

DANS LES COULISSES DE LA DIARRHÉE

UN CHAMP DE BATAILLE MICROBIEN



TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION :

le microbiote et la
diarrhée infectieuse,
un cercle vertueux
ou un cercle vicieux ?

Page 3

LA DIARRHÉE BACTÉRIENNE :

le microbiote intestinal,
victime potentielle ou
bouclier protecteur ?

Page 7

LA DIARRHÉE VIRALE :

les vaccins sont-ils
capables de changer
la donne ?

Page 13

LA DIARRHÉE PARASITAIRE :

le microbiote peut-il
déterminer les résultats
cliniques ?

Page 17

LE MICROBIOTE ET LA DIARRHÉE INFECTIEUSE : UN CERCLE VERTUEUX OU UN CERCLE VICIEUX ?



Shutterstock

La diarrhée constitue l'une des premières causes de mortalité à tout âge, mais plus particulièrement chez les enfants de moins de cinq ans. La plupart des cas de diarrhée aiguë sont dus à des agents pathogènes infectieux tels que virus, bactéries ou parasites. Bien que généralement la diarrhée sévère soit spontanément résolutive, certains cas peuvent nécessiter des examens diagnostiques approfondis. Le microbiote est doublement impliqué : d'abord en tant que victime de la diarrhée infectieuse, qui s'accompagne généralement d'un état dysbiotique, et ensuite en tant que bouclier protecteur puisque la flore intestinale est capable d'inhiber certains pathogènes.

LA DIARRHÉE INFECTIEUSE, L'UNE DES PREMIÈRES CAUSES DE MORTALITÉ INFANTILE DANS LE MONDE

Selon la définition habituelle établie par l'OMS, la diarrhée est l'émission d'au moins 3 selles molles ou liquides dans une journée.¹ Les deux critères cumulés (fréquence et consistance) sont nécessaires : l'émission fréquente de selles formées ne constitue pas une diarrhée, pas plus que l'émission de selles molles par un bébé nourri au sein (Figure 1). 1,6 million de décès ont été attribués à la diarrhée en 2016.² Les enfants sont particulièrement exposés puisque les maladies diarrhéiques représentent la troisième cause de mortalité chez les moins de 5 ans.

« Les maladies diarrhéiques constituent la troisième cause de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans.¹ »

Une grande partie de la mortalité était auparavant attribuée à la déshydratation sévère liée à la perte de liquide, mais aujourd'hui, **les infections bactériennes septiques sont responsables d'une proportion croissante de l'ensemble des décès associés à la diarrhée.**¹ Les enfants dénutris ou immunodéficients sont les plus exposés au risque de diarrhée mortelle, de même que les personnes infectées par le VIH.¹

1. WHO Fact Sheet. Diarrhoeal disease. March 2024. 2. GBD 2016 Diarrheal Disease Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018 Nov;18(11):1211-1228.

CLASSIFICATION DE LA DIARRHÉE

On distingue **3 types cliniques de diarrhée** en fonction des symptômes et de leur durée¹ :

- **la diarrhée aqueuse aiguë**, qui peut durer de plusieurs heures à plusieurs jours (jusqu'à 14 jours) et inclut le choléra ;
- **la diarrhée sanglante aiguë** (dysenterie) ;
- **la diarrhée persistante**, dont la durée est d'au moins 14 jours.

La plupart des cas de diarrhée aiguë sont dus à des infections^{1,3,4} : un virus, des bactéries ou des parasites peuvent tous être responsables, mais le rotavirus et *Escherichia coli* sont les deux agents étiologiques les plus fréquents de la diarrhée modérée à sévère dans les pays à faible revenu¹. *Rotavirus* et *Shigella* sont responsables du plus grand nombre de décès liés à la diarrhée infectieuse², ce qui donne lieu à des stratégies de vaccination préventive (qui se trouvent encore en cours de développement dans le cas de *Shigella*). S'il

« **Le rotavirus et *Escherichia coli* sont les deux agents étiologiques les plus fréquents de la diarrhée modérée à sévère dans les pays à faible revenu.** »

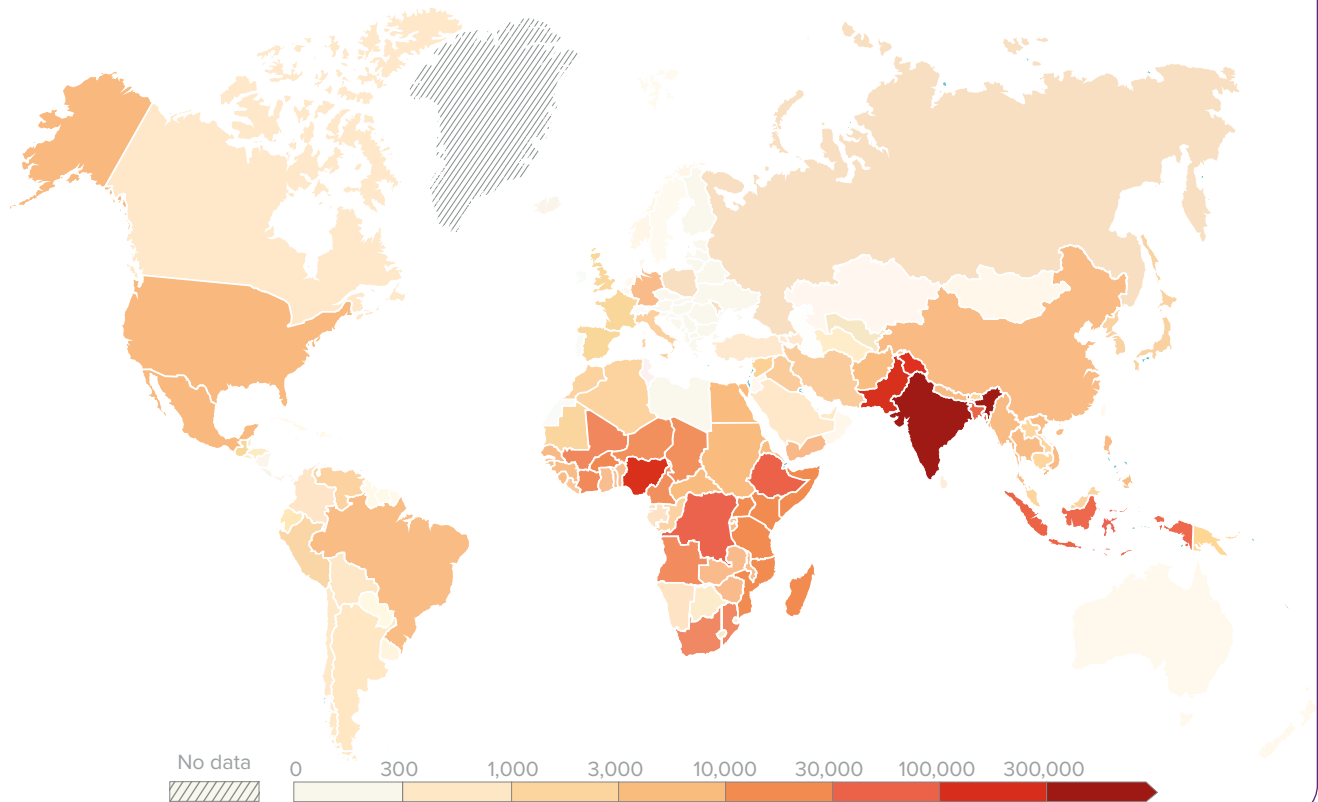
a été confirmé que certaines communautés fongiques sont associées à la diarrhée, le rôle des champignons reste controversé⁵. Ils seraient à l'œuvre dans certains contextes cliniques, notamment chez les patients immunodéprimés qui sont particulièrement vulnérables aux infections fongiques invasives (candidose)⁶.

SYNDROMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

D'un point de vue clinique, les pathogènes diarrhéiques peuvent être à l'origine de deux syndromes physiopathologiques⁴ :

- **La diarrhée non inflammatoire (DNI)** : les patients présentent des nausées, des vomissements, **des selles liquides et abondantes**, ainsi que des crampes abdominales résultant de la sécrétion intestinale (la muqueuse intestinale restant intacte). Cette forme bénigne de la maladie est généralement d'origine virale (rotavirus, norovirus...) mais elle peut aussi avoir une origine bactérienne (*Escherichia coli* entérotoxigène, *Clostridium perfringens*...) ou parasitaire (*Giardia*, ...)
- **La diarrhée inflammatoire (DI)** : les patients présentent de la fièvre, des douleurs abdominales, un ténésme et **des selles sanguinolentes** moins abondantes que dans la DNI. Cette forme sévère de la maladie est généralement causée par des souches bactériennes invasives ou productrices de toxines (*Shigella*, espèces du genre *Salmonella*...) qui provoquent une rupture de la barrière muqueuse et une destruction des tissus.

FIGURE 1. Mortalité due aux maladies diarrhéiques, 2019. Estimation du nombre annuel de décès causés par des maladies diarrhéiques (source : <https://ourworldindata.org/diarrheal-diseases>)



3. Iancu MA, Profir M, Roşu OA, et al. Revisiting the Intestinal Microbiome and Its Role in Diarrhea and Constipation. *Microorganisms*. 2023 Aug 29;11(9):2177. 4. Sokic-Milutinovic A, Pavlovic-Markovic A, Tomasevic RS, Lukic S. Diarrhea as a Clinical Challenge: General Practitioner Approach. *Dig Dis*. 2022;40(3):282-289. 5. Li Y, Xia S, Jiang X, et al. Gut Microbiota and Diarrhea: An Updated Review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Apr 15;11:625210. 6. Lamps LW, Lai KK, Milner DA Jr. Fungal infections of the gastrointestinal tract in the immunocompromised host: an update. *Adv Anat Pathol*. 2014 Jul;21(4):217-27.

DANS LES COULISSES DE LA DIARRHÉE : LE MICROBIOTE

UN CERCLE VICIEUX : QUAND LA DIARRHÉE CONDUIT À UNE DYSBIOSE INTESTINALE

La diarrhée infectieuse est considérée comme un épisode **dysbiotique majeur** qui peut être la conséquence :

- d'une augmentation **du transit intestinal et d'une atteinte à l'intégrité de la muqueuse**³,
- d'une augmentation de la proportion d'eau dans la matière fécale et d'une diminution du temps de transit, ce qui contribue à **une faible diversité taxonomique**³,
- et d'une éventuelle réhydratation orale, de la prise de suppléments de zinc, de probiotiques, voire d'antimicrobiens (en cas de dysenterie ou d'infections bactériennes) qui contribuent également à déséquilibrer le microbiote intestinal⁷.

En fonction du type d'infection, **les diarrhées infectieuses s'accompagnent généralement d'états dysbiotiques**⁷ : la diarrhée d'origine bactérienne est le plus souvent liée à une augmentation des *Escherichia*, des streptocoques et des bactéries buccales ; **les infections virales** entraînent une réduction moins prononcée des micro-organismes commensaux anaérobies dans l'intestin (plus grande abondance de

« La communauté microbienne qui peuple l'intestin est aussi nombreuse que les cellules humaines, wla grande majorité des bactéries résidant dans le côlon⁸. »

LA DIARRHÉE INFECTIEUSE : QUELLE PRISE EN CHARGE ?

La plupart des infections intestinales se résolvent spontanément chez les personnes immunocompétentes. Néanmoins, certains patients (déshydratation sévère, maladie plus grave, fièvre persistante, selles sanglantes, immunodépression...) nécessitent des examens diagnostiques spécifiques. Ceux-ci peuvent inclure la numération et formule sanguines, la détermination de la créatinine et des électrolytes, la vérification de la présence de leucocytes et de lactoferrine dans les selles, une coproculture, ainsi qu'un test de dépistage de *C. difficile*, une PCR, un test de dépistage d'œufs et de

“DYSBIOSE”	Perturbation d'un microbiote auparavant stable et fonctionnellement complet ⁹ .
“MICROBIOTE INTESTINAL”	Communauté des micro-organismes – bactéries, virus, champignons (y compris les levures) et parasites – qui peuplent l'intestin ¹⁰ .

