹² CFU/g (27). Le pH dans le côlon varie de neutre à légèrement acide (21). Il est dominé par les phyla *Bacillota* et *Bacteroidota*, mais les genres *Ruminococcus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* et *Eubacterium* y sont également fréquemment observés (7). La faible quantité d'oxygène dans le côlon favorise la prolifération de bactéries anaérobies (19).

1.4. Le rôle du microbiote digestif

Le microbiote digestif exerce de nombreuses fonctions physiologiques essentielles chez l'humain. Il est considéré comme un véritable « organe oublié » ou même un « sixième sens », notamment via l'axe microbiote-intestin-cerveau (28).

1.4.1. La fonction digestive

Les aliments complexes comme les fibres végétales sont impossibles à décomposer par notre organisme seul, il a besoin du microbiote intestinal. Ces fibres, incluant la pectine et des amidons présents dans les fruits, les légumes et les céréales, sont ciblées par diverses espèces bactériennes (29).

C'est principalement au niveau du côlon que les polysaccharides indigestes provenant des fibres alimentaires sont fermentés (29). Les cellules humaines ne possédant pas

les enzymes nécessaires pour digérer ces composés, ce sont différentes espèces bactériennes dotées d'un arsenal enzymatique varié qui vont se charger de les métaboliser (5).

La digestion des fibres est souvent un processus séquentiel où les métabolites produits par une espèce bactérienne servent de substrat à une autre. Un exemple est la chaîne métabolique où *Bacteroides thetaiotaomicron* digère les fibres et produit des métabolites, notamment des AGCC, qui sont ensuite utilisés par d'autres bactéries comme *Eubacterium rectale*. Cette collaboration entre différentes populations microbiennes maximise l'extraction d'énergie et de nutriments à partir de l'alimentation (5).

La fermentation anaérobie de ces polysaccharides indigestes aboutit à la production d'acides organiques, de gaz et surtout d'une grande quantité d'AGCC (29). Les principaux AGCC produits sont l'acétate, le propionate et le butyrate, principalement par les phyla *Bacteroidota* et *Bacillota* (30). Ces AGCC sont une source d'énergie importante pour les cellules de l'hôte, en particulier les colonocytes² et peuvent améliorer la santé intestinale et cérébrale en maintenant l'intégrité des barrières intestinale et hémato-encéphalique (24).

Le microbiote intestinal est également impliqué dans la synthèse de vitamines essentielles, notamment la vitamine K et certaines du groupe B, une des plus représentées est la B12. De même pour la production de trois acides aminés essentiels : la valine, la leucine et l'isoleucine (1).

Il joue un rôle clé dans l'absorption de certains nutriments tels que les acides gras, le calcium et le magnésium (30). Il peut moduler l'expression des transporteurs membranaires au niveau des cellules intestinales, facilitant ainsi le passage des molécules dans l'organisme (5). Par ailleurs la production d'AGCC peut indirectement favoriser l'absorption de divers minéraux (30). Certaines souches probiotiques possèdent également des hydrolases d'acides biliaires, contribuant à la formation d'acides biliaires secondaires et optimisant ainsi l'absorption des nutriments (31).

² Cellule épithéliale du côlon.

1.4.2. La fonction métabolique

Les AGCC sont les principaux résidus de la fermentation anaérobie des polysaccharides indigestes. Les bactéries telles que *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Roseburia* et *Prevotella* sont impliquées dans leur production (30). Ils influencent également la motilité gastro-intestinale, l'appétit via la régulation de l'activité neuronale et des hormones intestinales (GLP-1, PYY), et protègent contre l'inflammation en modulant les cytokines pro-inflammatoires (24). Le butyrate, en particulier, renforce la barrière intestinale en facilitant l'assemblage des jonctions serrées et peut inhiber les histones désacétylases (18).

La plupart des neurotransmetteurs présents dans le cerveau humain peuvent être synthétisés par le microbiote intestinal, ils ont une action locale mais aussi sur le système nerveux central (SNC) (32). Certaines bactéries spécifiques sont associées à la production de ces neurotransmetteurs : *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* peuvent produire de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) ; *Escherichia*, *Bacillus* et *Saccharomyces* peuvent produire de la noradrénaline ; *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* et *Enterococcus* peuvent produire de la sérotonine³ (5-HT) ; *Bacillus* peut produire de la dopamine ; et *Lactobacillus* peut produire de l'acétylcholine (Ach) (18). Le microbiote peut également moduler les niveaux de neurotransmetteurs en régulant le métabolisme de leurs précurseurs, comme l'augmentation du tryptophane plasmatique par *Bifidobacterium infantis* (32).

La majorité de la production d'acides biliaires secondaires dans le côlon est du fait du microbiote intestinal. Les bactéries qui possèdent des hydrolases de sels biliaires (présentes dans les phyla *Bacillota*, *Bacteroidota* et *Actinomycetota*) déconjuguent les acides biliaires primaires (synthétisés dans le foie à partir du cholestérol) en acides biliaires secondaires tels que l'acide lithocholique et l'acide désoxycholique. Ces acides biliaires peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) et réguler des fonctions physiologiques (23).

³ Aussi appelée 5-hydroxytryptamine.

Certains composés alimentaires comme ceux contenant de la choline, de la lécithine ou de la carnitine présents notamment dans les produits carnés sont métabolisés par les bactéries intestinales en triméthylamine (TMA), qui est ensuite transformée par le foie en triméthylamine-N-oxyde (TMAO) (5). Le TMAO est associé aux maladies cardiovasculaires (23). Une étude a montré que le microbiote intestinal module la biodisponibilité de la choline et l'accumulation du métabolite proathérogène comme le TMAO (33).

1.4.3. La fonction immunitaire

Une autre fonction étroitement liée au microbiote est la régulation du système immunitaire (21). Il est indispensable pour la maturation du système immunitaire inné et acquis (5). La colonisation initiale du tube digestif par les bactéries est un processus séquentiel qui permet au système immunitaire d'apprendre à distinguer les micro-organismes commensaux des pathogènes. Des études sur des animaux axéniques⁴ montrent un système immunitaire immature, ce qui souligne l'importance de cette éducation précoce (1).

Les bactéries commensales aident pour la première réponse immunitaire contre les bactéries pathogènes grâce à la compétition pour les ressources qui est mise en place et en produisant des bactériocines⁵ (21).

Les AGCC produits par le microbiote affectent également la réponse immunitaire via la régulation des fonctions des cellules dendritiques et des lymphocytes T ainsi que par l'inhibition de la production de cytokines (34). Par exemple, le butyrate régule la fonction et la migration des neutrophiles, et inhibe la synthèse des cytokines inflammatoires. Les AGCC peuvent également induire la production d'immunoglobulines A (IgA) intestinales par les lymphocytes B. De plus, ils contribuent au maintien de l'intégrité de la barrière intestinale en régulant l'expression des

⁴ Sans microbiote.

⁵ Peptides antimicrobiens.

protéines de jonction serrée et en induisant la sécrétion d'interleukines 18 (IL-18), de peptides antimicrobiens et de mucine⁶ par les cellules épithéliales (27).

L'aspect immunologique sera abordé plus en détail dans la partie 3.

1.5. L'axe intestin-cerveau (communication ascendante et descendante)

L'axe intestin-cerveau est un canal de communication bidirectionnel complexe qui relie le tractus gastro-intestinal et le SNC (1). Cette communication influence à la fois l'homéostasie intestinale et les fonctions émotionnelles et cognitives. Il implique le SNC, les systèmes neuroendocrinien (axe hypothalamo-hypophysaire), neuroimmunitaire et nerveux autonome (sympathique, parasympathique et entérique) (Figure 6) (3).

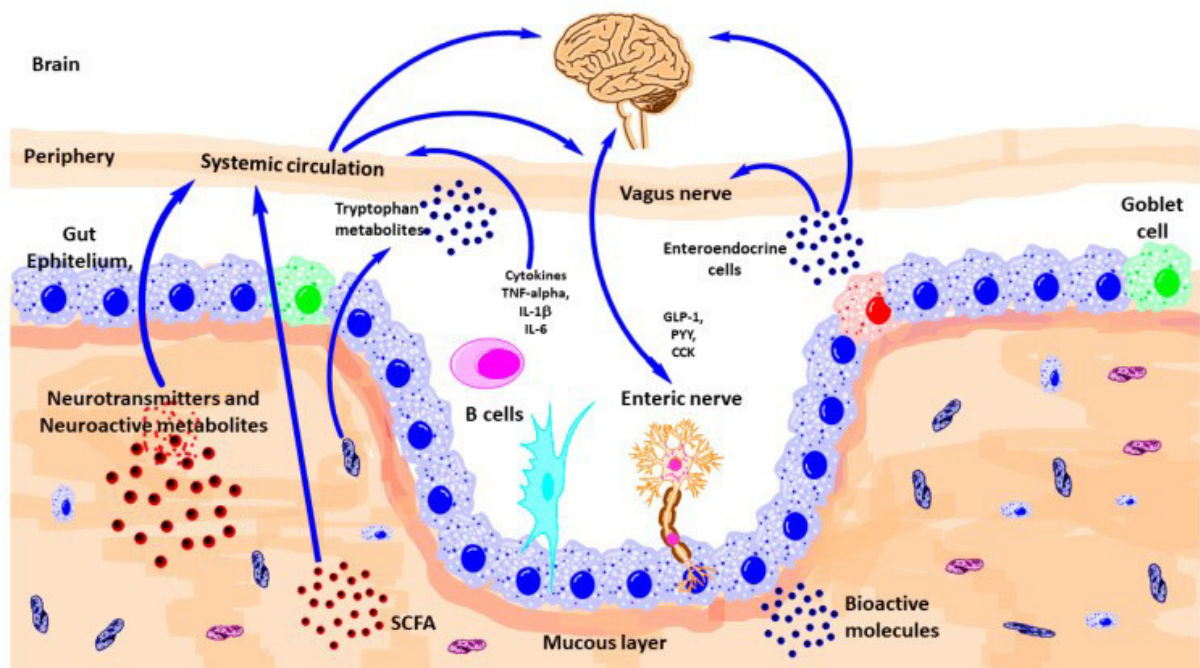


Figure 6 : Voies de communication entre le microbiote intestinal et le cerveau (32).

⁶ Glycoprotéines présentes dans le mucus.

1.5.1. La voie neuronale

1.5.1.1. *Le système nerveux autonome*

Le système nerveux autonome (SNA) comprend les branches sympathique et parasympathique, qui jouent toutes deux un rôle dans la régulation des fonctions du tractus gastro-intestinal. La branche sympathique du SNA est généralement activée en situation de stress et peut inhiber la digestion en diminuant la motilité intestinale et les sécrétions. La branche parasympathique va quant à elle être particulièrement importante dans la régulation de l'alimentation, de l'anxiété, de l'éveil, de la mémoire et de l'humeur via le nerf vague (1). Le nerf vague est le dixième nerf crânien et le plus long du corps, il constitue la voie la plus rapide et la plus directe entre le cerveau et l'intestin (23). Il possède de vastes connexions et réseaux avec les organes périphériques (32). Le nerf vague est composé d'environ 80% de fibres afférentes et 20% de fibres efférentes. Ces signaux ne peuvent se propager que dans un sens dans une fibre nerveuse.

Les fibres afférentes du nerf vague détectent une variété de signaux provenant de l'intestin comme les métabolites microbiens et les hormones libérées par les cellules entéroendocrines. Ces informations sont ensuite transmises au SNC. Le microbiote active indirectement les fibres afférentes du nerf vague via des métabolites ou d'autres produits tels que les amyloïdes et les LPS. Les chimiorécepteurs de l'intestin, y compris les cellules entérochromaffines, vont se coupler aux voies nerveuses sensorielles (26).

Tandis que les fibres efférentes du nerf vague transportent, elles, les signaux du cerveau vers l'intestin, ce qui influence la motilité et les sécrétions intestinales (23), la stimulation du nerf vague exerce des actions anti-inflammatoires via le noyau moteur dorsal médullaire. Il module également l'action des macrophages, un facteur important dans l'inflammation de la MICI. Il a été suggéré que le nerf vague est impliqué dans la manière dont les probiotiques peuvent affecter le comportement et la fonction cérébrale (28).

1.5.1.2. *Le système nerveux entérique*

Le système nerveux entérique (SNE), souvent qualifié de « deuxième cerveau », est un réseau complexe composé de plus de 100 millions de neurones entériques et de cellules gliales entériques intrinsèques à la paroi du tractus gastro-intestinal (30). Il est anatomiquement divisé en plexus sous-muqueux (Meissner) qui régule les mouvements d'eau et d'électrolytes, et en plexus myentérique (Auerbach) qui régule le péristaltisme (32). Le SNE peut fonctionner indépendamment du SNC et réguler des fonctions locales telles que la motilité et les sécrétions intestinales (28). Cependant, le SNE communique de manière bidirectionnelle avec le SNC via des nerfs afférents et efférents, y compris le nerf vague. Les facteurs affectant le neurodéveloppement et l'état de santé du SNC peuvent également affecter l'intégrité du SNE (32). Le microbiote intestinal influence le développement et la fonction du SNE via des récepteurs de reconnaissance de motifs (PRR), comprenant les récepteurs Toll-like (TLR), en particulier TLR-2 et TLR-4, impliqués dans la reconnaissance des molécules microbiennes. *Bacteroides fragilis* et son exopolysaccharide capsulaire peuvent influencer la fonction du SNE par ce biais par exemple. Les neurotransmetteurs du SNE comprennent l'Ach, l'oxyde nitrique (NO) libéré par les neurones entériques et les cellules gliales entériques, et la 5-HT, qui peut être libérée par les cellules entéroendocrines en réponse à une augmentation des métabolites microbiens (par exemple des AGCC) (26). Le SNE est impliqué dans la physiopathologie de divers troubles gastro-intestinaux et est également de plus en plus reconnu pour son rôle dans les troubles du SNC (28).

1.5.2. La voie endocrinienne

1.5.2.1. *L'axe hypothalamo-hypophysaire*

L'axe hypothalamo-hypophysaire est le principal système neuroendocrinien impliqué dans la réponse de l'organisme au stress (26). Il produit notamment des glucocorticoïdes tels que le cortisol. Ce dernier exerce des effets pléiotropes, notamment la mobilisation des réserves énergétiques, la régulation de la glycémie, la modulation de la réponse immunitaire et la régulation de la pression artérielle. Par ailleurs, l'axe HPA peut également influencer la production d'autres hormones

surréaliennes comme les androgènes surréaliens, mais cette fonction est moins prédominante (28).

Le microbiote intestinal joue un rôle important dans le développement et la régulation de l'axe HPA (21). Des études sur des souris axéniques ont montré que la colonisation microbienne postnatale programme l'axe HPA pour la réponse au stress. Par exemple, des souris axéniques soumises à un stress léger présentent des niveaux accrus d'hormone corticotrope (ACTH) et de corticostérone (25). La colonisation de ces souris avec des matières fécales de souris témoins ou spécifiquement avec *Bifidobacterium infantis* peut atténuer cette réponse exagérée au stress (21).

L'administration de certaines espèces de *Lactobacillus* peut également restaurer les niveaux élevés de corticostérone observés chez les souris exposées à la séparation maternelle. De même, des traitements avec *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus fermentum* et *Bifidobacterium longum* ont montré une réduction des niveaux de corticolibérine, de corticostérone, d'ACTH, d'adrénaline et de noradrénaline dans des modèles rongeurs de dépression. Des probiotiques comme *Bifidobacterium longum* R0175 et *Lactobacillus helveticus* R0052 ont même réduit les niveaux de cortisol chez les rats et les humains, indiquant leur influence sur l'activation de l'axe HPA. D'autres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium spp.* ont également démontré des effets similaires de réduction des niveaux de corticostérone dans divers modèles de stress. Ces résultats suggèrent que des approches thérapeutiques basées sur le microbiome pourraient restaurer l'activité de l'axe HPA dans les troubles cérébraux, y compris la dépression (25).

1.5.2.2. Les cellules entéroendocrines

L'intestin est le plus important organe endocrinien du corps humain (35). La voie endocrinienne est une composante essentielle de cette communication dans l'axe intestin-cerveau, orchestrée principalement par les cellules entéroendocrines (CEE), qui sont des cellules épithéliales spécialisées dispersées dans les cryptes et les villosités du tractus gastro-intestinal. Ces cellules représentent environ 1% des cellules épithéliales intestinales. Les cellules entéroendocrines ont la capacité de détecter de nombreux stimuli chimiques et mécaniques présents dans la lumière intestinale, tels que les nutriments, les métabolites microbiens (comme les AGCC, les acides biliaires

secondaires et les indoles) et les changements de pression (36). En réponse à ces stimuli, elles peuvent libérer plus de 20 peptides bioactifs différents, communément appelés hormones intestinales. Ces hormones exercent ensuite à la fois des effets locaux sur les cellules voisines de la muqueuse et les réseaux neuronaux entériques, et systémiques, en agissant sur des organes distants y compris le SNC, via la circulation sanguine (28).

1.5.2.3. *Les hormones endocriniennes*

Plusieurs hormones sécrétées au niveau de l'intestin ont démontré un rôle particulier dans la communication avec le cerveau et la régulation de diverses fonctions physiologiques, notamment le métabolisme du glucose, la prise alimentaire, la motilité intestinale et même des processus neurodégénératifs. Parmi les hormones les plus étudiées, il est retrouvé le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), la cholécystokinine (CCK), le peptide YY (PYY), la ghréline et la sérotonine (35).

Le GLP-1 est sécrété principalement par les cellules L de l'iléon et du côlon, il est libéré en réponse à la présence de nutriments dans l'intestin (35). Il a des effets bien établis sur la régulation de la glycémie en stimulant la libération d'insuline par les cellules β pancréatiques et en inhibant la sécrétion de glucagon. Le GLP-1 peut également agir sur le cerveau via les fibres afférentes du nerf vague qui expriment des récepteurs au GLP-1. Cette signalisation dans le SNC contribue à la réduction de la prise alimentaire et au contrôle de l'homéostasie énergétique. De plus, le GLP-1 a montré des effets neuroprotecteurs potentiels et est étudié dans le contexte des maladies neurodégénératives (36). La sécrétion de GLP-1 peut être modulée par des métabolites microbiens tels que les AGCC et les acides biliaires secondaires (35).

Le peptide YY est libéré par les cellules L en même temps que le GLP-1 en réponse à l'arrivée de nutriments dans l'intestin, le PYY est impliqué dans la réduction de l'appétit et le ralentissement de la vidange gastrique. Il agit principalement par voie endocrine et neuronale, en se liant aux récepteurs Y dans le SNC (35).

La CCK produite par les cellules I du duodénum et du jéjunum est libérée en présence de graisses et de protéines dans l'intestin (35). Elle joue un rôle crucial dans la digestion en stimulant la libération d'enzymes pancréatiques et de bile. La CCK exerce

également des effets sur le SNC en activant les neurones afférents du nerf vague qui expriment les récepteurs CCK-1. Dans le cerveau, elle peut induire la satiété en activant les neurones POMC (proopiomélanocortine) présents dans le noyau du tractus solitaire. Des études suggèrent que la CCK peut également influencer le métabolisme du glucose en stimulant la sécrétion d'insuline (28).

Quant à la ghréline, elle est sécrétée par les cellules P/D1 de l'estomac. C'est une hormone orexigène, c'est-à-dire qui va stimuler l'appétit et la prise alimentaire. Ses niveaux augmentent avant les repas et diminuent après l'ingestion de nourriture. La ghréline agit sur l'hypothalamus pour stimuler la faim et joue également un rôle dans l'homéostasie énergétique (35).

La 5-HT bien que principalement connue comme neurotransmetteur dans le SNC, est aussi retrouvée et produite à 90% dans l'intestin, notamment par les cellules entérochromaffines (21). La libération de 5-HT par les cellules entérochromaffines peut être stimulée par les métabolites microbiens, en particulier les AGCC. La sérotonine intestinale peut activer les terminaisons nerveuses vagues afférentes qui expriment les récepteurs 5-HT₃, transmettant des signaux au tronc cérébral en quelques millisecondes (26).

1.5.2.4. Les neuropodes

Un aspect important de la voie endocrinienne dans l'axe intestin-cerveau est l'existence de neuropodes sur de nombreuses cellules entéroendocrines. Ces extensions cellulaires forment des connexions de type synaptique avec les terminaisons des fibres nerveuses afférentes, notamment celles du nerf vague, en utilisant le glutamate comme neurotransmetteur. Ce mécanisme permet une transmission rapide des informations sensorielles de la lumière intestinale directement au système nerveux, influençant ainsi les réponses métaboliques et comportementales (35).

1.5.3. La voie immunitaire

Le microbiote joue un rôle crucial dans le développement et la maturation du système immunitaire dès le début de la vie. En retour, le système immunitaire est impliqué dans le maintien de l'homéostasie du microbiote (28).

Le microbiote intestinal peut moduler les réponses immunitaires locales dans le tractus gastro-intestinal. Cette modulation se produit en partie par la production de diverses molécules qui interagissent avec les cellules immunitaires de la muqueuse intestinale et qui entraînent la libération de cytokines (28). L'équilibre entre les cytokines pro-inflammatoires (comme l'IL-1 β et le TNF- α) et anti-inflammatoires (comme l'IL-10) est crucial (36,37). En cas de populations microbiennes anormales ou de production excessive de métabolites inflammatoires tels que les LPS, une activation des réponses immunitaires innées est possible, ce qui peut entraîner, comme vu précédemment, une augmentation de la perméabilité intestinale et potentiellement une inflammation systémique (28).

Les cytokines produites localement dans l'intestin peuvent potentiellement atteindre le SNC via la circulation sanguine. Bien que la barrière hémato-encéphalique soit une structure protectrice, l'inflammation périphérique peut influencer sa perméabilité. De plus, les cytokines peuvent agir sur le SNC au niveau des organes circumventriculaires, où la BHE est plus perméable (28).

1.5.4. La voie métabolique

Cette voie repose principalement sur la production de métabolites par le microbiote intestinal (3). Les AGCC peuvent traverser la barrière intestinale et potentiellement la BHE (23). Ils influencent le cerveau en modulant l'expression des gènes, le métabolisme lipidique, l'activité mitochondriale et la production de neurotransmetteurs. Les AGCC peuvent également agir localement dans l'intestin et influencer la sécrétion d'hormones intestinales comme le GLP-1 et le PYY (24). D'autres métabolites importants sont la TMAO, les acides biliaires et le métabolisme du tryptophane (26,31).

2. Dysbiose intestinale et pathologies associées

2.1. La dysbiose intestinale

La dysbiose est définie comme une altération ou une rupture de l'équilibre, de la composition et de la diversité du microbiote intestinal (18). Elle s'oppose à l'eubiose, qui représente son état d'équilibre (38). Parmi les principales causes de cette dysbiose figurent les infections (virale, bactérienne ou parasitaire), les modifications de l'environnement ou du régime alimentaire, une immunodéficience, ainsi que la prise de certains médicaments (antibiotiques) (39).

La dysbiose joue un rôle déterminant dans l'apparition de nombreuses pathologies très hétérogènes (39).

2.2. Les pathologies associées

La dysbiose peut être liée à la fois à des maladies qui affectent principalement le système digestif qui pourraient être considérées comme « locales » et à des maladies qui ont des manifestations dans d'autres parties du corps, voire de façon systémique (6).

2.2.1. Les pathologies locales

2.2.1.1. Les infections à *Clostridioides difficile*

C. difficile est un bacille gram positif anaérobie strict et qui se retrouve sous deux formes : végétative ou sporulée (Figure 7).

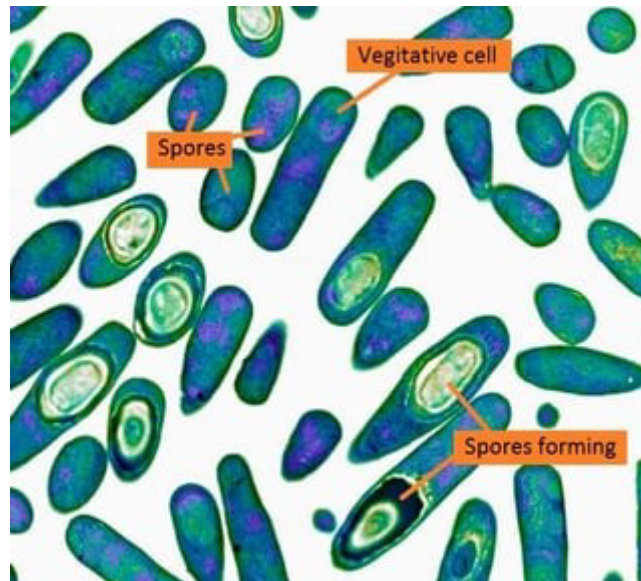


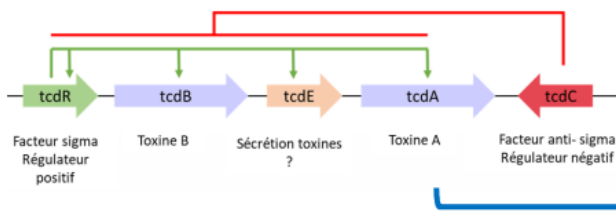
Figure 7 : Formes de *Clostridioides difficile* : végétative et sporulée (40).

Il est le principal agent pathogène responsable de la diarrhée associée aux soins de santé (41). Aux États-Unis, *C. difficile* est à l'origine de près de 500 000 infections et 29 000 décès chaque année (42).

Les infections à *Clostridioides difficile* sont des infections intestinales souvent sévères, localisées principalement au niveau du côlon (43). Elles sont une complication bien connue de l'antibiothérapie (31). Le portage asymptomatique de souches toxigènes de *C. difficile* est relativement fréquent et constitue un réservoir potentiel surtout dans les hôpitaux (43). Les antibiotiques, en particulier ceux à large spectre, ne ciblent pas seulement les bactéries pathogènes, mais également une grande partie de la flore intestinale bénéfique (31). Plus l'antibiothérapie est longue et à large spectre, plus le risque d'infections à *C. difficile* augmente (5). Cette destruction massive peut entraîner une dysbiose, en diminuant la compétition microbienne et les mécanismes d'inhibition des bactéries pathogènes (30). Cet état permet aux spores de *C. difficile* de germer et de proliférer dans le côlon (5). Ces souches pathogènes de *C. difficile* produisent deux types de toxines protéiques homologues, la toxine A (TcdA) et la toxine B (TcdB), qui endommagent la muqueuse intestinale, provoquant une inflammation et les symptômes de l'infection (19). Un autre type de toxine dite binaire (CTD) est présent chez 1/5 des souches toxigènes (Figure 8) (41). A noter que seule la forme végétative produit des toxines (44).

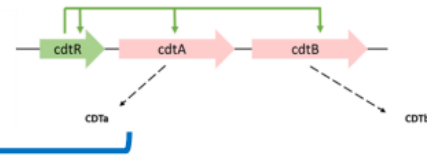
Toxines majeures: TcdA et TcdB

- Locus de Pathogénicité (PaLoc)



Toxine binaire: CDT

- Présent chez 22,3% des souches toxigènes
- Locus CDT (CdtLoc)



- Inhibition des filaments d'actine : Cytotoxicité
- Forte réponse inflammatoire (production de cytokines pro-inflammatoires)

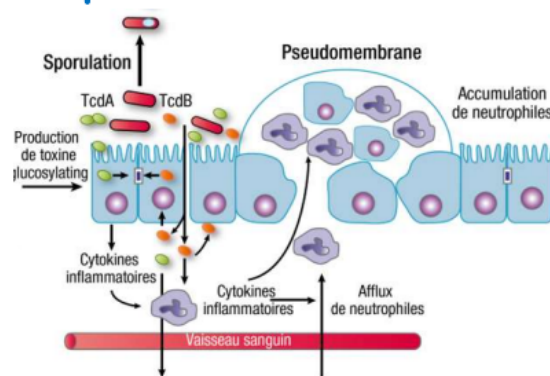


Figure 8 : Mécanisme de pathogénicité des toxines de CD (45).

Chez 3% des adultes, la colonisation est asymptomatique, mais pour la grande majorité des cas, la clinique est « bruyante » avec des diarrhées et des colites pseudomembraneuses. Les complications sont également nombreuses au niveau du côlon avec : des mégacôlons toxiques, des perforations, des péritonites et des chocs septiques chez en moyenne 5% des patients (Figure 9) (41,43).

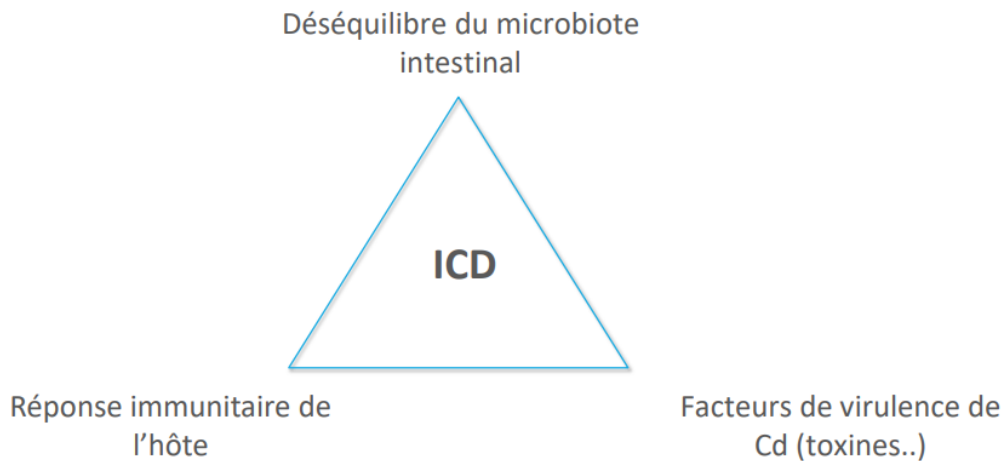


Figure 9 : Causes de l'ICD (44).

2.2.1.2. Le syndrome de l'intestin irritable

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est un trouble gastro-intestinal fonctionnel très répandu, caractérisé par des symptômes récurrents tels que douleurs abdominales, ballonnements, diarrhée et/ou constipation (13). Une réduction du tonus vagal est observée dans le SII (46). Les populations microbiennes anormales activent les réponses immunitaires innées de la muqueuse, ce qui augmente la perméabilité épithéliale intestinale, active les voies sensorielles de la douleur intestinale et dérégule le SNE (13).

Chez les patients atteints du SII, il est observé des abondances modifiées de certaines bactéries, notamment une augmentation de *Streptococcus* spp., ainsi que de *Methanobacteriales*, productrices de méthane qui va influencer sur le transit. On observe également une réduction de *Lactobacillus* spp., de *Bacteroidota*, d'*Erysipelotrichaceae* et de *Ruminococcaceae*, qui sont pour les deux dernières citées des espèces capables de produire de l'acide butyrique (un nutriment pour les colonocytes) (13).

2.2.1.3. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) incluent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. En France, près de 300 000 malades sont recensés avec un diagnostic posé le plus souvent chez le jeune adulte. La maladie de

Crohn peut être retrouvée de la bouche à l'anus, tandis que la rectocolite hémorragique se restreint au côlon et au rectum (47).

Ces affections sont associées à une activation inappropriée du système immunitaire de l'intestin caractérisée par une inflammation chronique de la paroi intestinale et une augmentation de sa perméabilité (1). La symptomatologie est différente en fonction de l'atteinte gastro-intestinale et de la maladie impliquée (Crohn ou rectocolite hémorragique). La maladie de Crohn peut se présenter par des diarrhées, des douleurs abdominales (dans le cadran inférieur droit), une perte de poids lors de poussées, ainsi que des nausées et vomissements. Dans la rectocolite hémorragique, il est retrouvé des diarrhées fréquemment sanglantes, des douleurs abdominales (dans le cadran gauche) et des ténésmes (48).

Dans les MICI, il est typiquement observé un déficit en bactéries considérées comme bénéfiques ou anti-inflammatoires, telles que *Faecalibacterium prausnitzii*, certaines espèces du groupe *Clostridium* (comme *Clostridium symbiosum*, producteur d'AGCC) et *Bacteroides fragilis*, ainsi qu'une augmentation des populations de bactéries potentiellement pro-inflammatoires (pathobiontes) comme les entérobactéries (notamment *E. coli*) ou les bactéries du genre *Fusobacterium* (5,13). Des champignons comme *Candida spp.* et *Malassezia* ont également été impliqués dans la pathogenèse des MICI (13).

Les études suggèrent que la dysbiose est à la fois une cause et une conséquence de la maladie, participant à un cercle vicieux d'inflammation et de déséquilibre microbien (1).

2.2.2. Les pathologies extra-intestinales

2.2.2.1. Les troubles neurologiques

2.2.2.1.1. La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative progressive qui est la principale cause de démence chez les personnes de plus de 65 ans (49). Elle représente 60 à 80% des cas de démence dans le monde (23). A noter qu'en 2020,

plus de 50 millions de personnes dans le monde vivaient avec la démence, et ce nombre devrait doubler tous les 20 ans, atteignant 82 millions en 2030 et 152 millions en 2050 (50).

La MA est caractérisée par une perte progressive des fonctions cognitives (mémoire, communication, repère spatial et temporel), souvent associée à des symptômes psychiatriques tels que des changements d'humeur, de comportement ou de personnalité, conduisant finalement à la démence et souvent à un décès prématuré à cause des complications associées à la maladie (46).

Les caractéristiques neuropathologiques distinctives de la MA sont l'accumulation extracellulaire de plaques de bêta-amyloïde et une dégénérescence neurofibrillaire intracellulaire composées de protéine tau hyperphosphorylée agrégée sous forme de filament (23). L'agrégation de bêta-amyloïde en fibrilles et oligomères favorise l'hyperphosphorylation de tau et entraîne une altération du flux sanguin capillaire cérébral ainsi que de l'activité synaptique (49). Les protéines pathologiques contribuent également à l'activation des cellules gliales dans le cerveau, ce qui déclenche des processus inflammatoires (50).

La MA est une maladie qui progresse lentement, commençant 20 ans ou plus avant l'apparition des symptômes. Elle se présente sous deux formes principales : la forme à début précoce et la forme à début tardif (46). La forme à début précoce est rare (moins de 5% des cas) et survient généralement entre 40 et 60 ans, parfois causée par des mutations monogéniques dans les gènes APP, PSEN1 ou PSEN2 codant respectivement pour les protéines précurseurs de l'amyloïde, de la préséniline 1 et de la préséniline 2 (46,50). La majorité des cas sont des formes à début tardif où les symptômes apparaissent après 65 ans (46). Les étiologies et mécanismes de la MA sporadique à début tardif ne sont pas entièrement compris et impliquent une interaction complexe de facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux, ainsi que le mode de vie (49).

Outre les symptômes neurologiques, les patients atteints de MA souffrent souvent de troubles du tractus gastro-intestinal, comme la diarrhée et la perte de poids (30). De plus en plus de preuves indiquent qu'une dysbiose du microbiote intestinal joue un rôle

important dans la pathogenèse de la MA, en effet, une modification du microbiote a été mise en évidence dans les phases précoces du déclin cognitif (Figure 10) (1).

