



Pullulation bactérienne de l'intestin grêle

Rev Med Suisse 2010 ; 6 : 186-91

E.-L. Leung Ki
J. Roduit
J. Delarive
J. Guyot
P. Michetti
G. Dorta

Small intestine bacterial overgrowth

Small intestine bacterial overgrowth (SIBO) is a condition characterised by nutrient malabsorption and excessive bacteria in the small intestine. It typically presents with diarrhea, flatulence and a syndrome of malabsorption (steatorrhea, macrocytic anemia). However, it may be asymptomatic in the elderly. A high index of suspicion is necessary in order to differentiate SIBO from other similar presenting disorders such as coeliac disease, lactose intolerance or the irritable bowel syndrome. A search for predisposing factor is thus necessary. These factors may be anatomical (stenosis, blind loop), or functional (intestinal hypomotility, achlorhydria). The hydrogen breath test is the most frequently used diagnostic test although it lacks standardisation. The treatment of SIBO consists of eliminating predisposing factors and broad-spectrum antibiotic therapy.

La pullulation bactérienne est caractérisée par un nombre excessif de bactéries dans l'intestin grêle et une malabsorption. La symptomatologie digestive peut être frustrante notamment chez les personnes âgées. Des diarrhées, des flatulences et des symptômes et signes liés à la malabsorption (stéatorrhée, anémie macrocytaire) sont les manifestations cliniques les plus fréquentes. En raison d'une symptomatologie commune avec la maladie cœliaque, l'intolérance au lactose ou même l'intestin irritable, une recherche systématique des facteurs prédisposant à la pullulation bactérienne est recommandée. Ces facteurs sont d'ordre soit anatomique (sténose, anse borgne), soit fonctionnel (hypomotilité intestinale, achlorhydrie). Le *breath test* à l'hydrogène expiré est la méthode diagnostique la plus utilisée bien que non standardisée. Le traitement consiste en l'éviction des facteurs prédisposants et à une antibiothérapie à large spectre.

INTRODUCTION

La pullulation bactérienne (PB) est caractérisée par un nombre excessif de bactéries dans l'intestin grêle ($> 10^5$ CFU/ml) qui peut provoquer une malabsorption.¹⁻⁵ Elle peut être asymptomatique ou se présenter sous forme de symptômes digestifs avec/ou la malabsorption. La PB peut être difficile à distinguer cliniquement d'autres maladies digestives telles que la maladie cœliaque, l'intolérance au lactose ou l'intestin irritable. Dans cet article, nous discuterons de la pathophysiologie, de la démarche diagnostique et des modalités thérapeutiques de la PB. Nous discuterons également des associations contentieuses entre la PB, l'intestin irritable et la prise chronique d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

DÉFINITION

La flore intestinale varie en composition et en quantité le long du tractus digestif. Dans l'intestin proximal, les bactéries sont principalement des bactéries Gram positif et aérobies facultatives, contrairement à l'intestin distal et au côlon où les bactéries anaérobies Gram négatif prédominent.^{1,2,5} La densité bactérienne augmente de 10^3 CFU/ml de contenu intestinal dans l'intestin proximal, à 10^8 CFU/ml à la valve iléo-cæcale, et à 10^{12} CFU/ml dans le côlon.¹ L'acidité gastrique et le péristaltisme intestinal permettent de restreindre la quantité de bactéries dans l'intestin grêle proximal. La valve iléo-cæcale limite l'accès des bactéries coliques dans l'iléon.¹⁻⁵ En présence d'une PB, on retrouve un excès de bactéries à plus de 10^5 CFU/ml dans l'intestin proximal.^{1,2,5} La flore isolée dans l'aspiration jéjunale se compose de bactéries buccales et coliques, entre autres: *Streptococcus sp*, *Escherichia coli*, *Bacteroides sp*, *Staphylococcus sp*, *Klebsiella sp*.^{1,5}

