

---

# MALADIES INFLAMMATOIRES **CHRONIQUES INTESTINALES**

---

## Les maladies inflammatoires chroniques intestinales

(MICI) affichent des prévalences particulièrement

élevées dans les pays occidentaux : de l'ordre de

3 pour 1 000 en Amérique du Nord, en Océanie et dans

de nombreux pays européens<sup>1</sup>. Dans les pays émergents,

les chiffres croissent avec l'urbanisation. Si des dysbioses

des microbiotes bactériens, fongiques et viraux ont été

décrites chez les patients souffrant de MICI, on ne sait

si elles en sont la cause ou la conséquence. À moins

qu'elles ne jouent un rôle dans l'initiation, le maintien ou la

sévérité de l'inflammation, engendrant un cercle vicieux ?

# SOMMAIRE



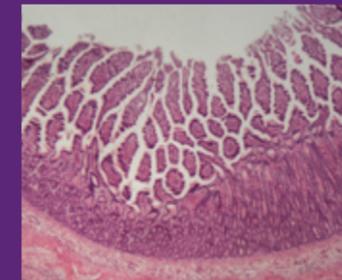
1

## LES DYSBIOSES DANS LES MICI

Quand une dysbiose  
bactérienne signe les MICI  
P. 5

A chaque MICI son virome  
P. 6

Une dysbiose fongique liée  
à l'environnement ?  
P. 7



2

## PHYSIOPATHOLOGIE LIÉE À LA DYSBIOSE

Rôle de l'épithélium intestinal  
et de la réponse immunitaire  
innée  
P. 8

Zoom sur le rôle des peptides  
antimicrobiens  
P. 10



3

## QUELLE PLACE POUR LA MODULATION DU MICROBIOTE ?

Transplantation  
de microbiote fécal :  
des résultats hétérogènes  
P. 11

Utilisation  
des probiotiques :  
la souche VSL#3  
se démarque  
P. 12

**PAROLE D'EXPERT**  
Pr Philippe Seksik P. 14

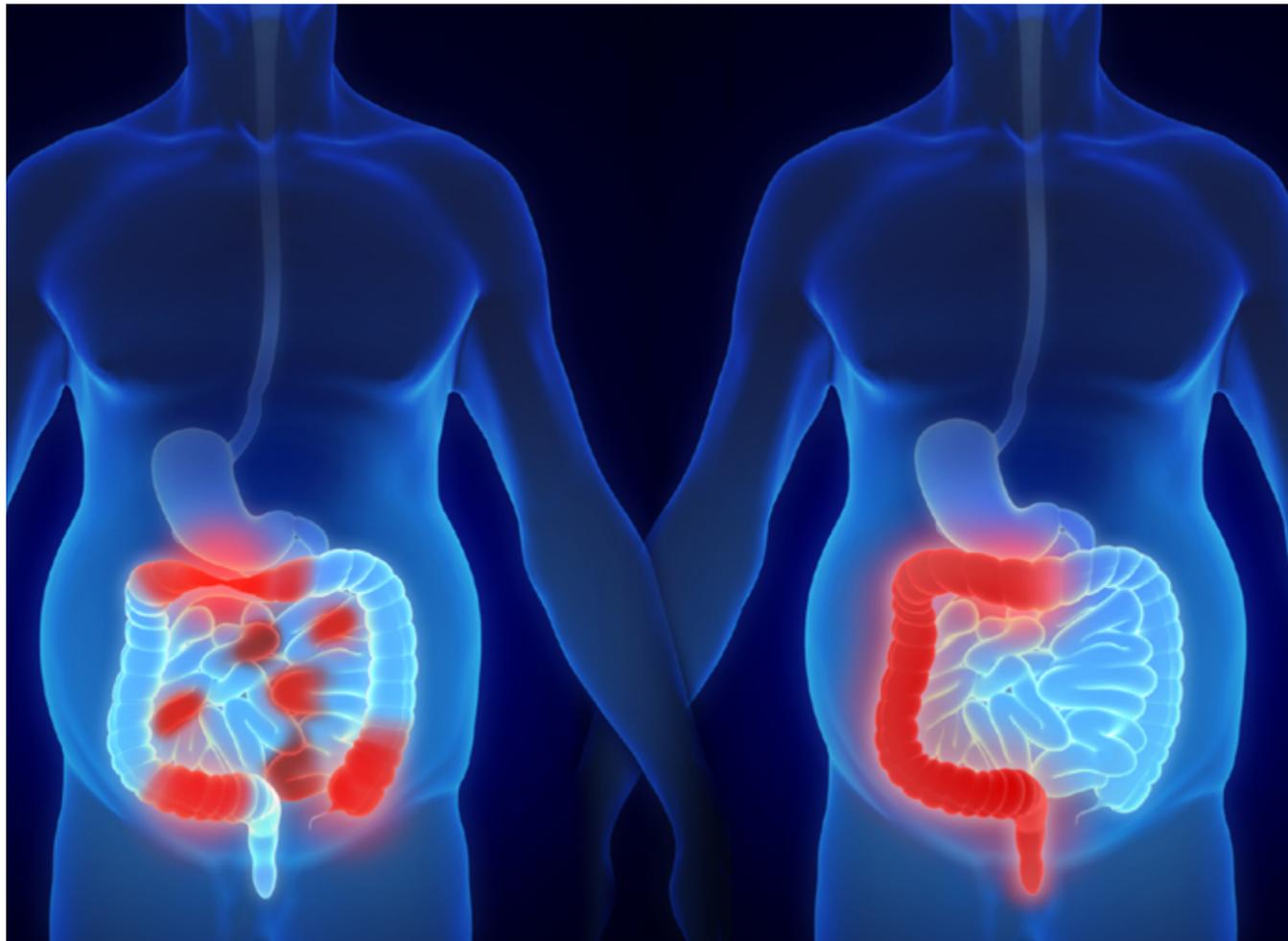
<sup>1</sup>Ng SC, Shi HY, Hamidi N et al. *Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies*. Lancet. 2018 Dec 23;390(10114):2769-2778. doi:10.1016/S0140-6736(17)32448-0. Epub 2017 Oct 16



1

## LES DYSBIOSES DANS LES MICI

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) se caractérisent par une inflammation de la paroi du tube digestif, tout au long du tractus intestinal (maladie de Crohn, ou MC) ou localisée au niveau du rectum et du côlon (rectocolite hémorragique, ou RCH). Elles sont associées à des altérations de la biodiversité et de la composition des microbiotes bactériens, fongiques et viraux, suspectés de contribuer à leur pathogénèse et/ou à la progression de la maladie.