Bifidobacterium) ; la diarrhée causée par *Giardia* est liée à un appauvrissement en *Gammaproteobacteria* et à un enrichissement en *Prevotella*.

UN CERCLE VERTUEUX : QUAND LE MICROBIOTE INTESTINAL OFFRE UNE PROTECTION

Les mécanismes par lesquels le microbiote intestinal offre une résistance à la colonisation peuvent être à la fois directs et indirects. Le microbiote inhibe directement les pathogènes diarrhéiques, principalement par le biais de la compétition pour les nutriments, mais aussi en limitant leur croissance par différents mécanismes : sécrétion de bactériocines (peptides antimicrobiens), structures inhibitrices dépendantes du contact cellulaire (système de sécrétion de type VI), production de molécules capables d'atténuer la virulence des pathogènes...

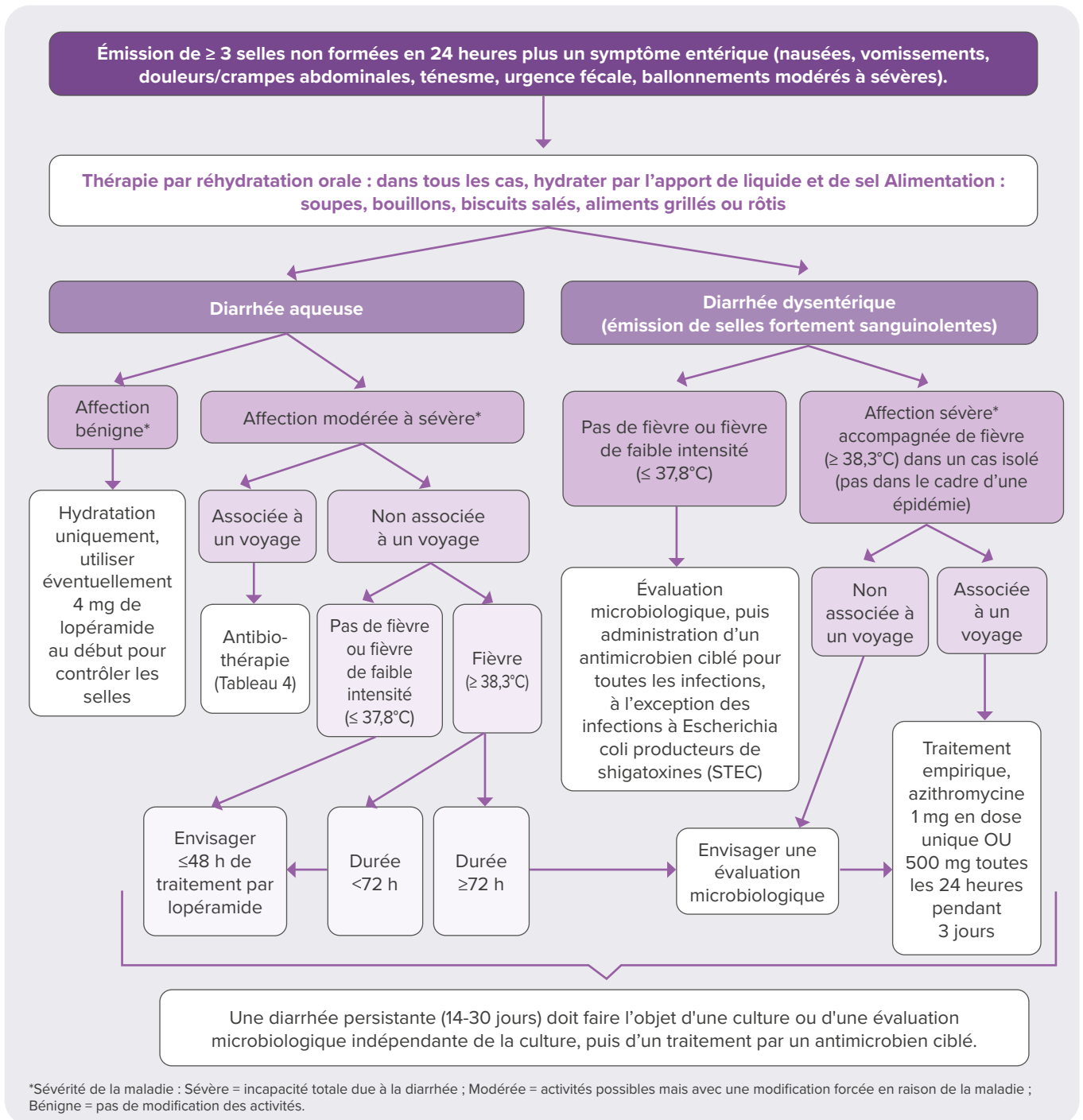
Le microbiote inhibe aussi indirectement les pathogènes diarrhéiques grâce à ses effets sur l'hôte en favorisant le maintien de la barrière intestinale et en stimulant le système immunitaire inné et adaptatif⁸.

parasites, une endoscopie et un examen d'imagerie abdominale¹¹. L'*American College of Gastroenterology* (ACG)¹² a émis des recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients adultes présentant une diarrhée aiguë dont on suspecte une origine infectieuse (Figure 2). L'examen clinique chez les enfants repose sur les mêmes principes²³. Dans ses recommandations mondiales publiées en 2023, l'*Organisation Mondiale de Gastro-entérologie* (WGO) inclut les probiotiques dans la prévention et le traitement de certaines diarrhées infectieuses⁵⁷.

7. Chung The H, Le SH. Dynamic of the human gut microbiome under infectious diarrhea. *Curr Opin Microbiol*. 2022 Apr;66:79-85. 8. Vogt SL, Finlay BB. Gut microbiota-mediated protection against diarrheal infections. *J Travel Med*. 2017 Apr 1;24(suppl_1):S39-S43. 9. Waitzberg D, Guarner F, Hojsak I, Ianiro G, Polk DB, Sokol H. Can the Evidence-Based Use of Probiotics (Notably *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and *Lactobacillus rhamnosus* GG) Mitigate the Clinical Effects of Antibiotic-Associated Dysbiosis?. *Adv Ther*. 2024;41(3):901-914. 10. Hou, K., Wu, ZX., Chen, XY. et al. Microbiota in health and diseases. *Sig Transduct Target Ther* 7, 135 (2022). 11. Siciliano V, Nista EC, Rosà T, Brigida M, Franceschi F. Clinical Management of Infectious Diarrhea. *Rev Recent Clin Trials*. 2020;15(4):298-308. 12. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2016 May;111(5):602-22.

FIGURE 2. Approche du traitement empirique et de la prise en charge orientée par le diagnostic des patients adultes souffrant de diarrhée aiguë (étiologie infectieuse suspectée).

Source : Riddle *et al.*, 2016⁽¹²⁾



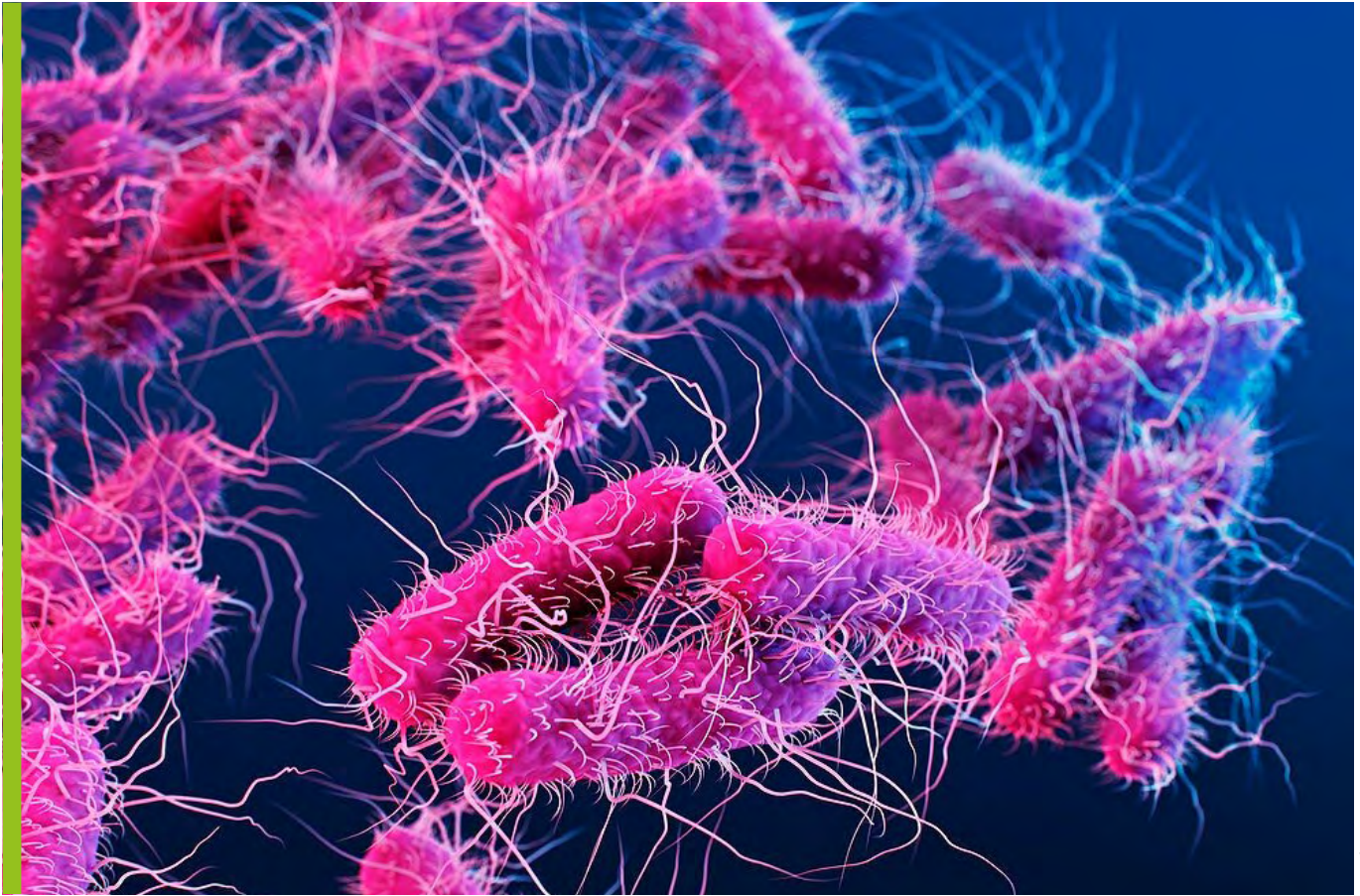
Recommandations mondiales de l'Organisation Mondiale de Gastro-entérologie (WGO), 2023⁵⁷

Traitement de la diarrhée aiguë : « l'administration orale [de certaines souches probiotiques] raccourcit d'environ une journée la durée de la diarrhée aiguë chez les enfants ».

Prévention de :

- **La diarrhée aiguë :** « les probiotiques n'ont probablement que **peu ou pas d'effet** sur les diarrhées d'une durée supérieure ou égale à 48 heures ».
- **La diarrhée associée aux antibiotiques :** « les probiotiques peuvent exercer **un effet modéré** pour la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez les enfants, les adultes et les personnes âgées ».
- **La diarrhée à *Clostridioides difficile* :** « les probiotiques sont **efficaces** pour prévenir la diarrhée associée à *C. difficile* chez les patients recevant des antibiotiques ».

LA DIARRHÉE BACTÉRIENNE : LE MICROBIOTE INTESTINAL, VICTIME POTENTIELLE OU BOUCLIER PROTECTEUR ?



