

# Syndrome du grêle court et microbiote intestinal

## *Short bowel syndrome and intestinal microbiota*

Francisca Joly<sup>1,2</sup>, Camille Mayeur<sup>3</sup>, Muriel Thomas<sup>3</sup>, Frédéric Barbut<sup>4</sup>, Olivier Goulet<sup>2,5</sup>



Le microbiote intestinal, ou microflore intestinale, est l'ensemble des bactéries qui vivent dans le tube digestif. À l'âge adulte, le tube digestif humain renferme jusqu'à  $10^{14}$  micro-organismes (cent mille milliards), c'est-à-dire 10 fois plus de cellules que n'en contient l'organisme humain. Le microbiote intestinal humain représente une biomasse considérable (estimée à 1 kg de bactéries) dotée de multiples fonctions physiologiques, ce qui le fait considérer par certains comme un véritable organe "caché". Le microbiote intestinal et son environnement (l'hôte et son alimentation) constituent un écosystème microbien qui assure l'homéostasie et la santé de l'hôte. Toute modification de l'un ou de l'autre de ses constituants est susceptible de perturber l'équilibre et le fonctionnement de l'ensemble. Au cours de certaines pathologies digestives, le microbiote d'un individu peut être modifié et/ou présenter des caractéristiques particulières.

Le séquençage de l'ARNr 16S à partir de l'ADN fécal sont les premières techniques ayant permis d'inventorier les espèces dominantes de la flore fécale de l'adulte (1). Grâce à ces techniques, il a été montré que la flore fécale était composée de 3 grandes lignées phylogénétiques : le groupe *Bacteroides-Porphyromonas-Prevotella*, le groupe *Clostridium coccoïdes* et le groupe *C. leptum*. Les autres espèces qui n'appartiennent pas à ces groupes phylogénétiquement dominants reflètent la diversité de la flore. La connaissance des séquences correspondant à des groupes bactériens ou à des espèces moléculaires a ensuite permis le développement de sondes spécifiques qui ciblent les ARNr 16S. Ces sondes peuvent être spécifiques de domaines, de grands groupes bactériens ou d'espèces. Ces sondes marquées peuvent être utilisées en hybridation quantitative de type *dot blot*, après extraction des ARN fécaux totaux, ou en hybridation in situ (*fluorescence in situ hybridization* [FISH]) couplée à la cytométrie en flux, directement à partir d'une suspension de selles. Cette dernière technique à haut débit peut être applicable à des études en série sur de nombreux échantillons de selles (2). L'analyse par électrophorèse en gradient dénaturant (*denaturing gradient gel electrophoresis* [DGGE]) a permis d'avoir une vision dynamique de la diversité des espèces bactériennes du microbiote. L'application de cette technique à un grand nombre d'échantillons a montré des profils électrophorétiques très différents d'un individu à l'autre mais très stables au cours du temps pour un même individu (3). Cette technique offre un potentiel d'analyse très attractif : en effet, il est possible d'exciser et de séquencer une bande apparaissant ou disparaissant dans un contexte nutritionnel ou pathologique particulier pour réaliser l'identifica-

## Méthodes d'étude du microbiote intestinal

Pendant longtemps, l'étude du microbiote a été limitée par le fait qu'environ 70 % des bactéries qui le composent n'étaient pas cultivables par les techniques habituelles (1). L'utilisation récente d'approches moléculaires indépendantes de la culture a bouleversé notre vision de l'écosystème digestif humain. Pour caractériser les populations bactériennes, de nouvelles techniques moléculaires basées sur l'ARN ribosomal 16S ont été développées. Elles ont conduit à mieux identifier, quantifier et comprendre la complexité microbienne de l'intestin humain. Historiquement, le clonage et le

<sup>1</sup> Gastroentérologie, MICI et assistance nutritive, pôle des maladies de l'appareil digestif (PMAD), centre associé labellisé pour les maladies intestinales rares, hôpital Beaujon, université Paris-VII, Clichy.

<sup>2</sup> Centre labellisé pour les maladies intestinales rares.

