

Interactions microbiote intestinal et médicaments : quelles implications pour les médicaments de phytothérapie ?



► Dr Manon Jardou,
Pharmacienne
doctorante,
Faculté de pharmacie,
univ. de Limoges



► Roland Lawson, Maître de conférences,
Dpt de pharmacologie,
Faculté de pharmacie,
univ. de Limoges

Micrographie électronique à basse température d'un groupe de bactéries E. coli (X10000) © Photo d'Eric Erbe / C. Pooley USDA, ARS, EMU

EN RÉSUMÉ

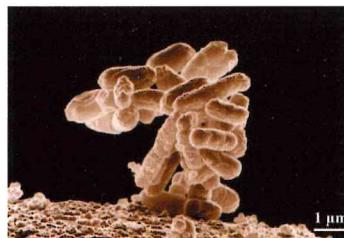
Le microbiote intestinal est composé d'une communauté microbienne diverse et complexe contribuant à la santé humaine. Cette communauté de micro-organismes comprend des bactéries, des archées, des virus, des protozoaires et des champignons répartis dans tout le tractus gastro-intestinal. Cette écologie microbienne dépend de l'âge de l'hôte, de ses paramètres génétiques, de son état

physiologique ou pathologique, ainsi que de l'exposition à divers facteurs environnementaux (alimentation et médicaments). Le microbiote intestinal exerce des effets importants sur l'homéostasie¹ de l'hôte, notamment la digestion des fibres alimentaires, la synthèse des vitamines, le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale et la régulation du système immunitaire [1].

Introduction

La recherche sur le microbiote intestinal et son implication sur la santé humaine a beaucoup progressé depuis le début du vingtième siècle. En effet, les techniques de séquençage haut débit ont permis de caractériser et de comparer le microbiote de grandes cohortes de sujets sains. Cela a également permis d'analyser la modification du microbiote chez des patients atteints de différentes pathologies.

Il est désormais évident que le microbiote intestinal évolue avec l'hôte qui l'héberge et que la modification de cette population de micro-organismes peut avoir des conséquences majeures sur la santé humaine, à la fois bénéfiques et néfastes. Du fait de cette relation entre l'Homme et son microbiote, l'organisme humain peut être assimilé à un holobionte² dans le sens où l'homéostasie de l'hôte dépend de son microbiote [2, 3]. Ainsi, la prise en charge d'une pathologie devrait se faire selon une approche holistique en incluant l'individu dans sa globalité tout en évaluant l'état du microbiote intestinal.



tiples et peuvent inclure un régime pauvre en fibre, la consommation de tabac, le stress chronique ou encore le défaut d'activité physique [4, 5]. De plus, une étude a analysé l'effet de certaines classes médicamenteuses,

les plus couramment prescrites, sur le microbiote intestinal. Parmi ces classes, nous pouvons citer les médicaments anti-diabétiques (tels que la metformine), les inhibiteurs de pompes à protons, les statines, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens ainsi que les antidépresseurs. Toutes ces classes médicamenteuses ont

des impact sur l'équilibre du microbiote intestinal pouvant être à l'origine de pathologies [6]. La classe médicamenteuse la plus reconnue pour induire une dysbiose du microbiote intestinal est la classe des antibiotiques. En effet, les antibiotiques sont les médicaments les plus fréquemment prescrits pour traiter les maladies infectieuses. Bien qu'ils ciblent principalement les bactéries pathogènes, les antibiotiques s'attaquent également aux bactéries bénéfiques de l'intestin, ce qui entraîne une modification de la composition du microbiote [7].

En ce qui concerne la phytothérapie qui est une thérapie allop pathique destinée à prévenir et traiter des états pathologiques par des plantes médicinales dénuées de toxicité dans des conditions normales d'utilisation. Ces plantes sont employées de manière naturelle (tisanes) ou sous forme de préparations dérivées (poudres, teintures, extraits,...) sans isolement des substances actives [3]. Dans cette revue, nous allons discuter des potentielles interactions entre le microbiote intestinal et les médicaments de phytothérapie

¹ Homéostasie = capacité d'un organisme à maintenir un équilibre interne stable (T, pH, glycémie...)