Shutterstock

Les bactéries pathogènes telles que Shigella, Vibrio cholerae, Salmonella, E. coli... provoquent des diarrhées bactériennes par le biais de mécanismes qui dépendent de la bactérie en question. Les diarrhées bactériennes s'accompagnent d'une dysbiose intestinale. Réciproquement, le microbiote intestinal exerce des effets sur l'infection bactérienne. Un microbiote intestinal « sain » étant plus résistant aux infections, les probiotiques pourraient atténuer la sévérité de nombreuses infections bactériennes.

Les huit bactéries suivantes sont responsables de plus d'un tiers des plus de 1 650 000 décès causés par des diarrhées infectieuses enregistrés dans le monde en 2016, ce qui illustre parfaitement le pouvoir mortifère de la diarrhée bactérienne².

- *Shigella* : 212 438 décès.
- *Vibrio cholerae* : 107 290 décès.
- *Salmonella spp non typhique* : 84 799 décès.
- *Campylobacter spp* : 75 135 décès.
- *E. coli entérotoxigène* : 51 186 décès.
- *Clostridioides difficile* : 22 417 décès.
- *Aeromonas* : 16 881 décès.
- *Escherichia coli entéropathogène* : 12 337 décès.

« En 2016, huit bactéries étaient à elles seules responsables d'un décès sur trois causés par une diarrhée infectieuse. »

DE L'INFECTION À LA DIARRHÉE

Les mécanismes conduisant à la diarrhée bactérienne dépendent de la bactérie impliquée. Transmise par l'intermédiaire d'eau ou d'aliments contaminés ou par contact de personne à personne, *Shigella* infecte l'appareil digestif, produit une entérotoxine et une toxine de sérotype 1, détruisant ainsi l'épithélium intestinal et provoquant une diarrhée sanglante et muqueuse sévère^{3,5}.

Les variantes pathogènes de *Vibrio cholerae* produisent une toxine cholérique qui active la sécrétion d'anions, inhibe l'absorption de NaCl électroneutre et empêche le fonctionnement de la barrière intestinale, provoquant ainsi une sécrétion massive de liquide dans la lumière de l'intestin grêle et la perte de grandes quantités d'eau, de sodium, de chlorure, de bicarbonate et de potassium^{3,5,13}.

Différentes **souches pathogènes d'*E. coli***, classées en différents pathotypes (Tableau 1), provoquent des diarrhées bénignes à sévères généralement accompagnées de fièvre. *E. coli* adhère aux cellules épithéliales intestinales grâce à des fimbriae d'adhésion, avant de produire des toxines et d'exercer ses effets pathogènes^{3,5}.

EFFET DES PATHOGÈNES ET DE LA DIARRHÉE SUR LE MICROBIOTE

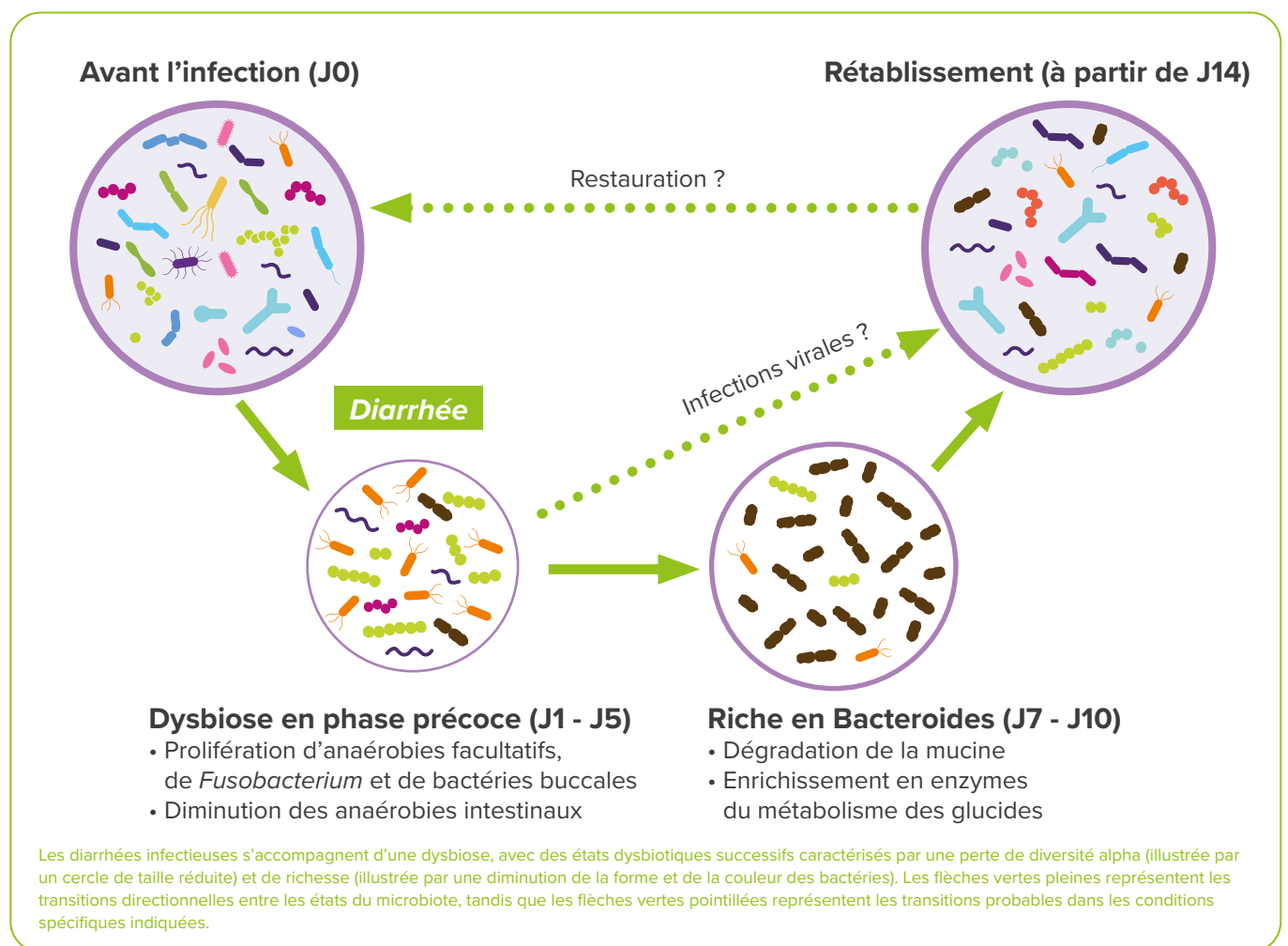
Les diarrhées bactériennes s'accompagnent d'une dysbiose, consistant généralement en une surabondance d'anaérobies facultatifs (*Escherichia*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, etc.) dans les diarrhées dysentériques, et en un appauvrissement en bactéries aux effets

immunomodulateurs connus (*Lactobacillus ruminis*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*)⁷ (Figure 3).

TABLEAU 1. Caractéristiques des pathotypes d'*E. coli*
Sources : Iancu et al. 2023⁽⁹⁾ ; Li et al. 2021⁽⁶⁾

Pathotype	Type de diarrhée	Tableau clinique
<i>E. coli</i> entéropathogène (EPEC)	Diarrhée infantile	Diarrhée aqueuse persistante
<i>E. coli</i> entérotoxigène (ETEC)	Diarrhée du voyageur et diarrhée infantile	Selles aqueuses non sanguinolentes
<i>E. coli</i> entéroinvasif (EIEC)	Dysenterie	Diarrhée sanglante et muqueuse
<i>E. coli</i> entérohémorragique (EHEC/STEC)	Colite hémorragique et syndrome hémolytique et urémique	Colite hémorragique ou diarrhée aqueuse non sanglante
<i>E. coli</i> entéroaggrégatif (EAEC)	Diarrhée du voyageur et diarrhée infantile	Diarrhée aqueuse persistante

FIGURE 3. Représentation schématique de la dynamique du microbiote intestinal en cas de diarrhée infectieuse
Source : d'après Chung et al. 2022⁷



13. Ramamurthy T, Kumari S, Ghosh A. Diarrheal disease and gut microbiome. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2022;192(1):149-177. 14. George S, Aguilera X, Gallardo P, et al. Bacterial Gut Microbiota and Infections During Early Childhood. *Front Microbiol.* 2022 Jan 5;12:793050. 15. Toro Monjaraz EM, Ignorosa Arellano KR, Loredó Mayer A et al. Gut Microbiota in Mexican Children With Acute Diarrhea: An Observational Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(8):704-709. 16. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017 May 16;474(11):1823-1836.



Shutterstock

Par exemple, dans le cas du choléra, le microbiote intestinal est considérablement modifié au cours de l'infection et après celle-ci, en raison de l'élimination de la couche de mucus et de la communauté microbienne intestinale résidente, ainsi que de la production de toxines par *V. cholerae*¹³. Au cours du processus de rétablissement, le microbiote intestinal des patients atteints de choléra se repeuple lentement selon un schéma d'accumulation similaire à celui de la maturation du microbiote intestinal observée chez les enfants³.

De la même façon, les enfants infectés par *E. coli* diarrhéique (DEC) affichent une composition microbienne intestinale distincte, avec une fraction élevée de Bacteroidetes et de Proteobacteria et une abondance réduite de Firmicutes¹³. L'enrichissement en protéobactéries pourrait s'expliquer en partie par une augmentation des espèces d'*Escherichia/Shigella* (à l'origine de la diarrhée) et d'autres membres de la famille des *Enterobacteriaceae*, tels que *Citrobacter* et *Enterobacter* (liés à la production d'histamine induite par des environnements pro-inflammatoires et associés à l'adhérence d'*E. coli*)¹⁴. L'utilisation fréquente d'antimicrobiens peut également expliquer en partie la dysbiose observée⁷.

EFFET PROTECTEUR DU MICROBIOTE INTESTINAL CONTRE LES INFECTIONS

Réciproquement, le microbiote intestinal exerce des effets démontrés sur les infections bactériennes. Chez des animaux axéniques, l'absence de microbiote intestinal et de compétition écologique se traduit par un système immunitaire immature qui les rend particulièrement vulnérables aux pathogènes diarrhéiques

: 10 unités formant colonies (UFC) de *Salmonella* suffisent à provoquer une infection mortelle, alors que pour tuer 50 % des souris ayant un microbiote intestinal intact, 10³ à 10⁹ UFC sont nécessaires⁸. Chez l'homme, il a été démontré que *Prevotella*, *Bifidobacterium* et *Blautia* réduisent la colonisation par *V. cholerae*.

« L'appareil digestif contient de ~1 à 10 fois plus de cellules bactériennes que le nombre total de cellules du corps humain¹⁶ ».

À l'inverse, *Paracoccus* semble favoriser la croissance du pathogène¹³. C'est pourquoi la promotion d'un microbiote intestinal « sain » est considérée comme une approche utile pour le traitement et la prévention du choléra¹³.

BACTÉRIES ET LEVURES PROBIOTIQUES, PRÉBIOTIQUES ET TMF

Les probiotiques diminueraient la sévérité d'un certain nombre d'infections bactériennes : par exemple, le probiotique *E. coli* inhibe la formation de biofilms d'autres souches d'*E. coli*, ainsi que des pathogènes *Staphylococcus aureus* et *S. epidermidis*³. En ce qui concerne la dysenterie, une association de souches de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* et d'une souche de *Streptococcus* réduit à la fois la durée de la diarrhée hémorragique et la durée d'hospitalisation³.

