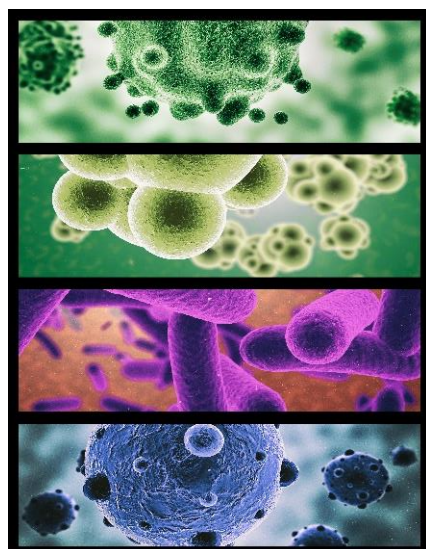




iStock@Yuri_Arcurs

Résumé

- Chaque être humain construit une symbiose avec un écosystème diversifié de micro-organismes : le microbiote. Sa composition évolue au long de la vie, par l'alimentation, l'environnement et les maladies.
- Le microbiote intestinal et son hôte s'influencent mutuellement : de nombreuses pathologies sont associées à une altération de la symbiose hôte/microbiote, sans que les liens de causalités soient clairement établis.
- La France abrite un tissu d'entreprises qui valorisent des travaux académiques précurseurs. Sa position de leader européen du domaine est cependant menacée.
- Le microbiote porte beaucoup d'attentes d'une médecine plus préventive et prédictive. Les recherches thérapeutiques, prometteuses, posent cependant des enjeux réglementaires et sont à approfondir, au risque de passer pour un effet de mode.

M. Philippe Bolo, député

■ Présentation générale du microbiote intestinal

L'intestin humain héberge un écosystème microbien

L'être humain héberge un écosystème diversifié de micro-organismes, appelé **microbiote**. Ainsi, un gramme de matière fécale comporte environ 100 milliards de micro-organismes, répartis en plusieurs centaines d'espèces et représentant plusieurs centaines de milliers de gènes (le **microbiome**). Si les bactéries sont les composants du microbiote les plus étudiés, on y trouve aussi des archées, des virus, des champignons, etc. Le développement récent des techniques de séquençage massif de l'ADN et des outils de calcul a révolutionné la compréhension de ce *paysage microbien*¹, et ouvre des perspectives nouvelles en nutrition et en médecine.

Des microbiotes sont présents dans de nombreuses parties du corps humain, notamment celles qui font interface avec le milieu extérieur (peau, muqueuses buccale, nasale, vaginale, etc.). Cette note se focalise sur le microbiote intestinal, l'un des mieux caractérisés et des plus abondants, qui représente en moyenne une masse de 1,5 kg par individu.

Le microbiote intestinal évolue au cours du temps

La composition du microbiote intestinal n'est pas figée. Sur un plan individuel, la **colonisation néonatale de l'intestin** structure le paysage microbien, en interaction avec le système immunitaire. Le microbiote **continue d'évoluer**, en fonction des maladies, de l'alimentation, des interactions sociales ou de l'activité physique. Sa diversité peut s'affaiblir avec l'âge.

D'un point de vue global, le microbiote humain est à la fois le reflet des microbiotes environnementaux et des liens entre les sociétés et leur environnement. Il peut donc être affecté tant par l'état des milieux que par l'évolution des modes de vie. Au cours du siècle dernier, il a évolué dans les pays développés avec des changements tels que :

- le développement des accouchements par césarienne² ;
- le moindre recours à l'allaitement ;
- l'usage croissant des antibiotiques³ ;
- l'exposition accrue à des polluants chimiques ;
- les changements nutritionnels, comme la réduction des fibres dans l'alimentation⁴.

■ Un microbiote intestinal en interaction avec la santé humaine

Le microbiote intestinal exerce des fonctions bénéfiques pour la santé humaine

Chacun construit une **symbiose** individualisée avec son microbiote. L'écosystème du microbiote est contrôlé par des équilibres complexes entre micro-organismes⁵ et par des facteurs externes (nutrition, médication, stress, etc.) ou génétiques. Un microbiote sain⁶ contribue à la bonne santé humaine :

- il renforce la barrière intestinale⁷ et protège contre certaines bactéries pathogènes ;
- il stimule la maturité du système immunitaire ;
- il optimise le métabolisme, en aidant à absorber certains nutriments et en se nourrissant d'aliments non-digérés par l'hôte.

L'hôte régule en partie la composition de son microbiote intestinal. Ce dernier, en retour, influence la santé humaine par la production de **métabolites** qui peuvent migrer vers les autres organes après passage dans le compartiment sanguin⁸. Le microbiote joue par ailleurs un rôle important dans le métabolisme des médicaments, ce qui pourrait expliquer des réponses différentielles à certains traitements⁹.

L'altération du microbiote intestinal est associée à des pathologies

De nombreuses pathologies sont associées à une **dysbiose**, altération critique de la symbiose hôte/microbiote, caractérisée par une baisse de la diversité microbienne et des changements dans la composition¹⁰, en particulier par la disparition de bactéries commensales anti-inflammatoires bénéfiques. On peut citer :

- des maladies cardio-métaboliques (obésité, diabète, maladies cardio-vasculaires, etc.)¹¹ ;
- des pathologies intestinales comme le Syndrome de l'intestin irritable (SII)¹², la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique ;
- des processus de cancérogenèse colorectale.

Les études portant sur le microbiote ont également établi des liens avec les neurosciences : le microbiote intestinal **interagit avec le cerveau** via le système humoral et nerveux¹³. Ainsi, on observe fréquemment une altération au long cours du microbiote intestinal dans des maladies neuropsychiatriques¹⁴. Déchiffrer les relations entre le microbiote intestinal, le système immunitaire et le cerveau (**axe microbiote – intestin – cerveau**) pourrait ouvrir des fenêtres thérapeutiques intéressantes.

