



Article scientifique

Article

2021

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Accoutumance à la morphine : probiotiques à la rescousse

El Matribi, Zacharie Elie; Gözlügöl, Ezgi; Lazzarotto, Célia Sophie Bernadette; Ollivier, Julien; Payot, Nina; Schmid, Marie Nathalie Denise; Cosson, Pierre; Laumonier, Thomas

Collaborators: Schrenzel, Jacques

How to cite

EL MATRIBI, Zacharie Elie et al. Accoutumance à la morphine : probiotiques à la rescousse. In: Revue médicale suisse, 2021, vol. 17, n° 725, p. 320–321. doi: 10.53738/REVMED.2021.17.725.0320

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:150467>

Publication DOI: [10.53738/REVMED.2021.17.725.0320](https://doi.org/10.53738/REVMED.2021.17.725.0320)

Accoutumance à la morphine: probiotiques à la rescousse

ZACHARIE EL MATRIBI, EZGI GOZLUGOL, CÉLIA LAZZAROTTO, JULIEN OLLIVIER, NINA PAYOT, MARIE N. SCHMID, Pr PIERRE COSSON et Dr THOMAS LAUMONIER

Rev Med Suisse 2021; 17: 320-1

INTRODUCTION

Un yaourt avec votre morphine? Selon une étude parue en juin 2019 dans la revue scientifique *PNAS*,¹ la morphine altère le microbiote intestinal, ce qui réduit son effet analgésique. La prise de probiotiques atténue cette accoutumance à la morphine.

CRISE DES OPIOÏDES

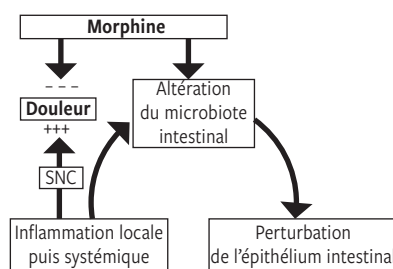
La morphine est l'opioïde de référence contre les douleurs modérées à sévères. Cependant en cours de traitement, son effet analgésique diminue. Une augmentation des doses administrées permet de compenser cette accoutumance. Mais ces doses élevées exposent les patients à des effets secondaires et à une addiction: chaque jour, 174 Américains meurent d'une overdose de morphine.^{2,3} Des résultats récents ont révélé un effet insoupçonné des opioïdes: ils altèrent le microbiote intestinal, lèsent la muqueuse de l'intestin et provoquent une inflammation systémique.⁴ Restait à établir un lien solide entre cette altération du microbiote et l'accoutumance à la morphine.

CERCLE VICIEUX

Une équipe de chercheurs de l'université de Miami a étudié l'impact du microbiote intestinal sur l'accoutumance à la morphine.¹ Des souris ont été traitées avec des doses croissantes de morphine pendant 8 jours. Leur flore intestinale change: les populations de bifidobactéries et de lactobacilles s'effondrent. Des lésions apparaissent dans l'épithélium intestinal. Certaines bactéries du microbiote intestinal s'échappent dans les tissus voisins. Une inflammation se développe d'abord localement, puis de façon systémique. Un cercle vicieux se met en place (**figure 1**), l'inflammation altérant à son tour le microbiote intestinal. En parallèle, l'effet analgésique de la morphine diminue. Observation

FIG 1 Le cercle vicieux de la morphine

La morphine altère le microbiote et l'épithélium intestinal. Des produits bactériens traversent l'épithélium modifié et activent le système immunitaire dans les tissus voisins. Une inflammation locale puis systémique se développe et accentue le déséquilibre du microbiote. L'inflammation atteint le SNC, augmente l'expression des récepteurs à la douleur, ce qui atténue l'effet analgésique de la morphine. SNC: système nerveux central.



capitale, chez des souris dépourvues de microbiote intestinal, les chercheurs ont observé une baisse de l'accoutumance à la morphine. C'est donc bien l'altération du microbiote intestinal par la morphine qui conduit à l'accoutumance chez la souris.

VITE, UN YAOURT!

