

# I. Table des matières

<b>PARTIE 1.....</b>	<b>7</b>
<b>LE MICROBIOTE INTESTINAL HUMAIN.....</b>	<b>7</b>
I. DESCRIPTION DU MICROBIOTE INTESTINAL HUMAIN .....	8
A. Composition du microbiote.....	8
1. Firmicutes .....	8
2. Bacteroidetes.....	9
3. Proteobacteria .....	9
4. Actinobactéries .....	9
B. Répartition des espèces.....	9
C. Acquisition du microbiote.....	10
II. ROLES ET FONCTIONS DU MICROBIOTE .....	13
A. Rôle métabolique.....	13
1. Production d'acides gras à chaînes courtes (AGCC).....	13
2. Régulation des gaz.....	14
3. Activité protéolytique .....	14
4. Synthèse de vitamines.....	14
5. Sels biliaires.....	15
B. Rôle de barrière .....	15
C. Rôle immunologique .....	16
D. Axe cerveau – intestin .....	16
III. FACTEURS MODIFIANTS LE MICROBIOTE.....	17
A. Régime alimentaire .....	17
B. Prise d'antibiotiques .....	18
IV. DYSBIOSES ET PATHOLOGIES CHRONIQUES.....	19
 <b>PARTIE 2.....</b>	 <b>23</b>
<b>IMPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL SUR LE METABOLISME .....</b>	<b>23</b>
<b>DES MEDICAMENTS .....</b>	<b>23</b>
I. METABOLISME ENDOGENE DES MEDICAMENTS .....	24
II. METABOLISME MICROBIEN .....	25
A. Modifications directes.....	26
1. Activation de pro drogues.....	26
2. Inactivation de médicaments .....	29
3. Cycle entéro-hépatique .....	33
B. Modifications indirectes.....	34
1. Modifications des paramètres pharmacocinétiques .....	34
2. Régulation de l'expression des gènes .....	36

<b>PARTIE 3.....</b>	<b>39</b>
<b>ALTERATION DU MICROBIOTE INTESTINAL PAR LES MEDICAMENTS.....</b>	<b>39</b>
I. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS .....	40
II. INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS .....	41
III. METFORMINE.....	42
IV. MORPHINE .....	43
V. STATINES.....	43
VI. NEUROLEPTIQUES .....	44
A. Neuroleptiques typiques.....	44
B. Neuroleptiques atypiques.....	45
VII. ANTIDEPRESSEURS.....	46
VIII. AUTRES MOLECULES.....	46
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>48</b>

Figure 1 Répartition des différentes espèces du microbiote intestinal humain <sup>1</sup> .....	10
Figure 2 Facteurs influençant l'acquisition du microbiote intestinal .....	11
Figure 3 Métabolisme du médicament .....	24
Figure 4 Mécanisme d'action du lactulose.....	26
Figure 5 Réduction et activation du sulindac .....	27
Figure 6 Activation et métabolisme de la sulfasalazine .....	28
Figure 7 Métabolismes intestinal et hépatique du bromazépam, clonazépam et nitrazépam	30
Figure 8 Comparatif entre le mécanisme attendu de la L - Dopa et le mécanisme réel influencé par le microbiote intestinal.....	32
Figure 9 Les différentes étapes du cycle entéro-hépatique .....	33
Figure 10 Schéma de la compétition entre le P-crésol et le paracétamol.....	35
Figure 11 Mécanisme d'action de la flore intestinale dans l'efficacité anti-tumorale du cyclophosphamide .....	36

PARTIE 1

LE MICROBIOTE INTESTINAL HUMAIN

## I. Description du microbiote intestinal humain

Le microbiote intestinal, également appelé « flore intestinale », représente l'ensemble des micro-organismes colonisant le tube digestif humain. Une véritable symbiose se crée entre le microbiote et son hôte, en effet l'ensemble des activités du microbiote, font de lui un organe à part entière du corps humain.

### A. Composition du microbiote

On dénombre  $10^{14}$  micro-organismes dans le tube digestif humain. On y retrouve principalement des bactéries anaérobies, mais également des virus, levures et archées.

Quatre embranchements (phyla) bactériens sont majoritaires (Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria, Actinobactéries).

#### 1. Firmicutes

Les Firmicutes incarnent l'embranchement le plus abondant et le plus diversifié de la flore intestinale ; on y dénombre 274 genres.

Le genre *Bacillus*, ordinairement retrouvé dans les sols, joue un rôle dans la protection contre la diarrhée, le cancer colorectal et de nombreuses pathologies inflammatoires intestinales<sup>1</sup>. Il contient notamment l'espèce *Bacillus subtilis*, autrefois utilisée comme probiotique, qui permet de rééquilibrer la flore intestinale dans certaines pathologies, permet également de maintenir l'intégrité de la barrière intestinale et de réduire l'inflammation locale<sup>2,3</sup>.

Les genres *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus* et *Enterococcus* regroupent les bactéries lactiques qui se distinguent par leur habilité à fermenter les glucides en acide lactique.

Ces bactéries sont souvent utilisées comme probiotiques dans la prévention et/ou le traitement de nombreuses pathologies digestives<sup>1</sup>.

On retrouve également l'espèce *Faelibacterium prausnitzii*, bactérie qui représente à elle seule 5% du microbiote intestinal<sup>4</sup>. Une baisse de sa concentration est associée à de nombreuses pathologies telles que la maladie de Crohn<sup>5</sup>, l'obésité<sup>6</sup>, l'asthme<sup>7</sup> et le trouble dépressif majeur<sup>8</sup>.

## 2. Bacteroidetes

Cet embranchement regroupe des bactéries Gram négatives, anaérobies facultatifs. Peu pathogènes ces bactéries se révèlent utiles pour leurs nombreuses fonctions métaboliques. Les genres les plus représentés sont *Bacteroides* et *Prevotella*.

Un faible taux intestinal de *Bacteroidetes* est souvent associé à de l'obésité ou au syndrome de l'intestin irritable<sup>9</sup> ; tandis qu'au contraire, un fort taux intestinal de *Bacteroidetes* serait observé chez les patients présentant un diabète de type I ou II.

## 3. Proteobacteria

Ce sont des bactéries gram-négatives divisée en cinq classes (*Alpha-*, *Beta-*, *Gamma-*, *Delta-* and *Epsilonproteobacteria*) comportant beaucoup de genres pathogènes connus : *Escherichia*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Helicobacter*...

On y retrouve également certaines bactéries acétiques (*Acetobacter spp* ...) dont la fermentation aboutit à la formation d'acide acétique.

## 4. Actinobactéries

Semblable à des champignons, ces bactéries sont à l'origine de la synthèse de nombreux antibiotiques.

Cet embranchement contient le genre *Bifidobacterium*, qui appartient à la famille des bactéries lactiques, utilisées comme probiotiques.

## B. Répartition des espèces

La répartition des différentes espèces se fait selon un gradient oro-anal sous l'influence du niveau d'oxygène, du pH, du péristaltisme et d'autres facteurs abiotiques.

Ainsi la cavité orale dont le milieu varie souvent en fonction de l'alimentation, contient majoritairement de bactéries anaérobies (*Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* ...) qui forment un biofilm, leur permettant de ne pas être entraînées vers l'estomac et de rester dans la bouche<sup>10</sup>.

Dans l'estomac, milieu très acide, on retrouve des bactéries acido et aéro-tolérantes telles que les *lactobacilles* et les *streptocoques*. C'est également l'habitat de *Helicobacter pylori*, bactérie responsable de la majorité des ulcères gastroduodénaux. Leur présence reste néanmoins relativement faible ( $10^1$  à  $10^3$  cfu/ml) car la motilité gastrique empêche la stagnation des bactéries.

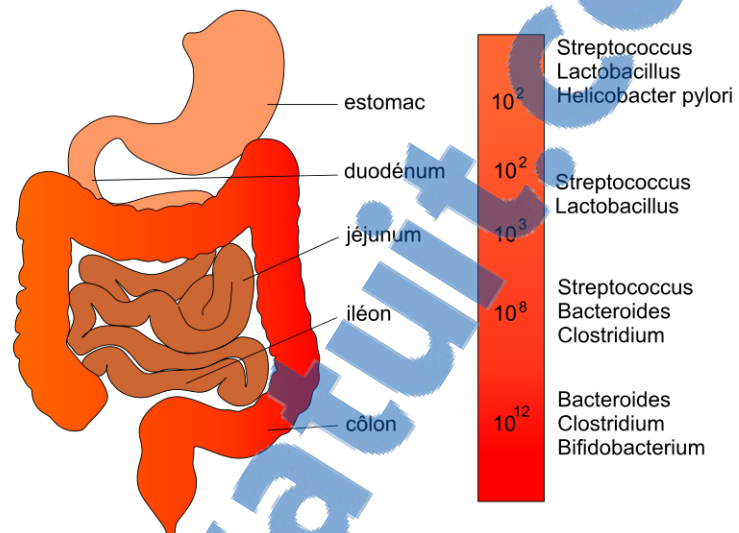


Figure 1 - Répartition des différentes espèces du microbiote intestinal humain<sup>1</sup>

Dans l'intestin grêle, le taux d'oxygène diminue, ce qui permet le développement de bactéries anaérobies facultatives (*bifidobactéries*, *clostridium* ...).

Dans le colon, en revanche, on ne retrouve exclusivement que des bactéries anaérobies strictes (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Enterobacter* ..), les conditions étant défavorables aux autres genres. C'est à cet endroit que la colonisation bactérienne est la plus forte ( $10^{12}$  cfu/ml)

### C. Acquisition du microbiote

In utero, le tractus intestinal du nouveau-né est quasiment stérile. Une faible quantité de micro-organismes est présente dans le liquide amniotique, le placenta, le cordon ombilical et le méconium mais leur ancrage dans le tractus digestif est minime<sup>11</sup>. La colonisation bactérienne se fait principalement au moment de la naissance par la mère et par l'environnement immédiat.

Les premières bactéries à s'implanter sont celles de types aérobies-anaérobies facultatives (*Entérobactéries*, *Entérocoques* et *Staphylocoques*). Leur métabolisme réduit considérablement la teneur en oxygène du tube digestif, ce qui permet l'implantation des bactéries micro-aérophiles (*Lactobacilles*) et anaérobies strictes (*Bifidobacteries*, *Clostridium*, *Bacteroides*)<sup>12</sup>. Une diversification a ensuite lieu, influencée par l'environnement, l'alimentation ainsi que les microbiomes cutanés des personnes en contact avec l'enfant. Notons également que même si le nouveau-né est exposé à un nombre considérable de microorganismes, tous ne vont pas nécessairement s'implanter au niveau du tractus digestif, il sélectionne donc les mécanismes ne sont pas encore élucidés. La flore définitive ne s'établit qu'au bout de deux à quatre ans.

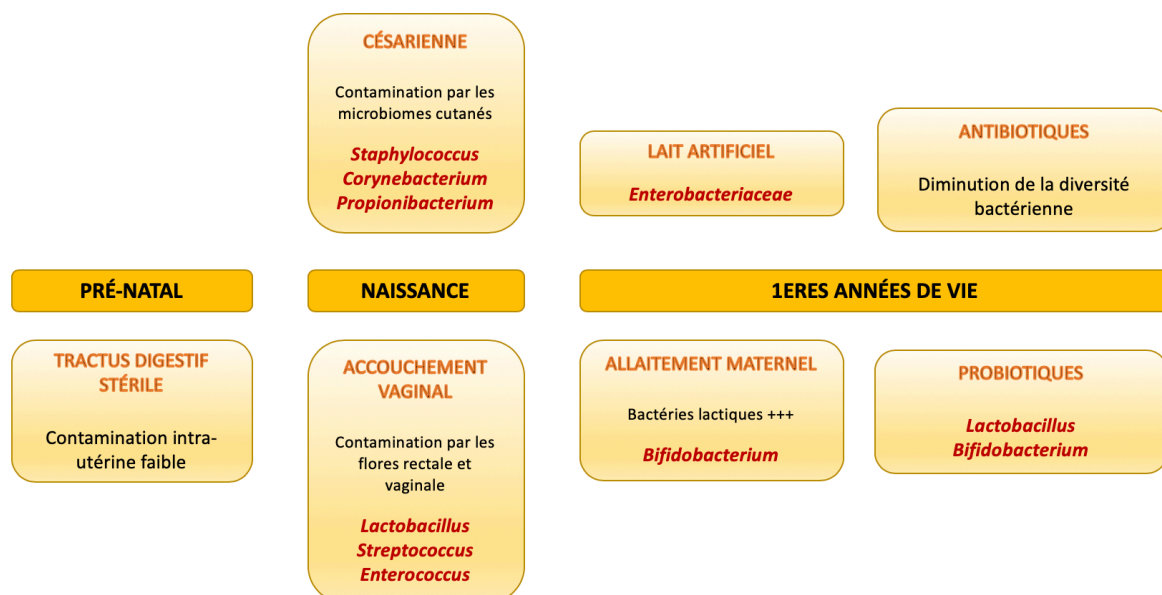


Figure 2 - Facteurs influençant l'acquisition du microbiote intestinal

De nombreux facteurs entrent en jeu dans la composition finale de la flore intestinale du nouveau-né :

- Le terme de la naissance :

Les bactéries micro-aérophiles et anaérobies strictes (*Bifidobacteries*, *Bacteroides*, *Lactobacilles*) mettront en moyenne plus de temps à s'implanter chez le nouveau-né prématuré par rapport à celui né à terme. Ce phénomène est probablement dû à



l'isolement de ces enfants dans un environnement aseptisé afin d'éviter toute complication infectieuse<sup>13</sup>.

- Le mode d'accouchement :

Lors d'un accouchement par voie basse, on observe une colonisation par les flores vaginale et rectale de la mère, ce qui apporte des *Entérobactéries* et *Streptocoques*<sup>14</sup>. Cette colonisation n'a pas lieu lors de la naissance par césarienne, le premier environnement étant dans ce cas l'air ambiant et le personnel soignant. On retrouve donc une colonisation principalement issue de microbiotes cutanés (*Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* ...) avec un retard de l'implantation des bactéries anaérobies et cela même à six mois de vie<sup>15</sup>.