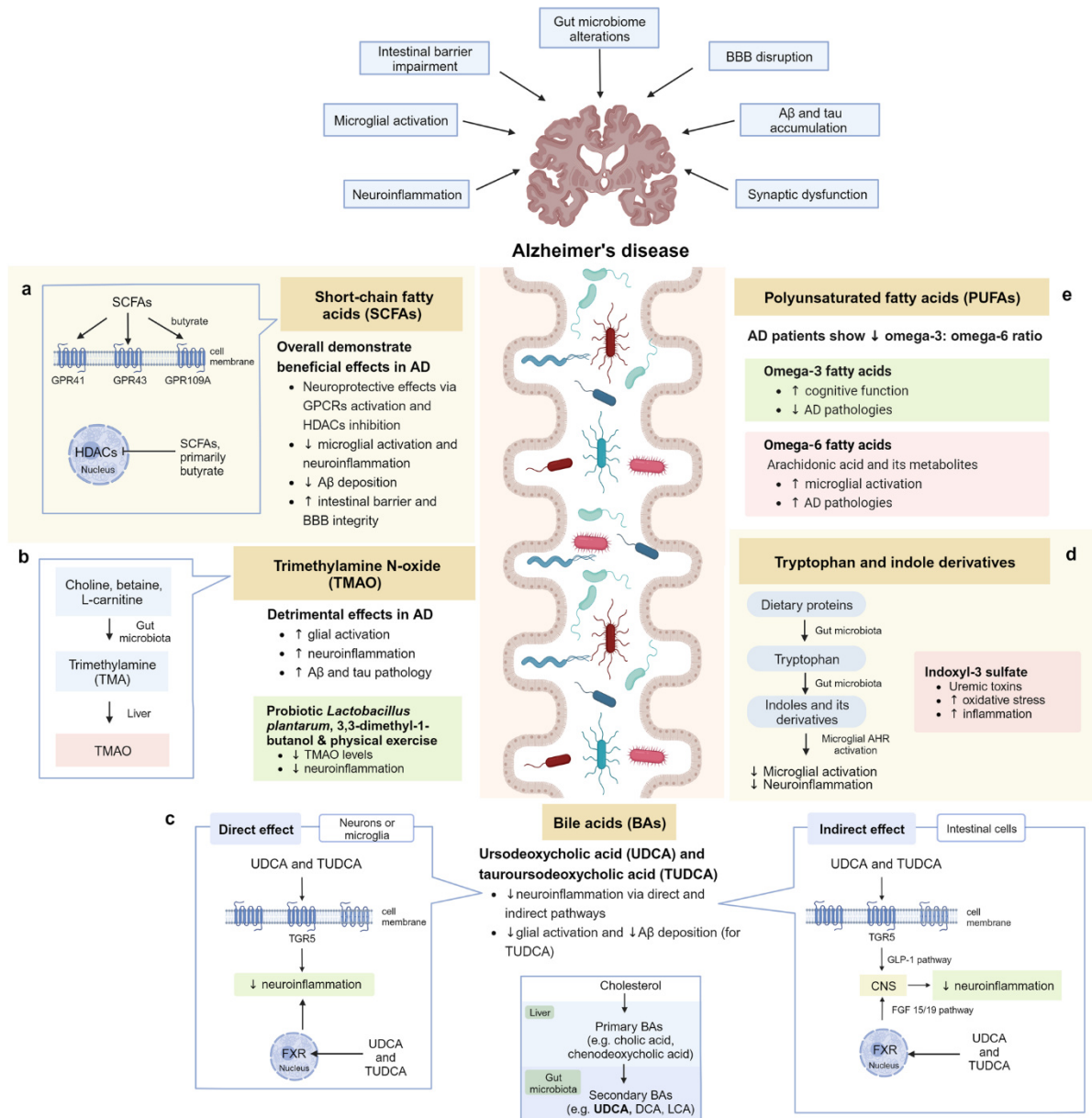


Figure 10 : L'axe microbiote-intestin-cerveau dans la maladie d'Alzheimer (36).

Les altérations du microbiote intestinal dans la MA et le vieillissement sont liés à des changements dans l'abondance de certaines espèces bactériennes. Par exemple, une abondance plus élevée de bactéries pro-inflammatoires comme *Escherichia* ou *Shigella* et une abondance plus faible de bactéries anti-inflammatoires comme

Eubacterium rectale ont été observées chez les sujets âgés présentant une amyloïdose cérébrale et un déclin cognitif. L'abondance des membres de *Lactobacillales* est également positivement associée à la cognition chez les personnes âgées, tandis que *Enterobacteriaceae* et *Porphyromonadaceae* y sont négativement associées. Dans les modèles murins de MA, le microbiote s'est déplacé vers un profil bactérien lié à l'inflammation, notamment *Pseudomonadota* et *Erysipelotrichaceae* (23).

Il a été vu précédemment que la vieillesse ainsi qu'une dysbiose peuvent altérer la BHE, conduisant à la libération de LPS et de cytokines pro-inflammatoires dans le cerveau (23). Des LPS ont été détectés dans l'hippocampe de cerveaux atteints de MA et s'associent aux plaques amyloïdes, aux neurones et aux oligodendrocytes (46). Ces produits microbiens peuvent induire l'activation des cellules gliales et la neuroinflammation, ce qui contribue à la perte neuronale et aux dommages synaptiques, menant au dysfonctionnement cognitif (23). Le TMAO est aussi retrouvé à des taux élevés dans le plasma et le liquide céphalorachidien des patients atteints de MA. Ce métabolite altère la fonction cognitive et induit un déclin de la plasticité synaptique hippocampique (36). Toujours dans les métabolites microbiens, un type d'acide biliaire, l'acide tauro- β -muricholique, a été trouvé augmenté dans le cerveau de souris âgées et stimulait l'inflammation des microglies et l'altération cognitive. L'agrégation de cet acide biliaire cérébral pendant le vieillissement est liée à la dysbiose intestinale et à une abondance réduite de bactéries productrices d'hydrolases de sels biliaires (23).

2.2.2.1.2. La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative chronique et progressive. C'est le deuxième trouble neurodégénératif le plus courant après la MA. Elle affecte environ 1% de la population âgée de plus de 60 ans et touche actuellement entre 7 et 10 millions de personnes dans le monde, avec une incidence et une prévalence qui devraient augmenter dans les décennies à venir en raison de l'augmentation de l'espérance de vie (51). La pathologie implique l'accumulation et l'agrégation anormales de la protéine α -synucléine sous forme de corps de Lewy dans le cerveau (21).

Il est distingué, d'une part, les symptômes non moteurs qui apparaissent en premier avec des dysfonctionnements gastro-intestinaux, notamment la constipation qui touche 80% des patients (21), des troubles de l'humeur ou cognitifs (perte de mémoire, dépression, anxiété), des troubles du sommeil, une altération de l'odorat, des douleurs et une fatigue (50). D'autre part, les symptômes moteurs classiques représentés par la triade akinésie, hypertonie et tremblements, souvent au repos, ainsi qu'une bradykinésie et des problèmes de stabilité posturale. Ces symptômes sont principalement dus à la perte de neurones dopaminergiques dans la substance noire du mésencéphale, qui projettent vers le striatum (50). Cette dégénérescence s'accompagne d'une accumulation de corps de Lewy, d'une activité anormale des mitochondries et d'une neuroinflammation (52).

L'origine de la MP est toujours incertaine mais différents facteurs peuvent contribuer à son apparition, comme la génétique (seulement 5% des cas liés à un seul gène causal), l'âge ou encore l'environnement (52).

Les mutations dans le gène LRRK2 sont la cause la plus fréquente des formes dominantes. Des recherches suggèrent un lien entre le microbiote intestinal et l'expression de LRRK2, les niveaux étant plus élevés chez les souris exposées aux microbes (21). Concernant les facteurs environnementaux favorisant l'apparition de la MP, ils incluent l'exposition aux pesticides et à certains métaux. A l'inverse, la consommation de tabac et de café semble être des facteurs protecteurs (52).

Des données indiquent qu'un déséquilibre du microbiote intestinal pourrait constituer un paramètre précoce dans l'apparition de la maladie (1). En effet, la composition du microbiote intestinal semble différente chez les sujets atteints par rapport aux témoins sains (13), induisant des modifications des métabolites bactériens comme les AGCC (33) et les acides biliaires en augmentation ainsi que les acides aminés à chaîne ramifiée et aromatiques en diminution (36). De même, les peptides amyloïdes produits par certaines bactéries intestinales, telles que *E. coli*, pourraient stimuler la formation de peptides amyloïdes et l'agrégation de l' α -synucléine dans le SNE et le cerveau, ce qui contribue à l'apparition de troubles digestifs et comportementaux (1). L' α -synucléine pathologique présente dans le tube digestif peut se propager au SNC via le nerf vague de l'axe intestin-cerveau. Cette idée est renforcée par des données épidémiologiques qui montrent que l'incidence de la MP serait plus faible chez les

personnes ayant subi une vagotomie (50). Chez l'animal, l'injection d' α -synucléine dans la paroi intestinale a conduit à sa propagation jusqu'au noyau moteur dorsal du nerf vague dans le tronc cérébral (51). A l'inverse, il existe également des études suggérant la possibilité d'un transfert du cerveau vers l'estomac via les projections préganglionnaires vagues. De plus, une surcharge d' α -synucléine dans la substance noire chez un modèle de rat de la MP a indiqué des altérations dans le SNE (51,52). Le fait de savoir si les agrégats d' α -synucléine initiaux sont d'origine intestinale ou cérébrale est toujours largement débattu (52).

2.2.2.2. *Les désordres psychiatriques*

Au cours de la dernière décennie, la connexion entre le microbiote intestinal et les maladies mentales a suscité une attention particulière (25), en particulier pour la dépression et les troubles anxieux qui se placent parmi les troubles psychiatriques les plus courants dans la population adulte (53).

2.2.2.2.1. *Les troubles anxieux*

L'anxiété est une réponse naturelle du corps face au stress ou à un danger, ce qui peut entraîner des changements comme un rythme cardiaque plus rapide, des troubles du sommeil, un excès de transpiration ou des difficultés respiratoires. En principe, ces symptômes disparaissent rapidement mais dans le cas des troubles anxieux, une anxiété forte et durable, souvent sans lien avec un danger ou une menace réelle et qui perturbe le fonctionnement normal de l'individu ainsi que ses activités quotidiennes est retrouvée. En France, 21% des adultes seront concernés au cours de leur vie (54).

Ces troubles peuvent se diviser en 6 types :

- l'anxiété généralisée, qui est la forme la plus courante et chronique (soit 4 à 6% de la population mondiale) (38),
- le trouble panique,
- la phobie,
- l'agoraphobie,
- le trouble d'anxiété sociale
- et le trouble d'anxiété de séparation.

Ces troubles sont fréquemment associés à la dépression et leur association augmente le risque de chronicité (38,54).

Les symptômes des troubles anxieux peuvent être de nature psychologique (irritabilité, impulsivité, peur irrationnelle, difficulté à se concentrer, baisse des performances, vision négative de l'avenir) ou physique (troubles digestifs, douleurs, insomnies, fatigue, maux de tête, vertiges) (38,54).

La vulnérabilité aux troubles anxieux résulte de l'interaction de plusieurs facteurs, qu'ils soient génétiques, environnementaux, psychologiques ou développementaux. Des antécédents familiaux, des expériences traumatiques, la consommation d'alcool ou de drogues, certains médicaments et la présence d'autres troubles médicaux ou psychiatriques peuvent aussi augmenter le risque de leur apparition (38,54).

L'anxiété chronique pourrait s'expliquer en partie par des mécanismes inflammatoires potentiellement modulés par la flore intestinale. Une dysbiose est en effet fréquemment identifiée chez les personnes anxieuses (2). Plusieurs mécanismes sont étudiés, dont celui de la dérégulation de l'axe HPA sur lequel le microbiote intestinal peut agir et déclencher la libération de plusieurs médiateurs qui régulent à la hausse sa réponse au stress (55). Le blocage de la voie tryptophane-kynurénine est également en cause, ce qui aboutit à une déplétion en 5-HT (38). Enfin les métabolites produits par les bactéries intestinales comme les AGCC ou les LPS peuvent aussi influencer la fonction cérébrale et le comportement (56).

2.2.2.2.2. La dépression

La dépression est à distinguer des changements d'humeur ordinaires que chaque personne éprouve de façon normale (57). C'est un problème de santé publique mondial qui affecte des millions de personnes (2). Il est estimé qu'environ 3,8% de la population mondiale souffre de dépression, avec notamment une prédominance chez les femmes et les personnes âgées (57). La dépression est une affection multifacette résultant d'un dysfonctionnement des systèmes neuroendocrinien, neurochimique, immunitaire et métabolique ainsi que d'un mélange complexe de facteurs sociaux et psychologiques le plus souvent (25,57).

D'autres symptômes peuvent accompagner l'humeur dépressive tels que des difficultés de concentration, des sentiments de culpabilité excessive ou une faible estime de soi, un désespoir face à l'avenir, des idées suicidaires, des troubles du sommeil, des fluctuations de l'appétit ou du poids et une fatigue intense (57).

Dans la dépression, une altération de la flore intestinale commensale est observée, par exemple une abondance plus élevée de *Collinsella*, *Akkermansia*, *Veillonella* et *Ruminococcus gnavus* ainsi qu'une réduction de *Fusicatenibacter*, *Sutterella*, *Dialister* et *Faecalibacterium* ont été notées chez les patients dépressifs. Ces changements pouvant être liés à la dépression sont principalement associés à la perturbation de l'intégrité intestinale, à de l'inflammation et à la modulation de diverses voies entraînant une diminution des taux d'AGCC, des neurotransmetteurs (5-HT, noradrénaline, GABA), des métabolites de la kynurénine, du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) ainsi que du tonus vagal (25). De la même façon que l'anxiété, la dépression est associée à une hyperactivation ou une dérégulation de l'axe (55).

2.2.2.3. Les cancers

Le cancer regroupe un large spectre de pathologies pouvant se développer dans quasiment tous les organes ou tissus de l'organisme. Il se caractérise par la prolifération anarchique de cellules anormales, capables de franchir les frontières tissulaires normales pour infiltrer les structures adjacentes et/ou coloniser des sites distants via le processus de métastase, lequel constitue une cause majeure de mortalité (58). Le lien avec le microbiote intestinal s'affine chaque année un peu plus, notamment avec l'apport de projets européens comme ONCOBIOME. Ce projet coordonné par l'Institut Gustave Roussy vise à identifier et valider des signatures du microbiote intestinal associées à différents types de cancer, afin de mieux comprendre leur rôle dans l'apparition, la progression et la réponse au traitement de ces maladies. En intégrant des données microbiologiques, cliniques, génomiques et immunologiques issues de plus de 5 000 patients européens, le projet cherche à développer des tests compagnons permettant de prédire le pronostic ou l'efficacité des thérapies. Des avancées majeures ont déjà été réalisées, notamment l'identification de signatures microbiomiques spécifiques et leur validation fonctionnelle, ouvrant la voie à une

oncologie plus personnalisée et à de nouvelles stratégies de prévention ciblant le microbiote (59).

2.2.2.3.1. Le cancer colorectal

Le cancer colorectal (CRC) représente le troisième cancer le plus courant à l'échelle mondiale et s'accompagne d'un taux élevé de morbidité et de mortalité. Il correspond à une tumeur maligne retrouvée au niveau de la muqueuse du côlon (60% des cas) ou du rectum (40%) (Figure 11). Dans plus de 80% des cas, ce cancer résulte de la transformation progressive d'une tumeur bénigne en tumeur maligne, en 5 à 10 ans (60).

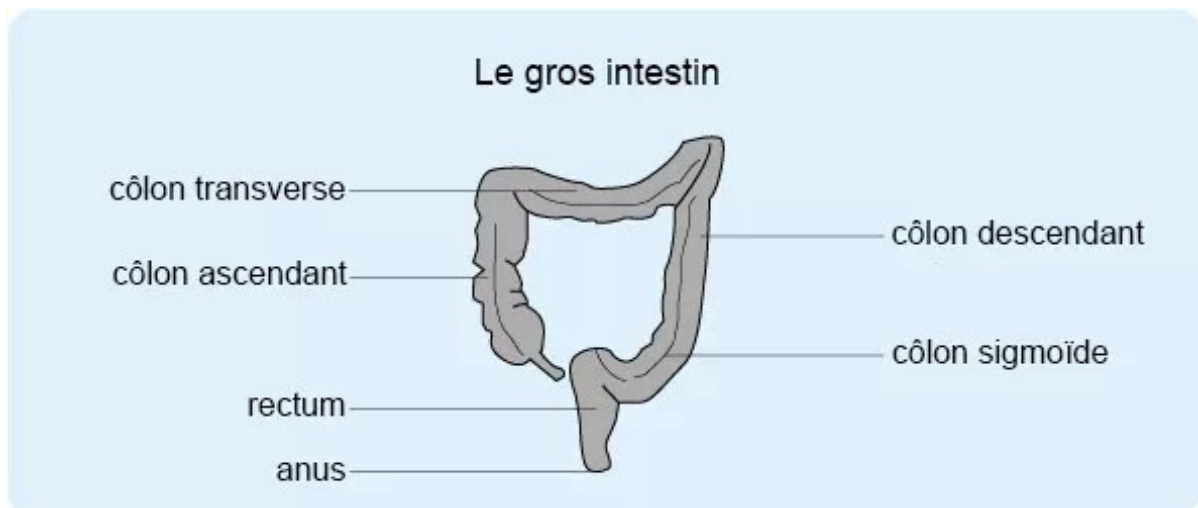


Figure 11 : Gros intestin - côlon et rectum (60).

Divers facteurs de risque ont été identifiés, tels que l'âge (supérieur à 50 ans), le tabagisme, le surpoids ou encore le régime alimentaire. En plus de ces facteurs, la dysbiose semble être impliquée dans le développement de mutations cellulaires et la prolifération incontrôlée de cellules anormales (13).

Le lien entre le microbiote et la cancérogenèse implique plusieurs mécanismes. Certaines tumeurs sont liées à la présence de microorganismes précis, au sein même des tumeurs, ou à une dysbiose intestinale. Par exemple, certaines souches bactériennes telles que les *E. coli* produisent de la colibactine (*E. coli* pks+), leur

donnant la capacité d'endommager l'ADN, possiblement en raison de la libération de toxines. Un déséquilibre du microbiote intestinal peut également encourager la prolifération de certaines bactéries comme les *Fusobacterium* qui sont en mesure d'activer de manière excessive des voies cellulaires impliquées dans le développement du cancer, notamment la voie de la caténine (1). *Fusobacterium nucleatum* par exemple est connu depuis longtemps pour causer des infections opportunistes mais, plus récemment son implication en tant qu'oncobactérie, notamment dans le CRC où elle semble favoriser la tumorigénèse en modulant l'inflammation, la réponse immunitaire locale et certains processus cellulaires clés (61). Il est aussi important de noter que certaines souches de *Bacteroides fragilis* qui produisent une entérotoxine pathogène (BFT) sont soupçonnées de participer à la promotion du CRC en induisant une inflammation chronique du côlon (62). Cette toxine peut induire des dommages à l'ADN, c'est une métalloprotéase (63,64).

Une dysbiose pourrait également conduire à l'activation de gènes liés à la survie des cellules cancéreuses, favorisant ainsi la progression tumorale. De la même façon, la dysbiose va donner un environnement favorable à cette progression en activant des voies de signalisation pro-inflammatoires ou immunosuppressives (1).

L'influence s'étend également au mycobiote, une dysbiose fongique est observée dans le CRC et ses lésions précurseurs (polypes). Certains genres opportunistes comme *Phoma*, *Candida*, *Trichosporon* et *Malassezia* sont retrouvés en proportion accrue dans des échantillons tissulaires ou fécaux (65). *Candida albicans* est capable de promouvoir la tumorigénèse par l'inflammation et la production de molécules comme les espèces réactives de l'oxygène tandis que *Trichosporon* et *Malassezia* favorisent la progression des lésions néoplasiques (13).

2.2.2.3.2. Le cancer de l'estomac

Dans le monde, le cancer de l'estomac est le cinquième cancer le plus fréquent (66). Les facteurs de risques qui lui sont associés sont une infection à *Helicobacter pylori*, une gastrite atrophique auto-immune, le tabagisme, des polypes gastriques et des facteurs génétiques (67).

Helicobacter pylori est une bactérie gastrique largement étudiée en raison de son implication dans les ulcères et l'inflammation du tractus gastro-intestinal (7). Elle est considérée comme le principal facteur de risque pour le cancer gastrique (19) puisqu'elle induit une inflammation gastrique chronique, qui représente un substrat idéal pour le développement d'une tumeur (13). Bien que *H. pylori* puisse initier la cancérogenèse, son abondance diminue souvent aux stades précancéreux et cancéreux, ce qui a mené au concept d'une cascade "initiation par *H. pylori* – accélération par les non-*H. pylori*".

Les non *H. pylori*, regroupent plusieurs catégories de bactéries qui ont été identifiées comme enrichies dans les tissus tumoraux gastriques, notamment *Streptococcus* et *Fusobacterium*. *Fusobacterium nucleatum* est également impliquée dans le développement tumoral du cancer de l'estomac. Quant au genre *Streptococcus*, il est constamment enrichi dans les lésions pré malignes gastriques ou les tissus tumoraux. Par exemple, *S. anginosus* peut produire des cytokines pro-inflammatoires et interagir avec les cellules épithéliales gastriques pour activer une voie de signalisation oncogénique (66).

Outre les bactéries, les champignons et les virus peuvent également être impliqués. Du côté des champignons, une abondance accrue des genres comme *Cutaneotrichosporon*, *Malassezia*, *Solicoccozyma*, *Archaeorhizomyces* et des espèces de *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis*) est retrouvée. Concernant les virus, le virus d'Epstein-Barr, capable d'infecter les cellules eucaryotes, est annuellement impliqué dans environ 7% des cas de cancer gastrique à l'échelle mondiale. Il contribue à la cancérogenèse en induisant des altérations génomiques et épigénomiques significatives, notamment en facilitant l'échappement des cellules tumorales à la surveillance des lymphocytes T ou encore en provoquant l'hyperméthylation de gènes régulateurs du cycle cellulaire (66).

Une diminution des bactéries dites bénéfiques, productrices d'AGCC, a également été observée. Ce déséquilibre s'accompagne notamment d'une réduction des concentrations de butyrate, un métabolite pourtant essentiel. En effet, le butyrate est capable d'activer les lymphocytes T CD8+ présents dans le microenvironnement tumoral et de réduire l'expression de facteurs immunosuppresseurs, contribuant ainsi à inhiber la cancérogenèse gastrique (66).

2.2.2.3.3. Les cancers du sein

Le cancer du sein est le plus fréquent et le plus meurtrier dans le monde chez la femme (68). Les facteurs de risque établis sont l'âge (plus de 50 ans), les antécédents familiaux, notamment lorsqu'il y a des prédispositions génétiques sur des gènes comme BRAC1, BRAC2 et PALB2, la prise d'hormones, le mode de vie sédentaire, l'obésité ou encore l'alimentation (68,69). D'autres facteurs moins connus, comme la puberté précoce, une première grossesse tardive, l'absence d'allaitement après une grossesse ou une ménopause tardive, seraient également en cause. Ces facteurs de risque génétiques et environnementaux connus n'expliquent qu'une fraction des cas (68). Il existe plusieurs types de cancers du sein qui peuvent être classés, en fonction :

- de l'origine cellulaire (des adénocarcinomes dans 95% des cas),
- du sous-type moléculaire (luminal A ou B, HER2 positif, triple négatif),
- d'origine inflammatoire (70).

D'autres études ont ainsi été menées sur l'importance du microbiote intestinal, les patientes atteintes de cancer du sein présentent souvent une diversité bactérienne réduite dans leurs échantillons fécaux, avec une abondance accrue de *Bacillota*, *Clostridium cluster XIVa*, et *Clostridium cluster IV*, et une abondance diminuée de *Bacteroidota*, *Butyricimonas spp.*, *Odoribacter spp.*, et *Coprococcus spp.* (71). La composition microbienne semble varier en fonction du stade et du statut des récepteurs. Par exemple, les familles *Clostridiaceae* et *Lachnospiraceae* étaient plus abondantes aux stades II/III par rapport aux stades précoces, suggérant une association potentielle entre la composition microbienne et la progression tumorale (72). Il est important de noter que le microbiote intestinal a un impact direct sur le métabolisme des œstrogènes, des lipides et des polyphénols. Les bactéries impliquées dans le métabolisme des œstrogènes peuvent être augmentées chez les patientes atteintes de cancer du sein, entraînant une augmentation du taux d'œstrogènes dans le corps. Une baisse des AGCC, en particulier du butyrate qui a démontré *in vitro* ses effets protecteurs en freinant l'apoptose, la capacité invasive des cellules cancéreuses mammaires, ainsi que la transition épithélio-mésenchymateuse, représente un facteur défavorable (72). De même, l'acide désoxycholique présent en concentration élevée dans le liquide kystique mammaire a un double rôle sur les

cellules épithéliales du cancer du sein, favorisant la prolifération à faible concentration et induisant l'apoptose à des concentrations plus élevées (73).

2.2.2.4. Les maladies métaboliques et immunitaires

2.2.2.4.1. Les diabètes

Le diabète (DT) est une maladie qui se compose de 2 sous-groupes, le diabète de type 1 et celui de type 2. Ce second type représente plus de 90% des cas.

Le DT1 est causé par un déficit en production d'insuline tandis que le DT2 est causé par une insulino-résistance. Le nombre de diabétiques a plus que quadruplé entre 1990 et 2024, atteignant plus de 830 millions de personnes touchées. L'origine du DT1 est toujours inconnue.

Le DT2 est quant à lui très lié au mode de vie des individus (alimentation, surpoids, manque d'exercice) ainsi qu'à certaines prédispositions génétiques (74). Le DT2 est caractérisé par une hyperglycémie résultant d'une insulino-résistance, c'est-à-dire une réponse diminuée des tissus cibles à l'insuline, combinée à une altération progressive de la fonction des cellules bêta pancréatiques responsables de la sécrétion d'insuline. Cette résistance concerne principalement les muscles, le foie et le tissu adipeux où le transport du glucose est perturbé malgré la présence d'insuline. Au fil du temps, la capacité du pancréas à compenser cette résistance en augmentant la production d'insuline diminue, entraînant une hyperglycémie chronique (35).

Des altérations du microbiote intestinal ont été détectées chez les patients atteints de DT1 et de DT2. Chez les patients atteints de DT1, on observe une réduction de la diversité des espèces bactériennes, ainsi qu'une réduction de *Clostridium* et *Prevotella* (13). Chez les patients DT2 une dysbiose est retrouvée dès le stade prédiabète. Comparés aux individus sains, on trouve une quantité réduite de *Bifidobacterium*, de *Roseburia*, *Faecalibacterium* et *Akkermansia*, ainsi qu'une quantité élevée de *Dallella* (5,13). Par exemple, l'administration d'*Akkermansia muciniphila* à des rongeurs réduit significativement la résistance à l'insuline (5). L'inflammation et l'augmentation de la perméabilité intestinale induites par la dysbiose vont également favoriser la résistance à l'insuline et donc le DT2 (1).

L'axe intestin-cerveau agit sur le métabolisme du glucose, des métabolites dérivés du microbiote intestinal agissent comme des acteurs clés dans le DT2 (35). Par exemple, les AGCC peuvent stimuler la sécrétion du GLP-1 qui affecte la libération d'insuline, la vidange gastrique, la satiété et la sécrétion de glucagon (25). Le succinate, lui, améliore l'homéostasie du glucose via la gluconéogenèse intestinale (75). La triméthylamine peut passer dans la circulation sanguine et favoriser l'installation d'une inflammation chronique à bas bruit, qui va à son tour favoriser l'apparition d'une insulino-résistance, préalable au diabète (1).

Au-delà des bactéries, le mycobiome intestinal semble également jouer un rôle. Une diversité fongique plus élevée a été trouvée dans les selles d'enfants atteints de DT1 par rapport aux témoins sains. Dans une autre étude, les agents pathogènes fongiques opportunistes tels qu'*Aspergillus* et *Candida* étaient plus abondants chez les sujets nouvellement diagnostiqués DT2. Actuellement il est impossible de dire si cette dysbiose du mycobiome est la cause ou la conséquence du DT2 et des études supplémentaires sont importantes pour élucider son importance (65).

2.2.2.4.2. Les maladies cardio- et cérébrovasculaires

Les maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires désignent un groupe de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins (artères, veines, capillaires), y compris ceux qui irriguent le cerveau. Dans ce cadre, trois pathologies vont être abordées :

- l'athérosclérose,
- l'hypertension artérielle
- et l'accident vasculaire cérébral (AVC) (1).

Ces maladies représentent la principale cause de mortalité dans le monde, il est donc primordial d'étudier tous les cofacteurs agissant sur leur développement (76).

L'athérosclérose est une maladie des artères caractérisée par la formation de plaques d'athérome, constituées de dépôts de lipides, de cholestérol et d'autres substances. Ces plaques réduisent le diamètre des vaisseaux et peuvent entraîner une obstruction du flux sanguin. L'hypertension artérielle se caractérise, elle, par une augmentation chronique de la pression dans les artères (1). Enfin, l'AVC survient lorsqu'une partie

du cerveau ne reçoit plus suffisamment de sang, soit à cause d'une obstruction (AVC ischémique), soit à cause d'une rupture de vaisseau (AVC hémorragique) (26).

Il est reconnu que ce sont des affections multifactorielles mêlant facteurs comportementaux, génétiques et environnementaux (1,76). Il a été identifié plusieurs mécanismes par lesquels le microbiote intestinal peut influencer les maladies cardio(cérébro)vasculaires.

L'inflammation chronique va augmenter la proportion de bactéries à Gram négatif, entraînant une production accrue de LPS. Le LPS va passer dans la circulation sanguine et provoquer une inflammation dans différents tissus. Par ailleurs, une augmentation de la perméabilité de la paroi intestinale peut permettre à des bactéries entières de traverser et de potentiellement s'implanter durablement dans des tissus comme les tissus adipeux, musculaires et hépatiques, ce qui maintient l'inflammation *in situ* (1).

La TMA produite par le microbiote peut passer dans le sang et être oxydée par le foie en TMAO. Ce TMAO est une substance qui favorise la formation de plaques d'athérome et est liée à l'AVC. D'autres composés comme le benzoate, l'hippurate ou le crésol modifient également le risque cardiovasculaire (1,26).

Les patients atteints d'hypertension artérielle présentent une réduction de la diversité microbienne intestinale, ainsi qu'un rapport *Bacillota/Bacteroidota* augmenté (13). De plus, le déséquilibre des AGCC pendant la dysbiose stimule les cellules entérochromaffines intestinales à produire de la 5-HT, ce qui provoque une vasoconstriction. Inversement, un déficit en sulfure d'hydrogène, une molécule capable de provoquer une vasodilatation et une hypotension, contribue à l'apparition de l'hypertension artérielle (13).

La prise prolongée d'antibiotiques semble avoir une influence sur le risque de développer une maladie cardiovasculaire, probablement en perturbant l'équilibre du microbiote intestinal (1).

L'amélioration des symptômes chez ces patients est associée à une plus grande diversité bactérienne et à une meilleure intégrité de la barrière intestinale (5).

Les toxines A et B de *C. difficile* ont été impliquées dans des dommages cardiovasculaires lors d'études sur des modèles animaux. Elles agissent par toxicité directe, stimulation hormonale, altération vasculaire et activation de voies pro-inflammatoires. La toxine B en particulier a démontré un tropisme cardiaque dans des études sur le poisson zèbre (43).

La première partie de cette thèse souligne que le microbiote intestinal constitue un écosystème dynamique indispensable à l'homéostasie humaine et dont la dysbiose est un facteur déterminant dans le développement de nombreuses pathologies intestinales et extra-intestinales. Cette compréhension des liens étroits entre déséquilibre microbien et maladies justifie l'exploration des différentes stratégies de modulation thérapeutique et du cadre réglementaire qui les régit, sujets qui seront approfondis dans la deuxième partie.

PARTIE 2 : Les interventions sur le microbiote intestinal et les réglementations associées

1. Présentation et définitions

1.1. Les produits de santé

Selon le Code de la Santé Publique (CSP), les produits de santé forment un groupe de substances, objets ou dispositifs destinés à la prévention, au diagnostic, au traitement ou à l'amélioration de la santé humaine. Les catégories se trouvent dans la cinquième partie du CSP intitulée « Produits de santé » de l'article L5111-1 à l'article L5542-2. Il est ainsi considéré produits de santé les produits suivants :

- **Les médicaments** (les médicaments chimiques, biologiques, les médicaments de thérapie innovante et les médicaments homéopathiques),
- Les produits cosmétiques,
- Les substances et préparations vénéneuses (comme les stupéfiants ou les psychotropes),
- Les contraceptifs,
- Les produits aptes à provoquer une interruption volontaire de grossesse,
- Les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales,
- Les matières premières à usage pharmaceutique,
- Les micro-organismes et toxines,
- Les produits de tatouages,
- **Le recueil de selles d'origine humaine destinées à une utilisation thérapeutique,**
- **Les produits de santé composés en tout ou partie d'organismes génétiquement modifiés,**
- Les produits de santé contenant des substances à l'état nanoparticulaire,
- Les dispositifs médicaux (et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*) (77).

Les compléments alimentaires sont quant à eux retrouvés dans le Code de la consommation, dans le décret n°2006-352 du 20 mars 2006 notamment (78). Ils incluent les nutriments, les substances à but nutritionnel ou physiologique et les plantes et préparations de plantes (Figure 12).

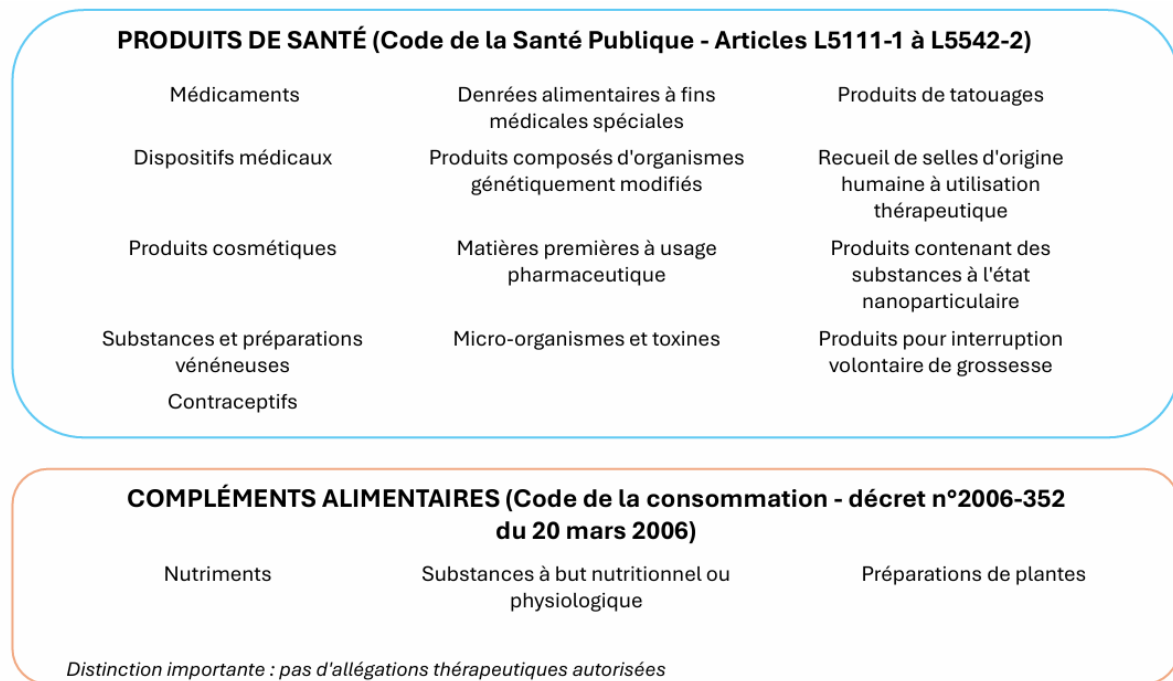


Figure 12 : Classification des produits de santé et des compléments alimentaires selon le droit français (créée avec PPT).