<sup>3</sup> Unité Micalis; INRA; centre de Jouy-en-Josas.

<sup>4</sup> Laboratoire *Clostridium difficile* associé au centre national de référence des anaérobies, hôpital Saint-Antoine, APHP, EA 2392 "Antibiotiques et flore digestive", université Pierre-et-Marie Curie, Paris.

<sup>5</sup> Service de gastroentérologie, hépatologie et nutrition, hôpital Necker-Enfants malades, université Paris-Descartes, Paris.

## Points forts<sup>+</sup>

- » Au cours du syndrome du grêle court (SGC), la présence du côlon permet la réduction de la dépendance à la nutrition parentérale par rapport à des patients ayant la même longueur de grêle restant mais sans côlon en continuité du grêle.
- » Chez les patients avec SGC, la quantité de glucides et de protéines mal absorbées arrivant dans le côlon est importante et le processus de fermentation de ces nutriments non absorbés peut devenir essentiel en termes de récupération d'énergie.
- » Cette fermentation produit des acides organiques et entraîne donc une baisse du pH intraluminal qui peut favoriser la croissance d'espèces bactériennes acidorésistantes telles *Lactobacillus acidophilus* et *L. fermenti*. Ces espèces produisent du D-lactate, qui peut être responsable d'une encéphalopathie D-lactique.

tion par séquençage de l'espèce correspondante. Enfin, si la PCR initiale cible une population donnée (par exemple, les *Bifidobacterium*), il est possible de détecter les modifications de cette flore avec un niveau accru de sensibilité.

### Le microbiote de l'adulte

D'importantes variations quantitatives et qualitatives du microbiote sont observées tout au long du tube digestif. La flore buccale ( $10^7$  bactéries par millilitre de salive) est très diversifiée et comprend des bactéries aérobies et anaérobies. La flore gastrique est en revanche limitée quantitativement ( $< 10^2$  bactéries/ml) et qualitativement (*Streptococcus* et *Lactobacillus*). La population bactérienne croît dans l'intestin grêle pour atteindre plus de  $10^7$  bactéries par millilitre dans l'iléon. La flore colique contient de  $10^9$  à  $10^{11}$  bactéries par gramme de contenu. Entre le côlon proximal et distal, la population microbienne croît d'un facteur 100, du fait de l'augmentation des bactéries anaérobies strictes. Ces dernières dominent les bactéries anaérobies facultatives dans le côlon distal et les selles par un facteur 1 000. Il semblerait aussi qu'à ce gradient longitudinal se superpose un gradient radial avec une flore intraluminaire différente de la flore présente dans la couche muqueuse. Les méthodes d'analyse moléculaire ont permis d'estimer à près d'un millier le nombre d'espèces composant le microbiote d'un individu adulte. Le microbiote humain est extrêmement spécifique de son d'hôte : si l'on examine le microbiote de 10 personnes différentes, on ne trouvera qu'une seule espèce commune. Près de 80 % des espèces dominantes observées dans le microbiote fécal d'un individu lui sont propres (1). Ainsi, chaque être humain est unique au regard du microbiote qu'il héberge. En plus d'être spécifique, le microbiote intestinal semble très stable dans le temps (4). Chaque individu peut être caractérisé par un véritable "code barre" bactérien unique, qui résulte de son histoire personnelle depuis la naissance jusqu'à l'âge adulte (alimentation, hygiène, administration d'antibiotiques, etc.).

Malgré la grande spécificité du microbiote à l'échelon de l'individu, des similitudes entre individus sont

observées si l'on considère la diversité au niveau de grands "groupes" ou phyla rassemblant plusieurs genres bactériens. Ainsi, 3 grands groupes sont retrouvés chez tous les individus :