² Holobionte = organisme hôte + ensemble micro-organismes vivant en symbiose avec lui

Le microbiote intestinal en équilibre avec son hôte décrit un état d'eubiose. À l'opposé, la dysbiose définit un déséquilibre du microbiote intestinal associé à des effets néfastes sur l'homéostasie de l'hôte. La dysbiose implique la perte de micro-organismes bénéfiques au profit d'espèces pathogènes. La dysbiose est susceptible de déclencher des effets pro-inflammatoires pouvant être à l'origine de nombreuses pathologies (diabète, asthme, cancers). Les mécanismes à l'origine de la dysbiose du microbiote intestinal sont mul-

Modulation de la dysbiose intestinale par les médicaments de phytothérapie

Dans cette partie, nous présenterons l'impact de quelques médicaments de phytothérapie sur la dysbiose du microbiote intestinal.

■ Le psyllium ou ispaghul dans le cerveau

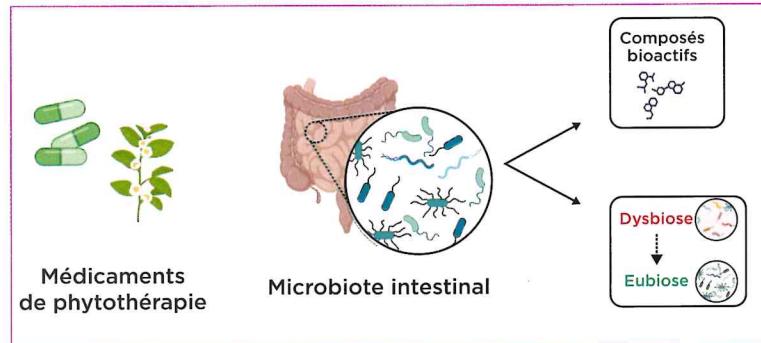
Les graines de psyllium sont issues de plusieurs plantes de la famille du plantain telles que *Plantago ovata* ou encore *Plantago ispaghula*. Le psyllium est un traitement largement utilisé pour la constipation. En effet, il retient l'eau dans l'intestin permettant une bonne hydratation des selles afin de faciliter la défécation [8,9]. L'impact de la prise de graines de psyllium sur le microbiote intestinal a été évalué dans un essai clinique en double aveugle comprenant des individus sains et des personnes constipées [10]. Cet essai a permis non seulement de mettre en évidence des changements significatifs dans la composition du microbiote des individus sains, mais aussi de montrer que ces changements sont encore plus prononcés chez les personnes constipées. De plus, cette étude a démontré une augmentation d'espèces bactériennes productrices de butyrate, un acide gras à chaîne courte indispensable à l'homéostasie digestive [11].

■ Le cumin des prés ou carvi

Le carvi peut être utilisé sous forme d'infusion à partir des fruits de *Carum carvi* L.. Son utilisation est conseillée pour soulager les digestions difficiles ainsi que pour apaiser les maux de ventre du fait de ses propriétés carminatives [8,9]. Une étude a montré que l'incubation de fèces humaines avec le cumin entraîne une augmentation de la production d'acides gras à chaîne courte par le microbiote fécal. Cela est corrélé à l'augmentation de l'abondance des *Firmicutes* qui sont des bactéries supposées bénéfiques du microbiote intestinal ainsi qu'à la diminution de l'abondance des *Proteobacteria*, regroupant majoritairement des bactéries pathogènes [12].

■ L'ail

Le bulbe d'ail issu d'*Allium sativum* L. est riche en flavonoïdes mais également en allicine. L'ail est utilisé en phytothérapie pour prévenir des maladies cardio-vasculaires en fluidifiant le sang, en luttant contre l'excès de cholestérol et l'hypertension artérielle [8, 9]. Actuellement, le mécanisme d'action de l'ail passerait par ses composés soufrés mais il reste mal connu. Un essai clinique randomisé en double aveugle a été mené chez des femmes en surpoids afin d'évaluer l'effet de l'ail sur les indices anthropométriques et la composition



du microbiote intestinal [13]. Cette étude a montré une légère augmentation du genre *Bifidobacterium* chez les femmes en surpoids après la prise d'un extrait d'ail.