### Quand une dysbiose bactérienne signe les MICI

Une double dysbiose bactérienne intestinale, caractérisée par une réduction de certaines souches bénéfiques et une augmentation de souches pathogènes, est associée aux MICI. Ces anomalies de composition pourraient être à la fois la cause et la conséquence de ces pathologies, induisant un cercle vicieux.

micro-organismes potentiellement délétères, notamment des espèces appartenant aux gammaprotéobactéries et aux actinobactéries. Chez un patient sur trois souffrant de MC, la muqueuse est ainsi envahie par une souche d'*Escherichia coli* nommée AIEC (pour *Adherent-invasive Escherichia coli*)<sup>3</sup>. Or, à la différence d'autres agents infectieux, ces souches parviennent à traverser la barrière formée par le mucus intestinal, y adhèrent, envahissent les cellules épithéliales intestinales, survivent et se répliquent parmi les macrophages, provoquant la sécrétion de grandes quantités de TNF $\alpha$ , ce qui déclenche l'inflammation.



*Escherichia coli*

### LA DYSBIOSE, CAUSE ET CONSÉQUENCE DES MICI ?

Cette dysbiose intestinale bactérienne, qui semble signer les MICI, est suspectée de participer à leur pathogénèse. Une étude menée chez des souris prédisposées génétiquement à la RCH a mis en évidence une relation bidirectionnelle entre cette maladie et la dysbiose intestinale<sup>6</sup>. La dysbiose bactérienne pourrait donc, non seulement contribuer à l'apparition de la MICI, mais aussi constituer une conséquence secondaire de l'inflammation de l'intestin.

Chez les patients atteints de MICI, on observe des altérations structurelles et fonctionnelles du microbiote intestinal ; ces perturbations sont également complétées par une différence de composition chez les patients en phase aiguë, comparativement à ceux en rémission<sup>2</sup>.

### MOINS DE BACTÉRIES BÉNÉFIQUES, PLUS DE PATHOGÈNES

Première caractéristique : une diminution du ratio Firmicutes/Bacteroidetes. Certaines bactéries bénéfiques appartenant au phylum des Firmicutes sont diminuées. Par exemple, on observe une moindre présence de *Faecalibacterium*

*prausnitzii*, une bactérie commensale aux propriétés anti-inflammatoires et dont la réduction semble signer la MC<sup>3</sup> ; par ailleurs, des proportions réduites de Firmicutes, communément observées chez les patients souffrant de MICI, ou encore une abondance nettement réduite de *Bacteroides fragilis* (Bacteroidetes), une bactérie ayant montré ses effets protecteurs dans des modèles murins de colite induite<sup>5</sup>. Chez les patients MICI en phase aiguë, on observe également une moindre abondance de *Clostridium coccooides*, *Clostridium leptum*, *Faecalibacterium prausnitzii* et *Bifidobacterium*<sup>2</sup>.

Seconde caractéristique : un excès de

Différentes pistes sont évoquées pour expliquer ce double phénomène : certaines espèces appartenant au phylum des Firmicutes possèdent des propriétés anti-inflammatoires, et sont également d'importantes productrices d'acides gras à chaîne courte (AGCC) (butyrate notamment), qui représentent le principal substrat énergétique des colonocytes. Aussi, une réduction du nombre de Firmicutes pourrait provoquer ou intensifier une inflammation locale en diminuant les taux de cytokines anti-inflammatoires (important régulateur de l'immunité des muqueuses) et/ou en altérant la fonction barrière du côlon induite par un déficit en AGCC<sup>4</sup>.

<sup>2</sup> Aleksandrova K, Romero-Mosquera B, Hernandez V. Diet, Gut Microbiome and Epigenetics: Emerging Links with Inflammatory Bowel Diseases and Prospects for Management and Prevention. Nutrients. 2017 Aug 30;9(9). pii: E962. doi: 10.3390/nu9090962

<sup>3</sup> Torres J, Mehandru S, Colombel JF et al. Crohn's disease. Lancet. 2017 Apr 29;389(10080):1741-1755

<sup>4</sup> Kho ZY, Lal SK. The Human Gut Microbiome - A Potential Controller of Wellness and Disease. Front Microbiol. 2018 Aug 14;9:1835

<sup>5</sup> Coretti L, Natale A, Cuomo M et al. The Interplay between Defensins and Microbiota in Crohn's Disease. Mediators Inflamm. 2017;2017:8392523

<sup>6</sup> Nagao-Kitamoto H, Shreiner AB, Gilliland MG 3rd et al. Functional characterization of Inflammatory Bowel Disease-Associated gut dysbiosis in gnotobiotic mice. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2016 Mar 3;2(4):468-481. eCollection 2016 Jul.

## A chaque MICI son virome

**Outre les bactéries, le microbiote intestinal renferme aussi des virus. Si les études à leur propos sont encore rares, la présence ou l'absence de certaines familles semble signer de manière spécifique la MC et la RCH.**

Deuxième composante du microbiote qui pourrait être impliquée dans les MICI : le virome (composante virale du microbiote), constitué à la fois de virus infectant les eucaryotes et de bactériophages infectant les cellules bactériennes, qui sont les plus étudiés. Chez les patients atteints de MICI, on observe une dysbiose de ce virome : perte de diversité accompagnée d'une plus grande variabilité des virus intestinaux chez les patients souffrant de MC ; une étude menée aux Etats-Unis et au Royaume Uni en 2015 a aussi mis en évidence une richesse accrue du virome entérique chez les patients atteints de MC ou de RCH<sup>7</sup>.