- Les firmicutes (bactéries à Gram+ appartenant aux groupes phylogénétiques *Eubacterium rectale-Clostridium coccoïdes* (cluster XIV) et *Clostridium leptum* (cluster IV). Le groupe *Eubacterium rectale-Clostridium coccoïdes* (qui comprend des espèces appartenant aux genres *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Butyrivibrio*) représente 14 à 31 % des bactéries totales en moyenne, tandis que le groupe *Clostridium leptum* (qui comprend les espèces *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus albus* et *R. flavefaciens*) en représente 16 à 22 %.
- Les bactéroïdètes (bactéries à Gram- du groupe *Bacteroides-Porphyromonas-Prevotella*) : ils sont toujours dominants, représentant de 9 à 42 % des bactéries totales.
- Les actinobactéries : elles regroupent les bactéries à Gram+ du genre *Bifidobacterium* (0,7 à 10 %) et du groupe *Atopobium-Collinsella* (0,3 à 3,7 %) [5, 6].

### Le syndrome du grêle court

Le syndrome du grêle court (SGC) est habituellement observé après résection étendue ( $\geq 2$  m) ou massive (entérectomie subtotal) de l'intestin grêle. Il est observé dans 15 % des résections chirurgicales du grêle. Son incidence est mal connue mais peut être estimée en tenant compte de l'incidence des patients ayant besoin d'une nutrition parentérale à domicile (NPAD) en présence d'une insuffisance intestinale transitoire (IIT) ou définitive (IID), soit 2 patients adultes par million et par an. La longueur "normale" de l'intestin grêle étant comprise entre 3 et 6 m, dont 2 m de jéjunum et 2 m d'iléon, le SGC est mieux défini par la mesure de l'intestin restant que par l'étendue de la résection. Il y a SGC quand la longueur postduodénale restante est inférieure ou égale à 150 à 200 cm, ce qui représente moins de la moitié de la longueur normale de l'intestin grêle chez l'adulte. Les principales causes du SGC, qui s'accompagne d'insuffisance intestinale transitoire ou permanente sont, en France, par ordre décroissant : l'ischémie (artérielle [32 %] > veineuse [7 %] ≥

## Mots-Clés

Syndrome du grêle court  
Microbiote  
Dysbiose

### Highlights

- » During the short bowel syndrome (SBS), the presence of the colon allows the reduction of dependence on parenteral nutrition compared to patients with the same small bowel length without remaining colon in continuity of small bowel.
- » In patients with SBS, the amount of malabsorbed carbohydrate and protein arriving in the colon is greater and the process of fermentation of unabsorbed nutrients may become essential in terms of energy recovery.
- » Unabsorbed carbohydrates reaching the colon are responsible for hyperfermentation with production of organic acids, resulting in a decrease in intraluminal pH, promoting the growth of acid-resistant bacterial species such as *Lactobacillus acidophilus* and *L. fermenti*. These species produce D-lactate, which may be responsible for D-lactate encephalopathy.

### Keywords

Short-bowel syndrom  
Microbiota  
Dysbiosis

volvulus + traumatisme [7 %]), l'entéropathie radique chronique (21 %), les complications postopératoires (19 %); dans notre série, la maladie de Crohn (6 %) arrive au même rang que la pseudo-obstruction intestinale chronique réséquée (6 %). Quelques cas sont des patients détransplantés venant de pédiatrie, en attente de retransplantation. Chez l'enfant, l'entérite nécrosante et les anomalies intestinales congénitales sont les causes principales de résection intestinale étendue (7-9).

Le SGC se traduit cliniquement par une diarrhée hydroélectrolytique avec syndrome de malabsorption dont les conséquences cliniques protéiformes, de vitesse d'apparition variables, sont schématiquement de 4 ordres :

- une déshydratation (H<sub>2</sub>O, Na, K);
- un déficit minéral (Ca, Mg);
- une dénutrition protéino-énergétique;
- un déficit en micronutriments (vitamines K, D, E, B12, etc.) et oligoéléments (Se, Zn, etc.).

Le SGC peut être défini selon le type de montage digestif postchirurgical. Le SGC de type 1 correspond aux patients qui ont une entérostomie ou jéjunostomie terminale. Dans le SGC de type 2, l'anastomose est jéjunocolique sans iléon. Dans le SGC de type 3, l'anastomose est jéjuno-iléale et comprend donc, en général, l'intégralité du côlon. L'évolution du SGC se fait en 3 étapes après la résection :

- la période postopératoire, d'une durée de 3 à 6 semaines;
- la période dite "adaptative", d'une durée de 2 ans environ;
- la période de stabilisation, dite séquellaire.

