

Probiotiques/Prébiotiques et Diarrhées d'origine Infectieuse



DESC DE MALADIES INFECTIEUSES

20 MAI 2011

Dr Rodrigue Desein

Laboratoire de Bactériologie Hygiène CHU-Lille



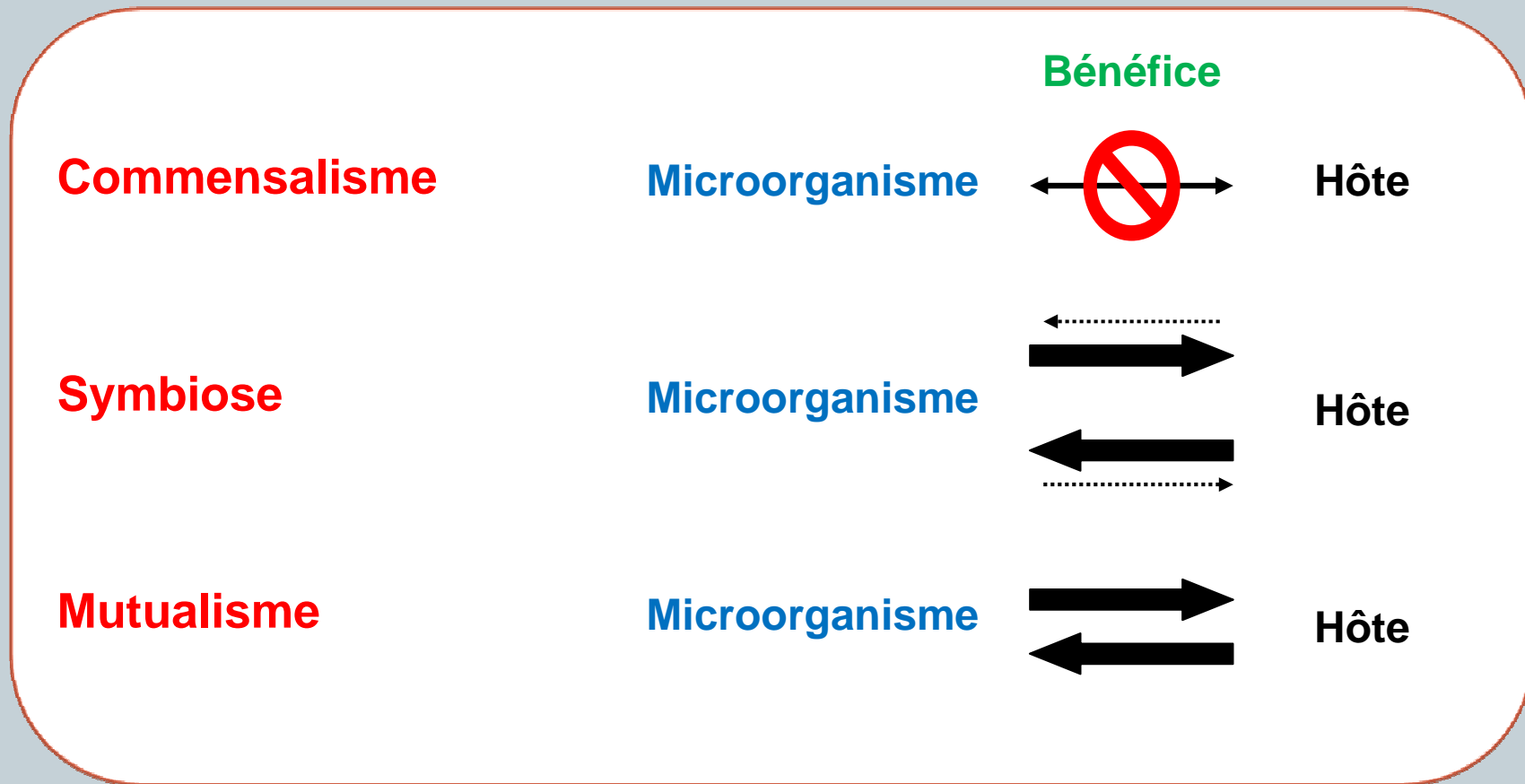
1. Composition et rôle physiologique du microbiote intestinal
2. Conséquences de la diarrhée d'origine infectieuse sur le microbiote et la muqueuse intestinale
3. Définitions des Probiotiques et Prébiotiques
4. Rationnel de l'utilisation des Pro- et Prébiotiques dans la diarrhée d'origine infectieuse
5. Etats des lieux sur leur utilisation

Microbiote intestinal

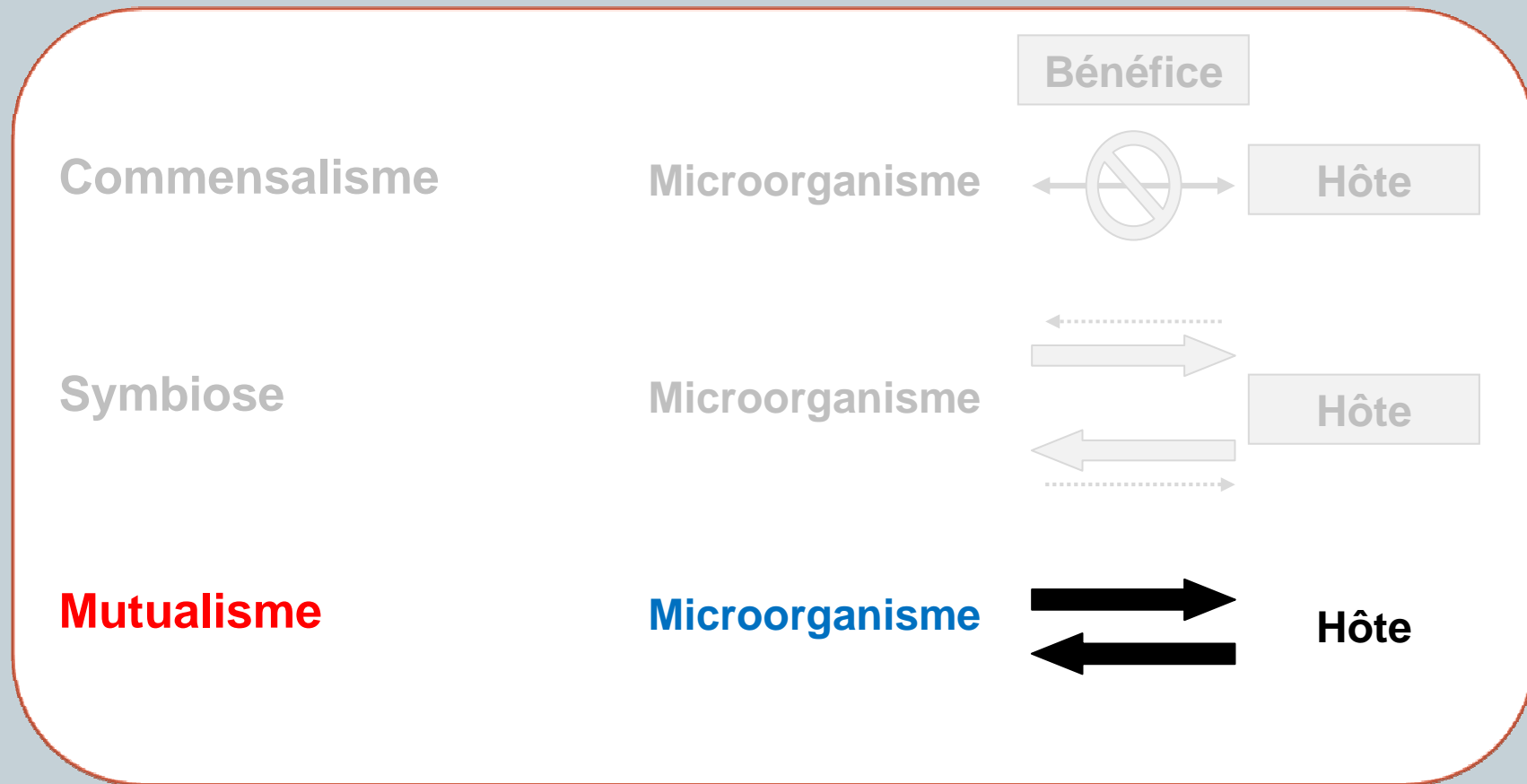


- 1- Ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, parasites)
- 2- qui colonise le corps humain
- 3- qui vive en accord avec l'hôte