- Le mode d'alimentation

Les nouveau-nés allaités présentent un microbiote enrichi en *Bifidobacteries* ( $10^7$  à  $10^{10}$  cfu/ml). L'acide lactique produit par ces bactéries ainsi que de nombreux composés biologiques présents dans le lait maternel (IgA, lactoferrine, transferrine, système lactoperoxydase, lysozymes, leucocytes lymphocytes et macrophages) limitent le développement de certaines *Entérobactéries* potentiellement pathogènes (*E.coli*, *Shigella* ...) <sup>16</sup>.

Les nouveau-nés nourris au lait artificiel possèdent une flore plus hétérogène, moins abondante en *Bifidobacteries* qui joue pourtant un rôle essentiel dans la protection contre les espèces pathogènes<sup>17</sup>.

Les différences de composition s'atténuent à partir de la diversification alimentaire de l'enfant.

- L'environnement :

Une différence de flore est constatée entre les individus issus de pays développés et ceux issus de pays en voie de développement. De plus, il est démontré que le milieu rural favoriserait un microbiote plus dense et plus varié<sup>18</sup> contrairement à un milieu urbain.

D'autres facteurs tels que la génétique, la prise ou non d'antibiotiques, l'âge gestationnel de la mère et l'existence ou non d'un stress maternel prénatal peuvent influencer la composition finale du microbiote intestinale<sup>19</sup>.

## II. Rôles et fonctions du microbiote

### A. Rôle métabolique

Le microbiote intestinal joue un rôle complémentaire dans la digestion de nombreux substrats, qu'ils soient d'origine endogènes ou exogènes.

Cette fermentation, nécessaire à la survie du microbiote, aboutit à la formation de nombreux métabolites, ayant pour la majorité une importance pour le fonctionnement métabolique de l'hôte.

#### 1. Production d'acides gras à chaînes courtes (AGCC)

La fermentation de glucides non digérables par l'homme aboutit à la formation d'acides gras à chaînes courtes. Les plus fréquemment rencontrés sont l'acétate, le butyrate et le propionate.

L'acétate, peut servir de support énergétique à d'autres bactéries ou être absorbé afin d'être utilisé dans le métabolisme du cholestérol et jouer un rôle dans la régulation de l'appétit. Il est également utilisé par le cœur, le tissu adipeux, les reins et les muscles<sup>20</sup>.

Le butyrate est la source d'énergie principale des colonocytes ; il peut provoquer l'apoptose des cellules cancéreuses du colon, activer la néoglucogénèse intestinale et intervenir dans le maintien de l'homéostasie du glucose<sup>21</sup>. Son métabolisme permet de réguler la quantité d'oxygène dans les intestins, évitant ainsi tout déséquilibre au niveau de la flore<sup>22</sup>. Il participe également à la production de mucine et à l'établissement des jonction serrées au niveau de l'épithélium intestinal<sup>23</sup>.

Le propionate quant à lui est transféré dans le foie où il participe à la régulation de la néoglucogénèse hépatique et la sensation de satiété<sup>21</sup>.

L'acide lactique, produit par les bactéries lactiques, permet d'acidifier le milieu afin de favoriser la croissance de certaines bactéries bénéfiques et d'inhiber le développement d'autres bactéries pathogènes<sup>1</sup>.

## 2. Régulation des gaz

La fermentation bactérienne entraîne généralement une production de gaz ; majoritairement de l'hydrogène. L'accumulation de ce gaz dans les intestins perturbe le fonctionnement des organismes anaérobies et peut entraîner des ballonnements et flatulences chez l'hôte.

Plusieurs espèces bactériennes ont la capacité d'absorber cet hydrogène afin d'en réduire la quantité et de limiter ses effets indésirables.

- Les bactéries sulfato-réductrices, du genre *Desulfovibrio*
- Les bactéries méthanogènes, dont *Methanobrevibacter smithii*
- Les bactéries acétogènes,

## 3. Activité protéolytique

De nombreuses bactéries utilisent des acides aminés comme source d'énergie (*Acidaminococcus*, *Clostridium*, *Peptococcus* ..). Elles sont pourvues de nombreuses enzymes permettant de dégrader des protéines : protéases, désaminases, uréases et transaminases.

Cette protéolyse aboutit à la formation d'AGCC et d'ammoniaque, réutilisée ensuite pour le métabolisme bactérien pour éviter des effets néfastes pour l'hôte<sup>24</sup>.

On observe également une grande activité protéolytique, par la présence d'enzymes de type protéases<sup>25</sup>. Cela permet de convertir des protéines en peptides, acides aminés, acides gras à chaînes courtes et divers gaz (ammoniaque, H<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>). Cette activité est majoritairement effectuée par le genre *Bacteroides*<sup>26</sup>.

## 4. Synthèse de vitamines

Le microbiote intestinal peut synthétiser certaines vitamines, en particulier la vitamine K et les vitamines issues du groupe B : biotine (B8), cobalamine (B12), folate (B9), acide nicotinique (B3), acide pantothénique (B5), pyridoxine (B6), riboflavine (B2) et thiamine (B1). Ces

vitamines servent initialement au métabolisme bactérien mais peuvent limiter les carences chez l'hôte en cas d'apports alimentaires faibles<sup>27</sup>.

## 5. Sels biliaires

Le microbiote intestinal a la capacité de déconjuguer certains acides biliaires. Ce phénomène produit du nitrogène, du soufre et des atomes de carbones réutilisés ensuite par les bactéries. Les acides biliaires dé-conjugés sont réabsorbés et retournent dans le foie afin d'être « re-conjugués » : on obtient donc un cycle entéro-hépatique<sup>28</sup>.

### B. Rôle de barrière

Le microbiote associé au mucus forme une véritable barrière intestinale qui assure la protection de l'organisme contre les pathogènes extérieurs tout en exprimant une tolérance vis-à-vis des micro-organismes commensaux.

Les bactéries commensales entrent en compétition avec les pathogènes pour les nutriments et pour l'adhérence cellulaire<sup>29</sup>.

Le mucus est composé majoritairement d'une glycoprotéine : la mucine, sécrétée par les cellules caliciformes. La couche interne est fine mais dense ; ce qui permet aux germes de ne pas entrer en contact avec la couche épithéliale<sup>30</sup>. La couche externe quant à elle, est colonisée par certaines bactéries qui aident à piéger les microorganismes potentiellement pathogènes ; et les éliminent ensuite grâce au passage du bol alimentaire<sup>31</sup>.

Les bactéries participent au maintien de l'intégrité du tube digestif en contribuant à la sécrétion de nombreux métabolites permettant le maintien des jonctions serrées au niveau de l'épithélium intestinal<sup>30</sup>.

On observe également l'induction de facteurs de transcription permettant de limiter les phénomènes d'apoptose au niveau des cellules épithéliales intestinales<sup>1</sup>.

L'espèce *Akkermansia muciniphila* est dite « mucolytique », c'est-à-dire qu'elle est capable de dégrader la mucine afin de s'en servir comme source d'énergie. Ce phénomène permet de réguler la quantité de mucus présente au niveau de l'épithélium<sup>32</sup>.

## C. Rôle immunologique

Comme indiqué précédemment, la présence de bactéries au niveau du mucus intestinal constitue déjà en elle-même une protection contre les pathogènes.

Cependant, des études portées chez des souris, montrent qu'en absence de microbiote intestinal, on observe une immaturité au niveau des cellules immunitaires intestinales<sup>33</sup> (Plaques de Peyer, cellules dendritiques, lymphocytes ...). Ce déséquilibre se rétablit après un transfert de flore, notamment de la souche *Bacteroides thetaiotaomicron*<sup>34</sup>.

De plus, au niveau de l'intestin grêle, le microbiote induit la synthèse de certaines protéines antimicrobiennes (cathélicidine, lectines C, prodéfectines ...) via les cellules de Paneth<sup>35</sup> ; ainsi qu'une augmentation de la production de cellules dendritiques.

## D. Axe cerveau – intestin

Plusieurs études montrent l'existence d'une relation bidirectionnelle entre le système nerveux central et le système digestif. En effet les centres émotionnels et cognitifs du cerveau permettent de réguler plusieurs fonctions digestives telles que l'activation immunitaire, la perméabilité intestinale, le réflexe entérique ou encore la signalisation entéro-endocrine<sup>36</sup>.

Toute modification de ces fonctions, peut potentiellement modifier l'habitat du microbiote intestinal et donc en altérer ses fonctions.

L'absence de colonisation bactérienne au niveau intestinal entraîne chez des souris, des modifications au niveau de l'expression de nombreux neurotransmetteurs<sup>37</sup>, ainsi qu'une altération de certaines fonctions sensori-motrices digestives<sup>38</sup> ; on constate alors un ralentissement de la vidange gastrique<sup>39</sup>, un ralentissement de la propagation du bol alimentaire et une augmentation du volume caecal<sup>40</sup>.

Le stress entraîne divers phénomènes qui peuvent modifier la composition du microbiote intestinal. En effet la sécrétion de catécholamines, en particulier l'adrénaline induit une augmentation de certaines souches potentiellement pathogènes ainsi que leur virulence<sup>41</sup>.

On observe également une diminution de la couche de mucus, ce qui permet l'ancrage de bactéries pathogènes. La composition revient néanmoins à la normale dès l'arrêt du stimulus provoquant le stress.

### III. Facteurs modifiants le microbiote

#### A. Régime alimentaire

Des études ont montré que les habitudes alimentaires pouvaient également influencer le microbiote.

Un régime « occidentalisé » riche en sucres, graisses et protéines animales favorise la présence de Firmicutes, et Protéobactéries. Un régime rural au contraire, riche en fibres et pauvre graisses et protéines animales, montre une diminution des Firmicutes avec une augmentation de Bacteroidetes, notamment les genres *Prevotella* et *Xylanibacter* connus pour digérer la cellulose<sup>42</sup>. Ce déséquilibre est fréquemment retrouvé dans de nombreuses pathologies métaboliques.

Un régime végétarien ou végétalien, augmente la production d'AGCC de par la forte digestion de fibres végétales. On observe donc une baisse du pH intestinal, associé à la diminution de certaines bactéries (*Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Enterobacter* ...) <sup>43</sup>.

Un régime sans gluten, du fait de sa diminution en polysaccharides, entraîne une diminution des genres *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium* et de l'espèce *F.prauntzii*. On y observe également une augmentation de *E.coli* et de certaines *Entérobactéries*<sup>44</sup>.

Une alimentation riche en sulfates (fruits de mer, fruits secs, pain blanc, alcool ...) et en acides aminés soufrés (lait de vache, fromage, œuf...) pouvait mener à la production bactérienne de sulfure d'hydrogène via les bactéries réductrices de soufre, souvent responsable de maladies intestinales<sup>45</sup>.

## B. Prise d'antibiotiques

La prise d'antibiotiques est la cause la plus courante et la plus importante cause d'altération du microbiote. L'impact sur le microbiote intestinal dépend du spectre d'activité de l'antibiotique, la pharmacocinétique et la dose de la molécule.

La diminution de nombreuses bactéries par les antibiotiques entraîne divers phénomènes, notamment :

- Une diminution de la présence d'acide gras à chaînes courtes (issus de la fermentation bactérienne) entraîne des déséquilibres électrolytiques à l'origine de diarrhées
- Une augmentation de la quantité de sucres dans le colon, qui permet la croissance de bactéries et levures potentiellement pathogènes (*C.difficile* par exemple)

Une prise unique d'antibiotique peut perturber le microbiote intestinal pour une durée allant jusqu'à 16 jours<sup>46</sup>.

L'entérolactone, un composé phénolique résultant de la bêta-glycosidation de certaines plantes par le microbiote intestinal, est un bon marqueur de l'impact d'un traitement antibiotique sur la flore intestinale. En effet sa concentration est plus faible chez des sujets ayant été traité par antibiotiques (quel qu'il soit) au cours des 16 derniers mois en comparaison à ceux n'ayant pris aucun traitement antibiotique.

Cette diminution démontre encore une fois l'impact sur le long terme de la prise d'antibiotiques<sup>46</sup>.

MOLÉCULES	IMPACT SUR			DÉVELOPPEMENT DE RÉSISTANCES	DÉLAI DE RETOUR À LA NORMALE	REMARQUES
	Entéro-bactéries	Entéro-cocci	Bactéries anaérobies			
Ampicilline	↓↓	↓↓	↓↓	+	-	⊘ des Lactobacilles et bifidobactéries ; ↗ des Candida ; ⊘ des acides gras à chaînes courtes
Amoxicilline	↓	↓	↓	+	-	↗ des Candida
Amoxicilline / Ac. Clavulanique	-	-	-	+	-	-
Cefixime	↓↓	↓	↓↓	+	14	⊘ des Bifidobactéries ; ↗ C. difficile
Ceftriaxone	↓↓	↓↓	↓	+	28	⊘ des bifidobactéries ; ↗ des Candida
Ciprofloxacine	↓↓	↓↓	↓	-	7	↗ des levures ; pas d'effets sur les Bifidobactéries et Clostridia
Clindamycine	-	↑	↓↓	+	14	
Doxycycline	↓	↓	-	+	-	Pas d'effets sur les acides gras à chaînes courtes
Erythromycine	↓	↓	↓	+		Pas de changement pour les Lactobacilles et les Bifidobactéries ; ↗ des levures ; ⊘ des acides gras à chaînes courtes
Norfloxacine	↓↓	-	-	-	14	
Ofloxacine	↓↓	↓				⊘ des Lactobacilles and bifidobactéries ; ↗ des Candida
Pivmecillinam	↓↓	↑	↓	+		⊘ des Lactobacilles and bifidobactéries
Tetracycline	-	-	-	+		⊘ des Lactobacilles and bifidobactéries ; ↗ des Candida
Ticarcilline / Ac. Clavulanique	↓	↑	↓			⊘ des Lactobacilles and bifidobactéries

Table 1 : principaux impacts des antibiotiques sur le microbiote

## IV. Dysbioses et pathologies chroniques

Dans de nombreuses pathologies chroniques, inflammatoires ou métaboliques, on observe une signature bactérienne particulière, qui nous montre bien qu'un déséquilibre au niveau du microbiote intestinal, entraîne une atteinte chez l'hôte.