### INFLUENCE DES BACTÉRIOPHAGES SUR LE MICROBIOTE BACTÉRIEN

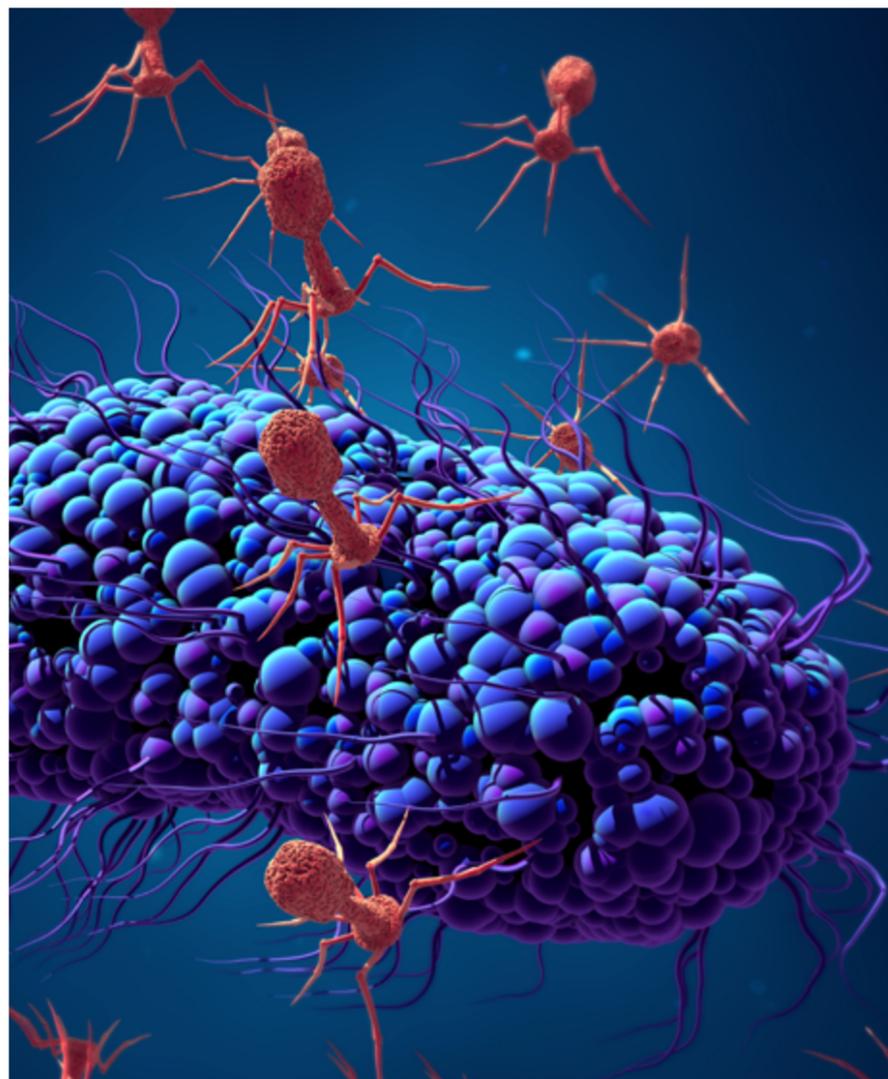
Les bactériophages, dix fois plus nombreux que les bactéries, participent à la dynamique du microbiote *via* un contrôle de l'abondance et de la diversité bactérienne, qui se traduit par un effet soit protecteur, soit délétère : chez les patients souffrant de MC, l'expansion des bactériophages *Caudovirales* est associée à une perte de diversité bactérienne et pourrait participer à la dysbiose bactérienne et à l'inflammation intestinale observées<sup>8</sup>.

### UNE SIGNATURE DU VIROME

Si les études sur le virome sont rares, celles concernant spécifiquement les virus eucaryotes le sont encore davantage. L'une d'elle, ayant comparé la muqueuse intestinale de témoins en bonne santé à de jeunes patients, naïfs de traitement et dont la MICI a été diagnostiquée précocement<sup>8</sup>, suggère

que certains virus infectant les eucaryotes pourraient participer au déclenchement d'une inflammation intestinale et contribuer à la pathogenèse des MICI, avec une signature spécifique selon la maladie : davantage de virus de la

famille des *Hepadnaviridae* comparativement aux contrôles et aux patients MC, et moins de *Polydnaviridae* et de *Tymoviridae* chez les patients souffrant de RC ; abondance accrue d'*Hepeviridae* (une famille de virus comprenant notamment le virus de l'hépatite E) et moins de *Virgaviridae* par rapport aux contrôles chez les patients souffrant de MC. Ces signatures du virome pourraient être acquises de manière précoce (par exemple *via* l'alimentation) et induire ultérieurement une plus grande susceptibilité de l'hôte aux MICI<sup>8</sup>.



## Une dysbiose fongique liée à l'environnement ?

**Largement moins étudiée que la fraction bactérienne du microbiote intestinal, la part fongique, ou mycobiote, pourrait également être impliquée, puisqu'une dysbiose fongique est également observée en cas de MICI. De possibles interactions entre bactéries et champignons sont évoquées.**

Les composantes bactérienne et virale du microbiote ne seraient pas les seules à être perturbées chez les patients souffrant de MICI. Le mycobiote, soit l'ensemble des champignons présents au sein de l'écosystème intestinal, semble déséquilibré lui aussi.

### UN MYCOBIOTE ALTÉRÉ

Une étude menée sur 235 patients souffrant de MICI et 38 témoins sains a mis en évidence une dysbiose fongique chez les malades : augmentation du rapport *Basidiomycètes/Ascomycètes*, diminution de la proportion de *Saccharomyces cerevisiae*, augmentation de la proportion de *Candida albicans*<sup>9</sup>. Chez les personnes souffrant de MC, le développement des champignons se ferait au détriment des bactéries, engendrant une perte de diversité. En outre, les interactions entre ces deux règnes (bactéries et champignons) apparaissent également détériorées comparativement à celles observées chez les sujets sains, mettant en évidence l'existence d'altérations interrègnes spécifiques aux MICI. Si les données relatives à la fraction fongique du microbiote demeurent encore très parcellaires, ces premiers résultats semblent impliquer le mycobiote dans la pathogenèse des



MICI. Cette dysbiose, caractérisée par des altérations de biodiversité et de composition, se superposerait à la dysbiose bactérienne.