Microbiote intestinale



Microbiote intestinale



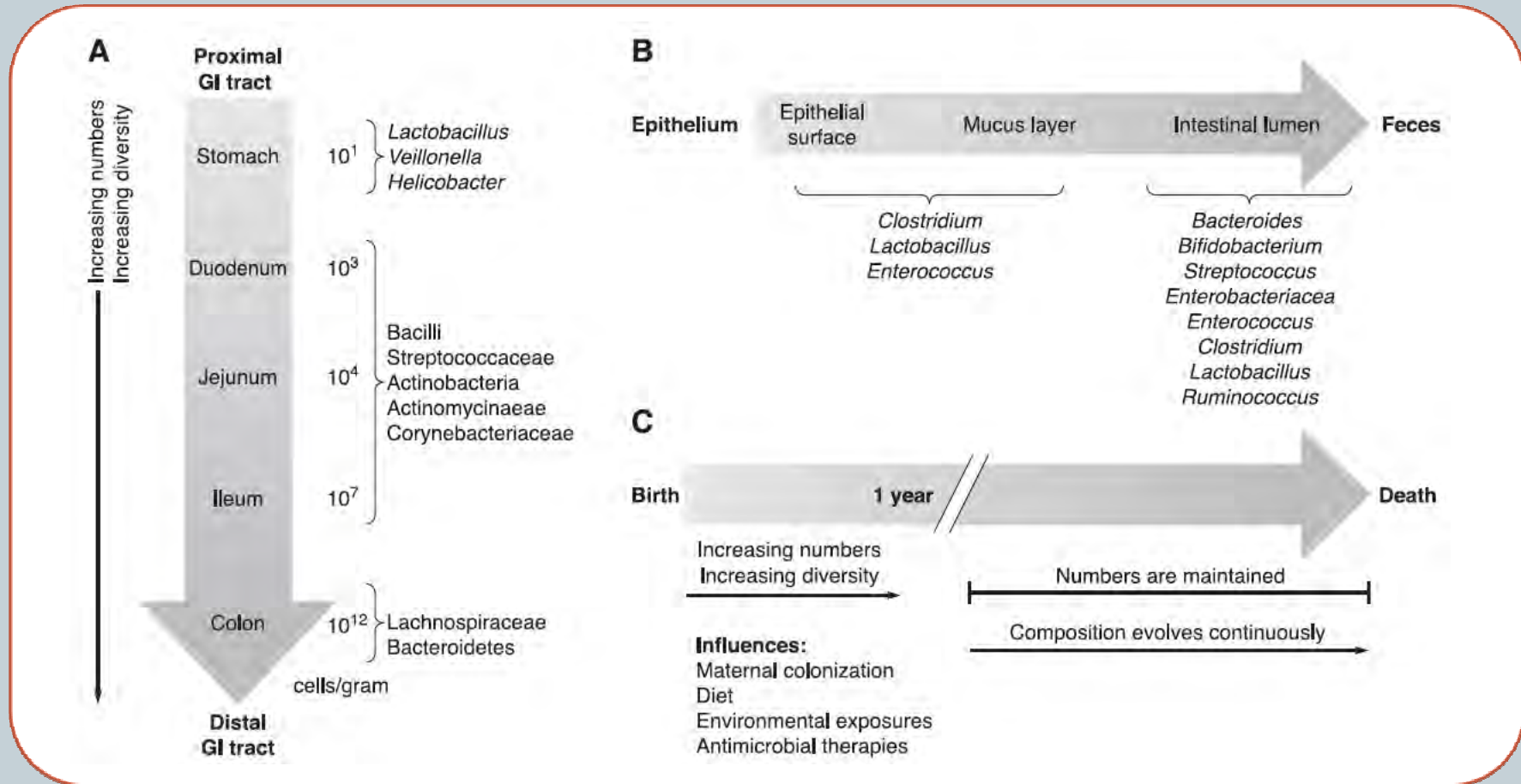
Microbiote intestinal



- 1- Bactéries résidentes $10 \times$ cellules somatiques et germinales
- 2- Nombre de gènes $100 \times$ ceux du génome humain
- 3- Activité métabolique équivalente à celle du foie

Shanahan, 2002
Bocci, 2002

Microbiote intestinal: composition



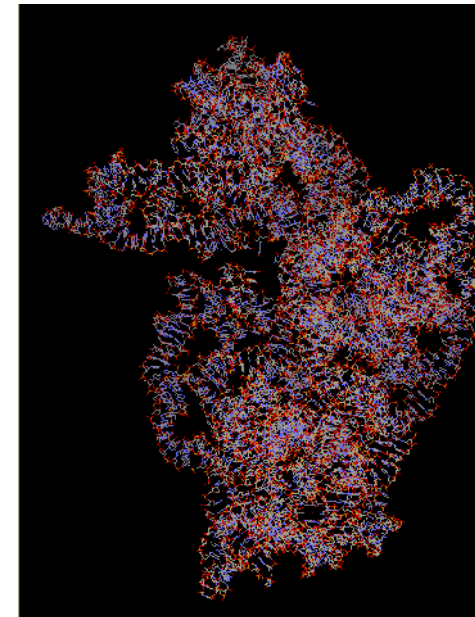
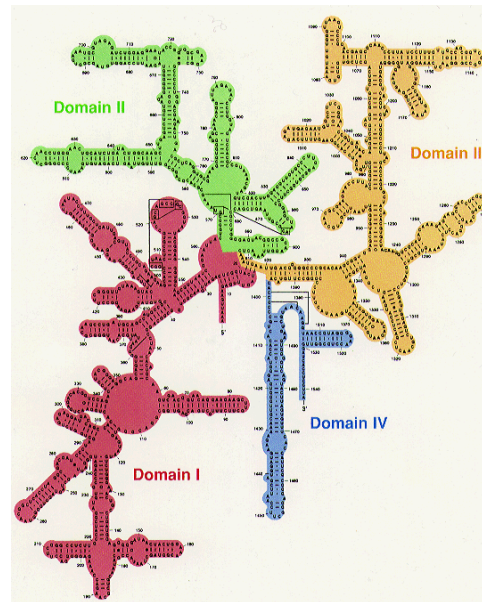
Sekirov, 2010