Le lien étroit entre alimentation et microbiote intestinal peut être mis à profit

Le microbiote intestinal se **construit avec l'alimentation**. Les régimes riches en fibres ou en aliments fermentés facilitent la diversification du microbiote¹⁵. A l'inverse, certains produits utilisés dans l'industrie alimentaire peuvent l'altérer¹⁶. S'il reste encore beaucoup à faire pour comprendre l'impact de l'alimentation¹⁷, la **régulation de la diversité microbienne par la nutrition** apparaît comme une stratégie pertinente pour préserver ou restaurer la santé humaine, en favorisant certaines bactéries pour leurs fonctions métaboliques¹⁸.

■ Aspects réglementaires des démarches thérapeutiques associées au microbiote

Le microbiote fait l'objet de recherches ciblées et prometteuses depuis les années 2010¹⁹. On peut noter un intérêt et une attente fortes du public sur le sujet²⁰. Les produits thérapeutiques issus du microbiote constituent cependant un **nouveau paradigme** qui doit s'insérer dans les principes actuels gouvernant la mise sur le marché de substances médicamenteuses²¹.

Focus 1 : la Transplantation de microbiote fécal

La **Transplantation de microbiote fécal** (TMF) consiste à administrer dans le tube digestif de patients²² une préparation obtenue à partir de selles de donneurs sains, avec pour objectif de réparer un écosystème intestinal dégradé. La technique est utilisée dans le soin courant pour le traitement de dernière intention d'infections récurrentes à *Clostridioides difficile*, avec une très bonne efficacité thérapeutique²³.

La TMF est également réglementée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) comme **médicament expérimental** dans différentes pathologies²⁴, dans le cadre d'essais cliniques ou d'autorisation d'accès compassionnel. La TMF porte de nombreux espoirs, mais les protocoles doivent être validés par des essais cliniques rigoureux : 17 sont en cours en France, dont un en phase 3²⁵. S'il est encore difficile d'évaluer le rapport bénéfices/risques de la TMF (en dehors des infections à *C. difficile*), il apparaît pour autant important de ne pas en fermer l'accès.

L'ANSM doit encadrer cette pratique car elle présente des risques de transmission d'agents pathogènes, notamment infectieux. La **sélection des donneurs** est un enjeu majeur en termes de sécurité du receveur, d'efficacité et de reproductibilité²⁶. Dès 2014, l'ANSM a élaboré des recommandations²⁷, régulièrement

actualisées depuis. Des banques de selles sont actuellement gérées par des médecins-chercheurs, ce qui favorise un dialogue fécond entre les activités cliniques et de recherche. On observe cependant que **cette pratique tend à se développer dans le secteur privé**, qui met au point des spécialités pharmaceutiques dans le cadre d'accès compassionnel ou d'essais cliniques. Ceci peut accroître, étendre et standardiser l'offre. Comme pour tout nouveau médicament, il faut cependant veiller à ce que cette tendance n'entraîne pas un coût supplémentaire pour la sécurité sociale ou rende plus difficile le recrutement de professionnels qualifiés dans le secteur public.

La **loi de bioéthique** d'août 2021²⁸ a donné un cadre juridique à la collecte des selles à des fins thérapeutiques, ce qui constitue une première mondiale²⁹. Si en France, la TMF est une pratique observée sous l'**angle du médicament**³⁰, son statut réglementaire n'est pas uniforme au sein de l'Union européenne³¹, ce qui pourrait freiner l'innovation. Un travail de clarification et d'harmonisation, encouragé par le *Pharmabiotic Research Institute* (PRI)³², est nécessaire. Précurseur dans le domaine, la France doit avoir un rôle éminent dans ce processus.

Focus 2 : les souches microbiennes probiotiques

Dans certains cas, une régulation fine du microbiote est souhaitable à travers l'apport oral de souches microbiennes **probiotiques**³³. Ce terme désigne, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), « *un micro-organisme vivant (bactérie ou levure), qui exerce après ingestion en quantité suffisante, un effet bénéfique sur la santé de l'hôte* ». Cette définition ne présume pas du type de produit fini dans lequel il peut être introduit (aliment, complément alimentaire, produit cosmétique, ou médicament), du type de bénéfice attendu pour la santé, ni de la population ciblée. Elle recouvre par ailleurs des statuts réglementaires distincts³⁴. A la frontière entre alimentation et santé, ces notions peuvent induire une confusion pour les consommateurs, les industriels, les pharmaciens et les cliniciens. On peut enfin noter que dans le domaine de l'alimentation, les règlements européens³⁵ imposent une mise en œuvre complexe et restrictive.

La preuve du rôle bénéfique de certaines espèces bactériennes issues du microbiote pourrait permettre la mise au point de **probiotiques thérapeutiques de nouvelle génération**³⁶. Dans le cadre de la TMF, le but à terme serait de s'affranchir du don de selles, en cultivant des souches de bactéries intéressantes et en les encapsulant directement en gélules pour les délivrer comme médicaments.