Ainsi, lors de la période postopératoire, les pertes hydroélectrolytiques sont majeures et en partie liées à l'hypersécrétion gastrique acide. Compenser les pertes hydroélectrolytiques (sodium, potassium, phosphore, magnésium) est ici primordial. Lors de la période dite "adaptative", le bilan hydroélectrolytique et le transit se stabilisent. La priorité est à l'optimisation de la diète par voie entérale-orale et le maintien ou la correction de l'état nutritionnel, tous 2 permettant de promouvoir l'adaptation intestinale. La troisième phase apparaît au-delà d'une période pouvant aller jusqu'à plus de 2 ans. L'absorption intestinale reste stable, avec un niveau de dépendance à la NP qui varie peu. Ce qui veut dire qu'un patient avec SGC dépendant d'une NPAD a une probabilité élevée de rester dépendant à vie (10, 11). Le traitement du grêle court vise à pallier les conséquences de la malabsorption et à augmenter les performances d'absorption de l'intestin restant. On observe l'apparition d'une hyperphagie compen-

satrice chez environ 2/3 des patients, notamment chez ceux avec SGC et côlon en continuité du grêle. Cette hyperphagie est encouragée pour compenser la malabsorption plus ou moins sévère du SGC (12). Ainsi, le SGC avec insuffisance intestinale sévère nécessite une nutrition parentérale qui, mise en place à l'hôpital, est ensuite poursuivie à domicile (NPAD). La NPAD est à l'insuffisance intestinale chronique ce que la dialyse est à l'insuffisance rénale chronique (13). À l'heure de la transplantation isolée du grêle, il a été montré, par une étude prospective d'une durée de 3 ans, que la NPAD est aujourd'hui, dans les centres européens experts, le traitement de première intention de l'insuffisance intestinale chronique permanente. La survie en NPAD chez les 320 patients (262 adultes, 58 enfants) non candidats à la transplantation isolée du grêle était de 94 % (IC<sub>95</sub> : 92-97), et chez les 153 candidats (97 adultes, 56 enfants) non transplantés de 87 % (IC<sub>95</sub> : 81-93) [p = 0,007], la survie étant de 80 % (IC<sub>95</sub> : 70-89) [p = 0,034] chez ceux ayant une hépatopathie sévère associée à la NPAD. Aussi, il semble essentiel de comprendre les processus d'adaptation au cours du SGC pour pouvoir, à terme, les promouvoir (14, 15).

## Rôle du côlon dans l'adaptation intestinale du SGC

Selon le type de résection, la dépendance à la NP sera différente. La présence du côlon permet la réduction de la dépendance à la nutrition parentérale par rapport à des patients ayant la même longueur de grêle restant mais sans côlon en continuité du grêle. Avec le temps, l'absorption s'améliore chez les patients avec côlon en continuité contrairement aux patients en jéjunostomie terminale.

Le côlon absorbe très efficacement l'eau et le sodium. La conservation du côlon est donc bénéfique en raison de ses capacités d'absorption de l'eau, du sodium, mais cette capacité physiologique n'explique pas à elle seule l'amélioration clinique, car l'absorption des nutriments augmente également. Ainsi, après résection du grêle, chez les malades en entérostomie, on observe une corrélation entre la longueur de grêle restant et le coefficient d'absorption (*figure*). Chez les patients avec anastomose jéjunocolique, cette corrélation disparaît, en grande partie du fait de l'amélioration de l'absorption des glucides. Ces 2 éléments – amélioration de l'absorption des nutriments et capacité accrue d'absorption de l'eau et du sodium – permettent d'améliorer la tolérance et donc la qualité de vie de ces patients par rapport à des patients en entérostomie.

Ainsi, les perfusions pourront être réduites, avec des jours sans perfusions, voire arrêtées (16, 17, 10).

