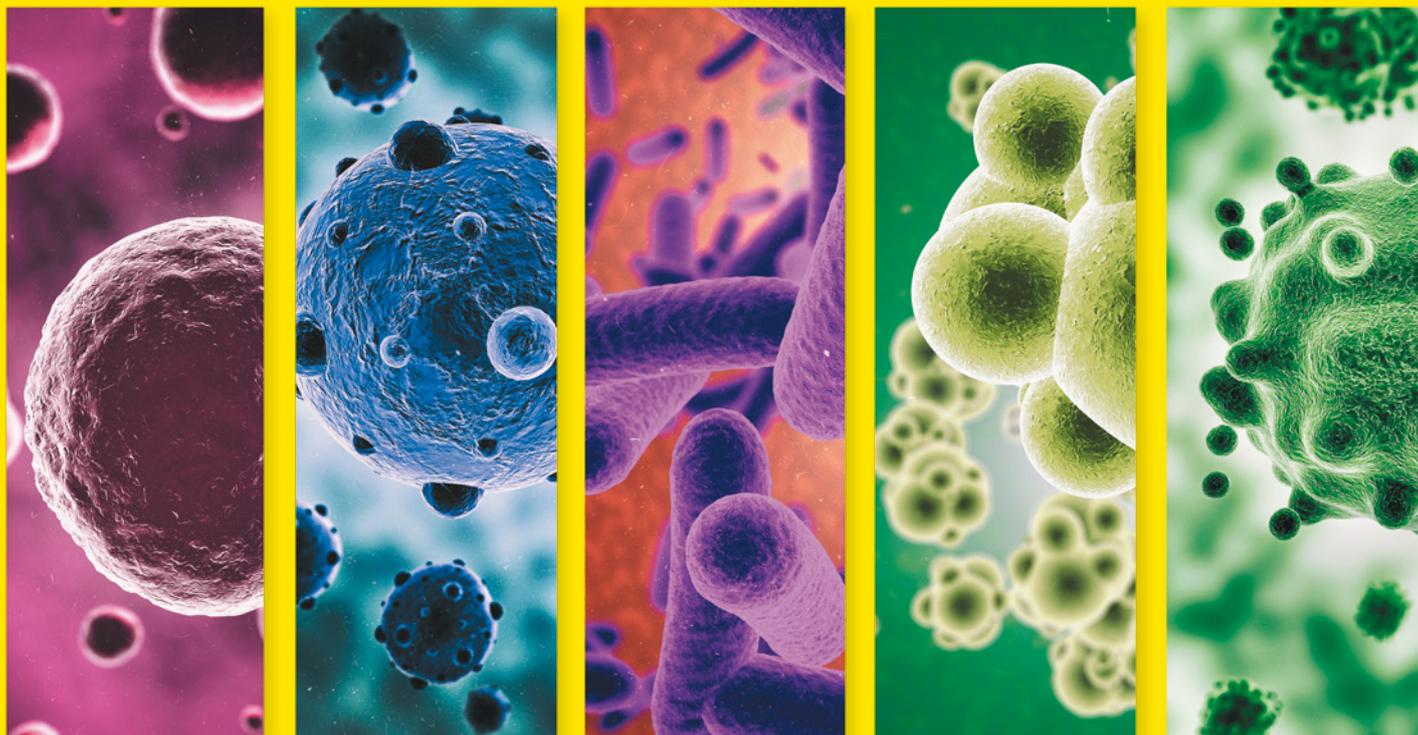


RHUMATOS

L'EXPERTISE PRATIQUE EN RHUMATOLOGIE



L'ARTHROSE :

la piste du microbiote
vers un nouveau paradigme ?



Pr Maxime
Breban
(Paris)



Pr Yves
Henrotin
(Liège)

OCTOBRE 2020 • VOL. 17 • N° 157 • CAHIER 2

Généralités sur le microbiote



Pr Maxime Breban

Service de rhumatologie, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt
UMR 1173 Inserm/Université de Versailles-St-Quentin-Paris-Saclay, Montigny-le-Bretonneux
Labex Inflamex, Université de Paris

Généralités sur le microbiote intestinal

Comme toute interface de l'organisme avec le monde extérieur, le tube digestif est colonisé dès la naissance par un ensemble de microorganismes qui constituent le microbiote, dominé par les bactéries, mais qui comporte aussi archées, levures et virus. L'étude de la composition du microbiote a bénéficié ces dernières années du développement de méthodes de séquençage à haut débit des ADN, en particulier bactériens.

Séquençage des ADN bactériens

Deux approches techniques quantitatives sont possibles pour figurer la diversité bactérienne.

La première, qui est aussi la plus accessible et la moins coûteuse, repose sur une amplification par PCR suivie du séquençage des ADN bactériens codant pour les ARN ribosomiques 16S, portion du génome relativement spécifique du genre bactérien, plus rarement de l'espèce.

La seconde est le séquençage complet de l'ensemble des ADN microbiens. À partir des séquences produites dont le volume pour un seul échantillon est équivalent à celui d'un génome humain, des algorithmes permettent de

prédire les espèces bactériennes présentes et de les quantifier. L'identification des bactéries se fait par alignement avec un catalogue de référence qui est enrichi en permanence et comporte environ 2 000 espèces dans le cas du microbiote intestinal. Une autre information essentielle qui résulte du séquençage complet est l'identification et la quantification des gènes dont on peut déduire les principales fonctions des bactéries présentes.