■ La France, un leader historique du microbiote dont la position est menacée

Des acteurs nombreux dans le domaine du microbiote

La **France occupe une position singulière**, de par l'antériorité et la qualité de ses travaux académiques³⁷. L'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAe) a mené des travaux pionniers sur le rôle du microbiote dans l'élevage et l'alimentation humaine. Il a en particulier initié la création de la plateforme MetaGenoPolis³⁸, qui a développé une expertise reconnue de séquençage à haut débit du microbiote. En complément des acteurs historiques, plusieurs **start-up prometteuses** se sont développées en valorisant des découvertes réalisées dans des laboratoires d'excellence. Parmi les activités de ces **start-up**, on peut citer :

- la production de probiotiques thérapeutiques pour le traitement de différentes pathologies ;
- des protocoles innovants et standardisés de TMF ;
- l'utilisation de bactériophages modifiés à des fins thérapeutiques ;
- la production de prébiotiques³⁹ ;
- l'évaluation thérapeutique de molécules et peptides dérivés du microbiote ;
- des outils proposant une analyse génétique personnalisée du microbiote.

Le secteur se structure à travers la constitution de l'Alliance Promotion Microbiote⁴⁰ (APM), qui regroupe 23 acteurs-clés, publics et privés. **Bpifrance**⁴¹ joue un rôle majeur d'accompagnement des biotechs sur le long terme. Par ailleurs, on peut noter l'**émergence de nouveaux acteurs**, comme l'incubateur privé de compagnies biotechs Nexbiome Therapeutics⁴² et l'Institut de recherche technologique BIOASTER⁴³. Enfin, l'ANSM cherche à accompagner la filière, en animant un guichet innovation unique afin de donner des repères aux compagnies biotechs souhaitant lancer des essais cliniques.

Cette situation a permis à la France d'acquérir une **position de leader en Europe**⁴⁴, mais loin derrière les États-Unis⁴⁵. Parmi les atouts de la France, il faut citer le financement de la recherche fondamentale et clinique par l'État, un réseau hospitalier solide doté de cliniciens-chercheurs compétents, et des dispositifs fiscaux incitatifs comme le crédit d'impôt recherche.

Une position de leader menacée

Il convient pourtant de ne pas se reposer sur ses lauriers. La France a perdu son avance dans la transposition du savoir associé au microbiote : **la**

production scientifique nationale chute depuis 2018, ce que montre la diminution des publications et des brevets. Par rapport à des pays comme les États-Unis, la recherche publique française manque cruellement de moyens⁴⁶. Il est particulièrement difficile pour les chercheurs de financer des animaleries stériles⁴⁷ et de recruter du personnel qualifié, en particulier des bioinformaticiens et des *data scientists*. Les procédures d'autorisation d'essais cliniques sont longues et complexes, ce qui entraîne le risque que les biotechs se tournent vers l'étranger pour y mener leurs essais. Une « culture en silo » interroge sur la capacité des différents acteurs, en particulier les instituts de recherche, à dialoguer et coopérer.

Si la création de *start-up* françaises continue sur un bon rythme, les sommes levées sont bien plus importantes dans d'autres pays, comme les États-Unis, Israël ou la Corée du sud. Il y a un réel risque d'être distancé, et un besoin en conséquence de mobiliser les énergies et de débloquent des moyens financiers.

Disposant de chercheurs de premier plan, la France peut maintenir sa place de leader dans le domaine du microbiote. L'enjeu est la capacité d'une nation à accompagner solidement l'innovation en recherche translationnelle, en prenant des risques et en créant des filières d'excellence, afin de faire émerger des champions parmi les biotechs incubées. Le **Plan innovation santé 2030** et la stratégie d'accélération Alimentation durable et favorable pour la santé⁴⁸, qui incluent des programmes structurants pour le microbiote, sont un bon signal.

■ Le microbiote : effet de mode ou tendance de fond ?

Le domaine du microbiote porte beaucoup d'attentes en matière de traitements innovants et de nutrition de précision, et il pourrait contribuer à l'essor d'une **médecine plus préventive et prédictive**. Le microbiote peut ainsi constituer un réservoir des molécules innovantes. Un faisceau d'arguments plaide pour voir la montée en puissance du microbiote comme une **tendance structurelle**, associée à l'émergence d'une **nouvelle catégorie de produits pharmaceutiques** :

- la mise en évidence de problèmes de santé associés à des dysbioses ;
- des besoins non satisfaits, en particulier du fait de l'antibiorésistance⁴⁹ ;
- de vraies ruptures technologiques permettant de caractériser le microbiote (en biologie

moléculaire, métagénomique, ou Intelligence artificielle) ;

- une augmentation rapide des publications scientifiques, avec des découvertes chaque mois ;
- des collaborations actives qui se créent entre instituts de recherche, biotechs et laboratoires pharmaceutiques ;
- des investissements publics et privés dans les biotechs du domaine ;
- un intérêt sociétal, à mettre en regard d'une prise de conscience écologique globale.

Le marché se situe actuellement à la fin d'un premier cycle⁵⁰, avec l'obtention des premiers résultats des essais cliniques de phase 3 par des entreprises créées il y a une dizaine d'années. En conséquence, les premières autorisations de mise sur le marché de produits par l'Agence européenne du médicament (EMA) ou par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine sont attendues prochainement.

Cependant, il ne faut pas prendre le microbiote pour une « denrée magique ». Son rôle effectif dans les pathologies est variable, parfois mineur⁵¹. L'analyse génomique et métabolique des selles humaines pose encore des défis techniques majeurs, qui reculent l'horizon d'une éventuelle révolution dans la prise en charge des maladies chroniques. De nombreux verrous scientifiques sont à lever, en particulier la mise en évidence des effets physiologiques du microbiote, ou la compréhension d'une écologie complète intégrant les bactériophages, afin de pouvoir exploiter pleinement son potentiel. L'intégration de l'information devra sans doute faire appel aux outils de l'intelligence artificielle, en prenant la précaution d'avoir des bases de données non biaisées et de respecter les règlements européens relatifs aux données génomiques.

