Le Microbiote intestinal chez les patients ayant un SII

Forum du CREGG Samedi 9 Décembre 2017

Pauline JOUET

Service de Gastroentérologie

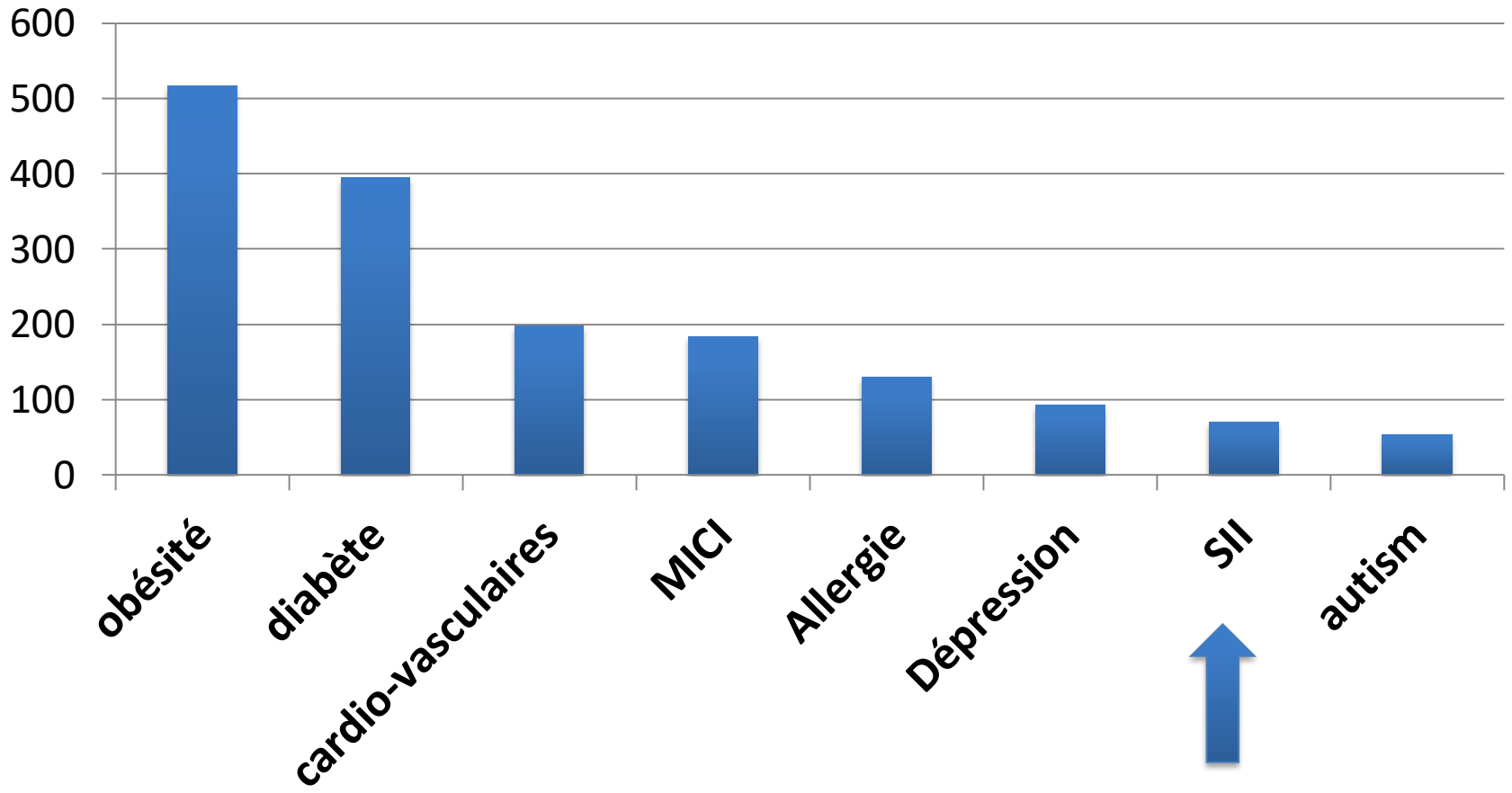
AP-HP, Hôpital Ambroise Paré

Boulogne-Billancourt

INSERM U-987

La flore intestinale

- En 2017: près de 4000 publications concernant le "gut microbiota"



SII et microbiote: une histoire ancienne..

- **SII post gastroentérite infectieuse (risque x4)**
  Klem F. *Gastroenterology* 2017

- **Exacerbation des symptômes après prise d'antibiotiques**
  Maxwell Am J Gastroenterol 2002

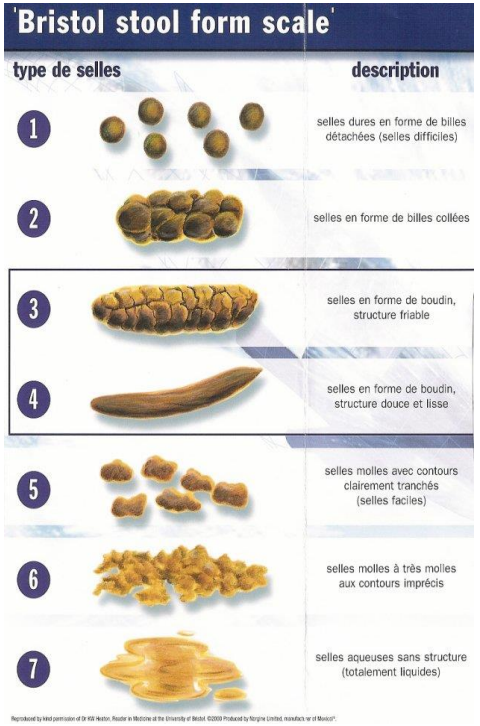
- **Pullulation bactérienne du grêle**
  prévalence de 4 à 78%!!
  Pimentel Am J Gastro 2000
  Ghoshal Gut Liver 2017

Quelles sont les questions?