Nombreux sont les mécanismes pouvant expliquer pourquoi les probiotiques soulagent la diarrhée³ : production de substances antimicrobiennes, exclusion compétitive, compétition pour les sites de fixation cellulaire, production d'acides et de métabolites capables d'abaisser le pH environnant, renforcement de la barrière de la muqueuse intestinale, modulation de l'immunité de la muqueuse intestinale et de la diversité du microbiote intestinal. Par exemple, la levure probiotique *Saccharomyces boulardii* peut faciliter la restauration du microbiote intestinal chez les enfants atteints de diarrhée aiguë¹⁵. Les prébiotiques peuvent également exercer un impact positif

sur la diarrhée par le biais de l'augmentation de la production bactérienne d'acides gras à chaîne courte (AGCC) tels que le butyrate, qui contribuent à l'intégrité de la barrière intestinale, et par le biais de l'opposition à l'adhérence des pathogènes aux cellules épithéliales, inhibant ainsi la colonisation et favorisant l'élimination des pathogènes intestinaux³. La transplantation de microbiote fécal (TMF), qui vise à restaurer un microbiote intestinal sain, s'est avérée efficace mais est indiquée exclusivement pour le traitement des infections récurrentes à *C. difficile* chez l'adulte et l'enfant¹⁴.

CAS CLINIQUE par le Professeur Aldo Maruy

- Un petit garçon de 2 ans se présente avec de la fièvre, des douleurs abdominales et une diarrhée accompagnée de mucus et de sang. Il a déjà connu deux épisodes similaires au cours des six derniers mois, traités uniquement par des antibiotiques.
- Afin d'éviter une rechute, il est décidé de le traiter aux antibiotiques et aux probiotiques. La diarrhée cesse dans les 48 heures, l'antibiotique est interrompu au 5^{ème} jour tandis que le probiotique est maintenu pendant deux semaines ; un régime riche en compléments alimentaires et en prébiotiques est prescrit.
- En plus de traiter l'infection aux antibiotiques, il est recommandé, afin de prévenir un nouvel épisode diarrhéique, de restaurer la composition du microbiote intestinal grâce à un régime alimentaire spécifique et à l'administration de prébiotiques et de probiotiques.

PROFESSEUR ALDO MARUY

Gastro-entérologue pédiatrique, Hôpital Cayetano Heredia, Lima (Pérou)



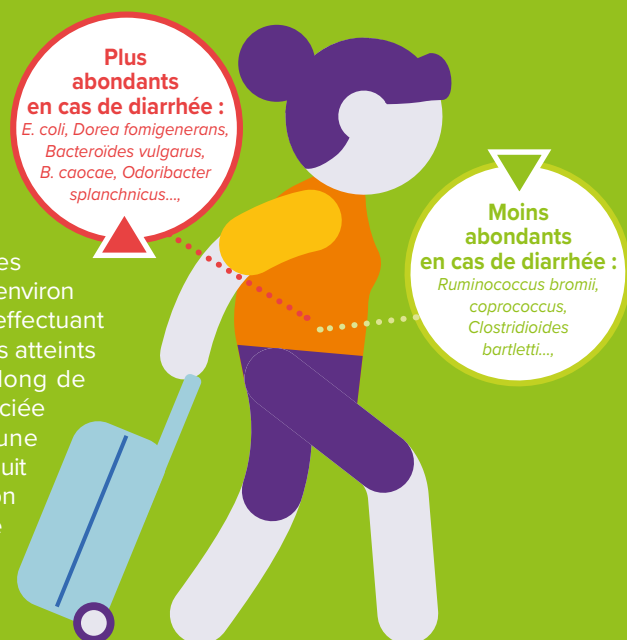
POINT DE VUE DE L'EXPERT

Tout au long de la vie, un microbiote sain joue un rôle important dans la prévention et le traitement de la diarrhée bactérienne. Il a été démontré que certaines espèces spécifiques exercent des effets protecteurs contre la diarrhée : les taxons *Lactobacillus* protègent contre la diarrhée induite par *Shigella spp.* et la présence de *Sutterella sp.*, *Prevotella copri* et *Bacteroides vulgatus* constitue un indicateur permettant de prévoir la résistance à *E. coli* entérotoxigène (ETEC). D'autre part, l'intervention sur le microbiote par le biais d'une

modification du régime alimentaire et l'utilisation de prébiotiques, de probiotiques et de la TMF, permettrait de réguler la composition du microbiote intestinal afin de prévenir et de traiter la diarrhée. Les recherches futures devraient permettre d'élargir nos connaissances sur le microbiote et sa relation avec la diarrhée infectieuse, ce qui devrait aider à mettre au point des interventions préventives et thérapeutiques améliorées.

CONSÉQUENCES DE LA DIARRHÉE DU VOYAGEUR

Lorsqu'ils se rendent dans des destinations à risque moyen ou élevé, 10 à 70 % des voyageurs originaires de pays à faible risque de maladies infectieuses contractent une diarrhée. La diarrhée du voyageur est principalement causée par des bactéries (≥80 %-90 % des cas), les virus intestinaux représentant au minimum entre 5 % et 15 % des cas⁵². Les infections par des pathogènes protozoaires représenteraient environ 10 % des diagnostics, principalement chez les personnes effectuant des voyages de longue durée. Le microbiote des voyageurs atteints de diarrhée présente une plus grande variation tout au long de leur séjour que celui des voyageurs en bonne santé, associée à une diversité de base plus faible, qui est corrélée à une susceptibilité accrue aux infections⁵¹. De surcroît, la diarrhée réduit la capacité de restauration du microbiote (forte augmentation de la divergence par rapport à la situation initiale) et entraîne l'acquisition d'organismes multirésistants aux médicaments⁵¹. Ainsi, selon une étude portant sur 267 Américains voyageant hors des États-Unis, un tiers d'entre eux sont revenus avec une diarrhée, 61 % avec une dysbiose intestinale et 38 % avec des bactéries antibiorésistantes (la plupart d'entre elles étant des *E. coli*), contribuant ainsi à la propagation mondiale de la résistance aux antimicrobiens⁵⁸.



Au cours de la diarrhée du voyageur, un microbiote dysbiotique⁵¹ a été observé, caractérisé par un enrichissement de certains taxons et un appauvrissement d'autres.

Source: d'après Boolchandani et al., 2022⁵¹



DIARRHÉE BACTÉRIENNE

DIARRHÉE VIRALE

DIARRHÉE PARASITAIRE

LA DIARRHÉE ASSOCIÉE AUX ANTIBIOTIQUES (DAA)

Si les antibiotiques constituent un outil puissant dans la lutte contre les infections bactériennes, ils perturbent également le microbiote intestinal protecteur, ce qui peut avoir des conséquences indésirables, notamment la diarrhée associée aux antibiotiques (DAA) chez 35 % des patients^{17,18,19}. **L'incidence de la DAA dépend de plusieurs facteurs**^{17,18,19} : l'âge (chez les enfants, ce pourcentage peut atteindre 80 %) ¹⁵, **le contexte, le type d'antibiotique**, etc. La plupart du temps, la DAA est causée par une dysbiose induite par les antibiotiques, est de faible intensité et se résout spontanément au bout de 1 à 5 jours.

« **La diarrhée affecte jusqu'à 35 % des patients traités aux antibiotiques**^{17,18,19} ».

S'il existe diverses causes de DAA, environ un tiers des cas est attribué à *C. difficile*. Sous certaines conditions, *C. difficile* déclenche une réaction inflammatoire qui se traduit par une série de signes cliniques pouvant aller de la diarrhée bénigne à la colite pseudomembraneuse, au mégacôlon toxique, voire à la mort¹⁷.

CAS CLINIQUE par le Professeur Aldo Maruy

- Un enfant de 10 ans se présente à la clinique avec une diarrhée apparue sept jours auparavant. Depuis le début, l'enfant produit chaque jour deux ou trois selles liquides avec du mucus, mais non sanguinolentes. La mère déclare que l'enfant n'a pas eu de fièvre ni de vomissements. À l'examen clinique, l'enfant semble en bonne santé et suffisamment hydraté.
- Le médecin demande une coproculture et un test de dépistage d'œufs et de parasites, qui se révèlent négatifs.
- Un antécédent n'a pas été pris en compte au départ : en effet, six semaines auparavant, l'enfant a eu une infection respiratoire traitée aux antibiotiques.
- On soupçonne une diarrhée associée aux antibiotiques (DAA) d'apparition tardive. Le patient reçoit des probiotiques et son état s'améliore en l'espace d'une semaine.
- La DAA peut apparaître à n'importe quel moment entre 2 heures et 8 à 10 semaines après la prise d'antibiotiques.

RECOMMANDATIONS DE LA ESPGHAN 2023

En 2023, le Groupe d'intérêt spécial sur le microbiote intestinal et ses modifications de la Société européenne de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques (ESPGHAN) a formulé de nouvelles recommandations sur l'utilisation des probiotiques dans la prise en charge de certains troubles digestifs pédiatriques²⁰ : « *Si l'utilisation de probiotiques pour prévenir la diarrhée associée aux antibiotiques (DAA) est envisagée en raison de l'existence de facteurs de risque tels que la classe d'antibiotique(s), la durée du traitement antibiotique, l'âge, le besoin d'hospitalisation, les comorbidités ou des épisodes antérieurs de DAA, les professionnels de santé peuvent recommander d'associer **des doses élevées (≥5 milliards d'UFC/jour) de S. boulardii ou L. rhamnosus GG au traitement antibiotique afin de prévenir la DAA** chez les patients ambulatoires et les enfants hospitalisés (degré de certitude des données probantes: modéré ; degré de recommandation : fort)* ».



POINT DE VUE DE L'EXPERT

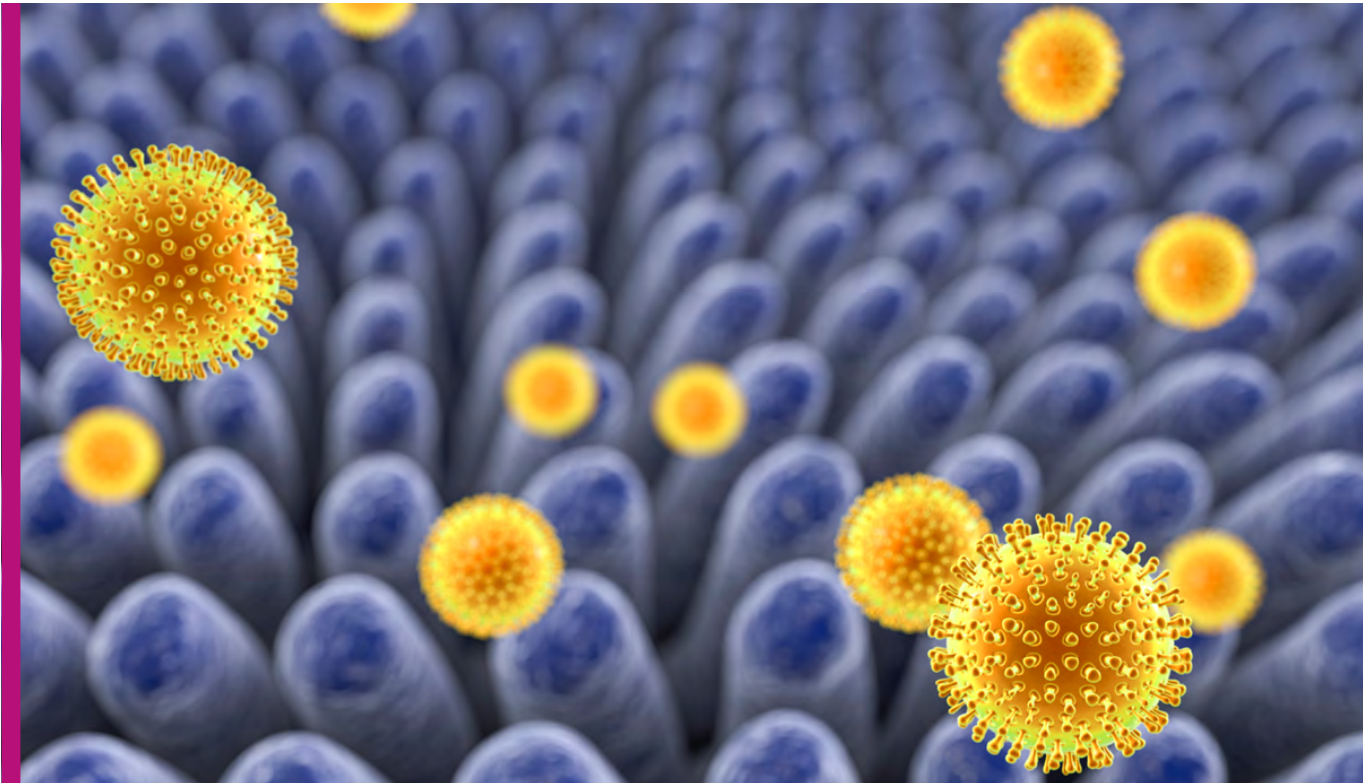
PROFESSEUR ALDO MARUY
Gastro-entérologue pédiatrique,
Hôpital Cayetano Heredia, Lima (Pérou)

La diarrhée associée aux antibiotiques (DAA) est un effet indésirable fréquent des antibiotiques. L'âge, le spectre d'activité des antibiotiques utilisés, les maladies sous-jacentes et les interventions chirurgicales récentes ont été identifiés comme des facteurs de risque. Des données récentes ont mis en évidence un nouveau facteur de risque : la composition du microbiote. En effet, chez les patients traités aux β -lactamines, une abondance relative plus élevée de *Bacteroides* montre une corrélation négative avec la DAA, tandis qu'une abondance de base plus élevée de *Bifidobacterium sp.* et *Lachnospiraceae* et de voies de biosynthèse des acides aminés présente une corrélation positive avec la DAA. Les abondances relatives de taxons potentiellement protecteurs et les niveaux de voies de biosynthèse des acides aminés peuvent permettre de distinguer les enfants qui ont été atteints ou non de DAA. D'autres études sont nécessaires pour déterminer si l'on observe des tendances similaires pour différents types d'antibiotiques. Les taxons potentiellement protecteurs identifiés peuvent contribuer au développement d'approches préventives de la DAA.

17. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *World J Gastroenterol.* 2016;22(11):3078-3104. 18. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-9. 19. Theriot CM, Young VB. Interactions Between the Gastrointestinal Microbiome and Clostridium difficile. *Annu Rev Microbiol.* 2015;69:445-461. 20. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M et al; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023 Feb 1;76(2):232-247.

LA DIARRHÉE VIRALE :

LES VACCINS SONT-ILS CAPABLES DE CHANGER LA DONNE ?



Les diarrhées virales se manifestent généralement sous la forme d'une diarrhée aqueuse et sont causées par cinq principaux types de virus. Parmi eux, le rotavirus demeure la principale cause de mortalité liée à la diarrhée chez les enfants de moins de 5 ans, et ce malgré la disponibilité de vaccins depuis 2006. La composition du microbiote intestinal (qui est impliquée dans l'issue de l'infection virale) et l'efficacité du vaccin contre le rotavirus pourraient jouer un rôle clé dans les stratégies visant à réduire la morbidité de la diarrhée virale.

Rotavirus, norovirus, sapovirus, astrovirus et adénovirus : cinq types de virus sont actuellement reconnus comme les principales causes de diarrhée virale²¹. Sur les plus de 2 milliards d'épisodes de maladies diarrhéiques qui surviennent chaque année dans le monde, selon les estimations de l'étude GBD (*Global Burden of Disease*)² de 2016, près de **900 millions d'épisodes modérés à sévères** peuvent être attribués à seulement trois de ces virus : rotavirus, norovirus et adénovirus²².

LE ROTAVIRUS, PREMIÈRE CAUSE DE MORTALITÉ DIARRHÉIQUE CHEZ LES ENFANTS

Malgré la mise au point de **vaccins contre le rotavirus** et leur disponibilité depuis 2006²², ce virus, responsable de symptômes plus sévères que la plupart des autres pathogènes entériques²², était

encore responsable de **plus de 228 000 décès** dans le monde en 2016, dont plus de 128 000 chez des enfants de moins de 5 ans², **ce qui en fait la principale cause de mortalité due à la diarrhée dans ce segment de la population** (Figure 4).

LA DIARRHÉE AQUEUSE

Quel que soit le virus qui déclenche un épisode de diarrhée, le processus d'infection est globalement le même : le virus infecte les cellules épithéliales de l'intestin grêle et provoque des lésions qui entravent l'absorption des liquides²¹. La diarrhée virale se manifeste généralement **sous la forme d'une diarrhée aqueuse (non sanglante)**. Elle peut s'accompagner d'autres symptômes, comme des nausées, des crampes abdominales, des vomissements et de la fièvre²², ce qui donne lieu à ce que l'on appelle une gastro-entérite virale.

21. Iturriza-Gómara M, Cunliffe NA. 34 - Viral Gastroenteritis. Editor(s): Edward T. Ryan, David R. Hill, Tom Solomon, Naomi E. Aronson, Timothy P. Endy, *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases (Tenth Edition)*, Elsevier, 2020, Pages 289-307. ISBN 9780323555128. 22. Bányai K, Estes MK, Martella V, Parashar UD. Viral gastroenteritis. *Lancet*. 2018 Jul 14;392(10142):175-186.

RÉHYDRATATION... ET PROBIOTIQUES

Tout comme pour les autres étiologies des diarrhées infectieuses (bactériennes ou parasitaires), **la prise en charge des diarrhées virales repose sur une thérapie de réhydratation orale ou intraveineuse**, en fonction du degré de déshydratation²¹. De plus, selon les dernières conclusions du comité de la ESPGHAN (2023)²⁰, les professionnels de santé peuvent recommander **certaines souches probiotiques (*L. rhamnosus*, *S. boulardii* et *L. reuteri*) pour la prise en charge de la gastro-entérite aiguë chez l'enfant**, car il existe des preuves (degré de certitude des données probantes : faible ; degré de recommandation : faible) d'une réduction de la durée de la diarrhée, de la durée d'hospitalisation ou de la production de selles.

L'AMÉLIORATION DE L'EFFICACITÉ DU VACCIN CONTRE LE ROTAVIRUS : UN DÉFI À RELEVER

En ce qui concerne la prévention, les mesures habituelles s'appliquent (garantir l'accès à l'eau potable,

Parmi tous les pathogènes diarrhéiques, et malgré la disponibilité de vaccins, le rotavirus reste la première cause de mortalité chez les enfants de moins de cinq ans².

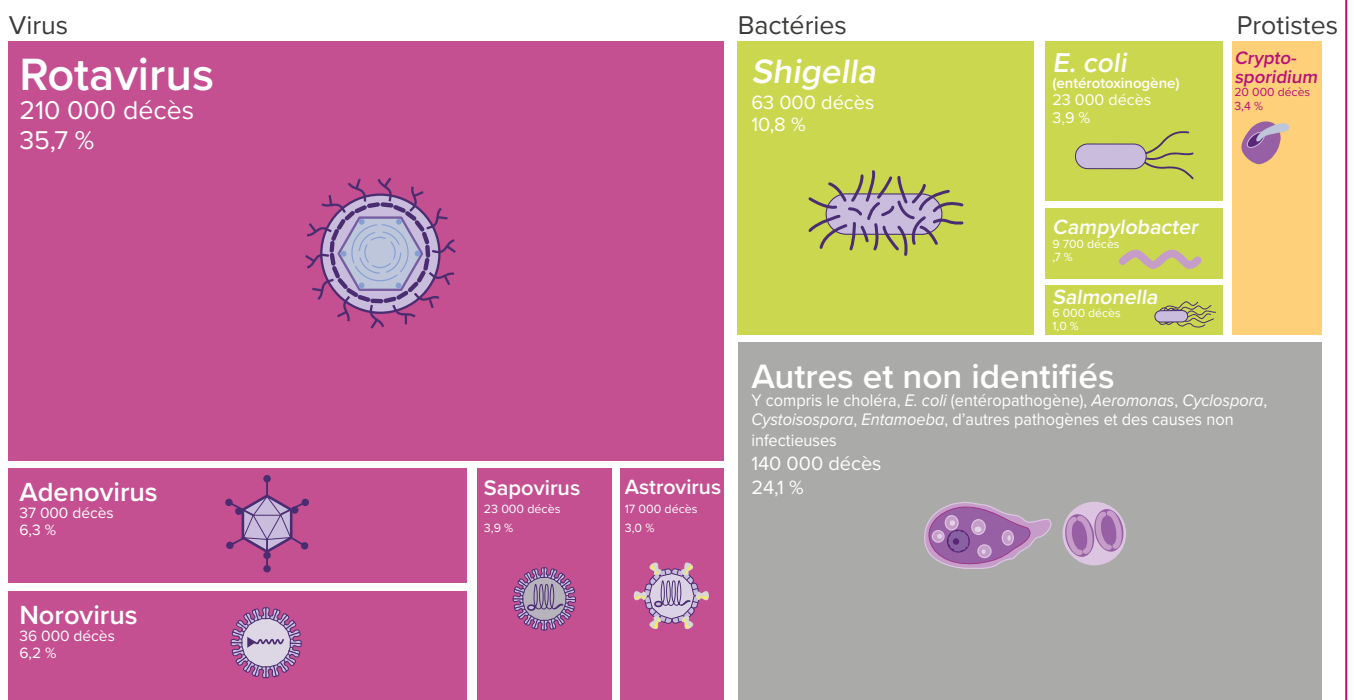
avoir une hygiène adéquate et se laver les mains fréquemment, limiter les contacts avec des personnes infectées, etc.). Compte tenu de la morbidité considérable des maladies diarrhéiques à rotavirus, **les vaccins antirotavirus constituent une autre mesure préventive importante^{22,23}.**

LE SARS-COV-2 : BIENVENU AU CLUB DES VIRUS DIARRHÉIQUES

Outre les virus reconnus depuis longtemps comme des causes importantes de diarrhée virale, l'infection par le **SARS-CoV-2**, responsable de la plus grande pandémie de l'histoire récente (**COVID-19**) peut également donner lieu à des diarrhées. Dans les études cliniques, le **taux d'incidence de la diarrhée varie de 2 à 50 % des cas²⁷**. Comme pour les voies respiratoires, les cellules intestinales montrent une forte expression de récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2) et constituent un important point d'entrée dans l'intestin pour le virus. Les mécanismes censés être à l'origine de la diarrhée impliquent principalement des dérèglements de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 après l'entrée du virus dans l'entérocyte, ce qui déclencherait une réponse inflammatoire, un déséquilibre ionique et une augmentation de la perméabilité. En outre, la protéine « spike » du SRAS-CoV-2 agit comme une entérotoxine selon un mécanisme similaire à celui de l'entérotoxine NSP4 du rotavirus²⁸. On pense également que l'altération du microbiote intestinal et les effets indésirables des médicaments (antiviraux et antibiotiques) sont en cause²⁹.

FIGURE 4. Quels sont les pathogènes responsables de la mortalité causée par les maladies diarrhéiques chez les enfants ?

Sources : Our world in data, from Cohen et al. 2022²⁶



Les virus sont responsables de plus de 50 % des décès dus à la diarrhée chez les enfants de moins de cinq ans.