### L'URBANISATION À L'ORIGINE DE CETTE DYSBIOSE ?

En parallèle, certaines équipes de recherche se sont interrogées sur le lien observé entre l'urbanisation rapide et l'incidence accrue des maladies auto-immunes, dont les MICI<sup>7</sup>. Plusieurs pistes sont avancées, dont une impliquant le mycobiote : un effet des régimes occidentaux, riches en glucides, qui favorisent le développement de *Candida* dans les intestins ; l'impact de la pollution atmosphérique des zones urbaines qui pourrait tendre à réduire la biodiversité fongique ; et l'air des villes, moins riche en certaines spores (*Actinomyces*, *Botrytis*...) que celui des campagnes. Il semblerait que l'urbanisation n'impacte pas que le mycobiote : elle serait également liée à la dysbiose des autres communautés de micro-organismes (bactéries, virus, parasites...).

### IMPLICATION DES HELMINTHES ENTÉRIQUES<sup>7,10</sup>

Les helminthes sont des parasites qui regroupent les némathelminthes (vers ronds) et les plathelminthes (vers plats)

● L'absence d'helminthes a été associée au développement des MICI ; à l'inverse, la présence d'helminthes protégerait du développement des MICI

● Ils ont probablement un rôle immunorégulateur au sein du microbiote intestinal (mise en place de mécanismes anti-inflammatoires, augmentation de la sécrétion de mucus et d'eau dans la lumière intestinale...)

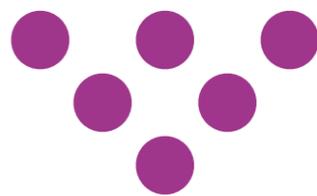
● L'ingestion d'œufs de *Trichuris suis* protégerait des MICI

<sup>7</sup> Zuo T, Kamm MA, Colombel JF et al. *Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018 Jul;15(7):440-452

<sup>8</sup> Ungaro F, Massimino L, Furfaro F et al. *Metagenomic analysis of intestinal mucosa revealed a specific eukaryotic gut virome signature in early-diagnosed inflammatory bowel disease*. Gut Microbes. 2019;10(2):149-158

<sup>9</sup> Sokol H, Leducq V, Aschard H et al. *Fungal microbiota dysbiosis in IBD*. Gut. 2017 Jun

<sup>10</sup> Helmbly H. *Human helminth therapy to treat inflammatory disorders - where do we stand?* BMC Immunol. 2015 Mar 26;16:12. doi:10.1186/s12865-015-0074-3



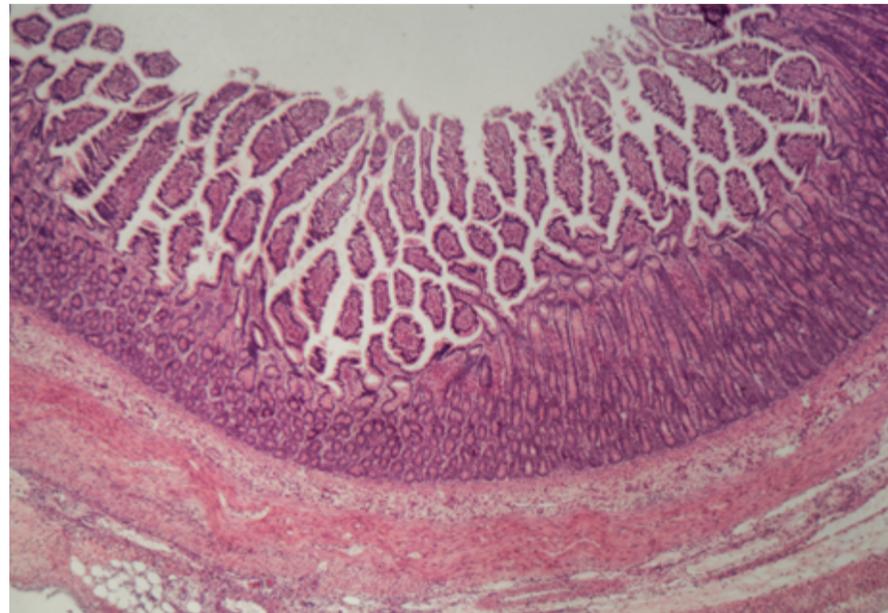
2

## PHYSIOPATHOLOGIE LIÉE À LA DYSBIOSE

La dysbiose observée dans les MICI pourrait être liée à une altération de l'épithélium intestinal, devenu incapable de jouer son rôle de barrière, ainsi qu'à un dérèglement de la réponse immunitaire innée locale favorisant l'inflammation. Explications et zoom sur les peptides antimicrobiens suspectés d'y contribuer.

### Rôle de l'épithélium intestinal et de la réponse immunitaire innée

L'altération de la barrière intestinale observée chez les patients souffrant de MICI pourrait expliquer la physiopathologie de la dysbiose : non seulement cette frontière mécanique serait altérée, mais aussi sa première ligne de défense immunitaire.



Outre son rôle dans l'absorption d'ions, d'eau et d'autres nutriments, la barrière intestinale sert de rempart et empêche l'entrée de bactéries dans la lumière intestinale. Or sa perméabilité augmente lors des phases aiguës de maladie de Crohn (MC), ce qui favorise la translocation de bactéries à travers la muqueuse et l'inflammation locale<sup>5</sup>.