- *En quoi le microbiote est-il différent en cas de SII ?*
- *Quel est le rôle de la dysbiose dans la physio-pathologie du SII?*
- *Quelles conséquences thérapeutiques ?*

SII et microbiote: pas si simple à étudier…

- **Pas un mais des SII:**
  - Troubles du transit
  - Sévérité
  - Post-infectieux
  - Post-stress
  - Alimentation, médicaments, autres…



- **Pas une mais des flores:**
  - Flore fécale
  - Flore adhérente à la muqueuse colique +++
  - Flore dans l'intestin grêle

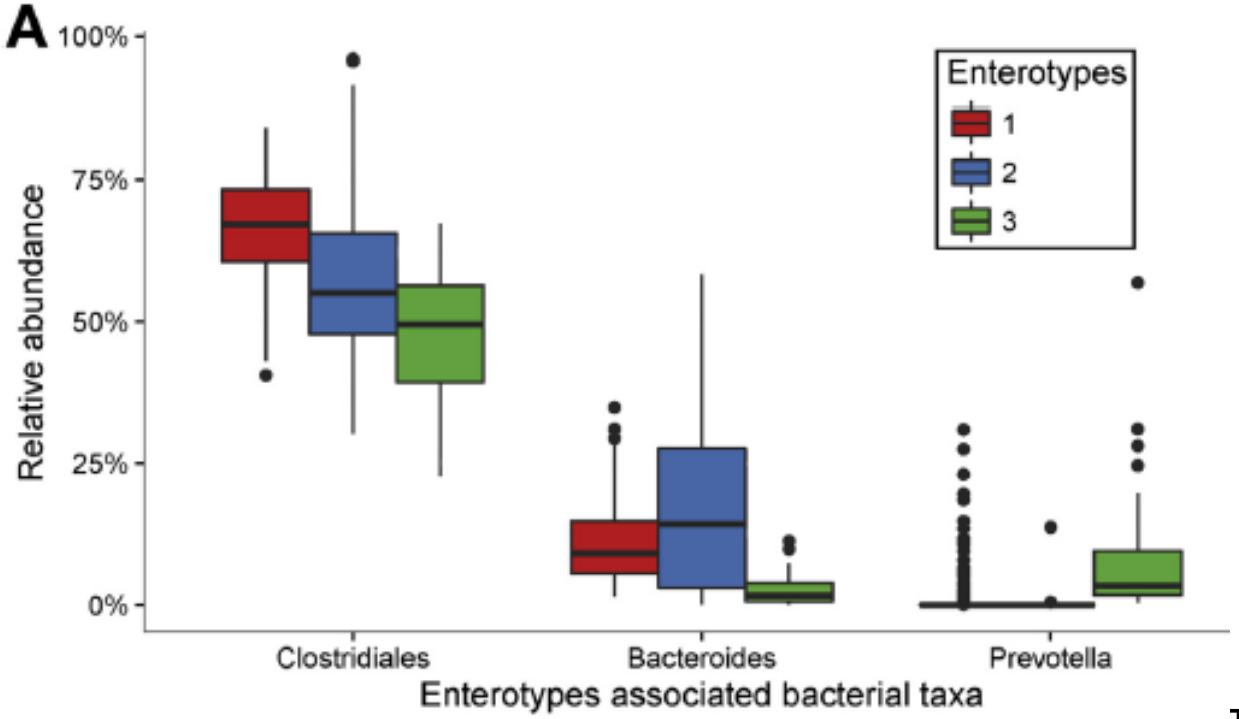
SII et microbiote: pas si simple à étudier…

- **Pas une mais des techniques pour analyser la flore:**
  - **Approches moléculaires (sans culture):**
    - **Quelles bactéries (ARN16S)?**
    - **Quels gènes (métagénomic)?**
    - **Quelle fonction ? (meta-transcriptomique, -protéomiques, -bonomiques, -bolomiques)**
  - **Culture (diversité microbienne, approche fonctionnelle) Mais 70% des bactéries non cultivables par méthodes classiques**

- **Nombre « important » de patients nécessaires €€€**

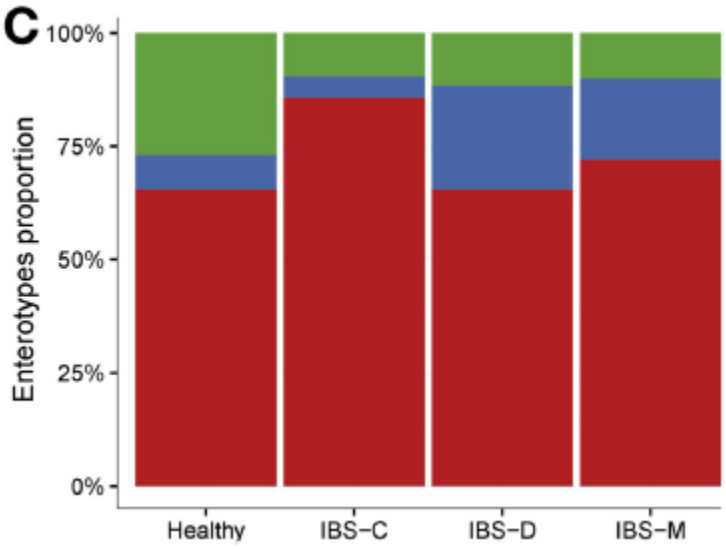
Le microbiote du SII en 2017

- **Cohorte exploratoire:**
  110 SII vs 39 sujets sains
- **Cohorte de validation: 29 SII vs 17 sujets sains**
- **Analyse (ARN 16S): selles et biopsies de muqueuse colique**
- **PCR bactéries produisant du CH4 (selles)**
  + test respiratoire H2 + CH4 le matin à jeun