En effet, on y observe un inversement de l'équilibre Firmicutes / Bacteroidetes avec une perte de la diversité bactérienne locale. Ce déséquilibre rompt l'intégrité de la barrière intestinale, altère ses fonctions et permet le passage de bactéries à l'intérieur de l'organisme, ce qui peut



être à l'origine d'une réaction inflammatoire. Tous ces phénomènes entraînent la formation d'un environnement favorable au développement et à l'entretien de diverses pathologies chroniques.

	MICROBIOTE INTESTINAL SAIN	DYSBIOSES RETROUVÉES PATHOLOGIES INFLAMMATOIRES ET AUTO-IMMUNES
MICROBIOTE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Colonisation microbienne stable contribuant à une symbiose et une homéostasie intestinale</li> <li>- Firmicutes &gt;&gt; Bacteroidetes</li> <li>- Niches spécifiques pour les pathogènes</li> <li>- Présence d'AGCC et de mucine participant au maintien de l'intégrité de la barrière intestinale B</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Colonisation microbienne instable, propice aux déséquilibres</li> <li>- Bacteroidetes &gt;&gt; Firmicutes</li> <li>- Diminution de la diversité microbienne et/ou composition microbienne aberrante</li> <li>- Prolifération d'espèces pathogènes</li> <li>- Diminution des bactéries productrices de butyrate et de mucine</li> </ul>
HÔTE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Épithélium intact et jonction serrées étroites</li> <li>- Régénération régulière de l'épithélium intestinal</li> <li>- Contrôle au niveau du passage de bactéries à travers la membrane intestinale</li> <li>- Régulation de la réponse inflammatoire</li> <li>- Tolérance envers les bactéries intestinales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Barrière intestinale perturbée, perméabilité augmentée</li> <li>- Translocation de bactéries à travers l'épithélium</li> <li>- Environnement pro-inflammatoire</li> <li>- Pertes de la tolérance et exacerbation de la réponse inflammatoire</li> </ul>

Table 2 : Principaux paramètres des dysbioses et leurs conséquences

## Pathologies inflammatoires de l'intestin

Chez les sujets atteints de pathologies intestinales telles que la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique ou le syndrome de l'intestin irritable, on constate une augmentation globale du nombre de bactéries, avec présence de bactéries inhabituelles (appartenant surtout au genre *Enterobacterium*) et absence de bactéries essentielles<sup>47</sup>. En effet dans ces pathologies, on retrouve une diminution significative des espèces *A.muciniphila* et *F.prausnitzii* toutes deux jouant un rôle dans le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale<sup>48</sup>.

## Obésité et diabète

Chez les sujets diabétiques et obèses on observe une signature microbienne différente de celles d'individus non diabétiques et non obèses : il y a une augmentation des *Firmicutes* et des *Protéobactéries* avec une diminution des *Bacteroidetes*<sup>49</sup>.

La diminution des *Bacteroidetes* entraîne une baisse du taux d'acide gras à chaînes courtes, notamment de butyrate, élément nécessaire au maintien de l'intégrité de la barrière intestinale et aux remarquables propriétés anti-inflammatoires<sup>50</sup>.

On observe encore une fois une diminution de la bactérie *A. muciniphila*, témoignant du rôle de la barrière digestive dans la pathologie<sup>32</sup>.

Ces deux phénomènes altèrent la perméabilité de la membrane intestinale, et permettent l'absorption de lipopolysaccharides (LPS), constituant de la membrane des bactéries Gram négatif. Ces molécules d'origine bactérienne entraînent, une fois absorbées, la production de cytokines et autres molécules pro-inflammatoires, qui peuvent modifier ainsi les voies métaboliques de l'insuline et provoquer donc une insulino-résistance<sup>51</sup>.

## Asthme

Une étude montre que chez des enfants atteints d'asthme, il y a dès l'âge de trois mois, une diminution des bactéries *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Rothia* et *Veillonella*. Cette diminution est accompagnée d'une baisse d'acétate au niveau colique ainsi qu'une diminution de certains métabolites entérohépatiques. Leur réintroduction dans le tractus digestif entraîne une diminution et l'inflammation et des symptômes de l'asthme ; démontrant ainsi leur rôle anti-inflammatoire et leur implication dans la pathologie<sup>52,53</sup>.

## Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire chronique qui se manifeste par une atteinte des articulations pouvant mener à leur déformation, voire leur destruction. Les sujets atteints de cette pathologie présentent une diminution des *Bifidobactéries* et des *Bacteroides* avec une augmentation de l'espèce *Prevotella copri*.

La plupart de ces sujets présentent également des anticorps spécifiques à *P.copri* qui ne sont pas retrouvée chez les patients sains. Ces anticorps reconnaissent des épitopes présents sur la bactérie dont la structure est similaire à celle d'auto-antigènes caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde (N-acétylglucosamine-6-sulfatase et filamine A)<sup>54,55</sup>

Chez les rongeurs, le transfert d'un microbiote riche en *P.copri* déclenche une polyarthrite , qui n'est pas retrouvée chez les sujets greffés avec un microbiote sain<sup>56</sup>.

Notons également que certains médicaments utilisés pour traiter la pathologie sont dotés d'une activité antimicrobienne (chloroquine, azathioprine ..)<sup>57</sup>

### Sclérose en plaques :

La sclérose en plaques est une pathologie affectant la myéline présente sur les neurones, altérant ainsi la capacité des cellules nerveuses à communiquer entre elles.

Les individus souffrant de cette affection montrent une diminution des genres *Parabacteroides*, *Bacteroides stercoris*, *Bacteroides coprocola*, *Bacteroides coprophilus*, *Prevotella copri*, *Sutterella* et *Haemophilus*. Parallèlement, on observe une augmentation des genres *Blautia*, *Dorea*, *Streptococcus thermophilus*, *Pseudomonas*, *Mycoplasma* et *Eggerthella lenta*<sup>58</sup>.

PARTIE 2

IMPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL  
SUR LE METABOLISME  
DES MEDICAMENTS

## I. Métabolisme endogène des médicaments

Après administration orale, les médicaments passent par la cavité buccale et l'œsophage puis arrivent au niveau de l'estomac où la forme galénique est dissoute par l'acidité gastrique et la substance active est libérée.

Après absorption par la muqueuse intestinale, les molécules sont transportées vers le foie et rejoignent ensuite la circulation systémique après un passage par les poumons. Ces trois tissus représentent ainsi les trois sites principaux de biotransformations des médicaments.

Ce phénomène de biotransformation se déroule schématiquement en deux phases :

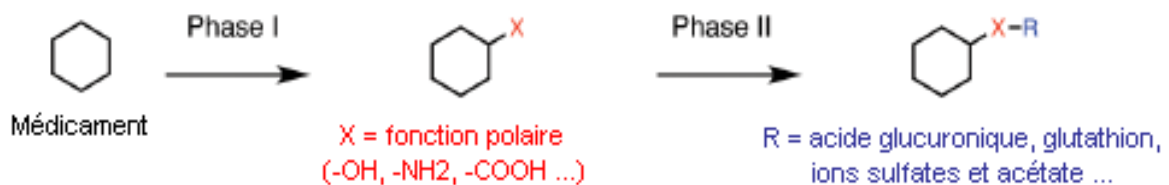


Figure 3 - Métabolisme du médicament

- La **phase I** (phase de fonctionnalisation), dont la finalité est l'installation d'une fonction polaire de type hydroxyle (-OH), amine (-NH<sub>2</sub>) ou carboxyle (-COOH) par des réactions d'oxydoréduction ou d'hydrolyses. Les réactions d'oxydations sont majoritairement catalysées par des hémoprotéines : les cytochromes P450. Ils sont divisés en quatre sous familles (CYP1, CYP2, CYP3 et CYP4), elles même divisées en sous familles puis en iso-enzymes. A l'issue de cette phase, on obtient un composé pouvant être actif, inactif ou dans certain cas toxique.
- La **phase II** (phase de conjugaison) permet, grâce à des transférases, de conjuguer certains groupement (acide glucuronique, glutathion, ions sulfates et acétate ...) aux produits obtenus en phase I. Cette étape permet ensuite, l'excrétion des métabolites par voie biliaire ou urinaire.

## II. Métabolisme microbien

Le microbiote entre en contact avec les médicaments dans la lumière intestinale, juste avant leur absorption dans l'organisme par la muqueuse. Il agit donc en première ligne dans le devenir du médicament.

La grande majorité des molécules sont absorbées au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle, lieu où la quantité de bactéries est moindre, ce qui limite les interactions avec le microbiote et n'influe pas sur leur pharmacocinétique.

Les molécules atteignant le colon, le lieu où la flore est la plus riche, ont plus de chances de voir leur biodisponibilité varier à cause du microbiote. Ce sont souvent des molécules administrées par voie orale ou rectale, ayants une faible solubilité ou soumises à une sécrétion luminale intestinale au cours de leur métabolisme.

A la différence du métabolisme endogène, les principales réactions chimiques observées au niveau bactérien sont la réduction et l'hydrolyse<sup>59</sup>. En effet, la réduction permet aux bactéries d'effectuer leur respiration et l'hydrolyse leur permet de réduire la taille des substrats afin de mieux les ingérer.

Le microbiote peut ainsi utiliser les médicaments directement comme substrats, ce qui a pour conséquence de les activer, les désactiver ou les rendre toxiques. Les réactions du microbiote peuvent également provoquer des perturbations ayant un impact indirect sur le médicament (diminution de l'absorption, cycle entéro-hépatique ...)

Pour étudier l'impact de ces réactions, on a comparé les paramètres pharmacocinétiques des médicaments entre un organisme de référence et un autre où le microbiote avait été fortement réduit par la prise de divers antibiotiques à large spectre.

Les résultats obtenus, même s'ils sont fiables, ne peuvent être élargis à la totalité de la population du fait de la variabilité intra et interindividuelle du microbiote de chaque individu.

## A. Modifications directes

### 1. Activation de pro drogues

Certains médicaments sont des prodrogues : une modification chimique est nécessaire pour libérer la fraction active de la molécule. Le microbiote peut contribuer ou parfois être à l'origine de cette activation pour certaines molécules.

#### Lactulose

Le lactulose est un disaccharide de galactose et fructose utilisé comme laxatif. Non digéré par les enzymes intestinales, il arrive intact dans le côlon où il sert de support métabolique à de nombreuses bactéries.

En effet, 222 souches de bactéries intestinales dont *Clostridium perfringens*, *Faecalibacterium prausnitzii* et *Streptococcus mutans* ont été identifiées comme possédant les enzymes nécessaires pour hydrolyser le lactulose. On obtient alors des acides gras à chaînes courtes (acétate, butyrate, propionate ...), du dihydrogène et du méthane<sup>60</sup>.

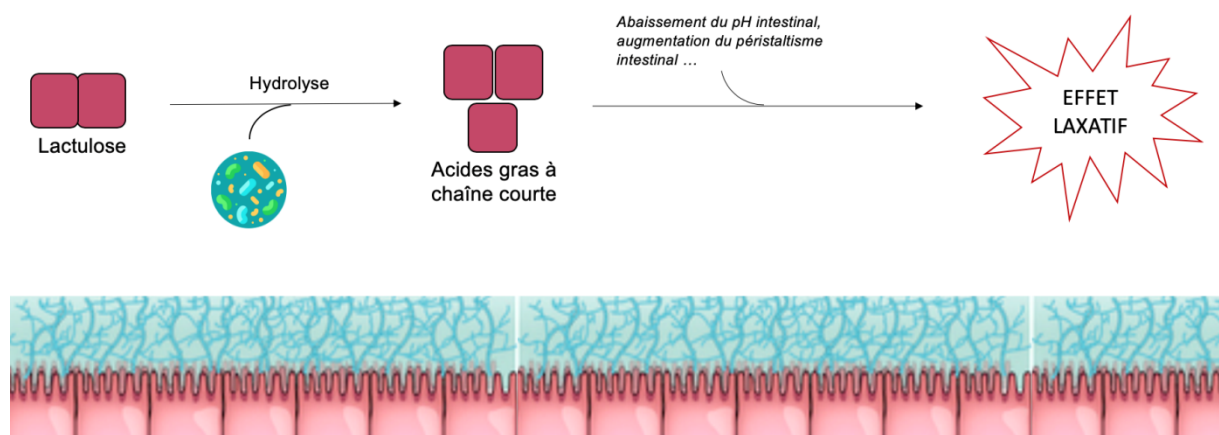


Figure 4 – Mécanisme d'action du lactulose

Ces métabolites permettent d'augmenter le péristaltisme intestinal, abaisser le pH intestinal et augmenter le volume du contenu colique par effet osmotique. Tous ces effets contribuent à l'effet laxatif de la molécule.

## Sulindac

Le sulindac est un anti-inflammatoire non stéroïdien inhibiteur des Cyclo-oxygénases 1 et 2. Sa fraction active, le thiométhyl sulindac, est libérée après réduction de sa fonction sulfoxyde.

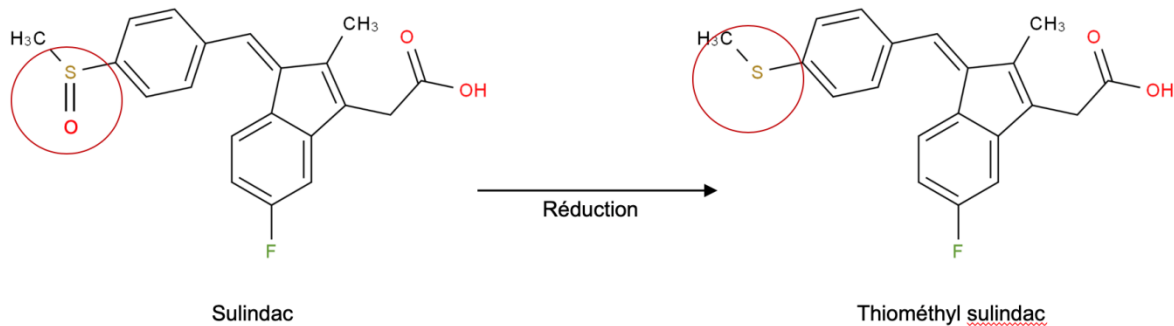


Figure 5 - Réduction et activation du sulindac

Cette réaction est catalysée par une méthionine sulfoxide reductase<sup>61</sup>, enzyme majoritairement présente dans le foie et les reins mais également retrouvée dans le microbiote intestinal.