L'appellation probiotique sur les compléments alimentaires avait été interdite en 2012 car les autorités françaises et européennes considéraient que c'était une allégation de santé non-autorisée au sens de l'article 10.3 du règlement européen sur les allégations 1924/2006. En 2023 le terme a été réintroduit avec les conditions suivantes à respecter :

- Un nom de catégorie autorisé,
- Un apport de 10^7 à 10^9 cellules vivantes d'une souche par jour capables d'atteindre le tractus gastro intestinal et de s'y développer,
- Une allégation de santé non spécifique autorisée : « contribue à l'équilibre de la flore intestinale » (79,80).

Aux Etats-Unis par exemple, les compléments alimentaires sont bien classifiés comme des produits de santé par la « Food and Drug Administration » (FDA) (81).

1.2. Les médicaments

Dans le CSP, Article L5111-1-I, un médicament à usage humain se définit comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (82).

1.3. Les compléments alimentaires

Les compléments alimentaires se définissent comme « des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique. Ces produits sont destinés à être pris par voie orale et sont conditionnés en doses sous forme de comprimés, gélules, pastilles, ampoules » (83). Ils incluent les prébiotiques, les probiotiques, les synbiotiques et les postbiotiques (84).

Les compléments alimentaires sont des produits frontières (Figure 13) avec une distinction réglementaire parfois compliquée entre complément alimentaire et médicament, c'est-à-dire entre curatif et préventif et entre santé et équilibre (79). En effet, les compléments alimentaires visent à maintenir ou à améliorer un état de santé chez une population saine ou à risque, tandis que les médicaments sont destinés à prévenir ou traiter une maladie ou un état pathophysiologique chez des humains malades (85).

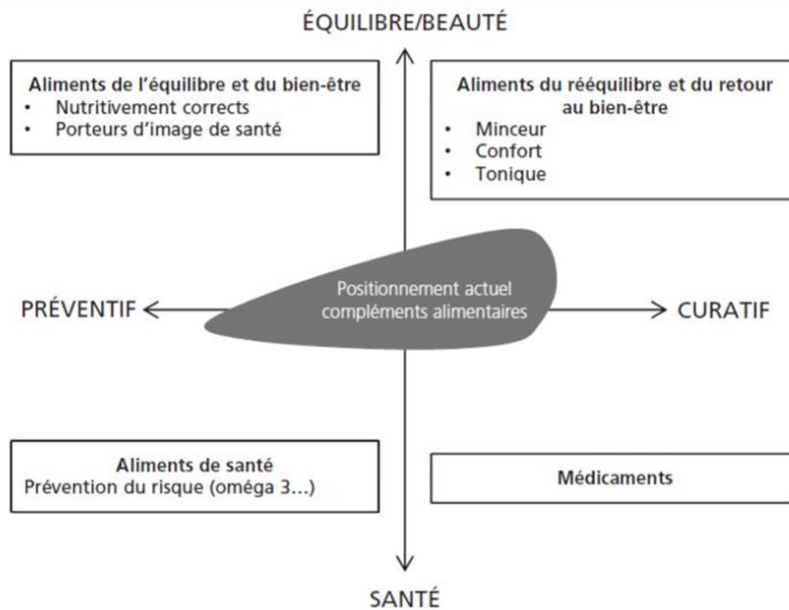


Figure 13 : Les compléments alimentaires : des produits frontières (79).

1.4. Les transplantations

D'après le ministère de la santé, « la greffe ou transplantation d'organes constitue une procédure thérapeutique qui vise à suppléer le fonctionnement défaillant d'un organe ». La définition va au-delà des seuls organes et englobe aussi :

- les tissus (os, cartilages, tendons, artères, valves cardiaques, cornée, peau),
- les cellules (cellules de reproduction, cellules souches hématopoïétiques) (86).

En Europe, la directive 2010/53/UE du 7 juillet 2010 pose les normes relatives aux organes humains destinés à la transplantation et il est clairement indiqué que seuls les organes solides, les parties d'organes et les organes composites sont concernés (87). Le sang est encadré par la directive 2002/98/CE, tandis que les tissus et cellules relèvent de la directive 2004/23/CE (88,89). Cependant le règlement (UE) 2024/1938 du Parlement européen et du Conseil du 13 juin 2024 concernant les normes de qualité et de sécurité des Substances d'Origine Humaine (SoHO) destinées à une application humaine va abroger les directives 2002/98/CE et 2004/23/CE à partir de 2027 (90).

1.5. Les organismes génétiquement modifiés

La directive 2001/18/CE du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés (OGM) dans l'environnement définit un OGM comme « un organisme, à l'exception des êtres humains, dont le matériel génétique a été modifié d'une manière qui ne s'effectue pas naturellement par multiplication et/ou par recombinaison naturelle ». Cette définition englobe bien tous les organismes sauf l'humain, ce qui inclut implicitement les bactéries et donc le microbiote génétiquement modifié (91).

2. Les modulateurs

Les thérapies ciblant le microbiote sont de plus en plus explorées ou reconnues comme des approches prophylactiques et thérapeutiques pour des maladies où les médicaments traditionnels échouent ou ont des effets secondaires importants (85).

2.1. Les -biotiques

Le terme « -biotique » tire son origine du grec *bíos*, qui signifie « vie en soi » et du suffixe *-ikós*, formant le suffixe d'adjectif. Aujourd'hui, il désigne « ce qui est en rapport avec la vie ou les êtres vivants » (92).

2.2. Les prébiotiques

Les prébiotiques sont des fibres alimentaires non digestibles qui vont soutenir la croissance et le développement de la flore intestinale bénéfique en leur fournissant des nutriments essentiels (84). Les prébiotiques sont connus depuis longtemps, leur utilisation est considérée comme sûre puisqu'ils sont naturellement présents dans des composants comme le lait maternel humain. On les trouve également dans des fructanes présents dans des centaines d'aliments, de l'amidon résistant présent dans les céréales et d'autres oligosaccharides dérivés de polysaccharides présents dans les fibres alimentaires. L'un des principaux mécanismes d'action des prébiotiques est la production d'AGCC (93).

2.3. Les probiotiques

Les probiotiques sont des organismes vivants qui doivent inclure une quantité suffisante de bactéries viables au moment de l'administration à l'hôte pour conférer divers avantages pour la santé (93). Des genres tels que *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Saccharomyces* sont utilisés comme probiotiques. Ils peuvent être administrés pour corriger un état de dysbiose et améliorer la santé globale en modifiant la microflore existante ainsi qu'en augmentant les populations bactériennes bénéfiques (94). Ces probiotiques sont souvent utilisés dans diverses affections gastro-intestinales, un exemple très connu en France est celui de l'ULTRA-LEVURE®, un médicament composé de cellules de *Saccharomyces boulardii* (95).

2.4. Les synbiotiques

L' « International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics » (ISAPP) a défini les synbiotiques comme « un mélange comprenant des microorganismes vivants et des substrats sélectivement utilisés par les microorganismes de l'hôte qui confère un avantage pour la santé à l'hôte » (96). De façon plus concise, un synbiotique peut être vu comme une combinaison de prébiotiques et de probiotiques. Cette alliance permet de promouvoir de manière synergique la survie et la prolifération des bactéries intestinales bénéfiques (84).

2.5. Les postbiotiques

Les postbiotiques sont définis par l'ISAPP comme une "préparation de microorganismes inanimés et/ou de leurs composants qui confère un avantage pour la santé à l'hôte". Cette définition regroupe les cellules microbiennes inactivées ou leurs composants, avec ou sans les métabolites associés (95). Ces composés bioactifs créés par les microorganismes pendant la fermentation ou par interaction dans le microbiote intestinal (71). Différentes substances sont comprises sous ce terme, les AGCC, les plasmalogènes, les bactériocines antimicrobiennes, les exopolysaccharides, les acides téichoïques et les vitamines (97). Comparés aux probiotiques, les postbiotiques présentent plusieurs avantages, notamment une durée de conservation prolongée, une facilité d'administration, l'absence de risque de

transfert de gènes de résistance aux antibiotiques et un profil de sécurité favorable car ils ne contiennent pas d'organismes vivants (95,96). En France, le médicament LACTEOL® (Tableau 1), composé de Lactobacillus LB inactivés, est proposé en cas de diarrhée afin de favoriser la restauration de la flore intestinale (98).

Tableau 1 : Les différents postbiotiques disponibles sur le marché (99).

Product name	Corresponding microorganism	Benefit	Manufacturer
HT-BPL1	<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> CECT8145	Reduction of visceral fat and abdominal circumference	ADM (USA)
Epicor	<i>Sac. cerevisiae</i>	Support immune and gut health	Cargill (USA)
ImmunoSpore	<i>Bac. coagulans</i> MTCC 5856	Support immune system	Sabinsa (USA)
Del-Immune V®	<i>L. rhamnosus</i> V	Immunomodulator	Pure Research Products LLC (USA)
HOLDBAC®	A mix of bacteriocin-producing strains	Inhibition of spoilers (i.e., mold and yeasts) and <i>Listeria</i>	DuPont Nutrition & Biosciences (USA)
LAC-Shield	<i>L. paracasei</i> MCC 1849	Support immune health	Morinaga (Japan)
Immuse	<i>Lac. lactis</i> subsp. JCM5805	Support immune health	Kyowa Hakko (Japan)
HK L-137	<i>L. plantarum</i> L-137	Support immune health	House Foods (Japan)
Pylopass	<i>L. reuteri</i> DSM 17648	Adjuvant anti- <i>Helicobacter pylori</i>	Nouveau Healthcare (UK)
LBiome	<i>L. fermentum</i> and <i>L. delbrueckii</i>	Support gut health	Adare Biome (France)
Hylak® forte	<i>Ent. faecalis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. helveticus</i> , and <i>E. coli</i>	Antimicrobial activity on pathogenic bacteria in the gut	Ratiopharm/ Merckle GmbH (Germany)
FreshQ®	<i>L. rhamnosus</i> and <i>L. paracasei</i>	Reduction of yeast and mold	Chr. Hansen (Denmark)
Bactoferm™	Pediocin-and sakacin-producing strains	Inhibition of spoilers and pathogen	
Viniflora®	Citrate-negative <i>Oenococcus oeni</i>	Prevention of undesirable flora and protection of the flavor of the wine	
SAFEPRO®	Not reported	Prevention of spoilage and extension of shelf life	
Lyofast LPR A	<i>L. rhamnosus</i> and <i>L. plantarum</i>	Inhibition of spoilers and pathogens	Sacco (Italy)
Dairy Safe™	Nisin-producing and nisin-resistant <i>Lac. lactis</i> strains	Inhibition of late-blowing	CSK (Netherlands)
Delvo® Pro	Probiotic strains like <i>Bifidobacterium</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus GG</i> , and <i>L. johnsonii</i>	Increase the shelf life and stability of dairy products	DSM (Netherlands)
Befresh™	A group of bacterial strains, including <i>Lactobacillus</i> spp. and <i>Propionibacterium freudenreichii</i> subsp. <i>shermanii</i>	Offer strong protection against yeast, mold, and <i>Clostridium</i>	HANDARY Natural Shelf Life Specialist (Belgium)
Lacteol fort	<i>L. fermentum</i> and <i>L. delbrueckii</i>	Diarrhea and gut discomfort relief	Amsco Healthcare (Singapore)
Totipro	LAB	Support gut health	Bioflag (China)
Lacidophilin tablets	Bacteriocin-producing LAB	Support gut health	China Resources (China)

LAB lactic acid bacteria, *L. Lactobacillus*, *B. Bifidobacterium*, *Lac. Lactococcus*, *Leuc. Leuconostoc*, *Bac. Bacillus*, *Sac. Saccharomyces*, SCFAs short-chain fatty acids, *Ent. Enterococcus*

Aux États-Unis, il n'existe pas encore de cadre réglementaire spécifique unique pour les postbiotiques, la FDA évalue les dossiers au cas par cas (95), néanmoins le concept de postbiotiques chevauche celui des « produits biothérapeutiques non vivants » (NPBV), qui contiennent des microorganismes rendus intentionnellement « non vivants » (85). Ces NPBV sont des médicaments émergents et sont associés à des défis réglementaires pour leur caractérisation et leur évaluation de sécurité (96).

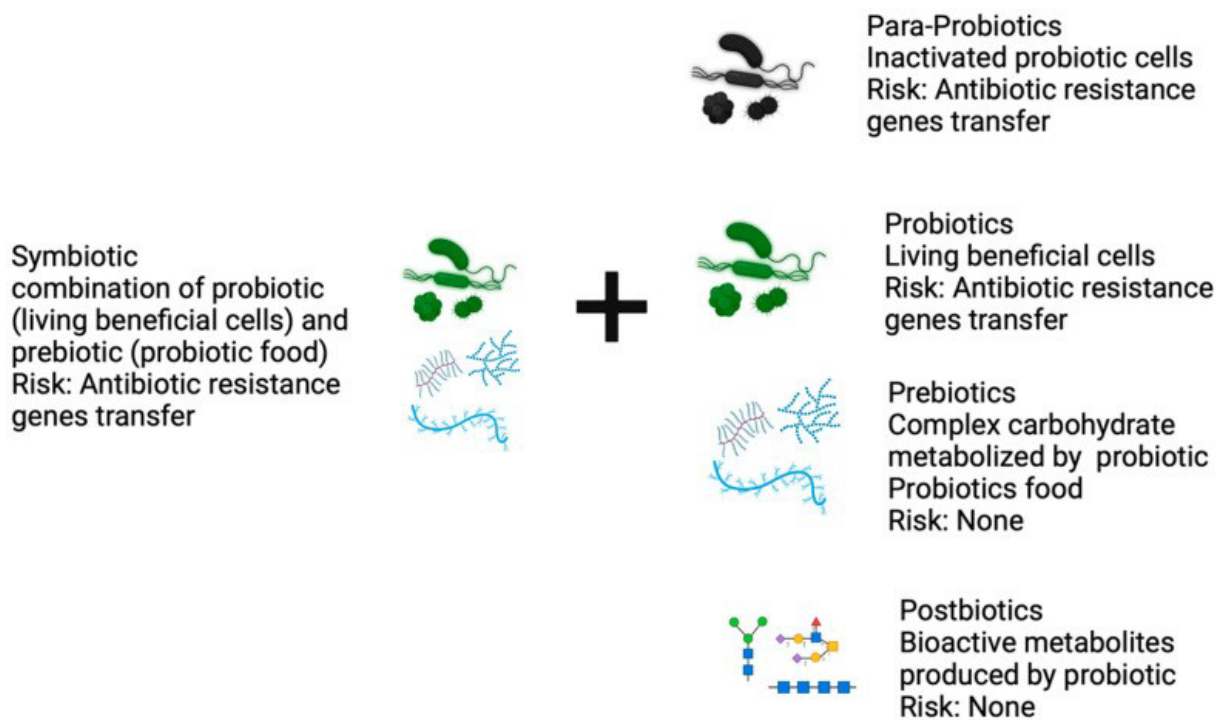


Figure 14 : Probiotiques, prébiotiques, synbiotiques, paraprobiotiques et postbiotiques (96).

Les probiotiques et les postbiotiques sont donc pour le moment les deux seules classes de -biotiques à avoir déjà eu le statut de médicaments pour certains produits, sinon la plupart des produits vendus dans le commerce et étiquetés comme -biotiques sont considérés comme des aliments ou des compléments alimentaires (Figure 14) (99).

2.6. La transplantation de matière fécale

La transplantation de microbiote fécal (TMF) est une intervention médicale qui implique le transfert de matière fécale d'un donneur « sain » à un receveur (100). Les premières formes de TMF remontent au 4^e siècle en Chine. Elle est pratiquée en médecine moderne depuis les années 1950, où elle a été redécouverte par un médecin américain, le docteur Ben Eiseman, pour son potentiel contre la colite pseudomembraneuse. En effet, la TMF permet de restaurer la composition et les fonctions altérées du microbiote intestinal (63,101).

La TMF est largement acceptée au niveau international et est fortement recommandée par les directives cliniques européennes et américaines pour le traitement des infections récurrentes à *Clostridioides difficile* (102) affichant des taux de succès élevés (> 80-90%) dans cette pathologie (103). Au-delà de l'ICD, la TMF est étudiée pour d'autres indications, notamment la colite ulcéreuse, certains cas de syndrome du côlon irritable, la maladie du greffon contre l'hôte après greffe de cellules souches hématopoïétiques, la décolonisation de bactéries multirésistantes, certains troubles hépatiques, métaboliques et neurologiques, et potentiellement en complément du traitement du cancer (102,104).

Pour aboutir à cette procédure, diverses étapes sont à conduire. Tout commence par la sélection des donneurs qui subissent un dépistage approfondi des agents pathogènes (parasitaires, virologiques et bactériens) et des tests sérologiques et fécaux pour réduire le risque d'infection chez le receveur (100). Il s'ensuit la préparation du matériel fécal à travers, soit des manipulations minimales comme la dilution avec une solution saline ou une filtration simple (105), soit des méthodes plus complètes comme la transplantation de microbiote lavé impliquant un processus de filtration et de lavage automatisé. Ce dernier réduit considérablement les événements indésirables comme la fièvre (106). Le produit final peut être une formulation en capsule ou un liquide (63), aussi bien congelé qu'en combinaison de préparation fraîche et congelée (107). Ce produit final peut-être administré par plusieurs voies : par un tube nasogastrique ou nasojejunal, via une endoscopie du tractus gastro-intestinal supérieur ou une colonoscopie, par un lavement de rétention ou par voie orale, qui est la forme la plus simple pour le patient (101).

2.7. Les produits biothérapeutiques vivants

Les produits biothérapeutiques vivants (PBV), sont des produits qui contiennent des microorganismes vivants dans le but de prévenir, traiter ou guérir des maladies et qui ne sont pas des vaccins. Ils sont classifiés comme des médicaments et sont soumis à une réglementation plus stricte par des agences comme la FDA ou l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) (Figure 15) (103). La Pharmacopée Européenne a défini officiellement les PBV comme des « médicaments contenant des microorganismes vivants (bactéries ou levures) à usage humain » (108).

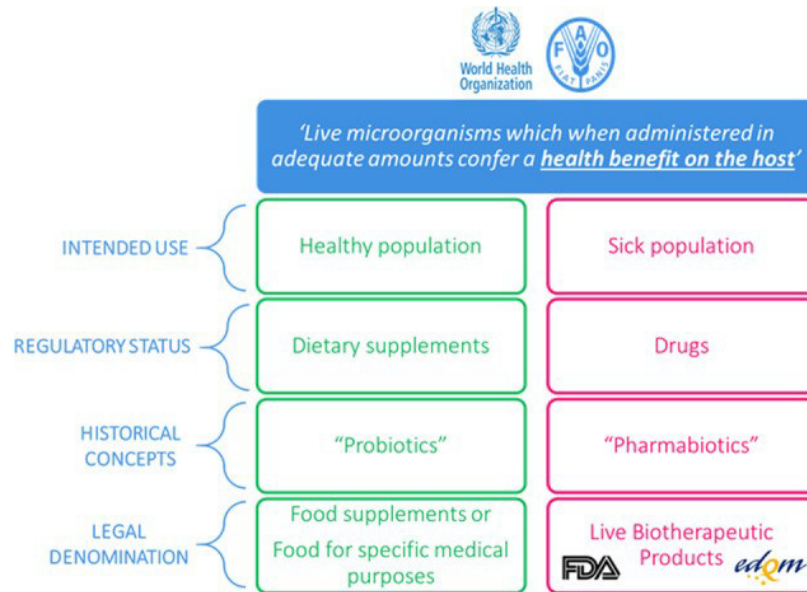


Figure 15 : Clarification de la terminologie et des statuts réglementaires correspondant aux compléments alimentaires et aux médicaments (109).

3. Études de cas

3.1. Les traitements de l'infection à *Clostridioides difficile*

Les manifestations cliniques de l'ICD ont été abordées dans la partie précédente, cette section se concentre désormais sur les options thérapeutiques, pour cela il est nécessaire de bien connaître la cible : *C. difficile* (42).

Les toxines A (TcdA) et B (TcdB) (Figure 16) de *C. difficile* sont codées dans un locus de pathogénicité qui contient également les gènes *tcdR* (un régulateur positif), *tcdC* (un régulateur négatif) et *tcdE* (qui facilite la libération des toxines). TcdA et TcdB possèdent quatre domaines fonctionnels conservés :

- un domaine glucosyltransférase (GTD) N-terminal,
- un domaine protéase à cystéine (CPD),
- un domaine de délivrance et de liaison aux récepteurs (DRBD),
- et un domaine C-terminal appelé oligopeptides répétitifs combinés (CROP).

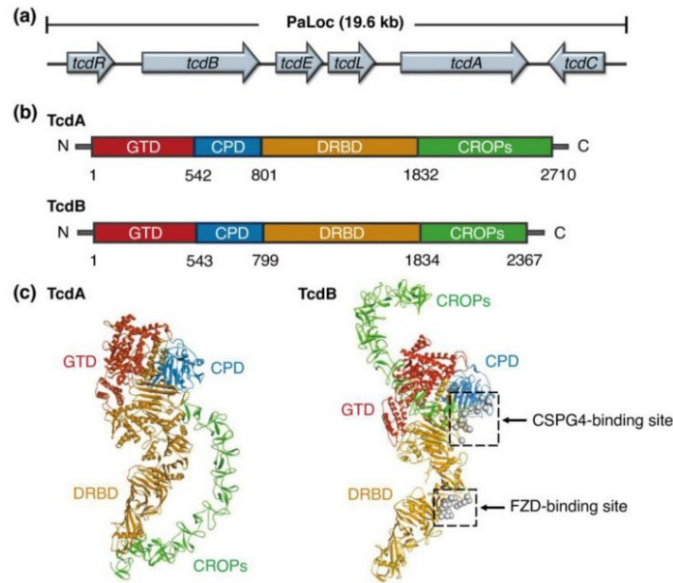


Figure 16 : TcdA et TcdB : locus, domaines et structures tridimensionnelles (42).

D'autres facteurs jouent un rôle dans l'adhésion de *C. difficile*, notamment les protéines de surface (SLP) qui facilitent l'adhésion bactérienne aux cellules épithéliales intestinales et induisent une réponse immunitaire. La SlpA, une protéine précurseur des SLP, est clivée en HMW-SLP et LMW-SLP. Les flagelles sont aussi impliqués dans l'adhésion, l'invasion et la colonisation en poussant vers les cellules épithéliales intestinales (Figure 17).

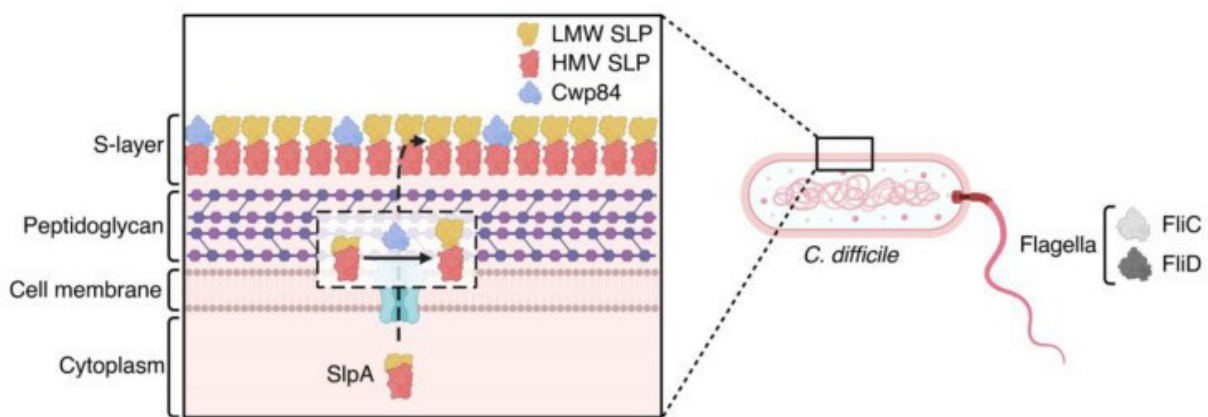


Figure 17 : Antigènes de surface de *C. difficile* (42).

3.1.1. Le traitement standard : les antibiotiques

Les antibiotiques représentent la pierre angulaire du traitement depuis des années, bien que des récurrences soient fréquentes après le traitement (31). La fidaxomicine est un antibiotique qui a démontré sa capacité à réduire la sporulation et la production de toxines par *C. difficile*, elle a montré une supériorité par rapport à la vancomycine. La vancomycine est retrouvée en seconde ligne de traitement. Enfin, le métronidazole qui a longtemps été utilisé est maintenant abandonné, sauf en cas d'indisponibilité des deux traitements précédents (43). Les antibiotiques ne constituent pas un traitement parfait au vu de la proportion non négligeable de patients non répondeurs, avec des symptômes persistants et un risque de récurrence très élevé (106).

3.1.2. Les nouveaux traitements

3.1.2.1. Les anticorps monoclonaux

Le bezlotoxumab est un anticorps monoclonal humanisé qui cible spécifiquement la toxine B de *C. difficile*. Il s'est avéré efficace, administré avec un traitement standard, pour réduire les récurrences de l'ICD, en particulier chez les patients présentant un risque élevé (43).

3.1.2.2. Les produits biothérapeutiques vivants

Deux PBV se démarquent car déjà acceptés par la FDA pour la prévention de la récurrence de l'ICD après un traitement antibiotique. VOWST® est une thérapie orale à base de spores de *Bacillota* et REBYOTA® une suspension unidose de *Bacteroides* (105). D'autres candidats sont au stade des essais cliniques dont VE303, un consortium bactérien de 8 souches bactériennes administré par voie orale qui après des résultats prometteurs en phase II vient de commencer l'essai clinique de phase 3 (99). Deux autres produits sont à l'étude, à savoir le CP101 (phase III terminée) et le RBX7455 (phase I terminée) (Tableau 2).

Tableau 2 : PBV en cours d'essais cliniques ou autorisé pour prévenir la récurrence de l'infection à *Clostridioides difficile* (93).

Product name	Marketing company	Trial phase	Description	Rout administration	Application	References
REBYOTA	Rebiotix	Approved in 2022	Microbiota suspension derived from healthy human stool donors	Enema	-Single-dose containing 150 mL of microbiota suspension (about 10^7 CFU/mL) without any bowel preparation -Preventing rCDI in individuals ≥ 18 years, following antibiotic therapy	[46]
VOWST	Seres Therapeutics	Approved in 2023	Purified live Firmicutes bacterial spores derived from healthy human donor stool	Oral	-Daily administration of capsule for 4 days after bowel preparation -Preventing rCDI in individuals ≥ 18 years, following antibiotic therapy	[47]
CP101	Finch Therapeutics	Phase 3 [NCT03110133]	Lyophilized microbiota derived from healthy human stool donors	Oral	-Single-dose administration of 10 capsules without any bowel preparation -Increasing in microbiome diversity -Treating CDI with high risk of recurrence (age ≥ 65 years with one or more risk factors to acquire CDI) -Treating rCDIs	[48]
VE303	Vedanta Bioscience	Phase 2 (NCT03788434)	Consisting of eight different strains of clonal human commensal bacterial strains selected based on their ability to provide colonization resistance to <i>C. difficile</i>	Oral	-Single and multiple doses of VE303 (about 1.1×10^{11} CFU/mL), after vancomycin administration -Promoting a healthy balance of bacteria in the gut and resisting <i>C. difficile</i> colonization -Suppressing the growth of <i>C. difficile</i> -Treating CDI with high risk of recurrence (age ≥ 65 years with one or more risk factors to acquire CDI) -Treating rCDIs	[49]
RBX7455	Rebiotix Inc	Phase 1 (NCT02981316)	Lyophilized and non-frozen capsule-based therapy derived from the same process used to manufacture REBYOTA	Oral	-Three dose administration of capsule without any bowel preparation -Treating CDI in subjects who have had at least one recurrence after a primary episode and have completed at least two rounds of standard-of-care oral antibiotic therapy	[50]

3.1.2.3. Les probiotiques et les postbiotiques

La supplémentation en probiotiques peut réduire le risque d'ICD associée aux antibiotiques. Des souches comme *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactocaseibacillus paracasei*, et *Bifidobacterium animalis spp. lactis* ont montré leur efficacité à inhiber la croissance de *C. difficile* et à réduire les niveaux de toxines (31). *Saccharomyces boulardii* a été spécifiquement lié à une réduction des taux de récurrence d'ICD. Leurs mécanismes incluent l'adhésion aux cellules épithéliales, l'amélioration de la barrière intestinale, l'inhibition de l'adhésion des pathogènes et le renforcement des réponses anti-inflammatoires (31,43). Concernant les postbiotiques, le butyrate peut, par exemple, inhiber la prolifération de *C. difficile*, réduire la perméabilité épithéliale, stabiliser les niveaux de cytokines pro-inflammatoires et moduler les cellules immunitaires du côlon (43).

3.1.2.4. Les probiotiques modifiés

Les probiotiques peuvent également être modifiés génétiquement afin de pouvoir acquérir des propriétés permettant de contrôler les microorganismes pathogènes, d'intervenir spécifiquement dans la progression des maladies, de traiter les maladies

ou de maintenir la santé de l'hôte (109, 110). La plupart des recherches sont en phases précliniques ou en essais de phase I ou II, sans qu'aucune n'ait encore obtenu l'approbation, trois mécanismes d'action sont pour le moment à l'étude.

Le premier mécanisme est de rivaliser avec les agents pathogènes en dégradant les biofilms, en neutralisant les toxines ou en inhibant leur croissance. Par exemple, des souches de *Bifidobacterium longum* et *Saccharomyces boulardii* ont été conçues pour exprimer et sécréter des fragments d'anticorps neutralisant les toxines A et les toxines B de *C. difficile*, montrant une protection dans des modèles murins. D'autres approches consistent à concevoir des probiotiques qui surexpriment des agents antimicrobiens spécifiques, tels que la réutérine de *Lactobacillus reuteri*, qui inhibe *C. difficile* (110).

Le second mécanisme est de rentrer en compétition avec *C. difficile* pour l'adhésion aux cellules épithéliales intestinales, avec des souches de *Lactobacillus casei* et *Lactobacillus acidophilus* exprimant la même protéine de surface A (Slp A) que *C. difficile* (110).

Enfin, le troisième mécanisme est de réguler le microenvironnement. Certains probiotiques ont été conçus pour modifier le métabolisme des sels biliaires, ce qui a pour effet de réduire la concentration d'acides biliaires primaires conjugués, ce qui empêche la germination des spores de *C. difficile* et la croissance des cellules végétatives. Un *E. coli* modifié pour exprimer l'hydrolase des sels biliaires a montré une amélioration des symptômes cliniques dans un modèle murin (110).

3.1.2.5. Les vaccins

Des vaccins ont été et sont actuellement en développement (42). Les principales cibles sont les toxines A et B de *C. difficile*. D'autres antigènes prometteurs incluent la toxine binaire CDT, les protéines de surface (SlpA, Cwp84), les flagelles, les polysaccharides phosphorylés et les protéines de la couche sporale.

Sanofi avait développé CDIFFENSE[®], un vaccin anatoxique composé de toxines A et B purifiées et détoxifiées. Il a été testé en phase III mais a montré une efficacité insuffisante dans la prévention de l'ICD primaire, ce qui a conduit à l'arrêt de son développement en 2017. Valneva a également développé un vaccin, cette fois-ci à

sous-unités (incorporant les domaines DRBD de TcdA et TcdB) et qui, malgré un essai de phase II satisfaisant, est en pause faute de partenaire. Le vaccin PF-06425090 de Pfizer est un vaccin à toxine recombinante, il utilise des toxines A et B recombinantes mutées. En 2024 en phase III, il n'a pas atteint l'objectif primaire de prévention de l'infection, mais a montré un potentiel dans la réduction de la durée et de la sévérité de la maladie. Plus récemment, une équipe de chercheurs américains a publié des résultats d'essai préclinique d'un vaccin multivalent à ARNm (ARNm-LNP⁷) qui cible les CROP et DRBD de TcdA et TcdB, ainsi qu'une protéine de la couche sporale. Il a montré une protection contre les infections primaires et récurrentes chez la souris, tout en maintenant l'homéostasie du microbiome intestinal (42).

3.1.2.6. *La transplantation de matière fécale*

La transplantation de matière fécale (TMF) est devenue une intervention médicale largement acceptée pour le traitement de l'ICD (105). La TMF vise à modifier la composition du microbiote dans le gros intestin, ce qui rétablit les mécanismes normaux de compétition bactérienne, réduisant ainsi le nombre de *C. difficile* toxigènes et le risque de nouvelles récurrences (111). Elle introduit un large éventail de microorganismes qui concurrencent *C. difficile* pour les nutriments et les sites de liaison sur l'épithélium intestinal. Le microbiote restauré améliore également l'intégrité de la barrière muqueuse intestinale et soutient la réponse immunitaire locale (84).

La TMF est le traitement de choix pour le traitement de l'ICD et de sa récurrence, avec des taux de succès élevés, allant de 87% à 90% (7). Des études ont démontré une supériorité de la TMF par rapport à la vancomycine seule pour les récurrences d'ICD (5).

L'efficacité de la TMF est également associée au mycobiote. Des niveaux élevés de *Saccharomyces* et *Aspergillus* chez les donneurs ont été corrélés à une meilleure réponse à la TMF pour l'ICD, tandis qu'une abondance élevée de *Candida albicans* était liée aux non-répondeurs (65).

⁷ Système avec des nanoparticules lipidiques chargées en ARNm.

3.2. Les traitements de la maladie d'Alzheimer

3.2.1. Les traitements standards : symptomatiques

Actuellement, il n'existe pas de traitement capable de ralentir ou d'arrêter la progression de la maladie, et les traitements disponibles visent uniquement à améliorer les symptômes sans guérir ou prévenir la maladie (46).