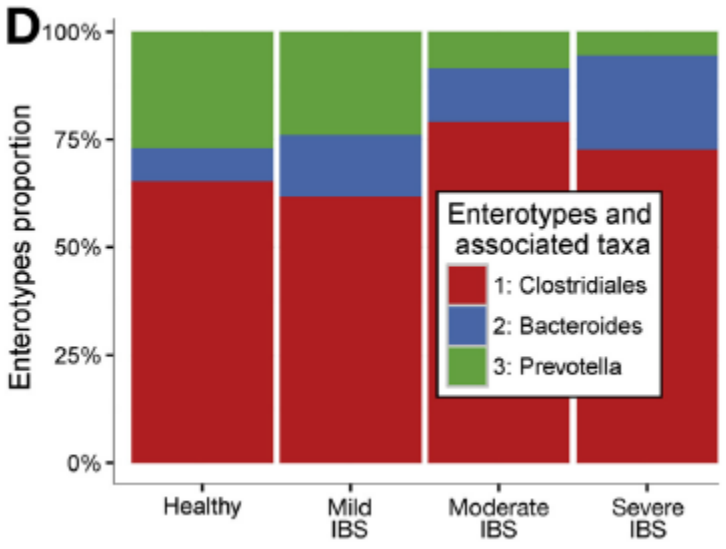


Tap, Gastroenterology 2017

Répartition des entérotypes et SII



Influence du transit

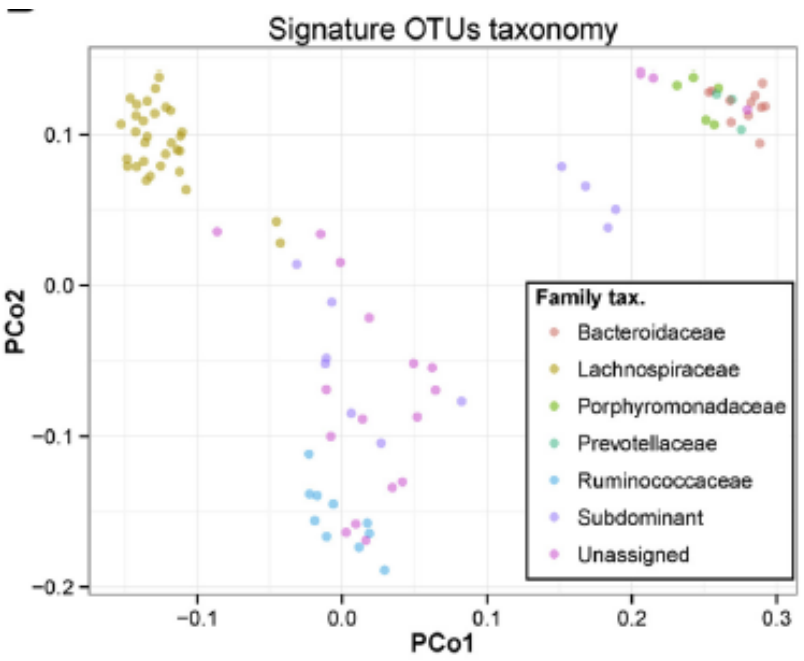


Influence de la sévérité

Sujets sains: plus souvent Prevotella
SII: plus souvent Bacteroides

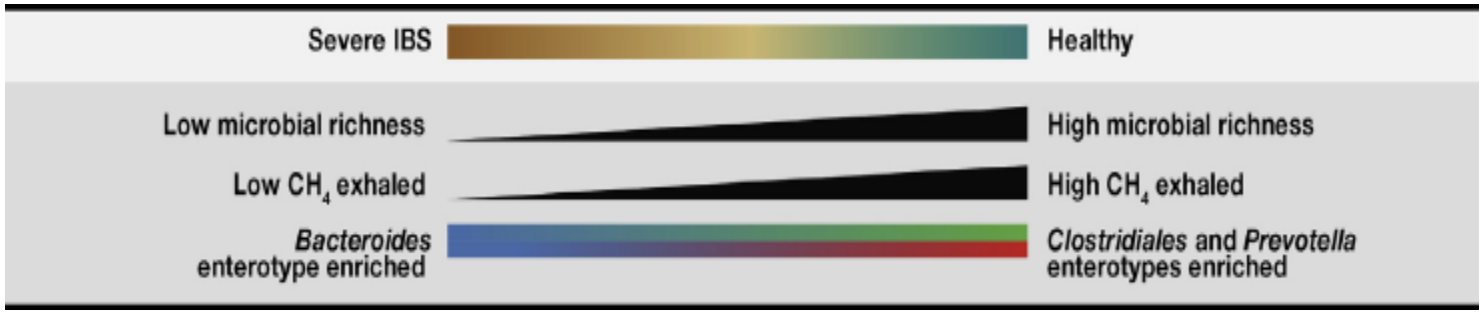
Tap, Gastroenterology 2017

Une signature microbienne associée avec la sévérité du SII



Sévérité du SII associée

- positivement à une signature microbienne
- À une moindre diversité microbienne,
- À une moindre production de méthane,
- À une flore moins riche en Clostridia/Prevotella
- Indépendant de l'alimentation/médicaments



Tap, Gastroenterology 2017

Microbiote et fonctions métaboliques

- Approche fonctionnelle

Log_{10} N/g faeces	Healthy subjects (n = 12)	C-IBS subjects (n = 14)	P
Total strict anaerobes	11.3 ± 0.3	11.4 ± 0.4	N.S.
Total facultative anaerobes	8.5 ± 0.9	8.6 ± 0.8	N.S.
Lactic acid producing bacteria			
Bifidobacteria	7.8 ± 0.5	6.8 ± 0.7	<0.0001
Lactobacilli	6.9 ± 0.7	5.5 ± 0.9	0.0007
Lactate utilising bacteria			
Lactate-utilising bacteria	9.3 ± 0.4	7.9 ± 1.2	0.0046
Suphate-reducing bacteria	5.9 ± 0.4	8.4 ± 0.3	0.0002