La flore intestinale normale joue un rôle physiologique central. L'excès pathologique de bactéries dans l'intestin grêle consomme les carbohydrates, réduit la capacité d'absorption des entérocytes et déconjugue les acides biliaires. Les bactéries anaérobies consomment également la vitamine B12. Par conséquent, la PB



peut entraîner des diarrhées et/ou une stéatorrhée, une malabsorption des carbohydrates, des lipides, des protéines, des vitamines liposolubles, et de la vitamine B12.¹⁻⁴ Les gaz produits par la fermentation des carbohydrates provoquent quant à eux les ballonnements et la flatulence typiques associés à la PB.

FACTEURS PRÉDISPOSANTS

Les facteurs prédisposant à la PB résultent soit d'une détérioration des mécanismes de défense normaux de l'hôte, soit d'une contamination bactérienne trop importante (tableau 1). L'achlorhydrie, qu'elle soit d'origine médicamenteuse ou chirurgicale, favorise la PB. La stase intestinale, résultant d'une hypomotilité, peut être soit d'ordre anatomique, soit fonctionnel.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

La PB peut être asymptomatique. Plus fréquemment, elle se présente sous forme de diarrhées, de perte pondérale, de ballonnements, de douleurs abdominales et de flatulences.¹⁻⁴ Une stéatorrhée peut être présente. Une dénutrition est possible dans les cas sévères, notamment lorsque le facteur prédisposant y contribue comme après un bypass gastrique, lors d'une maladie de Crohn ou dans l'intestin court.^{1,5} Une autre présentation grave de la PB est une carence en vitamines liposolubles, parfois survenant sous forme d'une cécité crépusculaire (déficit en vitamine A) ou d'une dysfonction du métabolisme osseux (déficit en vitamine D). Une carence en vitamine B12 peut également se manifester.

Une complication controversée de la PB est l'intestin irritable. Cette hypothèse est basée sur le rôle de la flore intestinale dans l'intestin irritable. Une étude prospective de Primental et coll.⁶ incluant des patients avec diagnostic d'intestin irritable a montré que chez 78% d'entre eux une PB était retrouvée au *breath test* au lactulose et 48% ($p < 0,001$) des patients traités pour la PB ont montré une amélioration de leurs symptômes. Une autre étude⁷ mettant en question la validité du *breath test* au lactulose n'a pas montré d'association entre la PB et l'intestin irritable. Spiegel et coll.^{3,8} proposent encore une autre hypothèse: les patients

avec un intestin irritable prennent plus d'IPP et sont donc plus à risque d'une PB. De plus amples études sur l'association entre PB et intestin irritable devraient être effectuées notamment en tenant compte de la prise d'IPP.

BILAN

Les symptômes de la PB sont communs à d'autres maladies digestives telles que la maladie cœliaque, l'intolérance au lactose et l'intestin irritable. Ceci implique qu'une recherche des facteurs prédisposant à la PB doit être systématiquement effectuée. Toutefois, ces facteurs sont parfois absents. L'examen clinique permet de rechercher les signes d'une malnutrition et les facteurs prédisposant à une PB. Dans le bilan biologique, on recherche des troubles électrolytiques dus aux diarrhées, une anémie macrocytaire et des carences en vitamines. Afin d'exclure une anomalie anatomique ainsi que d'autres maladies digestives, une œsogastroduodénoscopie (figure 1) avec des biopsies duodénales (recherche d'une maladie cœliaque ou une infection telle que le *giardia lamblia*) complétée au besoin par une imagerie abdominale (transit grêle, CT-scan abdominal, entéro-IRM) est indiquée.