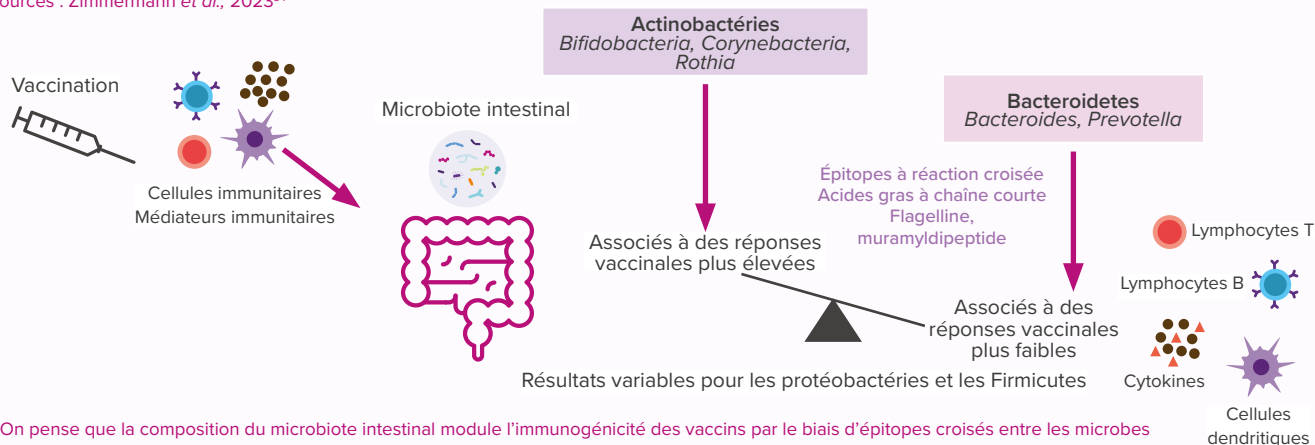
23. Florez ID, Niño-Serna LF, Beltrán-Arroyave CP. Acute Infectious Diarrhea and Gastroenteritis in Children. *Curr Infect Dis Rep.* 2020 Jan 28;22(2):4. 24. Clark A, Mahmud S, Debellut F, et al. Santosham M, Sanderson C. Estimating the global impact of rotavirus vaccines on child mortality. *Int J Infect Dis.* 2023 Dec;137:90-97. 25. Sohail MU, Al Khatib HA, Al Thani AA, et al. Microbiome profiling of rotavirus infected children suffering from acute gastroenteritis. *Gut Pathog.* 2021 Mar 29;13(1):21.

Le microbiote : un rôle clé dans l'efficacité de la vaccination contre le rotavirus

Depuis leur introduction en 2006, les vaccins oraux contre le rotavirus ont permis, à l'échelle mondiale, une chute significative du nombre d'hospitalisations et de décès dus à la diarrhée à rotavirus³⁰. Cependant, l'efficacité des vaccins est variable, les pays à faible revenu enregistrant de moins bonnes performances en comparaison avec l'efficacité remarquablement élevée (>90 %) que l'on observe dans les pays à revenu plus élevé³¹. Les raisons de cette disparité seraient multifactorielles (immunité de l'hôte, paramètres périnataux, génétique, état nutritionnel, stress, consommation de tabac et d'alcool, mode de vie urbain ou rural, taille de la famille, etc.). Comme pour d'autres vaccins, la composition et la fonction du microbiote intestinal sont considérées comme un facteur clé de régulation de la réponse immunitaire à la vaccination^{30,32,33} (Figure 5).

FIGURE 5. Interaction entre la vaccination et le microbiote intestinal

Sources : Zimmermann et al., 2023³⁴



On pense que la composition du microbiote intestinal module l'immunogénéité des vaccins par le biais d'épitopes croisés entre les microbes et les antigènes vaccinaux, la modulation des réponses des lymphocytes B par des métabolites microbiens tels que les acides gras à chaîne courte (AGCC), et l'apport d'adjuvants microbiens naturels (flagelline...). La vaccination modifierait à son tour la composition du microbiote intestinal par le biais de médiateurs immunitaires activés par la vaccination et atteignant l'intestin après avoir rejoint la circulation sanguine.

On estime à 139 000 le nombre de décès dus au rotavirus que ces vaccins ont permis d'éviter chez les enfants de moins de cinq ans au cours de la période 2006-2019, et à 15 % la proportion de décès dus au rotavirus évités chez les enfants de moins de cinq ans en 2019²⁴. Toutefois, **l'efficacité du vaccin dépend de chaque région et le taux de séroconversion est faible dans les pays à revenu faible ou intermédiaire**. Les résultats d'essais cliniques sur l'homme suggèrent l'existence d'un lien possible entre **le microbiote intestinal** et la réponse du système immunitaire entérique au vaccin contre le rotavirus²⁵ (Figure 5).

LE MICROBIOTE : UN ALLIÉ OU UN ADVERSAIRE DANS LE DÉCLENCHEMENT DE LA DIARRHÉE VIRALE ?

Dans les cas de diarrhée virale, comme dans les diarrhées infectieuses en général, l'issue de la confrontation entre le pathogène et l'hôte dépend d'équilibres complexes qui impliquent dans une large mesure le microbiote. **Le microbiote intestinal présente des interactions bidirectionnelles avec les infections à rotavirus et à norovirus¹⁴** : il peut soit protéger l'hôte contre l'infection, soit le prédisposer à celle-ci ; à son tour, une infection peut modifier le microbiote intestinal. Certaines bactéries semblent capables d'inhiber l'infection virale. Par exemple, une étude montre que **des bactéries filamenteuses segmentées**



sont capables de prévenir et de guérir l'infection à rotavirus dans des colonies de souris³⁵ (Figure 6). Par ailleurs, des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que **le microbiote intestinal facilite l'infection virale**. En effet, certains microbes intestinaux (par exemple, *Enterobacter cloacae*) stimulent la capacité du norovirus à infecter les lymphocytes B humains *in vitro* ; l'élimination du microbiote par les antibiotiques retarde

On estime que chaque gramme de contenu intestinal humain contient au moins 10⁸ à 10⁹ particules pseudovirales, dont la grande majorité sont des phages¹⁴.

26. Cohen AL, Platts-Mills JA, Nakamura T et al. Aetiology and incidence of diarrhea requiring hospitalisation in children under 5 years of age in 28 low-income and middle-income countries: findings from the Global Pediatric Diarrhea Surveillance network. *BMJ Glob Health*. 2022 Sep;7(9):e009548. 27. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul;18(8):1663-1672.

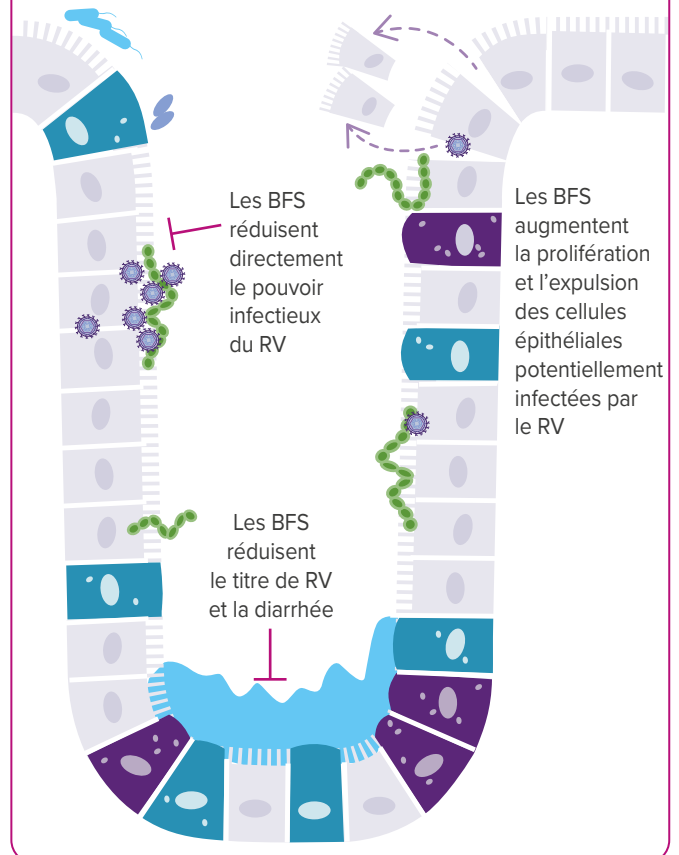
l'infection et réduit le pouvoir infectieux ou le titre viral du norovirus et du rotavirus chez la souris^{8,36}. **Par conséquent, tout pathogène invasif exercerait des effets différents en fonction de l'état du microbiote intestinal³.** Il reste à caractériser le profil optimal du microbiote et à définir les stratégies de ciblage permettant de réduire le risque d'infection et la diarrhée virale qui s'ensuit³⁷. **Quant à l'effet de l'infection virale sur la composition du microbiote intestinal,** de nombreuses études ont documenté des schémas spécifiques de dysbiose chez les patients souffrant de diarrhée virale en comparaison avec des témoins en bonne santé^{25,38}. Une réduction de la diversité (alpha) du microbiote est souvent rapportée, mais les augmentations ou diminutions de taxons spécifiques varient considérablement d'une étude à l'autre¹⁴. Et une question demeure : **la dysbiose observée au cours de la diarrhée virale reflète-t-elle une disposition antérieure qui aurait pu faciliter l'infection, ou au contraire s'agit-il d'un état causé par le virus, ou encore est-ce une combinaison de ces deux facteurs ?**

CAS CLINIQUE par le docteur Marco Poeta

- Une fillette de 4 ans se présente aux urgences pédiatriques avec de la fièvre, de la diarrhée, des vomissements et une déshydratation sévère.
- L'état de l'enfant nécessitant une réhydratation intraveineuse, elle est hospitalisée.
- L'écouvillonnage rhinopharyngé se révèle positif au SRAS-CoV-2 malgré l'absence de symptômes respiratoires.
- Les selles sont négatives pour le rotavirus, le norovirus, l'adénovirus, les bactéries et les parasites, mais positives pour le SRAS-CoV-2.
- Après l'administration de probiotiques, la fréquence et la consistance des selles s'améliorent.
- La réhydratation intraveineuse est interrompue au bout de quatre jours et la fillette sort de l'hôpital.
- La diarrhée peut être la seule manifestation clinique de l'infection par le SRAS-CoV-2. Le SARS-CoV-2 devrait donc être ajouté à la liste des pathogènes entériques.
- L'efficacité des probiotiques contre la gastro-entérite associée au Covid que l'on a observée dans ce cas clinique a déjà été démontrée par des études *in vitro*.

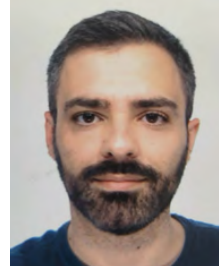
FIGURE 6. Le rôle protecteur des bactéries filamenteuses segmentées (BFS) dans l'infection à rotavirus (RV)

Source : Shi *et al.*, 2019³⁵



DR. MARCO POETA

Service des maladies infectieuses pédiatriques, Université Federico II de Naples (Italie)