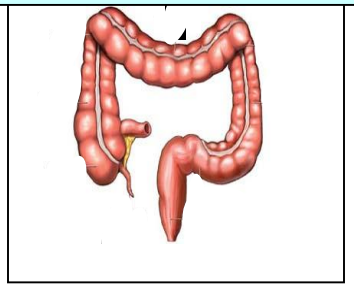
- Capacité de fermentation in vitro de la flore fécale

	Healthy (n = 4)	C- IBS (n = 8)	P
Sulphides (µg/mL)	493 ± 160	1150 ± 120	<0.0001
Hydrogen (µmol/mL)	0.3 ± 0.3	1.4 ± 0.6	0.0087
Methane (µmol/mL)	5.5 (n = 2)	0.8 ± 0.8 (n = 3)	
Total SCFA (mM)	71.4 ± 12.1	60.7 ± 12.8	N.S.
Acetate(mM)	46.1 ± 6.5	41.4 ± 9.8	N.S.
Propionate (mM)	13.1 ± 4.4	9.7 ± 2.1	N.S.
Butyrate(mM)	12.3 ± 1.7	9.6 ± 1.9	0.0377
Lactate (mM)	1.1 ± 0.5	1.2 ± 0.7	N.S.

Chassard C Aliment Pharmacol Ther 2012

Physiopathologie du SII

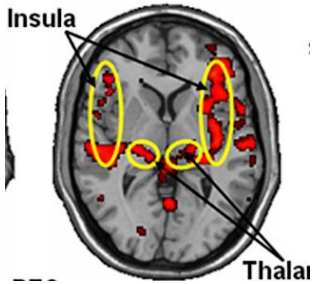
Mécanismes Périphériques



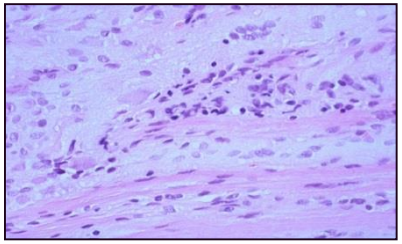
Mécanismes Centraux

Facteurs psycho-sociaux
stress, dépression, anxiété
abus sexuels

Anomalie dans le contrôle de la douleur

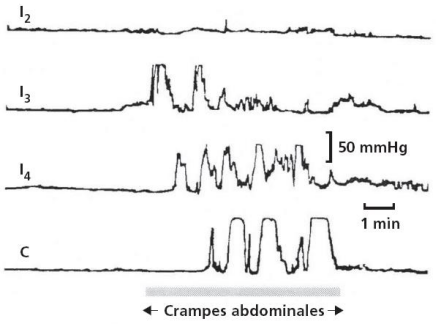


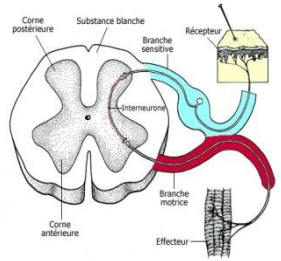
Micro-inflammation
Perméabilité intestinale



SII

Trouble de la motricité





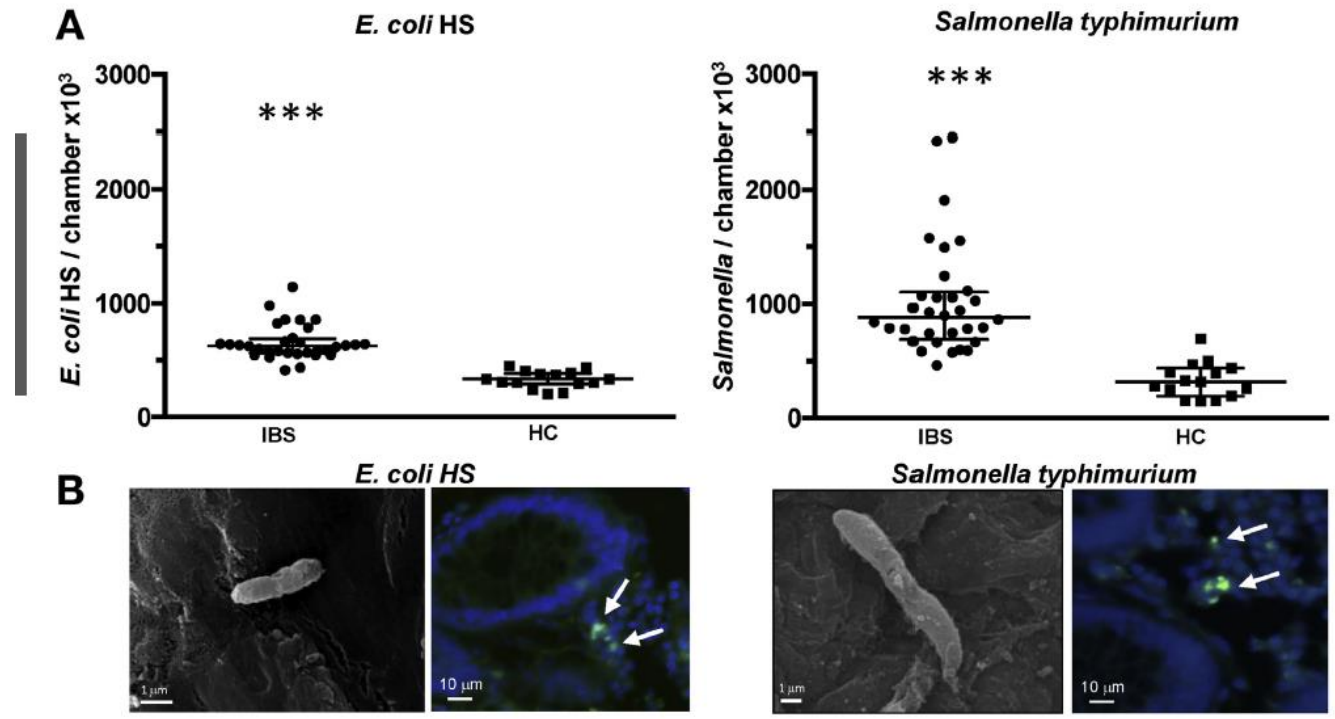
Hypersensibilité viscérale

Dysbiose, CBCG

Acides Biliaires

Microbiote et perméabilité intestinale

Biopsies coliques 32 femmes SII vs 15 contrôles
Chambre de Ussing
Etude par fluorescence du **passage de bactéries à travers la muqueuse**
E Coli (commensal) et S. thyphimurium (pathogène)