Une communication excessivement optimiste de certains journalistes ou scientifiques et les fausses promesses de certaines offres commerciales⁵² à destination du grand public inscrivent le microbiote dans un effet de mode et nuisent à sa crédibilité. Il apparaît nécessaire d'**intégrer le microbiote dans un arsenal thérapeutique**, en évaluant les contextes où il peut jouer un rôle décisif, et en prenant soin de ne pas se fourvoyer dans ce qui ne relève pas de la science.

Site Internet de l'OPECST :

<http://www.assemblee-nationale.fr/commissions/opecst-index.asp>

<http://www.senat.fr/opecst>

■ Personnes consultées

- Mme Karine Clément, Médecin et Professeur en nutrition à Sorbonne Université, Directrice de l'unité « Nutrition et obésités; approches systémiques (NutriOmique), INSERM, Sorbonne Université à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière/APHP, Coordinatrice du consortium international de recherche *Metacardis*.
- M. Benoit Chassaing, Directeur de recherche à l'Inserm, Directeur de l'équipe « Interactions microbiote/mucus dans les maladies inflammatoires chroniques » à l'Institut Cochin.
- Mme Magali Cordailat-Simmons, Executive Director du *Pharmabiotic Research Institute* (PRI).
- M. Stanislas Desjonquères, Chief Executive Officer de Nexbiome Therapeutics.
- Mme Anne-Christine Joly, Pharmacien-hospitalier, préparatrice de transplants de microbiote à l'hôpital Saint Antoine/APHP.
- M. Jacques Ravel, Professeur au département de microbiologie et d'immunologie de la *Maryland School of Medicine*, *Associate Director for Genomics* de l'*Institute for Genome Sciences* (IGS).
- M. Jean-Marc Sabaté, Gastro-entérologue à l'Université Sorbonne Paris Nord et à l'Hôpital Avicenne APHP, Chercheur à l'INSERM en physiopathologie et pharmacologie clinique de la douleur, ancien président du Groupe Français de NeuroGastroentérologie, Co-président du conseil scientifique de l'APSSII (Association des Patients Souffrants du Syndrome de l'Intestin Irritable).
- M. Harry Sokol, Gastro-entérologue à l'hôpital Saint Antoine/APHP, Directeur de l'équipe de recherche « Gut Microbiome » à Sorbonne Université, coordonnateur du Groupe Français de Transplantation Féciale (GFTF).

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

- Mme Nathalie Dumarcet, Chef de Pôle dermatologie, hépato-gastro-entérologie, maladies métaboliques rares.
- Mme Carole le Saulnier, Directrice des Affaires juridiques et réglementaires.
- Mme Caroline Semaille, Directrice adjointe en charge des opérations.
- M. Guillaume Vaquer, Responsable du Guichet orientation/innovation.

Bpifrance

- Mme Aicha Douhou, Responsable sectorielle Santé.
- Mme Ariane Voyatzakis, Responsable sectorielle Agroalimentaire.
- Mme Sarah Madani, Chargée de relations institutionnelles et médias.

Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAe)

- M. Marc Gauchee, Conseiller pour les relations parlementaires et institutionnelles.
- M. Joel Doré, Directeur scientifique du centre INRAe MetaGenoPolis, Chercheur en écologie microbienne intestinale à l'institut *Micalis* (Université Paris-Saclay, INRAe, AgroParisTech).

Institut Pasteur

- M. Romain Koszul, Chercheur à l'Institut Pasteur, Directeur de l'équipe « Régulation spatiale des génomes ».
- M. Pierre-Marie Lledo, Directeur de département de Neurosciences à l'Institut Pasteur et de l'Unité CNRS "*Genes, Synapses and Cognition*", ancien Vice-président du Conseil Scientifique de l'Institut Pasteur.
- M. Martial Marbouty, Chercheur à l'Institut Pasteur dans l'équipe « Régulation spatiale des génomes ».

IRT BIOASTER

- Mme Nathalie Garçon, Chief Scientific Officer, membre de l'Académie nationale de Pharmacie.
- M. Vincent Thomas, Responsable du programme « Microbiote ».
- M. Xavier Morge, Directeur général de Bioaster. membre de l'Académie nationale de Pharmacie.

Table-ronde réunissant des entreprises :

- M. Hervé Affagard, Chief Executive Officer de MaaT Pharma
- M. Pierre Bélichard, Chief Executive Officer d'Entérome
- Mme Marie Laure Bouttier, Directrice générale adjointe d'Entérome
- Mme Emilie Maret, Chief Executive Officer de The Serious Gut

¹ Il était auparavant difficile d'évaluer avec précision la diversité du microbiote intestinal, en raison de la difficulté à cultiver les bactéries anaérobies (qui ne peuvent pas se développer en présence d'oxygène) qui en constituent la majorité. Les techniques actuelles de séquençage permettent de dresser une cartographie précise du microbiote. Un microbiome humain représente en moyenne un total de 600 000 gènes microbiens, soit une quantité d'information génétique 25 fois plus importante que dans le génome humain.

² La naissance apparaît comme une étape clé : un accouchement par voie basse met en contact le nouveau-né avec le microbiote vaginal de sa mère, contrairement à un accouchement par césarienne ([Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med.* 2016;22\(3\):250-253.](#)

³ L'utilisation excessive d'antibiotiques peut altérer le microbiote en favorisant des bactéries résistantes aux traitements et aux propriétés infectieuses. L'écosystème intestinal est relativement résilient, capable de se reconstruire à l'identique après des traitements courts aux antibiotiques, mais des traitements longs peuvent avoir un impact durable ([Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness *Nature.* 2013;500\(7464\):585-588.](#)

⁴ Les Français consomment ainsi en moyenne 17 g/jour de fibres en 2020, ce qui est inférieur aux 25 g/jour recommandés, et loin des 40 g/jour consommés en moyenne en 1950. D'autres évolutions de l'alimentation et du mode de vie contribuent à un appauvrissement du microbiote, comme la consommation d'aliments transformés riches en sucres et en graisses, la consommation de tabac, ou la sédentarité ([https:// www. santepubliquefrance.fr/ determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/documents/rapport-synthese/etude-de-sante-sur-l-environnement-la-biosurveillance-l-activite-physique-et-la-nutrition-esteban-2014-2016-chapitre-consommations-alimentaire](https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/documents/rapport-synthese/etude-de-sante-sur-l-environnement-la-biosurveillance-l-activite-physique-et-la-nutrition-esteban-2014-2016-chapitre-consommations-alimentaire)).