Il existe deux principales classes de médicaments approuvés pour le traitement symptomatique de la MA : les inhibiteurs de la cholinestérase et les antagonistes du récepteur N-méthyl-D-aspartate.

Les inhibiteurs de la cholinestérase agissent en bloquant les enzymes cholinestérases (acétylcholinestérase et butyrylcholinestérase) qui sont responsables de la dégradation de l'acétylcholine (ACh). Cela entraîne une augmentation des niveaux d'ACh dans la fente synaptique, ce qui améliore la transmission cholinergique et les fonctions cognitives. Parmi les représentants de cette classe, on retrouve :

- la tacrine (le premier mis sur le marché mais retiré pour cause d'hépatotoxicité),
- le donépézil,
- la rivastigmine,
- la galantamine.

La seconde classe correspond aux antagonistes du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) qui empêchent la suractivation du récepteur glutamate NMDA, ce qui réduit ainsi l'afflux de Ca^{2+} et rétablit l'activité normale des neurones. Le seul médicament approuvé de cette catégorie dans cette indication est la mémantine (112).

3.2.2. Les nouveaux traitements

Les thérapies modificatrices de la maladie visent à altérer la progression de la MA (112).

3.2.2.1. Les immunothérapies

L'immunothérapie est une approche prometteuse pour le traitement de la MA, ciblant l'accumulation de peptides β -amyloïde extracellulaires et les agrégats intracellulaires

de protéine tau hyperphosphorylée (46). L'aducanumab a été le premier anticorps anti-amyloïde autorisé par la FDA, depuis d'autres ont été étudiés puisque malgré une réduction des plaques amyloïdes, l'efficacité clinique reste faible (112). Le dernier à avoir été approuvé par l'EMA est le lécanémab en novembre 2024, qui a déjà reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux États-Unis, au Japon, au Royaume-Uni, en Israël et en Corée du Sud (113,114). L'immunothérapie ciblant la protéine tau est un sujet de recherche très actif, car la pathologie tau est corrélée aux symptômes de démence. Elle vise à réduire le niveau de tau extracellulaire et à bloquer sa propagation. Il est suggéré que l'immunothérapie contre la MA pourrait exercer son efficacité thérapeutique par la modulation du microbiote intestinal (46).

3.2.2.2. *Les traitements ciblant le microbiote intestinal*

Les fonctions cognitives, la mémoire, la plasticité synaptique et une réduction des plaques β -amyloïdes et les agrégats de tau peuvent être améliorées par des probiotiques (28). Par exemple, la souche *Lactobacillus plantarum* C29 peut moduler l'activation de la microglie et réduire le dépôt de β -amyloïdes (23). D'autres, comme *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* et *Bifidobacterium longum* ont montré des améliorations de la mémoire et de la plasticité synaptique (28). Ils agissent par des effets anti-inflammatoires et antioxydants, en sécrétant des bactériocines, et en améliorant l'intégrité de la barrière intestinale. Ils peuvent aussi restaurer la potentialisation à long terme hippocampique et réduire les niveaux de TMAO selon des études menées chez des souris (23,28,36). Une étude récente a montré une amélioration significative du score MMSE⁸ chez des patients atteints de MA légère à modérée après 12 semaines de supplémentation en *Lactobacillus rhamnosus* HA-114 ou *Bifidobacterium longum* R0175 par rapport au placebo (95).

Les prébiotiques peuvent également améliorer la fonction cognitive, ils augmentent la production d'AGCC et modulent le microbiote, ce qui contribue à réduire la neuroinflammation (23).

⁸ Le Mini-Mental State Examination est un outil de dépistage de démence.

Plusieurs études menées sur des modèles animaux de MA ont montré que la TMF issue de donneurs sains ou jeunes peut permettre d'atténuer les anomalies biologiques et les déficits cognitifs, de réduire les dépôts de β -amyloïde et de tau pathologique, et de restaurer le microbiote intestinal ainsi que les niveaux d'AGCC (23). Par ailleurs, le transfert de microbiote de souris jeunes vers des souris âgées a inversé les différences liées à l'âge dans l'immunité périphérique et cérébrale et a atténué les déficits comportementaux (95). Ces effets étaient fortement influencés par l'âge du donneur, les transferts à partir de jeunes souris induisant des bénéfices cognitifs et une clairance de β -amyloïde plus marquée que ceux provenant de souris âgées. De même, la TMF de souris saines de type sauvage (WT) vers des souris transgéniques⁹ a considérablement réduit l'accumulation de β -amyloïde, la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires de tau, la gliose réactive ainsi que les troubles cognitifs. À l'inverse, le transfert de microbiote de souris 5xFAD vers des souris WT a entraîné une exacerbation de la neuroinflammation microgliale, une diminution de la neurogenèse et de la production de BDNF, avec pour conséquence une altération des fonctions mnésiques (23). Enfin, des résultats similaires ont été observés avec des TMF de patients atteints de la MA vers des modèles murins, montrant une aggravation de la pathologie. Ce transfert a conduit à l'activation de l'inflammasome NLRP3, à une augmentation des marqueurs de neuroinflammation, à l'activation microgliale et à une dégradation des fonctions cognitives. Il a également provoqué une diminution des neuromodulateurs bénéfiques, notamment ceux dérivés de la valine et de la taurine (33).

Quant à l'homme, les études initiales le concernant sont encourageantes, des cas sont rapportés mentionnant une amélioration cognitive chez des patients atteints de MA qui ont reçu une TMF pour une ICD, avec des changements dans la composition du microbiote intestinal, notamment un enrichissement en *Pseudomonadota* et *Bacteroidota*. Pour autant, il n'y a pas encore d'essais contrôlés disponibles (95).

⁹ Les souris transgéniques sont spécifiquement conçues pour exprimer des gènes humains associés à la MA (exemple : les souris 5xFAD).

4. Environnement réglementaire

4.1. La variabilité des statuts

4.1.1. La transplantation de matière fécale

La classification et la réglementation de la TMF sont complexes et varient considérablement d'un pays ou d'une région à l'autre. Cette hétérogénéité réglementaire constitue un défi majeur qui entrave son utilisation clinique généralisée, en particulier en Europe (85,102), alors que l'intérêt est grandissant, puisqu'actuellement 866 essais cliniques sont enregistrés sur ClinicalTrials.gov (101).

La Commission européenne avait conclu en 2012 puis 2014 que la TMF n'entrait pas dans le champ d'application de la Directive européenne sur les tissus et cellules (2004/23/CE) car elle n'est pas administrée en raison des cellules humaines qu'elle contient, mais plutôt pour les autres composants bactériens. Elle n'a pas non plus convenu d'une approche harmonisée. Cela a laissé les États membres libres de décider d'un cadre réglementaire national approprié (115).

La classification de la TMF diffère selon les pays : elle peut être considérée comme un médicament, une intervention thérapeutique ou un tissu. Dans la plupart des pays européens, la TMF est réglementée comme un médicament, tandis que l'Italie la classe comme un tissu et la Finlande comme une intervention thérapeutique, par exemple (Tableau 3). Le degré de transformation de la matière fécale ou l'indication thérapeutique revendiquée peuvent également déterminer la classification réglementaire. Être classifié comme un médicament ou un produit biologique entraîne des exigences et une législation plus strictes pour les fabricants et les prestataires que si le produit est classé comme un tissu (102,116).

Tableau 3 : Classification réglementaire de la FMT (117).

Pays	Médicament	Intervention thérapeutique	Tissu et cellule (produit biologique)
France	✓		
Hongrie			✓
Autriche	✓	✓	
Belgique			✓
Allemagne	✓		
Italie			✓
Danemark	✓		✓
Finlande		✓	
Suède	✓		
Royaume-Uni	✓		
États-Unis d'Amérique	✓		
Australie	✓		✓
Canada	✓		

4.1.2. Les produits biothérapeutiques vivants innovants

Au-delà de la TMF classique qui utilise du matériel fécal complexe et peu modifié (118), le secteur évolue vers des produits mieux standardisés pour remédier à la variabilité intrinsèque de la TMF (119).

Les PBV représentent cette nouvelle génération de thérapies contenant des microorganismes vivants à visée thérapeutique. Contrairement aux probiotiques classiques, ils sont classés comme des médicaments (103).

La FDA a approuvé les premiers produits médicaux basés sur le microbiote, tels que REBYOTA® et VOWST®, pour la prévention des ICD récurrentes aux États-Unis (85). REBYOTA® implique un traitement minimal du matériel fécal pour améliorer la standardisation par rapport à la TMF traditionnelle (99,106) et qui s'administre par lavement (120), tandis que VOWST® est une préparation plus manipulée incluant une purification à l'éthanol (99,106) et qui se trouve sous forme de pilules lyophilisées (120). VOWST® est conçu pour concurrencer *C. difficile* et/ou modifier les profils d'acides biliaires pour rétablir la résistance à la colonisation (43). D'autres candidats PBV sont en cours de développement, comme des bactéries cultivées *in vitro* (NTCD-M3) ou des combinaisons définies de souches bactériennes (VE303) (99,106). Les PBV basés sur une seule souche bactérienne sont également une stratégie attractive, avec des exemples comme *Akkermansia muciniphila* et *Anaerobutyricum soehngenii* étudiés pour leurs bénéfices métaboliques (Figure 18) (103).

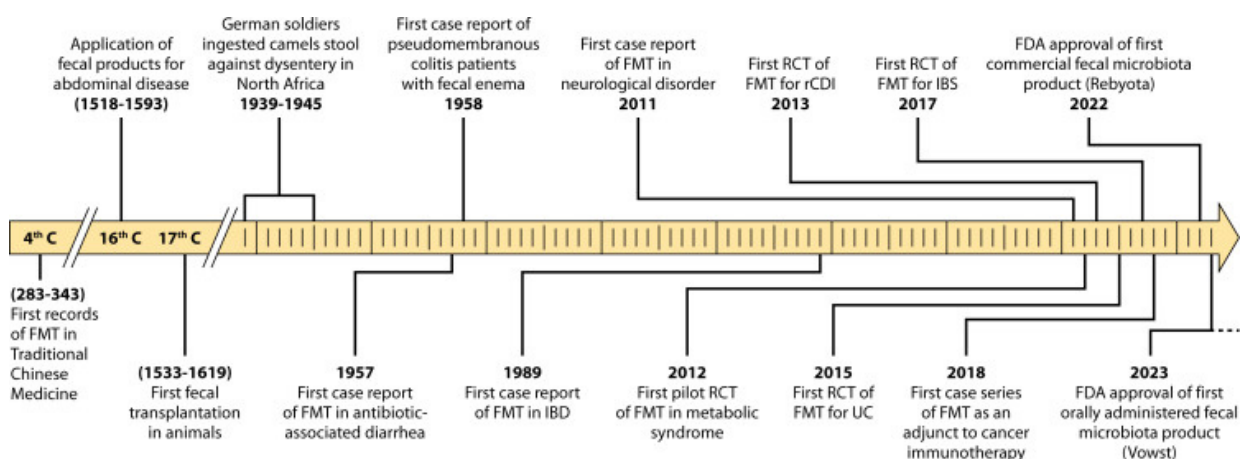


Figure 18 : Évolution de la FMT dans la pratique clinique et la recherche (119).

4.1.3. Les médicaments utilisés en phagothérapie

Les médicaments utilisés en phagothérapie (MPT) « sont des préparations à base de phages naturels ou génétiquement modifiés utilisées pour traiter ou prévenir des infections bactériennes humaines ou vétérinaires » selon la Pharmacopée Européenne (121). En effet, depuis 2011, ces produits sont classifiés comme des médicaments par la Commission Européenne mais également par la FDA. Ils offrent une haute spécificité (un phage ne peut infecter qu'un sous-ensemble d'une seule

espèce bactérienne) et un potentiel dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques (Figure 19). L'évaluation de ces produits étant complexe, les États membres ont mis en place différentes stratégies pour en faciliter un accès rapide aux patients. Ainsi, certains ont pu bénéficier d'une thérapie par phages dans le cadre de l'article 37 de la Déclaration d'Helsinki, relatif aux interventions non prouvées en pratique clinique, comme en Pologne. En France et aux États-Unis, ce sont les accès compassionnels qui sont utilisés. En Belgique, depuis 2018, les principes actifs à base de phages peuvent être intégrés dans des préparations magistrales réalisées en pharmacie hospitalière et délivrées à des patients sur prescription médicale individuelle. L'Allemagne les intègre également dans des préparations magistrales. La République tchèque et la Slovaquie ont, quant à elles, accordé une AMM à un MPT, le STAFAL® (122).

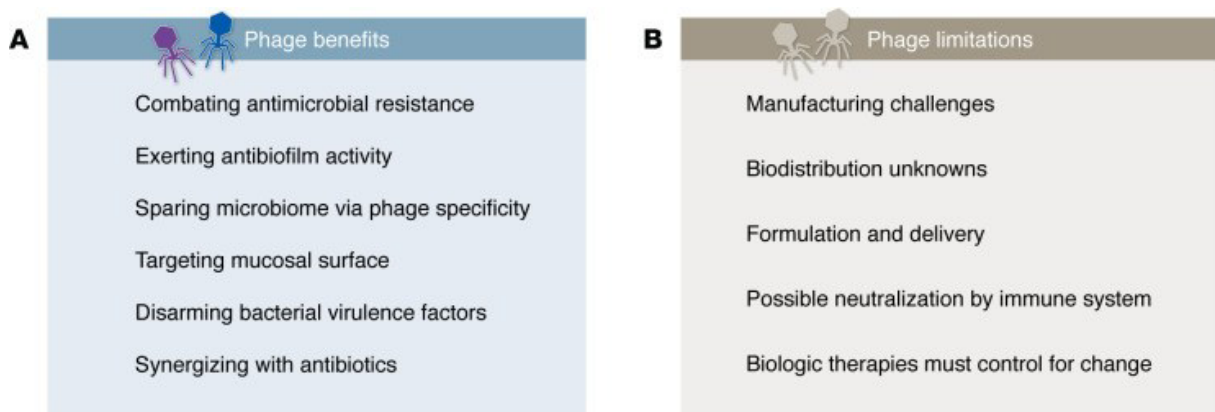


Figure 19 : Avantages et inconvénients de la thérapie par les phages. (A) Avantages potentiels de la thérapie par les phages et (B) limites actuelles des applications cliniques (123).

4.1.4. Les bactéries génétiquement modifiées

Le concept de microbiotes génétiquement modifiés va plus loin, l'objectif est de prédire et de contrôler le comportement d'une population bactérienne dans divers environnements en programmant l'expression génique et la fonction cellulaire à l'aide d'éléments génétiques régulateurs. L'ingénierie génétique permet des études de gain de fonction et de perte de fonction. Par exemple, la suppression d'une hydrolase des sels biliaires chez *Bacteroides thetaiotaomicron* a montré qu'elle modifiait le poids et le métabolisme chez la souris, ou à l'inverse, des espèces comme *Bacteroides* et

Bifidobacterium sont conçues pour produire des molécules potentiellement bénéfiques, telles que l'IL-2 ou le facteur de croissance des kératinocytes-2. Novome Biotechnologies Inc a récemment mis en œuvre cette stratégie chez une espèce de *Bacteroides*, en y intégrant une voie de dégradation de l'oxalate dans le but de traiter l'hyperoxalurie entérique et les lésions rénales progressives. Les résultats des essais cliniques de phase 1 ont montré que le micro-organisme modifié est sûr et capable de coloniser de manière sélective en fonction de la dose administrée (124). Bien que cette approche soit prometteuse, des craintes existent comme le risque de mutation indésirable, le transfert de matériel génétique (y compris la résistance aux antibiotiques) à d'autres microorganismes ou ainsi que d'éventuels effets hors cible (103,124).

4.2. L'harmonisation de la réglementation (SoHO)

Le Parlement européen et le Conseil ont adopté un nouveau règlement (UE) 2024/1938, depuis le 13 juin 2024, qui établit des normes élevées de qualité et de sécurité pour toutes les substances d'origine humaine destinées à l'application humaine (Annexe 1). Ce règlement vise à remplacer les directives existantes sur le sang, les tissus et les cellules (directives 2002/98/CE et 2004/23/CE) (125). Il entrera en vigueur à partir du 7 août 2027 (126). Une substance d'origine humaine est définie comme « toute substance prélevée du corps humain, contenant ou non des cellules, vivantes ou non, y compris les préparations à base de SoHO issues de la transformation de ces substances » (125).

Ce règlement élargit son champ d'application pour inclure le microbiote intestinal humain et le lait maternel humain, ainsi que toute autre substance issue de l'homme pouvant être utilisée à l'avenir à des fins thérapeutiques (125,126). Les organes solides destinés à la transplantation sont exclus car soumis à la directive 2010/53/UE ainsi que le lait maternel utilisé exclusivement pour son propre enfant sans transformation par une entité SoHO (126).

De même, un large éventail d'activités ayant une incidence directe sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité des SoHO est désormais couvert par le règlement :

enregistrement des donneurs, examen des antécédents des donneurs et leur examen médical, contrôle des donneurs, prélèvement, transformation (lavage, mise en forme, décontamination, stérilisation, stockage et conditionnement), contrôle, stockage, libération, distribution, importation et exportation (126).

Le microbiote intestinal est donc maintenant explicitement inclus dans les SoHO permettant une harmonisation significative de sa réglementation au niveau européen. Le règlement vise à faciliter les échanges d'informations ainsi que les collaborations entre états membres via la plateforme SoHO. Cette approche pourrait réduire la charge administrative associée à l'autorisation de nouvelles préparations, tout en encourageant le développement de produits standardisés, notamment les consortiums bactériens définis ou les produits biothérapeutiques vivants modifiés génétiquement (125).

PARTIE 3 : Le microbiote intestinal - de la cancérogenèse aux traitements

1. Généralités

1.1. Cancer et système immunitaire

Le cancer est la deuxième cause de décès dans le monde, avec un nombre de décès annuel estimé à près de 10 millions en 2024 (127). Il est principalement causé par une prolifération cellulaire incontrôlée et l'incapacité à répondre aux signaux inhibiteurs de croissance (128). Le système immunitaire joue un rôle essentiel dans la prévention du développement et de la progression du cancer puisqu'il va permettre la détection et l'élimination des cellules malignes, y compris par des réponses antigène-spécifiques initiées contre les antigènes exprimés par les cellules tumorales. Des études ont d'ailleurs montré que l'absence de composants du système immunitaire augmentait l'incidence du cancer chez la souris et chez l'homme (129). Par exemple, la cytotoxicité dépendante de la perforine est un mécanisme crucial de résistance aux lignées cellulaires tumorales injectées, ainsi qu'à la carcinogenèse induite par des virus ou des agents chimiques. De même, la présence de lymphocytes T spécifiques des tumeurs dans le sang, la moelle osseuse ou les tumeurs est associée à un bon pronostic.

Cependant, cette interaction est complexe : bien que le système immunitaire soit indispensable pour contrôler la croissance tumorale, l'activité des cellules immunitaires peut, dans certains cas, également favoriser la progression du cancer. Le réseau complexe de cellules et de facteurs solubles formant le microenvironnement tumoral peut influencer la différenciation des leucocytes infiltrant la tumeur et orienter la réponse immunitaire anti-tumorale vers la promotion de la croissance tumorale. La capacité des cellules tumorales à échapper à la destruction immunitaire est d'ailleurs considérée comme l'une des caractéristiques du cancer. Il a été constaté, dans certaines études précliniques, que l'interféron (IFN)- γ favorisait la colonisation pulmonaire par le mélanome B16, suggérant que l'effet protecteur des réponses immunitaires pourrait dépendre du type de tumeur (129).

1.2. Les différents types de lymphocytes

Les lymphocytes sont des cellules immunitaires qui orchestrent la surveillance immunitaire et influencent la réponse aux thérapies anticancéreuses. Ces cellules, qui

incluent les lymphocytes T, les lymphocytes B et les lymphocytes tueurs naturels (NK), jouent des rôles distincts mais interconnectés (129).

1.2.1. Les lymphocytes T

Les lymphocytes T expriment un récepteur de lymphocyte T¹⁰ (TCR) unique et le marqueur CD3¹¹. Ils sont les cellules immunitaires les plus abondantes dans les intestins grêle et large, distribuées dans le tissu lymphoïde associé à l'intestin. Le microbiote intestinal influence de manière significative leur différenciation (130). Ces lymphocytes T se répartissent en deux classes : les auxiliaires et les cytotoxiques.

Dans les lymphocytes auxiliaires (exprimant le CD4 à leur surface), plusieurs sous-types avec des fonctions distinctes sont retrouvés (131,132) :

- Les cellules Th1 assurent l'immunité contre les microorganismes intracellulaires (virus ou bactéries gram-) et sont caractérisées par la libération d'IFN- γ .
- Les cellules Th2 protègent contre les parasites et les allergènes, favorisent la réparation tissulaire et produisent des cytokines telles que l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13.
- Les cellules Th17 produisent des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-17 et l'IL-22. Elles ciblent principalement les bactéries et champignons extracellulaires.
- Les lymphocytes T régulateurs (Treg) Foxp3⁺ suppriment les réponses immunitaires et maintiennent l'auto-tolérance. Elles produisent des cytokines anti-inflammatoires, notamment l'IL-10.

Les lymphocytes T cytotoxiques (Tc) expriment le CD8⁺. Ces cellules reconnaissent et tuent directement les cellules infectées ou cancéreuses exprimant des antigènes. Elles combattent les microbes intracellulaires et les cellules tumorales en sécrétant de l'IFN- γ et TNF- α , en produisant des granules cytotoxiques et en activant une voie d'apoptose (131).

¹⁰ Le TCR a pour rôle de reconnaître un antigène peptidique.

¹¹ Les clusters de différenciation sont des molécules de surface utilisées pour classifier et identifier les différents types de cellules.

1.2.2. Les lymphocytes B

Les lymphocytes B sont des cellules immunitaires clés de l'immunité adaptative, spécialisées dans la reconnaissance des antigènes et la production d'anticorps. Ils se développent principalement dans la moelle osseuse et prolifèrent dans les plaques de Peyer pour former des centres germinatifs où leur répertoire antigénique peut être affiné. Ils reconnaissent des antigènes microbiens ou des métabolites grâce à leur récepteur B et, après activation, se différencient en plasmocytes, capables de sécréter des immunoglobulines (IgA, IgG, IgM) adaptées à l'agent rencontré. La production d'IgA est particulièrement importante dans l'intestin pour neutraliser les pathogènes tout en maintenant la tolérance envers le microbiote commensal. Les lymphocytes B peuvent également devenir des cellules mémoire, assurant une réponse rapide et efficace lors d'une réexposition au même antigène (131).

1.2.3. Les lymphocytes NK

Les cellules NK sont un composant important du système immunitaire inné. Elles sont impliquées dans l'élimination des cellules infectées par des virus et la lyse des cellules tumorales. Elles représentent 5 à 20 % de tous les lymphocytes périphériques et sont caractérisées par l'expression de CD56 et l'absence de CD3. Les cellules NK possèdent des fonctions effectrices cytotoxiques (129).

1.3. Les immunothérapies

Les avancées dans la compréhension de l'interaction entre le système immunitaire et le cancer ont conduit à une révolution dans le traitement du cancer avec le développement des immunothérapies (129).

1.3.1. Principe et classification des immunothérapies

Son objectif fondamental est de stimuler le système immunitaire ou de lever les obstacles qui l'empêchent de reconnaître et d'attaquer efficacement les cellules cancéreuses (133).

Les immunothérapies peuvent être classées en 5 grandes catégories (Tableau 4) (133,134) :

- les anticorps ciblés,
- les thérapies cellulaires adaptatives,
- les vaccins anti-cancéreux,
- les virus oncolytiques,
- et les immunomodulateurs.

Tableau 4 : Classification des immunothérapies (créée sur Word).

Immunothérapies				
Anticorps ciblés	Thérapies cellulaires adaptatives	Vaccins anti-cancéreux	Virus oncolytiques	Immunomodulateurs
Anticorps monoclonaux	Thérapie par lymphocytes infiltrant les tumeurs	Préventifs et thérapeutiques		Inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI)
Conjugués anticorps-médicaments	Thérapie par récepteurs de cellules T modifiés			Cytokines
Anticorps bispécifiques	Thérapie par cellules T à récepteur antigénique chimérique (« CAR-T cells »)			Agonistes
	Thérapie par cellules tueuses naturelles			Adjuvants

Parmi ces immunothérapies, deux types nous intéressent le plus dans le cadre de cette thèse, les cellules CAR-T et les ICI.

1.3.1.1. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

Les ICI sont des anticorps monoclonaux qui ciblent les molécules immunomodulatrices à la surface des lymphocytes T (132). Les ICI ciblent des molécules telles que le lymphocyte T cytotoxique associé à l'antigène 4 (CTLA-4) comme l'ipilimumab ou la protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) et son ligand (PD-L1) comme le pembrolizumab qui cible PD-1 (132). Ces points de contrôle jouent un rôle clé dans la prévention de l'auto-immunité et des dommages tissulaires, mais les cellules tumorales peuvent les exploiter pour échapper à la détection immunitaire. L'objectif est donc d'empêcher l'interaction entre la cellule tumorale et le lymphocytes T pour restaurer l'activité de la cellule immunitaire (Figure 20) (131).

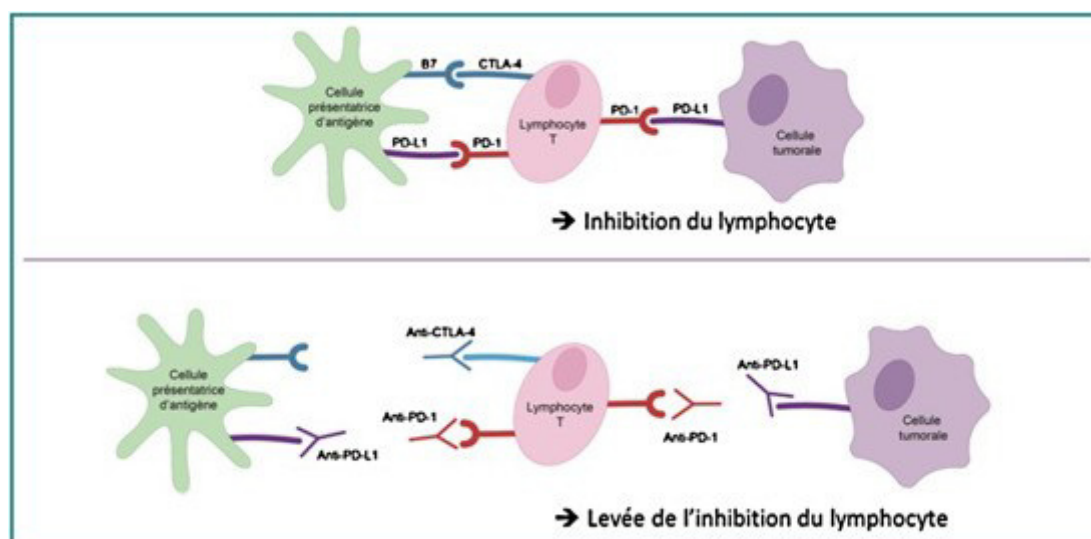


Figure 20 : Mécanisme d'action des anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4 (135).

1.3.1.2. Les cellules CAR-T

Les cellules CAR-T sont des lymphocytes T autologues génétiquement modifiés. Ces modifications permettent l'expression de récepteurs antigéniques chimériques qui combinent un module de liaison à l'antigène (spécifique à un antigène tumoral) extracellulaire à un module intracellulaire de co-stimulation et de signalisation des cellules T. En fonction des générations de CAR-T, il peut ne pas y avoir un domaine de co-stimulation, en avoir plusieurs ou avoir un transgène supplémentaire exprimant la sécrétion de cytokines. Ces différents éléments sont optimisés grâce aux variations de

domaines qui améliorent la spécificité, l'efficacité et réduisent les effets indésirables (Figure 21) (135,136).

En effet, grâce à leur structure si particulière les cellules CAR-T peuvent reconnaître et cibler des antigènes spécifiques présents à la surface des cellules tumorales afin de la détruire. Un exemple courant est celui des CAR qui ciblent le CD19, car cet antigène est très souvent exprimé dans les leucémies et les lymphomes des cellules B (136).

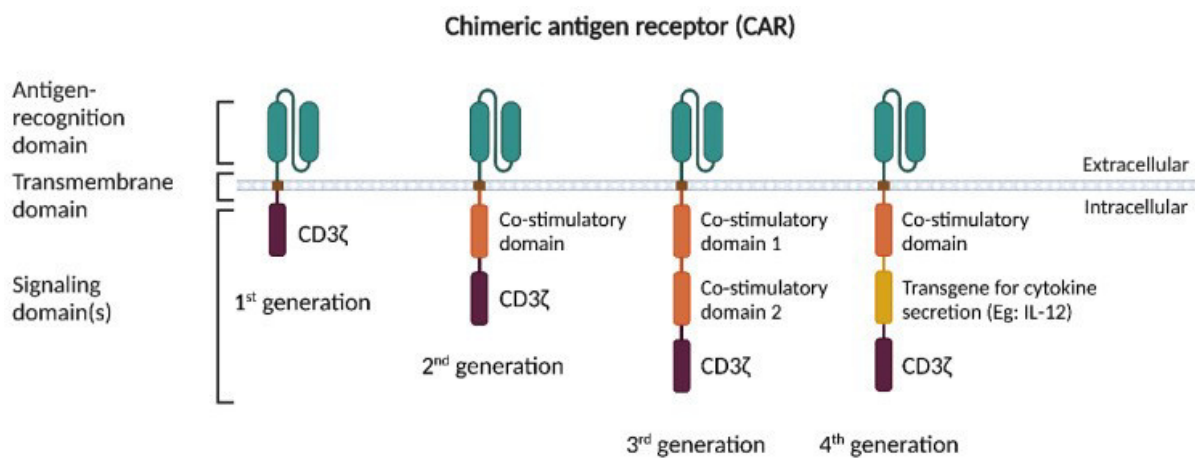


Figure 21 : Evolution de la construction des récepteurs antigéniques chimériques (136).

Les cellules CAR-T ont révolutionné le traitement des cancers hématologiques. Plusieurs thérapies, telles que le tisagenlecleucel (KYMRIAH®) et l'axicabtagene ciloleucel (YESCARTA®), ont été approuvées par la FDA et l'EMA pour traiter la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B, le lymphome diffus à grandes cellules B et le myélome multiple. L'application aux tumeurs solides reste un défi en raison de problèmes tels que la pénétration tumorale et le microenvironnement tumoral immunosuppresseur (133,136).

2. Le lien entre le microbiote intestinal et l'immunothérapie

2.1. Modulation de l'immunité systémique

Dans la partie 1, il a été abordé l'influence majeure que le microbiote pouvait exercer sur le système immunitaire. De nombreuses études pré-cliniques et cliniques établissent maintenant une corrélation entre la composition du microbiote intestinal qui peut moduler l'immunité antitumorale et l'efficacité des immunothérapies, en particulier avec les ICI et la thérapie par cellules CAR-T (137).

2.1.1. Les microorganismes impliqués

2.1.1.1. *Bifidobacterium spp*

Les *Bifidobacterium spp.* sont associées à une meilleure efficacité des thérapies anti-PD1/PD-L1. Par exemple, la supplémentation en *Bifidobacterium* a restauré l'efficacité du blocage de PD-1 dans des souris sans germes ou traitées aux antibiotiques. Certaines espèces comme *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium adolescentis* sont particulièrement citées comme abondantes chez les répondeurs à l'immunothérapie (138,139). Ces bactéries favorisent la maturation des cellules dendritiques (DC) et améliorent l'amorçage ainsi que l'accumulation des lymphocytes T CD8+ spécifiques de la tumeur dans le microenvironnement tumoral (129). *Bifidobacterium pseudolongum* (ainsi que *Akkermansia muciniphila* et *Lactobacillus johnsonii*) produit de l'inosine, un métabolite purinique impliqué dans la modulation de la réponse aux ICI. Plus précisément, l'inosine agit via le récepteur A2A de l'adénosine (A2AR) exprimé sur les lymphocytes T, ce qui induit la différenciation des cellules Th1 et Tc1 associée à la réponse immunitaire cytotoxique ainsi que l'expression des récepteurs de IL-12¹² et de l'IFN- γ (140,141). Parallèlement, certaines souches, telles que *Bifidobacterium bifidum* ont démontré une capacité à inhiber la

¹² C'est une cytokine qui favorise une réponse immunitaire de type Th1.

croissance tumorale. Dans ce contexte, l'effet synergique observé avec les anticancéreux repose sur un signal immunitaire médié par le peptidoglycane et le TLR2 (128). En outre, les *Bifidobacterium* peuvent renforcer l'efficacité de la thérapie anti-CD47¹³ en s'accumulant directement dans les tumeurs et en activant la voie STING-IFN de type I ¹⁴(137). Par ailleurs, une souche spécifique, CBM588 aussi appelée *Clostridium butyricum*, est capable d'augmenter l'abondance des *Bifidobacterium spp.* et d'améliorer les résultats cliniques lorsqu'elle est administrée en association avec le nivolumab et l'ipilimumab chez les patients atteints de carcinome rénal métastatique. De plus, *Bifidobacterium breve* exprime un épitope (SVYRYYGL) présentant une réactivité croisée avec un néoantigène tumoral (SIYRYYGL), ce qui permet de stimuler les réponses immunitaires antitumorales (140). Enfin, certaines souches de *Bifidobacterium* contribuent à atténuer la colite induite par le blocage de CTLA-4, participant ainsi à la réduction des effets indésirables associés aux immunothérapies (137).

2.1.1.2. *Bacteroides spp*

Les espèces telles que *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. caccae* jouent sur l'efficacité des anti-CTLA-4. Leur administration orale a restauré l'efficacité de ces thérapies dans des modèles murins en stimulant les réponses Th1 antitumorales et la maturation des DC (129). D'autres études ont montré que des souris axéniques ou traitées aux antibiotiques (qui manquaient de *Bacteroides*) ne répondaient pas au traitement anti-CTLA-4, mais y répondaient après avoir été nourries avec du *B. fragilis*. La même observation a été faite après recolonisation de la muqueuse intestinale avec des *B. thetaiotaomicron* ce qui a restauré le blocage de CTLA-4 chez des souris non-répondantes (142,143).

¹³ Protéine sur-exprimée à la surface de cellules cancéreuses.

¹⁴ La GMP-AMP synthase est capable de détecter l'ADN libéré par les cellules tumorales ou provenant de dommages génomiques. Lorsqu'elle reconnaît cet ADN, elle produit un messager secondaire, qui active STING, une protéine intracellulaire. L'activation de STING induit la production d'IFN-I et de cytokines pro-inflammatoires. Ces signaux orchestrent l'activation des CD, des Tc et des NK. Par ce mécanisme, la voie STING-IFN de type I contribue à l'immunosurveillance et à l'élimination des cellules cancéreuses.

Bacteroides fragilis peut diriger le développement de cellules Treg Foxp3+ inductibles. Chez la souris, le polysaccharide A qu'elle produit stimule directement le TLR2 des Treg provoquant leur multiplication et la production d'IL-10 anti-inflammatoire. Chez l'humain, il favorise la différenciation des Treg médiée par des DC. Son administration peut améliorer le déséquilibre Th1/Th2 observé chez les souris axéniques (131,144). De plus, tout comme les *Bifidobacterium*, les *Bacteroides* protègent des risques de colites liées aux anti-CTLA-4 (132).