Chez le sujet sain, la fermentation bactérienne colique fournit 10 à 15 % des besoins énergétiques. Chez les patients avec SGC, la quantité de glucides et de protéines mal absorbées arrivant dans le côlon est importante et le processus de fermentation de ces nutriments non absorbés peut devenir essentiel pour la récupération d'énergie. Ainsi, après la constitution du SGC, il a été décrit un phénomène d'hyperfermentation colique, avec augmentation de la production et de l'absorption des acides gras à chaîne courte (AGCC). Au total, cela permet une épargne de l'énergie provenant des glucides – notamment à partir de l'acétate – même en cas de résection colique partielle (18). De plus, ces AGCC pourraient avoir des effets locaux en stimulant notamment l'absorption de l'eau, du sodium et du potassium. Compte tenu du rôle connu des AGCC dans les processus de prolifération cellulaire au niveau de l'épithélium colique sain et de l'effet clinique des lavements thérapeutiques par une solution d'acides gras volatiles dans les colites d'exclusion et dans certaines atteintes de maladies inflammatoires, le rôle de ces AGCC dans le cadre de cette hyperfermentation constitue une piste intéressante pour comprendre les processus d'adaptation.

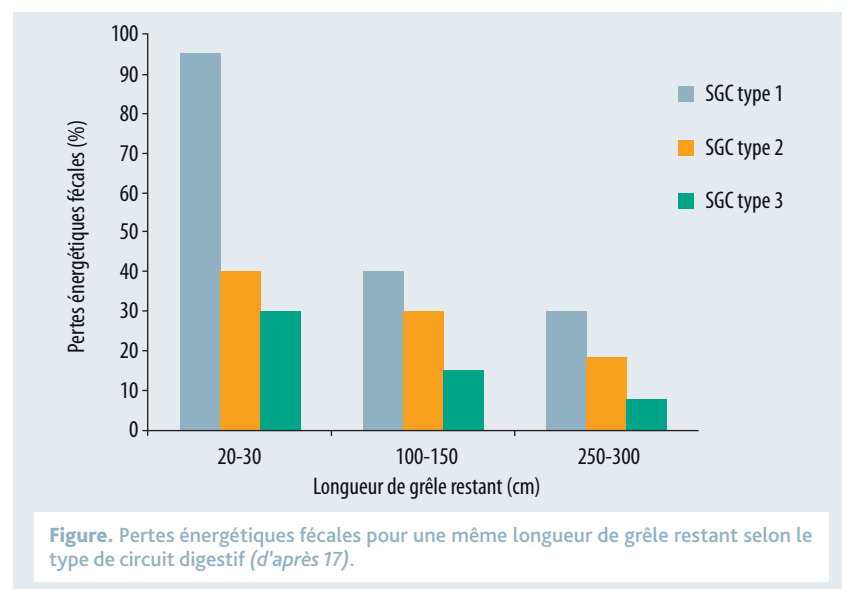
## Éléments morphologiques et fonctionnels en faveur d'une adaptation colique

Chez l'homme, au niveau du grêle restant, à la différence des modèles animaux où est observée une hyperplasie, l'adaptation intestinale spontanée est essentiellement fonctionnelle : amélioration de l'absorption du glucose, du calcium et des acides aminés par unité de longueur, du cholestérol et de la vitamine B12 après *bypass* plusieurs mois à plusieurs années après la chirurgie. En revanche, au niveau du côlon restant, par rapport à un groupe témoin, plus de 2 ans après la chirurgie, une hyperplasie cryptique significative avec prolifération et apoptose maîtrisées a été montrée, sans diminution de l'activité des transporteurs de sodium et de di- et tripeptides, malgré un environnement chimiquement très modifié (diarrhée sécrétoire secondaire à la malabsorption des lipides et des sels biliaires, hyperfermentation bactérienne avec prédominance de la flore lactique acide) [19].

