

Une modulation du microbiote intestinal peut-elle traiter la SLA ?

Le complexe SLA est dominé par des manifestations motrices de souffrance des neurones moteurs plus ou moins associées à des déficiences neurocomportementales dans lesquelles interviennent soit des influences génétiques et environnementales en cours de caractérisation (diverses formes de SLA sporadiques – SLAs) soit en causes directes des mutations génétiques transmissibles connues (SLA dites familiales - SLAf).

Arguments de la littérature

Plusieurs publications apportent ces dernières années des arguments en faveur du rôle possible d'un déséquilibre du microbiote intestinal (flore microbienne endogène) et de ses métabolites comme modulateur environnemental potentiel dans plusieurs maladies neurologiques dont la SLA (voir pour revue Biol Res Nurs 2018 Oct;20(5):513-521 par une équipe d'Emory University Atlanta USA qui met en garde sur la prescription de probiotiques, prébiotiques ou transplantation de microbiote fécal). Un article publié en 2019 dans la prestigieuse revue Nature (Nature 2019 Aug;572:474-480) par un groupe de chercheurs israéliens indique sur un modèle souris de SLA l'existence d'une dysbiose (altération du microbiote intestinal) dans les temps pré symptomatiques à l'apparition de la maladie, et possiblement dans les temps tardifs, faisant émettre l'hypothèse d'une interaction intestin-cerveau dans le développement de la SLA. L'équipe d'Eva Feldman (Ann Arbor USA) confirme cette dysfonction sur le même modèle, mais indique qu'elle est limitée dans le temps (Dis Model Mech 2019 Nov 15;13(2):dmm041947) n'étant présente qu'avant l'apparition des manifestations motrices et des dérégulations immunitaires connues dans la SLA, tout en soulignant son intérêt comme biomarqueur. Une étude australienne (Expert Rev Neurother 2019 Sep;19(9):785-805) analyse les différentes techniques utilisées par la communauté scientifique pour apprécier l'état du microbiote intestinal. Elle conclut à une importante hétérogénéité entre études ne permettant pas d'émettre des conclusions fermes et souligne la nécessité d'uniformisation des analyses par les techniques métagénomiques modernes. En 2020, le nombre de publications dans le thème ne cesse de croître, une dizaine est listée sur le site référence bibliographique <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> dans lesquelles on peut retenir une incertitude sur les attentes de thérapies visant une modification du microbiote quant au caractère d'amélioration ou d'exacerbation de la maladie avec la notion de risques d'induire une aggravation, le rôle de modulateur possible du microbiote par des thérapies telles que le butyrate (dont un essai thérapeutique dans la SLA est présenté dans un communiqué précédent sur ce site) et des inhibiteurs de la pompe à protons (utilisés dans les ulcères gastriques), ou encore l'utilité de telles stratégies pour prévenir l'apparition d'une SLA chez les personnes à risque familial.

Quelle approche thérapeutique ?

Une première approche simple est désignée sous le nom de micronutrition (probiotiques et prébiotiques) qui consiste à absorber des molécules naturelles ou de synthèse, non inscrites à la pharmacopée française, dont des effets bénéfiques, notamment anti-oxydatifs et anti-inflammatoires qui restent à prouver, seraient induits par les métabolites du microbiote.

Une approche plus radicale consiste à modifier le microbiote intestinal c'est à dire à intervenir directement sur la composition des microorganismes endogènes soit par des antibiotiques, soit plus radicalement par transplantation inter-humaine de microbiote intestinal fécal (FMT selon l'acronyme anglo-saxon). La FMT consiste à introduire une suspension fécale d'un donneur sain ayant un microbiote « sain » dans la lumière digestive d'un individu receveur ayant une maladie que l'on pense être liée à un microbiote intestinal « malsain » afin de rééquilibrer la flore intestinale altérée du malade. Son utilisation thérapeutique suscite un intérêt grandissant et a fait l'objet de plusieurs études ciblées montrant des résultats parfois encourageants mais restants néanmoins très limités. L'innocuité ne peut être absolument garantie malgré une sélection des donneurs suivant de rigoureux protocoles établis pour réduire au minimum les risques d'infection par des agents microbiens connus ou de transmission d'autres maladies. La FMT est indiquée dans certaines maladies associées à une dysbiose (altération majeure du microbiote) documentée et est ainsi recommandée en deuxième ligne pour le traitement de formes récidivantes de colite à *Clostridium difficile* de grade A1. Pour d'autres indications, il n'existe pas à ce jour de données de haute qualité pour étayer une quelconque recommandation. D'autres pathologies peuvent représenter des cibles intéressantes telles les maladies

inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) dont la maladie de Crohn, les troubles fonctionnels intestinaux, l'obésité morbide ou des maladies métaboliques. Elle pourrait également représenter une indication potentielle dans certains contextes non pathologiques tels que le portage sain de bactéries indésirables.

A ce jour, le Code de la Santé Publique ne prévoit pas de statut particulier à la FMT, mais dans la mesure où elle est utilisée à visée curative contre des maladies humaines, elle est considérée en France par l'ANSM comme un médicament (produit biothérapeutique vivant) et peut être utilisé dans des essais cliniques encadrés par la législation en vigueur.

Une alternative simple non invasive serait l'utilisation de formulations orales contenant du microbiote fécal sélectionné pouvant restaurer un écosystème microbien de qualité et ainsi améliorer le cours d'une maladie qui en aurait bénéficié. C'est, par exemple, ce que développe dans le domaine de l'oncologie la société française Maat Pharma avec des études en cours dans la prévention de complications sévères infectieuses et immunitaires chez des personnes traitées pour leucémie myéloïde aigüe.

Utilisation de la FMT dans la SLA ?

Les arguments en faveur sont nombreux. L'ANSM précise qu'en l'absence d'un rapport bénéfice/risque clairement établi, cette thérapie doit être réservée aux situations graves ou rares, en échec de traitement conventionnel et en l'absence d'alternative thérapeutique disponible et appropriée, ce qui s'applique à la SLA. Le rationnel établi par des études précliniques abordées plus haut est au moins aussi puissant que ceux développés pour mener d'autres essais thérapeutiques dans la SLA avec un mécanisme d'action crédible via grossièrement un dérèglement du système immuno-inflammatoire engendré par le déséquilibre de la flore intestinale et ses métabolites, et des études publiées sur le modèle souris *SOD1*. Elle est techniquement réalisable dans des conditions éprouvées dans un environnement expert et est déjà utilisée en France dans d'autres indications. Chez l'homme, dans le domaine des maladies neurologiques, la FMT a été tentée dans des désordres neuropsychiatriques et dans la maladie de Parkinson (d'autant qu'on sait ici qu'un dysfonctionnement intestinal est impliqué dans sa genèse) mais aucune publication à ce jour ne fait état de son efficacité d'autant que, dans le contexte de la maladie de Parkinson, il n'a pas été possible d'identifier un profil microbien spécifique chez les malades et distinct du microbiote de la population générale. Il en est de même pour les démences de type Alzheimer ou les scléroses en plaques.

Ce traitement serait accessible dans des conditions non académiques et coûteuses dans plusieurs pays dont l'Allemagne et la Chine mais aucune information n'est connue quant à des personnes atteintes de SLA qui auraient pu en bénéficier. Un essai thérapeutique serait en cours en Italie, connu suite à la publication il y a 1 an d'un article décrivant la méthodologie prévue (Front Neurol 2019 Sep 20;10:1021). Elle est déclarée «en cours de recrutement» sur le site <https://clinicaltrials.gov/>, mais aucune communication n'a été faite depuis.

Position du Comité scientifique FilSLAN

Le Comité s'est réuni à plusieurs reprises pour partager les connaissances acquises et a pris l'avis d'experts extérieurs.

Il prend acte de l'accès aux technologies permettant d'utiliser la FMT à des fins thérapeutiques et souligne la robustesse de la majorité des données scientifiques publiées à ce jour dans le domaine de la SLA. Il soulève néanmoins des questions non résolues à ce jour.