À l'inverse des observations favorables, une abondance accrue de *Bacteroides* a été associée à une réponse thérapeutique moins efficace aux inhibiteurs de PD-1. Cette tendance défavorable se confirme avec une surreprésentation de ce genre liée à une diminution de la survie sans progression (PFS) chez des patients traités pour un mélanome ou un carcinome hépatocellulaire (HCC) (140). Plus spécifiquement, la présence de *Bacteroides thetaiotaomicron* semble corrélée à une réduction de la réponse clinique chez les patients atteints de mélanome métastatique recevant une immunothérapie par anti-PD-1 (145).

2.1.1.3. *Akkermansia muciniphila*

Akkermansia muciniphila est membre du phylum *Verrucomicrobiota*, elle était plus connue pour sa capacité à dégrader la mucine intestinale que pour son influence sur les immunothérapies mais les recherches dans ce sens tendent à être de plus en plus nombreuses (146).

Plusieurs études précliniques ont démontré qu'*A. muciniphila* peut potentiellement restaurer et améliorer l'efficacité de l'immunothérapie. Des études sur des modèles murins ont montré que son administration orale seule ou en combinaison avec *Enterococcus hirae* pouvait rétablir l'efficacité du blocage de PD-1 qui avait été compromise par des traitements antibiotiques contre le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), de mélanomes et de CRC (147,148). Le mécanisme sous-jacent semble impliquer la stimulation de la sécrétion d'IL-12 par les DC, ce qui favorise le recrutement de lymphocytes T CD4+ dans le microenvironnement tumoral (149). Un autre facteur bénéfique est la production d'inosine qui va agir en activant le récepteur A2A qui, comme avec les *Bifidobacterium*, promeut une réponse cytotoxique contre les cellules tumorales (141). Elle est également impliquée dans l'activation de la voie

de signalisation STING - IFN-I qui va contribuer à la réponse anti-tumorale (138). Cette amélioration de la réponse des lymphocytes T CD4+ serait susceptible de s'appliquer également avec les thérapies par cellules CAR-T (150).

Sur le plan clinique, l'abondance d'*A. muciniphila* a été corrélée à une meilleure réponse aux immunothérapies, en particulier aux ICI. Des analyses métagénomiques d'échantillons fécaux de patients atteints de divers cancers, tels que le CPNPC, le carcinome à cellules rénales (RCC), le cancer urothélial, le cancer hépatocellulaire et le mélanome ont montré une corrélation significative entre la présence d'*A. muciniphila* et des résultats cliniques favorables, notamment une survie sans progression et une survie globale (OS) prolongées (147). L'abondance d'*A. muciniphila* a été spécifiquement associée à une augmentation des réponses des cellules T périphériques de type Th1 et Tc1. Malgré son rôle généralement bénéfique, *A. muciniphila* a été retrouvée abondante chez des patients coréens atteints de CPNPC non répondeurs à une thérapie anti-PD1, suggérant une possible variabilité fonctionnelle selon les souches ou des influences liées au contexte ethnique ou individuel (128).

2.1.1.4. *Faecalibacterium spp*

Les *Faecalibacterium spp.* appartiennent au phylum des *Bacillota*. En particulier, *Faecalibacterium prausnitzii* qui est une espèce prédominante et qui représente jusqu'à 5 % du total des bactéries retrouvées dans les selles chez les adultes en bonne santé (128). Une corrélation positive a été établie entre l'abondance de *Faecalibacterium spp.* et la réponse en particulier aux anti-PD-1 et anti-CTLA-4 (129). Cette association a été observée dans divers cancers incluant le mélanome, le CPNPC et le carcinome rénal avec dans chaque cas une PFS prolongée. Cette accroissement de la réponse semble étroitement liée avec la production accrue d'AGCC. De plus, cette bactérie module le système immunitaire en favorisant le recrutement et l'accumulation de lymphocytes T CD4+ et CD8+ effecteurs dans le microenvironnement tumoral et en augmentant le ratio de CD4+, tout en diminuant les Treg dans le sang périphérique (137,139). Cependant, il est important de noter que si *Faecalibacterium prausnitzii* est corrélé à une meilleure efficacité des ICI, son enrichissement a également été associé à un risque plus élevé de colite induite par

l'ipilimumab, un anti-CTLA-4, ce qui suggère un « effet de couplage efficacité-toxicité » (151).

2.1.1.5. *Enterococcus spp*

Les entérocoques sont retrouvés au sein du phylum des *Bacillota*, il a été démontré que les patients dont le microbiote intestinal était enrichi en espèces du genre *Enterococcus* étaient associés à une meilleure réponse à l'ICI, en particulier *Enterococcus hirae* et *Enterococcus faecium*. Plus spécifiquement, *Enterococcus hirae* a été trouvé en plus grande abondance chez les répondeurs à la thérapie anti-PD-1 chez les patients atteints de RCC et de NSCLC. D'autres espèces, telles que *Enterococcus durans* et *Enterococcus mundtii*, ont également démontré une activité d'amélioration de l'immunothérapie. Concernant le mécanisme permettant cette amplification de la réponse anti-tumorale, certains entérocoques et principalement *E. faecium* et la souche *E. faecalis-sagA*¹⁵ modulent la réponse en produisant et en sécrétant SagA (l'antigène A sécrété), une endopeptidase NlpC/p60¹⁶. Cette enzyme génère des mucopeptides¹⁷ qui stimulent le capteur immunitaire inné NOD2, la voie de signalisation qui est associée à une efficacité anticancéreuse accrue avec les anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1. Il est intéressant de noter que l'expression hétérologue de SagA dans d'autres bactéries probiotiques comme *Lactococcus lactis*, leur confèrent la même activité, ce qui laisse supposer que SagA ou ses produits enzymatiques, tels que les muramyl dipeptides, peuvent être utilisés pour améliorer la réponse à l'immunothérapie (128,152). De plus, les entérocoques sont impliqués dans l'activation des DC, favorisant leur maturation et augmentant l'amorçage et l'accumulation des lymphocytes T CD8+ dans le microenvironnement tumoral, ce qui joue sur l'efficacité du blocage de PD-1 (129). Cependant, une surabondance d'*Enterococcus faecium* après un traitement antibiotique chez des patients recevant

¹⁵ Une souche d'*E. faecalis* exprimant SagA.

¹⁶ Il s'agit d'enzymes qui facilitent la division cellulaire bactérienne et modulent également les interactions entre le microorganisme et l'hôte.

¹⁷ Fragments issus de la dégradation du peptidoglycane de la paroi bactérienne (exemple : muramyl dipeptides). Ils agissent comme signaux de reconnaissance du système immunitaire inné en activant des récepteurs intracellulaires comme NOD2.

une thérapie par cellules CAR-T a été corrélée négativement avec la réponse au traitement (136).

2.1.1.6. *Lactobacillus spp*

Appartenant au phylum des *Bacillota*, différentes études précliniques et cliniques ont associé positivement des espèces de *Lactobacillus* à la réponse aux ICI (149). Une abondance accrue de *Lactobacillus spp.* a été corrélée à une meilleure réponse aux thérapies anti-PD-1 chez des patients atteints de HCC et de NSCLC (140). Par exemple, *Lactobacillus acidophilus* est reconnu pour améliorer les réponses immunitaires antitumorales et l'activité des lymphocytes T CD8+ (142). Une autre espèce étudiée est *Lactobacillus reuteri* et a démontré sa capacité à traverser la barrière épithéliale intestinale, à coloniser les cellules de mélanome sous-cutané et à augmenter localement l'efficacité des ICI en produisant de l'indole-3-aldéhyde. Ce métabolite active le récepteur AhR¹⁸ des lymphocytes T CD8+, favorisant la production d'IFN- γ et la destruction des cellules cancéreuses (134). Des souches de *Lactobacillus* peuvent également agir en favorisant la maturation des DC en induisant des cytokines pro-inflammatoires et des molécules co-stimulatrices (140).

En plus d'améliorer la réponse, ces espèces semblent diminuer la toxicité des ICI. La famille *Lactobacillaceae* a été associée à un rôle protecteur dans le développement des événements indésirables liés à l'immunothérapie chez les patients atteints de NSCLC mais cet effet a aussi été montré avec des patients traités par radiothérapie ou chimiothérapie (139,151).

2.1.1.7. *Eubacteriales*

En tant que composants prédominants dans le phylum des *Bacillota*, les *Eubacteriales* sont également déterminants dans la réponse aux immunothérapies (149). Diverses études cliniques suggèrent que dans plusieurs types de cancers tels que le mélanome, le CPNPC, le RCC et le carcinome urothélial, les patients répondeurs aux thérapies

¹⁸ Un facteur de transcription cytoplasmique activé par des ligands. Il régule la différenciation et la fonction des lymphocytes, notamment l'équilibre entre Treg et Th17.

par ICI, en particulier les anti-PD-1, présentent une abondance accrue de bactéries appartenant à l'ordre *Eubacteriales* (139). De plus, des taux de réponse plus élevés à la perfusion de cellules CAR-T ont été corrélés à une plus grande abondance de cet ordre (136). L'administration orale de souches d'*Eubacteriales* commensales a d'ailleurs montré une puissante induction de l'immunité antitumorale dans des modèles murins de CRC et de mélanome, avec une efficacité thérapeutique supérieure à la monothérapie anti-PD-1 (151).

Concernant les mécanismes impliqués, certaines espèces de *Clostridium* sont connues pour influencer la réponse immunitaire de l'hôte. Par exemple, les bactéries endogènes des clusters *Clostridium* IV, XIV et XVIII peuvent induire des Treg CD4+ dans l'intestin. Les clusters IV et XIV ont également été spécifiquement identifiés pour leur capacité à développer les Treg (132).

Cependant, les *Clostridium* spp. ne sont pas toujours associés à des résultats favorables. Certaines espèces, comme *Clostridium hathewayi*, sont surreprésentées chez les non-répondeurs aux ICI et dans les cancers de mauvais pronostic. Cette surreprésentation est souvent liée à l'utilisation d'antibiotiques. D'autres espèces de la classe des Clostridia (*C. bolteae*, *C. symbiosum*, *C. citronae*, *C. asparagiforme*) sont enrichies dans diverses maladies et sont fréquemment trouvées chez les patients résistants aux ICI ou ayant un mauvais pronostic (62,153).

2.1.1.8. Les autres microorganismes impliqués

Après avoir examiné les bactéries les plus fréquemment citées pour leur rôle dans la modulation de la réponse aux immunothérapies, il est également pertinent de considérer d'autres micro-organismes, moins souvent évoqués, mais dont l'influence sur l'efficacité ou la toxicité des traitements commence à émerger (Figure 22).

Parmi les *Pseudomonadota*, la translocation d'*Escherichia coli* vers les ganglions lymphatiques mésentériques peut améliorer les réponses des DC et des lymphocytes T à l'ICI (150). À l'inverse, une prévalence accrue de *Klebsiella* a été associée à une non-réponse aux ICI (153) et la présence de *Shigella* semble liée à une résistance à l'immunothérapie, notamment chez les patients atteints de NSCLC (154).

Concernant le phylum des *Actinomycetota*, certaines espèces comme *Eggerthella lenta* et *Atopobium parvulum* sont surreprésentées chez les non-répondeurs, bien que leur rôle ne soit pas encore clairement établi (153). L'augmentation d'*Actinomyces* a été associée à un syndrome de libération de cytokines sévère après perfusion de cellules CAR-T, tandis que *Collinsella aerofaciens* a été liée à une meilleure réponse à la fois aux ICI et aux cellules T CAR (136,149).

Chez les *Bacillota*, malgré leur association à des effets indésirables tels que la colite induite par les ICI (155), certaines bactéries sont positivement corrélées à la réponse thérapeutique. Par exemple, *Ruminococcus* et sa famille Ruminococcaceae sont associés à de meilleurs résultats cliniques et à une réponse accrue aux ICI et aux cellules CAR-T (136,149). De même, la famille *Lachnospiraceae*, incluant *Coprococcus comes* et *Dorea formicigenerans*, semble bénéfique pour l'efficacité de l'ICI et des cellules CAR-T, bien qu'elle soit aussi liée à une augmentation des effets indésirables chez les patients atteints de mélanome traités par anti-PD-1 (138,151,153). *Roseburia intestinalis* et *Anaerotruncus colihominis*, en revanche, sont négativement corrélées à la réponse aux anti-PD-1/CTLA-4 (149), contrairement à *Streptococcus parasanguinis*, *Veillonella parvula* et *Gemmiger formicilis*, qui sont associés à une meilleure réponse (147,149,156). *Barnesiella intestinhominis* a été liée à une réponse Th1 favorable, prédictive d'une survie prolongée après chimiothérapie ou ICI (128,153). Certaines familles comme *Peptostreptococcaceae* et *Oscillospiraceae* ont été respectivement associées à une résistance et à une réponse complète à la thérapie par cellules CAR-T (151).

Concernant les *Fusobacteriota*, notamment *Fusobacterium nucleatum*, leur présence est associée à une non-réponse aux ICI, probablement via l'induction de réponses Th17 délétères (153).

Le genre *Prevotella* a également été trouvé plus abondant chez les répondeurs, en particulier après thérapie par cellules CAR-T ou traitement anti-PD-1/PD-L1 dans les cancers gastro-intestinaux (136,151).

Les familles *Rikenellaceae* et *Barnesiellaceae* ont été trouvées enrichies chez les patients ne présentant pas de colite après une thérapie anti-CTLA-4, suggérant un rôle protecteur contre certains effets indésirables (132).

Enfin, chez les Archées, plusieurs taxons tels que *Methanobacteriaceae* et *Lentisphaerae* ont été significativement enrichis chez les patients répondeurs avant le début de l'immunothérapie (154).

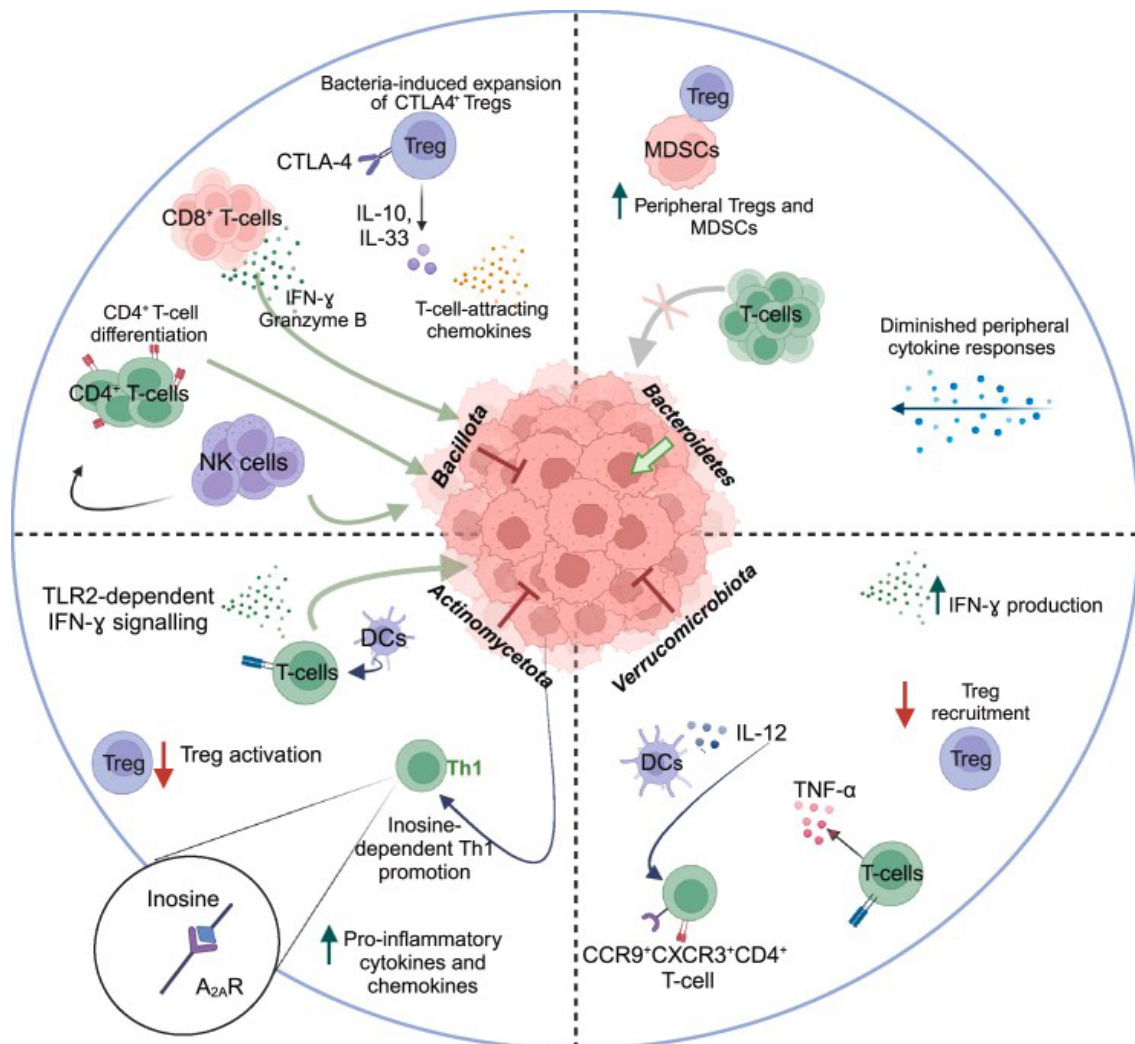


Figure 22 : Mécanismes biologiques associés aux microbiotes qui sous-tendent l'efficacité anti-tumorale ou les effets sur la progression de la tumeur (140).

2.2. Le microbiote intra-tumoral

2.2.1. Origine et caractéristiques

Longtemps considéré comme stérile, l'intérieur des tumeurs est désormais confirmé comme hébergeant une diversité de microorganismes, incluant bactéries,

champignons et (quelques) virus. Bien que sa biomasse soit faible, le microbiote intra-tumoral représente un composant crucial du microenvironnement tumoral, sa présence est hétérogène, spécifique au type de cancer et unique à chaque patient (157).

Le microbiote intra-tumoral peut provenir de diverses sources (Figure 23), notamment :

- les microorganismes résidant originellement dans le même tissu que celui où la tumeur se développe, comme c'est souvent le cas pour les cancers des sites muqueux (poumon, œsophage, côlon, col de l'utérus, pancréas) (157),
- ceux transloqués depuis les tissus adjacents (158),
- par la circulation sanguine, des microorganismes provenant de sites éloignés comme la cavité buccale ou l'intestin peuvent être transportés vers la tumeur via des vaisseaux sanguins endommagés (158). Par exemple, *Fusobacterium nucleatum* peut coloniser les cancers colorectaux et mammaires par cette voie (159),
- ou encore via le flux rétrograde depuis le tube digestif vers des organes comme le foie ou le pancréas, en effet les microorganismes intestinaux peuvent remonter via les conduits biliaire et pancréatique (157).

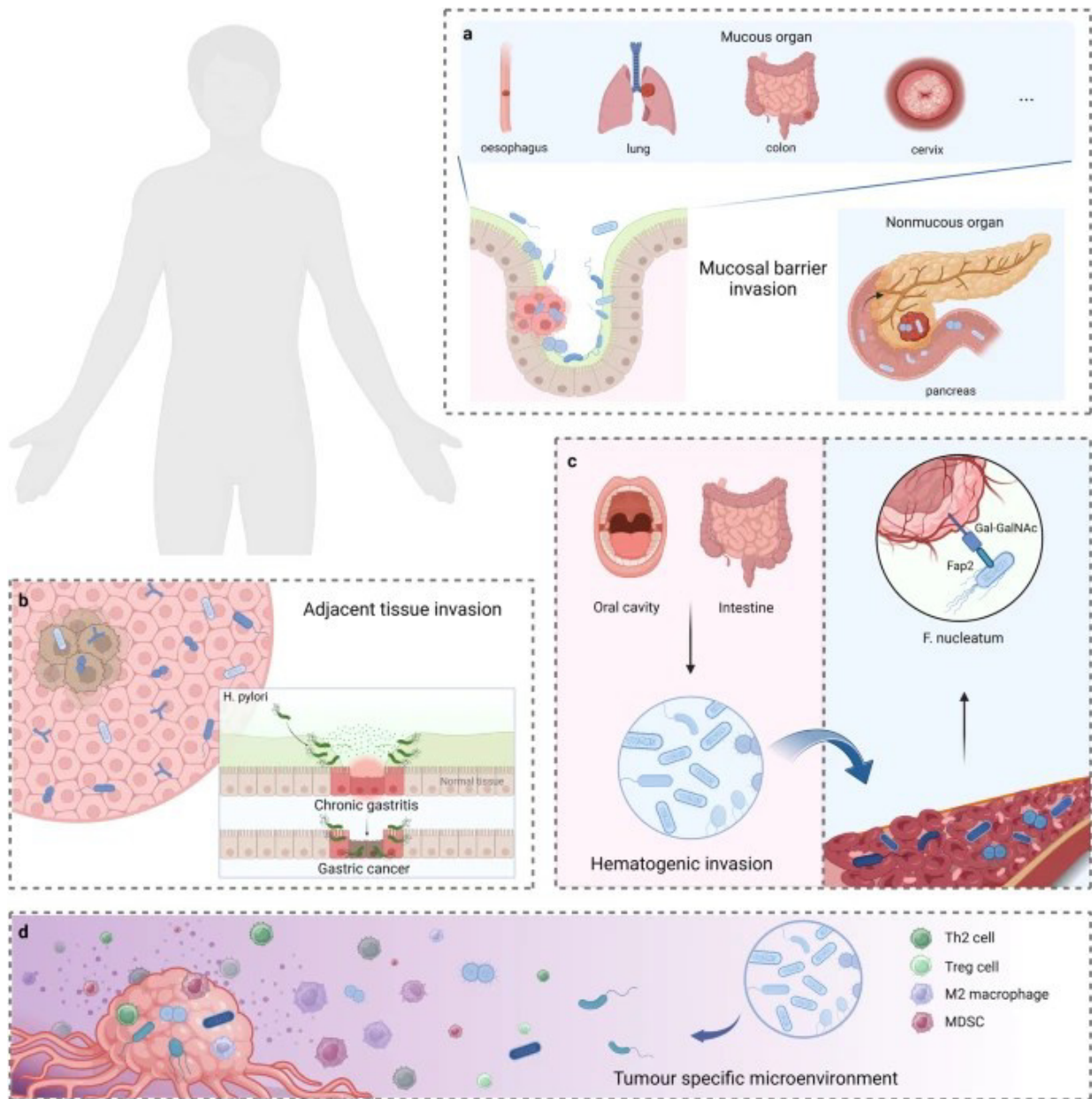


Figure 23 : Les origines potentielles du microbiote intra-tumoral (160).

L'environnement tumoral lui-même, caractérisé par une hypoxie, une richesse en nutriments et une immunosuppression, va créer des conditions favorables à la colonisation microbienne (159). La composition du microbiote intra-tumoral est principalement bactérienne (86,7%), avec des abondances relatives plus faibles de champignons (13,3%) (161).

La composition et l'abondance du microbiote intra-tumoral varie considérablement selon le type, le sous-type de cancer, le stade de la maladie et même entre différentes

régions d'une même tumeur (157). A titre d'exemple, plusieurs espèces de *Candida*, *Saccharomyces cerevisiae* et *Cyberlindnera jadinii* sont très abondantes dans les communautés de mycobiote des tumeurs du tractus gastro-intestinal. Dans le cancer de l'estomac, *Candida albicans* et *tropicalis* ainsi que les genres *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Oceanobacter*, *Methylobacterium* et *Syntrophomonas* sont enrichis dans les échantillons de cellules cancéreuses par rapport aux tissus normaux (158,162).

Dans le cas du cancer colorectal, certaines espèces fongiques, notamment *Candida* spp., *Saccharomyces cerevisiae* et *Cyberlindnera jadinii*, sont particulièrement abondantes (162). Du côté bactérien, les genres *Lactococcus*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Prevotella* et *Streptococcus* présentent une abondance accrue dans les tissus tumoraux, tandis que *Pseudomonas* et *Escherichia-Shigella* sont plus présents dans les tissus normaux adjacents. Parmi ces bactéries, *Fusobacterium nucleatum* affiche la prévalence la plus élevée dans les tumeurs de stade III/IV. Par ailleurs, des différences sont observées selon la localisation du cancer : les cancers du côlon gauche présentent des niveaux plus élevés de *Bifidobacterium* et *Romboutsia*, tandis qu'*Haemophilus* et *Veillonella* sont davantage associés aux cancers du côlon droit (160).

Dans les tissus tumoraux des cancers du sein, plusieurs genres bactériens sont spécifiquement enrichis, notamment en *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas* et *Proteus*. Par ailleurs, *Fusobacterium nucleatum* est également capable de coloniser les tumeurs mammaires. De plus, la famille des *Streptococcaceae* est plus abondante dans le sous-type de cancer du sein triple négatif et l'abondance du genre *Bosea* augmente avec la progression de la tumeur (158,160). Concernant le mycobiote, la présence de *Malassezia globosa* a été associée à une survie globale plus courte chez les patientes atteintes de cancer du sein. De plus, le genre *Cladosporium*, en particulier l'espèce *Cladosporium sphaerospermum*, est plus abondant dans les tumeurs des femmes âgées de 50 ans et plus, ainsi que dans les tumeurs HER2-négatives (161).

2.2.2. L'influence du microbiote intra-tumoral sur le microenvironnement tumoral et la carcinogénèse

Le rôle du microbiote intra-tumoral et son impact potentiel pro- ou anti-tumoral, fait l'objet de nombreuses recherches. Plusieurs mécanismes ont déjà été répertoriés, parmi lesquels :

Premièrement, le microbiote intra-tumoral peut favoriser la tumorigénèse en induisant l'instabilité génomique et les mutations (comme *E. coli* ou *F. nucleatum* qui peuvent produire des toxines qui endommagent l'ADN ou interfèrent avec les mécanismes de réparation de l'ADN) (157).

Deuxièmement, le microbiote peut également induire des modifications épigénétiques aberrantes, telles que la méthylation anormale de l'ADN de gènes suppresseurs de tumeurs, notamment par *Helicobacter pylori*, *Kytococcus sedentarius* et *Actinomyces oris* dans les cancers gastriques (160).

Troisièmement, il joue un rôle majeur dans l'inflammation chronique et la régulation immunitaire du microenvironnement tumoral. Il peut en effet activer des voies de signalisation inflammatoires via les TLR et NF- κ B¹⁹, conduisant à la libération de cytokines pro-inflammatoires (comme IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) et au recrutement de cellules immunitaires comme les cellules myéloïdes suppressives et les macrophages associés aux tumeurs, créant un environnement immunosuppresseur favorable à la croissance tumorale (157,161). Certains microorganismes peuvent promouvoir l'évasion immunitaire en inactivant les lymphocytes T et NK, en augmentant les lymphocytes Treg ou en modulant l'expression de molécules de point de contrôle immunitaire (par exemple PD-L1). À l'inverse, *Bifidobacterium* ou certaines souches de *Lactobacillus* peuvent activer le système immunitaire de l'hôte en stimulant des voies comme la signalisation STING, en favorisant l'activation des cellules T et NK, et en améliorant la réponse antitumorale, parfois en synergie avec l'immunothérapie

¹⁹ Un facteur de transcription clé de la réponse immunitaire et inflammatoire. Il s'active face à divers signaux (cytokines, pathogènes, stress) et induit l'expression de gènes pro-inflammatoires.

(158). Le microbiote intra-tumoral peut également favoriser la formation de structures lymphoïdes tertiaires²⁰ qui facilitent l'infiltration et l'activation des lymphocytes (159).

Quatrièmement, il peut modifier le métabolisme des cellules tumorales et saines, ce qui peut soutenir la croissance tumorale ou influencer la résistance aux médicaments. Dans des cancers comme le carcinome épidermoïde oral, *F. nucleatum* est impliqué dans la régulation positive du transporteur de glucose 1 (GLUT1) et l'accumulation d'acide lactique. Cela aura pour conséquence d'intensifier la glycolyse des cellules tumorales, un processus métabolique qui soutient leur croissance et leur prolifération rapides. De plus, certaines bactéries peuvent dégrader des médicaments de chimiothérapie ou produire des métabolites qui favorisent la prolifération des cellules tumorales. Par exemple dans le cancer du pancréas, des bactéries du groupe *Gamma-Proteobacteria* sont connues pour produire l'enzyme bactérienne cytidine désaminase. Cette enzyme métabolise la gemcitabine²¹, en une forme inactive, ce qui réduit l'efficacité du traitement et entraîne une résistance aux médicaments dans les cellules cancéreuses du pancréas (157,160).

Enfin, cinquièmement, ces microorganismes sont impliqués dans l'activation de l'invasion et des métastases. Ils peuvent altérer l'adhésion cellulaire, la perméabilité de la barrière épithéliale ou vasculaire, et même remodeler le cytosquelette des cellules tumorales pour améliorer leur survie dans la circulation et faciliter leur colonisation de nouveaux sites (158,160). Par exemple, *Candida* est associée à une diminution de la survie et à la dérégulation des gènes médiateurs de l'adhésion cellulaire dans les cancers gastro-intestinaux, ce qui pourrait favoriser les métastases (162). Les vésicules extracellulaires dérivées du microbiote peuvent également jouer un rôle dans ce processus (160).

²⁰ Agrégat cellulaire composé notamment de lymphocytes B, de lymphocytes T, de cellules dendritiques matures.

²¹ Molécule anticancéreuse.

2.3. Un exemple : le programme ClinicObiome

Le programme ClinicObiome est un programme médico-scientifique mené par l'institut Gustave Roussy et piloté par le Pr Laurence Zitvogel et le Dr Lisa Derosa. Il vise à évaluer l'impact du microbiote dans le traitement du cancer, notamment sur l'efficacité des immunothérapies.

Les objectifs clés du ClinicObiome comprennent la validation de signatures microbiennes prédictives de la réponse aux traitements, la création d'une biobanque de données sur le microbiote, et le développement de kits de diagnostic rapide pour la dysbiose. Le programme vise également à accélérer les découvertes sur le microbiote afin de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques, à comprendre comment le microbiote influence la réponse aux traitements anticancéreux et à surmonter les résistances aux immunothérapies.

Le premier volet repose sur une étude épidémiologique visant à caractériser la dysbiose intestinale chez les patients atteints de cancer à partir de prélèvements biologiques, à en analyser les répercussions sur l'immunité et le métabolisme, et à en évaluer la valeur pronostique. Le second volet, à visée interventionnelle, explore diverses stratégies thérapeutiques ciblant le microbiote, soit en première intention, soit en traitement de recours, dans l'objectif d'optimiser l'efficacité des thérapies anticancéreuses.

Plusieurs essais cliniques majeurs sont intégrés à ce programme, notamment :

- L'étude observationnelle CLINICO-ONCOBIOTICS (Figure 24) mène une vaste étude épidémiologique pour évaluer le rôle du microbiote chez plus de 1000 patients atteints de tous types de cancers et dont le recrutement est ouvert jusqu'en 2027.

- **Collecte d'échantillons :** ▼



- **Types d'échantillons collectés:**

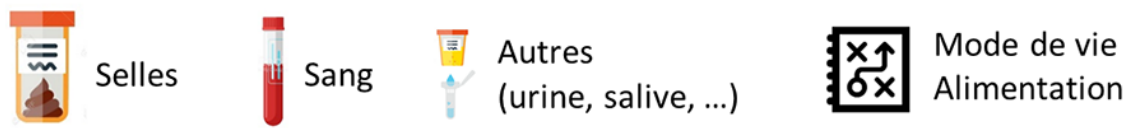


Figure 24 : Schéma de l'étude CLINICO-ONCOBIOTICS (163).

- L'essai KETOPEIN, une étude de phase II (Figure 25) évaluant un régime cétogène combiné à des immunothérapies (nivolumab et ipilimumab) pour le carcinome rénal métastatique.

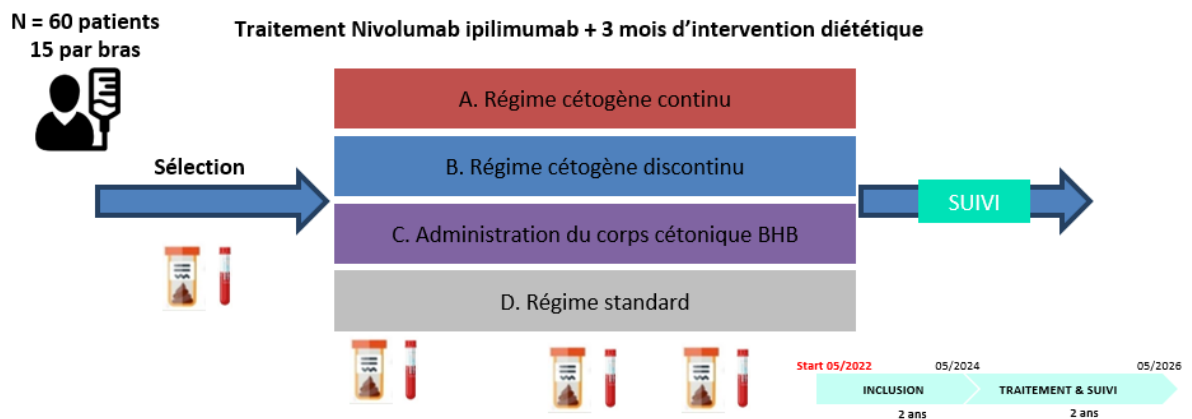


Figure 25 : Schéma de l'étude KETOPEIN (163).

- L'étude EV-2101 de phase I-II (Figure 26) examine l'effet de la bactérie *Akkermansia muciniphila* associée à l'immunothérapie dans le cancer du poumon ou du rein métastatique.

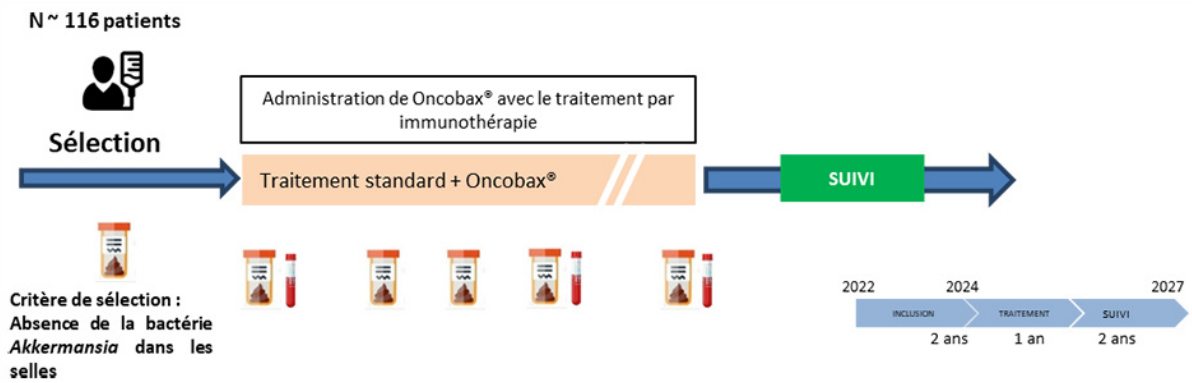


Figure 26 : Schéma de l'étude EV-2101 (163).