#### LE RÔLE DE LA BARRIÈRE INTESTINALE

Possiblement en cause : l'altération des jonctions serrées des cadhérines de l'épithélium intestinal (des glycoprotéines jouant un rôle-clé dans l'adhérence intercellulaire) ; l'implication de certains facteurs de transcription<sup>11</sup> liés à la régénération épithéliale. Les autres mécanismes évoqués concernent le mucus intestinal, dont l'épaisseur maintient les bactéries pathogènes à distance et qui s'avère considérablement amoindrie chez les patients MICI. Le phénomène s'expliquerait par l'altération des cellules caliciformes, productrices de mucus, dont la perturbation induit le développement de colites sur des modèles murins ; il s'expliquerait également chez les malades MC par le dysfonctionnement des cellules de

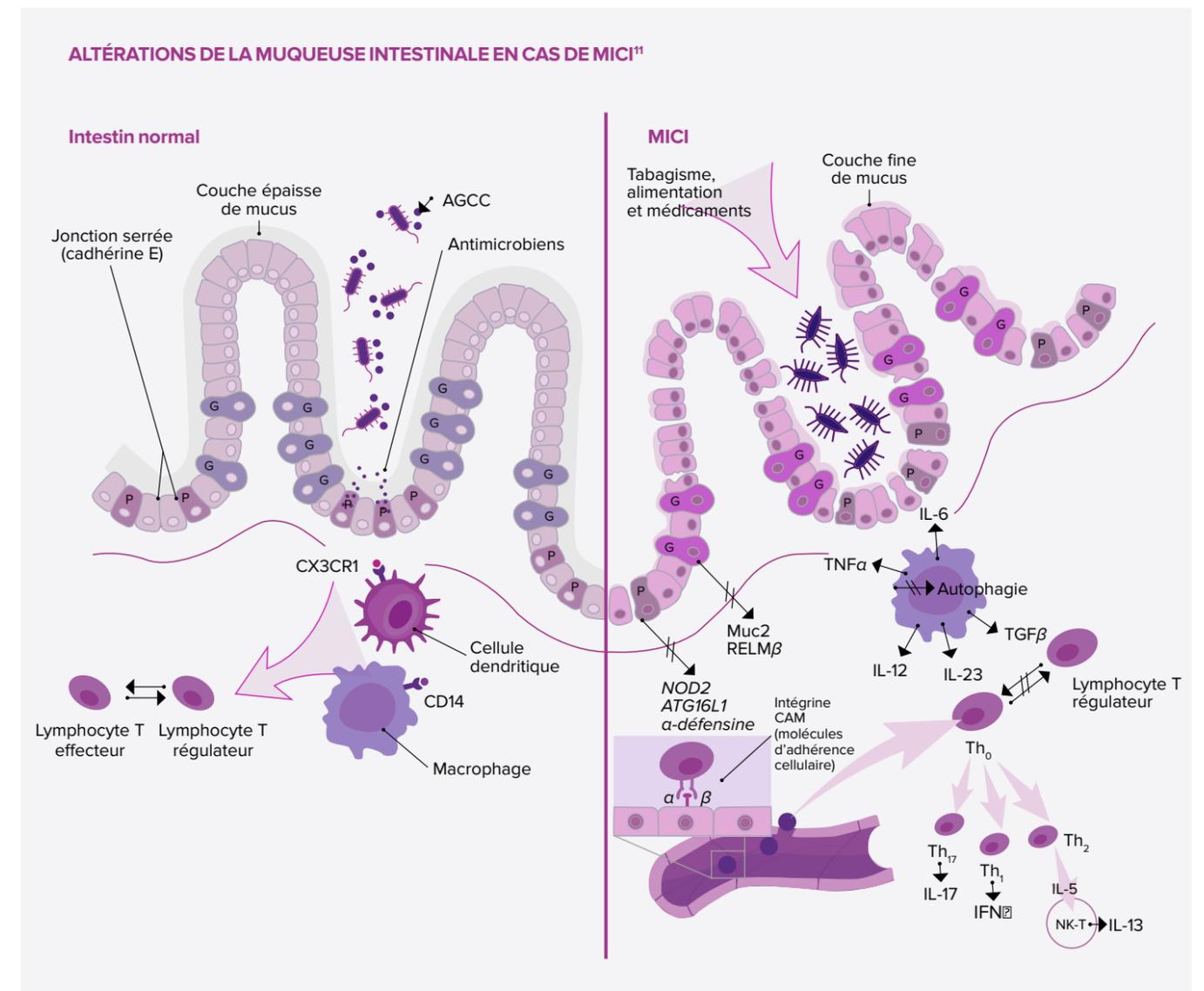
Paneth, situées au fond des cryptes de l'intestin grêle, réputées participer à l'homéostasie et au rôle de défense de la muqueuse intestinale *via* la sécrétion d'antimicrobiens<sup>5,11</sup>.

#### PREMIÈRE LIGNE DE DÉFENSE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

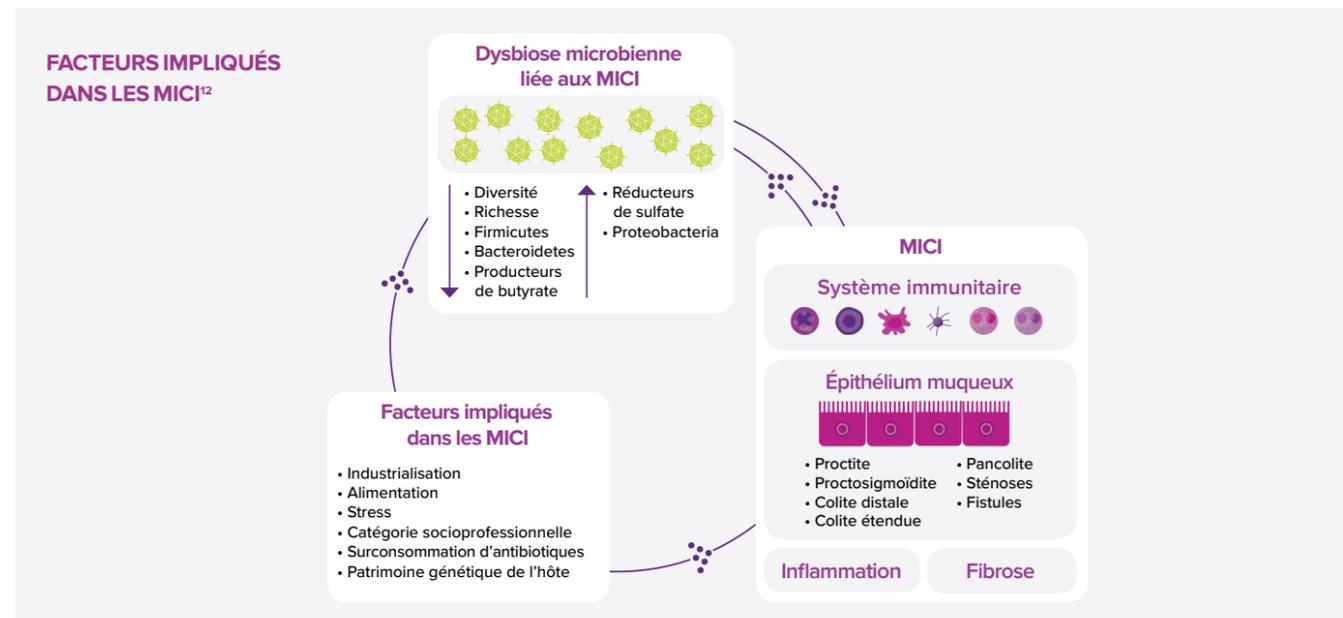
La littérature évoque par ailleurs plusieurs mécanismes mettant en jeu l'immunité innée, et plus précisément les cellules dendritiques, les macrophages, les cellules lymphoïdes in-