Microbiote intestinal: composition

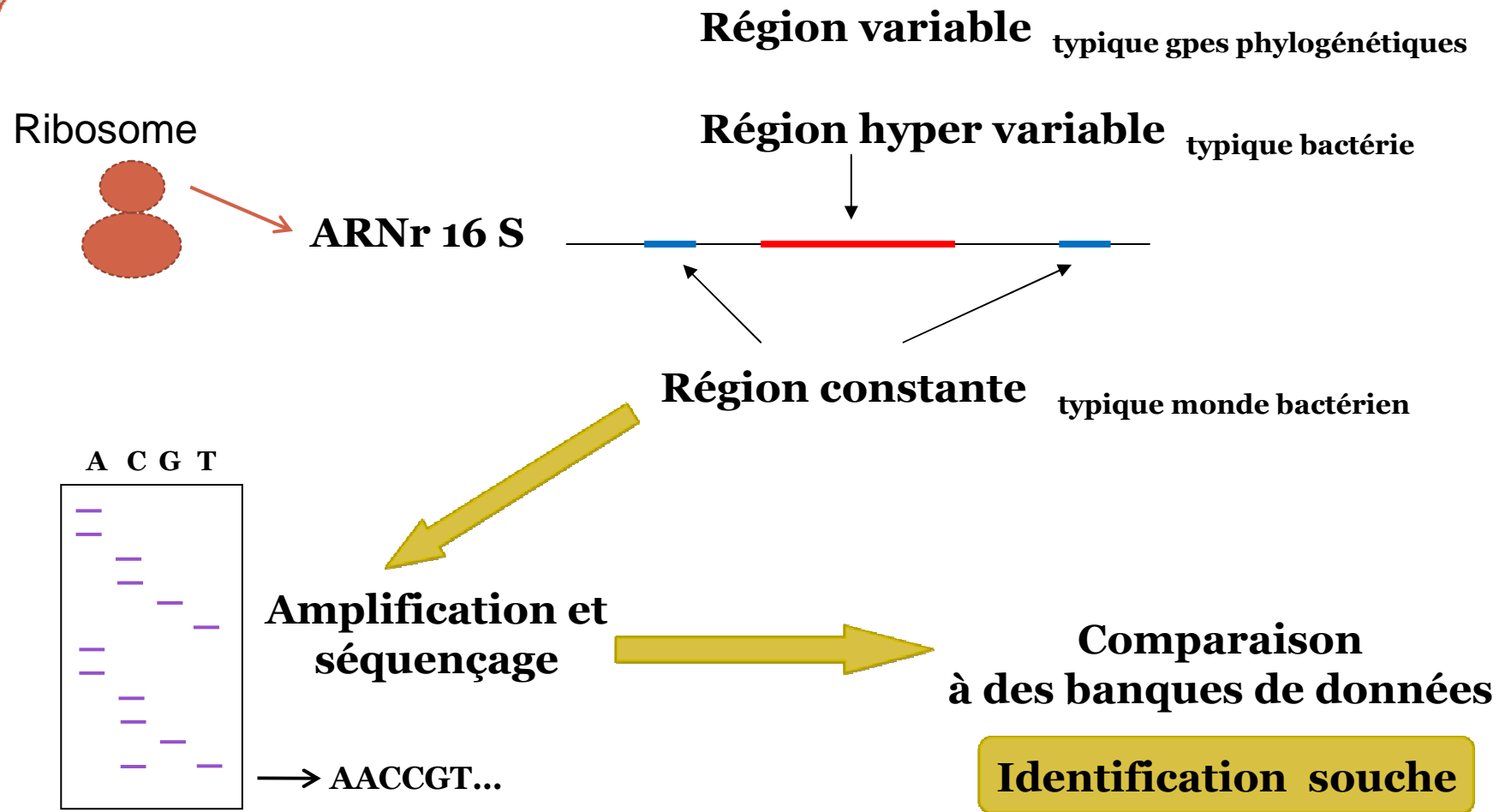


Moins de 20% du microbiote est cultivable

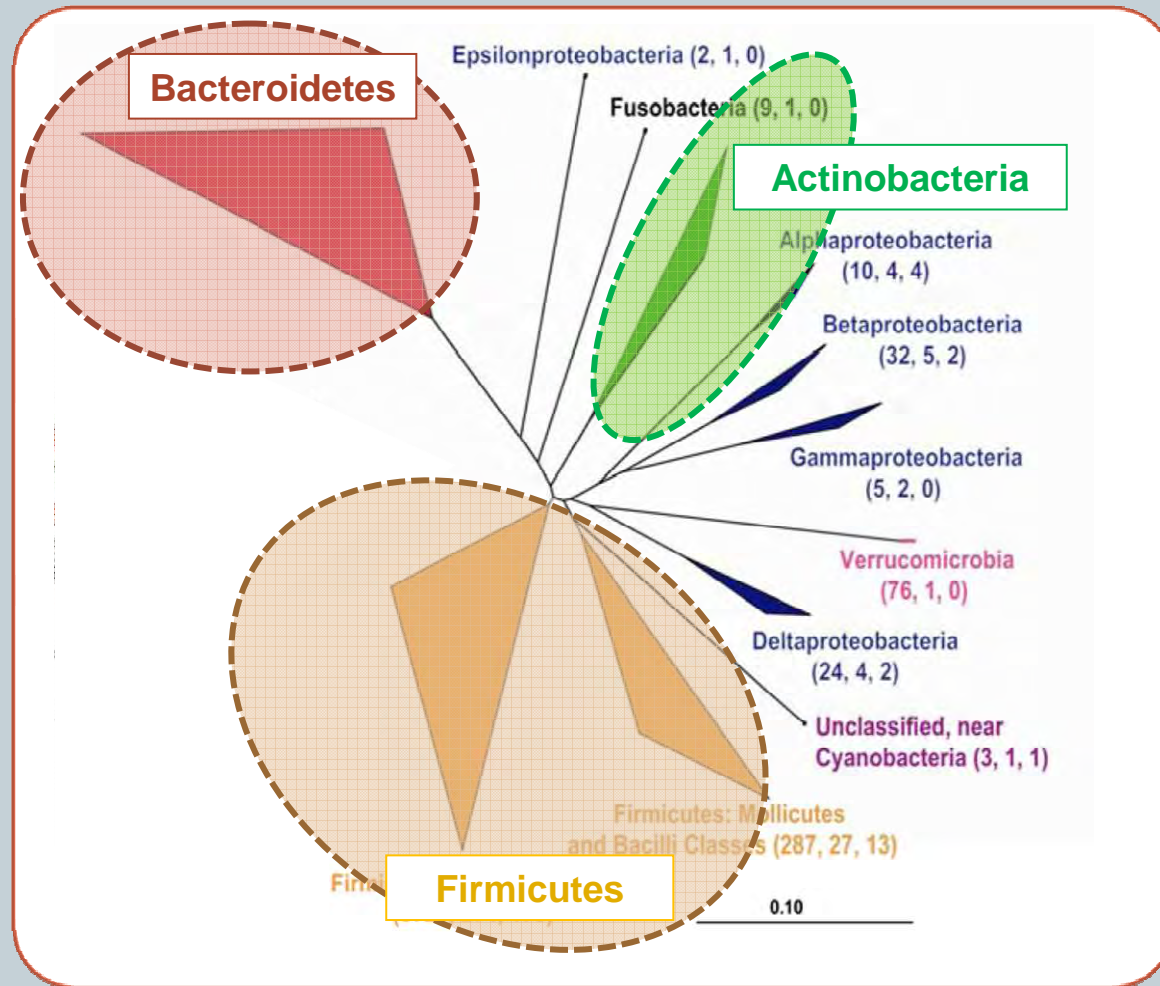
ARNr 16S



Microbiote intestinal: composition



Microbiote intestinal: composition

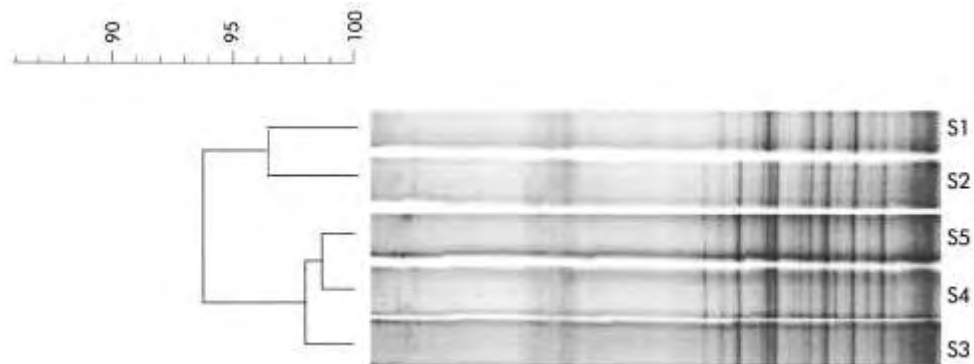


Eckburg, 2005

Microbiote intestinale: composition



% similarité

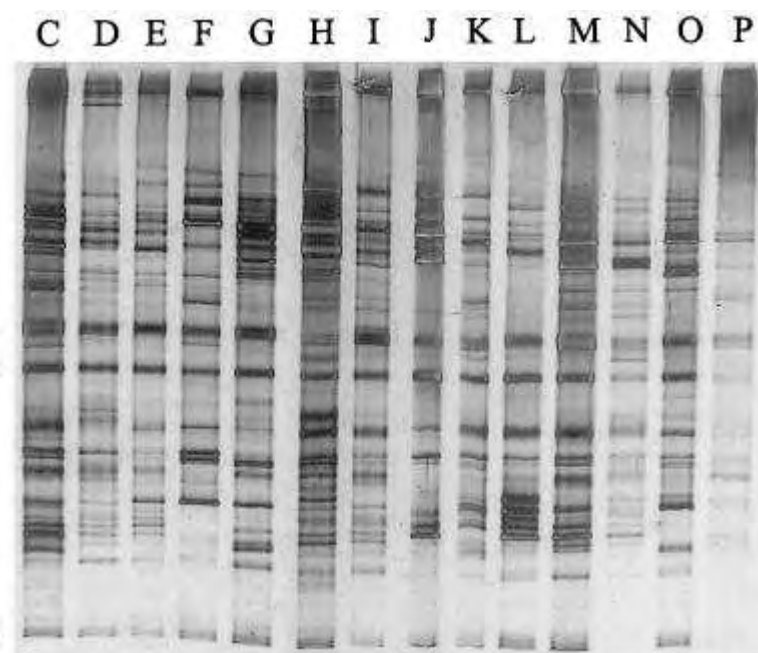


Stabilité intra-individuel du microbiote dominant

Microbiote intestinale: composition