TESTS SPÉCIAUX

Plusieurs méthodes sont disponibles pour diagnostiquer une PB. La sensibilité et la spécificité de ces techniques restent variables.^{1,3} L'examen direct par la culture d'aspiration jéjunale est considéré comme le *gold standard*.¹⁻⁵ Un compte bactérien $> 10^5$ CFU/ml et/ou une flore de type colique sont considérés comme diagnostic de PB.^{1,2,4} Toutefois, cet examen est invasif et nécessite beaucoup de ressources. L'examen indirect par *breath test* à l'hydrogène expiré est donc le plus fréquemment utilisé en raison de sa simplicité.^{9,10} Il se base sur le fait que, chez l'homme, seul le métabolisme bactérien des carbohydrates produit de l'hydrogène. Dans le cas d'une PB, une migration proximale des bactéries permet une fermentation précoce des carbohydrates.^{4,9,10} L'hydrogène produit est alors rapidement absorbé et expiré. Ainsi, il est possible de mesurer

Tableau 1. Facteurs de prédisposition à la pullulation bactérienne

Anomalie anatomique

Anse borgne, sténose (maladie de Crohn, post-radique, néoplasie), fistule jéjuno-colique, diverticules de l'intestin grêle, résection ou bypass gastrique, résection iléo-colique, intestin court

Anomalie fonctionnelle

Trouble de la motilité intestinale avec stase (diabète, sclérodémie, pseudo-obstruction, amyloïdose), hypochlorhydrie (résection gastrique, vagotomie, traitement avec inhibiteur de la pompe à protons), médicaments avec impact sur la motilité intestinale

Autres

Cirrhose, pancréatite chronique, alcoolisme, insuffisance rénale terminale, âge avancé, immunodéficience

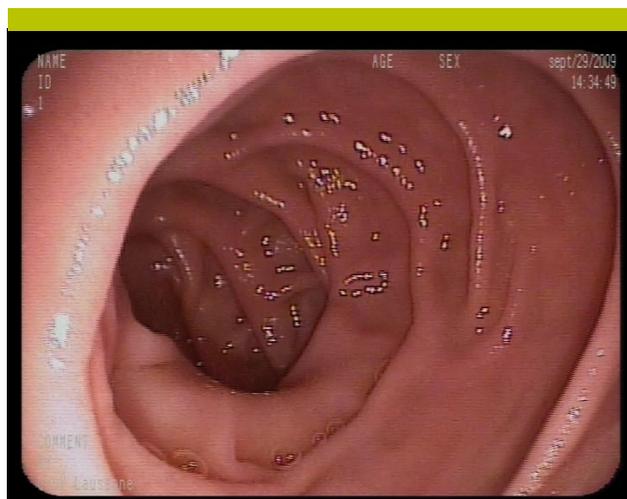


Figure 1. Image endoscopique normale du duodénum

la concentration d'hydrogène expiré, élevée en cas de PB. Dans la pratique, deux *breath tests* sont utilisés: celui avec glucose et celui avec lactulose. Ces examens manquent malheureusement de standardisation.

Le test au glucose est considéré comme positif quand une augmentation de plus de 10-20 ppm d'hydrogène est présente après son administration. Un pic d'hydrogène est visible de manière précoce en cas de PB jéjunale et plus tardivement en cas de PB iléale (figure 2). La sensibilité et la spécificité de cet examen varient de 27 à 93% et de 30 à 86% respectivement.^{1,10} Une limitation au test à l'hydrogène expiré est qu'environ 20% de la population produit du méthane au lieu de l'hydrogène.^{9,10}

Le lactulose n'est pas absorbé dans l'intestin grêle et dans ce cas non seulement une PB, mais aussi le temps de transit oro-cæcal, peuvent être mesurés. En cas de PB, un pic précoce d'hydrogène est visible ainsi qu'un pic tardif et prolongé qui correspond au passage du lactulose dans le côlon (figure 3). En l'absence de ces deux pics clairs, il est impossible de distinguer une PB d'une fermentation colique avec transit rapide. La sensibilité et la spécificité de cet examen sont respectivement de 17 à 89% et de 44 à 100%.^{1,10}