nées et les neutrophiles. Ces cellules, qui complètent le dispositif évoqué plus haut, agissent en tant que première ligne de défense du système immunitaire. Dans l'intestin des sujets sains, les macrophages sont en état d'hyporéactivité (prolifération et activité réduites) et peuvent produire des cytokines anti-inflammatoires<sup>11</sup>. Chez le patient MICI en revanche, le déséquilibre des populations de cellules dédiées à l'immunité innée serait associé à plusieurs phénomènes<sup>11</sup> : le

franchissement de la muqueuse, devenue perméable, par des bactéries du fait d'une atténuation de l'activité des macrophages et d'un défaut de recrutement des neutrophiles ; une inflammation induite par la production de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$  et IL-6) par des macrophages spécifiques ; et enfin le recrutement de lymphocytes T inflammatoires *via* une accumulation de cellules dendritiques, qui induisent la réponse immunitaire adaptative.

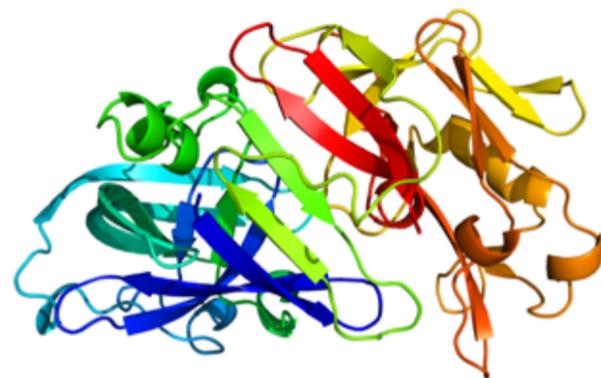


<sup>11</sup> Ramos GP, Papadakis KA. *Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases*. Mayo Clin Proc. 2019;94(1):155-165



## Zoom sur le rôle des peptides antimicrobiens

Petits peptides multifonctionnels présents dans le règne animal et végétal, les peptides antimicrobiens (PAM) protègent l'hôte des agressions de micro-organismes pathogènes. Parmi eux, les défensines ainsi nommées pour leur action de défense de l'organisme.



Parmi les peptides antimicrobiens, les défensines jouent un rôle majeur dans l'immunité innée. Dix défensines ont été identifiées chez l'Homme : 6  $\alpha$ -défensines, principalement sécrétées par les cellules de Paneth, les neutrophiles et certaines populations de macrophages de l'intestin grêle ; et 4  $\beta$ -défensines sécrétées par les cellules épithéliales<sup>5</sup>.

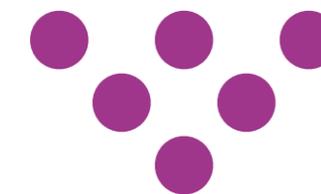
### MÉCANISMES D'ACTION

Les mécanismes d'action des peptides antimicrobiens sont variables<sup>8</sup> : certains perforent les membranes bactériennes et provoquent un efflux d'ions et de nutriments, une perte de la structure, voire la lyse bactérienne ; d'autres « enlacent » les bactéries pour limiter leur passage à travers l'épithélium intestinal

sans pour autant les tuer ; en d'autres termes, ils réduisent la colonisation de pathogènes, modifiant la composition et la densité des communautés bactériennes de la lumière digestive.

### MALADIE DE CROHN ET BAISSÉ DES DÉFENSINES

Lorsque la MC touche l'iléon, la production de certaines  $\alpha$ -défensines baisse, ce qui réduit l'activité antibactérienne et facilite la pénétration de bactéries pathogènes<sup>5</sup>. Parmi les explications possibles, une mutation du gène NOD2, impliqué dans la reconnaissance de la surface des bactéries et l'initiation de la production des défensines ; et des défauts de certaines voies de signalisation, dont le dérèglement intervient dans le développement de nombreux cancers chez l'homme. Pour certains chercheurs, la réduction des  $\alpha$ -défensines ne serait pas la cause mais la conséquence d'une inflammation<sup>4</sup>. Dans les MC coliques, seuls les taux de  $\beta$ -défensines sont perturbés<sup>5</sup> : augmentation de la sécrétion de la  $\beta$ -défensine de type 2 et diminution du type 1. Certains scientifiques incriminent, entre autres, un nombre inférieur de copies du gène localisé sur le chromosome 8 chez les malades (3 au lieu de 4).



3

# QUELLE PLACE POUR LA MODULATION DU MICROBIOTE ?

Puisqu'une dysbiose intestinale semble associée aux MICI, la modulation du microbiote pourrait représenter une piste de prise en charge pertinente. Deux options possibles : la transplantation de microbiote fécal, ou le recours à des probiotiques.