⁵ Des travaux récents de métagénomique permettent en particulier de cartographier les relations complexes entre bactériophages et bactéries ([Marbouty M, Thierry A, Millot GA, Koszul R. MetaHiC phage-bacteria infection network reveals active cycling phages of the healthy human gut. *Elife.* 2021;10:e60608.](#)

⁶ Si la notion de microbiote sain est difficile à définir, on estime cependant qu'une symbiose fonctionnelle (eubiose) présente un microbiote riche et diversifié, un bon équilibre oxydatif, une barrière intestinale efficace et une bonne tolérance immunitaire.

⁷ L'hôte maintient le microbiote à distance, en particulier à travers une couche de mucus qui recouvre la paroi intestinale. Cette couche stérile peut cependant être colonisée par certaines bactéries associées au développement de maladies inflammatoires chroniques ([Etienne-Mesmin L, Chassaing B, Desvaux M, et al. Experimental models to study intestinal microbes-mucus interactions in health and disease. *FEMS Microbiol Rev.* 2019;43\(5\):457-489.](#)

⁸ Dans un bilan sanguin, on estime que 30% des molécules ont été produites ou modifiées par des bactéries: acides gras à chaînes courtes, acides biliaires secondaires, ou encore métabolites du tryptophane et de l'histidine. Les métabolites produits par les bactéries ont plutôt des effets bénéfiques (mais certains sont délétères). Par exemple, une diminution des bactéries productrices de butyrate est associée à un risque de diabète plus élevé ([McMurdie PJ, Stoeva MK, Justice N, et al. Increased circulating butyrate and ursodeoxycholate during probiotic intervention in humans with type 2 diabetes. *BMC Microbiol.* 2022;22\(1\):19.](#)

⁹ Certaines bactéries sont davantage présentes dans le microbiote intestinal des patients qui répondent favorablement aux traitements par immunothérapie en cancérologie. Une analyse fine du microbiote pourrait ainsi permettre de mieux stratifier les patients. ([Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science.* 2018;359\(6371\):97-103.](#)

¹⁰ La relation entre diversité microbienne et santé humaine n'est pas nécessairement valable pour le microbiote d'autres organes. Ainsi, une diversité du microbiote vaginal n'est pas associée à un bon état de santé. En effet, l'espèce bactérienne dominante dans le microbiote vaginal sain chez les femmes en âge de procréer produit un pH acide qui empêche la croissance d'autres bactéries pathogènes ([Jašarević E, Hill EM, Kane PJ, et al. The composition of human vaginal microbiota transferred at birth affects offspring health in a mouse model. *Nat Commun.* 2021;12\(1\):6289.](#)

¹¹ Les personnes présentant un microbiote appauvri ont plus de risques de développer des maladies métaboliques et prennent plus facilement du poids. Des expériences suggèrent que le microbiote est associé à l'efficacité énergétique : ainsi, des souris sans microbiote (axéniques) mangent davantage et grossissent peu. Un transfert de microbiote intestinal issu de souris obèses entraîne chez elles un grossissement accéléré ([Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut](#)

[microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012;489\(7415\):242-249](#)). Les évolutions de mode de vie au cours du siècle dernier seraient associées à l'augmentation de l'incidence de maladies chroniques, qui concerneraient actuellement une personne sur quatre selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

¹² Le SII, ou colopathie fonctionnelle, est une maladie associant des douleurs abdominales et des troubles du transit pouvant fortement altérer la qualité de vie des patients. La pathogenèse est complexe et fait intervenir de multiples mécanismes, dont la dysbiose (présente chez deux tiers des patients), des anomalies de la perméabilité intestinale, une micro-inflammation, l'alimentation, ou des facteurs génétiques. Certains probiotiques ou régimes alimentaires peuvent être indiqués pour sa prise en charge.

¹³ La formule bien connue de l'intestin comme « deuxième cerveau » décrit une réalité : le système neuro-entérique est très développé. Les bactéries sont capables de moduler les terminaisons nerveuses. La production de sérotonine, fabriquée à 90% dans l'intestin, peut ainsi être modulée par des médiateurs chimiques produits par le microbiote.

¹⁴ Des changements dans le microbiote peuvent en effet être associés à de symptômes cérébraux ou psychiatriques, illustrés par les deux exemples suivants :

- L'immaturation du microbiote intestinal et des barrières épithéliales joue un rôle dans la susceptibilité des nouveau-nés aux méningites bactériennes causées par des streptocoques ([Travier L, Alonso M, Andronico A, et al. Neonatal susceptibility to meningitis results from the immaturity of epithelial barriers and gut microbiota. *Cell Rep*. 2021;35\(13\):109319](#)) ;
- Des travaux proposent un mécanisme associant les troubles de l'humeur, le stress chronique et des altérations du microbiote intestinal. Des messagers chimiques produits par le microbiote pourraient par ailleurs agir sur certains récepteurs neuronaux et expliquer des résistances aux antidépresseurs ([Chevalier G, Siopi E, Guenin-Macé L, et al. Effect of gut microbiota on depressive-like behaviors in mice is mediated by the endocannabinoid system. *Nat Commun*. 2020;11\(1\):6363](#)).