En effet, l'incubation de sulindac avec du contenu fécal humain aboutit également à la formation de thiométhyl sulindac<sup>62</sup>. Cette transformation est inhibée lorsque le contenu fécal est préalablement en contact avec du métronidazole, un antibiotique. Ce qui confirme l'implication des bactéries intestinales.

## Sulfasalazine et de la mésalazine

Ces deux molécules sont des anti-inflammatoires indiquées en cas de polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique.

La sulfasalazine telle quelle est dépourvue d'activité pharmacologique. Après administration orale, elle atteint rapidement le côlon grâce à la présence dans sa structure d'un groupement « azo » lui permettant de résister à l'acidité gastrique et aux enzymes digestives de l'intestin grêle.



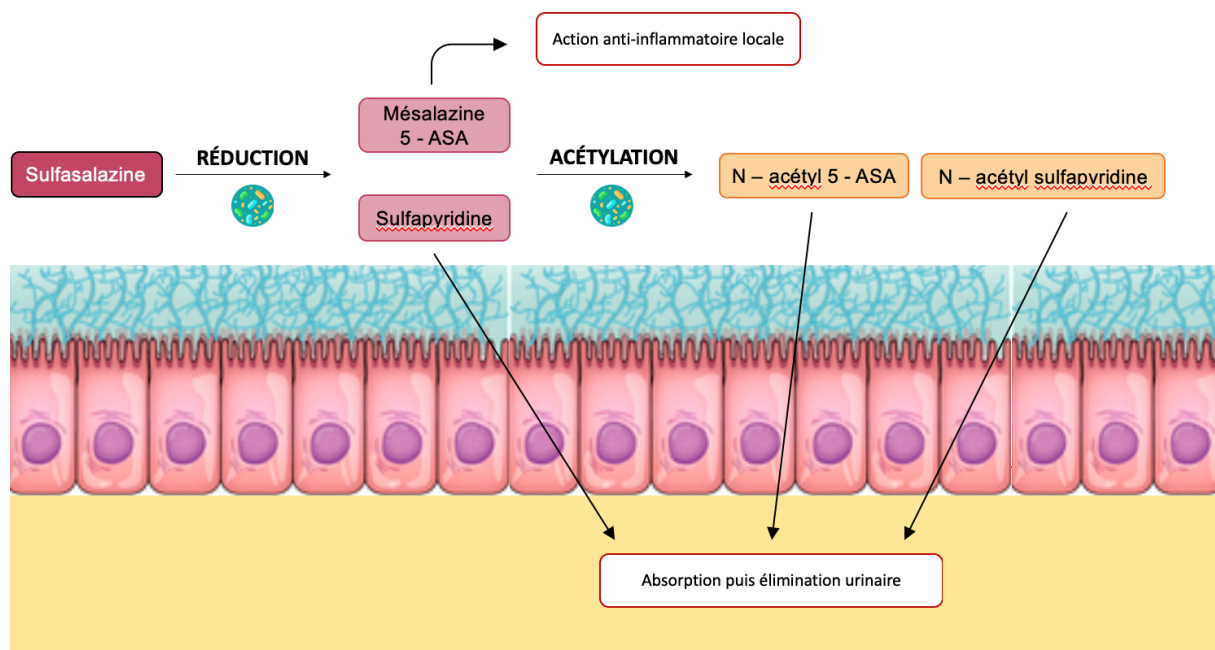


Figure 6 - Activation et métabolisme de la sulfasalazine

La présence d'azoreductases dans le côlon permet la formation de mésalazine (aussi appelée acide 5 amino-salicylique ou 5-ASA) et de sulfapyridine.

L'administration préalable de néomycine, un antibiotique aminoside, limite ce phénomène et permet de retrouver jusqu'à 50% de sulfasalazine inchangée dans les fèces avec un taux de métabolites secondaires quasi nul.

Le rétablissement du processus d'azoréduction après transfert fécal permet de confirmer l'implication des bactéries intestinales dans l'activation de la molécule <sup>63</sup>.

Les espèces *L. acidophilus* L10, *Bifidobacterium lactis* B94 et *Streptococcus salivarius* K12 possèdent une activité azoreductase pouvant métaboliser la sulfasalazine. L'administration de 2g de ces souches toute les 12heures pendant 3 jours chez des rats a augmenté significativement le métabolisme de la sulfasalazine<sup>64</sup>.

Après azoréduction de la sulfasalazine, il y a formation de sulfapyridine et de 5-ASA. La sulfapyridine, dépourvue d'activité anti-inflammatoire est en partie absorbée par la membrane intestinale tandis que le 5-ASA exerce une action anti-inflammatoire locale<sup>65</sup>.

Les deux molécules subissent par la suite l'action des N-acetyl-Transférases bactériennes présentes notamment chez *P. aeruginosa*, *E.coli*, *C.sporogenes*, *L. bifidus*, *E. faecalis*, *S. aureus*, *H. pylori*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes* et *L. acidophilus*<sup>66</sup>.

On obtient donc le N-acetyl-5-ASA et le N-acetyl-sulfapyridine qui seront tous deux éliminés ensuite dans les urines et les fèces<sup>67</sup>.

## 2. Inactivation de médicaments

Dans la majorité des cas, le métabolisme hépatique produit un métabolite inactif, dépourvu d'activité pharmacologique. Cette inactivation a pour but de rendre la molécule plus polaire afin de l'éliminer en dehors de l'organisme.

Il arrive que le microbiote intestinal métabolise les médicaments avant leur absorption dans l'organisme. Leur absorption et/ou leur effet pharmacologique est alors fortement diminué car les molécules sont alors éliminées prématurément.

### Amlodipine

L'amlodipine est un inhibiteur calcique utilisé en cas d'hypertension artérielle. Il est théoriquement métabolisé par le foie en un métabolite inactif.

Ce métabolite est retrouvé après incubation avec du contenu fécal humain<sup>68</sup>, avec une quantité proportionnelle au temps d'incubation. Une administration au préalable d'ampicilline limite ce phénomène et permet de rétablir la biodisponibilité de l'amlodipine.

### Zonisamide

Le zonisamide est une molécule antiépileptique. Elle est métabolisée après réduction par le CYP3A4 en 2-sulfamoylacétyl phénol (SMAP) qui est ensuite glucuro-conjugué.

Ce phénomène est absent chez des rats traités par antibiotiques au préalable et est rétabli dès recontamination par du contenu fécal. Un test effectué sur 8 souches bactériennes a démontré que la plus haute activité était observée sur *C.sporogenes*<sup>69</sup>.

## Benzodiazépines : nitrazepam, clonazepam, bromazepam

Le nitrazépam, le clonazépam et le bromazépam sont des molécules issues de la classe des benzodiazépines. Elles ont des propriétés anxiolytique, hypnotique et anticonvulsives.

Rapidement absorbées au niveau de l'intestin grêle, ces molécules sont ensuite métabolisées au niveau du foie en 7-aminonitrazepam, 7-aminoclonazepam, and 2-(2-amino-5-bromobenzoyl) pyridine ; qui sont toutes les trois des métabolites inactifs.

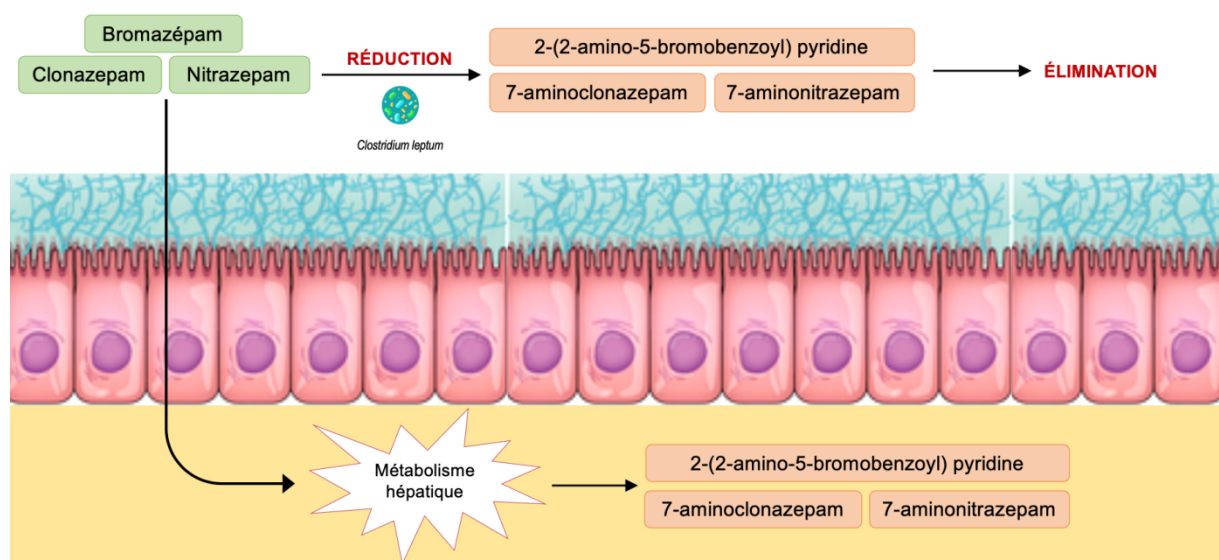


Figure 7 - Métabolismes intestinal et hépatique du bromazépam, clonazépam et nitrazépam

Cependant, des études ont montré que la prise concomitante de nourriture pouvait prolonger le temps de séjour de ces molécules dans le tractus intestinal, les exposant ainsi au métabolisme bactérien<sup>70,71,72</sup>, notamment aux propriétés nitro-réductrices de *Clostridium leptum*<sup>73</sup>, responsable de la formation des métabolites inactifs.

Ce phénomène entraîne l'élimination précoce des métabolites et donc une diminution de l'efficacité.

## Digoxine

La digoxine est un glycoside cardiotonique utilisée en cas de troubles cardiaques tels que l'insuffisance cardiaque ou la fibrillation auriculaire.

Peu métabolisée en temps normal, on observe chez certains patients la présence dans les urines de dihydrodigoxine, métabolite actif pharmacologiquement mais dont l'affinité pour les récepteurs cibles est diminuée<sup>74</sup>.

Ce phénomène est possible grâce à la présence d'un ensemble de gènes codant pour une enzyme appelée « cardiac glycoside réductase ». Cette dernière n'est présente que dans certaines souches de *Eggerthella lenta*<sup>75</sup>, et est activée par la présence de digoxine. Elle permet la réduction du noyau lactone de la molécule au niveau de l'iléon.

La co-administration d'arginine ou une antibiothérapie préalable permettrait de réduire la formation de ce métabolite et donc augmenter les taux sériques de digoxine<sup>74 76</sup>.

## L Dopa

La L-Dopa est un précurseur de la dopamine. Utilisée principalement dans la maladie de Parkinson, elle permet de combler le déficit en dopamine à l'origine de la pathologie.

Elle agit donc directement au niveau du système nerveux central après transformation par la dopa-décarboxylase centrale en dopamine.

Administrée seule, elle est rapidement captée par la dopa-décarboxylase périphérique et est transformée en dopamine puis en noradrénaline par la dopamine B hydroxylase. Cette transformation est à l'origine de nombreux effets indésirables tels que de l'hypotension orthostatique, des troubles du rythme cardiaques ainsi que des troubles digestifs.

Pour pallier ce problème, la L-dopa est co-administrée avec un inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique (carbidopa ou benserazide) afin de limiter les effets indésirables et augmenter la quantité de L-dopa atteignant le système nerveux central.

Malgré cette association, on observe une grande variabilité quant à la proportion de dopamine atteignant sa cible.

Des chercheurs ont réussi à mettre en évidence l'action d'enzyme bactériennes sur la L-dopa. En effet, les souches *E.faecalis* et *E.lenta* sont responsable du métabolisme bactérien de la L-dopa<sup>77</sup>.

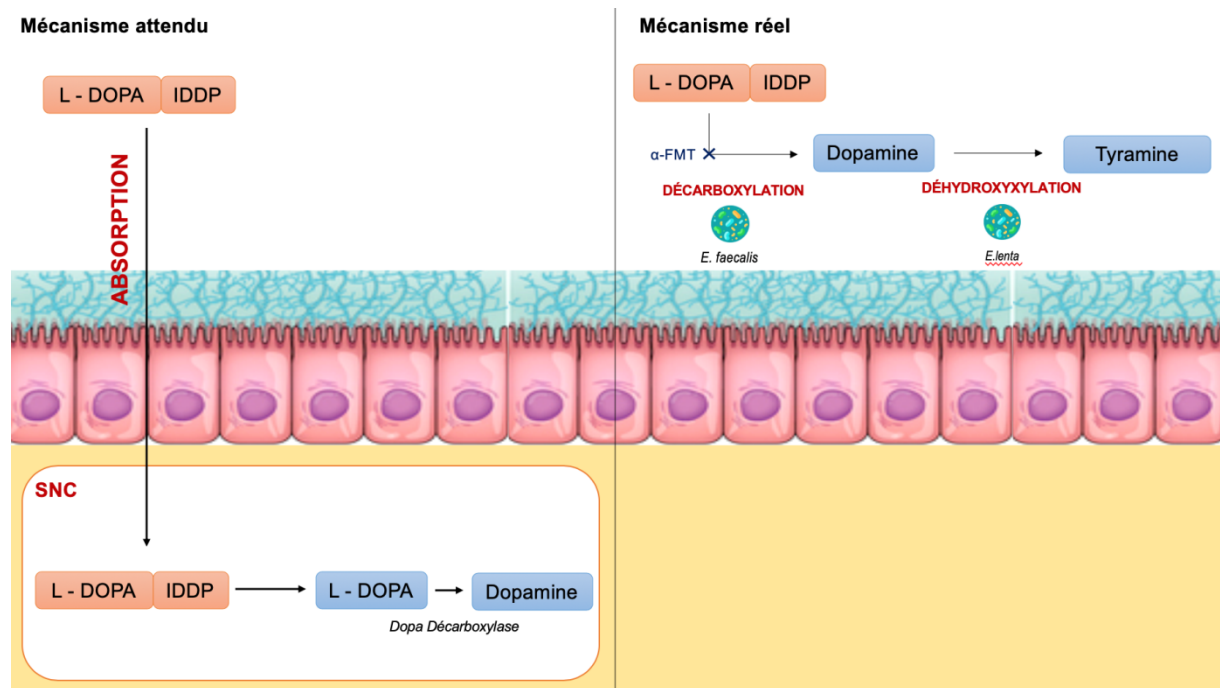


Figure 8 - Comparatif entre le mécanisme attendu de la L - Dopa et le mécanisme réel influencé par le microbiote intestinal

Une tyrosine décarboxylase, issue de *E.faecalis* catalyse associée à la vitamine B6 la transformation de L-dopa en dopamine. *E.lenta* grâce à une déhydroxylase associée au molybdène, transforme la dopamine en m-tyramine, molécule ayant des effets sur les systèmes adrénergiques et dopaminergiques<sup>78 79</sup>.