Rôle mastocytes et VIP

Bednarsaka , Gastroenterology 2017

Microbiote et acides biliaires

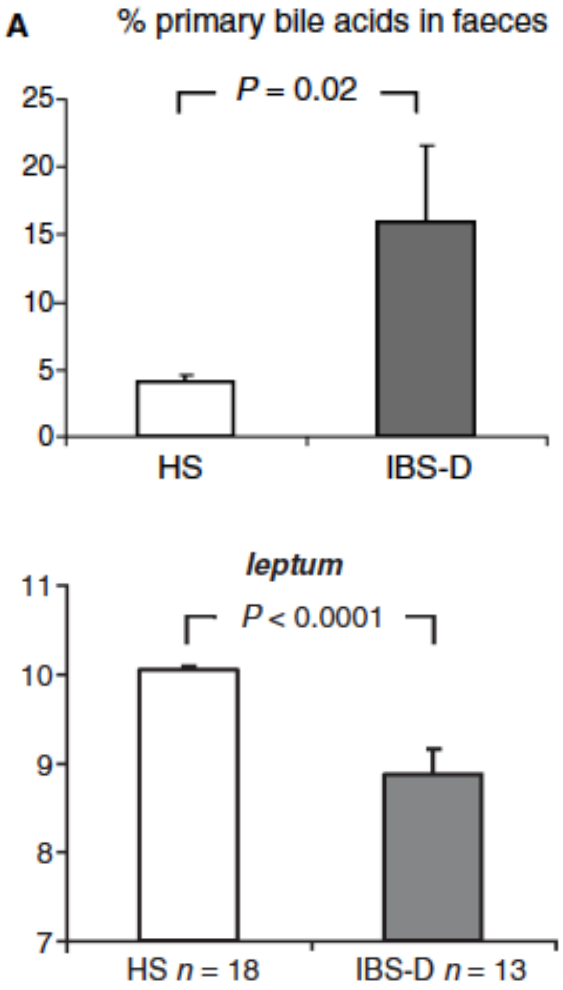
- Acides biliaires:
  - transformés par la flore colique: primaires ➔ secondaires
  - laxatifs endogènes (motricité, perméabilité muqueuse, sécrétions)
  - Rôle dans la sensibilité viscérale

- impliqués dans la pathogénie du SII-D
  - Malabsorption des AB en cas de diarrhée chronique (30-50%)

➔ Influence de la dysbiose sur le métabolisme des AB?

Acides biliaires fécaux et SII-D

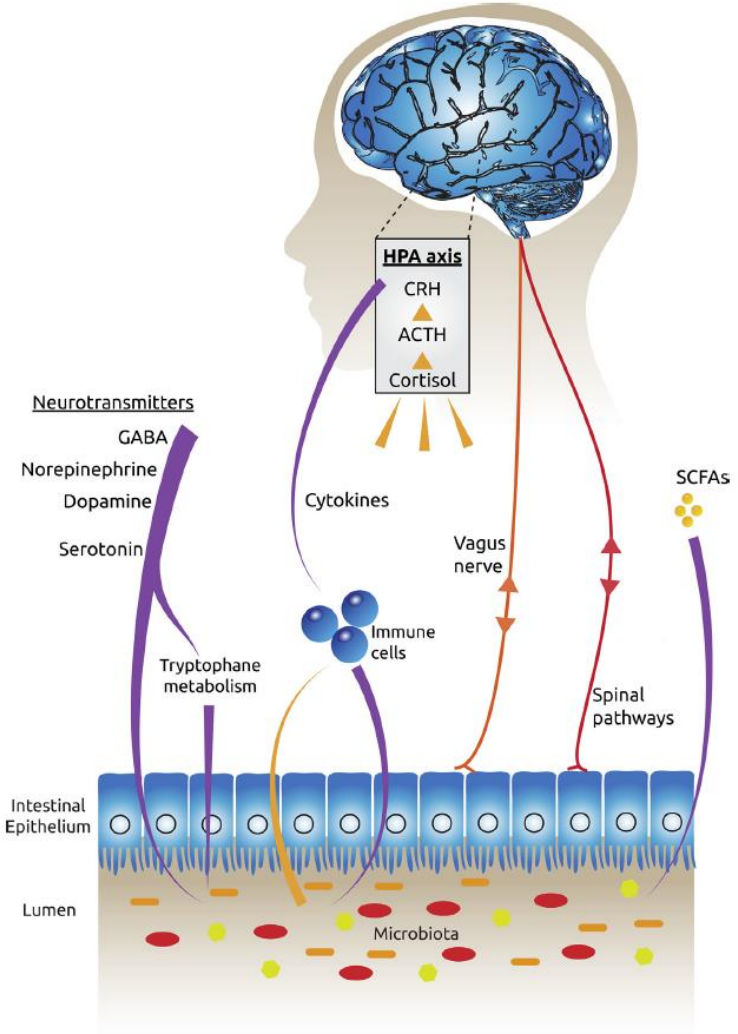
- 14 SII-D vs 18 VS
- Analyse de selles
  - AB: HPLC - spectrométrie de masse
  - Microbiote (RT q-PCR)
- Corrélation % AB primaires
  - Avec Score de Bristol
  - Avec nombre de selles



➔ Anomalies du métabolisme des acides biliaires en cas de SII
Lien avec symptômes