- L'étude IMMUNOLIFE 2 (Figure 27) évalue l'impact de la combinaison d'une immunothérapie, telle que le cemiplimab, et d'une capsule contenant des microorganismes sélectionnés (greffe fécale), ainsi que l'éventuelle association entre un déséquilibre du microbiote intestinal (tel qu'une infection à *C. difficile*) et la résistance à l'immunothérapie chez des patients atteints de cancer du poumon avancé.

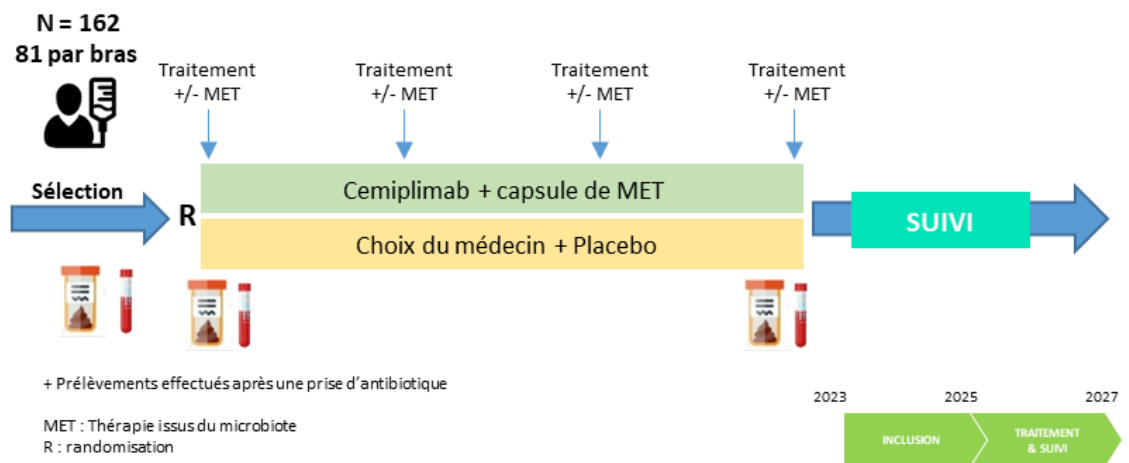


Figure 27 : Schéma de l'étude IMMUNOLIFE 2 (163).

En définitive, le programme ClinicObiome représente une approche innovante qui place le microbiote au cœur de la médecine personnalisée en oncologie, témoignant d'un intérêt grandissant de la communauté scientifique pour ces problématiques. Les résultats attendus de ces essais cliniques d'ici quelques années pourraient transformer

la compréhension du rôle du microbiote en oncologie et ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques pour améliorer les traitements et le pronostic des patients atteints de cancer (163).

3. Les stratégies de modulation du microbiote pour améliorer l'immunothérapie

Plusieurs pistes d'intervention sont aujourd'hui envisagées pour optimiser les traitements anti-cancéreux et renforcer l'immunité anti-tumorale, comme schématisé dans la Figure 28.

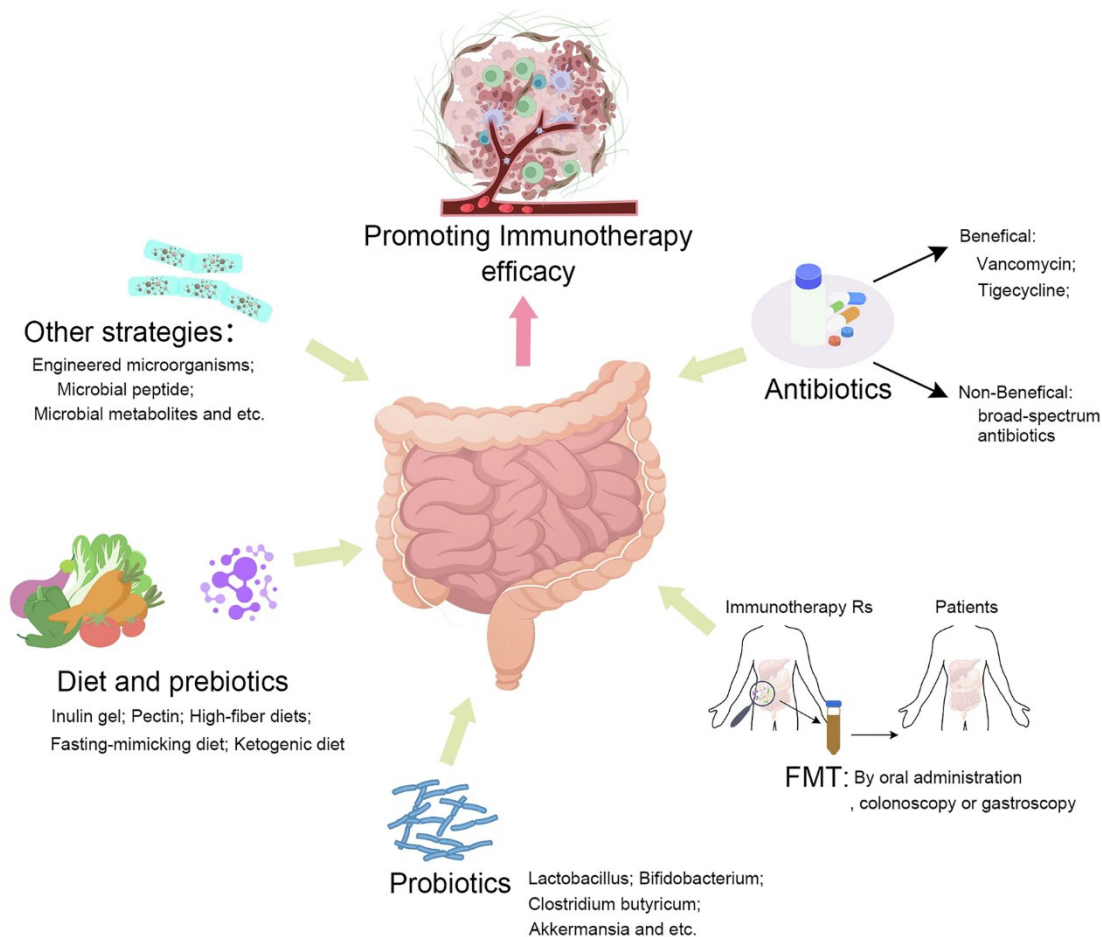


Figure 28 : Stratégies thérapeutiques combinant des interventions sur le microbiote intestinal et l'immunothérapie (164).

3.1. La transplantation de microbiote fécal

La TMF est une stratégie très prometteuse pour moduler le microbiote intestinal et améliorer l'efficacité de l'immunothérapie dans le traitement du cancer. Des études précliniques ont d'abord démontré que la TMF de souris ou d'humains répondeurs pouvait restaurer le contrôle de la croissance tumorale et potentialiser la réponse aux ICI chez des receveurs non-répondeurs ou exempts de germes. Plus récemment, ce sont des essais cliniques de phase I qui ont apporté des preuves de cette efficacité chez l'humain (138,165).

De plus, deux études cliniques de phase I pionnières, menées par Baruch *et al.* (166) et Davar *et al.* (167), ont exploré l'utilisation de la TMF chez des patients atteints de mélanome métastatique réfractaire aux anti-PD1.

L'étude de Baruch *et al.* (166) a inclus 10 patients ayant reçu une TMF de deux donneurs différents qui avaient obtenu une réponse complète et durable à un anti-PD1. Après une phase d'appauvrissement du microbiote par antibiotiques, les receveurs ont reçu la TMF par colonoscopie et capsules orales, en même temps qu'une réintroduction du nivolumab²². Trois patients sur dix (dont un patient ayant eu une réponse complète et deux une réponse partielle) ont montré des réponses cliniques et une survie sans progression à 6 mois. Ces réponses étaient associées à des changements favorables dans les infiltrats de cellules immunitaires et les profils d'expression génique dans la lamina propria intestinale²³ et le microenvironnement tumoral.

L'étude de Davar *et al.* (167) a également montré un bénéfice clinique chez 6 patients sur 15 (3 réponses partielles et 3 survies sans progression à plus de 12 mois) atteints de mélanome réfractaire au pembrolizumab après TMF d'un donneur répondeur. La TMF a entraîné des modifications du métabolome et des niveaux de cytokines sériques chez les répondeurs. Ces résultats ont apporté un soutien à la notion de manipulation du microbiote intestinal afin de contrer la résistance à l'immunothérapie anti-PD1. Il est intéressant de souligner que ces essais ont rapporté un taux de réponse objectif de 20

²² Anti-PD1.

²³ Couche de tissu conjonctif lâche sous l'épithélium intestinal, riche en vaisseaux et cellules immunitaires.

à 30%, un résultat supérieur à celui généralement observé dans le contexte de réponses tardives aux traitements antérieurs par ICI ou lors d'une réadministration d'ICI seul.

De même, l'essai de phase I MIMic a étudié la TMF de donneurs sains chez 20 patients atteints de mélanome avancé non traités auparavant par ICI. 65% des patients ont eu une réponse objective, dont 20% des réponses complètes, ce qui est plus élevé que les 45% décrits dans les essais historiques (168).

Dans les tumeurs malignes gastro-intestinales métastatiques, une étude de Kim *et al.* (169) incluant 13 patients atteints de cancers solides avancés réfractaires aux anti-PD1 a montré qu'un patient atteint de HCC a obtenu une réponse partielle et cinq patients (un HCC et quatre carcinomes épidermoïdes œsophagiens) ont présenté une maladie stable après TMF de donneurs répondeurs combinée à la nivolumab (169).

Une étude en cours (NCT04758507) évalue la TMF avec pembrolizumab²⁴ + axitinib²⁵ dans le RCC métastatique, avec des résultats préliminaires montrant un PFS à 1 an de 66,7% dans le bras TMF contre 35% dans le bras contrôle (170).

3.2. Les interventions diététiques

Comme il a déjà été abordé dans la partie 1, le régime alimentaire est un facteur puissant qui peut modifier rapidement et de manière reproductible la composition et l'activité du microbiote intestinal humain et il a été également vu que la composition du microbiote intestinal avant l'instauration d'une immunothérapie peut impacter significativement l'efficacité du traitement. Grâce à ces deux constats, il est possible d'utiliser l'alimentation comme un levier pour améliorer l'activité des immunothérapies (129,132).

Plusieurs études observationnelles ont mis en évidence un lien entre l'alimentation et la réponse aux ICI (164). Un apport suffisant en fibres alimentaires, par exemple, est associé à une amélioration de la PFS chez les patients atteints de mélanome sous ICI.

²⁴ Anti-PD1.

²⁵ Inhibiteur de tyrosine kinase.

Par ailleurs, l'adhésion à un régime méditerranéen a également été corrélée à de meilleurs résultats cliniques chez ces patients. Certains régimes spécifiques, comme le régime cétogène ou la restriction calorique, ont démontré chez la souris leur capacité à renforcer l'action des ICI. En particulier, l'administration de 3-hydroxybutyrate, un corps cétonique, permet de restaurer l'efficacité des ICI dans des contextes d'échec thérapeutique, en inhibant l'expression de PD-L1 sur les cellules myéloïdes et en favorisant l'expansion des lymphocytes T (171,172).

La fermentation des fibres alimentaires par les bactéries intestinales produit des AGCC. Ils sont essentiels pour la santé de l'épithélium intestinal, la fonction immunitaire et ont démontré des effets antitumoraux (141). Plus spécifiquement, le butyrate peut renforcer les fonctions effectrices des lymphocytes T CD8+ en inhibant l'activité de l'histone désacétylase et va favoriser la différenciation des Treg. De plus, le butyrate peut améliorer la mémoire des lymphocytes T CD8+ par un découplage du cycle de l'acide tricarboxylique de la glycolyse et la promotion de l'oxydation des acides gras. Un autre AGCC, le pentanoate, produit par *Megasphaera massiliensis*, a induit la production d'IFN- γ et TNF- α dans les lymphocytes T CD8+ *in vitro* et a renforcé l'activité antitumorale des cellules T spécifiques de l'antigène chez la souris (128).

3.3. Les biothérapies ciblées

Plusieurs souches spécifiques sont à l'étude. Les espèces de *Bifidobacterium*, telles que *B. pseudolongum*, *B. longum*, *B. breve*, *B. adolescentis*, ont été associées à une amélioration de la réponse aux ICI, en restaurant l'efficacité anti-tumorale des anti-PDL1 par l'amélioration de la maturation des DC et l'augmentation des lymphocytes T CD8+ dans le microenvironnement tumoral. Le probiotique EDP1503 (à base de *Bifidobacterium*) est testé en phase 1 (NCT03775850) en combinaison avec le pembrolizumab pour les tumeurs solides avancées, montrant un profil de sécurité favorable et une augmentation du rapport CD8+/Treg (164).

Clostridium butyricum (CBM588) a été évalué dans des essais cliniques de phase 1 chez des patients atteints de carcinome à cellules rénales métastatique recevant des ICI, montrant une augmentation significative de la PFS et une tendance à améliorer l'ORR (173).

Les espèces d'*Enterococcus* (*E. hirae*, *E. faecium*, *E. gallinarum*) ont été associées à une meilleure réponse aux ICI. Le MRx0518 (capsule d'*Enterococcus gallinarum*) est à l'étude en phase I/II (NCT03637803) en combinaison avec le pembrolizumab ou l'avelumab pour divers cancers (173).

3.4. Les bactéries modifiées génétiquement

Des avancées en ingénierie permettent de modifier les bactéries pour cibler les tumeurs et délivrer des agents thérapeutiques ou stimuler le système immunitaire. Des souches d'*Escherichia coli* ont été modifiées pour produire de la L-arginine, améliorant l'infiltration des cellules T intratumorales. Un exemple est le SYN1891, un agoniste dual de l'immunité innée dérivé d'*E. coli*, testé en essai clinique de phase 1 seul ou en combinaison avec l'atézolizumab pour les tumeurs solides avancées (128,173).

3.5. Les antibiotiques

Il a déjà été vu l'effet néfaste des antibiotiques sur le microbiote intestinal entraînant une dysbiose. Plusieurs études ont montré qu'une exposition aux antibiotiques, particulièrement à large spectre, avant ou pendant le traitement par ICI, est associée à une efficacité diminuée, à des taux de réponse inférieurs et à une PFS et une OS plus courtes chez les patients atteints de divers cancers, tels que le mélanome, le RCC, le NSCLC et le carcinome urothélial (153). Malgré leurs effets majoritairement négatifs sur l'efficacité des ICI, certains antibiotiques ou contextes d'utilisation peuvent présenter des avantages. Par exemple, avant une TMF, des antibiotiques à large spectre peuvent être administrés, notamment la vancomycine et la néomycine, créant ainsi un environnement propice à l'implantation du microbiote du donneur sain (174). La vancomycine, en ciblant les bactéries gram-positives, a démontré sa capacité à promouvoir la migration des lymphocytes NK et la production d'IFN- γ , inhibant la croissance du HCC primaire et métastatique chez les souris. Des essais cliniques sont en cours pour évaluer l'efficacité de la vancomycine en association avec les ICI pour le HCC. La tigécycline a également montré des effets synergiques avec les inhibiteurs de B-cell lymphoma-2, suggérant des applications thérapeutiques potentielles dans le lymphome diffus à grandes cellules B (164).

3.6. MaaT Pharma

MaaT Pharma est une entreprise biopharmaceutique française pionnière dans le développement de médicaments basés sur le microbiote intestinal (175). Fondée en 2014 et basée à Lyon, en France, elle se spécialise dans la restauration et la modulation du microbiote intestinal pour améliorer l'efficacité des traitements anticancéreux, en particulier l'immunothérapie.

Elle s'appuie sur une approche unique basée sur l'utilisation de microbiotes à écosystème complet, appelés MET (« Microbiome Ecosystem Therapies » ou Thérapies basées sur l'écosystème microbien), pour développer des thérapies ciblées.

La société a mis au point une plateforme GutPrint® qui utilise l'intelligence artificielle (IA) pour identifier, concevoir, contrôler la fabrication et valider chaque candidat-médicament MET, spécifique à une indication. Cette plateforme s'appuie sur des données métagénomiques et biologiques provenant de donneurs sains, d'études cliniques et de grandes bases de données. Elle permet de caractériser les réseaux microbiens fonctionnels afin d'adresser spécifiquement chaque indication médicale et de concevoir des traitements personnalisés pour améliorer les résultats cliniques chez les patients. MaaT Pharma exploite deux approches principales pour ses thérapies : la restauration du microbiote en hémato-oncologie et la restauration et modulation du microbiote en immuno-oncologie (175).

3.6.1. Les thérapies MET-N

Elles sont conçues pour restaurer la symbiose hôte/microbiome chez les patients présentant une dysbiose sévère, souvent induite par d'autres traitements. Ce sont des thérapies issues du donneur. Ils contiennent le Butycore™, un groupe de bactéries productrices d'acides gras à chaîne courte, connues pour leurs propriétés anti-inflammatoires.

Le XERVYTEG® ou MaaT013 est développé pour le traitement de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte, en particulier la forme gastro-intestinale résistante aux corticostéroïdes (traitement standard de première ligne) et au ruxolitinib (traitement de deuxième ligne). La maladie du greffon contre l'hôte (aGvH) est une complication fréquente et grave des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, où les

cellules greffées attaquent l'hôte. C'est une thérapie à écosystème complet dérivée de donneurs sains, standardisée, à haute richesse et haute diversité bactériennes. Il s'agit d'une thérapie à densité maximale visant une implantation rapide d'espèces bénéfiques dans les situations d'urgence. La perte de diversité du microbiote intestinal, souvent causée par les chimiothérapies et antibiothérapies intensives avant la greffe, est associée à un risque accru d'aGvH et à des taux de survie plus faibles. MaaT013 vise à restaurer cette diversité et les fonctions physiologiques d'un microbiote sain. Elle a été évaluée dans une étude clinique pivotale de phase 3, ARES²⁶ (NCT04769895) et a montré un taux de survie globale à un an de 54 %. Le produit a d'ailleurs obtenu la désignation de médicament orphelin auprès de la FDA et de l'EMA depuis 2018. A ce jour, plus de 150 patients issues de son programme d'accès compassionnel ont été traités avec MaaT013 et montrent à 18 mois un avantage net de la survie globale dans l'aGvH. Ce programme a obtenu des autorisations dans 10 pays, y compris les États-Unis sous la surveillance de la FDA depuis décembre 2024. Le 02 juin 2025, MaaT Pharma a déposé sa demande de mise sur le marché auprès de l'EMA pour l'indication de l'aGvH. Une autre étude, PICASSO (NCT04988841), a été réalisée dans le traitement du mélanome métastatique avec l'ipilimumab et le nivolumab (176).

La deuxième thérapie est MaaT033, conçue pour améliorer la survie des patients recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH). Cette procédure peut être salvatrice pour les patients atteints de cancer du sang, mais elle est associée à des complications graves comme des infections, l'aGvH ou la neutropénie, qui contribuent à une mortalité significative. Le mode d'action supposé du MaaT033 est immunomodulateur. Il va restaurer la richesse et la diversité microbiennes, la production d'AGCC immunomodulateurs et la barrière intestinale pour prévenir les infections, y compris celles liées aux bactéries multi-résistantes. Elle est actuellement en essai clinique de Phase 2b (PHOEBUS), qui est le plus grand essai contrôlé randomisé évaluant une thérapie à base de microbiote en oncologie (NCT05762211). L'objectif est d'améliorer la survie globale à 12 mois chez les patients

²⁶ Chez des patients atteints de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte à composante gastro-intestinale et résistants aux stéroïdes et au ruxolitinib.

atteints de cancer du sang ayant reçu une allo-GCSH. Le deuxième comité de surveillance et de suivi (« Data Safety Monitoring Board ») de l'étude PHOEBUS a donné un résultat positif le 07 octobre 2025. Cette thérapie a le statut de médicament orphelin de la part de l'EMA. MaaT Pharma explore également le potentiel de MaaT033 pour ralentir la progression de la sclérose latérale amyotrophique. Une étude pilote ouverte de Phase 1b (IASO) s'est terminée en France pour évaluer la sécurité, la tolérance et l'évolution de la composition du microbiote intestinal dans cette indication (NCT05889572) et il s'est avéré que l'étude a atteint son critère d'évaluation principal. Une troisième indication est évaluée pour améliorer l'effet des ICI notamment le cémplimab dans le CPNPC grâce à l'étude IMMUNOLIFE2 (NCT07001618) (176).

3.6.2. Les thérapies MET-C

Les produits MET-C sont développés pour moduler l'immunité des patients atteints de tumeurs solides recevant des ICI. Ces thérapies sont conçues de manière rationnelle à partir d'analyses de données métagénomiques et biologiques via des algorithmes d'IA et sont produites par une technologie de co-culture à grande échelle. Cette technologie permet de répliquer et d'exploiter la richesse et la diversité d'écosystèmes microbiens natifs, tout en concevant précisément l'écosystème pour chaque indication.

MaaT034 vise à optimiser les traitements par ICI dans les principales indications oncologiques et à devenir une thérapie (néo)-adjuvante aux ICI. Les ICI sont efficaces contre les tumeurs solides, mais il a déjà été vu qu'un nombre important de patients peuvent ne pas être répondeurs selon l'indication. C'est un produit de co-culture "first-in-class", innovant, indépendant des donneurs et doté d'un écosystème complet. Son objectif est d'optimiser les fonctions du microbiome intestinal avant et pendant l'immunothérapie pour améliorer le taux de réponse aux ICI et la survie des patients. MaaT034 est actuellement en développement préclinique (176).

La dernière thérapie en développement est MaaT03X qui est conçue pour améliorer la réponse aux ICI dans le cadre du traitement de tumeurs solides non encore rendue publique. C'est une thérapie issue de microbiote à écosystème complet super-compétent développée par co-culture et adaptée à des indications spécifiques, produite sur-mesure via IA (Tableau 5) (176).

Tableau 5 : Différences entre les MET-C et les MET-N (créé sur Word).

	MET-N	MET-C
Origine	Issues directement de donneurs standardisés.	Conçues de manière rationnelle à partir de données cliniques ; produites via co-culture industrielle.
Objectif principal	Restaurer la symbiose microbiome/hôte chez des patients présentant une dysbiose sévère (souvent d'origine iatrogène).	Moduler l'immunité des patients atteints de tumeurs solides traités par ICI.
Processus de production	Sélection rigoureuse de donneurs, standardisation, conservation de la richesse et diversité microbienne, ainsi que des souches Butycore™ anti-inflammatoires.	Technologie brevetée de co-culture permettant de reproduire un écosystème à grande échelle, tout en concevant précisément la composition microbienne adaptée à l'indication.
Données utilisées pour la conception	Basées sur la biodiversité native des donneurs.	Intégration de données métagénomiques et biologiques cliniques, traitées par algorithmes d'IA.

Dans le future, MaaT Pharma ambitionne de consolider sa position de pionnier en explorant de nouvelles applications thérapeutiques du microbiote au-delà de l'oncologie, tout en approfondissant la compréhension des interactions hôte-microbiome. L'intégration de l'IA, couplée à des données cliniques et métagénomiques de plus en plus robustes, ouvre la voie à une personnalisation accrue des traitements et à une optimisation de leur efficacité. Ces orientations stratégiques témoignent de la volonté de l'entreprise de contribuer à l'émergence d'une médecine de précision fondée sur le microbiote, susceptible de transformer durablement les thérapies actuelles et d'améliorer la qualité de vie des patients.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le microbiote digestif, longtemps considéré comme un simple ensemble de microorganismes commensaux, est aujourd'hui reconnu comme un acteur essentiel de la santé humaine. L'étude de sa composition, de ses fonctions et de ses interactions avec l'hôte a profondément transformé la compréhension de nombreux processus physiologiques et pathologiques. Cette thèse s'inscrit dans ce contexte d'essor scientifique et médical, où la modulation du microbiote intestinal est apparue comme une approche thérapeutique prometteuse pour prévenir ou traiter diverses maladies.

Cette thèse a permis de mettre en évidence la richesse et la diversité du microbiote digestif, sa dynamique au cours de la vie et son rôle central dans la régulation de l'immunité, du métabolisme et du système nerveux. Elle a également montré comment son déséquilibre pouvait contribuer à l'apparition de pathologies variées, allant des maladies intestinales aux troubles neurodégénératifs, en passant par les cancers. L'étude a aussi abordé les différentes stratégies de modulation du microbiote, qu'il s'agisse des prébiotiques, probiotiques, symbiotiques, postbiotiques, transplantations fécales ou produits biothérapeutiques (non) vivants. Ces approches, soutenues par une évolution récente du cadre réglementaire, traduisent la reconnaissance croissante du microbiote comme levier thérapeutique à part entière.

Cette réflexion a trouvé son point de départ dans la rédaction de l'article « *To be or not to be manipulated by our bacteria?* », publié en décembre 2024 dans le journal *De Remediis* (Annexe 2), auquel j'ai participé. Ce travail introductif a permis d'amorcer une réflexion plus large sur le rôle du microbiote intestinal dans la santé humaine et sur les enjeux scientifiques et réglementaires associés à son utilisation thérapeutique.

Enfin, bien que le microbiote digestif occupe aujourd'hui une place centrale dans la recherche, il ne représente qu'une partie du microbiote humain. D'autres microbiotes, tels que ceux de la peau, du poumon, du vagin ou de la bouche, font l'objet d'un intérêt croissant. Chacun d'eux entretient des interactions complexes avec son environnement et influence des pathologies spécifiques. Néanmoins, aucun de ces écosystèmes n'a encore donné lieu à des découvertes ou à des applications thérapeutiques aussi marquantes que celles associées au microbiote intestinal. L'exploration de ces autres microbiotes constituera sans doute une étape essentielle vers une approche systémique de la santé humaine, où le maintien de l'équilibre du microbiote global deviendra un véritable indicateur de prévention et de bien-être.

BIBLIOGRAPHIE

1. Inserm. Microbiote intestinal (flore intestinale) [Internet]. Paris: Inserm [cité 1 nov 2024]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>.
2. Anand N, Gorantla VR, Chidambaram SB. The Role of Gut Dysbiosis in the Pathophysiology of Neuropsychiatric Disorders. *Cells*. 23 déc 2022;12(1):54.
3. Peh A, O'Donnell JA, Broughton BRS, Marques FZ. Gut Microbiota and Their Metabolites in Stroke: A Double-Edged Sword. *Stroke*. mai 2022;53(5):1788-801.
4. Larousse É. Définitions : bactérie [Internet]. Paris: Éditions Larousse; [cité 29 mars 2025]. Disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/bact%C3%A9rie/7392>.
5. Cassard AM, Thomas M. Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé [Internet]. Grenoble: Encyclopédie de l'environnement. 2017 [cité 18 mars 2025]. Disponible sur : <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/les-microbiotes-humains-des-allies-pour-notre-sante/>.
6. Matera M. *Bifidobacteria, Lactobacilli...* when, how and why to use them. *Global Pediatrics*. 1 juin 2024;8:100139.
7. Dixit K, Chaudhari D, Dhotre D, Shouche Y, Saroj S. Restoration of dysbiotic human gut microbiome for homeostasis. *Life Sci*. 1 août 2021;278:119622.
8. MAUCOURT B. Comment nommer une bactérie ? [Internet]. Sous le microscope. [cité 30 juin 2025]. Disponible sur : <https://souslemicroscope.com/comment-nommer-une-bacterie/>.
9. Bush L. Présentation des bactéries - Infections [Internet]. Rahway: Manuels MSD; [cité 29 mars 2025]. Disponible sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/infections-bactériennes-présentation/présentation-des-bactéries>.
10. Larousse É. Définitions : virus [Internet]. Paris: Éditions Larousse; [cité 29 mars 2025]. Disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/virus/82157>.
11. Joos R, Boucher K, Lavelle A, Arumugam M, Blaser MJ, Claesson MJ, et al. Examining the healthy human microbiome concept. *Nat Rev Microbiol*. 2025;23(3):192-205.
12. Padilla Sanchez V. Structural Modeling of Biological Entities, Such as Viruses, At Atomic Resolution. *IJARES*. 21 déc 2023;4(2):2.
13. Sciuto M, Catanzaro R. Composition of gut microbiota and its correlations with neurological, intestinal, cardiovascular and metabolic diseases. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 7 déc 2023;70(4):259-71.

14. Larousse É. Définitions : champignon [Internet]. Paris: Éditions Larousse; [cité 30 mars 2025]. Disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/champignon/14572>.
15. Zhu W, Chi J, Zhang Y, Wu D, Xia X, Liao X, et al. Global hotspots and trends in gut mycological research: a visual analytics and bibliometric approach. *Front Immunol.* 2 oct 2024;15:1457913.
16. Larousse É. Archée [Internet]. Paris: Éditions Larousse; [cité 30 mars 2025]. Disponible sur : <https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/arch%C3%A9e/187893>.
17. Larousse É. Parasite [Internet]. Paris: Éditions Larousse; [cité 30 mars 2025]. Disponible sur : <https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/parasite/76859>.
18. Vellingiri B, Aishwarya SY, Benita Jancy S, Sriram Abhishek G, Winster Suresh Babu H, Vijayakumar P, et al. An anxious relationship between Autism Spectrum Disorder and Gut Microbiota: A tangled chemistry? *J Clin Neurosci.* mai 2022;99:169-89.
19. Wegierska AE, Charitos IA, Topi S, Potenza MA, Montagnani M, Santacroce L. The Connection Between Physical Exercise and Gut Microbiota: Implications for Competitive Sports Athletes. *Sports Med.* oct 2022;52(10):2355-69.
20. Mallick R, Basak S, Das RK, Banerjee A, Paul S, Pathak S, et al. Roles of the gut microbiota in human neurodevelopment and adult brain disorders. *Front Neurosci.* 2024;18:1446700.
21. Philip Mani A, Balasubramanian B, Mali LA, Joseph KS, Meyyazhagan A, Pappuswamy M, et al. The Role of the Gut Microbiota in Neurodegenerative Diseases. *Microbiol Res.* juin 2024;15(2):489-507.
22. Njotto LL, Simin J, Fornes R, Odsbu I, Mussche I, Callens S, et al. Maternal and Early-Life Exposure to Antibiotics and the Risk of Autism and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Childhood: a Swedish Population-Based Cohort Study. *Drug Saf.* mai 2023;46(5):467-78.
23. Bano N, Khan S, Ahamad S, Kanshana JS, Dar NJ, Khan S, et al. Microglia and gut microbiota: A double-edged sword in Alzheimer's disease. *ARR.* nov 2024;101:102515.
24. Souza PBD, De Araujo Borba L, Castro De Jesus L, Valverde AP, Gil-Mohapel J, Rodrigues ALS. Major Depressive Disorder and Gut Microbiota: Role of Physical Exercise. *IJMS.* 28 nov 2023;24(23):16870.
25. Palepu MSK, Dandekar MP. Remodeling of microbiota gut-brain axis using psychobiotics in depression. *Eur J Pharmacol.* 15 sept 2022;931:175171.
26. Honarpisheh P, Bryan RM, McCullough LD. Aging Microbiota-Gut-Brain Axis in Stroke Risk and Outcome. *Circ Res.* 15 avr 2022;130(8):1112-44.

27. Ullah H, Tovchiga O, Daglia M, Khan H. Modulating Gut Microbiota: An Emerging Approach in the Prevention and Treatment of Multiple Sclerosis. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(11):1966-83.
28. Damiani F, Cornuti S, Tognini P. The gut-brain connection: Exploring the influence of the gut microbiota on neuroplasticity and neurodevelopmental disorders. *Neuropharmacology*. juin 2023;231:109491.
29. Fondation pour la Recherche Médicale. Tout savoir sur le microbiote intestinal [Internet]. Paris: FRM [cité 29 oct 2024]. Disponible sur : <https://www.frm.org/fr/maladies/recherches-autres-maladies/microbiote-intestinal/focus-microbiote-intestinal>.
30. Sharma G, Biswas SS, Mishra J, Navik U, Kandimalla R, Reddy PH, et al. Gut microbiota dysbiosis and Huntington's disease: Exploring the gut-brain axis and novel microbiota-based interventions. *Life Sci*. sept 2023;328:121882.
31. Yang S, Qiao J, Zhang M, Kwok LY, Matijašić BB, Zhang H, et al. Prevention and treatment of antibiotics-associated adverse effects through the use of probiotics: A review. *J Adv Res*. 4 juin 2024;S2090-1232(24)00230-3.
32. Karakan T, Ozkul C, Küpeli Akkol E, Bilici S, Sobarzo-Sánchez E, Capasso R. Gut-Brain-Microbiota Axis: Antibiotics and Functional Gastrointestinal Disorders. *Nutrients*. 27 janv 2021;13(2):389.
33. Uceda S, Echeverry-Alzate V, Reiriz-Rojas M, Martínez-Miguel E, Pérez-Curiel A, Gómez-Senent S, et al. Gut Microbial Metabolome and Dysbiosis in Neurodegenerative Diseases: Psychobiotics and Fecal Microbiota Transplantation as a Therapeutic Approach-A Comprehensive Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 27 août 2023;24(17):13294.
34. Ratsika A, Codagnone MC, O'Mahony S, Stanton C, Cryan JF. Priming for Life: Early Life Nutrition and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Nutrients*. 28 janv 2021;13(2):423.
35. Pan Y, Bu T, Deng X, Jia J, Yuan G. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus: a focus on the gut-brain axis. *Endocrine*. 16 janv 2024;84(1):1-15.
36. Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, Ng CX, Chan HH, Yeow SH, et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 16 févr 2024;9(1):37.
37. Richards EM, Li J, Stevens BR, Pepine CJ, Raizada MK. Gut Microbiome and Neuroinflammation in Hypertension. *CircRes*. 4 févr 2022;130(3):401-17.
38. Mhanna A, Martini N, Hmaydoosh G, Hamwi G, Jarjanazi M, Zaifah G, et al. The correlation between gut microbiota and both neurotransmitters and mental disorders: A narrative review. *Medicine*. 2 févr 2024;103(5):e37114.
39. Académie Nationale de Médecine. Dysbiose intestinale [Internet]. Paris: Académie Nationale de Médecine; [cité 2 mai 2025]. Disponible sur :

<https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=dysbiose%2C%C2%A0%20microbiote>.