Variations du microbiote

Le microbiote intestinal varie tout le long du tube digestif, d'une part quantitativement avec une abondance qui croît du haut vers le bas, atteignant son maximum dans le côlon distal ($> 10^{11}$ bactéries/gramme de selles), mais aussi qualitativement avec la présence presque exclusive de bactéries anaérobies strictes dans le côlon alors que la partie proximale du tube digestif contient une proportion plus importante de bactéries aérotolérantes. Concernant le tube digestif, c'est le microbiote fécal qui a été le plus étudié chez l'Homme, en raison de l'accessibilité des échantillons. Il se répartit majoritairement en deux phyla principaux qui constituent plus de 90 % du microbiote, les **Firmicutes**, bactéries Gram-positives dont les principaux

représentants sont des Clostridiales appartenant aux genres *Clostridium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus* et *Butyrivibrio*, et les **Bacteroidetes**, bactéries Gram-négatives appartenant aux genres *Bacteroides*, *Prevotella* et *Porphyromonas*. Un troisième phylum de bactéries Gram-positives, les **Actinobacteria**, comprenant comme principaux genres les *Bifidobacterium* et *Colinsella-Atopobium*, complète la composition de ce microbiote dominant anaérobie strict. D'autres espèces aérobies-anaérobies facultatives qualifiées de sous-dominantes sont présentes en plus faible proportion ($< 2\%$ du total), il s'agit des **Lactobacilles**, des **Streptocoques** et des **Entérobactéries**.

La composition du microbiote est extrêmement variable d'un individu à l'autre mais après une évolution durant les toutes premières années de vie, il reste remarquablement stable chez un individu donné tout au long de son existence, jusqu'avant le troisième âge, en l'absence d'événements perturbateurs dont font partie les pathologies chroniques, les changements de régime alimentaire ou les antibiothérapies prolongées ou itératives. Il est au moins en partie dépendant des déterminants génétiques de l'individu ainsi que de son régime alimentaire.

RHUMATOS
LA PRATIQUE QUOTIDIENNE EN RHUMATOLOGIE

Directeur de la publication : Dr Antoine Lolivier •
Journaliste : Gaëlle Monfort • Directrice des opérations :
Gracia Bejjani • Assistante de production : Cécile Jeannin

• Rédacteur graphiste : Élodie Lecomte • Directrice de clientèle/projets : Catherine Patary-Colsenet • Service abonnements : Claire Voncken • Impression : Imprimerie de Compiègne - 2, av Berthelot - ZAC de Mercières - BP 60524 - 60205 Compiègne cedex • Rédacteurs en chef : Dr Dominique Clerc (Paris) et Pr Thierry Schaevebeke (Bordeaux).

Comité scientifique du supplément :
• Pr Maxime Breban (Paris)
• Pr Yves Henrotin (Liège)

Rhumatos est une publication © Expressions Santé SAS - 2, rue de la Roquette, Passage du Cheval Blanc, Cour de Mai, 75011 Paris - Tél. : 01 49 29 29 29 - E-mail : rhumatos@expressiongroupe.fr • RCS Paris B 394 829 543 • N° de Commission paritaire : 1121 T 85687 - ISSN : 1771-0081 • Mensuel : 10 numéros par an.

Les articles de "Rhumatos" sont publiés sous la responsabilité de leurs auteurs. Toute reproduction, même partielle, sans le consentement de l'auteur et de la revue, est illicite et constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal.

Fonctions du microbiote

Le microbiote intestinal exerce de nombreuses fonctions profitables à son hôte. Il dégrade les polyosides constitutifs des fibres alimentaires indigestibles par l'hôte (cellulose, hémicellulose, pectine) en nutriments énergétiques, les acides gras à chaîne courte, tels que le butyrate, utilisé comme ressource énergétique par les cellules épithéliales coliques, il synthétise des acides aminés essentiels et produit des vitamines. Il exerce par compétition un effet de barrière vis-à-vis de microorganismes potentiellement pathogènes. Ces relations symbiotiques sont toutefois subordonnées à un contrôle strict de son implantation qui ne franchit pas en conditions physiologiques la barrière muqueuse. L'épithélium intestinal sécrète vers la lumière intestinale plusieurs composés essentiels au maintien de son intégrité. Il s'agit principalement du mucus qui exerce une protection physique, de peptides antimicrobiens et des immunoglobulines A. L'immunité adaptative joue également un rôle dans ce contrôle de l'environnement microbien dont dépend l'équilibre entre lymphocytes T régulateurs et effecteurs.

Le microbiote intestinal et les rhumatismes inflammatoires

Les rhumatismes inflammatoires sont des maladies complexes résultant de l'interaction entre facteurs d'environnement et terrain génétique, aucune de ces deux composantes n'étant parfaitement identifiée. L'environnement microbien est particulièrement susceptible d'être impliqué dans le développement de maladies inflammatoires, justifiant les études du microbiote pour rechercher s'il existe une perturbation de l'équilibre microbien normal - ou dysbiose - au cours de ces maladies.