Duboc H, Neurogastroenterol Motil 2012

Microbiote et fonctions neuro-psychologiques



Microbiote et :
Développement du SNC
Mémoire
Compréhension
Sociabilité
Autisme
Maladies neuro liées à l'âge

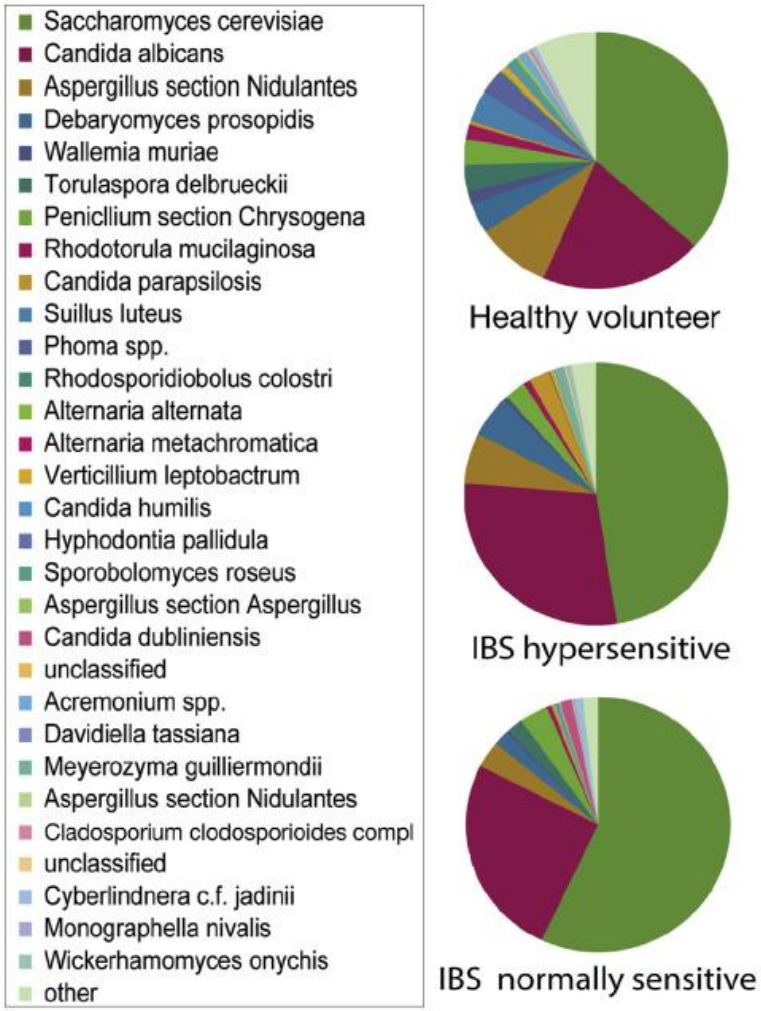
Dinan, J Psychiatric Research 2015

Dans le microbiote il y a….le mycobiote

SII et mycobiote

- **39 SII (19 HS, 20 NS) vs 18 contrôles**

Dysbiose du mycobiote en cas de SII différente selon la sensibilité viscérale



Botschuijver, Gastroenterology 2017

Mycobiote et hypersensibilité viscérale

- **Modèle de stress chez le rat:**
  - **hypersensibilité viscérale**
  - **Dysbiose du mycobiote**

- **Fungicide → normo-sensible**

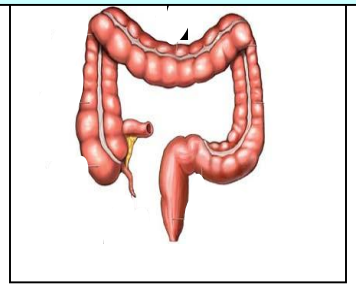
- **Transplantation fécale de rats stressés non traités par fungicide → hypersensilibité viscérale**

→ Rôle du mycobiote dans l'hypersensibilité viscérale

Botschuijver, Gastroenterology 2017

Rôle de la dysbiose ?

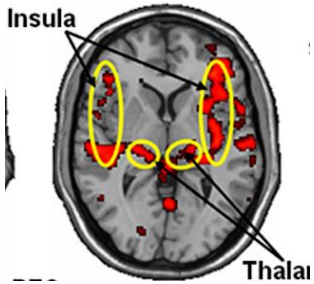
Mécanismes Périphériques



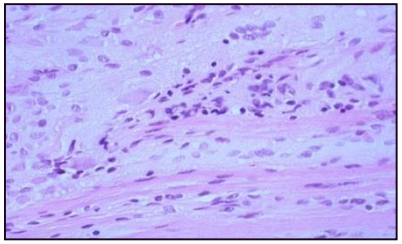
Mécanismes Centraux

Facteurs psycho-sociaux
stress, dépression, anxiété
abus sexuels

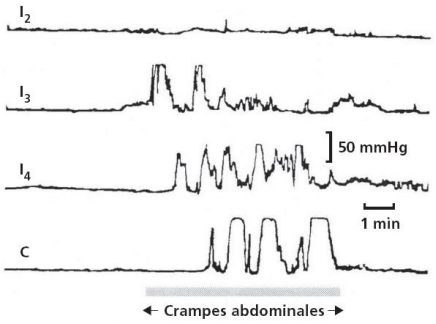
Anomalie dans le contrôle de la douleur



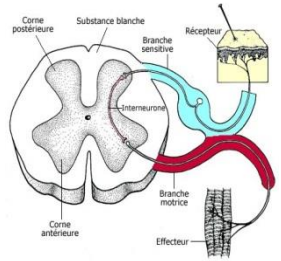
Micro-inflammation
Perméabilité intestinale