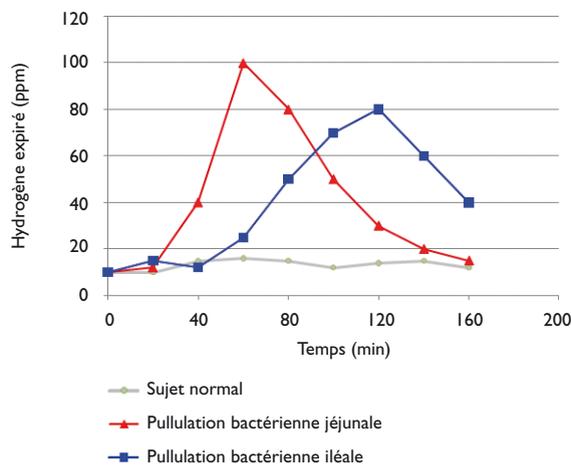


Figure 2. Test à l'hydrogène expiré au glucose

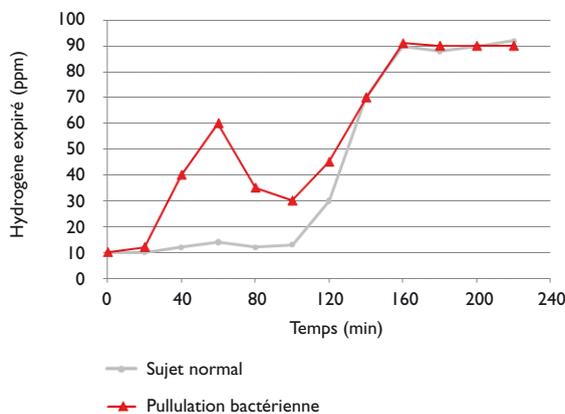


Figure 3. Test à l'hydrogène expiré au lactulose

Finalement mentionnons qu'en présence d'une PB, le test à l'hydrogène expiré au lactose^{9,10} présente un pic précoce d'hydrogène expiré à moins d'une heure du début de l'examen (figure 4).

MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES

Dans un premier temps, il est important d'assurer un apport nutritionnel adéquat. Les facteurs favorisant une PB doivent être éliminés. Les anomalies anatomiques sont parfois accessibles à une correction endoscopique ou chirurgicale.¹⁻⁵ Les procinétiques ont été étudiés pour les patients avec une hypomotilité intestinale. A bas dosage, l'octréotide augmente la propagation d'ondes péristaltiques intestinales et elle a été utilisée avec succès dans la PB chez les patients avec une sclérodémie.¹ Toutefois, le bénéfice généralisé des procinétiques n'a pas été démontré.^{1,5} Les médicaments favorisant une PB doivent également être interrompus dans la mesure du possible.^{8,11} Un régime pauvre en hydrates de carbone, sans lactose et riche en lipides diminue les substrats fermentables.^{1,2} Une diminution du nombre de bactéries par des purges itératives telles que le polyéthylène glycol a également été proposée.¹²

Le traitement antibiotique constitue la pierre angulaire du traitement de la PB. Son rôle n'est pas d'éradiquer la flore bactérienne mais de modifier celle-ci afin d'obtenir une amélioration des symptômes. Le choix de l'antibiotique est souvent empirique car un antibiogramme n'est pas facilement réalisable en pratique. En raison d'une flore intestinale polymicrobienne, des antibiotiques à large spectre sont nécessaires pour couvrir les organismes aérobies et anaérobies. Les données sur les antibiotiques utilisés dans la PB sont basées sur de petites études, voire des rapports de cas, et les taux de réponse aux différents traitements varient énormément.^{1-5,13-16} La durée typique d'un traitement antibiotique est de sept à dix jours. En raison des limitations multiples des méthodes diagnostiques, certains praticiens effectuent un traitement antibiotique de manière empirique lors d'une suspicion de PB. Dans la littérature,