Polyarthrite rhumatoïde

Les travaux réalisés dans des modèles murins de polyarthrite rhumatoïde (PR) ont montré l'influence du microbiote sur le développement de ces

pathologies. En effet, la polyarthrite que développe spontanément la souris K/BxN ou la souris dont le gène de l'antagoniste du récepteur à l'interleukine 1 (IL-1ra) a été inactivé ne se manifeste pas chez des animaux élevés en isolateur stérile, mais est restaurée chez ces souris "germ-free" après leur colonisation par des bactéries sélectionnées. Dans le premier cas, *Candidatus savagellas*, une espèce clostridiale également dénommée "bactérie filamenteuse segmentée", qui colonise l'intestin grêle et y induit des lymphocytes Th17, dans le deuxième cas, *Lactobacillus bifidus*.

Chez les patients atteints de PR, le microbiote buccal a été le premier exploré avec un intérêt particulier pour *Porphyromonas gingivalis* et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, deux bactéries connues pour leur association à la parodontopathie chronique, compte tenu d'une fréquence accrue d'inflammation gingivale au cours de la PR et de la production par *P. gingivalis* d'une enzyme ayant la propriété de citrulliner les peptides et de fabriquer ainsi le substrat des anticorps anti-peptides citrullinés caractéristiques de la maladie. Il n'a cependant pas été démontré d'association entre ces bactéries et la PR, indépendante de la parodontopathie.

L'exploration du microbiote intestinal a, quant à elle, révélé l'existence d'une dysbiose chez les patients atteints de PR, caractérisée par une réduction de la diversité microbienne et/ou une expansion de certaines espèces bactériennes, avec des variations selon les études.

Plusieurs d'entre elles ont cependant montré de façon concordante une augmentation des bactéries du genre *Prevotella* en cas de PR d'évolution récente ainsi que chez leurs apparentés au premier degré, ayant des manifestations cliniques ou auto-immunes indicatives de PR possible mais non encore avérée (1-3). Il a notamment été observé une abondance accrue de l'espèce *P. copri* qui n'a toutefois pas été retrouvée chez les patients ayant une évolution plus

prolongée de leur PR, suggérant qu'elle pourrait être en rapport avec un état inflammatoire récent. Des travaux chez la souris ont par ailleurs conforté l'implication possible de *P. copri* dans le déclenchement de la PR, en démontrant que cette bactérie pouvait jouer un rôle causal dans l'induction d'un modèle expérimental de PR, notamment par une stimulation de la réponse Th17.

Les Lactobacilles sont un autre genre bactérien dont l'abondance a été rapportée comme augmentée au cours de la PR et chez les sujets apparentés, à risque de développer cette maladie (2-4). Il s'agit en particulier de l'espèce *L. salivarius*, qui est apparue significativement augmentée dans le microbiote buccal et fécal, de façon corrélée à l'activité de la PR (4). Cette observation interpelle d'autant plus qu'il s'agit d'un probiotique préconisé pour traiter les troubles fonctionnels intestinaux. Cette observation est à rapprocher du caractère facilitant des Lactobacilles dans des modèles expérimentaux de PR, tels que la souris déficiente en IL-1RA évoquée ci-dessus, la souris SKG ou l'arthrite à adjuvant induite chez le rat "germ-free". Le caractère pathogène de ces bactéries n'a toutefois pas été établi au cours de la PR.

Spondylarthrite (SpA)

La recherche de perturbations du microbiote intestinal dans le groupe des SpA apparaît d'autant plus justifiée que la coexistence d'une inflammation intestinale infra-clinique ou déclarée - maladie de Crohn (MdC) ou rectocolite hémorragique (RCH) qui s'accompagnent elles-mêmes d'une dysbiose - a été bien établie au cours des SpA. Ainsi, il est plausible qu'au moins dans certains cas, l'inflammation articulaire soit consécutive à celle de la muqueuse intestinale et que des bactéries digestives particulières y jouent un rôle déclencheur. Cette hypothèse s'accorde avec les observations effectuées dans les modèles animaux de SpA, notamment celui du rat transgénique HLA-B27 qui développe des arthrites associées à une RCH dont les animaux sont protégés en conditions

“*germ-free*”. L’inflammation digestive et articulaire est cependant restaurée par l’introduction de bactéries commensales, parmi lesquelles *Bacteroides vulgatus* a été montrée comme spécialement pathogène.

Chez les patients atteints de SpA, plusieurs études du microbiote intestinal ont révélé l’existence d’une dysbiose qui présente certains points communs avec celle décrite au cours des maladies inflammatoires de l’intestin (5). C’est le microbiote fécal qui a été le plus largement exploré, mettant en évidence une réduction de la biodiversité microbienne dans les selles de patients, surtout chez ceux ayant une maladie active. Des altérations de la répartition des principales familles de bactéries ont également été rapportées, de façon variable d’une étude à l’autre. On peut toutefois noter que plusieurs bactéries anaérobies disposant de l’équipement enzymatique nécessaire à la dégradation de la mucine-2, principal composant du mucus colique, ont été décrites comme augmentées de façon récurrente. Il s’agit d’*Akkermansia muciniphila*, de *Bifidobacterium bifidum* et de *Ruminococcus gnavus*. Cette dernière, dont l’augmentation a également été rapportée au cours de la MdC et de la RCH (où elle est considérée comme un marqueur prédictif de rechute après résection intestinale), était particulièrement abondante chez les patients ayant un antécédent de maladie inflammatoire de l’intestin, d’une façon corrélée à l’activité de la maladie articulaire, suggérant qu’elle pourrait jouer un rôle causal dans la SpA. Il est intéressant de noter que *B. vulgatus* dont la pathogénicité a été mise en évidence dans le modèle du rat transgénique HLA-B27 appartient au même groupe restreint des bactéries intestinales ayant des propriétés mucolytiques. Ces bactéries en initiant la dégradation du mucus pourraient faciliter le franchissement par d’autres commensaux de cette barrière physique et leur

accès direct à la muqueuse intestinale, avec comme conséquence une réaction inflammatoire.