■ Le curcuma

Le rhizome de curcuma, *Curcuma longa*, *Curcuma xanthorrhiza*, est actuellement utilisé en phytothérapie pour diminuer le taux de cholestérol sanguin et comme anti-inflammatoire dans des pathologies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose ou encore les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [8, 9]. Le curcuma a augmenté l'abondance relative des bactéries bénéfiques (*Lactobacillus* et *Bifidobacterium*) tout en diminuant l'abondance des bactéries pathogènes (*Escherichia*) dans un modèle murin de colite ulcéreuse [14]. Ces changements dans le microbiote intestinal peuvent ainsi contribuer à renforcer la fonction de barrière du tube digestif et à réduire l'inflammation en modulant le système immunitaire.

■ Le millepertuis



Hypericum perforatum L., est une plante ayant des propriétés antidépressives, largement utilisée en phytothérapie qui présente moins d'effets indésirables que les autres antidépresseurs. La substance active, l'hyperforine, de cette plante se trouve dans les parties aériennes, et à ce jour, le mécanisme d'action reste méconnu [8, 9]. Des équipes de recherche ont mis en évidence le rôle sous-jacent du millepertuis sur le microbiote intestinal dans un modèle murin présentant

un trouble dépressif (anhédonie) [15]. En effet, l'administration d'hyperforine prévenait l'anhédonie et modifiait également la richesse et la composition des différentes populations bactériennes par rapport aux souris contrôles. De plus, la métá-analyse du microbiote intestinal a montré une augmentation significative de deux espèces bactériennes : *Akkermansia muciniphila* et *Muribaculum intestinale*. Ces observations suggèrent que l'effet d'*Hypericum perforatum* peut être partiellement associé à son impact sur la composition du microbiote intestinal.

Ces quelques exemples de la littérature, suggèrent un potentiel impact du microbiote intestinal sur l'activité pharmacologique des médicaments de phytothérapie.

Propriétés pharmacologiques des phytomédicaments influencées par le microbiote intestinal

Il est désormais établi que le microbiote intestinal possède la capacité de métaboliser les xénobiotiques. En effet, le microbiote intestinal représente un facteur de variabilité du profil pharmacocinétique de certains médicaments. Par exemple, la digoxine, issue de *Digitalis purpurea* ou *Digitalis lanata*, est métabolisée en forme inactive (dihydrodigoxine) par une bactérie du microbiote intestinal (*Eggerthella lenta*). Le microbiote intestinal peut également réactiver des métabolites détoxifiés par l'hôte. L'irinotécan, un anti-cancéreux dérivé hémisynthétique de la camptothécine, est éliminé sous forme glucuronide (SN-38G) par le foie dans la bile. A la suite de son excréition biliaire, des enzymes du microbiote intestinal, les β -glucuronidases, vont cliver le glucuronide (SN-38G) entraînant la réabsorption de l'irinotécan. Ces modifications induites par le microbiote intestinal peuvent donc être à l'origine de la variabilité de réponse observée chez les patients traités par ces médicaments [16].

Par ailleurs, les composés phénoliques sont des molécules largement retrouvées dans les plantes médicinales. Ces composés sont majoritairement glycosylés avant d'être en partie déconjugués par des enzymes du microbiote intestinal (β -glucosidase, α -rhamnosidase, β -glucuronidase). Ces métabolites bactériens sont ensuite absorbés sous forme d'aglycones augmentant ainsi leur bioactivité. Ces composés sont ensuite métabolisés par les enzymes de phase II en métabolites conjugués puis excrétés dans l'intestin via la bile, où ils peuvent être à nouveau déconjugués et réabsorbés [17].

Le microbiote intestinal semble, à l'heure actuelle, être capable de métaboliser des flavonoïdes, des alcaloïdes, des polysaccharides ainsi que des terpènes retrouvés dans la composition des préparations à base de plantes [18].