Après résection du grêle, le processus d'adaptation du microbiote sous alimentation orale se fait en

quelques semaines. L'étude du microbiote intestinal fondée sur la reconnaissance de l'ARNr 16S comparant des patients avec SGC de type 2 à des sujets sains montre une dysbiose unique de la biodiversité, avec une inversion drastique des groupes dominants et sous-dominants du microbiote. L'analyse quantitative du microbiote fécal confirme que les lactobacilles représentent plus de 90 % des bactéries totales chez les patients atteints de SGC, tandis qu'ils ne représentent que moins de 1 % chez les témoins. La surexpression des lactobacilles se fait aux dépens des firmicutes (incluant *Clostridium leptum* et *C. coccoides*), qui représentent moins de 1 % des bactéries totales chez les patients atteints de SGC (20, 21). L'abondance de lactobacilles peut être responsable de la production de D-lactates potentiellement toxiques chez l'homme. Ceci souligne l'importance de considérer la composition du microbiote dans sa globalité.

Ainsi, on a rapporté des épisodes d'encéphalopathie D-lactique, également appelée acidose D-lactique, un syndrome neurologique rare se produisant chez les individus avec SGC ou après un *bypass* jéjunoléal. Ce syndrome, dont la physiopathologie n'est toujours pas parfaitement connue, est étroitement lié à l'adaptation du microbiote (22, 23). Sur le plan clinique, il se traduit par des épisodes d'encéphalopathie qui peuvent être récurrents. Typiquement, les symptômes apparaissent après l'ingestion de repas riches en glucides. Les symptômes sont polymorphes et de sévérité variable : confusion, démarche ébrieuse, troubles du comportement, ataxie, nystagmus, voire coma. L'apparition des



symptômes neurologiques est accompagnée le plus souvent par une acidose métabolique et l'élévation de la concentration plasmatique de D-lactate. La concentration en L-lactate, qui est habituellement mesurée lorsque la concentration sérique du lactate est demandée, reste normale. Une carence en thiamine doit être exclue. Lors du SGC, les nutriments sont responsables d'une hyperfermentation favorisant la croissance d'espèces bactériennes productrices de D-lactate, dont le métabolisme en pyruvate nécessite une D-2-hydroxy-acide déshydrogénase. Le mécanisme des symptômes neurologiques est inconnu. Mais cette accumulation de D-lactate plasmatique pourrait être, per se, toxique pour le cerveau. Les traitements proposés sont un régime pauvre en glucides et produits lactés. L'antibiothérapie de faible absorption intestinale permet, classiquement, lorsque les mesures diététiques sont efficaces et les carences vitaminiques corrigées, de réduire, voire de supprimer la récurrence de ces épisodes. Une meilleure connaissance des modifications de cet écosystème et des interactions entre la flore et l'épithélium permettra probablement de proposer des thérapeutiques ciblées pour tenter d'améliorer l'absorption intestinale des patients avec SGC et diminuer les épisodes d'encéphalopathie D-lactique.

Cela souligne la nécessité d'examiner la composition globale de la microflore dans la pathologie SGC, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Les modifications du microbiote de ces patients jouent un rôle central dans la récupération d'énergie par le côlon, et le dialogue entre hôte et épithélium nécessite d'être compris au mieux dans le but d'optimiser les capacités d'absorption tout en diminuant le risque d'apparition d'épisodes d'encéphalopathie D-lactique. Ainsi, des traitements ciblés nutritionnels pourraient être envisagés. À ce jour, les conseils diététiques sont

bien connus mais parfois insuffisants. Des équipes ont utilisé des probiotiques au cours du SGC, en particulier chez des enfants souffrant d'une contamination chronique du grêle (24). Il faut néanmoins être très prudent en ce qui concerne l'ajout d'une flore exogène à un intestin déjà envahi d'une flore drastiquement modifiée. En outre, des cas de bactériémie au cours du traitement probiotique par *Lactobacillus* des patients atteints de SGC ont été signalés (25). On peut noter les effets de *Saccharomyces boulardii* par rapport au placebo chez le rat après résection de l'intestin grêle de 50 %. *S. boulardii* avait considérablement amélioré l'adaptation fonctionnelle des segments restants (26).