De fait, deux études ont analysé la composition du microbiote directement associé à la muqueuse intestinale, mettant en évidence une plus grande diversité bactérienne, ce qui corrobore l’hypothèse d’une perméabilité accrue du mucus à l’égard de bactéries qui normalement n’accèdent pas à cette niche écologique. L’une de ces études a par ailleurs montré dans cette population que l’abondance de *Dialister*, un genre de Clostridiales associé à la MdC, était positivement corrélée à l’activité de la SpA.

Enfin, il est intéressant de noter que le statut HLA-B27 semble être associé à des modifications spécifiques du microbiote chez des sujets indemnes de SpA (5). L’influence du HLA-B27 sur le microbiote pourrait donc conduire à l’émergence d’une dysbiose pathogène, et secondairement au développement de la SpA.

Autres maladies inflammatoires rhumatismales

L’étude du microbiote fécal a mis en évidence une dysbiose intestinale au cours de la maladie périodique (MP) (ou fièvre méditerranéenne familiale) et du lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD). Une restriction de la diversité bactérienne a été rapportée au cours de ces pathologies en comparaison avec des témoins sains, corrélée à l’activité de la maladie dans le cas du LEAD. Des variations significatives de la composition bactérienne ont été observées, caractérisées par une augmentation de l’abondance des genres *Coprococcus* et *Blautia*, qui sont des Clostridiales de la famille des Lachnospiraceae dans le cas de la MP et de l’espèce *R. gnavus* dans le cas du LEAD, corrélée positivement à l’activité du lupus. Une réactivité sérologique spécifique d’un constituant lipopolysaccharidique de la paroi d’une souche particulière de *R. gnavus* et

proportionnelle à l’activité de la maladie a par ailleurs été mise en évidence dans le cas du LEAD. Cette réactivité était croisée avec celle des auto-anticorps anti-ADN (6).

Conclusion

Le microbiote intestinal est perturbé au cours des rhumatismes inflammatoires, comme dans d’autres pathologies chroniques telles que les maladies inflammatoires de l’intestin. Une restriction de la biodiversité bactérienne est généralement observée et associée à une plus grande activité de la maladie. Cette réduction de la richesse microbienne s’accompagne de l’expansion d’espèces bactériennes dont l’abondance est elle aussi positivement corrélée à l’activité de la maladie, laissant penser qu’elle pourrait jouer un rôle causal dans l’inflammation. C’est notamment le cas de *L. salivarius* dans la PR et de *R. gnavus* dans les SpA et le LEAD.



Bibliographie

1. Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Review: Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases: Microbiome in Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 : 35-45. <https://doi.org/10.1002/art.39259>.
2. Alpizar-Rodriguez D, Lesker TR, Gronow A et al. Prevotella copri in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 78 : 590-3. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214514>.
3. Kishikawa T, Maeda Y, Nii T et al. Metagenome-wide association study of gut microbiome revealed novel aetiology of rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Ann Rheum Dis* 2020; 79 : 103-11. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215743>.
4. Zhang X, Zhang D, Jia H et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med* 2020; 21 : 895-905. <https://doi.org/10.1038/nm.3914>.
5. Breban M, Beaufrère M, Glatigny S. The microbiome in spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020; 101495. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101495>.
6. Azzouz D, Omarbekova A, Heguy A et al. Lupus nephritis is linked to disease-activity associated expansions and immunity to a gut commensal. *Ann Rheum Dis* 2019; 78 : 947-56. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214856>.

Le microbiote : une nouvelle cible pour traiter l'arthrose



Pr Yves Henrotin

Directeur du laboratoire de recherche sur les maladies musculo-squelettiques (www.mskil.uliege.be), Université de Liège, Belgique
Chef du service de kinésithérapie et de réadaptation fonctionnelle de l'Hôpital Princesse Paola, Vivalia, Marche-en-Famenne, Belgique
Président de la Fondation Arthrose www.fondationarthrose.org

Résumé

L'arthrose est une maladie complexe et sévère qui altère fortement la qualité de vie des patients. L'âge, le sexe, l'obésité, et l'alimentation sont des facteurs de risque de cette maladie qui sont également associés à l'altération du microbiote intestinal. De nombreuses études chez l'animal ont établi un lien entre la composition du microbiote et la sévérité des changements structurels de l'arthrose. Chez l'Homme, la dysbiose est associée à l'importance de la douleur dans la gonarthrose. Récemment, un lyophilisat de culture totale de *Bifidobacterium longum* administré par voie orale a été testé sur un modèle expérimental d'arthrose primaire et sur un large panel de patients arthrosiques dans le cadre d'une enquête d'usage. Les résultats de cette enquête suggèrent un effet bénéfique de ce produit sur la douleur et la fonction articulaire. Ils laissent entrevoir de nouvelles perspectives thérapeutiques et doivent être confirmés lors d'une étude clinique.