Trouble de la motricité



SII



Hypersensibilité viscérale

Dysbiose, CBCG

Acides Biliaires

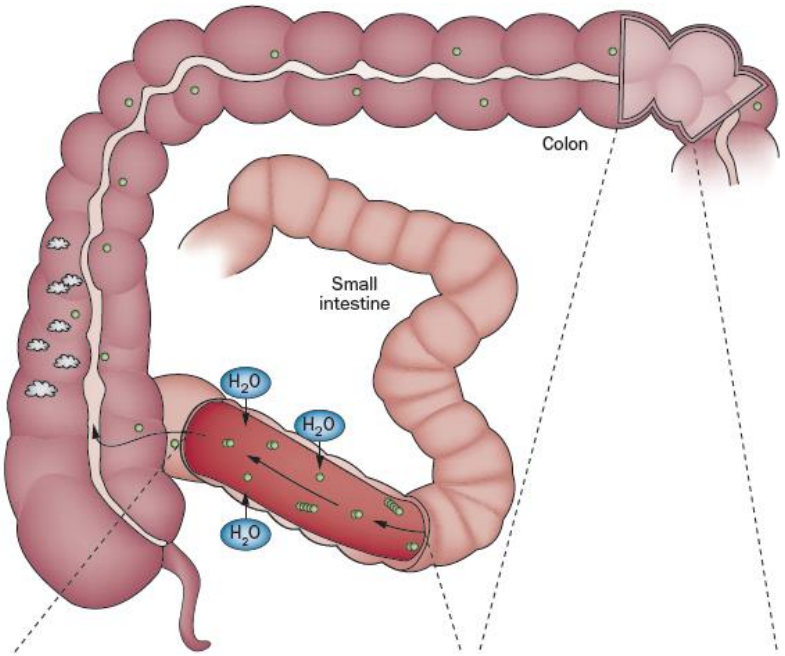
Quelles conséquences thérapeutiques de la dysbiose ?

- Régime pauvre en FODMAPs
- Rifaximine
- Probiotiques
- Transplantation fécale

« FODMAPs »
Fermentable, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols

excess fructose	lactose	fructans	galactans	polyols
fruit apple, mango, nashi, pear, tinned fruit in natural juice, watermelon **sweeteners** fructose, high fructose corn syrup **large total fructose dose** concentrated fruit sources, large serves of fruit, dried fruit, fruit juice **honey** corn syrup, fruisana	**milk** milk from cows, goats or sheep, custard, ice cream, yoghurt **cheeses** soft unripened cheeses eg. cottage, cream, mascarpone, ricotta	**vegetables** artichoke, asparagus, beetroot, broccoli, brussels sprouts, cabbage, fennel, garlic, leek, okra, onion (all), shallots, spring onion **cereals** wheat and rye, in large amounts eg. bread, crackers, cookies, couscous, pasta **fruit** custard apple, persimmon, watermelon **miscellaneous** chicory, dandelion, inulin, pistachio	**legumes** baked beans, chickpeas, kidney beans, lentils, soy beans	**fruit** apple, apricot, avocado, blackberry, cherry, longon, lychee, nashi, nectarine, peach, pear, plum, prune, watermelon **vegetables** cauliflower, green capsicum (bell pepper), mushroom, sweet corn **sweeteners** sorbitol (420) mannitol (421) isomalt (953) maltitol (965) xylitol (967)

IBS Self Help and Support Group - www.ibsgroup.org



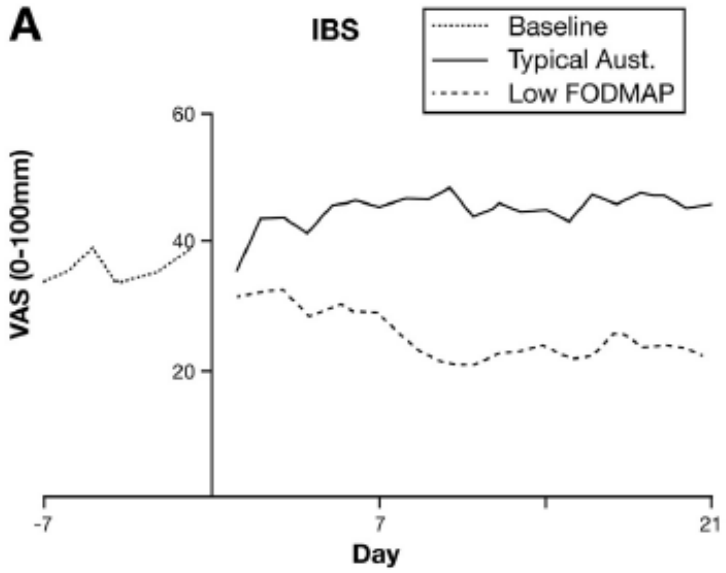
<u>Effet de la fermentation colique:</u>

stimulation de la motricité
Hypersensibilité viscérale (AGV)
Microinflammation
Augmentation de la perméabilité
Production de gaz

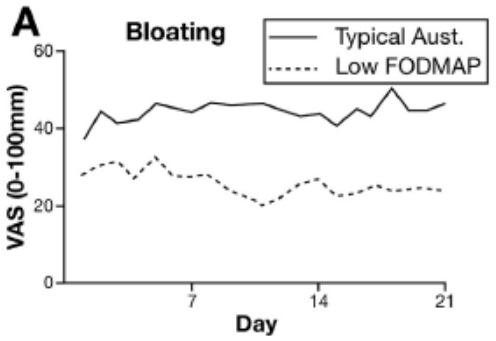
Staudacher et al. Nature Review Gastroenterol Hepatol2014