Ce phénomène réduit considérablement la biodisponibilité de la L-dopa mais pourrait être inhibé par la découverte récente de l'  $\alpha$ -fluorométhyltyrosine, un inhibiteur de la tyrosine décarboxylase bactérienne<sup>77</sup>.

L'association de cette molécule à la L-dopa et l'inhibiteur de dopadécarboxylase pourrait permettre de réduire la libération prématurée de dopamine dans l'organisme.

### 3. Cycle entéro-hépatique

De nombreux médicaments se retrouvent après métabolisme hépatique, conjugués à l'acide glucuronique. Ils sont alors excrétés par voie biliaire dans le but d'être éliminés par le tractus intestinal. Ils sont alors captés par les  $\beta$ -glucuronidase, enzymes capables de rompre les liaisons osidiques et ainsi libérer l'acide glucuronique. Ce clivage restaure la molécule mère qui peut ensuite être réabsorbée et effectuer à nouveau son action pharmacologique. Sa durée de vie est donc prolongée mais également, dans certains cas, ses effets indésirables.

Cette activité est principalement réalisée par les espèces *E.coli*, *Klebsiella sp*, *Staphylococcus spp* et *C.perfringens*.

La co-administration d'inhibiteur de  $\beta$ -glucuronidase pourrait aider à limiter ce phénomène<sup>80</sup>  
<sup>81</sup>.

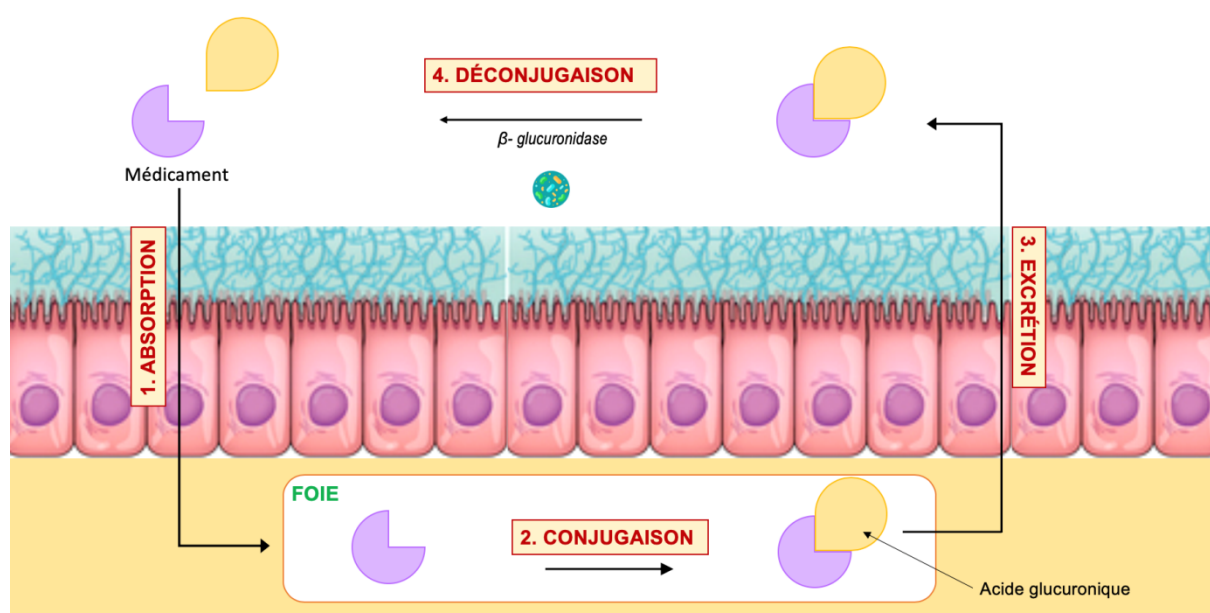


Figure 9 - Les différentes étapes du cycle entéro-hépatique

Ce phénomène concerne plusieurs AINS notamment les molécules lipophiles, portant une fonction acide carboxylique : indométacine<sup>82</sup>, kétoprofène, diclofénac<sup>83</sup>...

## Morphine et Codéine

La morphine et la codéine sont des antalgiques opiacés. Après administration, la morphine est métabolisée par le foie en plusieurs métabolites actifs dont la morphine-6-glucuronide (codéine-6-glucornide) . Cette dernière est hydrolysée par la flore intestinale lors de son passage dans l'intestin ; on retrouve ainsi de nouveau la morphine initiale, qui se refixe sur ses récepteurs et peut à nouveau exercer son action antalgique.

## Irinotécan

Dans le cas de l'irinotécan, le cycle entéro-hépatique contribue à la persistance des effets indésirables. Cette prodrogue est rapidement métabolisée en SN-38 par une carboxylesterase. Ce métabolite actif est responsable de l'effet cytotoxique (inhibition de la topoisomérase I) mais entraîne de forte diarrhée limitant souvent l'usage du médicament.

Le SN-38 est métabolisé dans le foie pour former le SN-38-G, conjugué avec un acide glucuronique. Ce nouveau métabolite inactif est ensuite excrété par la bile et rejoint à nouveau la lumière intestinale où il est déconjugué. Le SN-38 à l'origine de forte diarrhées est donc régénéré<sup>84</sup>.

### B. Modifications indirectes

#### 1. Modifications des paramètres pharmacocinétiques

## Amiodarone

L'amiodarone est un anti-arythmique indiquée en prévention et en traitement de nombreux troubles cardiaques.

Déjà réputée pour sa longue demi-vie (pouvant aller jusqu'à 100 jours), des études ont montré que sa co-administration avec *Escherichia coli* (*E.coli*) Nissle permettait d'augmenter son absorption ainsi que sa biodisponibilité. Les taux de son métabolite, le N-desethylamiodarone, est également augmenté.

*Escherichia coli* (*E.coli*) Nissle est une bactérie commensale non pathogène pouvant être utilisée dans de nombreuses pathologies inflammatoires de l'intestin<sup>85</sup>.

L'augmentation d'amiodarone peut être expliquée par la diminution du pH intestinal provoquée par *E.coli Nissle*. Cette diminution entraîne une ionisation de l'amiodarone et permet un meilleur passage à travers la barrière intestinale<sup>86</sup>.

De plus, la présence de cette bactérie engendre une baisse de TNF alpha<sup>87</sup> connue pour réguler l'expression du transporteur OATP2B1<sup>88</sup> (Slco2B1) qui permet l'entrée de l'amiodarone dans les cellules intestinales<sup>89</sup>. Pour pallier cette baisse, la synthèse de ces transporteurs est augmentée, ce qui renforce l'absorption de l'amiodarone.

Les autres genres d'*E.coli* n'entraînent pas d'augmentation des taux de l'amiodarone<sup>86</sup>.

## Paracétamol

Le paracétamol est un antalgique et un antipyrétique largement prescrit dans le monde. Son métabolisme dans le foie aboutit à la formation de deux métabolites majeurs : le sulfate d'acétaminophène et le glucuronide d'acétaminophène obtenus après glucuro et sulfoconjugaison. Un troisième métabolite, le N-acétyl-*p*-benzoquinone (NAPQI) est quant à lui, malgré sa faible quantité, responsable de l'hépatotoxicité du paracétamol<sup>90</sup>.

Le p-crésol est un produit final issu du métabolisme de la tyrosine et de la phénylalanine. Il est produit par de nombreux organismes notamment ceux issus des embranchements des Firmicutes (*Clostridium difficile*), Bacteroidetes, Actinobactéria et Fusobacterium<sup>91</sup>.

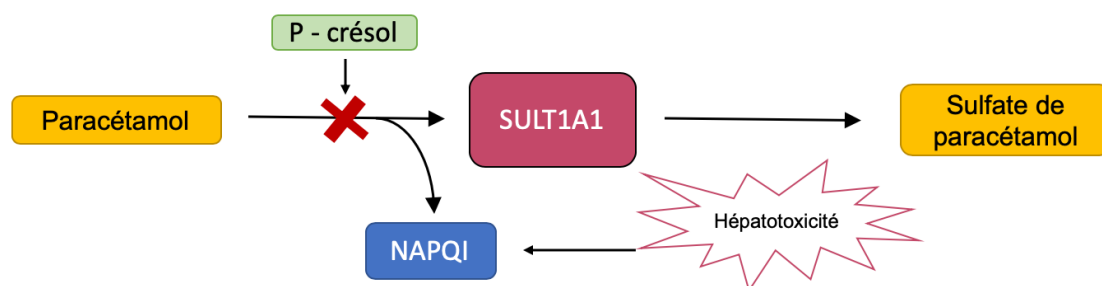


Figure 10 - Schéma de la compétition entre le P-crésol et le paracétamol

Les métabolismes du paracétamol et du p-crésol passent tous les deux par la sulfotransférase SULT1A1<sup>92</sup>, ce qui cause une compétition entre les deux molécules. La présence du p-crésol, favorise la formation de NAPQI et augmente ainsi la toxicité du paracétamol.



De plus, des études chez la souris montrent que la prise de *Lactobacillus reuteuri* K8, diminuerait la biodisponibilité du paracétamol. En effet, sa présence permet d'augmenter le métabolisme de la molécule ce qui diminue ses taux plasmatiques<sup>93</sup>.

Le microbiote intestinal serait également à l'origine de l'augmentation de la biodisponibilité de du gliclazide<sup>94</sup>, de l'aspirine<sup>95</sup> et de la nifédipine<sup>96</sup>.

## 2. Régulation de l'expression des gènes

En plus de son effet direct sur le métabolisme des médicaments, le microbiote participe également à la régulation de l'expression de nombreux gènes codant pour les cytochromes P450 ainsi que pour des récepteurs nucléaires<sup>97</sup>.

En comparant, chez des souris, le métabolisme hépatique d'un organisme axénique et celui d'un organisme ayant un microbiote usuel ; on constate une différence dans l'expression de plus de 100 gènes impliqués dans le métabolisme des médicaments<sup>98</sup>.

Cela signifie que toute altération du microbiote peut avoir des conséquences sur le métabolisme endogène des médicaments administrés.

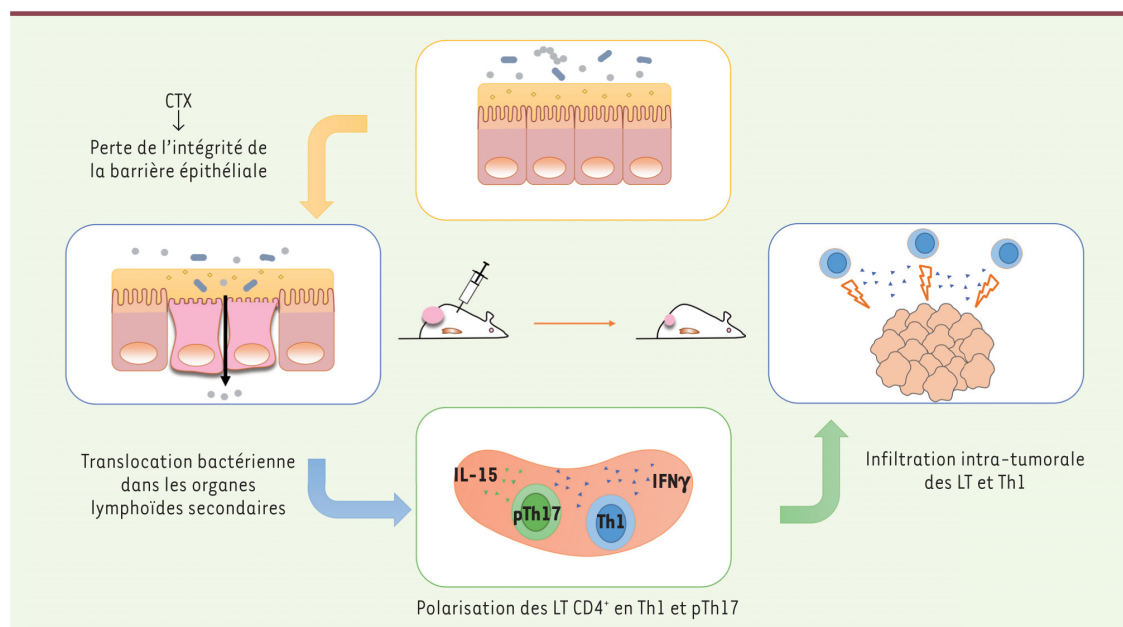


Figure 11 - Mécanisme d'action de la flore intestinale dans l'efficacité anti-tumorale du cyclophosphamide<sup>99</sup>

Un exemple de ce phénomène est celui du cyclophosphamide, une molécule anticancéreuse, utilisée dans les cancers du sein et de l’ovaire. Son fort effet cytotoxique provoquait un raccourcissement des villosités intestinales ainsi qu’une discontinuité de la barrière épithéliale au niveau de l’intestin grêle. Ces deux phénomènes provoquent la migration de certaines bactéries (*Lactobacillus johnsonii* et *Enterococcus hirae*) vers les ganglions et la rate qui sont des organes lymphoïdes secondaires, lieux de rencontre entre les antigènes et les cellules de l’immunité. Cette migration entraîne une immunisation antibactérienne qui permet la production de lymphocytes effecteurs Th17 et de lymphocytes mémoires Th1 qui vont exercer une action anti-tumorale complémentaire à celle du cyclophosphamide<sup>99</sup>.

