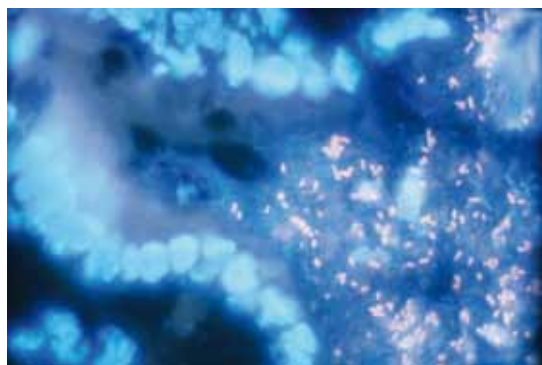


Un probiotique toxique pour les cellules intestinales



Epithélium intestinal
 © Inra / Violaine Rochet

La bactérie *E. coli* Nissle 1917 est un probiotique administré par voie orale dans certains pays européens. Il constitue un traitement thérapeutique alternatif pour espacer les périodes de « poussée » observées chez les patients atteints de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI). Des chercheurs de l'Inra de Toulouse ont montré que ce probiotique produit une substance potentiellement toxique pour l'ADN de nos cellules intestinales, indissociable de son activité anti-inflammatoire. Ces résultats montrent l'importance de connaître les modes d'action des probiotiques et dans le cas présent, le rapport bénéfice-risque de leur utilisation à long terme.

Plusieurs études ont déjà montré l'efficacité des probiotiques dans le cadre des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : ainsi par exemple, la souche *E. coli* Nissle 1917 (dénomination commerciale Mutaflor®) présente une efficacité similaire à celle d'anti-inflammatoires de synthèse tels que la mesalazine dans le maintien en rémission de la rectocolite hémorragique.

L'équipe de bactériologistes de l'Inra associée à cette étude avait néanmoins découvert que *E. coli* Nissle 1917 possède dans son génome l'ensemble des gènes permettant la synthèse d'une substance génotoxique appelée colibactine. En effet, la colibactine est une toxine capable d'induire des cassures double-brin de l'ADN et une instabilité génétique au sein de cellules épithéliales intestinales en culture. Des travaux publiés très récemment par des équipes américaines confirment d'ailleurs que dans un contexte d'inflammation du côlon chez le rongeur, la colibactine est un facteur qui potentialise la progression et le développement du cancer du côlon.

***E. coli* Nissle 1917, un probiotique... forcément génotoxique**

Les chercheurs de l'Inra de Toulouse, associant physiopathologistes et bactériologistes, démontrent que l'îlot de gènes permettant la synthèse de colibactine est fonctionnel chez la souche *E. coli* Nissle 1917 et qu'il lui confère les propriétés génotoxiques attendues vis à vis de cellules épithéliales intestinales en culture. Dans le but de générer une souche probiotique non génotoxique, un mutant incapable de synthétiser la colibactine a été généré. Si la modification du génome de *E. coli* Nissle 1917 a effectivement permis d'abroger les capacités génotoxiques de la souche vis à vis de cellules épithéliales en culture, les propriétés anti-inflammatoires de la souche observées sur différents modèles de colite induite chez le rat ou la souris se sont elles aussi avérées abolies par la même occasion.

...



Quelles conséquences sur l'utilisation de ce probiotique ?

Cette découverte démontre l'importance d'une meilleure connaissance des modes d'action des probiotiques actuellement utilisés. En l'occurrence, pour l'utilisation du probiotique *E. coli* Nissle 1917 chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, des études doivent être menées pour connaître le rapport bénéfice/risque d'un tel traitement à long terme. En effet, deux cas de figure peuvent se présenter : soit la colibactine, de par son activité génotoxique, augmente le risque déjà élevé pour ces patients de développer un cancer du côlon, soit son activité anti-inflammatoire, normalise ce sur-risque et préserve ainsi le patient à la fois de l'inflammation et du cancer associé.

Ces travaux ont été financés par l'Association François Aupetit (AFA) et l'Agence Nationale de la Recherche (programme ANR « Maladies infectieuses, immunité et environnement »).

Qu'est-ce qu'un probiotique ?

Par définition, un probiotique est un microorganisme, qui ingéré vivant, présente la particularité de conférer un bénéfice pour notre santé. L'approche thérapeutique par les probiotiques connaît un engouement étant donné le caractère « naturel » et l'absence supposée de toxicité de ces produits. Il n'en demeure pas moins qu'il est nécessaire de comprendre les bases moléculaires de leurs propriétés thérapeutiques et comme corolaire les effets secondaires qu'ils peuvent générer. La recherche clinique et fondamentale dans ce domaine veillent et s'interrogent sur l'origine des facteurs bactériens qui régissent ces activités probiotiques et le bien-fondé de leur utilisation.

Références

Olier, M., I. Marcq, C. Salvador-Cartier, T. Secher, U. Dobrindt, M. Boury, V. Bacquie, M. Penary, E. Gaultier, J. P. Nougayrede, J. Fioramonti, and E. Oswald. 2012. *Genotoxicity of Escherichia coli Nissle 1917 strain cannot be dissociated from its probiotic activity*. **Gut Microbes** 3:501-509.

Cuevas-Ramos, G., C. R. Petit, I. Marcq, M. Boury, E. Oswald, and J. P. Nougayrede. 2010. *Escherichia coli induces DNA damage in vivo and triggers genomic instability in mammalian cells*. **Proc Natl Acad Sci U S A** 107:11537-11542.

Nougayrede, J. P., S. Homburg, F. Taieb, M. Boury, E. Brzuszkiewicz, G. Gottschalk, C. Buchrieser, J. Hacker, U. Dobrindt, and E. Oswald. 2006. *Escherichia coli induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells*. **Science** 313:848-851.

Contacts

Maiwenn Olier

Tel 05 61 28 57 56 / maiwenn.olier@toulouse.inra.fr

Eric Oswald

Tel 05 61 19 39 91 / eric.oswald@inserm.fr

Unité Toxicologie alimentaire
 Département scientifique Alimentation Humaine
 Centre de recherche Inra de Toulouse
 Centre Inserm de Physiopathologie de Toulouse-Purpan
 Département scientifique Microbiologie et chaîne Alimentaire
 de l'Inra