14 sujets sains



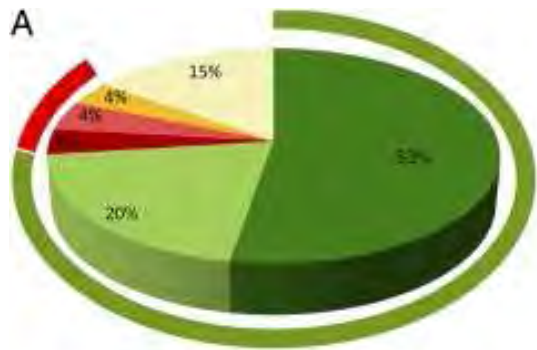
Spécifique de chaque individu

Zoetendal, 1998

Microbiote intestinale: composition



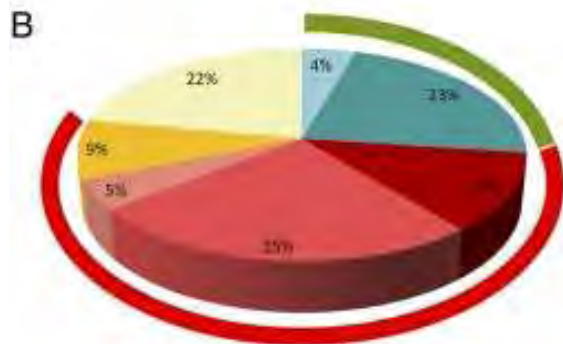
Enfants Burkinabe ruraux



Bacteroidetes

- 1- *Prevotella*
- 2- *Xylanobacter*

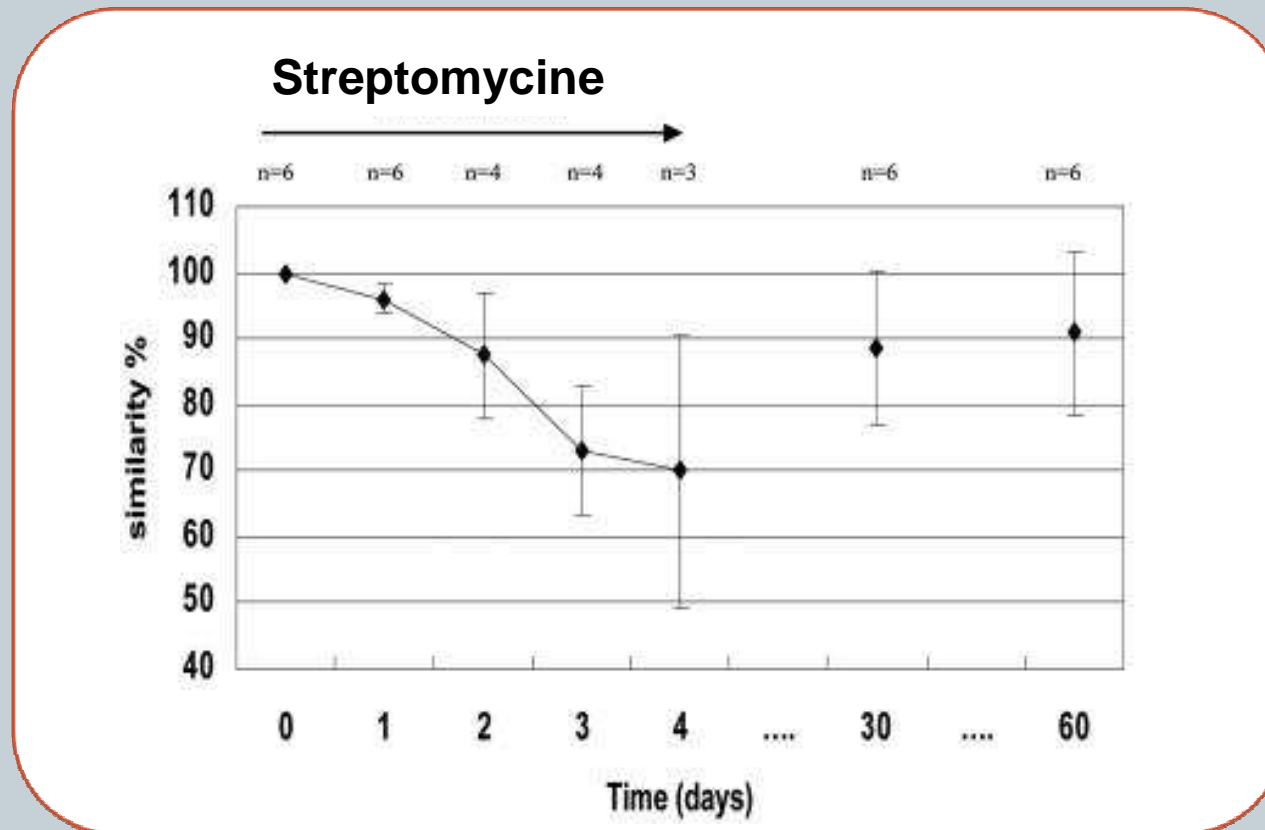
Enfants Européens citadins



Firmicutes

- 1- *Acetivomaculum*
- 2- *Faecalibacterium*
- 3- *Roseburia*
- 4- *Subdoligranulum*

Le microbiote est « résilient »