¹⁵ Un faible apport en fibres entraîne une dégradation du mucus intestinal, qui provoque une détérioration de la barrière intestinale. A l'inverse, une plus grande diversité de fibres « nourrit » le microbiote. Un régime de restriction énergétique, riche en fibres et en protéines, peut ainsi entraîner une augmentation de la diversité bactérienne chez 40% des sujets ayant une obésité et dont le microbiote était très appauvri ([Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013;500\(7464\):585-588](#)). Cette baisse de diversité est retrouvée chez 75% des sujets avec obésité sévère ([Aron-Wisniewsky J, Prifti E, Belda E, et al. Major microbiota dysbiosis in severe obesity: fate after bariatric surgery. *Gut*. 2019;68\(1\):70-82](#)). L'INRAE a récemment développé la recette d'un pain enrichi en fibres à destination des individus à risques de maladies métaboliques (<https://www.inrae.fr/actualites/lamibiote-nouvelle-alliee-votre-microbiote>).

¹⁶ Certains additifs, colorants ou agents émulsifiants peuvent directement affecter la composition du microbiote intestinal, entraînant l'expression accrue de molécules bactériennes inflammatoires. Ces dernières peuvent favoriser l'émergence de syndromes métaboliques et de cancers colorectaux ([Viennois E, Chassaing B. First victim, later aggressor: How the intestinal microbiota drives the pro-inflammatory effects of dietary emulsifiers? *Gut Microbes*. 2018;9\(3\):1-4](#)).

¹⁷ Les voies métaboliques associées au microbiote intestinal sont complexes. Par exemple, au moins 20 gènes bactériens sont nécessaires pour dégrader la cellulose, le polysaccharide le plus « simple » apporté par l'alimentation.

¹⁸ Les bactéries qui se nourrissent de nutriments riches (sucres et graisses) sont fréquemment mises en cause dans les processus inflammatoires. On peut cependant regretter que l'impact des aliments sur le microbiote intestinal ne soit actuellement pas pris en compte dans le calcul du Nutriscore. Par exemple, les fromages à pâte bleue, pourtant bénéfiques à la diversité du microbiote intestinal, obtiennent un mauvais score dans ce classement.

¹⁹ 2 000 essais cliniques sont actuellement menés dans le monde sur le microbiote, dont 620 études ont démarré l'an dernier. Le flux de phases 3 est en train de s'accélérer : le premier produit approuvé par l'administration américaine pourrait arriver fin 2022/début 2023, et le premier produit français à partir de 2025 (ce qui traduit le retard pris par la France, malgré une ligne de départ commune autour de 2014).

²⁰ Le microbiote intestinal est entré dans la culture populaire, en étant associé à des troubles digestifs et des problèmes de poids et de bien-être. Une démarche autour du microbiote a cependant besoin de sérieux scientifique et de crédibilité, afin d'éviter le recours à une automédication dommageable.

²¹ Les autorités de santé regardent toujours l'innocuité et l'efficacité des candidats médicaments. Dans le cadre du microbiote, certaines questions n'apparaissent pas nécessairement pertinentes, comme l'évaluation de la dose létale.

²² La TMF peut être administrée par voie rectale avec des lavements ou administrée lors d'une coloscopie, ou par voie orale avec des gélules ou au moyen d'une sonde placée dans l'estomac.

²³ L'infection à la bactérie anaérobie sporulée *C. difficile*, première cause mondiale de diarrhée nosocomiale, est responsable de plus de 20 000 morts par an aux États-Unis. Souvent naturellement présente dans l'intestin, elle se développe à la suite d'une dégradation du microbiote intestinal, en particulier après un traitement prolongé aux antibiotiques. La TMF est efficace à 80%, contre seulement 20% pour les traitements classiques par antibiotiques. La balance bénéfices/risques est donc très largement en sa faveur, et ne pas en disposer constituerait une perte de chance pour le patient.

²⁴ Les résultats varient selon les contextes pathologiques. Les premières études cliniques de TMF dans le contexte du SII ont été décevantes ; on peut cependant citer les bons résultats d'une étude norvégienne ([El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Bråthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Gut. 2020;69\(5\):859-867](#)). Au sujet des maladies métaboliques, une revue de la littérature est disponible dans l'article suivant ([Proença IM, Allegretti JR, Bernardo WM, et al. Fecal microbiota transplantation improves metabolic syndrome parameters: systematic review with meta-analysis based on randomized clinical trials. Nutr Res. 2020;83:1-14](#)). Des premiers essais cliniques récents appuient la pertinence de la TMF comme adjuvant en vue d'améliorer la réponse à l'immunothérapie du cancer, mais restent à valider par des essais de phase 3. Cet axe de recherche est particulièrement développé en France, avec deux équipes de recherche majeures en région parisienne ([Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. Science. 2021;371\(6529\):595-602](#)). Dans le cas de la maladie « greffon contre hôte », la TMF développée par la compagnie MaaT Pharma est actuellement le seul traitement proposé chez des patients résistants à deux lignes de traitement dans le cadre d'autorisation d'accès compassionnel (<https://ansm.sante.fr/tableau-atun/maat013-solution-rectale>).

²⁵ (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04769895?term=ARES&cntry=FR&draw=2&rank=1>).

²⁶ Une mauvaise sélection du donneur peut induire des syndromes métaboliques post-transplantation, en particulier chez des patients immunodéprimés. Le protocole de don inclut la recherche de nombreux micro-organismes pathogènes, dont la liste est fréquemment réactualisée. Celle-ci doit cependant rester pertinente au risque d'exclure des donneurs sains, d'accroître les coûts, et de rajouter des contraintes aux praticiens.