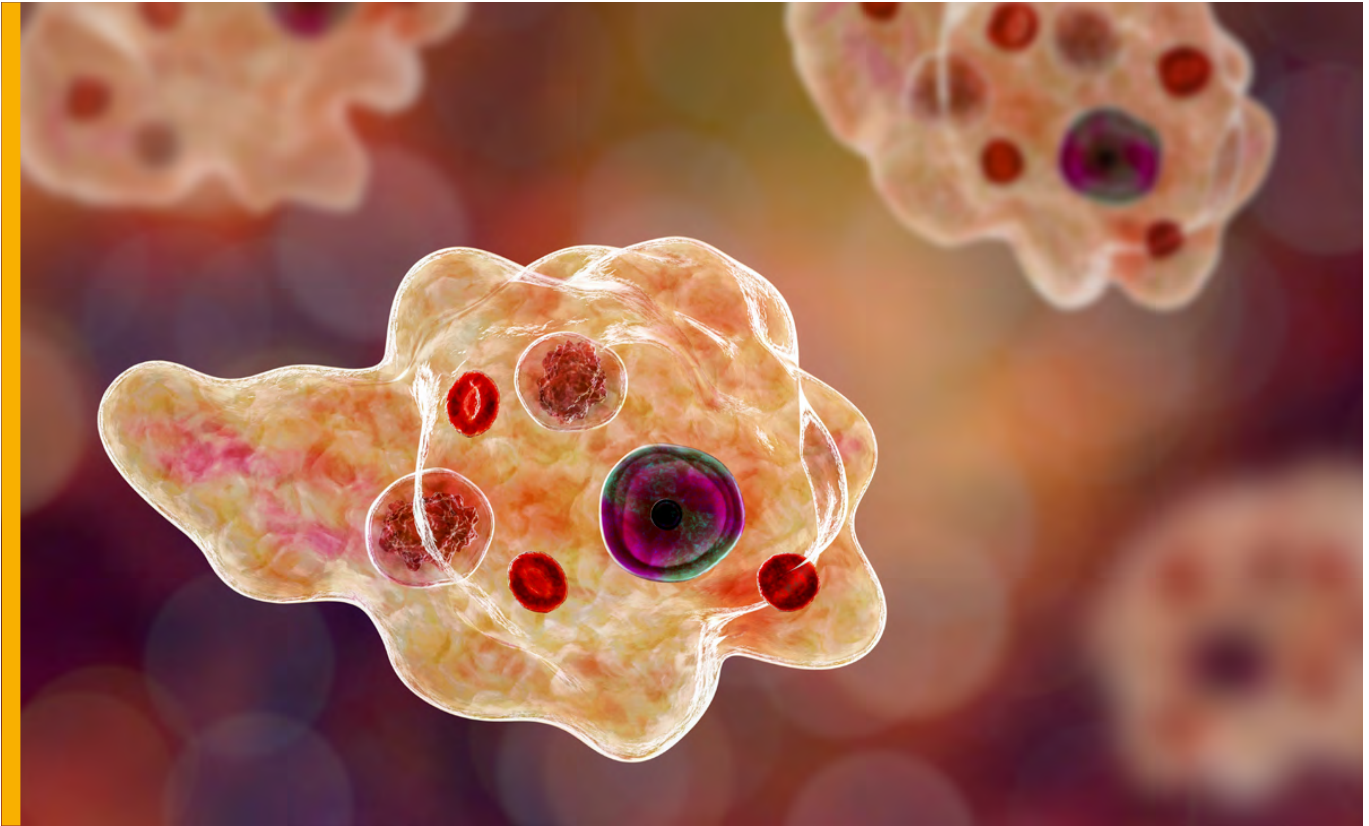


POINT DE VUE DE L'EXPERT

Les probiotiques sont recommandés pour le traitement actif de la diarrhée virale chez les enfants, car ils exercent un effet antidiarrhéique en restaurant la composition du microbiote altéré. Dans les essais cliniques, certaines souches probiotiques atténuent la diarrhée sécrétoire en un laps de temps très court, la réduction étant mesurable à peine quelques heures après le début de l'administration du probiotique. Sachant qu'il faut normalement plusieurs jours pour modifier la composition du microbiote, l'efficacité rapide des probiotiques implique l'existence d'effets favorables supplémentaires. Les molécules sécrétées par les bactéries qui agissent directement sur les cellules intestinales inhiberaient la diarrhée sécrétoire par le biais d'un mécanisme antioxydant. C'est ce que l'on appelle « l'effet postbiotique ». Les métabolites produits par les probiotiques exercent une action de type pharmacologique et pourraient constituer des thérapies innovantes pour la prise en charge de la diarrhée virale.

28. Poeta M, Cioffi V, Buccigrossi V, *et al.* SARS-CoV-2 causes secretory diarrhea with an enterotoxin-like mechanism, which is reduced by diosmectite. *Heliyon*. 2022 Aug;8(8):e10246. 29. Juthi RT, Sazed SA, Sarmin M, *et al.* COVID-19 and diarrhea: putative mechanisms and management. *Int J Infect Dis*. 2023 Jan;126:125-131. 30. Magwira CA, Taylor MB. Composition of gut microbiota and its influence on the immunogenicity of oral rotavirus vaccines. *Vaccine*. 2018 Jun 7;36(24):3427-3433. 31. Lee B. Update on rotavirus vaccine underperformance in low- to middle-income countries and next-generation vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Jun 3;17(6):1787-1802. 32. Huang B, Wang J, Li L. Recent five-year progress in the impact of gut microbiota on vaccination and possible mechanisms. *Gut Pathog*. 2023 Jun 12;15(1):27. 33. Lynn DJ, Benson SC, Lynn MA, Pulendran B. Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nat Rev Immunol*. 2022 Jan;22(1):33-46. 34. Zimmermann P. The immunological interplay between vaccination and the intestinal microbiota. *NPJ Vaccines*. 2023 Feb 23;8(1):24. doi: 10.1038/s41541-023-00627-9. 35. Shi Z, Zou J, Zhang Z, Zhao X, Noriega J, Zhang B, Zhao C, Ingle H, Bittinger K, Mattei LM, Pruijssers AJ, Plemper RK, Nice TJ, Baldrige MT, Dermody TS, Chassaing B, Gewirtz AT. Segmented Filamentous Bacteria Prevent and Cure Rotavirus Infection. *Cell*. 2019 Oct 17;179(3):644-658.e13. doi: 10.1016/j.cell.2019.09.028.

LA DIARRHÉE PARASITAIRE : LE MICROBIOTE PEUT-IL DÉTERMINER LES RÉSULTATS CLINIQUES ?



Tous les individus ne réagissent pas de la même manière aux infections parasitaires intestinales : si certains ne présentent absolument aucun symptôme, d'autres souffrent de diarrhée plus ou moins sévère pouvant entraîner la mort. Le microbiote intestinal est de plus en plus souvent cité comme un facteur clé pour expliquer cette variabilité.

Les parasites intestinaux peuvent être classés en deux grandes catégories : les protozoaires (organismes unicellulaires) et les helminthes (multicellulaires, également connus sous le nom de vers)³⁹. Au niveau mondial, on estime à 895 millions le nombre de personnes infectées par des helminthes transmis par le sol (HTS). Les protozoaires intestinaux (PI) ont un taux de prévalence global plus faible, mais plus de 350 millions de personnes seraient infectées par trois des parasites protozoaires les plus fréquents⁴⁰.

La giardiose – la diarrhée parasitaire la plus répandue dans le monde – touche 280 millions de personnes chaque année⁴¹.

Les infections à protozoaires sont monnaie courante dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFM). La mondialisation de la chaîne alimentaire, les voyages internationaux et les migrations entraînent une augmentation des infections à protozoaires dans les pays à revenu élevé, où elles sont plus fréquentes que les infections à helminthes intestinaux³⁹.

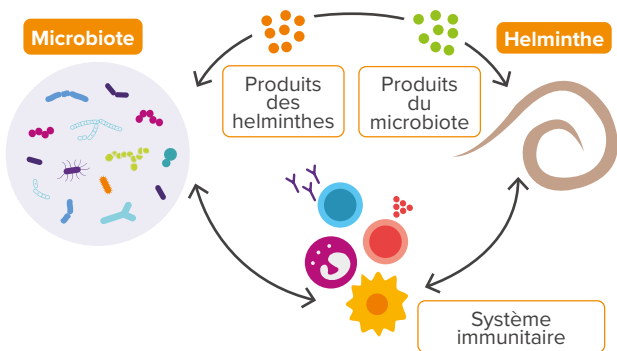
LES DIARRHÉES CAUSÉES PAR DES PARASITES PROTOZOAIRES

Les parasites protozoaires intestinaux les plus fréquents sont *Giardia intestinalis* (*Giardia duodenalis* ou *Giardia lamblia*), *Entamoeba histolytica*, *Cyclospora cayetanensis* et *Cryptosporidium spp.* Les maladies diarrhéiques causées par ces pathogènes sont connues respectivement sous les noms de giardiose, amibiase, cyclosporose et cryptosporidiose⁴¹.

36. Lv Z, Xiong D, Shi J, Long M, Chen Z. The Interaction Between Viruses and Intestinal Microbiota: A Review. *Curr Microbiol.* 2021 Oct;78(10):3597-3608. doi: 10.1007/s00284-021-02623-5. 37. Soorneedi AR, Moore MD. Recent developments in norovirus interactions with bacteria. *Curr Opin Food Sci.* 2022; 48:100926. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2022.100926>. 38. Mizutani T, Ishizaka A, Koga M, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Role of Microbiota in Viral Infections and Pathological Progression. *Viruses.* 2022 May 1;14(5):950. doi: 10.3390/v14050950. 39. Ahmed M. Intestinal Parasitic Infections in 2023. *Gastroenterology Res.* 2023 Jun;16(3):127-140. et al. 40. Wong LW, Ong KS, Khoo JR, et al. Human intestinal parasitic infection: a narrative review on global prevalence and epidemiological insights on preventive, therapeutic and diagnostic strategies for future perspectives. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Nov;14(11):1093-1105. 41. Mauriello A, Mari A, Nseir W, et al. Diarrhea due to parasites: a short, updated point of view from the clinical setting. *Minerva Gastroenterol (Torino).* 2022 Dec;68(4):463-469.

FIGURE 7. Interactions entre helminthes et microbiote

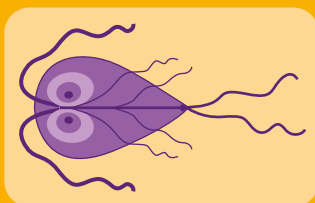
Source : d'après Llinás-Caballero *et al.*, 2022⁵⁰



Le microbiote est impliqué dans la régulation de la colonisation de l'intestin par les parasites helminthiques. A leur tour, les parasites helminthiques modifient la diversité et la composition du microbiote humain lors de l'infection. Tous deux interagissent avec le système immunitaire.

- *Giardia intestinalis* infecte la partie supérieure de l'intestin grêle en altérant la barrière et la perméabilité intestinales. De 6 à 15 jours après l'infection, elle peut provoquer une diarrhée aqueuse aiguë accompagnée de crampes abdominales, de ballonnements, de nausées et de vomissements. La giardiose – la **diarrhée parasitaire la plus répandue dans le monde** – touche **280 millions de personnes chaque année**⁴¹.
- Les infections à *Entamoeba histolytica* sont généralement asymptomatiques, mais elles peuvent provoquer une maladie invasive du gros intestin (notamment chez les patients immunodéprimés), une dysenterie amibienne pouvant alors se développer. La phase aiguë dure 3 semaines, avec des douleurs abdominales, une diarrhée sanglante et la présence de mucus dans

LA DIARRHÉE DU VOYAGEUR : L'INFECTION PARASITAIRE EST SOUVENT ASSOCIÉE AU SII-PI



Bien que la plupart des cas de diarrhée du voyageur soient aigus et se résolvent spontanément, un sous-ensemble de personnes présente

des symptômes gastro-intestinaux (GI) persistants qui peuvent durer des semaines, des mois, voire des années après le traitement efficace de la cause initiale⁵². Un article récent suggère que près de **10 % des patients souffrant de diarrhée du voyageur développent des symptômes persistants compatibles avec le syndrome de l'intestin irritable post-infectieux (SII-PI)**. Les infections parasitaires, en particulier la giardiose, sont souvent associées au SII-PI⁵³.

les selles. Responsable de plus de 26 000 décès par an², **l'amibiase est la troisième cause de mortalité due aux infections parasitaires** dans le monde ; elle affecte particulièrement les populations des PRFM⁴¹.

- *Cyclospora cayatanensis* est la seule espèce du genre *Cyclospora* capable d'infecter l'homme. Après une période d'incubation pouvant varier de 2 à 12 jours, **l'infection se manifeste typiquement par une diarrhée aiguë aqueuse et abondante**, des crampes abdominales, des nausées, une fièvre de faible intensité, de la fatigue et une perte de poids⁴¹.
- Les symptômes de l'infection à *Cryptosporidium spp.* apparaissent après une ou deux semaines d'incubation : les symptômes cliniques les plus fréquents sont une **diarrhée aqueuse aiguë**, des crampes abdominales, une malabsorption, des nausées, des vomissements et de la fièvre, qui durent environ 5 à 10 jours⁴¹. On estime à 64 millions le nombre de cas de cryptosporidiose signalés chaque année⁴⁰.

La coexistence des parasites helminthiques et du microbiote de l'hôte remonte à des millions d'années⁵⁰.