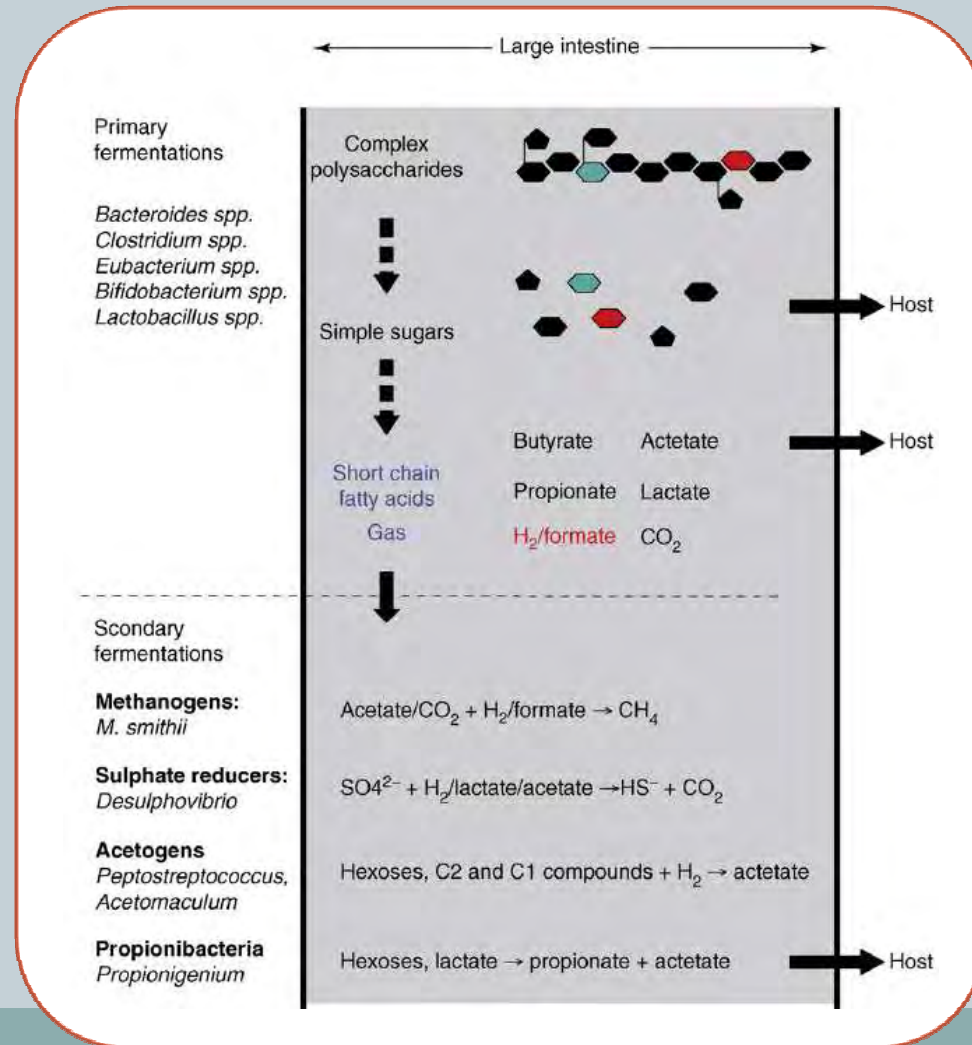
De la Cochetière, 2005

Microbiote et Métabolisme, Nutrition



1. Hydrolyse et fermentation des polysides
2. Hydrolyse du mucus endogène
3. Biosynthèse de vitamines (vitamine K, H, acide folique)
4. Production d'acides gras à chaînes légères
5. Métabolisme des xénobiotiques alimentaires

Microbiote et Métabolisme, Nutrition



Microbiote et Barrière Epithéliale Intestinale



1. Renouvellement / restitution de l'épithélium
2. Renforcement de la barrière épithéliale (jonctions serrées)
3. Développement du tissu sous-épithélial (réseau vasculaire)

Microbiote et Défenses contre les Pathogènes



1. Compétition pour des récepteurs et des nutriments
2. Production de molécules bactéricides (acide lactique, bactériocines) et de bactériophages