Plus remarquable encore, quand des probiotiques sont coadministrés aux souris avec la morphine, la flore intestinale de bifidobactéries et lactobacilles est rééquilibrée, et l'effet analgésique de la morphine maintenu. Les auteurs de l'étude relèvent que la prise de probiotiques représenterait un traitement prometteur, sans danger et peu coûteux pour limiter l'accoutumance à la morphine (**figure 2**). La manipulation du microbiote pour réduire l'accoutumance à la morphine n'est pas une piste thérapeutique simple. Changer durablement la composition du microbiote intestinal des patients n'est pas chose aisée. Ces manipulations ont des effets multiples et largement ignorés, rappelle le Pr Jacques Schrenzel

FIG 2 Probiotiques et morphine

Selon une étude récente, la prise de probiotiques prolonge l'effet analgésique de la morphine.



(voir interview). Si rien n'interdit aujourd'hui à un patient traité à la morphine de prendre un yaourt, des études très sérieuses seront nécessaires pour établir l'effet éventuel d'une telle décision.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

1 Zhang L, Meng J, Ban Y, et al. Morphine tolerance is attenuated in germfree mice and reversed by probiotics, implicating the role of gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116:13523-32.

2 Jalal H, Buchanich JM, Roberts MS, et al. Changing dynamics of the drug overdose epidemic in the United States from 1979 through 2016. *Science* 2018;361:eaau1184.

3 Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain--Misconceptions and Mitigation Strategies. *N Engl J Med* 2016;374:1253-63.

4 Banerjee S, Sindberg G, Wang F, et al. Opioid-induced gut microbial disruption and bile dysregulation leads to gut barrier compromise and sustained systemic inflammation. *Mucosal Immunol* 2016;9:1418-28.

ZACHARIE EL MATRIBI, EZGI GOZLUGOL, CÉLIA LAZZAROTTO, JULIEN OLLIVIER, NINA PAYOT, MARIE N. SCHMID, Pr PIERRE COSSON ET DR THOMAS LAUMONIER

Bachelor en sciences biomédicales, Faculté de médecine, Centre médical universitaire, 1211 Genève 4
pierre.cosson@unige.ch
thomas.laumonier@unige.ch

INTERVIEW DU PROFESSEUR JACQUES SCHRENZEL

Médecin adjoint agrégé, responsable du laboratoire de bactériologie et de recherche génomique des HUG.

Parlez-nous du microbiote: en quoi joue-t-il un rôle clé dans notre santé?

Le microbiote est un ensemble de micro-organismes regroupés à un site donné de notre corps. Plusieurs microbiotes colonisent le corps humain, mais ils diffèrent grandement selon leur emplacement, peau, poumons, intestin. Plus spécifiquement, le microbiote intestinal assure des fonctions essentielles: métabolisme, absorption de nutriments, éducation du système immunitaire... Quand il est perturbé, des maladies apparaissent, notamment métaboliques et inflammatoires. Comprendre ces méca-

nismes, c'est apprendre à mieux soigner les patients.

Existe-t-il un «bon» microbiote?

À vrai dire, non. Il n'existe ni «bon» ni «mauvais» microbiote. Nous naissons avec un microbiote qui coévolue avec notre organisme et qui est influencé par notre style de vie. En retour, notre microbiote influence notre physiologie, nous prédispose à certaines maladies ou nous en protège. Mais il n'existe pas un unique microbiote idéal qui assurerait une santé de fer à son porteur.

Les probiotiques coadministrés avec la morphine sont-ils un traitement prometteur?

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, ajoutés à certains produits alimentaires comme les yaourts, modifient la composition et l'équilibre du microbiote

intestinal. L'ingestion de probiotiques pourrait apporter un bénéfice en matière de santé, en modulant le microbiote digestif, mais elle ne constitue un traitement potentiel que si elle est prise à long terme et si son efficacité est réellement documentée. Une population de patients est infiniment plus variée que les populations de souris chez qui ces expériences ont été menées. Chacun d'entre nous a un génome, une histoire, un mode de vie, et donc un microbiote différent.

Comme le microbiote intestinal diffère entre les individus, la prise de probiotiques peut s'avérer bénéfique pour certains, délétères pour d'autres, et notoirement sans effet pour une fraction importante d'entre eux. Des effets inattendus sont à prévoir. Une solution serait d'utiliser des probiotiques 2.0, ciblés pour chaque patient et administrés de façon rationnelle. On en est encore loin.