LES DIARRHÉES CAUSÉES PAR DES HELMINTHES TRANSMIS PAR LE SOL

Sur le plan mondial, les principaux helminthes transmis par le sol sont **l'ascaris (*Ascaris lumbricoides*)**, **le trichocéphale (*Trichuris trichiura*)** et **les ankylostomes (*Necator americanus* et *Ancylostoma duodenale*)**. Les symptômes ressentis à la suite d'une infection helminthique sont liés au nombre de vers hébergés : les personnes souffrant d'infections légères (peu de vers) ne ressentent généralement aucune gêne, tandis que les infections plus graves peuvent provoquer toute une série de symptômes, dont certains se manifestent au niveau de l'intestin (diarrhée et douleurs abdominales), une malnutrition, un malaise général et une faiblesse, ainsi que des troubles de la croissance et du développement physique. Les helminthes transmis par le sol contribuent à la morbidité en altérant de plusieurs façons l'état nutritionnel des personnes infectées : ils se nourrissent des tissus de l'hôte, provoquent des pertes de sang intestinales et entravent l'absorption des nutriments⁴².

- *Ascaris lumbricoides* est le plus fréquent des nématodes intestinaux capables d'infecter l'homme. **On estime que 807 à 1 221 millions de personnes sont infectées chaque année**⁴³. L'infection est souvent asymptomatique. **La forme symptomatique se car-**

42. World health organisation. Soil-transmitted helminth infections. Fact Sheet. 2023. 43. Center for Disease Control and Prevention. Parasites -Ascariasis. Last update : June 2023. 44. Center for Disease Control and Prevention. Parasites - Trichuriasis (also known as Whipworm Infection). Last update : June 2023. 45. Center for Disease Control and Prevention. Parasites – Hookworms. Last update: May 2023. 46. Burgess SL, Gilchrist CA, Lynn TC, Petri WA Jr. Parasitic Protozoa and Interactions with the Host Intestinal Microbiota. *Infect Immun*. 2017 Jul 19;85(8):e00101-17. 47. Carey MA, Medlock GL, Alam M, *et al.*. Megasphaera in the Stool Microbiota Is Negatively Associated With Diarrheal Cryptosporidiosis. *Clin Infect Dis*. 2021 Sep 15;73(6):e1242-e1251. 48. Berry ASF, Johnson K, Martins R, *et al.* Natural Infection with Giardia Is Associated with Altered Community Structure of the Human and Canine Gut Microbiome. *mSphere*. 2020 Aug 5;5(4):e00670-20. 49. Fekete E, Allain T, Siddiq A, *et al.* *Giardia spp.* and the Gut Microbiota: Dangerous Liaisons. *Front Microbiol*. 2021 Jan 12;11:618106.

actérisée par une phase pulmonaire précoce suivie d'une phase intestinale tardive, marquée par des diarrhées, des douleurs abdominales légères, une anorexie, des nausées et des vomissements⁴¹.

- On estime à 604 à 795 millions le nombre de personnes infectées par *Trichuris trichiura* dans le monde. Les personnes souffrant d'infections sévères peuvent avoir des selles douloureuses et fréquentes contenant un mélange de mucus, d'eau et de sang⁴⁴.
- On estime à 576 à 740 millions le nombre de personnes infectées par des *ankylostomes* dans le monde. Peu nombreuses sont les personnes qui présentent des symptômes gastro-intestinaux, en particulier celles qui sont infectées pour la première fois. Les effets les plus fréquents et les plus graves de l'infection

CAS CLINIQUE

par le Professeur Stephen Allen

- Lors de vacances en Asie, une cadre d'entreprise de 36 ans développe une diarrhée non sanglante, visqueuse et malodorante, accompagnée de crampes abdominales et de ballonnements.
- Au cours de la deuxième semaine de la maladie, l'examen microscopique des selles révèle une giardiose et elle prend un traitement de 10 jours au métronidazole.
- Au cours de l'année suivante, au Royaume-Uni, elle connaît des épisodes fréquents de symptômes similaires, chacun durant quelques jours et l'obligeant à s'absenter au travail.
- Après avoir exclu d'autres maladies grâce à des examens complémentaires et à une évaluation clinique, on lui diagnostique un syndrome de l'intestin irritable post-infectieux à prédominance diarrhéique (SII-D), une affection qui se développe chez 10 % des patients ayant subi un épisode aigu de gastro-entérite⁵⁴.
- Trouvant que les changements d'alimentation et les traitements pour le SII-D ont peu d'effet, elle souhaite savoir si elle doit envoyer un échantillon de selles à l'étranger pour une analyse du microbiote et si une transplantation fécale pourrait être utile.
- Le rôle de la dysbiose persistante dans le SII post-infectieux causée par une infection parasitaire ou par les médicaments utilisés au cours du traitement est mal connu. Des recherches supplémentaires sont nécessaires avant de pouvoir répondre avec certitude aux questions de cette femme.

par l'ankylostome sont une perte de sang intestinal entraînant une anémie, associée à une perte de protéines⁴⁵.

LE MICROBIOTE JOUE-T-IL UN RÔLE DANS LA VARIABILITÉ CLINIQUE PRONONCÉE DES DIARRHÉES PARASITAIRES ?

Les infections parasitaires à protozoaires se caractérisent par la grande variabilité de leur présentation clinique : elles peuvent être asymptomatiques ou provoquer des diarrhées, des douleurs abdominales, une perte de poids, etc. Des études récentes ont mis en évidence **la contribution potentielle du microbiote intestinal à cette variabilité clinique** : par exemple, une abondance de *Prevotella copri* dans le microbiote intestinal permet de prédire une diarrhée dans le contexte d'une infection par *Entamoeba histolytica*⁴⁶ ; une faible abondance de *Megasphaera* avant et au moment de la détection de *Cryptosporidium* a été associée à une diarrhée parasitaire chez des nourrissons au Bangladesh, ce qui suggère que le microbiote intestinal jouerait un rôle dans la détermination de la sévérité des cryptosporidioses⁴⁷. En ce qui concerne les helminthes, les interactions complexes entre les vers et le microbiote (« deux vieux amis de l'homme »⁵⁰) sont actuellement à l'étude⁵⁰ (Figure 7). Les auteurs s'accordent sur l'existence d'une interaction complexe et dynamique entre le(s) parasite(s), le microbiote de l'hôte et son immunité, capable de déterminer l'issue clinique des infections parasitaires^{46,48}.

PROFESSEUR STEPHEN ALLEN

Professeur de
Pédiatrie,
Faculté de Médecine
Tropicale de Liverpool
(Royaume-Uni)



POINT DE VUE DE L'EXPERT

Les infections parasitaires intestinales constituent une cause fréquente de maladie dans le monde, principalement des diarrhées dues à des protozoaires tels que *Giardia*, *Entamoeba histolytica* et *Cryptosporidium*, et des anémies due à des helminthes. De même, les parasites intestinaux sont des commensaux et peuvent même exercer des effets bénéfiques sur la santé, notamment grâce à l'amélioration de la résistance à d'autres entéropathogènes et à la prévention des maladies allergiques et auto-immunes. Le défi à relever consiste à mieux comprendre les relations complexes entre les différents parasites, la muqueuse intestinale, les cellules immunitaires de l'intestin et le microbiote intestinal afin de pouvoir tirer parti des effets bénéfiques de l'infection parasitaire intestinale tout en améliorant ses effets indésirables.

50. Llinás-Caballero K, Caraballo L. Helminths and Bacterial Microbiota: The Interactions of Two of Humans' "Old Friends". *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 1;23(21):13358. 51. Boolchandani M, Blake KS, Tilley DH, et al. Impact of international travel and diarrhea on gut microbiome and resistome dynamics. *Nat Commun*. 2022 Dec 5;13(1):7485. 52. Connor B. Travelers' Diarrhea. CDC Yellow Book 2024 <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/preparing/travelers-diarrhea> 53. España-Cueto S, Oliveira-Souto I, Salvador F, et al. Post-infectious irritable bowel syndrome following a diagnosis of traveller's diarrhea: a comprehensive characterization of clinical and laboratory parameters. *J Travel Med*. 2023;30(6):taad030. 54. Lupu VV, Ghiciuc CM, Stefanescu G, Mihai CM, Popp A, Sasaran MO, Bozomitu L, Starcea IM, Adam Raileanu A, Lupu A. Emerging role of the gut microbiome in post-infectious irritable bowel syndrome: A literature review. *World J Gastroenterol*. 2023 Jun 7;29(21):3241-3256. 55. Our World in data. Diarrheal diseases. (latest estimate from the IHME's Global Burden of Disease study). 56. World health organization. Rotavirus vaccines: WHO position paper - July 2021. *Weekly Epidemiological Record*, 96 (28): 301 – 219. 57. Guarner F, Sanders ME, Szajewska H. et al., World Gastroenterology Organisation Practice Guideline. Probiotics and Prebiotics. February 2023. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics>. 58. Worby CJ, Sridhar S, Turbett SE et al. Gut microbiome perturbation, antibiotic resistance, and *Escherichia coli* strain dynamics associated with international travel: a metagenomic analysis. *Lancet Microbe*. 2023 Oct;4(10):e790-e799.

QUE FAUT-IL RETENIR ?

Lourde morbidité des diarrhées infectieuses

- La diarrhée tue environ 1,5 million de personnes chaque année⁵⁵. C'est la troisième cause de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans¹.
- **La plupart des cas de diarrhée aiguë sont dus à des pathogènes infectieux, à savoir, des virus, des bactéries et des parasites.** Le rotavirus et Escherichia coli sont les deux agents étiologiques les plus fréquents de la diarrhée modérée à sévère dans les pays à faible revenu¹.

Interaction complexe entre les agents infectieux et le microbiote

- Quel que soit l'agent étiologique de la diarrhée infectieuse, l'issue dépend **d'interactions complexes entre le pathogène et le microbiote intestinal.**
- La composition du microbiote intestinal peut déterminer l'issue d'une infection causée par un pathogène diarrhéique et constituer un facteur de protection ou de facilitation. À l'inverse, la diversité et la composition **du microbiote intestinal peuvent être gravement altérées par une diarrhée infectieuse** et la restauration d'un « microbiote sain » peut nécessiter plusieurs semaines après la disparition de la diarrhée¹⁴.

Proportion importante de cas évitables

- Une proportion importante des maladies diarrhéiques peut être évitée grâce à **l'accès à l'eau potable et à des mesures appropriées d'assainissement et d'hygiène¹.**
- **La vaccination contre le rotavirus** constitue une autre stratégie de prévention importante, que l'OMS recommande d'inclure dans tous les programmes nationaux de vaccination et de considérer comme une priorité⁵⁶.

Suivi et prise en charge des patients

- La majorité des diarrhées infectieuses sont spontanément résolutive chez les personnes immunocompétentes. Néanmoins, certains patients (déshydratation sévère, maladie plus sévère, fièvre persistante, selles sanguinolentes, immunodépression...) nécessitent des examens diagnostiques spécifiques¹¹.
- **La complication la plus grave de la diarrhée infectieuse est la déshydratation**, qui peut nécessiter une thérapie de réhydratation orale ou intraveineuse, en fonction du degré de déshydratation¹.

Stratégies de ciblage du microbiote intestinal, essentielles pour la prévention et la prise en charge de la diarrhée

- La Société européenne de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques (ESPGHAN) et l'Organisation mondiale de gastro-entérologie (WGO) considèrent que les professionnels de santé peuvent recommander **certaines souches probiotiques**:
 - pour la **prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques** ;
 - pour le **traitement de la diarrhée aiguë (virale) chez les enfants, car elles peuvent réduire la durée de la diarrhée.**

Pistes de recherche prometteuses impliquant le microbiote

- Les recherches futures auront pour but d'élargir les connaissances sur le microbiote dans le contexte des diarrhées infectieuses, afin d'améliorer leur prévention et leur prise en charge.
- **L'optimisation du profil du microbiote** afin de déterminer l'issue de l'infection⁵ et d'améliorer l'efficacité du vaccin contre le rotavirus²⁹ constitue une piste de recherche prometteuse.



biocodexmicrobiotainstitute.com/pro