Microbiote et Défenses contre les Pathogènes



Participe au développement du système immunitaire

Microbiote

B. fragilis

B. fragilis

Clostridium spp, Lactobacillus spp

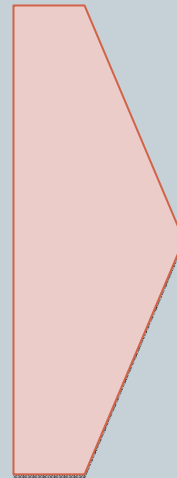
Lactobacillus spp

Segmented filamentous bacteria

Segmented filamentous bacteria

Segmented filamentous bacteria

B. thetaiotaomicron



Organes lymphoïdes digestifs

Lc T CD4+

Th1/Th2 cytokine

Treg

NK

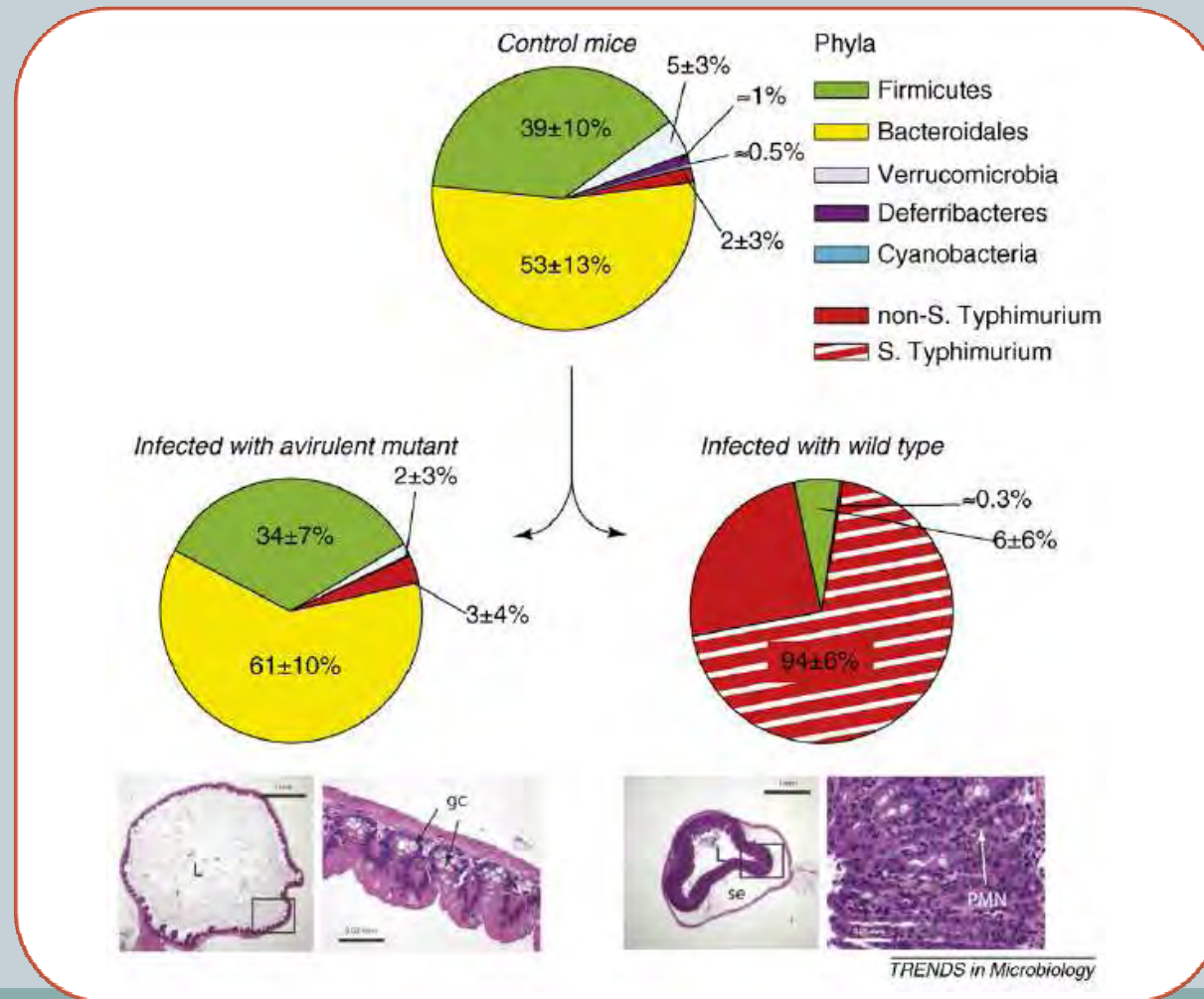
Th17

IgA

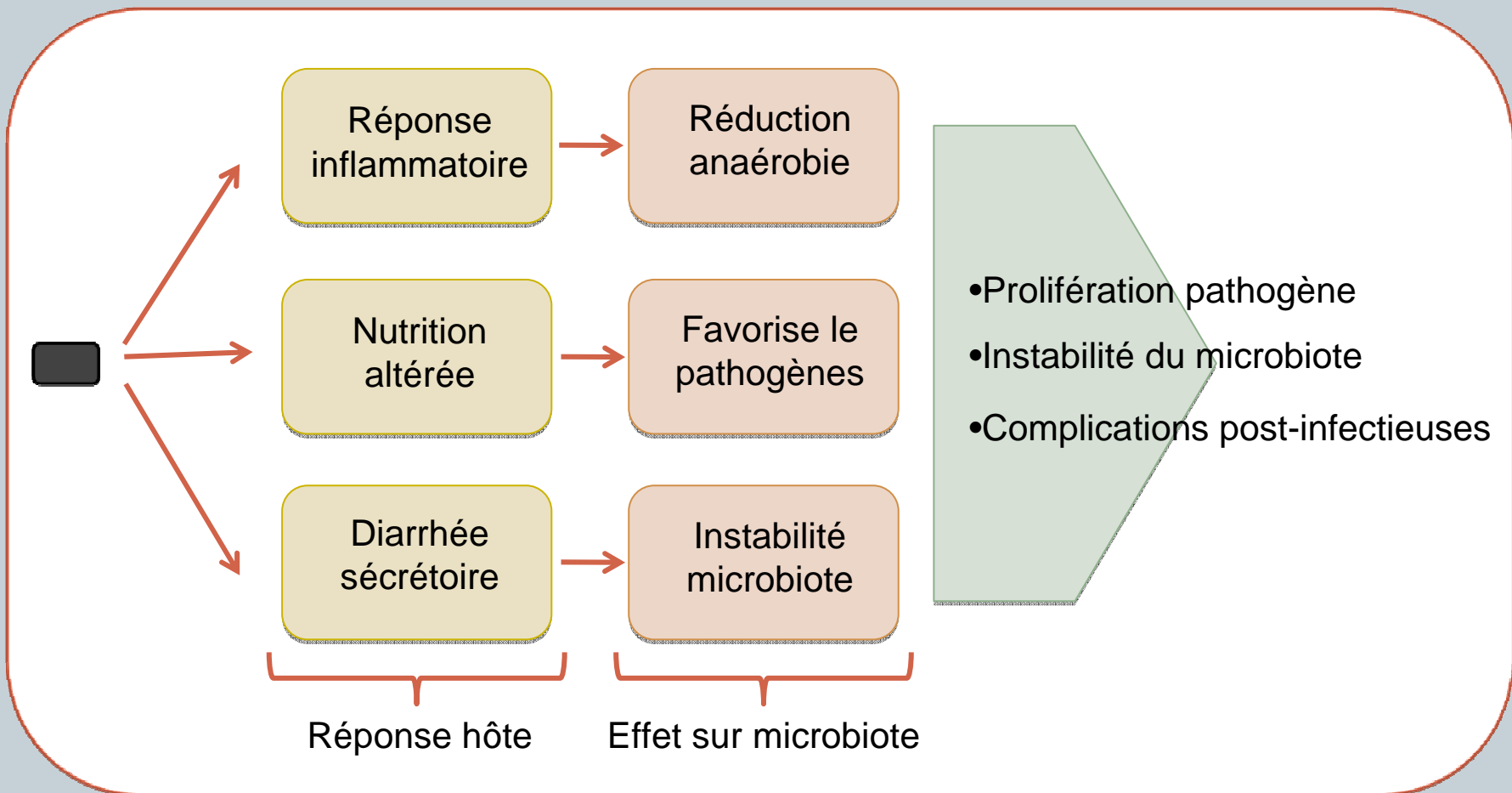
CMH II

Peptides antimicrobiens

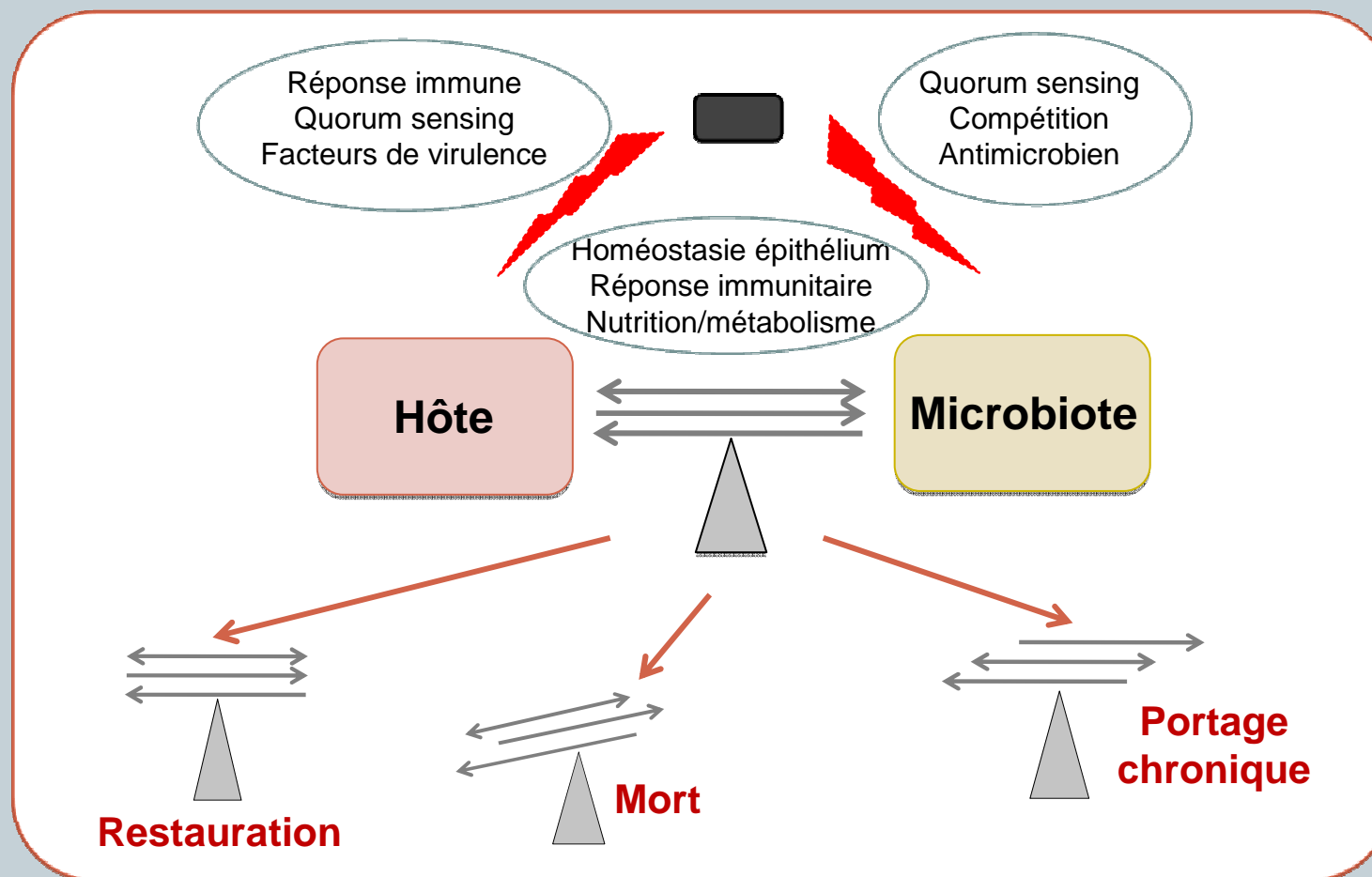
Effets des entéropathogènes sur l'hôte



Effets des entéropathogènes sur l'hôte



Modes de sortie de l'infection entérique



Les Probiotiques



Terme introduit en 1953 par Werner Kollath.

Par **opposition aux antibiotiques**

Ce sont des facteurs **microbiens** qui stimulent la **croissance** d'autres microorganismes.

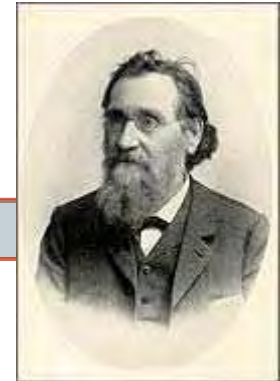
La nécessité du caractère **vivant** des souches est ajouté à la définition par Roy Fuller en 1989.