## Conclusion

Le microbiote intestinal exerce de nombreuses fonctions essentielles pour le maintien de la santé de l'hôte. Les micro-organismes qui le composent possèdent en particulier un potentiel métabolique considérable. Ils sont ainsi capables de convertir une grande variété de substrats (incluant glucides, protéines et lipides), générant une diversité de métabolites dont la plupart ont des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte.

Mais le microbiote peut aussi se révéler délétère. Cet écosystème complexe est modifié dans de nombreuses pathologies digestives et devient une cible thérapeutique potentielle. L'idée de modifier cet écosystème par des probiotiques semble donc très intéressante. L'analyse qualitative et quantitative du microbiote intestinal à l'aide d'outils moléculaires permettra une meilleure compréhension des interactions microbiote-intestin et débouchera sur une démarche thérapeutique plus spécifique en fonction des pathologies. ■



## Références bibliographiques

1. Suau A, Bonnet R, Sutren M et al. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Appl Environ Microbiol* 1999;65:4799-807.
2. Marteau P, Pochart P, Dore J, Bera-Maillet C, Bernalier A, Corthier G. Comparative study of bacterial groups within the human cecal and fecal microbiota. *Appl Environ Microbiol* 2001;67:4939-42.
3. Seksik P, Rigottier-Gois L, Gramet G et al. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut* 2003;52:237-42.
4. Zoetendal EG, Akkermans AD and De Vos WM. Temperature gradient gel electrophoresis analysis of 16S rRNA from human fecal samples reveals stable and host-specific communities of active bacteria. *Appl Environ Microbiol* 1998;64:3854-9.
5. Rigottier-Gois L, Bourhis AG, Gramet G, Rochet V, Dore J. Fluorescent hybridisation combined with flow cytometry and hybridisation of total RNA to analyse the composition of microbial communities in human faeces using 16S rRNA probes. *FEMS Microbiol Ecol* 2003;43:237-45.
6. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001;291:881-4.
7. Messing B, Corcos O, Amiot A, Joly F. Insuffisance intestinale : de l'adaptation à la transplantation. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:648-59.
8. Joly F, Corcos O, Ghandour F, Pingenot I, Messing B. Insuffisance intestinale chronique : le modèle du syndrome de grêle court, physiopathologie et traitement. In Cano N, Barnoud D, Schneider S, Vasson MP, Hasselmann M, Leverve X (Eds). *Traité de nutrition artificielle de l'adulte* (3e édition). Paris : Éditions Springer ; 2006:959-75.
9. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003;124:1111-34.
10. Carbonnel F, Cosnes J, Chevret S et al. The role of anatomic factors in nutritional autonomy after extensive small bowel resection. *J Parenter Enteral Nutr* 1996;20:275-80.
11. Crenn P, Morin MC, Joly F, Penven S, Thuillier F, Messing B. Net digestive absorption and adaptative hyperphagia in adult short bowel patients. *Gut* 2004;53:1279-86.
12. Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud JC, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology* 1999;117:1043-50.
13. Messing B, Corcos O, Amiot A, Joly F. Insuffisance intestinale : de l'adaptation à la transplantation. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:648-59.
14. Pironi L, Joly F, Forbes A, Colomb C et al. Long term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. *Gut* 2011;60:17-25.
15. Jeejeebhoy KN. Treatment of intestinal failure: transplantation or home parenteral nutrition? *Gastroenterology* 2008;135:303-5.
16. Nordgaard I, Hansen BS, Mortensen PB. Importance of colonic support for energy absorption as small-bowel failure proceeds. *Am J Clin Nutr* 1996;64:222-31.
17. Jeppesen PB, Mortensen PB. Intestinal failure defined by measurements of intestinal energy and wet weight absorption. *Gut* 2000;46:701-6.
18. Briet F, Flourie B, Achour L, Maurel M, Rambaud JC, Messing B. Bacterial adaptation in patients with short bowel and colon in continuity. *Gastroenterology* 1995;109:1446-53.
19. Joly F, Mayeur C, Messing B et al. Morphological adaptation with preserved proliferation/transporter content in the colon of patients with short bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;297:G116-23.
20. Goulet O, Colomb-Jung V, Joly F. Role of the colon in short bowel syndrome and intestinal transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48 (Suppl.2):S66-71.
21. Joly F, Mayeur C, Bruneau A et al. Drastic changes in fecal and mucosa-associated microbiota in adult patients with short bowel syndrome. *Biochimie* 2010;92:753-61.
22. Bongaerts GP, Tolboom JJ, Naber AH et al. Role of bacteria in the pathogenesis of short bowel syndrome-associated D-lactic acidemia. *Microb Pathog* 1997;2:285-93.
23. Kaneko T, Bando Y, Kurihara H, Satomi K, Nonoyama K, Matsuura N. Fecal microflora in a patient with short-bowel syndrome and identification of dominant lactobacilli. *J Clin Microbiol* 1997;35:3181-5.
24. Kunz AN, Noel JM, Fairchok MP. Two cases of Lactobacillus bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:457-8.
25. Sadoun-Journo E, Gaillard JL, Blehaut H, Goulet O, Bernasconi P, Ricour C. Grêle court dysfonctionnel compliqué de pullulation bactérienne chez l'enfant : effet de Saccharomyces boulardii. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:A101.
26. Zaouche A, Loukil C, De Lagausie P et al. Effects of oral Saccharomyces boulardii on bacterial overgrowth, translocation, and intestinal adaptation after small-bowel resection in rats. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:160-5.