D'une part, l'existence chez les humains d'une dysbiose, uniformément associée à la SLA, commune à toutes les personnes atteintes, n'est pas démontrée. A supposer que cette situation existe, il semblerait, sur des analyses de cas isolés qu'elle n'est pas généralisée. Avant d'envisager un essai thérapeutique par FMT pour la SLA, il est indispensable de tenter d'identifier un ou des sous-groupes de malades présentant une réelle dysbiose, donc susceptibles d'en bénéficier. En l'absence de sélection préalable de bénéficiaires éventuels (critères d'inclusion/exclusion de l'étude), la conduite d'un essai thérapeutique sur une population globale semble prématurée puisque serait potentiellement sujette à échec. En effet, si les malades susceptibles d'en tirer bénéfices sont minoritaires dans la cohorte de l'étude, l'analyse statistique d'un effet bienfaisant sera négative avec pour conséquence une réduction des chances de l'utilisation formalisée future de ce type de traitement. Mettre à disposition la thérapie sous forme de délivrance compassionnelle ou d'une procédure d'utilisation temporaire n'a, à notre

expérience, aucune chance d'obtenir validation de l'ANSM à ce stade d'interrogations. De plus, des données d'écologie bactérienne montrent que dans la population générale les individus seraient répartis en trois groupes ou «entérotypes» selon la signature bactérienne caractérisée par un genre prépondérant : bactéries du groupe Bacteroides, Prevotella ou Clostridiales, et, s'agissant d'un écosystème complexe en symbiose avec l'hôte, une connaissance plus approfondie du microbiote, des éléments de cette symbiose (dysbiose) et des moyens efficaces pour le rééquilibrer ou le modifier afin d'influer sur l'évolution d'une pathologie associant une dysbiose restent à l'heure actuelle un enjeu majeur.

D'autre part, s'agissant de la temporalité de cette éventuelle dysbiose, les publications en faisant état sur des modèles animaux de SLA génétiquement induites indiquent que celle-ci précéderait le développement clinique de la maladie et donc suggéreraient qu'une FMT n'aurait une possible efficacité qu'au cours de phases pré symptomatiques. Il faudrait dans ce cas cibler un essai thérapeutique par FMT sur les personnes susceptibles de développer une SLA, membres détectés de familles dans lesquelles une mutation causale a été identifiée, après s'être assuré qu'ils sont porteurs d'une dysbiose.

Le Comité scientifique considère que les questions soulevées sur le traitement par FMT dans la SLA sont d'une véritable pertinence médicale pour que des efforts portent à ce stade sur la question de l'exploration des caractéristiques bactériennes du microbiote intestinal des personnes atteintes de SLA et de leur utilisation comme éventuel biomarqueur pour l'identification des sous-populations de personnes atteintes de SLA qui seraient candidates à ce type de biothérapie. Les données de la littérature restant à ce jour éparées et ponctuelles, il incite à engager des recherches dans ce sens. Ces études impliquent de définir au préalable les conditions standards de prélèvement et de conservation des selles des malades suivis dans les centres pour analyses microbiotiques secondaires. Une population contrôle doit également être bien définie. Outre les données neurologiques, des données de prises médicamenteuses et de nutrition/métabolisme seront à renseigner. Les analyses des microbiotes fécaux devront être standardisées, une approche par séquençage métagénomique est à privilégier. Enfin un financement adéquat est à prospecter afin de construire une étude informative multicentrique et nationale.

Parallèlement, le Comité scientifique et le Réseau de recherche clinique FilSLAN se tiennent à la disposition de tout industriel qui souhaiterait développer un essai thérapeutique et ses préalables dans le domaine.

ANSM = Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

FMT = Fecal Microbiote Transplantation ou en français Transplantation de Microbiote Fécal



Contributeurs à la rédaction

Dr H Blasco, Pr P Couratier, Pr P Corcia, Pr P Derkinderen, Pr C Desnuelle, Dr L Dupuis, Pr J Faivre, Dr PF Pradat