Médicament	Effet du microbiote	Réaction chimique	Bactéries impliquées	Sources
<b>Amiodarone</b>	Augmentation de la biodisponibilité		<i>E.coli</i> Nissle	86
				87
				88
				89
<b>Amlodipine</b>	Inactivation			
<b>Bromazepam</b>	Inactivation	Réduction	<i>Clostridium leptum</i>	72
<b>Clonazepam</b>	Inactivation	Réduction	<i>Clostridium leptum</i>	71
<b>Codéine</b>	Cycle entérohépatique	Déconjugaison	<i>E.coli</i> spp, <i>Klebsiella</i> spp, <i>Staphylococcus</i> spp <i>C.perfringens</i> .	
			<i>E.coli</i> spp, <i>Klebsiella</i> spp, <i>Staphylococcus</i> spp <i>C.perfringens</i> .	83
<b>Diclofénac</b>	Cycle entérohépatique	Déconjugaison	<i>E.coli</i> spp, <i>Klebsiella</i> spp, <i>Staphylococcus</i> spp <i>C.perfringens</i> .	74 75 76
<b>Digoxine</b>	Inactivation	Réduction	<i>Eggerthella lenta</i>	82
<b>Indométacine</b>	Cycle entérohépatique	Déconjugaison	<i>E.coli</i> spp, <i>Klebsiella</i> spp, <i>Staphylococcus</i> spp <i>C.perfringens</i> .	
<b>Irinotécan</b>	Augmentation de la toxicité	Déconjugaison	<i>E.coli</i> spp, <i>Klebsiella</i> spp, <i>Staphylococcus</i> spp <i>C.perfringens</i> .	84
<b>Kétoprofène</b>	Cycle entérohépatique	Déconjugaison	<i>E.coli</i> spp, <i>Klebsiella</i> spp, <i>Staphylococcus</i> spp <i>C.perfringens</i> .	83
<b>L Dopa</b>	Inactivation	Décarboxylation Déhydroxylation	<i>Eubacterium faecalis</i> <i>Eggerthella lenta</i>	78 79 77
<b>Lactulose</b>	Activation	Hydrolyse		100
<b>Lopéramide</b>	Activation	Réduction		60
<b>Morphine</b>	Cycle entérohépatique	Déconjugaison	<i>E.coli</i> spp, <i>Klebsiella</i> spp, <i>Staphylococcus</i> spp <i>C.perfringens</i> .	
<b>Nitrazepam</b>	Inactivation	Réduction	<i>Clostridium leptum</i>	70
<b>Paracetamol</b>	Augmentation de la toxicité	Compétition enzymatique		
<b>Sulfasalazine</b>	Activation	Réduction	<i>L. acidophilus</i> L10, <i>Bifidobacterium lactis</i> B94 <i>Streptococcus salivarius</i> K12	63 64
				62
<b>Sulindac</b>	Activation	Réduction		
<b>Zonisamide</b>	Inactivation		<i>Clostridium sporogenes</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i>	69

Table 3 : Exemples de réactions de transformation des médicaments  
par le microbiote intestinal

PARTIE 3

ALTERATION DU MICROBIOTE INTESTINAL  
PAR LES MEDICAMENTS

Plusieurs médicaments non-antibiotiques ont été corrélés à des changements dans la composition du microbiote intestinal. Même si le mécanisme précis reste encore inconnu, on sait que beaucoup de molécules ont un effet cytotoxique sur les bactéries de la flore intestinale.

## I. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments largement prescrits dans le monde, réputés pour leurs effets indésirables digestifs.

Leur usage à long terme altère la perméabilité de la membrane intestinale et par extension peut modifier la composition du microbiote intestinal. Les changements observés dépendent de la molécule utilisée. En effet, les AINS en général n'ont pas un effet global sur le microbiote mais on observe des empreintes microbiennes différentes en fonction de l'AINS ingéré.

Ainsi, la consommation de naproxène entraînerait une augmentation des Entérobactéries, la consommation d'ibuprofène augmente les *Propionibacteriaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Puniceicoccaceae* et *Rikenellaceae*, celle de celecoxib augmente *Enterobacterie*, *enterococcae*, *erysipelotrichaceae*<sup>101</sup>.

D'une manière générale, les patients sous AINS ont un microbiote enrichi en *Acidaminococcae*, *Desulfovibrionaceae*, *Enterococcaceae* et *Erysipelotrichaceae*<sup>101</sup>.

L'un des effets indésirables majeur des AINS est l'ulcération membranaire observée au niveau gastrique, duodénal et même iléal. Des études montrent que cet effet est favorisé par certaines espèces bactériennes et atténué par d'autres.

Les rats axéniques ou gnotobiotiques, portant seulement les espèces *Bifidobacterium adolescentis* ou *Lactobacillus acidophilus* ne présentent pas d'ulcères après trois jours de traitement par AINS contrairement à ceux portant *Eubacterium limosum* ou *Escherichia coli*.

L'administration de cultures de *B.adolescentis*, *L.acidophilus*, *Bifidobacterium breve* et *Streptococcus thermophilus* sous forme de solution, limite l'apparition d'ulcère liée à la prise d'anti-inflammatoire<sup>102,103</sup>.

## II. Inhibiteurs de la pompe à protons

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont des médicaments utilisés dans le traitement de l'acidité gastrique.

Ils agissent en inhibant de manière irréversible, la pompe à protons ( $H^+/K^+$  ATPase), située dans les cellules pariétales et à l'origine de la sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique. Cette inhibition entraîne une augmentation du pH gastrique.

Au niveau de l'estomac, cette augmentation est à l'origine de plusieurs phénomènes. Tout d'abord les inhibiteurs de la pompe à protons issus de la famille des benzimidazoles sont pourvus d'une activité antibactérienne directe envers *Helicobacter pylori*<sup>104</sup>, la souche la plus abondante de l'estomac<sup>105</sup>.

Cette diminution, permet la croissance de nouvelles bactéries, provenant essentiellement de la bouche et de l'œsophage. On observe donc, lorsque le pH est supérieur à 4, un accroissement de *Streptococcus spp*, *Lactobacillus spp* et d'autres bactéries commensales, ce qui peut être à l'origine de nausées, ballonnements, et diarrhées<sup>106</sup>.

Au niveau de l'intestin grêle, on constate une augmentation de bactéries au niveau du duodénum (*E.coli*, *Enterococcus spp*, *Klebsiella pneumoniae* ...). Le plus souvent asymptomatique, cette augmentation peut néanmoins entraîner des ballonnements par augmentation de la fermentation locale, une diminution de fer et vitamine B12 par compétition de l'absorption entre les bactéries et la muqueuse intestinale et une malabsorption des graisses par déconjugaison des acides biliaires<sup>107 108</sup>.

On observe également une diminution des genres suivants : *Actinobactéria*, *Lachnospiraceae*, *Erysipelotrichaceae* et *Bifidobactériaceae*<sup>109</sup>.

Même si le mécanisme est incertain, des études montrent que la consommation d'IPP était 5% plus importante chez les patients atteints de *C.difficile* que chez les patients non atteints.

### III. Metformine

La metformine aussi appelée, 1,1-diméthylbiguanide, est utilisée dans le traitement du diabète de type II. Elle exerce son action anti glycémique en diminuant le taux d'absorption du glucose au niveau de l'intestin, en augmentant la sensibilité à l'insuline et en limitant la néoglucogénèse hépatique. Tous ces phénomènes mènent à la réduction des taux glycémiques basal et post-prandial.

Elle est prescrite en première ligne notamment à cause de son faible risque d'hypoglycémie et de sa contribution à une perte de poids, mais entraîne cependant des effets indésirables digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) qui sont responsables de l'arrêt de traitement chez 5% des patients<sup>110</sup>.

Rappelons qu'en cas de diabète de type II, on observe une inversion entre le taux de *Bacteroidetes* et *Firmicutes*. Cette inversion est positivement corrélée à la réduction de la tolérance au glucose<sup>111</sup>. On constate également une diminution de plusieurs bactéries productrices de butyrate telles que *Roseburia*, *Subdoligranulum* et *Clostridiales*<sup>112</sup> ce qui a pour conséquences de fragiliser la barrière intestinale.

Dès 24 heures de traitement par la metformine<sup>110</sup>, on observe un rééquilibrage au niveau de la flore intestinale. De nombreuses espèces dont le nombre était fortement diminué lors de la pathologie prolifèrent à nouveau. C'est le cas de *A.muciniphila*, *Lactobacillus*, *Escherischia* et *Intestinibacter*<sup>113</sup>. Les genre bactériens producteurs d'AGCC (*Butyrivibrio*, *Megasphaera* et *Prevotella*) sont à nouveaux présents, ce qui aide à rétablir la perméabilité intestinale et contribue au métabolisme glucidique<sup>114</sup>. Cependant, la dysbiose est retrouvée dès l'arrêt du traitement.

Après deux mois de traitement, des études méta-génomiques montrent une augmentation des gènes codant pour les hydrolases de sels biliaires. Une telle augmentation entraîne un fort taux d'acide biliaires dé-conjugués inversement proportionnel au taux d'HbA1c créant un lien entre la modulation des sels biliaires et l'efficacité thérapeutique de la metformine<sup>115</sup>.

## IV. Morphine

La morphine est une molécule utilisée pour ses propriétés analgésiques. Sa liaison aux récepteurs opioïdes entraîne un ralentissement du transit intestinal qui est à l'origine de modification au niveau du microbiote.

En effet, ce processus provoque la stagnation et de ce fait la surcroissance des bactéries au niveau de l'intestin grêle et du caecum<sup>116</sup>. On observe ainsi une augmentation de bactéries potentiellement pathogènes, notamment *E. faecalis*<sup>117</sup>.

La balance entre Bacteroides et Firmicutes elle aussi s'inverse, ce qui nous donne une composition bactérienne proche de celles présente lors de maladies inflammatoires de l'intestin.

De plus, par un mécanisme encore mal élucidé, on constate une translocation des bactéries dans le ganglion lymphatique mésentérique et dans le foie. Cette translocation peut parfois être à l'origine de sepsis, notamment chez la souris<sup>117</sup>.

## V. Statines

Les statines sont des molécules inhibitrices de la HMG-CoA réductase qui sont utilisées pour leurs propriétés hypocholestérolémiantes. La prévalence des effets indésirables digestifs a amené les chercheurs à enquêter sur une possible dysbiose provoquée par ces molécules.

L'atorvastatine, la rosuvastatine et la simvastatine sont les statines les plus fréquemment prescrites.

Une étude portée sur l'atorvastatine montre que son utilisation entraîne une diminution des sels biliaires secondaires produits par le microbiote. On observe également une diminution des espèces pro-inflammatoire (*Collinsella*, *Streptococcus*...) ainsi qu'une augmentation des espèces anti-inflammatoire (*A. muciniphila*, *F. prausnitzii*) ; ce qui corrige le déséquilibre à l'origine de la pathologie<sup>118</sup>.

Des études métabolomiques montrent que certains acides biliaires synthétisés par le microbiote sont positivement corrélés à la diminution du LDL-C induite par la simvastatine même si le mécanisme n'est pas encore élucidé<sup>119</sup>.



La rosuvastatine, quant à elle serait reliée à un effet secondaire particulier. En effet, elle entre en compétition avec l'oxyde de triméthylamine, un composé produit par les bactéries intestinales. Cette compétition pour l'enzyme FMO3 « flavin containing mono-oxygenase isoform 3 » provoquerait une forte élimination urinaire de l'oxyde de TMA qui serait à l'origine de l'odeur de poisson de certaines personnes<sup>120</sup>.

Notons que les statines (rosuvastatine) ont une meilleure efficacité lorsqu'elles sont associées à des probiotiques (ou personnes ayant beaucoup de probiotiques en eux) et/ou beaucoup de bactéries productrices de butyrate<sup>121</sup>.

## VI. Neuroleptiques

Les neuroleptiques sont des médicaments utilisés dans la prévention et le traitement de pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie ou les troubles bipolaires. On les utilise également pour leur propriétés tranquilisantes et sédatives.

Leur mécanisme commun passe par le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 au niveau synaptique.

Plusieurs études<sup>122</sup>, montrent qu'il existe des différences entre les microbiotes fécaux de patients atteints de psychoses, traités par des neuroleptiques et ceux de patients sains.

### A. Neuroleptiques typiques

Les neuroleptiques typiques (également appelés de première génération) ont peu de spécificité et bloquent la dopamine au niveau des voies mésolimbiques (zone de récompense), méso-corticale (concentration et fonctions exécutives) et nigro-striée (contrôle des fonctions motrices). Ces différents blocages sont à l'origine de nombreux effets secondaires dits « extra-pyramidaux », tels que la dystonie, dyskinésie, syndrome parkinsonien ...

In vitro, la chlorpromazine exerce une action anti-mycobactérienne<sup>123124</sup> ainsi qu'une action synergique avec les antibiotiques<sup>125</sup>. Elle permet une inhibition significative de *S.aureus* et de *E.Coli*. La fluphénazine quant à elle exerce une action cytotoxique contre les bactéries Gram positives et Gram négatives<sup>126</sup>.

## B. Neuroleptiques atypiques

Les neuroleptiques atypiques antagonisent les récepteurs dopaminergiques D2 mais également les récepteurs sérotoninergiques 5HT2A. Ce double antagonisme permet une diminution des effets indésirables extra-pyramidaux mais a un plus grand impact sur le microbiote intestinal du fait de son implication dans la régulation de la sérotonine.