## Actualités recherche

rédigée par le Dr M. Chamillard, inserm U801, CHRU Lille

## Inhibiteurs de protéases : un soutien efficace contre le VHC... mais à surveiller !

Le traitement par ribavirine et interféron pégylé est inefficace pour plus de la moitié des patients chroniquement infectés par le virus de l'hépatite C (VHC). En complément des soins standards actuels, l'ajout d'inhibiteurs de protéases virales, comme le télaprévir, a montré une certaine efficacité chez des patients en échec thérapeutique. Il restait à valider l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité du télaprévir, ce qui a été rendu possible à travers un essai clinique de phase III randomisé, contrôlé et en double aveugle. Publiée dans *The New England Journal of Medicine*, l'étude REALIZE vient de démontrer l'efficacité du traitement d'association à base de la bithérapie sur 48 semaines et d'un traitement de 12 semaines de télaprévir (à raison d'une dose de 750 mg toutes les 8 heures). Une diminution de la charge virale a été observée à la fois chez les patients en rechute (83 versus 24 % ;  $p < 0,001$ ) mais également parmi les non-répondeurs (41 versus 9 % ;  $p < 0,001$ ). Un des objectifs secondaires de cette étude était d'évaluer l'apport de 4 semaines de bithérapie en amont du début du traitement d'association avec télaprévir. L'efficacité de ce traitement différé était comparable, que ce soit chez les patients en rechute (88 versus 24 % ;  $p < 0,001$ ) que chez les non-répondeurs (41 versus 9 % ;  $p < 0,001$ ). En accord avec les études précédentes, les effets indésirables les plus fréquents étaient légers à modérés (fatigue, prurit, maux de tête, rougeurs, nausées, maladie pseudogrippale, anémie, insomnie, diarrhée et fièvre). L'apparition de rougeurs et d'anémie a été la cause d'une interruption prématurée du protocole pour 3 et 4 % des patients respectivement.

## Commentaire

Le traitement d'association à base de télaprévir est encourageant et novateur par sa capacité à améliorer le taux de guérison des patients non répondeurs et chroniquement infectés par la souche de VHC la plus commune en Europe. Au cours de cette étude, les auteurs ont néanmoins documenté l'émergence de variants du VHC résistant à l'action du télaprévir chez 12 patients, soit 73 % des cas d'échec et de rechute rapportés dans cette étude. Prudence donc !

## Référence bibliographique

Zeuzem S, Andreone P, Pol S et al. ; REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364(25):2417-28.