CONCLUSION

Les plantes ou parties de plantes utilisées en phytothérapie sont sources de composés bioactifs pouvant moduler positivement le microbiote intestinal en s'opposant à la dysbiose. De plus, le microbiote intestinal possède la capacité de métaboliser les composés des phytomédicaments pour les rendre bioactifs. Cependant, des précautions sont à prendre quant à l'interaction entre ces composés bioactifs et l'impact qu'ils peuvent avoir sur la pharmacocinétique de médicaments à marge thérapeutique étroite. Enfin, à ce stade, aucune étude n'aborde clairement l'implication des médicaments de phytothérapie dans l'induction de la dysbiose.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Jardou M, Brossier C, Marquet P, Picard N, Druilhe A and Lawson R 2024 Solid organ transplantation and gut microbiota: a review of the potential immunomodulatory properties of short-chain fatty acids in graft maintenance *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 14
- [2] van de Guchte M, Blottière H M and Doré J 2018 Humans as holobionts: implications for prevention and therapy *Microbiome* 6 81
- [3] Anon Le dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie
- [4] Martinez J E, Kahana D D, Ghuman S, Wilson H P, Wilson J, Kim S C, Lagishetty V, Jacobs J P, Sinha-Hikim A P and Friedman T C 2021 Unhealthy Lifestyle and Gut Dysbiosis: A Better Understanding of the Effects of Poor Diet and Nicotine on the Intestinal Microbiome *Front. Endocrinol.* 12 667066
- [5] Winter S E and Bäumler A J 2023 Gut dysbiosis: Ecological causes and causative effects on human disease *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 120 e2316579120
- [6] Garg K and Mohajeri M H 2024 Potential effects of the most prescribed drugs on the microbiota-gut-brain-axis: A review *Brain Research Bulletin* 207 110883
- [7] Kesavulu D and Jog P 2023 Current understanding of antibiotic-associated dysbiosis and approaches for its management *Therapeutic Advances in Infection* 10 20499361231154443
- [8] Anon VIDAL VIDAL
- [9] Anon Pharmacopée Européenne 11e
- [10] Jalanka J, Major G, Murray K, Singh G, Nowak A, Kurtz C, Silos-Santiago I, Johnston J M, De Vos W M and Spiller R 2019 The Effect of Psyllium Husk on Intestinal Microbiota in Constipated Patients and Healthy Controls *JMS* 20 433
- [11] Zhang Z, Tang H, Chen P, Xie H and Tao Y 2019 Demystifying the manipulation of host immunity, metabolism, and extraintestinal tumors by the gut microbiome *Sig Transduct Target Ther* 4 41
- [12] Xia Y, Kuda T, Miyashita A, Yamamoto M, Koga K, Nakamura A and Takahashi H 2023 Effects of cumin, coriander, and sichuan pepper on microbiota and the antioxidant capacities of human faecal cultures *Food and Humanity* 1 1091–8
- [13] Ettehad-Marvasti F, Ejtahed H-S, Sladat S-D, Soroush A-R, Hoseini-Tavassoli Z, Hasani-Ranjbar S and Larjani B 2022 Effect of garlic extract on weight loss and gut microbiota composition in obese women: A double-blind randomized controlled trial *Front. Nutr.* 9
- [14] Yang C, Du Y, Zhao A, Liu L, Ren D, Niu P, Zhang X, Wang Y, Zhao Y and Yang X 2022 Dietary Turmeric Consumption Alleviates Ulcerative Colitis via Restoring Tryptophan Metabolism and Alleviating Gut Microbiota Dysbiosis in Mice *J Agric Food Chem* 70 15213–24
- [15] Zhang Z, Yao C, Li M, Wang L, Huang W and Chen Q 2022 Prophylactic effects of hyperforin on anhedonia-like phenotype in chronic restraint stress model: A role of gut microbiota *Letters in Applied Microbiology* 75 1103–10
- [16] Collins S L and Patterson A D 2020 The gut microbiome: an orchestrator of xenobiotic metabolism *Acta Pharmaceutica Sinica B* 10 19–32
- [17] Selma M V, Espín J C and Tomás-Barberán F A 2009 Interaction between Phenolics and Gut Microbiota: Role in Human Health *J. Agric. Food Chem.* 57 6485–91
- [18] Peterson C T 2024 Gut Microbiota-Mediated Biotransformation of Medicinal Herb-Derived Natural Products: A Narrative Review of New Frontiers in Drug Discovery *J* 7 351–72



les patients traités par ces médicaments [16].