Mots clés :

Arthrose, Microbiote, Inflammation, Douleur

Abstract

Osteoarthritis is a complex and severe disease that greatly affects the quality of life of patients. Age, gender, obesity, and diet are risk factors for this disease which are also associated with impaired gut microbiota. Numerous animal studies have linked some abnormalities in the composition of the microbiota and the severity of structural changes in osteoarthritis. In men, dysbiosis is associated with pain intensity in knee osteoarthritis. Recently, a total culture lyophilisate of *Bifidobacterium longum* administered orally was tested on an experimental model of primary osteoarthritis and on a large panel of osteoarthritic patients in a post-marketing study. The results of this survey indicate a possible beneficial effect of this product on joint pain and function. They suggest new therapeutic perspectives and must be confirmed in further clinical studies.

Key words:

Osteoarthritis, Microbiota, Inflammation, Pain.

Introduction

L'arthrose est une maladie sévère pour laquelle il n'existe pas de traitement curatif, mais seulement symptomatique pour assurer aux malades la meilleure qualité de vie possible. Sa prise en charge requiert une approche holistique du patient tenant compte de ses comorbidités et de son style de vie. Les traitements non-pharmacologiques sont en première ligne de la prise en charge du patient arthrosique (1). Il s'agit essentiellement de l'information, l'éducation sur la maladie et l'activité physique associée ou non à une perte de poids et à des mesures diététiques. De

nombreuses publications soulignent le lien que le microbiote intestinal entretient avec l'alimentation et certaines maladies chroniques comme l'arthrose (2-5). Le rôle de la dysbiose intestinale, c'est-à-dire l'altération qualitative et fonctionnelle de la flore intestinale, dans la dégradation du cartilage et la synovite, a été mis en évidence sur un modèle d'arthrose expérimentale liée à l'obésité (6). Chez l'Homme, c'est la sévérité des symptômes qui est en relation avec la dysbiose intestinale (3). Cette découverte laisse entrevoir les éventuels bénéfices de l'utilisation de probiotiques et de prébiotiques dans

la prévention et le traitement de l'arthrose. Récemment, l'entreprise pharmaceutique Biose Industrie a développé le premier microbiotique destiné à la santé des articulations. Ce complément alimentaire est à base d'un lyophilisat de culture totale inactivée de *Bifidobacterium longum*. Cette approche innovante se distingue des probiotiques classiques, car ce n'est pas une bactérie vivante qui est administrée, mais un ensemble de macromolécules sécrétées par la bactérie. Une étude préclinique chez le cobaye Dunkin Hartley développant spontanément de l'arthrose a montré un effet protecteur

de ce complément alimentaire sur le cartilage (7). 331 patients arthrosiques interrogés dans le cadre d'une étude d'usage ont été en grande majorité satisfaits par la prise de ce produit. Ces résultats préliminaires sont encourageants et permettent d'envisager la suite du développement clinique de ce microbiotique. Le microbiote s'impose comme une nouvelle cible pour la prévention et le traitement de l'arthrose.

Arthrose et dysbiose

Plusieurs études réalisées sur un modèle d'arthrose associée à une obésité nutritionnelle ont mis en relation un changement du microbiote intestinal et la sévérité des lésions du cartilage et de la synovite (2, 4, 8). Chez l'humain, l'analyse de la cohorte Rotterdam a montré une relation entre l'abondance relative ou absolue de streptocoques dans le microbiote intestinal et un score plus élevé de l'indice douleur des universités de Western Ontario et de McMaster (WOMAC) chez les sujets souffrant de gonarthrose (3). La dysbiose et l'augmentation de la perméabilité intestinale sont associées aux facteurs de risque de l'arthrose, principalement l'âge et l'obésité, aux comorbidités (par exemple diabète de type 2, syndrome métabolique, pathologie gastro-intestinales), au style de vie (par exemple sédentarité, mauvaise alimentation...) ou encore à la prise prolongée de certains médicaments (par exemple anti-inflammatoires non stéroïdiens) (9) (Fig. 1). La dysbiose intestinale contribue à l'inflammation systémique et à la synovite qui sont observées chez le patient souffrant d'arthrose. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer le lien entre ces deux pathologies (4). La plus plausible est le passage dans le sang d'endotoxines (les lipopolysaccharides [LPS]), de bactéries intestinales ou de peptidoglycanes bactériens, suite de l'augmentation de la perméabilité de la paroi intestinale. La présence d'acide désoxyribonucléique (ADN) et de peptidoglycanes de bactéries intestinales a été observée dans la membrane