40. Mitchell E. Clostridioides difficile: An Introduction [Internet]. EOSCU; 2023 [cité 23 juin 2025]. Disponible sur : <https://blog.eoscu.com/blog/clostridium-difficile-an-introduction>.
41. Barbut F, Mostaghat I, Ehmig M, Roukoz-Diab Y, Couturier J. Laboratory diagnosis of Clostridioides difficile infection: past, present and future. Anaerobe. juin 2025;93:102974.
42. Wang J, Ma Q, Tian S. Against Clostridioides difficile Infection: An Update on Vaccine Development. Toxins (Basel). 1 mai 2025;17(5):222.
43. Di Bella S, Sanson G, Monticelli J, Zerbato V, Principe L, Giuffrè M, et al. Clostridioides difficile infection: history, epidemiology, risk factors, prevention, clinical manifestations, treatment, and future options. Clin Microbiol Rev. 13 juin 2024;37(2):e0013523.
44. Maillet M. Infections à Clostridioides difficile [Internet]. DU thérapeutiques anti-infectieuses; 2025 [cité 12 févr 2025]. Disponible sur : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/grenoble/m-maillet-infections-a-c-difficile-du-tai-grenoble-2024-2025.pdf>.
45. Barbut F. Infections à Clostridioides (clostridium) difficile : épidémiologie, diagnostic, traitement, prévention [Internet]. Touques: CPIAS Normandie; 2024 [cité 21 nov 2024]. Disponible sur : https://www.cpias-normandie.org/media-files/44210/1-fbarbut_touques.pdf.
46. Dai CL, Liu F, Iqbal K, Gong CX. Gut Microbiota and Immunotherapy for Alzheimer's Disease. IJMS. 3 déc 2022;23(23):15230.
47. Observatoire National des MICI. Les MICI, c'est quoi? [Internet]. Paris: Observatoire National des MICI; [cité 14 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.observatoire-crohn-rch.fr/les-mici/les-mici-cest-quoi/>.
48. McDowell C, Farooq U, Haseeb M. Inflammatory Bowel Disease [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cité 9 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470312/>.
49. Nohesara S, Abdolmaleky HM, Thiagalingam S, Zhou JR. Gut microbiota defined epigenomes of Alzheimer's and Parkinson's diseases reveal novel targets for therapy. Epigenomics. janv 2024;16(1):57-77.
50. Stopińska K, Radziwoń-Zaleska M, Domitrz I. The Microbiota-Gut-Brain Axis as a Key to Neuropsychiatric Disorders: A Mini Review. J Clin Med. 10 oct 2021;10(20):4640.
51. Lorente-Picón M, Laguna A. New Avenues for Parkinson's Disease Therapeutics: Disease-Modifying Strategies Based on the Gut Microbiota. Biomolecules. 15 mars 2021;11(3):433.

52. Inserm. Maladie de Parkinson [Internet]. Paris: Inserm; [cité 11 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/parkinson-maladie/>.
53. Barrio C, Arias-Sánchez S, Martín-Monzón I. The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. mars 2022;137:105640.
54. Inserm. Troubles anxieux [Internet]. Paris: Inserm. [cité 21 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/troubles-anxieux/>.
55. Kopera AF, Khiew YC, Amer Alsamman M, Mattar MC, Olsen RS, Doman DB. Depression and the Aberrant Intestinal Microbiome. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. janv 2024;20(1):30-40.
56. Kartjito MS, Yosia M, Wasito E, Soloan G, Agussalim AF, Basrowi RW. Defining the Relationship of Gut Microbiota, Immunity, and Cognition in Early Life—A Narrative Review. *Nutrients*. 6 juin 2023;15(12):2642.
57. Organisation mondiale de la Santé. Principaux repères sur la dépression [Internet]. Genève: OMS; [cité 17 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
58. Organisation mondiale de la Santé. Cancer [Internet]. Genève: OMS; [cité 24 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/health-topics/cancer>.
59. CORDIS | European Commission. Gut OncoMicrobiome Signatures (GOMS) associated with cancer incidence, prognosis and prediction of treatment response [Internet]. Bruxelles: Commission européenne; [cité 27 mai 2025]. Disponible sur : <https://cordis.europa.eu/project/id/825410/reporting>.
60. Ameli. Cancers du côlon et du rectum et leurs facteurs de risque [Internet]. Paris: Assurance Maladie; [cité 24 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-colorectal/comprendre-cancer-colorectal>.
61. Brennan CA, Garrett WS. *Fusobacterium nucleatum* — symbiont, opportunist and oncobacterium. *Nat Rev Microbiol*. mars 2019;17(3):156-66.
62. Deluce J, Maleki Vareki S, Fernandes R. The role of gut microbiome in immune modulation in metastatic renal cell carcinoma. *Ther Adv Med Oncol*. 1 janv 2022;14:17588359221122714.
63. Liu YH, Chen J, Chen X, Liu H. Factors of faecal microbiota transplantation applied to cancer management. *J Drug Target*. déc 2024;32(2):101-14.
64. Sung JJY, Wong SH. What is unknown in using microbiota as a therapeutic? *J Gastroenterol Hepatol*. janv 2022;37(1):39-44.
65. Zhang L, Zhan H, Xu W, Yan S, Ng SC. The role of gut mycobiome in health and diseases. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211047130.

66. Zeng R, Gou H, Lau HCH, Yu J. Stomach microbiota in gastric cancer development and clinical implications. *Gut*. 17 juin 2024;73(12):e332815.
67. MSD Manuals. Cancer de l'estomac [Internet]. Kenilworth: MSD Manuals; [cité 24 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/tumeurs-du-tractus-gastro-intestinal/cancer-de-l-estomac>.
68. Neagoe CXR, Ionică M, Neagoe OC, Trifa AP. The Influence of Microbiota on Breast Cancer: A Review. *Cancers (Basel)*. 13 oct 2024;16(20):3468.
69. Mir R, Albarqi SA, Albalawi W, Alatwi HE, Alatawy M, Bedaiwi RI, et al. Emerging Role of Gut Microbiota in Breast Cancer Development and Its Implications in Treatment. *Metabolites*. 5 déc 2024;14(12):683.
70. Europa Donna. Les différents types de cancer du sein [Internet]. Paris: Europa Donna; [cité 25 mars 2025]. Disponible sur : <https://www.europadonna.fr/le-cancer-du-sein/le-cancer-du-sein/differents-types-de-cancer/>.
71. Soldado-Gordillo A, Álvarez-Mercado AI. Epigenetics, Microbiota, and Breast Cancer: A Systematic Review. *Life (Basel)*. 30 mai 2024;14(6):705.
72. Schettini F, Gattazzo F, Nucera S, Rubio Garcia E, López-Aladid R, Morelli L, et al. Navigating the complex relationship between human gut microbiota and breast cancer: Physiopathological, prognostic and therapeutic implications. *Cancer Treat Rev*. nov 2024;130:102816.
73. Guo H. Interactions between the tumor microbiota and breast cancer. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1499203.
74. Organisation mondiale de la Santé. Diabète [Internet]. Genève: OMS; [cité 27 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
75. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Zitoun C, Duchamp A, Bäckhed F, Mithieux G. Microbiota-Produced Succinate Improves Glucose Homeostasis via Intestinal Gluconeogenesis. *Cell Metab*. 12 juill 2016;24(1):151-7.
76. Organisation mondiale de la Santé. Maladies cardiovasculaires [Internet]. Genève: OMS; [cité 28 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/health-topics/cardiovascular-diseases>.
77. Légifrance. Cinquième partie : Produits de santé (Articles L5111-1 à L5542-2) [Internet]. Paris: Légifrance; [cité 29 juill 2025]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006125349/#LEGISCTA000006125349.
78. Légifrance. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires [Internet]. Paris: Légifrance; [cité 29 juill 2025]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000006290521.
79. Klucker MF. Compléments alimentaires. 2025 avr 10; Faculté de Pharmacie de Lyon.

80. Règlement (CE) no 1924/2006 du parlement européen et du conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires: LEGICOM. 1 juin 2007;N° 38(2):93-112.
81. FDA. Dietary Supplements [Internet]. Silver Spring: FDA; 2024 [cité 29 juill 2025]. Dietary Supplements. Disponible sur : <https://www.fda.gov/food/dietary-supplements>.
82. Légifrance. Article L5111-1 - Code de la santé publique [Internet]. Paris: Légifrance; [cité 5 juin 2025]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922.
83. Ministère du travail, de la santé, des solidarités et des familles. Compléments alimentaires [Internet]. Paris: Ministère de la Santé; [cité 13 juin 2025]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/denrees-alimentaires/article/complements-alimentaires>.
84. Al-Habsi N, Al-Khalili M, Haque SA, Elias M, Olqi NA, Al Uraimi T. Health Benefits of Prebiotics, Probiotics, Synbiotics, and Postbiotics. *Nutrients*. 19 nov 2024;16(22):3955.
85. Rodriguez J, Cordaillat-Simmons M, Pot B, Druart C. The regulatory framework for microbiome-based therapies: insights into European regulatory developments. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 28 mars 2025;11(1):53.
86. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. Greffes et don d'organes [Internet]. Paris: Ministère de la Santé; [cité 30 juill 2025]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/greffes-et-don-d-organes>.
87. Directive 2010/45/UE du Parlement européen et du Conseil du 7 juillet 2010 relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation [Internet]. Journal officiel de l'Union européenne; 2010. Disponible sur : <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/53/oj/fra>.
88. Directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins, et modifiant la directive 2001/83/CE [Internet]. Journal officiel de l'Union européenne; 2003. Disponible sur : <http://data.europa.eu/eli/dir/2002/98/oj/fra>.
89. Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains [Internet]. Journal officiel de l'Union européenne; 2004. [cité 30 juill 2025]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2004/23/oj/fra>.
90. Conseil de l'Union européenne. Règlement (UE) 2024/1938 du Parlement européen et du Conseil du 13 juin 2024 concernant les normes de qualité et de sécurité des substances d'origine humaine destinées à une application humaine [Internet].

Journal officiel de l'Union européenne; 2024. [cité 30 nov 2024]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2024/1938/2024-07-17>.

91. Directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement [Internet]. Journal officiel de l'Union européenne; 2001. Disponible sur : <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/18/oj/fra>.

92. Académie Nationale de Pharmacie. Biotique [Internet]. Paris: Académie Nationale de Pharmacie; [cité 30 juill 2025]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Biotique>.

93. Saville SH, Younes JA, Paraskevakos G, Venema K. The prebiotic landscape: history, health and physiological benefits, and regulatory challenges - an IPA perspective part 1. *Benef Microbes*. 13 janv 2025;16(1):1-33.

94. Kumar A, Karamchandani A, Singh S. Topic modeling of neuropsychiatric diseases related to gut microbiota and gut brain axis using artificial intelligence based BERTopic model on PubMed abstracts. *Neurosci Inform*. déc 2024;4(4):100175.

95. Lista S, Munafò A, Caraci F, Imbimbo C, Emanuele E, Minoretti P, et al. Gut microbiota in Alzheimer's disease: Understanding molecular pathways and potential therapeutic perspectives. *Ageing Res Rev*. févr 2025;104:102659.

96. Kumar A, Green KM, Rawat M. A Comprehensive Overview of Postbiotics with a Special Focus on Discovery Techniques and Clinical Applications. *Foods*. 17 sept 2024;13(18):2937.

97. Zhou P, Chen C, Patil S, Dong S. Unveiling the therapeutic symphony of probiotics, prebiotics, and postbiotics in gut-immune harmony. *Front Nutr*. 8 févr 2024;11:1355542.

98. Liang B, Xing D. The Current and Future Perspectives of Postbiotics. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 10 févr 2023;1-18.

99. Gonzales-Luna AJ, Carlson TJ, Garey KW. Review Article: Safety of Live Biotherapeutic Products Used for the Prevention of *Clostridioides difficile* Infection Recurrence. *Clin Infect Dis*. 5 déc 2023;77(Suppl 6):S487-96.

100. Thanush D, Venkatesh MP. Fecal microbiota transplantation: History, procedure and regulatory considerations. *Presse Med*. déc 2023;52(4):104204.

101. Prati D, Caprioli F, Stea L, Berzuini A, Pizzotti D, Petrillo E, et al. A "movement" worth making: why and how Transfusion Services can play a role in Fecal Microbiota Transplant programs. *Blood Transfus*. 2025;23(3):275-82.

102. Prados A. Fecal microbiota transplantation: From clinical trials to market, where are we now? [Internet]. *Gut Microbiota for Health*; 2023 [cité 2 déc 2024]. Disponible sur : <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/fecal-microbiota-transplantation-from-clinical-trials-to-market-where-are-we-now/>.

103. Pitashny M, Kesten I, Shlon D, Hur DB, Bar-Yoseph H. The Future of Microbiome Therapeutics. *Drugs*. févr 2025;85(2):117-25.
104. Nagy GG, Tudlik Z, Gergely L, Kónya J, Orosi P, Rákóczi É, et al. [Reconsidering the technical aspects and quality management background of faecal microbiota transplantation due to the novel coronavirus pandemic]. *Orv Hetil*. 1 nov 2020;161(44):1858-71.
105. Waller KMJ, Leong RW, Paramsothy S. An update on fecal microbiota transplantation for the treatment of gastrointestinal diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. févr 2022;37(2):246-55.
106. Stallhofer J, Steube A, Katzer K, Stallmach A. Microbiota-Based Therapeutics as New Standard-of-Care Treatment for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Visc Med*. avr 2024;40(2):82-91.
107. Baunwall SMD, Terveer EM, Dahlerup JF, Erikstrup C, Arkkila P, Vehreschild MJ, et al. The use of Faecal Microbiota Transplantation (FMT) in Europe: A Europe-wide survey. *The Lancet Regional Health – Europe* [Internet]. 1 oct 2021 [cité 30 nov 2024];9. Disponible sur : [https://www.thelancet.com/journals/lanepc/article/PIIS2666-7762\(21\)00158-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanepc/article/PIIS2666-7762(21)00158-7/fulltext).
108. Pharmabiotic Research Institute. Microbiome-based Medicinal Products [Internet]. Pharmabiotic Research Institute; [cité 25 nov 2024]. Disponible sur : <https://www.pharmabiotic.org/microbiome-based-medicinal-products/>.
109. Cordaillat-Simmons M, Rouanet A, Pot B. Live biotherapeutic products: the importance of a defined regulatory framework. *Exp Mol Med*. sept 2020;52(9):1397-406.
110. Raeisi H, Leeflang J, Hasan S, Woods SL. Bioengineered Probiotics for *Clostridioides difficile* Infection: An Overview of the Challenges and Potential for This New Treatment Approach. *Probiotics Antimicrob Proteins*. avr 2025;17(2):763-80.
111. EMA. Faecal Microbiota Transplantation - EU-IN Horizon Scanning Report [Internet]. juin 2022; [cité 24 juin 2025]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/faecal-microbiota-transplantation-eu-horizon-scanning-report_en.pdf.
112. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 8 déc 2020;25(24):5789.
113. Fondation pour la Recherche Médicale. Leqembi® (Lecanemab) : pourquoi ce médicament contre la maladie d'Alzheimer n'est pas autorisé en Europe [Internet]. Paris: FRM; [cité 24 juin 2025]. Disponible sur : <https://www.frm.org/fr/actualites/maladie-alzheimer-lecanemab-medicament>.
114. Univadis. C'est une première ! L'EMA vient d'accorder une AMM pour le Lecanemab dans la maladie d'Alzheimer précoce [Internet]. Paris: Univadis; [cité 24 juin 2025]. Disponible sur : <https://www.univadis.fr/viewarticle/c-premi%25C3%25A8re-traitement-maladie-dalzheimer-vient-recevoir-2025a10009w1>.

115. Verbeke F, Janssens Y, Wynendaele E, De Spiegeleer B. Faecal microbiota transplantation: a regulatory hurdle? *BMC Gastroenterol.* 28 nov 2017;17(1):128.
116. Hocking L, Ianiro G, Leong RW, Iqbal T, Kao D, Cabling M, et al. Faecal microbiota transplantation for recurrent *C. difficile* infections: challenges and improvement opportunities for clinical practice and healthcare systems. *Aliment Pharmacol Ther.* mars 2023;57(5):549-64.
117. Le Borgne M, Sossou-Echavidre K, Janssen C, Le Borgne M. To be or not to be manipulated by our bacteria? *DRem.* déc 2024;1(1):25-38.
118. Edwards PT, Kashyap PC, Preidis GA. Microbiota on biotics: probiotics, prebiotics, and synbiotics to optimize growth and metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 1 sept 2020;319(3):G382-90.
119. Yadegar A, Bar-Yoseph H, Monaghan TM, Pakpour S, Severino A, Kuijper EJ, et al. Fecal microbiota transplantation: current challenges and future landscapes. *Clin Microbiol Rev.* 13 juin 2024;37(2):e0006022.
120. Novelle MG, Naranjo-Martínez B, López-Cánovas JL, Díaz-Ruiz A. Fecal microbiota transplantation, a tool to transfer healthy longevity. *Ageing Res Rev.* janv 2025;103:102585.
121. Conseil de l'Europe. Pharmacopée Européenne - Médicaments utilisés en phagothérapie (5.31). Onzième édition supplément 11.6. Strasbourg: Conseil de l'Europe; 2024. Disponible sur : <https://www.edqm.eu/documents/52006/277566/Pharmacop%C3%A9e%20europ%C3%A9enne%20-%20M%C3%A9dicaments%20utilis%C3%A9s%20en%20phagoth%C3%A9rapie%20%285.31%29.pdf/436e5011-3ee3-4856-75b0-7d68ab678df4?t=1727863284952>.
122. Toussaint B, Munoz PA, Pirnay JP. Overview and Outlook of Phage Therapy and Phage Biocontrol [Internet]. JRC Publications Repository. 2024 [cité 11 juin 2025]. Disponible sur : <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC135367>.
123. Lynch LE, Lahowitz R, Maresso C, Terwilliger A, Pizzini J, Hebib VM, et al. Present and future of microbiome-targeting therapeutics. *J Clin Invest* [Internet]. 2 juin 2025 [cité 3 juin 2025];135(11). Disponible sur : <https://www.jci.org/articles/view/184323>.
124. Arnold J, Glazier J, Mimee M. Genetic Engineering of Resident Bacteria in the Gut Microbiome. *J Bacteriol.* 205(7):e00127-23.
125. Conseil de l'Union européenne. Règlement (UE) 2024/1938 du Parlement européen et du Conseil du 13 juin 2024 concernant les normes de qualité et de sécurité des substances d'origine humaine destinées à une application humaine et abrogeant les directives 2002/98/CE et 2004/23/CE [Internet]. Journal officiel de l'Union européenne; 13 juin 2024. Disponible sur : <http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj/fra>.

126. ANSM. Nouvelle réglementation européenne sur les substances d'origine humaine (SoHO) [Internet]. Saint-Denis: ANSM; [cité 28 nov 2024]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/nouvelle-reglementation-europeenne-sur-les-substances-dorigine-humaine-soho>.
127. Fondation ARC. Le cancer en chiffres (France et monde) [Internet]. Villejuif: Fondation ARC; [cité 2 juill 2025]. Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/cancer/le-cancer-en-chiffres-france-et-monde>.
128. Bae J, Park K, Kim YM. Commensal Microbiota and Cancer Immunotherapy: Harnessing Commensal Bacteria for Cancer. *Immune Netw.* févr 2022;22(1):e3.
129. Barbosa AM, Gomes-Gonçalves A, Castro AG, Torrado E. Immune System Efficiency in Cancer and the Microbiota Influence. *Pathobiology.* 2021;88(2):170-86.
130. Gholami H, Chmiel JA, Burton JP, Maleki Vareki S. The Role of Microbiota-Derived Vitamins in Immune Homeostasis and Enhancing Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel).* 18 févr 2023;15(4):1300.
131. Cohen I, Ruff WE, Longbrake EE. Influence of immunomodulatory drugs on the gut microbiota. *Transl Res.* 1 juill 2021;233:144-61.
132. Singh RP, Bashir H, Kumar R. Emerging role of microbiota in immunomodulation and cancer immunotherapy. *Semin Cancer Biol.* mai 2021;70:37-52.
133. Ahuja S, Zaheer S. The evolution of cancer immunotherapy: a comprehensive review of its history and current perspectives. *Korean J Clin Oncol.* déc 2024;20(2):51-73.
134. Sang Y, Zheng K, Zhao Y, Liu Y, Zhu S, Xie X, et al. Efficacy and regulatory strategies of gut microbiota in immunotherapy: a narrative review. *Transl Cancer Res.* 30 avr 2024;13(4):2043-63.
135. Denis H, Davoine C, Bermudez E, Grosjean G, Schwager M, Ifrah N, et al. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers. *Bull Cancer.* 1 janv 2019;106(1):37-47.
136. Asokan S, Cullin N, Stein-Thoeringer CK, Elinav E. CAR-T Cell Therapy and the Gut Microbiota. *Cancers (Basel).* 28 janv 2023;15(3):794.
137. Derosa L, Iebba V, Silva CAC, Piccinno G, Wu G, Lordello L, et al. Custom scoring based on ecological topology of gut microbiota associated with cancer immunotherapy outcome. *Cell.* 20 juin 2024;187(13):3373-3389.e16.
138. Lu Y, Yuan X, Wang M, He Z, Li H, Wang J, et al. Gut microbiota influence immunotherapy responses: mechanisms and therapeutic strategies. *J Hematol Oncol.* 29 avr 2022;15(1):47.
139. Ciernikova S, Sevcikova A, Drgona L, Mego M. Modulating the gut microbiota by probiotics, prebiotics, postbiotics, and fecal microbiota transplantation: An emerging

trend in cancer patient care. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. nov 2023;1878(6):188990.

140. Yousefi Y, Baines KJ, Maleki Vareki S. Microbiome bacterial influencers of host immunity and response to immunotherapy. *Cell Reports Medicine*. avr 2024;5(4):101487.

141. Huang R, Yao Y, Tong X, Wang L, Qian W, Lu J, et al. Tracing the evolving dynamics and research hotspots of microbiota and immune microenvironment from the past to the new era. *Microbiol Spectr*. 28 sept 2023;11(5):e0013523.

142. Lin Y, Kong DX, Zhang YN. Does the Microbiota Composition Influence the Efficacy of Colorectal Cancer Immunotherapy? *Front Oncol*. 2022;12:852194.

143. Bibbò S, Ianiro G, Giambò F, Settanni CR, Cammarota G, Gasbarrini A. Role of gut microbiome on immunotherapy efficacy in melanoma. *Hum Vaccines Immunother*. 31 mai 2022;18(3):1926759.

144. Roberto M, Carconi C, Cerreti M, Schipilliti FM, Botticelli A, Mazzuca F, et al. The Challenge of ICIs Resistance in Solid Tumours: Could Microbiota and Its Diversity Be Our Secret Weapon? *Front Immunol* [Internet]. 20 août 2021 [cité 18 janv 2025];12. Disponible sur : <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.704942/full>.

145. Vitorino M, Baptista de Almeida S, Alpuim Costa D, Faria A, Calhau C, Azambuja Braga S. Human Microbiota and Immunotherapy in Breast Cancer - A Review of Recent Developments. *Front Oncol*. 2021;11:815772.

146. Leigh SJ, Lynch CMK, Bird BRH, Griffin BT, Cryan JF, Clarke G. Gut microbiota-drug interactions in cancer pharmacotherapies: implications for efficacy and adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. janv 2022;18(1):5-26.

147. Samei A, Khedri M. Gut Microbiota Modulates the Efficiency of Programmed Cell Death Protein 1 Cancer Immunotherapies. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 6 févr 2022;21(1):1-11.

148. 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.

149. Rezasoltani S, Yadegar A, Asadzadeh Aghdai H, Reza Zali M. Modulatory effects of gut microbiome in cancer immunotherapy: A novel paradigm for blockade of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Medicine*. 2021;10(3):1141-54.

150. Blake SJ, Wolf Y, Boursi B, Lynn DJ. Role of the microbiota in response to and recovery from cancer therapy. *Nat Rev Immunol*. mai 2024;24(5):308-25.

151. Xie J, Liu M, Deng X, Tang Y, Zheng S, Ou X, et al. Gut microbiota reshapes cancer immunotherapy efficacy: Mechanisms and therapeutic strategies. *iMeta*

[Internet]. févr 2024; [cité 11 janv 2025];3(1). Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/imt2.156>.

152. Griffin ME, Espinosa J, Becker JL, Luo JD, Carroll TS, Jha JK, et al. Enterococcus peptidoglycan remodeling promotes checkpoint inhibitor cancer immunotherapy [Internet]. [cité 18 janv 2025]. Disponible sur: <https://www-science-org.docelec.univ-lyon1.fr/doi/10.1126/science.abc9113>.

153. Derosa L, Routy B, Desilets A, Daillère R, Terrisse S, Kroemer G, et al. Microbiota-Centered Interventions: The Next Breakthrough in Immuno-Oncology? *Cancer Discov.* oct 2021;11(10):2396-412.

154. Ren S, Feng L, Liu H, Mao Y, Yu Z. Gut microbiome affects the response to immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Thoracic Cancer.* 2024;15(14):1149-63.

155. Tojjari A, Abushukair H, Saeed A. The Crosstalk between Microbiome and Immunotherapeutics: Myth or Reality. *Cancers.* janv 2022;14(19):4641.

156. Cheng X, Wang J, Gong L, Dong Y, Shou J, Pan H, et al. Composition of the Gut Microbiota Associated with the Response to Immunotherapy in Advanced Cancer Patients: A Chinese Real-World Pilot Study. *J Clin Med.* sept 2022;11(18):5479.

157. Liu W, Li Y, Wu P, Guo X, Xu Y, Jin L, et al. The intratumoral microbiota: a new horizon in cancer immunology. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024;14:1409464.

158. Xu J, Cheng M, Liu J, Cui M, Yin B, Liang J. Research progress on the impact of intratumoral microbiota on the immune microenvironment of malignant tumors and its role in immunotherapy. *Front Immunol.* 2024;15:1389446.

159. Zhang L, Yu L. The role of the microscopic world: Exploring the role and potential of intratumoral microbiota in cancer immunotherapy. *Medicine (Baltimore).* 17 mai 2024;103(20):e38078.

160. Cao Y, Xia H, Tan X, Shi C, Ma Y, Meng D, et al. Intratumoural microbiota: a new frontier in cancer development and therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 10 janv 2024;9:15.

161. Narunsky-Haziza L, Sepich-Poore GD, Livyatan I, Asraf O, Martino C, Nejman D, et al. Pan-cancer analyses reveal cancer-type-specific fungal ecologies and bacteriome interactions. *Cell.* 29 sept 2022;185(20):3789-3806.e17.

162. Dohlman AB, Klug J, Mesko M, Gao IH, Lipkin SM, Shen X, et al. A pan-cancer mycobiome analysis reveals fungal involvement in gastrointestinal and lung tumors. *Cell.* 29 sept 2022;185(20):3807-3822.e12.

163. Gustave Roussy. Programme Clinicobiome [Internet]. Villejuif: Gustave Roussy; [cité 1 août 2025]. Disponible sur : <https://www.gustaveroussy.fr/fr/clinicobiome>.

164. Lei W, Zhou K, Lei Y, Li Q, Zhu H. Gut microbiota shapes cancer immunotherapy responses. *npj Biofilms Microbiomes.* 25 juill 2025;11(1):143.

165. Meng Y, Sun J, Zhang G. A viable remedy for overcoming resistance to anti-PD-1 immunotherapy: Fecal microbiota transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol*. août 2024;200:104403.
166. Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, Ortenberg R, Lahat A, Katz L, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science*. 5 févr 2021;371(6529):602-9.
167. Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA, Rodrigues RR, Chauvin JM, Morrison RM, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science*. 5 févr 2021;371(6529):595-602.
168. Dean NJ, d'Arienzo PD, Ibraheim H, Lee KA, Olsson-Brown AC, Pinato DJ, et al. The role of the gut microbiome in regulating the response to immune checkpoint inhibitor therapy. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 1 sept 2024;72:101944.
169. Kim Y, Kim G, Kim S, Cho B, Kim SY, Do EJ, et al. Fecal microbiota transplantation improves anti-PD-1 inhibitor efficacy in unresectable or metastatic solid cancers refractory to anti-PD-1 inhibitor. *Cell Host & Microbe*. 14 août 2024;32(8):1380-1393.e9.
170. Rafie E, Zugman M, Pal SK, Routy B, Elkrief A. What Is the Role of Fecal Microbiota Transplantation in Immunotherapy Trials? Current Perspectives and Future Directions. *Eur Urol Focus*. déc 2024;10(6):882-5.
171. Routy B, Jackson T, Mählmann L, Baumgartner CK, Blaser M, Byrd A, et al. Melanoma and microbiota: Current understanding and future directions. *Cancer Cell*. 8 janv 2024;42(1):16-34.
172. Cheng P, Shen P, Shan Y, Yang Y, Deng R, Chen W, et al. Gut Microbiota-Mediated Modulation of Cancer Progression and Therapy Efficacy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* [Internet]. 1 sept 2021 [cité 18 janv 2025];9. Disponible sur : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.626045/full>.
173. Matson V, Chervin CS, Gajewski TF. Cancer and the Microbiome-Influence of the Commensal Microbiota on Cancer, Immune Responses, and Immunotherapy. *Gastroenterology*. janv 2021;160(2):600-13.
174. Zhang J, Wu K, Shi C, Li G. Cancer Immunotherapy: Fecal Microbiota Transplantation Brings Light. *Curr Treat Options Oncol*. déc 2022;23(12):1777-92.
175. MaaT Pharma [Internet]. [cité 3 nov 2025]. Homepage. Disponible sur : <https://www.maatcharma.com/fr/>.
176. Pipeline [Internet]. MaaT Pharma. [cité 6 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.maatcharma.com/fr/pipeline/>.

ANNEXES

Annexe 1 : extrait du règlement (UE) 2024/1938 du parlement européen et du conseil du 13 juin 2024 concernant les normes de qualité et de sécurité des substances d'origine humaine destinées à une application humaine et abrogeant les directives 2002/98/CE et 2004/23/CE (125).



2024/1938

17.7.2024

RÈGLEMENT (UE) 2024/1938 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

du 13 juin 2024

concernant les normes de qualité et de sécurité des substances d'origine humaine destinées à une application humaine et abrogeant les directives 2002/98/CE et 2004/23/CE

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne, et notamment son article 168, paragraphe 4, point a),

vu la proposition de la Commission européenne,

après transmission du projet d'acte législatif aux parlements nationaux,

vu l'avis du Comité économique et social européen⁽¹⁾,

après consultation du Comité des régions,

statuant conformément à la procédure législative ordinaire⁽²⁾,

considérant ce qui suit:

- (1) Conformément à l'article 168, paragraphe 1, premier alinéa, du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne et à l'article 35 de la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne (ci-après dénommée «Charte»), un niveau élevé de protection de la santé humaine doit être assuré dans la définition et la mise en œuvre de toutes les politiques et actions de l'Union.
- (2) L'article 168, paragraphe 4, point a), du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne dispose que le Parlement européen et le Conseil doivent adopter des mesures fixant des normes élevées de qualité et de sécurité pour les organes et substances d'origine humaine (ci-après dénommées «SoHO»), le sang et les dérivés du sang. En outre, ces mesures ne doivent pas empêcher un État membre de maintenir ou d'établir des mesures de protection plus strictes.
- (3) Conformément à l'article 168, paragraphe 7, du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne, l'action de l'Union est menée dans le respect des responsabilités des États membres en ce qui concerne la définition de leur politique de santé, ainsi que l'organisation et la fourniture de services de santé et de soins médicaux. Les mesures adoptées en vertu de l'article 168, paragraphe 4, point a), du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne ne doivent pas porter atteinte aux dispositions nationales relatives aux dons d'organes et de sang ou à leur utilisation à des fins médicales.
- (4) En ce qui concerne l'article 168, paragraphe 4, point a), du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne, les normes élevées de qualité et de sécurité des organes et SoHO, du sang et des dérivés du sang doivent garantir un niveau élevé de protection de la santé humaine. Par conséquent, le présent règlement vise à établir, d'une part, des normes de qualité et de sécurité élevées en garantissant, entre autres, la protection des donneurs de SoHO, compte tenu de leur rôle fondamental dans la fourniture de SoHO et de leur rôle crucial pour les receveurs de SoHO et la progéniture issue d'une procréation médicalement assistée et, d'autre part, en prévoyant des mesures permettant de favoriser un niveau suffisant d'approvisionnement en SoHO essentielles pour la santé des patients et d'assurer un suivi en la matière. En vertu de l'article 3 de la Charte, ces normes de sécurité doivent reposer sur le principe fondamental de l'interdiction de faire du corps humain et de ses parties, en tant que tels, une source de profit.

⁽¹⁾ JO C 75 du 28.2.2023, p. 154.

⁽²⁾ Position du Parlement européen du 24 avril 2024 (non encore parue au Journal officiel) et décision du Conseil du 27 mai 2024.

- (5) Les directives 2002/98/CE⁽³⁾ et 2004/23/CE⁽⁴⁾ du Parlement européen et du Conseil constituent le cadre réglementaire de l'Union régissant le sang et les composants sanguins, d'une part, et les tissus et cellules d'autre part. Bien que ces directives aient harmonisé, dans une certaine mesure, les règles des États membres dans le domaine de la qualité et de la sécurité du sang, des tissus et des cellules, elles prévoient pour les États membres un nombre significatif d'options et de possibilités pour la mise en œuvre des règles qu'ils ont fixées. Il en a résulté des divergences entre les règles nationales, susceptibles de créer des obstacles au partage transfrontière de telles substances. Une révision en profondeur de ces directives est nécessaire pour mettre en place un cadre réglementaire solide, transparent, actualisé et durable pour de telles substances, qui soit en mesure de garantir la qualité et la sécurité de toutes les SoHO, de renforcer la sécurité juridique pour les patients et les parties concernés et de favoriser la continuité de l'approvisionnement, y compris les échanges transfrontières de SoHO tout en facilitant l'innovation dans l'intérêt de la santé publique. Afin de parvenir à une application cohérente du cadre juridique, il convient d'abroger les directives 2002/98/CE et 2004/23/CE et de les remplacer par un règlement.
- (6) Les directives 2002/98/CE et 2004/23/CE sont étroitement interconnectées et contiennent des dispositions très similaires en matière de surveillance ainsi que des principes équivalents en matière de qualité et de sécurité dans les secteurs qu'elles réglementent. En outre, de nombreuses autorités et opérateurs sont actifs dans ces secteurs. Étant donné que le présent règlement vise à définir des normes élevées qui seront communes au sang, aux tissus et aux cellules, il serait approprié qu'il remplace ces directives et fusionne les dispositions révisées en un seul acte juridique, tout en tenant compte des spécificités de chaque type de substance telles que reconnues par les lignes directrices techniques visées dans le présent règlement.
- (7) Le présent règlement devrait s'appliquer au sang et aux composants sanguins, tels que réglementés par la directive 2002/98/CE, ainsi qu'aux tissus et cellules, y compris aux cellules souches hématopoïétiques provenant du sang périphérique, du sang de cordon ombilical ou de la moelle osseuse, aux cellules et tissus reproducteurs, aux embryons, aux tissus et cellules fœtaux et aux cellules souches adultes et embryonnaires, tels que réglementés par la directive 2004/23/CE. Étant donné que le don et l'application humaine de SoHO autres que celles réglementées par les directives 2002/98/CE et 2004/23/CE sont de plus en plus fréquents, il est nécessaire d'étendre le champ d'application du présent règlement à toute substance d'origine humaine, afin de prévenir une situation dans laquelle certains groupes de donneurs de SoHO ou de receveurs de SoHO ainsi que la progéniture issue d'une procréation médicalement assistée ne sont pas protégés par un cadre de qualité et de sécurité approprié au niveau de l'Union. Cela garantira, par exemple, la protection des donneurs de SoHO et des receveurs de SoHO de lait maternel humain, de microbiote intestinal, de préparations sanguines non destinées à la transfusion, et de toute autre substance d'origine humaine susceptible d'être appliquée à l'homme à l'avenir.
- (8) Il est essentiel de garantir la qualité et la sécurité des SoHO lorsque ces substances interagissent biologiquement avec l'organisme du receveur de SoHO ou des receveurs recevant des produits fabriqués à partir de SoHO réglementés par d'autres actes législatifs de l'Union. Toutefois, le présent règlement ne devrait pas s'appliquer au placement dans l'organisme d'une substance lorsque celle-ci n'a pas d'interaction biologique avec cet organisme, par exemple dans le cas de perruques fabriquées à partir de cheveux humains.
- (9) Toutes les SoHO destinées à être appliquées à l'homme relèvent du champ d'application du présent règlement. Les SoHO peuvent être transformées et stockées sous diverses formes; elles deviennent ainsi des préparations pouvant être appliquées aux receveurs de SoHO. Dans ces circonstances, le présent règlement devrait s'appliquer à toutes les activités, depuis l'enregistrement des donneurs de SoHO jusqu'à l'application humaine et à l'enregistrement des résultats cliniques. Les SoHO peuvent également être utilisées pour fabriquer des produits réglementés par d'autres actes législatifs de l'Union, à savoir les législations relatives aux dispositifs médicaux, réglementés par le règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil⁽⁵⁾, aux médicaments, réglementés par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil⁽⁶⁾, aux médicaments de thérapie innovante, réglementés par le règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil⁽⁷⁾ et aux médicaments expérimentaux, réglementés par le règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil⁽⁸⁾. Le présent règlement devrait s'appliquer sans préjudice du droit de l'Union relatif aux organismes génétiquement modifiés.
- (³) Directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins, et modifiant la directive 2001/83/CE (JO L 33 du 8.2.2003, p. 30).
- (⁴) Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains (JO L 102 du 7.4.2004, p. 48).
- (⁵) Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives 90/385/CEE et 93/42/CEE du Conseil (JO L 117 du 5.5.2017, p. 1).
- (⁶) Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311 du 28.11.2001, p. 67).
- (⁷) Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (JO L 324 du 10.12.2007, p. 121).
- (⁸) Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE (JO L 158 du 27.5.2014, p. 1).