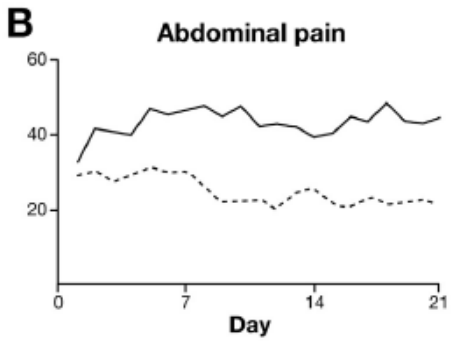
Efficacité du régime pauvre en FODMAPs

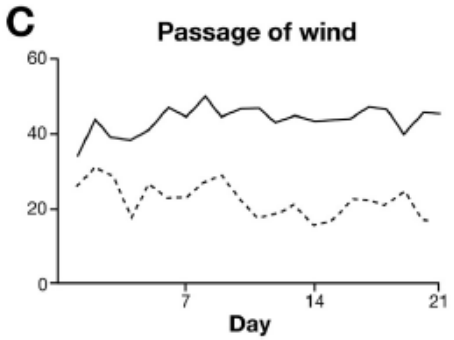
30 SII vs 8 VS
21 j de régime



Halmos, Gastroenterology 2014

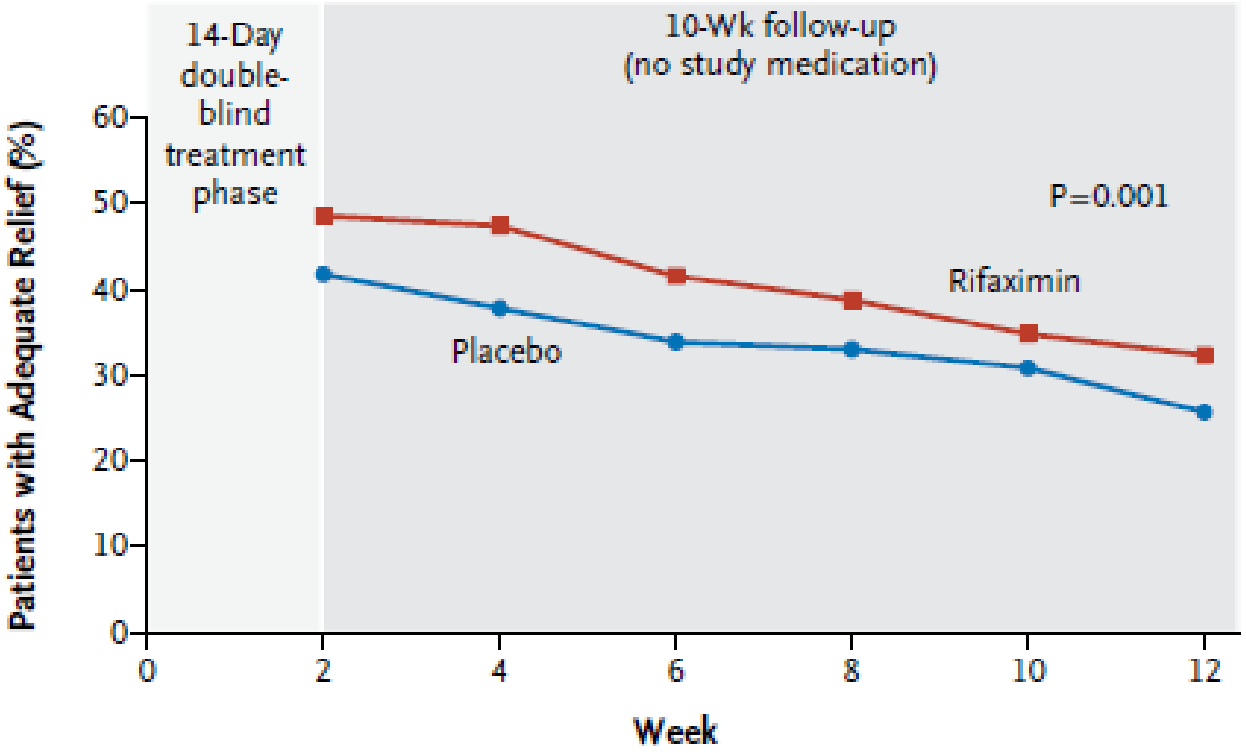






Rifaximin: antibiotique non absorbable et SII non C
2 études phase III (Target 1 et 2) n = 1260 SII

550 mgx3/j (14 j) vs placebo



score global (40.7% vs. 31.7%, P<0.001) à S4

ballonnements (40.2% vs. 30.3%, P<0.001) à S4

Pimentel et al. New Engl J Med 2011
Lembo et al. Gastroenterology 2016

Transplantation fécale et SII

Table 1 List of articles included in the review examining the treatment of irritable bowel syndrome with fecal microbiota transplantation

Ref.	Year	Type	*n*	N in regard to IBS	Subcategory		
					IBS-D	IBS-C	IBS-M
Borody *et al*[35]	1989	Letter to the editor	55	Not specified	-	-	-
Andrews *et al*[34]	1992	Case report	1	1	-	1	-
Borody *et al*[27]	2004	Review	6	3	-	3	-
Pinn *et al*[28]	2013	Conference abstract	13	13	9	3	1
Holvoet *et al*[29]	2015	Conference abstract	12	12	-	-	-
Cruz Aguilar *et al*[30]	2015	Conference abstract	9	9	5	4	0
Hong *et al*[31]	2016	Conference abstract	10	10	-	-	-
Syzenko *et al*[32]	2016	Conference abstract	12	12	6	5	1
Mazzawi *et al*[33]	2016	Conference abstract	9	9	-	-	-

- Amélioration chez 58% des participants
- 8 études RCT en cours (15/3-2017)

➔ manque de données

Halkjaer, World J Gastroenterol 2017

Conclusions

- En cas de SII, il peut exister une dysbiose différente selon
  - Le trouble du transit
  - La sévérité des symptômes

- Cette dysbiose concerne
  - La flore fécale et la flore muqueuse
  - Le microbiote bactérien et le mycobiote

- Avec des conséquences sur la production de métabolites et de gaz

- Elle est susceptible d'intervenir dans les différents mécanismes physiopathologiques du SII

- Il n'existe pas actuellement de données suffisantes pour proposer une transplantation fécale aux patients souffrant de SII

SECSII

- Suivi Epidémiologique et des Coûts du SII
- Cohorte nationale française sur un an sur 500 patients
- En ligne

GFNG
Groupe Français
de Neuro-Gastroentérologie