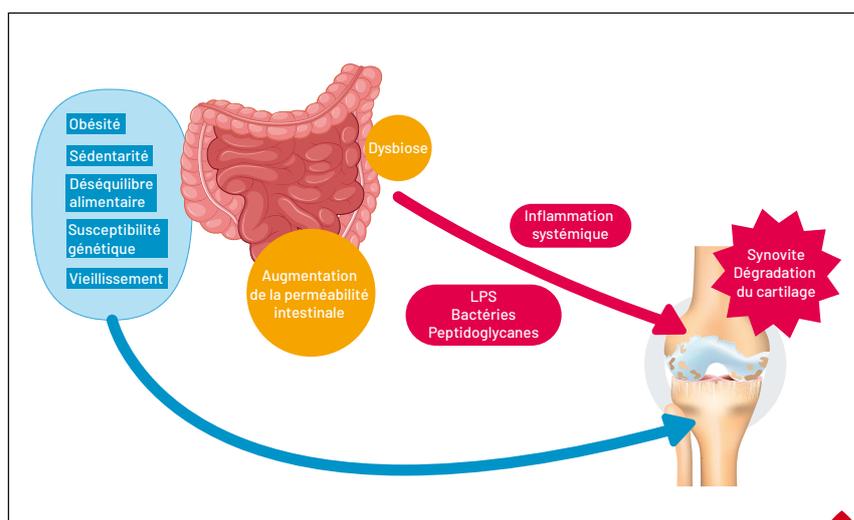


Figure 1

Plusieurs facteurs de risque de l'arthrose sont également associés à la dysbiose et l'augmentation de la perméabilité intestinale. Ces changements sont impliqués dans l'inflammation systémique et l'augmentation dans le sang et l'articulation d'endotoxine, de peptidoglycanes et de bactéries. Au niveau de l'articulation, ces molécules sont des acteurs de la synovite et de la dégradation du cartilage.

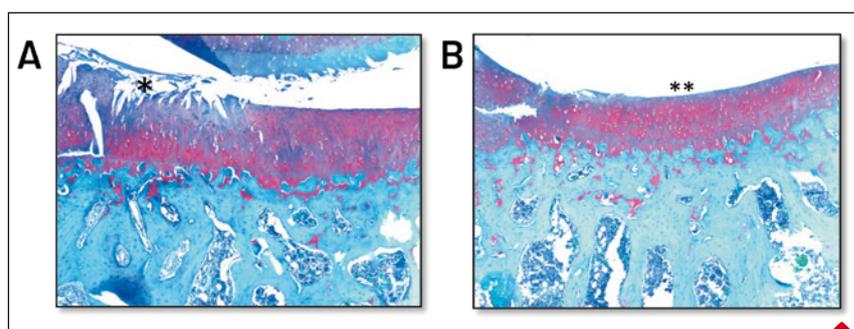


Figure 2

Coupe histologique de cartilage du cobaye Dunkin Hartley après 12 semaines de traitement avec un placebo (A) ou la souche *Bifidobacterium longum* CBI0703 inactivée (B). Coloration à la Safranine-O et au Vert lumière du cartilage ($\times 50$).

*Présence de fibrillations au niveau du cartilage du groupe placebo.

**La surface est lisse au niveau du groupe *Bifidobacterium Longum*.

synoviale du genou arthrosique et associée à la sévérité de l'infiltrat cellulaire (10, 11). Plus surprenant est la présence d'ADN de bactéries intestinales dans le cartilage (12). Le cartilage arthrosique est colonisé essentiellement par des *Betaproteobacteria* alors que le cartilage sain contient davantage de *Actinobacteria* et *Clostridia*. Il existe également une différence entre le microbiote du cartilage arthrosique de genou et de hanche. Le microbiote du cartilage arthrosique de la hanche est dominé par le phylum *Proteobacteria* alors que celui du genou est caractérisé par la présence

d'*Actinobacteria* (12). Une concentration anormale de LPS a également été trouvée dans le sérum et le fluide synovial de patients souffrant de gonarthrose. Selon Huang et ses collaborateurs, il existe une corrélation positive entre le taux de LPS du fluide synovial et d'une part, le nombre de macrophages activés dans la membrane synoviale et d'autre part, le score de WOMAC (13). L'augmentation dans l'articulation de LPS, de peptidoglycanes, ou de bactéries intestinales s'accompagne d'une activation des macrophages synoviaux et des synoviocytes via les récepteurs

Toll-like ou NOD-like (14). Il en résulte une activation de l'inflammasome et une libération massive de médiateurs pro-inflammatoires associés à la progression de l'arthrose. Ces médiateurs participeraient à l'inflammation de la membrane synoviale et par conséquent à la dégradation du cartilage.

Bifidobacterium longum inactivée : efficace sur les lésions du cartilage chez le cobaye

Un lyophilisat de culture inactivée de la souche (LIC) *Bifidobacterium longum* CBio703 a été administré par voie orale pendant 12 semaines à des cobayes de la souche Dunkin Hartley développant spontanément de l'arthrose (12). Ce modèle est une référence pour étudier l'arthrose primaire. Sur ce modèle, le LIC de *Bifidobacterium longum* CBio703 diminuait la sévérité des lésions du cartilage évaluée par le score histologique de l'*Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) (Fig. 2). En parallèle, elle diminuait le taux sérique de Coll2-1, un marqueur de la dégradation du collagène de type II, sans affecter de manière significative le taux de PIINP, un marqueur de la synthèse du collagène de type II. Le rapport Coll2-1/PIINP était diminué témoignant d'une action bénéfique du LIC de *Bifidobacterium longum* CBio703 sur le métabolisme du collagène de type II. Dans leur ensemble, ces résultats suggèrent un effet prophylactique du LIC de *Bifidobacterium longum* CBio703 sur la progression de l'arthrose.