Les Probiotiques



Le concept introduit par Metchnikoff en 1908.

Prix Nobel de Médecine pour son travail sur les phagocytes.



Vieillessement = microbes (comme les *Clostridia*) en putréfaction (phénols, indoles et ammoniac) = « **auto-intoxication** ».

Il propose que de consommer du **lait tourné** connu pour être le siège d'une prolifération de bactérie (dénommée ensuite *Bulgarian Bacillus*) va par formation d'acide lactique et diminution du pH supprimer le développement de bactérie protéolytique néfaste.

Pour preuve la longévité des Bulgares à l'époque...

Les Probiotiques



Alfred Nissle

Isolement en 1917 d'une souche de *E. coli* à partir de selles d'un soldat qui, lors d'une épidémie de Shigellose, n'a pas développé d'entérocolite.



Utilisation de sa souche avec succès dans des cas de Salmonellose et Shigellose [Nissle 1959].



Les Probiotiques



La **F**ood and **A**griculture **O**rganization et l'**O**rganisation **M**ondiale de la **S**anté (OMS):

« Probiotiques » : micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte.

Les Prébiotiques



Additifs ou ingrédients alimentaires non digestibles qui affectent de façon bénéfique l'hôte en stimulant sélectivement la croissance ou l'activité de certaines bactéries du côlon.

Grajek, 2005

Lactulose, inuline, psyllium et autres oligosaccharides
(oignons, ail, asperge, tomate...)

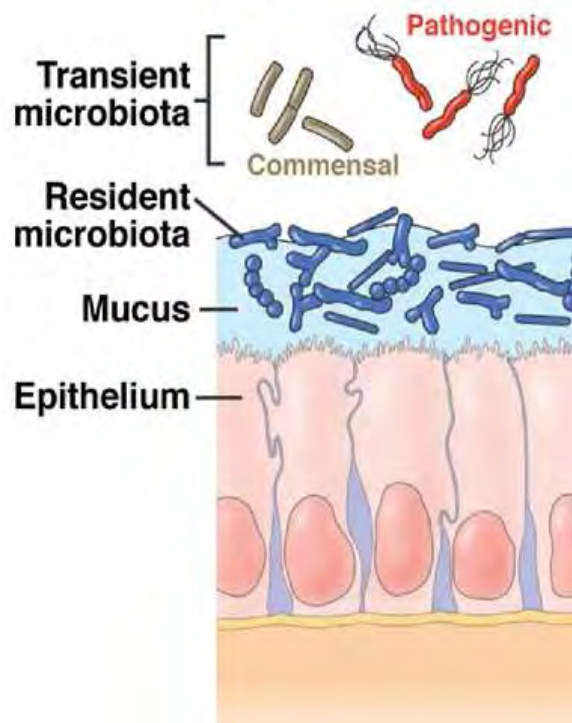
Quelques formulations usuelles



| Probiotiques isolés | Association de Probiotiques |
|---|---|
| <i>E. coli</i> 1917 Nissle | VSL #3: <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> |
| <i>Lactobacillus salivarius</i> UCC4331 | |
| <i>Lactobacillus reuteri</i> | |
| <i>Lactobacillus casei</i> | |
| <i>Lactobacillus plantarus</i> 299v | |
| <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG | |
| <i>Bifidobacterium animalis</i> DN-173010 | |
| <i>Bifidobacterium longum</i> | Lacteol fort: <i>L.acidophilus</i> , lactose monohydrate, lactose anhydrique (Symbiotique) |
| <i>Saccharomyces boulardii</i> | |

Mode d'action des Probiotiques

1 Antagonism



Lactobacillus salivarius

produit bactériocine active contre *L. monocytogenes*

***Lactobacillus acidophilus* LA-5**

inhibe les gènes d'adhérence de *E. coli* O157:H7

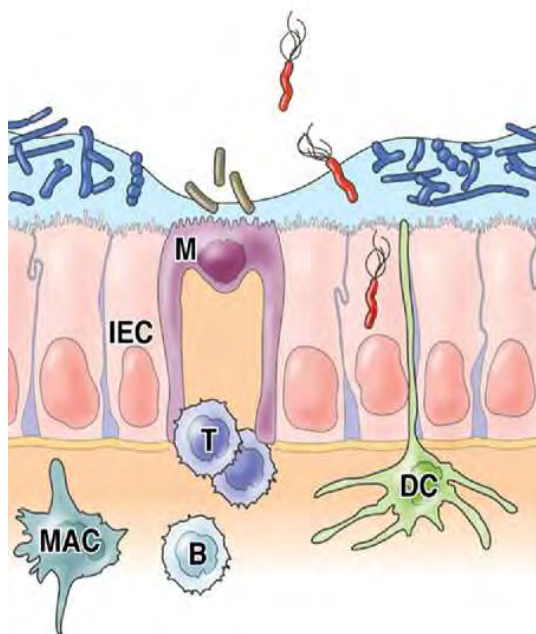
Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii

hydrolyse la toxine A de *C. difficile*

hydrolyse le récepteur de toxA sur la bordure en brosse

Mode d'action des Probiotiques

2 Immunomodulation



Lactobacillus reuteri

supprime la production de tnf chez des macrophages préalablement stimulés par du LPS

***Lactobacillus acidophilus* NCFM**

Module la fonction des cellules dendritiques et des lymphocytes T

***L. rhamnosus* GG**

Inhibe l'apoptose des cellules épithéliales intestinales

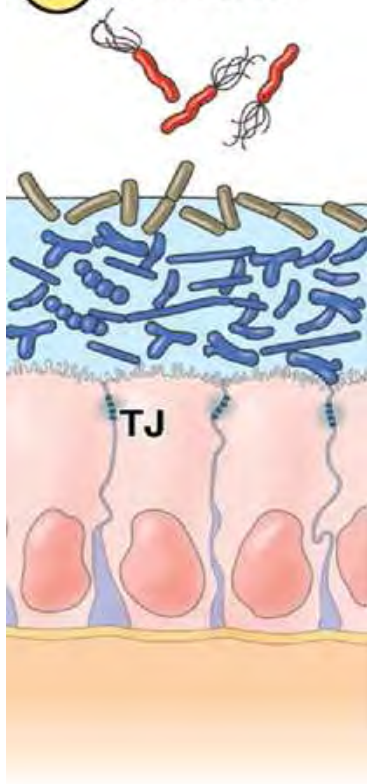
Bifidobacterium infantis

atténue l'inflammation d'une colite chimique

Mode d'action des Probiotiques



3 Exclusion



VSL #3

Augmente la couche de mucine
Promeut la différenciation des cellules épithéliales
Renforce l'effet barrière de l'épithélium intestinal

***E. coli* Nissle 1917**

Augmente la synthèse de défensine intestinale

Plusieurs probiotiques

Favorisent la synthèse d'IgA intestinaux

Lactobacilli

Diminue les douleurs intestinales par action sur les récepteurs opioïde et canabinoïde

Mode d'action des Probiotiques



- Favorise la croissance bactérienne
- Surtout décrit avec les Bifidobactéries
- Mécanismes?