²⁷ « La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques » (<http://www.omedid-idf.fr/wp-content/uploads/2015/07/Microbiote-fecal-juillet-20151.pdf>). Cette note définit des bonnes pratiques en termes de recrutement et de sélection des donneurs, de protocole de prélèvement et de préparation, et de suivi sur le long terme des donneurs et des receveurs. La rédaction de cette note est le fruit d'une concertation entre les membres d'un Comité Scientifique Temporaire (CST), créé auprès du directeur général de l'ANSM en 2020 (<https://ansm.sante.fr/actualites/decision-ndeg-2020-09-du-29-01-2020-creation-du-cst-transplantation-de-microbiote-fecal-mise-a-jour-des-recommandations-a-lansm>). Du côté des praticiens, un Groupe Français de Transplantation Fécale (GFTF) a par ailleurs été constitué afin d'homogénéiser les protocoles de transplantation (<https://www.gftf.fr/>).

²⁸ Article 35 de la loi n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique, (CSP, art. L. 513-11-1). Le législateur regarde ainsi le microbiote fécal comme un médicament, ajoutant une nouvelle catégorie de produits de santé. Cette position rejoint celle adoptée par l'ANSM en juin 2015.

²⁹ Outre la France, seuls les États-Unis ont réglementé le domaine du microbiote, dès 2012. La *Food and Drugs Administration* (FDA) dispose d'une équipe d'experts transversaux dédiée à l'évaluation des produits issus du microbiote, en contact régulier avec l'industrie. La mise en place de tels experts est souhaitable au niveau européen.

³⁰ Un argument appuyant la qualification de la TMF comme médicament est qu'elle répond à des indications thérapeutiques, en traitement ou en prévention d'une maladie. La TMF se différencie cependant du médicament par la difficulté de sa standardisation, associée à la variabilité temporelle liée aux donneurs, ainsi qu'aux manques de connaissance sur la composition des selles. Ainsi, on estime que 20 à 50% des données génomiques séquencées dans les selles ne sont pas lisibles, et que 30 à 50% des gènes (parmi la dizaine de millions reconstruits) n'ont pas de fonction identifiée. De la même façon, 80 à 90% des métabolites analysés ne sont pas connus.

³¹ La plupart des pays classent la TMF comme médicament. D'autres, comme l'Italie, la classent dans la catégorie des tissus-cellules. Des évolutions importantes sont attendues au niveau européen, avec la révision de la législation sur le statut « sang, tissus, cellules » : les selles et le lait maternel doivent y être inclus comme *Substance d'Origine Humaine*, ce qui réglementera leur collecte pour un usage thérapeutique, affectera les délimitations avec les autres législations, et placera la collecte de

selles en opposition avec la récente législation française. Dans cette perspective, le spectre des produits issus du microbiote serait associé à différents blocs législatifs, selon le niveau de caractérisation et de contrôle du produit, comme le résume le tableau suivant :

Produit	Bloc correspondant dans la législation de santé de l'UE
Selles	Législation UE <i>Sang, tissu, cellules</i> sous le statut de <i>Substances d'Origine Humaine</i>
Souches bactériennes des selles	Réglementation UE <i>médicament biologique</i> (dérivés des <i>Substances d'Origine Humaine</i>)
Métabolites bactériens	Législation UE <i>médicaments</i> (entités chimiques ou produits de biotechs)

³² Fondé en 2010, le *Pharmabiotic Research Institute* (PRI) est un centre européen d'expertise indépendant cherchant à favoriser l'accès au marché à des sociétés développant des médicaments basés sur le microbiote, en fournissant du conseil technique et réglementaire, dans le but d'anticiper les normes réglementaires et de créer une « doctrine » dans le domaine. Concernant le statut des selles, le PRI recommande d'intégrer la totalité des produits biologiques issus d'un écosystème microbien dans une catégorie à part entière dans les médicaments biologiques.

³³ Leur intérêt reste cependant incertain pour des individus présentant un microbiote équilibré. Par ailleurs, les effets s'arrêtent fréquemment avec l'arrêt du traitement, ce qui inscrit leur utilisation davantage dans une démarche de bien être que de thérapie.

³⁴ L'utilisation du produit (*intended use*) définit son utilisation réglementaire. Des souches probiotiques visant à « *modifier, corriger des fonctions physiologiques, par une action pharmacologie, immunologique, ou métabolique* » chez des individus à risque peuvent bénéficier d'un statut réglementaire de médicament, sous une dénomination légale de *Live Biotherapeutic Product* (LBP) aux États-Unis.

³⁵ Règlement (CE) n° 1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A32006R1924>) ; Règlement (UE) 2015/2283 du Parlement européen et du Conseil du 25 novembre 2015 relatif aux nouveaux aliments (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32015R2283>).

³⁶ Une publication pionnière sur le rôle de *Faecalibacterium Prausnitzii* dans la maladie de Crohn en 2008 a inauguré les modèles de probiotique de nouvelle génération ([Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105\(43\):16731-16736](https://doi.org/10.1073/pnas.0805167105)).

³⁷ De grandes découvertes sous l'impulsion de l'INRA ont mis le microbiote sur le devant de la scène. La culture gastronomique française et son histoire scientifique, marquée par les travaux de Louis Pasteur, ont prédisposé la France à une position de leader sur le sujet.

³⁸ MetaGenoPolis est un centre d'excellence en métagénomique quantitative et fonctionnelle. Il porte en particulier le projet *French Gut*, qui vise à collecter, séquencer et analyser le microbiote intestinal d'une cohorte de 100 000 Français. Il fait partie des quatre démonstrateurs préindustriels financés par le Programme d'Investissements d'Avenir (PIA) à hauteur de 19 millions d'euros (<https://www.inrae.fr/actualites/rapprochement-strategique-entre-metagenopolis-mgp-bioaster-offre-technologie-ue-etendue-exploration-du-microbiote>).