Arthelio® premier complément alimentaire à base de Bifidobacterium longum développé pour les patients arthrosiques

Arthelio® est un complément alimentaire composé de 25 mg de LIC de *Bifidobacterium longum* CBio703®, 90 mg de vitamine C, 241,4 mg de glucose liquide et 3,6 mg de stéarate de magnésium. Récemment, ce produit a fait

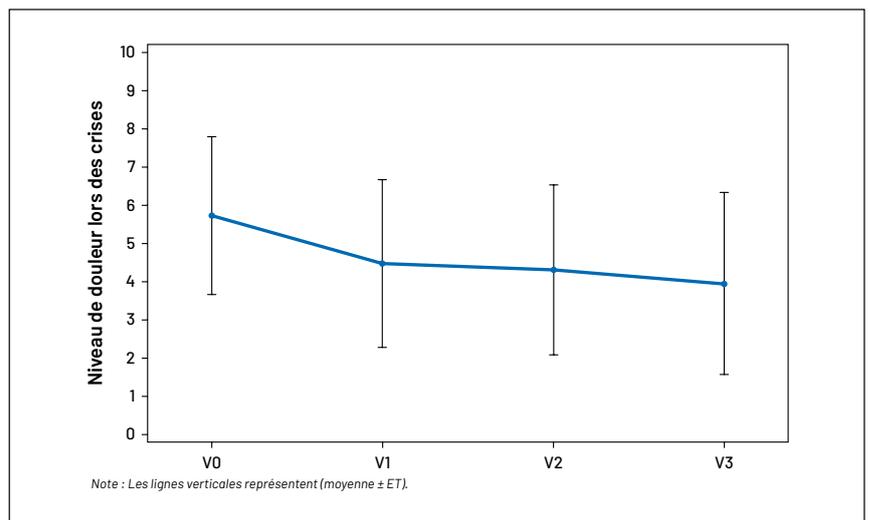


Figure 3

Description de l'évolution du niveau de douleur lors des crises pendant la cure de 3 mois (n = 320).

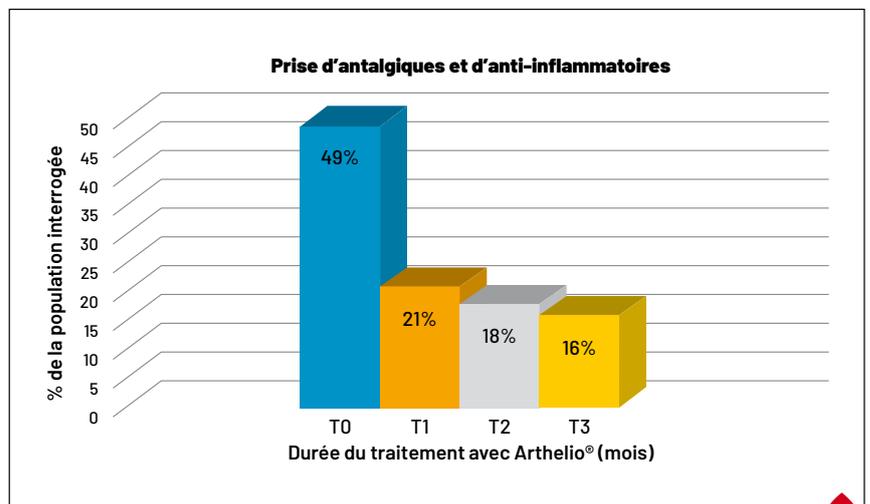


Figure 4

Effet d'Arthelio® sur la prise d'antalgiques et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens à l'inclusion, après 1, 2 ou 3 mois de traitement.

l'objet d'une enquête d'usage par téléphone portant sur 331 sujets sélectionnés de façon aléatoire parmi un panel de consommateurs répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion. Il s'agissait d'adultes âgés entre 25 et 65 ans, souffrant d'une arthrose diagnostiquée par un professionnel de la santé. Les femmes enceintes ou allaitantes, les sujets prenant à l'inclusion des compléments alimentaires, des huiles essentielles, des produits de phytothérapie ciblés sur l'articulation ou un anti-arthrosique symptomatique d'action lente (AASAL) étaient exclus. 17 % des

sujets sélectionnés souffraient d'obésité et 31 % de surcharge pondérale. 45 % d'entre eux faisaient au moins une crise douloureuse par mois nécessitant la prise d'analgésiques. Dans cette étude, la crise douloureuse était définie comme une augmentation brutale de la douleur. La majorité des participants (65 %) souffraient d'arthrose au niveau d'au moins deux articulations. 54,7 % avaient une arthrose du genou. Pour les patients qui souffraient du genou, 81 % avaient une douleur nocturne, 80 % une douleur à la marche et 57 % un dérouillage matinal compris entre 1 et

15 minutes. Chez 65 % des patients, le périmètre de marche était limité à cause de la douleur. L'intensité de la douleur pendant les crises était en moyenne de $5,7 \pm 2,1/10$ et en dehors des crises de $3,4 \pm 2,1/10$. L'indice algo-fonctionnel de Lequesne pour la gonarthrose était en moyenne de $7,4 \pm 3,4$ points. 51 % des participants avaient recours à des traitements pharmacologiques oraux pour soulager leur arthrose. 94 % prenaient des anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou du paracétamol. 37,2 % étaient traités par des traitements non-pharmacologiques, majoritairement (67,5 %) de la kinésithérapie ou de l'ostéopathie. Les sujets sélectionnés devaient consommer pendant 3 mois une gélule par jour d'Arthelio®. L'observance du traitement était excellente pour 88 % des cas. Le nombre de crises diminuait au cours du traitement et la proportion de patients sans crise douloureuse augmentait. L'intensité de la douleur, mesurée sur une échelle visuelle analogique pendant (-30 %) et en dehors (-20 %) des crises avait tendance à diminuer (Fig. 3).