Epidémiologie des diarrhées d'origine infectieuse dans le monde



- Cause majeure de mortalité infantile (<5ans)
- 2,5 billions cas/an avec 15% de mort
- Retentissement sur la nutrition, croissance et immunité
- 53% des morts infantiles sont liées à une malnutrition

Pourquoi les pro- ou prébiotiques pour traiter ces diarrhées



- **Antibiothérapie**

- Coût
- Perturbation microbienne/exacerbation de diarrhée toxigène
- Résistance aux antibiotiques

- **Vaccination**

- Coût
- Pas de protection croisée
- Moins efficace dans les zones où formes sévères élevées

- **Zinc et Solutés de réhydratation**

- Demande un développement des structures économiques

Synergie des différentes approches

Pourquoi les pro- ou prébiotiques pour traiter ces diarrhées



- **Antibiothérapie**
- **Vaccination**
- **Zinc et Solutés de réhydratation**
- **Pro- et/ou prébiotiques**
 - **Coût faible**
 - **Matériel énorme**
 - **Manque d'évaluation**

Place de chacune des options reste à établir

Critères d'utilisation des probiotiques



1. Organisme identifié : genre, espèce et souche
2. Sain à consommer:
 - Non porteur de gène de résistance aux ATB
 - Non dégradé par la muqueuse intestinal ou conjugué avec les sels biliaires
3. Doit survivre durant le transit (acide et bile résistant)
4. Doit adhérer à la surface muqueuse et coloniser l'intestin même brièvement
5. Effets bénéfiques documentés
 - Pd θ de substance ATB ou antagonise les pathogènes
 - Etude de Phase 2 concluante
6. Bonne conservation

Essai clinique contrôlé dans la diarrhée d'origine infectieuse



4 méta-analyses (études randomisées en double aveugle contre placebo)

| | | |
|-------------|------|------------------------------|
| Szajewska H | 2001 | J Pediatr Gastroenterol Nutr |
| Van Niel CW | 2002 | Pediatrics |
| Huang JS | 2002 | Dig Dis Sci |
| Allen SJ | 2004 | Cochrane Database Syst Rev |

Essai clinique contrôlé dans la diarrhée d'origine infectieuse



4 méta-analyses (études randomisées en double aveugle contre placebo)

- **Bénéfice clinique**
- **Pour certaines souches de probiotiques**
- **Dans le cadre des diarrhées aqueuses**
- **Surtout celles à rotavirus**
- **Chez le nourrisson et le jeune enfant**

Essai clinique contrôlé dans la diarrhée d'origine infectieuse



4 méta-analyses (études randomisées en double aveugle contre placebo)

- **1 jour de réduction de diarrhée**
- **Réduction est souche dépendante**
- **Dose dépendance meilleur si $> 10^{10}$ - 10^{11} cfu/j**
- **Sans effet pour les diarrhées invasives**
- **Effet +++ si ttt précoce et dans pays développé**

Essai clinique contrôlé dans la diarrhée d'origine infectieuse



| Lieu | Population | Nb | Traitement | Résultats |
|--------------------------------|---|-----|---|--|
| Inde Hôpital pédiatrique | Age:1.2 Selles liq \geq 3 PNN<10 Pas mucus Pas mucus Copro nég | 646 | <i>L. rhamnosus</i> GG 6.10 ⁷ bact/100mL de SRO vs SRO 2X/J pdt 7j ou jusqu'à arrêt selles liq | Pas d'effets Durée/fréq diarrhée Durée/fréq vomissements Durée hospit |

Basu, 2007

Essai clinique contrôlé dans la diarrhée d'origine infectieuse



| Lieu | Population | Nb | Traitement | Résultats |
|--------------------------------|---|-----|---|--|
| Inde Hôpital pédiatrique | Age:1.2 Selles liq \geq 3 PNN<10 Pas mucus Pas mucus Copro nég | 646 | <i>L. rhamnosus</i> GG 6.10 ⁷ bact/100mL de SRO vs SRO 2X/J pdt 7j ou jusqu'à arrêt selles liq | Pas d'effets Durée/fréq diarrhée Durée/fréq vomissements Durée hospit |

Basu, 2007

| Lieu | Population | Nb | Traitement | Résultats |
|--------------------------------|---|-----|---|--|
| Inde Hôpital pédiatrique | Age:1.2 Selles liq \geq 3 PNN<10 Pas mucus Pas mucus Copro nég | 559 | <i>L. rhamnosus</i> GG 10 ¹⁰⁻¹² bact/100mL de SRO vs SRO 2X/J pdt 7j ou jusqu'à arrêt selles liq | Réduction diarrhée (2j) Réduction IV (2j) Réduction hospit (3j) Vomissements rien 2 doses pas \neq |

Basu, 2009

Essai clinique contrôlé dans la diarrhée d'origine infectieuse



Recommandations européennes

- **European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition**
- **European Society for Paediatric Infectious Diseases Expert work groups**

Efficacité clinique de *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii* à dose appropriée à la population et à la souche

Peut-être adjoint à la réhydratation dans le cadre des gastro-entérites aiguës

Essai clinique contrôlé dans la prévention des diarrhées du voyageur



Affection commune du voyageur (<50%)

Six articles montrent une efficacité des probiotiques

Deux essais randomisés contre placebo concluent que
L. rhamnosus GG à $2 \cdot 10^9$ CFU/j pdt 1 à 2s prévient DV

| | | | | |
|---------|------|--------------|-------|--------------------------|
| Oksanen | 1990 | Ann Med | N=820 | ↓ de 11,8% des diarrhées |
| Hilton | 1997 | J Travel Med | N=245 | ↓ de 7,4% /j à 3,9% /j |

Essai clinique contrôlé dans la prévention des diarrhées du voyageur



Limites

Type de souches probiotiques

Doses et durée

Destination des voyageurs

Pas d'évaluation de la compliance

Pas de coproculture

Essai clinique contrôlé pour prévenir la diarrhée post-antibiotique



| | | | |
|--------|-----------|------|------------------------|
| Adulte | D'Souza | 2002 | BMJ |
| | Cremonini | 2002 | Aliment Pharmacol Ther |
| | Szajewska | 2005 | Aliment Pharmacol Ther |
| | Hawrelak | 2005 | Digestion |

| | | | |
|--------|-----------|------|-----------------------------|
| Enfant | Szajewska | 2006 | J Pediatr |
| | Johnston | 2006 | CMAJ |
| | Johnston | 2007 | Cochrane Database Syst Rev. |

Essai clinique contrôlé pour prévenir la diarrhée post-antibiotique



| | | | |
|--------|-----------|------|------------------------|
| Adulte | D'Souza | 2002 | BMJ |
| | Cremonini | 2002 | Aliment Pharmacol Ther |
| | Szajewska | 2005 | Aliment Pharmacol Ther |
| | Hawrelak | 2005 | Digestion |

| | | | |
|--------|-----------|------|-----------------------------|
| Enfant | Szajewska | 2006 | J Pediatr |
| | Johnston | 2006 | CMAJ |
| | Johnston | 2007 | Cochrane Database Syst Rev. |

- ⇒ Efficacité modérée des probiotiques à prévenir la diarrhée post-ATB
- *S. boulardii* ou *L. rhamnosus* GG chez l'enfant
 - *L. casei* DN 114 001 chez la personne âgée
 - Pb dans la définition de la diarrhée et de la gravité clinique

Essai clinique contrôlé dans la colite à *Clostridium difficile*



| | | | |
|-----------|------|--------------------|---------------|
| Lewis | 2007 | Am J Gastroenterol | Pour |
| Dendukuri | 2005 | CMAJ | Contre |

Difficulté à discerner prévention et traitement au moment de la colite

Perspectives



- Tri à faire parmi les souches qualifiées de probiotique
- Formulation pharmacologique (microencapsulation)
- Evaluation identique à un vrai médicament

Perspectives



- *L. rhamnosus* ⇒ augmentation réponse Ac chez les enfants avec une GEI à rotavirus

Kaila M 1992 Ped Res

- *Bifidobacterium longum* + *L. rhamnosus* (6 mois de vie) ⇒ à une augmentation réponse Ac chez les enfants vaccinés contre l'hépatite B

Soh SE 2010 Vaccine

Perspectives



- *L. paracasei* (4 à 13 mois) ⇒ augmentation du titre d'Ac contre *Haemophilus influenzae* B, la toxine diphtérique et tétanique chez les enfants

West CE 2008 Ped Allergy Immunol

- *Bifidobacterium lactis* ou *L. rhamnosus* durant la grossesse est associée à une augmentation du taux d'IgA dans le lait maternel

Prescott SL 2008 Clin Exp Allergy