Une étude menée sur plus de 100 patients bipolaires<sup>127</sup>, a permis d'observer l'effet de plusieurs antipsychotiques atypiques : clozapine, olanzapine, risperidone, aripiprazole, quetiapine et paliperidone.

Chez les patients traités, on observe une diminution de *A. muciniphila*<sup>127</sup>, bactérie mucolytique, impliquée dans le maintien de la barrière digestive. Il y a aussi une diminution des *Sutterella*, bactéries souvent associées à l'autisme<sup>128</sup>. On observe également, une augmentation des Lachnospiraceae, famille déjà présente en grande quantité dans l'organisme.

Chez les enfants traités par rispéridone, on observe une augmentation de l'indice de masse corporelle ainsi qu'une inversion de la balance Bacteroides / Firmicutes<sup>129</sup>.

Chez les rongeurs, l'olanzapine provoque une prise de poids qui est absente chez les souris axénique, preuve que cet effet secondaire est lié au microbiote intestinal<sup>130</sup>. Une expérience avec des antibiotiques a confirmé cette hypothèse<sup>131</sup>. L'olanzapine a également un effet inhibiteur sur *E.coli* NC101 et *E.faecalis*<sup>130</sup>.

L'administration de B-GOS, un prébiotique composé de galactooligosaccharide, augmente les Bifidobactéries et diminue les Firmicutes (*Roseburia intestinalis*, *Clostridium 18 cluster* ...) et Protéobactéries<sup>132</sup> chez les patients traités par olanzapine. Cet effet est peut-être lié au genre de l'individu (mâle ou femelle).

La prise d'aripiprazole entraîne une augmentation des *Clostridium*, *Ruminoclostridium*, *Eubacterium* et *Coprostanoligens*<sup>133</sup>.

## VII. Antidépresseurs

Les antidépresseurs sont des molécules qui agissent en inhibant la recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline au niveau synaptique. Cette action a pour conséquence d'augmenter la concentration de ces neurotransmetteurs dont la baisse serait l'une des causes de la dépression.

Ces molécules ont montré une action cytotoxique directe in vitro, ainsi l'amitryptilline inhiberait la croissance de 185 souches dont *Staphylococcus spp*, *Bacillus spp* et *Vibrio cholerae*<sup>134</sup>.

La sertraline, qui serait la molécule la plus virulente, a une action synergique avec les antibiotiques et inhibe ainsi la croissance de *S.aureus*, *E.coli*, *P.aeruginosa*. Elle a également une action antifongique contre *Cryptococcus neoformans* et *Candida spp*<sup>135</sup>.

## VIII. Autres molécules

Certaines molécules anti convulsivantes ou utilisées comme stabilisateurs d'humeur ont également des effets sur le microbiote. Ainsi le lithium et le valproate ont tendance à augmenter la proportion de Ruminococcaceae et de diminuer celle de Bacteroidetes<sup>133</sup>. La lamotrigine quant à elle inhibe la croissance de *B.subtilis*, *S.aureus* et *E.faecalis*<sup>136</sup>.

La kétamine est un inhibiteur des récepteurs NMDA du glutamate ; elle est utilisée comme anesthésique général mais également comme analgésique et sédatif dans le cadre du traitement des douleurs chroniques. Elle exerce une activité antimicrobienne contre *S.aureus*, *S.epidermidis*, *E.faecalis*, *S.pyogenes*, *P.aeruginosa* et *E.coli*<sup>137,138</sup>.

## CONCLUSION

Le développement de nos connaissances sur le microbiote intestinal nous permet de le considérer comme un paramètre supplémentaire à prendre en compte dans le métabolisme des médicaments. Les capacités métaboliques des entérocytes et des hépatocytes ne suffisent plus à elles seules à décrire et anticiper le devenir du médicament dans l'organisme.

Des études approfondies sur l'impact de nombreux traitements sur le microbiote pourraient faire partie intégrante du développement de nouveaux médicaments et permettre une médecine plus personnalisée, qui prendrait en compte notre composition microbienne intestinale dans le choix de nos médicaments.

# BIBLIOGRAPHIE

---

1. Ilinskaya ON, Ulyanova VV, Yarullina DR, Gataullin IG. Secretome of Intestinal Bacilli: A Natural Guard against Pathologies. *Front Microbiol.* 2017;8.
2. Bene K, Varga Z, Petrov VO, Boyko N, Rajnavolgyi E. Gut Microbiota Species Can Provoke both Inflammatory and Tolerogenic Immune Responses in Human Dendritic Cells Mediated by Retinoic Acid Receptor Alpha Ligation. *Front Immunol.* 2017;8.
3. Zhang H-L, Li W-S, Xu D-N, et al. Mucosa-repairing and microbiota-balancing therapeutic effect of *Bacillus subtilis* alleviates dextrate sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice. *Exp Ther Med.* 2016;12(4):2554-2562.
4. Miquel S, Martín R, Rossi O, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* and human intestinal health. *Current Opinion in Microbiology.* 2013;16(3):255-261.
5. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients | PNAS. Accessed September 23, 2019. <https://www.pnas.org/content/early/2008/10/17/0804812105.abstract>
6. Newton RJ, McLellan SL, Dila DK, et al. Sewage Reflects the Microbiomes of Human Populations. *mBio.* 2015;6(2).
7. Demirci M, Tokman HB, Uysal HK, et al. Reduced *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* levels in the gut microbiota of children with allergic asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2019;47(4):365-371.
8. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2015;48:186-194.
9. Ley RE. Obesity and the human microbiome. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26(1):5-11.
10. Microbiologie orale. In: *Wikipédia.* ; 2019. Accessed November 15, 2019. [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Microbiologie\\_orale&oldid=163399603](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Microbiologie_orale&oldid=163399603)
11. Nagpal R, Tsuji H, Takahashi T, et al. Ontogenesis of the Gut Microbiota Composition in Healthy, Full-Term, Vaginally Born and Breast-Fed Infants over the First 3 Years of Life: A Quantitative Bird's-Eye View. *Front Microbiol.* 2017;8.
12. Campeotto et al. - 2007 - Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né.pdf. Accessed April 15, 2019. <https://www.em-consulte.com/showarticlefile/130208/index.pdf>

- 
13. Westerbeek EAM, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WPF, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: A review of the literature. *Clinical Nutrition*. 2006;25(3):361-368.
  14. Tannock et Fuller - Plasmid Profiling of Members of the Family Enterob.pdf. Accessed April 15, 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC267909/pdf/jcm00054-0160.pdf>
  15. Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28(1):19-25.
  16. Guediche MN. COLONISATION BACTERIENNE DU NOUVEAU-NE ET INFECTION. Published online 1990:3.
  17. MOREAU M-C, THOMASSON M, DUCLUZEAU R, Raibaud P, MULLER M-C. Cinétique d'établissement de la microflore digestive chez le nouveau-né humain en fonction de la nature du lait. *Reproduction Nutrition Développement*. 1986;26(2B):745-753.
  18. Intestinal colonization with Enterobacteriaceae in Pakistani and Swedish hospital-delivered infants. - PubMed - NCBI. Accessed April 15, 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1867075>
  19. Favard - Impact du microbiote intestinal sur le stress et l.pdf.
  20. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. Accessed November 15, 2019. [http://www.jlr.org/lens/jlr/54/9/2325#content/citation\\_reference\\_115](http://www.jlr.org/lens/jlr/54/9/2325#content/citation_reference_115)
  21. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, et al. Microbiota-Generated Metabolites Promote Metabolic Benefits via Gut-Brain Neural Circuits. *Cell*. 2014;156(1-2):84-96.
  22. Microbiota-activated PPAR- $\gamma$  signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion | Science. Accessed November 15, 2019. [https://science.sciencemag.org/content/357/6351/570?ijkey=a0e808ae569374d5861439d19da64faaabda43dd&keytype=tf\\_ipsecsha](https://science.sciencemag.org/content/357/6351/570?ijkey=a0e808ae569374d5861439d19da64faaabda43dd&keytype=tf_ipsecsha)
  23. Jung T-H, Park JH, Jeon W-M, Han K-S. Butyrate modulates bacterial adherence on LS174T human colorectal cells by stimulating mucin secretion

- 
24. Oliphant K, Allen-Vercoe E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome*. 2019;7(1):91.
  25. Gibson SA, McFarlan C, Hay S, MacFarlane GT. Significance of microflora in proteolysis in the colon. *Appl Environ Microbiol*. 1989;55(3):679-683.
  26. Macfarlane GT, Cummings JH, Allison C. Protein Degradation by Human Intestinal Bacteria. *Microbiology*. 1986;132(6):1647-1656.
  27. Gustafsson BE, Daft FS, Mcdaniel EG, Smith JC, Fitzgerald RJ. Effects of vitamin K-active compounds and intestinal microorganisms in vitamin K-deficient germfree rats. *J Nutr*. 1962;78(4):461-468.
  28. Rowland I, Gibson G, Heinken A, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):1-24.
  29. Srikanth CV, McCormick BA. Interactions of the Intestinal Epithelium with the Pathogen and the Indigenous Microbiota: A Three-Way Crosstalk. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2008;2008.
  30. Jandhyala SM. Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(29):8787.
  31. Camille R. INTERETS DU MICROBIOTE INTESTINAL ET PROBIOTIQUES. Published online 2014:79.
  32. Cani PD, de Vos WM. Next-Generation Beneficial Microbes: The Case of *Akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol*. 2017;8.
  33. Yamanaka T, Helgeland L, Farstad IN, Fukushima H, Midtvedt T, Brandtzaeg P. Microbial colonization drives lymphocyte accumulation and differentiation in the follicle-associated epithelium of Peyer's patches. *J Immunol*. 2003;170(2):816-822. 6
  34. Bry L, Falk PG, Midtvedt T, Gordon JI. A model of host-microbial interactions in an open mammalian ecosystem. *Science*. 1996;273(5280):1380-1383.
  35. Vaishnava S, Behrendt CL, Ismail AS, Eckmann L, Hooper LV. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(52):20858-20863.

- 
36. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):203-209.
  37. Clarke G, Grenham S, Scully P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry.* 2013;18(6):666-673.
  38. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(7):3047-3052.
  39. Abrams GD, Bishop JE. Effect of the normal microbial flora on gastrointestinal
  40. Iwai H, Ishihara Y, Yamanaka J, Ito T. Effects of bacterial flora on cecal size and transit rate of intestinal contents in mice. *Jpn J Exp Med.* 1973;43(4):297-305.
  41. Hawrelak JA. The Causes of Intestinal Dysbiosis: A Review. 2004;9(2):18.
  42. Filippo CD, Cavalieri D, Paola MD, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *PNAS.* 2010;107(33):14691-14696.
  43. Zimmer J, Lange B, Frick J-S, et al. A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(1):53-60.
  44. De Palma G, Nadal I, Collado MC, Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. *Br J Nutr.* 2009;102(8):1154-1160.
  45. Macfarlane GT, Macfarlane S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. *J AOAC Int.* 2012;95(1):50-60.
  46. Kilkkinen A, Pietinen P, Klaukka T, Virtamo J, Korhonen P, Adlercreutz H. Use of oral antimicrobials decreases serum enterolactone concentration. *Am J Epidemiol.* 2002;155(5):472-477.
  47. The Role of the Microbiome in Asthma: The Gut–Lung Axis. Accessed November 18, 2019.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6337651/>
  48. Major G, Spiller R. Irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease and the microbiome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(1):15-21.



- 
49. Harsch IA, Konturek PC. The Role of Gut Microbiota in Obesity and Type 2 and Type 1 Diabetes Mellitus: New Insights into “Old” Diseases. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(2).
  50. Caricilli AM, Saad MJA. The Role of Gut Microbiota on Insulin Resistance. *Nutrients*. 2013;5(3):829-851.
  51. Netgen. Microbiote intestinal, obésité et résistance à l’insuline. *Revue Médicale Suisse*. Accessed November 14, 2019.  
<https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-317/Microbiote-intestinal-obesite-et-resistance-a-l-insuline>
  52. Arrieta M-C, Stiemsma LT, Dimitriu PA, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med*. 2015;7(307):307ra152.
  53. Flore intestinale et asthme - Rôle du microbiote intestinal dans le développement de l’asthme allergique. OPA Pratique. Published December 11, 2018. Accessed April 16, 2020.  
<https://www.opa-pratique.com/journal/article/005591-flore-intestinale-asthme-role-microbiote-intestinal-developpement-lasthme>
  54. Pianta A, Arvikar S, Strle K, et al. Evidence for Immune Relevance of *Prevotella copri*, a Gut Microbe, in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(5):964-975.
  55. Polyarthrite rhumatoïde : une auto-immunité liée à des bactéries intestinales. *Le Quotidien du médecin*. Accessed May 6, 2020.  
<https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/recherche-science/polyarthrite-rhumatoide-une-auto-immunite-liee-des-bacteries-intestinales>
  56. Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, et al. Dysbiosis Contributes to Arthritis Development via Activation of Autoreactive T Cells in the Intestine. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2016;68(11):2646-2661.
  57. Horta-Baas G, Romero-Figueroa M del S, Montiel-Jarquín AJ, Pizano-Zárate ML, García-Mena J, Ramírez-Durán N. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res*. 2017;2017.
  58. The Gut Microbiota in Multiple Sclerosis: An Overview of Clinical Trials. Accessed May 8, 2020.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6923550/>

- 
59. Kim D-H. Gut Microbiota-Mediated Drug-Antibiotic Interactions. *Drug Metabolism and Disposition*. 2015;43(10):1581-1589.
  60. Lavrijsen K, van Dyck D, van Houdt J, et al. Reduction of the prodrug loperamide oxide to its active drug loperamide in the gut of rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos*. 1995;23(3):354-362.
  61. Reduction of Sulindac to its active metabolite, sulindac sulfide: assay and role of the methionine sulfoxide reductase system - ScienceDirect. Accessed March 30, 2020. <https://www.sciencedirect-com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S0006291X03023520?via%3Dihub>
  62. The reduction of sulphinpyrazone and sulindac by intestinal bacteria. - PubMed - NCBI. Accessed September 25, 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3630204>
  63. Peppercorn MA, Goldman P. The Role of Intestinal Bacteria in the Metabolism of Salicylazosulfapyridine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1972;181(3):555-562.
  64. Lee HJ, Zhang H, Orlovich DA, Fawcett JP. The influence of probiotic treatment on sulfasalazine metabolism in rat. *Xenobiotica*. 2012;42(8):791-797.
  65. Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet*. 1977;2(8044):892-895.
  66. Deloménie C, Fouix S, Longuemaux S, et al. Identification and Functional Characterization of Arylamine N-Acetyltransferases in Eubacteria: Evidence for Highly Selective Acetylation of 5-Aminosalicylic Acid. *Journal of Bacteriology*. 2001;183(11):3417-3427.
  67. Dull BJ, Salata K, Goldman P. Role of the intestinal flora in the acetylation of sulfasalazine metabolites. *Biochemical Pharmacology*. 1987;36(21):3772-3774.
  68. Effects of orally administered antibiotics on the bioavailability of amlodipine: gut microbiota-mediated drug interaction. - PubMed - NCBI. Accessed November 23, 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26630218?dopt=Abstract>
  69. Kitamura S, Sugihara K, Kuwasako M, Tatsumi K. The Role of Mammalian Intestinal Bacteria in the Reductive Metabolism of Zonisamide. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1997;49(3):253-256.
  70. Elmer GW, Rummel RP. Role of the intestinal microflora in clonazepam metabolism in the rat. *Xenobiotica*. 1984;14(11):829-840.