## Transplantation de microbiote fécal : des résultats hétérogènes

La transplantation de microbiote fécal permet d'apporter au patient approximativement  $10^{11}$  bactéries par gramme de fèces, mais aussi des champignons, des virus et des archées. Objectif : corriger la dysbiose intestinale. Le nombre d'essais et les résultats diffèrent selon les individus et leur pathologie, et le protocole nécessite des contrôles sans faille<sup>13</sup>.



Moduler le microbiote intestinal représente un traitement potentiel des MICI. En pratique, cette stratégie peut être réalisée par transplantation de microbiote fécal (*Fecal Microbiota Transplantation*, ou FMT). La préparation de matière fécale provient d'un ou de plusieurs donneurs en bonne santé puis elle est transplantée dans le tractus gastro-intestinal distal d'un patient à l'aide d'une sonde nasogastrique, lors d'un lavement au cours d'une coloscopie, ou plus récemment par administration orale de gélules. Le protocole est déjà utilisé avec succès en cas d'infection récidivante à *Clostridium difficile*, mais qu'en est-il en cas de MICI ?

### EN CAS DE RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE

Si les conditions de sécurité des premiers essais étaient satisfaisantes et que la thérapeutique a permis une rémission partielle ou totale chez certains patients souffrant de rectocolite hémorragique (RCH), d'autres tentatives furent plus controversées. La qualité de la composition fécale du donneur, le nombre de greffes et la précocité de la prise en charge pourraient moduler les chances

<sup>12</sup> Sominen HK, Kugathasan S. *The microbiome in Inflammatory Bowel Disease: from prevailing clinical evidence to future possibilities*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019

<sup>13</sup> <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-risk-serious-adverse>

de succès du protocole et expliquer, *a posteriori*, l'hétérogénéité des résultats<sup>14</sup>.

### EN CAS DE MALADIE DE CROHN (MC)

Les résultats des essais, moins nombreux, menés jusqu'à présent dans la maladie de Crohn (MC) ont révélé des résultats soit positifs (rémission clinique et endoscopique) soit nuls. Dans la seule étude qui ne met pas en évidence de réduction significative de la maladie, les patients rapportent néanmoins une amélioration de leur qualité de vie<sup>14</sup>. Pour confirmer l'efficacité clinique de la transplantation fécale dans la maladie, des études complémentaires demeurent encore nécessaires.

### DE NOMBREUSES QUESTIONS EN SUSPENS

Quelle que soit la maladie considérée, plusieurs questions restent en suspens. Elles concernent la prise de la greffe de microbiote, qui pourrait nécessiter des transplantations fécales multiples ; la qualité du microbiote implanté, souvent issu de donneurs vivant dans des pays où la prévalence des MICI est élevée ; la restauration des fonctions altérées du microbiote après la transplantation (par exemple la production d'acides gras à chaîne courte protecteurs comme le butyrate) ; sans oublier la place de l'inflammation, en tant que cause ou conséquence de la dysbiose<sup>14</sup>.



## Utilisation des probiotiques : la souche VSL#3 se démarque

**Administer des souches de bactéries bénéfiques vivantes a longterm été considéré comme l'approche la plus sûre et la plus durable face aux MICI. Si certaines d'entre elles semblent efficaces dans la prise en charge de la RCH, les études relatives à la MC demeurent encore peu concluantes.**



Les probiotiques sont des microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont consommés en quantité adaptée, confèrent des bénéfices santé. Dans les MICI, les effets bénéfiques des probiotiques passeraient par plusieurs modes d'action : la modification de la composition microbienne intestinale, réduisant la dysbiose intestinale ; la régulation de l'activité métabolique du microbiote intestinal ; la suppression des processus pro-inflammatoires ; et l'immunomodulation<sup>12</sup>.

### DES RÉSULTATS CONTRASTÉS SELON LA PATHOLOGIE

Dans la RCH, des probiotiques contenant une seule et unique souche (appartenant à l'espèce *E. coli* Nissle 1917), ainsi qu'un lait fermenté par *Bifidobacterium*, ont montré une efficacité comparable à celle obtenue grâce au traitement anti-inflammatoire conventionnel (mésalazine)<sup>12</sup> dans la rémission de la maladie. Différents mélanges de souches bactériennes ont également été testés, sans résultat sur la rémission



des malades. À une exception près : un cocktail de 8 souches différentes<sup>15</sup>, dit « VSL#3 », a induit une réduction significative des symptômes de la RCH<sup>13,16</sup> (saignement rectal et fréquence des selles) et une étude a montré son efficacité dans le maintien de la rémission. Ce même cocktail semble également efficace en cas de pouchite : il prévient les poussées inflammatoires consécutives à la colo-proctectomie et maintient la rémission des patients<sup>17,18</sup>. En revanche, les probiotiques n'ont pas montré d'intérêt sur la MC à ce jour. Les résultats des rares études demeurent faibles et non-concluants, y compris avec les souches efficaces dans la RCH et la pouchite<sup>12,15</sup>.

### POURSUITE DES INVESTIGATIONS

L'hétérogénéité des résultats précliniques et cliniques pourrait être attribuée - au moins en partie - à des facteurs liés à l'hôte (âge, sexe, régime alimentaire, localisation de la maladie, gravité, antécédents familiaux de MICI) et aux préparations probiotiques utilisées (type de souche, concentration, mode de délivrance, colonisation potentielle et taux de survie des souches). D'autres facteurs, tels que la dose et la durée de l'administration des probiotiques, sont également supposés jouer un rôle de premier plan dans le succès de cette approche thérapeutique, dont les effets indésirables sont minimes - voire nuls<sup>12</sup>.

### RÈGLES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES<sup>2</sup>

Des excès énergétiques et/ou en certains macronutriments (graisses saturées ? sucres raffinés ?) augmenteraient l'inflammation intestinale, alors que plusieurs micronutriments pourraient la moduler : vitamines A, C, E et D, acide folique, bêta-carotène et oligo-éléments (zinc, sélénium, manganèse et fer)

À défaut de recommandations nutritionnelles propres aux MICI, on recommande au patient d'éviter les aliments susceptibles d'aggraver ses symptômes (aliments riches en fibres lors des crises, caféine, alcool, excès de graisses...)