³⁹ Les prébiotiques sont des substrats utilisés sélectivement par un micro-organisme intestinal et conférant potentiellement un bénéfice de santé.

⁴⁰ L'APM se donne pour but de structurer l'industrie et de positionner la France comme leader du développement, de la production et de la commercialisation d'innovations basées sur le microbiote. Elle regroupe des pôles de compétitivité, des organismes qui favorisent l'établissement d'un cadre réglementaire, des entreprises, et des institutions académiques.

⁴¹ Bpifrance soutient les activités des *start-up* par différents moyens : fonds (*Deeptech*), aide au développement et financements spécifiques pour le développement et l'innovation, notamment à travers le PIA4. Elle a ainsi participé aux levées de fonds de Maat Pharma, aux côtés d'autres investisseurs, à hauteur de 25 millions d'euros. Elle est enfin souscripteur du fonds de capital-risque Seventure, investisseur majeur dans le domaine du microbiote.

⁴² Nexbiome Therapeutics accompagne des projets scientifiques dans leur développement. Elle apporte une expertise dans l'évaluation des projets, dans le développement pharmaceutique, et en ingénierie financière.

⁴³ L'IRT BIOASTER a été créé 2012 par l'Institut Pasteur et le pôle de compétitivité santé Lyonbiopôle. Il bénéficie du soutien de l'État à travers le Programme des Investissements d'Avenir. Il mène des projets collaboratifs associant des acteurs académiques, des *start-up*, des PME et des groupes industriels, et a développé en particulier un programme Microbiote.

⁴⁴ La France est le pays d'Europe qui conduit le plus grand nombre d'essais cliniques ; actuellement, deux sociétés françaises mènent des essais cliniques en phase 3.

⁴⁵ On peut constater des différences culturelles entre la France et les Etats-Unis. Ces derniers sont beaucoup plus dynamiques pour la mise en valeur des découvertes scientifiques, avec une approche d'évaluation du risque moins contraignante, davantage d'échanges entre les milieux académiques, cliniques et entrepreneuriaux, et la présence de fonds d'investissement dédiés. Le président Obama a particulièrement encouragé le domaine, en débloquant, en 2016, 150 millions de dollar pour le *Human Microbiome Initiative*, qui ont ensuite été complétés par le secteur privé pour un total d'un demi-milliard de dollars.

⁴⁶ Le financement de certains projets fondamentaux ou méthodologiques peut être particulièrement difficile. Souvent évalués par des cliniciens, ils sont peu pris en compte dans les appels à projets nationaux. Le domaine reste peu connu des médecins, et est peu abordé au cours de leur formation en France. Par ailleurs, la mise en place d'une culture de l'innovation dans la recherche fondamentale est complexe ; en conséquence, des découvertes intéressantes n'ont pas nécessairement pu être valorisées par des brevets.

⁴⁷ On distingue les modèles axéniques (animaux sans microbiote nés sous césarienne et élevés en condition stérile) et gnotoxéniques (animaux inoculés avec des microbiotes contrôlés). Les enjeux actuels sont le déficit de modèles axéniques de maladies humaines, et la standardisation de ces modèles (« isobiotiques »).

⁴⁸ (https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/12/sante_innov30.pdf, <https://www.synpa.org/actualite-strategie-d-acceleration-alimentation-durable-et-favorable-a-la-sante-le-synpa-se-felicite-du-soutien-a-l-innovation-pour-les-ingredients-alimentaires-de-specialite-et-appelle-le-gouvernement-a-l-accompagner-d-une-strategie-reglementaire-77.php>).

⁴⁹ Les études sur le microbiote apportent de nouveaux éclairages pour la compréhension de l'antibiorésistance. Ils portent également la perspective d'une évaluation personnalisée de l'opportunité d'un traitement antibiotique. Une stratégie hygiéniste consistant à éradiquer toute forme de vie potentiellement pathogène, peut être contreproductive : une utilisation abusive des antibiotiques a ainsi pu favoriser l'émergence de résistances. Les avancées de ces dernières années montrent qu'il est possible de vivre avec des bactéries pathogènes, en évitant qu'elles ne prolifèrent. Il ne s'agit pas pour autant de renoncer aux antibiotiques, mais de les utiliser à bon escient, tout en développant un arsenal thérapeutique alternatif.

⁵⁰ On estime que deux à trois cycles de 10 ans sont nécessaires pour qu'un secteur devienne réellement mature. Au total, 12 milliards de dollars ont été levés, pour un marché mondial estimé à 60 milliards d'euros. Une approche économique globale est cependant nécessaire.

⁵¹ Pour apprécier correctement le rôle du microbiote dans certaines pathologies, il est nécessaire de faire la différence entre corrélation et causalité. C'est particulièrement le cas dans certaines maladies comme l'autisme, où de nombreux patients présentent également des troubles digestifs. La recherche de causalités, plus complexe, doit compléter les constats basés sur des corrélations.

⁵² Ces offres, promettant une « photographie » du microbiote intestinal en vue d'un management thérapeutique personnalisé, ne semblent actuellement pas apporter de résultats pertinents. Leur mise au point nécessite la définition de standards, avec un appui fort de la *data science*. On peut déplorer leur coût de réalisation en regard de leur inutilité médicale actuelle, ainsi que l'hétérogénéité des résultats obtenus entre différentes entreprises. Les motivations de ces entreprises relèvent plutôt d'une volonté d'accumuler à bon compte des données médicales.