- 
71. Fujii J, Inotsume N, Nakano M. Degradation of bromazepam by the intestinal microflora. *Chem Pharm Bull.* 1987;35(10):4338-4341.
  72. Fujii J, Inotsume N, Nakano M. Effect of food on the bioavailability of bromazepam following oral administration in healthy volunteers. *J Pharmacobio-dyn.* 1990;13(5):269-271.
  73. Rafii F, Sutherland JB, Hansen EB, Cerniglia CE. Reduction of nitrazepam by *Clostridium leptum*, a nitroreductase-producing bacterium isolated from the human intestinal tract. *Clin Infect Dis.* 1997;25 Suppl 2:S121-122.
  74. Haiser HJ, Seim KL, Balskus EP, Turnbaugh PJ. Mechanistic insight into digoxin inactivation by *Eggerthella lenta* augments our understanding of its pharmacokinetics. *Gut Microbes.* 2014;5(2):233-238.
  75. Saha JR, Butler VP, Neu HC, Lindenbaum J. Digoxin-inactivating bacteria: identification in human gut flora. *Science.* 1983;220(4594):325-327.
  76. Haiser HJ, Gootenberg DB, Chatman K, Sirasani G, Balskus EP, Turnbaugh PJ. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Eggerthella lenta*. *Science.* 2013;341(6143):295-298.
  77. Rekdal VM, Bess EN, Bisanz JE, Turnbaugh PJ, Balskus EP. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science.* 2019;364(6445):eaau6323.
  78. The role of catecholamines, 5-hydroxytryptamine and m-tyramine in the behavioural effects of m-tyrosine in the rat. - PubMed - NCBI. Accessed October 9, 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7173317>
  79. McQuade PS, Wood PL. The effects of administration of meta-tyramine and para-tyramine on dopamine and its metabolites in the rat striatum. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1984;8(4-6):705-709.
  80. Wallace BD, Wang H, Lane KT, et al. Alleviating Cancer Drug Toxicity by Inhibiting a Bacterial Enzyme. *Science.* 2010;330(6005):831-835.
  81. LoGuidice A, Wallace BD, Bendel L, Redinbo MR, Boelsterli UA. Pharmacologic Targeting of Bacterial  $\beta$ -Glucuronidase Alleviates Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Enteropathy in Mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;341(2):447-454.

- 
82. Liang X, Bittinger K, Li X, Abernethy DR, Bushman FD, FitzGerald GA. Bidirectional interactions between indomethacin and the murine intestinal microbiota. *eLife*. 2015;4:e08973.
  83. Saitta KS, Zhang C, Lee KK, Fujimoto K, Redinbo MR, Boelsterli UA. Bacterial  $\beta$ -glucuronidase inhibition protects mice against enteropathy induced by indomethacin, ketoprofen or diclofenac: mode of action and pharmacokinetics. *Xenobiotica*. 2014;44(1):28-35.
  84. Panebianco C, Andriulli A, and Pazienza V. Pharmacomicrobiomics: exploiting the drug-microbiota interactions in anticancer therapies. *Microbiome*, 2018, 6:92-105.
  85. Scaldaferri F, Gerardi V, Mangiola F, et al. Role and mechanisms of action of *Escherichia coli* Nissle 1917 in the maintenance of remission in ulcerative colitis patients: An update. *World J Gastroenterol*. 2016;22(24):5505-5511.
  86. Matuskova Z, Anzenbacherova E, Vecera R, Tlaskalova-Hogenova H, Kolar M, Anzenbacher P. Administration of a Probiotic Can Change Drug Pharmacokinetics: Effect of *E. coli* Nissle 1917 on Amidarone Absorption in Rats. *PLoS One*. 2014;9(2).
  87. Jacobi CA, Malfertheiner P. *Escherichia coli* Nissle 1917 (Mutaflor): new insights into an old probiotic bacterium. *Dig Dis*. 2011;29(6):600-607.
  88. Le Vee M, Lecureur V, Stieger B, Fardel O. Regulation of drug transporter expression in human hepatocytes exposed to the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- $\alpha$  or interleukin-6. *Drug Metab Dispos*. 2009;37(3):685-693.
  89. Koenen A, Kroemer HK, Grube M, Meyer zu Schwabedissen HE. Current understanding of hepatic and intestinal OATP-mediated drug-drug interactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4(6):729-742.
  90. 1.4.4.1.3- Métabolisme. Accessed October 11, 2019. <https://www.institut-numerique.org/14413-metabolisme-4df0e4540b48e>
  91. Selmer T, Andrei PI. p-Hydroxyphenylacetate decarboxylase from *Clostridium difficile*. A novel glycyl radical enzyme catalysing the formation of p-cresol. *Eur J Biochem*. 2001;268(5):1363-1372.
  92. Gamage N, Barnett A, Hempel N, et al. Human sulfotransferases and their role in chemical metabolism. *Toxicol Sci*. 2006;90(1):5-22.
  93. Kim J-K, Choi MS, Jeong J-J, et al. Effect of Probiotics on Pharmacokinetics of Orally Administered Acetaminophen in Mice. *Drug Metab Dispos*. 2018;46(2):122-130.

- 
94. Al-Salami H, Butt G, Fawcett JP, Tucker IG, Golocorbin-Kon S, Mikov M. Probiotic treatment reduces blood glucose levels and increases systemic absorption of gliclazide in diabetic rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2008;33(2):101-106.
  95. Kim IS, Yoo D-H, Jung I-H, et al. Reduced metabolic activity of gut microbiota by antibiotics can potentiate the antithrombotic effect of aspirin. *Biochem Pharmacol.* 2016;122:72-79.
  96. Kato R, Yuasa H, Inoue K, et al. Effect of *Lactobacillus casei* on the Absorption of Nifedipine from Rat Small Intestine. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics.* 2007;22(2):96-102.
  97. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013;138(1):103-141.
  98. Björkholm B, Bok CM, Lundin A, Rafter J, Hibberd ML, Pettersson S. Intestinal Microbiota Regulate Xenobiotic Metabolism in the Liver. *PLoS One.* 2009;4(9).
  99. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science.* 2013;342(6161):971-976.
  100. Mao B, Li D, Zhao J, et al. In vitro fermentation of lactulose by human gut bacteria. *J Agric Food Chem.* 2014;62(45):10970-10977.
  101. Rogers MAM, Aronoff DM. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. *Clinical Microbiology and Infection.* 2016;22(2):178.e1-178.e9.
  102. Resistance of germfree rats to indomethacin-induced intestinal lesions. - PubMed - NCBI. Accessed February 20, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/331401>
  103. Role of intestinal bacteria in ileal ulcer formation in rats treated with a nonsteroidal antiinflammatory drug. - PubMed - NCBI. Accessed February 20, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8887349>
  104. Iwahi T, Satoh H, Nakao M, et al. Lansoprazole, a novel benzimidazole proton pump inhibitor, and its related compounds have selective activity against *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35(3):490-496.
  105. Andersson AF, Lindberg M, Jakobsson H, Bäckhed F, Nyrén P, Engstrand L. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PLoS ONE.* 2008;3(7):e2836.

- 
106. Pereira SP, Gainsborough N, Dowling RH. Drug-induced hypochlorhydria causes high duodenal bacterial counts in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12(1):99-104.
  107. Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol.* 2010;16(24):2978-2990.
  108. Williams C, McColl KEL. Review article: proton pump inhibitors and bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(1):3-10.
  109. Reveles KR, Ryan CN, Chan L, Cosimi RA, Haynes WL. Proton pump inhibitor use associated with changes in gut microbiota composition. *Gut.* 2018;67(7):1369-1370.
  110. Metformine et microbiote intestinal : des rapports complexes. Accessed November 4, 2019.  
<https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro/publications/metformine-et-microbiote-intestinal-des-rapports-complexes>
  111. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FWJ, et al. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *PLoS One.* 2010;5(2).
  112. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling the effects of type 2 diabetes and metformin on the human gut microbiota. *Nature.* 2015;528(7581):262-266.
  113. Whang A, Nagpal R, Yadav H. Bi-directional drug-microbiome interactions of anti-diabetics. *EBioMedicine.* 2019;39:591-602.
  114. Le Bastard Q, Al-Ghalith GA, Grégoire M, et al. Systematic review: human gut dysbiosis induced by non-antibiotic prescription medications. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2018;47(3):332-345.
  115. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med.* 2017;23(7):850-858.
  116. Runkel NSF, Moody FG, Smith GS, et al. Alterations in rat intestinal transit by morphine promote bacterial translocation. *Digest Dis Sci.* 1993;38(8):1530-1536.
  117. Hilburger ME, Adler MW, Truant AL, et al. Morphine induces sepsis in mice. *J Infect Dis.* 1997;176(1):183-188.
  118. Khan TJ, Ahmed YM, Zamzami MA, et al. Atorvastatin Treatment Modulates the Gut Microbiota of the Hypercholesterolemic Patients. *OMICS.* 2018;22(2):154-163.

- 
119. Enteric Microbiome Metabolites Correlate with Response to Simvastatin Treatment. Accessed December 7, 2019.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3192752/>
120. Li M, Al-Sarraf A, Sinclair G, Frohlich J. Fish odour syndrome. *CMAJ*. 2011;183(8):929-931.
121. Liu Y, Song X, Zhou H, et al. Gut Microbiome Associates With Lipid-Lowering Effect of Rosuvastatin in Vivo. *Front Microbiol*. 2018;9.
122. Cusotto S, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Psychotropics and the Microbiome: a Chamber of Secrets.... *Psychopharmacology*. Published online February 26, 2019.
123. Amaral L, Lorian V. Effects of chlorpromazine on the cell envelope proteins of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35(9):1923-1924.
124. Molnár J, Király J, Mándi Y. The antibacterial action and R-factor-inhibiting activity by chlorpromazine. *Experientia*. 1975;31(4):444-445.
125. Amaral L, Kristiansen J, Lorian V. Synergic effect of chlorpromazine on the activity of some antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 1992;30(4):556-558.
126. Dastidar SG, Chaudhury A, Annadurai S, Roy S, Mookerjee M, Chakrabarty AN. In vitro and in vivo antimicrobial action of fluphenazine. *J Chemother*. 1995;7(3):201-206.
127. Flowers SA, Evans SJ, Ward KM, McInnis MG, Ellingrod VL. Interaction Between Atypical Antipsychotics and the Gut Microbiome in a Bipolar Disease Cohort. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;37(3):261-267.
128. Hiippala K, Kainulainen V, Kalliomäki M, Arkkila P, Satokari R. Mucosal Prevalence and Interactions with the Epithelium Indicate Commensalism of *Sutterella* spp. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7.
29. Bahr SM, Weidemann BJ, Castro AN, et al. Risperidone-induced weight gain is mediated through shifts in the gut microbiome and suppression of energy expenditure. *EBioMedicine*. 2015;2(11):1725-1734.
130. Morgan AP, Crowley JJ, Nonneman RJ, et al. The Antipsychotic Olanzapine Interacts with the Gut Microbiome to Cause Weight Gain in Mouse. *PLoS One*. 2014;9(12).

- 
131. Davey KJ, Cotter PD, O'Sullivan O, et al. Antipsychotics and the gut microbiome: olanzapine-induced metabolic dysfunction is attenuated by antibiotic administration in the rat. *Transl Psychiatry*. 2013;3:e309.
  132. Kao AC-C, Spitzer S, Anthony DC, Lennox B, Burnet PWJ. Prebiotic attenuation of olanzapine-induced weight gain in rats: analysis of central and peripheral biomarkers and gut microbiota. *Transl Psychiatry*. 2018;8.
  133. Cusotto S, Strain CR, Fouhy F, et al. Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019;236(5):1671-1685.
  134. Mandal A, Sinha C, Jena AK, Ghosh S, Samanta A. An investigation on in vitro and in vivo antimicrobial properties of the antidepressant: amitriptyline hydrochloride. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2010;41(3):635-642.
  135. Ayaz M, Subhan F, Ahmed J, et al. Sertraline enhances the activity of antimicrobial agents against pathogens of clinical relevance. *J Biol Res (Thessalon)*. 2015;22(1):4.
  136. Synthesis, antimicrobial activity of lamotrigine and its ammonium derivatives | SpringerLink. Accessed February 12, 2020. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12039-009-0055-2>
  137. Begec Z, Yucel A, Yakupogullari Y, et al. The antimicrobial effects of ketamine combined with propofol: An in vitro study. *Braz J Anesthesiol*. 2013;63(6):461-465.
  138. Gocmen S, Buyukkocak U, Caglayan O. In vitro investigation of the antibacterial effect of ketamine. *Ups J Med Sci*. 2008;113(1):39-46.