Après 3 mois, le score de Lequesne pour le genou était réduit de 18 % indiquant

une légère réduction du handicap lié à la gonarthrose. La mobilité du genou évaluée par le patient sur une échelle de 0 à 10 était améliorée de 30 %. La proportion de sujets ayant recours à un traitement pharmacologique diminuait fortement au cours du temps (Fig. 4). Cette proportion passait de 49 % avant le traitement à 16 % après 3 mois de consommation d'Arthelio®. L'effet

d'Arthelio® sur la douleur et la gêne fonctionnelle persistait 1 mois après l'interruption du traitement, suggérant un effet rémanent du produit. Enfin, aucun effet secondaire lié au produit n'a été rapporté par les participants. ■

✘ Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Messages clés

- Chez l'animal, il existe un lien entre la dysbiose intestinale et la progression structurelle de l'arthrose.
- Dans la gonarthrose, l'abondance relative ou absolue de streptocoques dans le microbiote intestinal est associée à l'intensité de la gonalgie.
- Un lyophilisat de culture inactivée de *Bifidobacterium longum* CBI0703 retarde la progression des lésions du cartilage chez le cobaye développant spontanément une arthrose.
- Arthelio® est le premier complément alimentaire à base de *Bifidobacterium longum* inactivée développé pour soulager la douleur et la gêne fonctionnelle articulaire.
- Selon une enquête d'usage, Arthelio® diminue la fréquence, la durée et l'intensité des crises douloureuses chez les sujets souffrant d'arthrose, et diminue la consommation d'antalgiques et d'anti-inflammatoires.
- Les effets d'Arthelio® sur la douleur et la gêne fonctionnelle persistent 1 mois après l'arrêt du traitement.
- Les résultats prometteurs d'Arthelio® qui ont été obtenus dans cette enquête d'usage seront à confirmer lors d'un essai clinique.



Bibliographie

1. Henrotin Y, Demoulin C, Mathy C. Traitements non pharmacologiques de l'arthrose : incontournables et indispensables. *Rev Prat* 2019 ; 69 : 510-4.
2. Collins KH, Paul HA, Reimer RA et al. Relationship between inflammation, the gut microbiota, and metabolic osteoarthritis development: studies in a rat model. *Osteoarthritis Cartilage* 2015 ; 23 : 1989-98.
3. Boer CG, Radjabzadeh D, Medina-Gomez C et al. Intestinal microbiome composition and its relation to joint pain and inflammation. *Nat Commun* 2019 ; 10 : 4881. doi: 10.1038/s41467-019-12873-4.
4. Liu Y, Ding W, Wang HL et al. Gut microbiota and obesity-associated osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019 ; 27 : 1257-65.
5. Favazzo LJ, Hendesi H, Villani DA et al. The gut microbiome-joint connection: implications in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2020 ; 32 : 92-101.
6. Schott EM, Farnsworth CW, Grier A et al. Targeting the gut microbiome to treat the osteoarthritis of obesity. *JCI Insight* 2018 ; 3 : e95997. doi: 10.1172/jci.insight.95997.
7. Henrotin Y, Patrier S, Pralus A et al. Protective Actions of Oral Administration of *Bifidobacterium longum* CBI0703 in Spontaneous Osteoarthritis in Dunkin Hartley Guinea Pig Model. *Cartilage* 2019; 1947603519841674. doi: 10.1177/1947603519841674.
8. Li Y, Luo W, Deng Z, Lei G. Diet-Intestinal Microbiota Axis in Osteoarthritis: A Possible Role. *Mediators Inflamm* 2016 ; 3495173. doi: 10.1155/2016/3495173.
9. Szychlińska MA, Di Rosa M, Castorina A et al. A correlation between intestinal microbiota dysbiosis and osteoarthritis. *Heliyon* 2019 ; 5 : e01134. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e01134.
10. Kempell KE, Cox CJ, Hurlle M et al. Reverse transcriptase-PCR analysis of bacterial rRNA for detection and characterization of bacterial species in arthritis synovial tissue. *Infect Immun* 2000 ; 68 : 6012-26.
11. van der Heijden IM, Wilbrink B, Tchetverikov I et al. Presence of bacterial DNA and bacterial peptidoglycans in joints of patients with rheumatoid arthritis and other arthritides [published correction appears in *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 593-8].
12. Dunn CM, Velasco C, Rivas A et al. Identification of Cartilage Microbial DNA Signatures and Associations With Knee and Hip Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2020 ; 72 : 1111-22.
13. Huang ZY, Stabler T, Pei FX, Kraus VB. Both systemic and local lipopolysaccharide (LPS) burden are associated with knee OA severity and inflammation. *Osteoarthritis Cartilage* 2016 ; 24 : 1769-75.
14. Kim HA, Cho ML, Choi HY et al. The catabolic pathway mediated by Toll-like receptors in human osteoarthritic chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 2152-63.