Les régimes dits « en glucides spécifiques » (ou régime SCD pour Specific Carbohydrate Diet, qui réduit les glucides complexes et élimine les sucres simples), FODMAP (sans sucres fermentescibles) et méditerranéen auraient montré des propriétés anti-inflammatoires et permettent une amélioration, sous certaines conditions. Néanmoins, les régimes d'exclusion font l'objet de controverses en raison de risques de déséquilibres alimentaires

Proscrire le tabac

<sup>14</sup> Weingarden AR, Vaughn BP. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 2017 May 4;8(3):238-252

<sup>15</sup> *Lactobacillus paracasei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *Streptococcus thermophilus*

<sup>16</sup> Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:389-400

<sup>17</sup> Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials (ERRATUM). *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:21-35

<sup>18</sup> Dong J, Teng G, Wei T et al. Methodological Quality Assessment of Meta-Analyses and Systematic Reviews of Probiotics in Inflammatory Bowel Disease and Pouchitis. *PLoS One*. 2016 Dec 22;11(12):e0168785

PR PHILIPPE SEKSIK



Médecin et chercheur à la fois, le Pr Philippe SEKSIK exerce au sein du service de gastro-entérologie et nutrition de l'Hôpital Saint-Antoine (AP-HP, Paris) et co-dirige l'unité de recherche « Microbiote, intestin et inflammation » au centre de recherche Saint-Antoine (UMRS\_U938).

## VERS UNE PRISE EN CHARGE INÉDITE DES MICI

**C**omment diagnostiquer les MICI ? À défaut de test disponible, le diagnostic de MICI passe par la convergence d'un faisceau de preuves, que le médecin doit rassembler pour confirmer l'inflammation et son caractère chronique. Dans le cas de la maladie de Crohn (MC), l'inflammation peut toucher l'ensemble du tube digestif, alors qu'elle se limite au rectum et au côlon dans la rectocolite hémorragique (RCH). Généralement, le diagnostic est posé par un spécialiste ; il s'avère relativement simple et est appuyé par une endoscopie et des biopsies, parfois une IRM de l'intestin. Rappelons qu'1 Européen sur 100 développera une MICI au cours de sa vie, ceux du Nord étant davantage atteints. Elles sont souvent détectées chez des patients jeunes : 28 ans en moyenne pour la MC ; une trentaine d'années pour la RCH, pour laquelle un second pic est observé à la cinquantaine, quelques mois après l'arrêt du tabac. Car si la cigarette aggrave la MC, elle limite paradoxalement les symptômes de la RCH.

« La piste du microbiote intestinal est incontestablement prometteuse »

### Quelle prise en charge proposer aux patients ?

Toute la difficulté de la prise en charge de la MC et de la RCH repose sur l'ajustement du traitement de fond prévenant les dégâts anatomiques dus aux poussées successives de la maladie et à la nécessité de repousser au maximum toute intervention chirurgicale. Quant au

traitement des poussées, il est important d'éviter le recours aux corticoïdes, responsables de trop d'effets secondaires, de morbidité et de mortalité chez nos patients. Un jeu qui s'avère subtil en l'absence de biomarqueur fiable de gravité clinique... Par ailleurs, le patient souffrant de MICI colique doit être surveillé de près pour valider l'absence de dysplasie (donc, à terme, de cancer) et pour éviter toute infection (tuberculose, herpès...) lors de la prescription d'un ou plusieurs immunosuppresseurs (surveillance sérologique et du calendrier vaccinal notamment). Enfin, il faut accompagner le patient dans sa vie quotidienne : études, voyages, sexualité, mariage, désir d'enfant, alimentation... car les MICI s'avèrent très invalidantes pour certains (30 à 50 %).

### Le microbiote, un axe thérapeutique majeur pour aujourd'hui et demain ?

La recherche de nouvelles molécules, la prise en charge des poussées et le développement de stratégies de traitements font l'objet d'une recherche très active autour des MICI. Parmi elles, la piste du microbiote intestinal est incontestablement prometteuse : on commence à comprendre que c'est le microbiote intestinal qui déclenche et pérennise l'inflammation du système digestif. Un dialogue existe entre le microbiote et son hôte à travers de nombreuses actions de symbiose liées à la co-évolution des espèces. Mais il peut arriver que, pour des raisons que l'on ignore encore, ces relations symbiotiques dysfonctionnent. D'où ce profond besoin de recherche pour trouver des modes d'action permettant de moduler le microbiote et de restaurer les fonctions éventuellement défectueuses *via* l'administration de probiotiques, de métabiotiques (métabolites du microbiote) ou la transplantation de microbiote fécal, une manière pragmatique de remplacer un microbiote déséquilibré par un autre jugé sain. ●



Retrouvez-nous  
sur notre site  
[bmi-pro.com](http://bmi-pro.com)





## Maladies inflammatoires chroniques intestinales

La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) sont les deux principales maladies chroniques inflammatoires de l'intestin (MICI). Elles se caractérisent par une inflammation de tout ou partie du tractus digestif et voient leur prévalence mondiale augmenter, surtout dans les pays occidentaux.

Les MICI sont associées à des déséquilibres des populations de micro-organismes intestinaux. D'ordre bactérien (microbiote), mais aussi viral (virome) et fongique (mycobiote), ces dysbioses sont suspectées d'être à la fois la cause et la conséquence de la maladie et la signent parfois de manière spécifique.

L'altération de la barrière intestinale observée chez les patients est un élément majeur qui favorise la translocation bactérienne ainsi que l'inflammation locale et perturbe la réponse immunitaire innée (baisse des défensines dans la maladie de Crohn), exposant l'organisme à des pathogènes.

Au-delà des règles hygiéno-diététiques destinées à limiter l'inflammation intestinale, la modulation du microbiote apparaît comme une piste de prise en charge incontournable à l'avenir. Transplantation fécale ou prise de probiotiques pourraient rétablir les relations symbiotiques hôte/microbiote qui dysfonctionnent en cas de MICI.

**BIOCODEX**   
*Microbiota Institute*

[biocodexmicrobiotainstitute.com/pro](http://biocodexmicrobiotainstitute.com/pro)