Annexe 2 : Article “To be or not to be manipulated by our bacteria?” publié le 23 décembre 2024 dans le journal De Remediis (volume 1) et rédigé par Marina Le Borgne, Kézia Sossou-Echavidre, Christine Janssen and Marc Le Borgne (117).



Review

To be or not to be manipulated by our bacteria?

Marina Le Borgne ^{1,#}, Kézia Sossou-Echavidre ^{2,#}, Christine Janssen ³ and Marc Le Borgne ^{4,*}

¹ Faculté de Médecine Lyon-Est, Université Claude Bernard Lyon 1, Univ Lyon, 69373 Lyon, France

² Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie, Université Claude Bernard Lyon 1, Univ Lyon, 69373 Lyon, France

³ Institut de Formation en Masso-Kinésithérapie pour Déficiants de la Vue (IFMK DV), F-69373 Lyon, France. 0002-0430-5093 (C. Janssen)

⁴ Small Molecules for Biological Targets Team, Centre de recherche en cancérologie de Lyon, Centre Léon Bérard, CNRS 5286, INSERM 1052, Université Claude Bernard Lyon 1, Univ Lyon, 69373 Lyon, France

* Correspondence: marc.le-borgne@univ-lyon1.fr;

Contributed equally

Abstract

The gut microbiota has become a central research focus since its intricate connection with the brain was identified. Notably, the gut microbiota's influence on mental health opens new prospects for improving psychiatric disorder management. Understanding the bidirectional interactions between the brain, gut, and microbiome is crucial for evaluating the true impact of gut microbiota on mental health and its subsequent implications for psychiatry. Currently, the brain-gut-microbiome axis communicates through five interconnected pathways: the immune system, the vagus nerve, the enteric nervous system, the neuroendocrine system, and the circulatory system. The development of microbiota-based therapeutics signals significant changes in current clinical practices. Furthermore, microbiome-based therapeutics are expected to undergo substantial regulatory transformations in Europe. Thus, the competent European authorities wish to harmonize the regulatory environment concerning intestinal microbiota. From 2027, a new regulation will include intestinal microbiota among substances of human origin to clarify its status, which is currently disparate, being considered either a drug, a therapeutic intervention, or a biological product (tissue and cell). This mini-review aims to explore these aspects to evaluate the potential of gut bacteria to shape mental health interventions.

1. Introduction

An article published in 2013 by Carrie Arnold¹ recounted the story of a teenage daughter, suffering from obsessive-compulsive disorder (OCD) and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), both classified as psychiatric disorders. Despite undergoing conventional treatments, the patient's condition showed no notable



improvement. A Boston-based psychiatrist then introduced an unconventional approach: targeting her gut health, specifically the balance of her intestinal microbiota. The gut microbiota comprises a complex ecosystem of microorganisms – including non-pathogenic bacteria, viruses, fungi, and parasites – that coexist in symbiosis with the human body. Recognizing the critical role of this microbiota, the psychiatrist prescribed probiotics to restore microbial balance. Remarkably, after a year of treatment, the patient experienced a complete disappearance of her symptoms of mental health disorders, such as intrusive thoughts and repetitive behaviors.

This case is a clear example of the profound connection between gut health and mental well-being. It underscores the need to deepen our understanding of the gut-brain axis, which continues to be a rapidly expanding area of research in neuroscience and microbiology.

We can then ask ourselves the following question: Do our gut bacteria manipulate us? As early as 2009, a study on rats laid the foundations for a link between stress and fecal microbiota. An increase in the production of fecal pellets was observed in maternally separated animals, a significant marker of an altered brain-gut axis². Since then, numerous studies have reported important discoveries concerning the gut microbiota and the importance of its interactions with the brain in psychiatric disorders³⁻⁴. As **Figure 1** shows, interest in gut microbiota in relation to psychiatric disorders is relatively recent (1 article published in 2008), but is growing rapidly (286 articles published in 2024 alone).

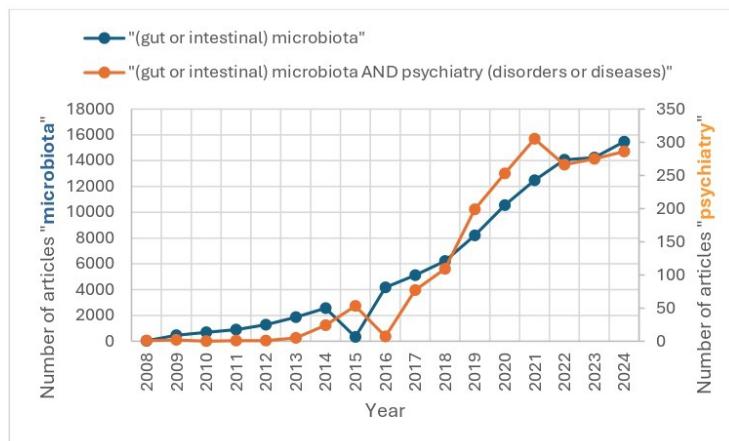


Figure 1: PubMed® queries on gut microbiota AND psychiatry (1 Jan. 2008 to 30 Nov. 2024).



This manuscript will explore the bidirectional communication between the gut microbiota and the brain, examine its influence on psychological and psychiatric conditions, and discuss potential interventions to enhance gut health for improved well-being. The final section will address the regulatory challenges surrounding microbiota-based therapies, emphasizing the necessity for harmonized legal frameworks to guide future developments.

2. How does the gut microbiota communicate with our brain?

To understand the mechanisms of the gut-brain connection, it is essential to first explore some key facts and characteristics of the gut and its microbiota as follows:

- Since birth, we have lived in symbiosis with our gut microbiota – a vast microbial world that contains an estimated 50,000 to 100,000 billion bacteria (50–100 trillion). These microorganisms collectively weigh approximately 1 to 2 kilograms in each individual, making the gut microbiota one of the most significant components of the human body in terms of mass and influence⁵;
- The neurotransmitter serotonin is synthesized 90-95% in the gut. A neurotransmitter is a chemical substance that enables communication between our neurons, and in this case, serotonin is essential for regulating not only appetite and pain but also mood. We can thus already glimpse the crucial importance of the gut in modulating our emotional and mental well-being⁶.
- The intestine has its own nervous system, known as the enteric nervous system. It contains up to 600 million neurons distributed along its length, enabling it to function independently to a significant extent. This is why it is often called the “second brain”⁷.
- Approximately 70-80% of immune cells (e.g., macrophages, natural killer cells, T- and B- lymphocytes) reside in the gut, highlighting the complex interactions between the intestinal microbiota, the epithelial layer, and the local mucosal immune system. Beyond local immune responses, the gut microbiome is increasingly recognized for its impact on systemic immunity⁸.

The intestine and its microbiota possess all the necessary components, such as neurotransmitters and neurons, to establish a direct connection with the brain.

Among the significant recent discoveries about the gut microbiota-brain axis, one stands out as particularly important. In 2022, different scientists from the “Institut Pasteur” (a partner research organization of Université Paris Cité), the “Institut National



de la Santé et de la Recherche Médicale” (Inserm), the “Centre National de la Recherche Scientifique” (CNRS) and the Institute of Clinical Molecular Biology (Kiel) discovered in mice that specific neurons in the hypothalamus, located at the center of the brain, are capable of detecting variations in gut microbiota activity⁹⁻¹⁰. Using medical imaging techniques in mice, the researchers obtained the following results:

- In the hypothalamus, certain neurons express Nod2 (Nucleotide Oligomerization Domain 2) receptors, which are capable of detecting muropeptides – cell wall fragments derived from intestinal bacteria. These muropeptides are by-products of the intestinal microbiota. This discovery is groundbreaking because it shows that neurons in the hypothalamus, a brain region crucial for regulating homeostasis, can directly sense molecules from intestinal bacteria. Traditionally, such detection has been considered the domain of immune system cells;
- In the presence of muropeptides, Nod2-expressing neurons exhibit reduced electrical signaling. Consequently, muropeptides suppress the activity of neurons responsible for regulating food intake and body temperature (physiological conditions);
- Conversely, when Nod2 receptors are defective (pathophysiology, genetic disorder), muropeptides can no longer suppress the activity of Nod2-expressing neurons, leading to a loss of brain regulation over food intake and body temperature. As a result, the mice gained weight, and older females exhibited the development of type 2 diabetes.

It is indeed fair to say that our gut microbiota and brain engage in continuous communication, influencing processes such as energy metabolism. According to the article published by the Institut Pasteur¹⁰ and other bibliographical references¹¹⁻¹⁵, this communication primarily occurs through five interconnected pathways, the immune system (e.g., short-chain fatty acids, secondary bile acids), vague nerve system, enteric nervous system, neuroendocrine system (e.g., serotonin, dopamine) and circulatory system (e.g., metabolites like muropeptides) (**Figure 2**).

This multifaceted interaction underlines the profound influence of the gut microbiota on physical and mental well-being. Given that most human gut bacteria produce “feel-good chemicals” such as serotonin and dopamine, what insights do we have about the connections between gut microbiota and mental health?

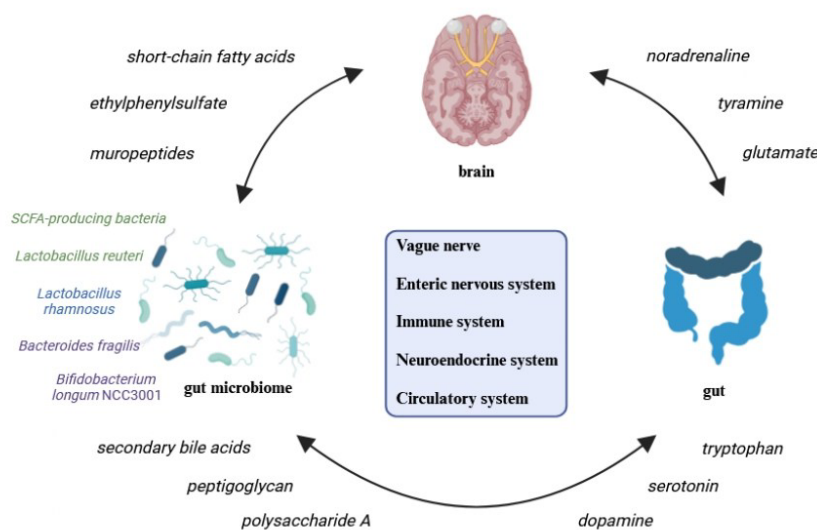


Figure 2: Bidirectional interactions between brain, gut and microbiome (Created with BioRender.com).

3. In other words, can the gut microbiota affect our psychology?

Here are several studies and their findings that aim to address this question. A 2013 study by researchers at the University of Cork (Ireland) demonstrated that bacteria-free or “axenic” mice exhibited impaired social behavior, showing a preference for staying in an empty cage rather than interacting with other mice. However, inoculating their digestive tract to restore the microbiota successfully normalized their behavior¹⁶.

In other studies, also conducted in young axenic mice, colonization with the microbiota of aged mice led to a decline in learning and memory abilities¹⁷. These findings highlight the significant role of the intestinal microbiota in the development and functioning of the brain.

In 2013, researchers at McMaster University (Canada) investigated the impact of gut bacteria on anxiety in mice. They found that transferring gut bacteria from anxious mice to adventurous mice induced anxiety in the latter, and vice versa¹⁸.

Transferring the fecal microbiota from depressed patients to animals induces anxious and depressive behaviors in the recipients¹⁷. Other studies have suggested that variations in the gene encoding the Nod2 receptor may also contribute to psychiatric conditions such as anxiety and depression¹⁰.



In 2019, researchers from the Catholic University of Leuven (Belgium) published a study in *Nature Microbiology* revealing that the gut microbiota of patients with depression lacked two specific bacteria, *Coprococcus* and *Dialister* spp. This finding highlights a clear correlation between gut microbiota composition and the mental health status of patients¹⁹. It is becoming clear that the systematic study of changes in the intestinal microbiota must be integrated into all work undertaken. For example, in the TwinsUK cohort study²⁰, it a été démontré a link between the abundance of the *Parabacteroides* genus and the diagnosis of mental disorders.

A search of the ClinicalTrials.gov online database of clinical research studies reveals the current interest in studying gut microbiota in relation to psychiatric disorders. Using the combined terms “psychiatric disorders, gut microbiota, recruiting, active, not recruiting studies”, over 130 studies are listed. This covers both adults and children and a wide range of psychiatric disorders (anxiety, depression, ADHD, and even beyond (anorexia nervosa, dementia, autism).

Overall, including both preclinical and clinical studies, understanding gut microbiota-brain interactions not only reveals how gut health impacts mental well-being but also offers insights into new therapeutic avenues for psychiatric disorders.

4. Could a pathology be treated by manipulating the gut microbiota?

Patients can be treated by modifying their intestinal microbiota through fecal transplantation, a technique that replaces their intestinal flora with that of a donor. It is currently used to cure patients suffering from chronic infections caused by *Clostridium difficile* bacteria²¹.

In 2013, for the first time, a study carried out by American researchers showed in healthy women that consumption of a probiotic-containing fermented milk product (FMPP) for 4 weeks modified the activity of brain areas - insula, periaqueductal gray, somatosensory regions - involved in emotional control²². This study concluded that the activity of brain regions that control the central processing of emotions is affected. This study was financed by Danone, one of the world's leading food companies in dairy and plant-based products, specialized nutrition, and packaged waters. It is clear that the food industry is very interested in this quest for well-being through probiotic-based consumption.

Furthermore, as 70-80% of the immune system is located in the intestine (8), it is important to ensure a diet and lifestyle that will contribute to the health of the gut



microbiota. It is essential to reduce consumption of excess saturated fats (such as those in delicatessen and red meat) and pesticide-contaminated foods, focusing instead on incorporating more prebiotic-rich foods (e.g., chicory roots, Jerusalem artichokes, Dandelion greens) into our diets²³.

A new era is emerging with the development of probiotics, fecal transplants, prebiotics, and even psychobiotics²⁴ – a specialized category of probiotics designed to influence mental health by targeting the intestinal microbiota. Given the growing potential of microbiome-based therapeutics, it is essential to understand their current and future regulatory framework.

5. Regulatory framework for microbiome-based therapeutics

The heterogeneity of legal statuses worldwide complicates the harmonization of practices related to fecal microbiota transplantation (FMT)²⁵. This ambiguity results in a lack of a clear legal definition, creating uncertainties about the qualification of the products²⁶. Furthermore, the industrialization of these treatments poses significant challenges in terms of standardizing procedures, characterizing microbial strains, and ensuring quality control.

However, the history of FMT dates back several centuries, with the first documented uses in China in the 4th century²⁷. It is only in recent decades that FMT has gained popularity as a medical treatment, mainly due to research on the role of gut microbiota in human health.

Many countries, including the United States, Canada, the United Kingdom, and France, consider FMT as a drug, but there are also disagreements about whether it should be classified as a drug or a biologic drug²⁸⁻³⁰. This classification is justified by the FMT's use to treat diseases and the attribution of its therapeutic effects to the microorganisms it contains³⁰. However, the complexity and variability of the intestinal microbiota make it difficult to apply traditional drug regulatory requirements.

The classification of FMT as a medical device is excluded under the European Medical Device Regulation (MDR 2017/745) because it involves the use of living biological material²⁹⁻³¹. This exclusion also applies to cell therapies, which are defined as products containing cells or tissues that have been substantially manipulated³¹.

Some experts advocate for classifying FMT as a transplant product²⁹⁻³⁰. They argue that FMT involves the transfer of living cells and their integration into the recipient's microbiota, similar to an organ transplant.



However, European legislation on tissues and cells (Directive 2004/23/EC) does not apply directly to FMT, as it focuses on human cells and tissues as active components, which is not the case for intestinal microbiota³¹. Nevertheless, countries like Hungary, Italy, and Belgium have decided to apply the Tissue and Cell Directives (**Table 1**)³²⁻³³.

Other countries have adopted a differentiated approach based on certain criteria²⁹⁻³¹. In Austria, the classification depends on the level of manipulation of the fecal material; an extemporaneously prepared FMT is more likely to be classified as a therapeutic intervention, while an FMT that undergoes multiple procedures before administration may be classified as a drug (**Table 1**). Although the therapeutic intervention does not have a precise regulatory definition, detailed recommendations have been developed by local scientific societies, with the goal of treating the patient through the act of fecal microbiota transplantation. These recommendations cover indications, administration methods, and donor selection criteria to provide a framework for this medical practice³⁴. In Denmark, classification depends on the presence of a clinical indication. FMT with a clinical indication is considered as a drug, while FMT for treating dysbiosis in a hospital may be regulated as tissue (**Table 1**)²⁹. In Australia, most products intended for FMT are considered biological products. However, if one or more strains of microorganisms naturally present in stools are identified, characterized, and cultivated from standardized isolates, these products can be considered as drugs. Finland, on the other hand, only classifies it as a therapeutic intervention (**Table 1**).

Country	Drug	Therapeutic intervention	Tissue and cell (biological product)
France	✓		
Hungary			✓
Austria	✓	✓	
Belgium			✓
Germany	✓		
Italy			✓
Denmark	✓		✓
Finland		✓	
Sweden	✓		
United Kingdom	✓		
United States of America	✓		
Australia	✓		✓
Canada	✓		

Table 1: Regulatory classification of FMT.



The inclusion of intestinal microbiota in the upcoming regulation of substances of human origin (SoHO) could contribute to the harmonization of FMT regulation in Europe³¹. This regulation aims to establish a unified framework for all substances of human origin, including intestinal microbiota, and to clarify the definitions and requirements applicable to microbiota-derived products. This regulation will come into effect in 2027 for all EU Member States³⁵. This new European regulation on substances of human origin, effective from 2027, seeks to strengthen the quality and safety standards for SoHO, including intestinal microbiota, and facilitate their cross-border movement within the EU³⁵⁻³⁶. It broadens the scope of regulation to cover all SoHO, including intestinal microbiota, and enhances oversight by competent authorities.

The regulatory status of intestinal microbiota remains an evolving issue. Harmonizing regulations at both the European and international levels is crucial to ensure safe and effective access to FMT, while also fostering research and development in this promising field. The ongoing evolution of FMT regulation is an area to watch closely, as it will significantly impact the availability and accessibility of this treatment in the future.

6. Conclusion

The answer to the question "Can our gut bacteria manipulate us?" is yes. Bacteria can influence not only our mental state but also processes like energy metabolism and beyond. Nevertheless, research into the gut microbiota requires further investigation to deepen our understanding of bidirectional interactions between brain, gut, and microbiome. Alongside the links between mental health and psychiatry, the gut microbiota is also being studied in the context of other disorders. For example, a June 2024 review synthesized current data around the role of gut microbiota in the context of mild cognitive impairment (MCI)³⁷. MCI is often an early stage of certain neurodegenerative conditions like Alzheimer's disease. In the field of oncology, numerous studies have been carried out on the intestinal microbiota, and a study led by Prof. Laurence Zitvogel has demonstrated the importance of two immunogenic bacteria present in the intestinal microbiota in the sensitivity to treatment of metastatic melanoma with ipilimumab³⁸. Once again, discoveries linked to the gut microbiota will lead to new therapeutic approaches.



To the question “ Can we manipulate our intestinal bacteria?”, the answer is also yes: we can introduce new strains to treat disease. Eligo Bioscience, a French company, has succeeded in modifying the DNA of intestinal bacteria in experiments with mice. This innovation opens the way to new targeted gene therapies for chronic diseases. However, it is also becoming urgent for the regulatory environment around microbiome-based therapeutics to be clearly harmonized in Europe and beyond³⁹. Alongside genetic manipulation, an individual's diet plays a crucial role in their physical and mental health. Given the significant variability of the intestinal microbiota, it is essential to adopt a tailored approach to diet (e.g., Mediterranean, vegetarian, gluten-free, or ketogenic) to effectively influence it⁴⁰. Numerous studies have also been carried out to measure the effective impact of prebiotics⁴¹ and probiotics⁴¹⁻⁴² in the context of dysbiosis of the gut microbiota. As mentioned above, the analysis of ongoing clinical trials will be crucial in the coming years to guide the rational use of microbiome-based therapeutics.

For a happy life, controlling the gut microbiota is essential. To live longer, the gut microbiota must also be preserved and enriched throughout life. A selection of major reviews on this topic is also available for further immersion in this fascinating subject⁴³⁻⁴⁵.

Acknowledgments

Marc Le Borgne would like to thank “Institut Convergence” PLAsCAN (ANR-17-CONV-0002). Marina Le Borgne would like to thank “La Région Auvergne-Rhône-Alpes” for obtaining the 2024 Merit Scholarship.

Data Availability Statement:

Not applicable.

References

1. Arnold C. Gut feelings: the future of psychiatry may be inside your stomach [internet]. The Verge; 2013 [cited 2024 May 8]. Available from: <https://www.theverge.com/2013/8/21/4595712/gut-feelings-the-future-of-psychiatry-may-be-inside-your-stomach>.
2. O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, Codling C, Ceolho AM, Quigley EM et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry*. 2009 Feb;65(3):263-7. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.06.026.



3. Nikolova VL, Smith MRB, Hall LJ, Cleare AJ, Stone JM, Young AH. Perturbations in gut microbiota composition in psychiatric disorders: A review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021 Dec;78(12):1343-54. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.2573.
4. Singh J, Vanlallawmzuali, Singh A, Biswal S, Zomuansangi R, Lalbiaktluangi C et al. Microbiota-brain axis: Exploring the role of gut microbiota in psychiatric disorders - A comprehensive review. *Asian J Psychiatr*. 2024 Jul;97:104068. doi: 10.1016/j.ajp.2024.104068.
5. Ferranti EP, Dunbar SB, Dunlop AL, Corwin EJ. 20 things you didn't know about the human gut microbiome. *J Cardiovasc Nurs*. 2014 Nov-Dec;29(6):479-81. doi: 10.1097/JCN.000000000000166.
6. Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders. *Nutrients*. 2021 Jun;13(6):2099. doi: 10.3390/nu13062099.
7. Fleming MA 2nd, Ehsan L, Moore SR, Levin DE. The enteric nervous system and its emerging role as a therapeutic target. *Gastroenterol Res Pract*. 2020 Sep;2020:8024171. doi: 10.1155/2020/8024171.
8. Wiertsema SP, van Bergenhenegouwen J, Garssen J, Knippels LMJ. The interplay between the gut microbiome and the immune system in the context of infectious diseases throughout life and the role of nutrition in optimizing treatment strategies. *Nutrients*. 2021 Mar;13(3):886. doi: 10.3390/nu13030886.
9. Press release. Decoding a direct dialogue between the gut microbiota and the brain [internet]. Institut Pasteur; 2022 [cited 2024 Nov 12]. Available from: <https://www.pasteur.fr/en/press-area/press-documents/decoding-direct-dialog-between-gut-microbiota-and-brain>.
10. Gabanyi I, Lepousez G, Wheeler R, Vieites-Prado A, Nissant A, Wagner S et al. Bacterial sensing via neuronal Nod2 regulates appetite and body temperature. *Science*. 2022 Apr;376(6590):eabj3986. doi: 10.1126/science.abj3986.
11. Kasarello K, Cudnoch-Jedrzejska A, Czarzasta K. Communication of gut microbiota and brain via immune and neuroendocrine signaling. *Front Microbiol*. 2023 Jan;14:1118529. doi: 10.3389/fmicb.2023.1118529.
12. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015 Apr-Jun;28(2):203-9.
13. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The brain-gut-microbiome axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018 Apr;6(2):133-48. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.04.003.
14. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*. 2019 Oct;99(4):1877-2013. doi: 10.1152/physrev.00018.2018.
15. Negi S, Das DK, Pahari S, Nadeem S, Agrewala JN. Potential role of gut microbiota in induction and regulation of innate immune memory. *Front Immunol*. 2019 Oct;10:2441. doi: 10.3389/fimmu.2019.02441.
16. Luczynski P, McVey Neufeld KA, Oriach CS, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Growing up in a bubble: Using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016 Aug;19(8):pyw020. doi: 10.1093/ijnp/pyw020.



17. D'Amato A, Di Cesare Mannelli L, Lucarini E, Man AL, Le Gall G, Branca JJV et al. Faecal microbiota transplant from aged donor mice affects spatial learning and memory via modulating hippocampal synaptic plasticity- and neurotransmission-related proteins in young recipients. *Microbiome*. 2020 Oct;8(1):140. doi: 10.1186/s40168-020-00914-w.
18. Collins SM, Kassam Z, Bercik P. The adoptive transfer of behavioral phenotype via the intestinal microbiota: experimental evidence and clinical implications. *Curr Opin Microbiol*. 2013 Jun;16(3):240-5. doi: 10.1016/j.mib.2013.06.004.
19. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*. 2019 Apr;4(4):623-32. doi: 10.1038/s41564-018-0337-x.
20. Delanote J, Correa Rojo A, Wells PM, Steves CJ, Ertaylan G. Systematic identification of the role of gut microbiota in mental disorders: a TwinsUK cohort study. *Sci Rep*. 2024 Feb;14(1):3626. doi: 10.1038/s41598-024-53929-w.
21. Gupta S, Allen-Vercoe E, Petrof EO. Fecal microbiota transplantation: in perspective. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016 Mar;9(2):229-39. doi: 10.1177/1756283X15607414.
22. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1394-401, 1401.e1-4. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.043.
23. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*. 2014 Dec;7(1):17-44. doi: 10.3390/nu7010017.
24. Del Toro-Barbosa M, Hurtado-Romero A, Garcia-Amezquita LE, García-Cayuela T. Psychobiotics: Mechanisms of action, evaluation methods and effectiveness in applications with food products. *Nutrients*. 2020 Dec;12(12):3896. doi: 10.3390/nu12123896.
25. Noguez E. Between medicine and food: inventing microbiota medicine [Internet]. *Cogito*; 2021 [cited 2024 Nov 25]. Available from: <https://www.sciencespo.fr/research/cogito/home/entre-medicament-et-aliment-inventer-la-medecine-du-microbiote/>.
26. PRI. Microbiome-based medicinal products [Internet]. *Pharmabiotic Research Institute*; 2022 [cited 2024 Nov 25]. Available from: <https://www.pharmabiotic.org/microbiome-based-medicinal-products/>.
27. De Groot PF, Frissen MN, de Clercq NC, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. *Gut Microbes*. 2017 May;8(3):253-67. doi: 10.1080/19490976.2017.1293224.
28. Thanush D, Venkatesh MP. Fecal microbiota transplantation: history, procedure and regulatory considerations. *Presse Med*. 2023 Dec;52(4):104204. doi: 10.1016/j.lpm.2023.104204.
29. EU-IN Horizon Scanning Report. Faecal Microbiota Transplantation, EMA/204935/2022 [Internet]. *EMA*; 2022 [cited 2024 Dec 4]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/eu-innovation-network-eu>.
30. Merrick B, Allen L, Masirah M Zain N, Forbes B, Shawcross DL, Goldenberg SD. Regulation, risk and safety of faecal microbiota transplant. *Infect Prev Pract*. 2020 Sep;2(3):100069. doi: 10.1016/j.infpip.2020.100069.



31. Desvignes C, Mavoungou L. The EU regulatory framework for microbiota transplantation: An Industry Perspective [Internet]. Voisin Consulting Life Sciences; 2022 [cited 2024 Dec 4]. Available from: <https://voisinconsulting.com/resources/blog/eu-regulatory-framework-for-microbiota-transplants/>.
32. de Stefano MC, Mazzanti B, Vespasiano F, Lombardini L, Cardillo M. The regulatory approach for faecal microbiota transplantation as treatment for *Clostridioides difficile* infection in Italy. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Apr;11(4):480. doi: 10.3390/antibiotics11040480.
33. Nagy GG, Tudlik Z, Gergely L, Kónya J, Orosi P, Rákóczi É, et al. Reconsidering the technical aspects and quality management background of faecal microbiota transplantation due to the novel coronavirus pandemic. *Orv Hetil*. 2020 Nov;161(44):1858-71. doi: 10.1556/650.2020.32023.
34. Kump PK, Krause R, Allerberger F, Högenauer C. Faecal microbiota transplantation--the Austrian approach. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Nov;20(11):1106-11. doi: 10.1111/1469-0691.12801.
35. News. New European regulation on substances of human origin (SoHO) [Internet]. ANSM; 2024 [cited 2024 Nov 28]. Available from: <https://ansm.sante.fr/actualites/nouvelle-reglementation-europeenne-sur-les-substances-dorigine-humaine-soho>.
36. Press release. Council adopts new rules on substances of human origin [internet]. Council of the European Union; 2024 [cited 28 nov 2024]. Available from: <https://www.consilium.europa.eu/en/press/press-releases/2024/05/27/council-adopts-new-rules-on-substances-of-human-origin/>.
37. Gallo A, Martone AM, Liperoti R, Cipriani MC, Ibba F, Camilli S et al. Mild cognitive impairment and microbiota: what is known and future perspectives. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Jun;11:1410246. doi: 10.3389/fmed.2024.1410246.
38. 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*. 2018 Jan;359(6371):91-7. doi: 10.1126/science.aan3706.
39. Brödel AK, Charpenay LH, Galtier M, Fuche FJ, Terrasse R, Poquet C et al. In situ targeted base editing of bacteria in the mouse gut. *Nature*. 2024 Aug;632(8026):877-84. doi: 10.1038/s41586-024-07681-w.
40. Rinninella E, Tohumcu E, Raoul P, Fiorani M, Cintoni M, Mele MC et al. The role of diet in shaping human gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2023 Feb-Mar;62-63:101828. doi: 10.1016/j.bpg.2023.101828.
41. Yoo S, Jung SC, Kwak K, Kim JS. The role of prebiotics in modulating gut microbiota: Implications for human health. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr;25(9):4834. doi: 10.3390/ijms25094834.
42. Ansari F, Neshat M, Pourjafar H, Jafari SM, Samakkhah SA, Mirzakhani E. The role of probiotics and prebiotics in modulating of the gut-brain axis. *Front Nutr*. 2023 Jul;10:1173660. doi: 10.3389/fnut.2023.1173660.
43. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017 May;474(11):1823-36. doi: 10.1042/BCJ20160510.
44. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Apr;7(1):135. doi: 10.1038/s41392-022-00974-4.



45. Kioussi DE, Kouroutzidou AZ, Neanidis K, Karavanis E, Matthaïos D, Pappa A et al. The Role of the Gut Microbiome in Cancer Immunotherapy: Current Knowledge and Future Directions. *Cancers (Basel)*. 2023 Mar;15(7):2101. doi: 10.3390/cancers15072101.

L'ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation de méthodes de recherche de similitudes.

SOSSOU-ECHAVIDRE Kézia

Le microbiote intestinal de A à Z : fondements physiologiques, enjeux thérapeutiques et évolution du cadre réglementaire

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2026, 159 p.

RESUME

Le microbiote intestinal s'impose aujourd'hui comme un enjeu de santé publique majeur et un levier thérapeutique d'avenir. L'objectif de ce travail est de proposer une synthèse des connaissances actuelles sur le microbiote intestinal, en mettant en lumière son rôle dans le développement des pathologies, ainsi que son potentiel thérapeutique.

Dans un premier temps, nous avons passé en revue ses fondements biologiques, notamment via l'axe intestin-cerveau. Nous avons montré que la dysbiose constitue un facteur déterminant dans le développement de pathologies locales, comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, ou systémiques, comme les troubles neurodégénératifs.

Dans un deuxième temps, nous avons analysé les stratégies de modulation visant à restaurer cet écosystème. Nous avons montré que le nouveau règlement européen sur les substances d'origine humaine apporte un cadre harmonisé essentiel pour garantir la sécurité de ces interventions.

Dans un troisième temps, nous avons exploré l'interaction entre le microbiote et l'oncologie, en précisant son influence sur l'efficacité des immunothérapies. Nous avons montré que des initiatives comme le programme ClinicObiome ou les innovations de la société MaaT Pharma ouvrent la voie à une médecine personnalisée.

Ce travail, qui s'inscrit dans la continuité de l'article « To be or not to be manipulated by our bacteria? » publié en 2024, démontre que la maîtrise de notre écosystème bactérien est devenue un atout essentiel pour une prise en charge médicale personnalisée.

MOTS CLES

Microbiote intestinal, microorganismes, dysbiose, axe intestin-cerveau, transplantation de microbiote fécal.

JURY

M. LE BORGNE Marc, Professeur des Universités

M. CORNATON Antoine, Pharmacien d'officine

Mme KLUCKER Marie-Françoise, Maître de conférences

DATE DE SOUTENANCE

Vendredi 20 février 2026

CONTACT

marc.le-borgne@univ-lyon1.fr