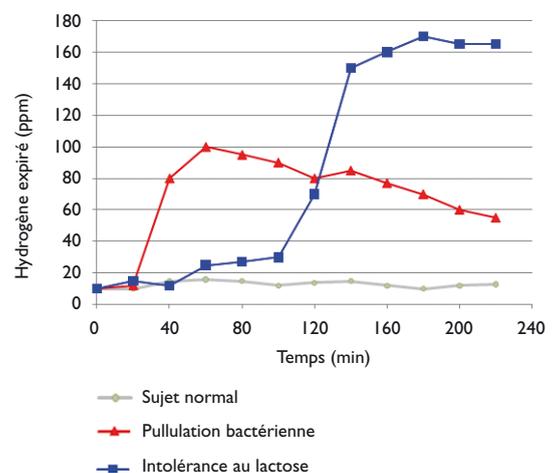


Figure 4. Test à l'hydrogène expiré au lactose

Tableau 2. Antibiotiques utilisés dans la pullulation bactérienne

Première ligne

Ciprofloxacine 250 ou 500 mg 2x/j ou norfloxacine 400 mg 2x/j

Deuxième ligne

Métronidazole 250 mg 3x/j

Troisième ligne

Ampicilline 250 mg 4x/j ou amoxicilline/acide clavulanique 500 mg 3x/j

Autres

Tétracycline 250 mg 4x/j

Rifaximine: 400 mg 3x/j (non commercialisée en Suisse)

les tétracyclines sont souvent utilisées en première ligne. Cependant, jusqu'à 70% des patients ne répondent pas à ce type de traitement, car cette classe d'antibiotiques manque d'efficacité contre certains organismes anaérobies.^{14,17} Dans notre pratique, nous proposons en première ligne des quinolones. En cas d'échec nous proposons en deuxième ligne un traitement par métronidazole. En troisième ligne, l'amoxicilline et l'amoxicilline/acide clavulanique peuvent être essayés. Les antibiotiques utilisés et leur posologie sont résumés dans le **tableau 2**. La rifaximine a récemment été étudiée dans le traitement de la PB. Elle est un antibiotique non absorbable avec peu de résistance bactérienne, une activité contre les organismes aérobies et anaérobies, et moins d'effets secondaires.^{13,17} Cependant, elle n'est pas commercialisée en Suisse. Le bénéfice des probiotiques n'a pas été clairement démontré.⁵ La littérature ne désigne pas clairement un antibiotique en faveur d'un autre. La posologie adéquate de même que la durée appropriée des traitements restent imprécises. Di Stefano et coll.^{13,16} pensent que la difficulté à standardiser le traitement antibiotique refléterait les différents mécanismes pathophysiologiques de la PB.¹⁶

La récurrence de la PB est fréquente. Une étude récente¹⁸ a évalué le taux de récurrence après une cure d'antibiotiques ainsi que les conditions qui y étaient associées. Après trois, six et neuf mois, les taux de récurrence étaient respectivement de 12,6%, 27,5% et 43,7%. Un âge avancé, un status après appendicectomie et une prise chronique d'IPP ont été associés à une récurrence de PB. Après une première cure, une nouvelle recherche de PB doit être effectuée lors de récurrence des symptômes. Une deuxième cure par le même ou par d'autres antibiotiques est raisonnable en cas de récurrence confirmée.^{1,5,18} Dans certaines situations, une antibiothérapie intermittente semble nécessaire avec le risque de développer des résistances bactériennes et l'inconvénient des effets secondaires de ces traitements.

CONCLUSION

Face à une suspicion clinique de PB, une recherche attentive des facteurs favorisants est nécessaire afin d'orienter nos investigations. Nos méthodes diagnostiques sont loin d'être parfaites mais le test à l'hydrogène expiré reste l'examen le plus acceptable dans la pratique quotidienne. Plusieurs antibiotiques à large spectre sont disponibles

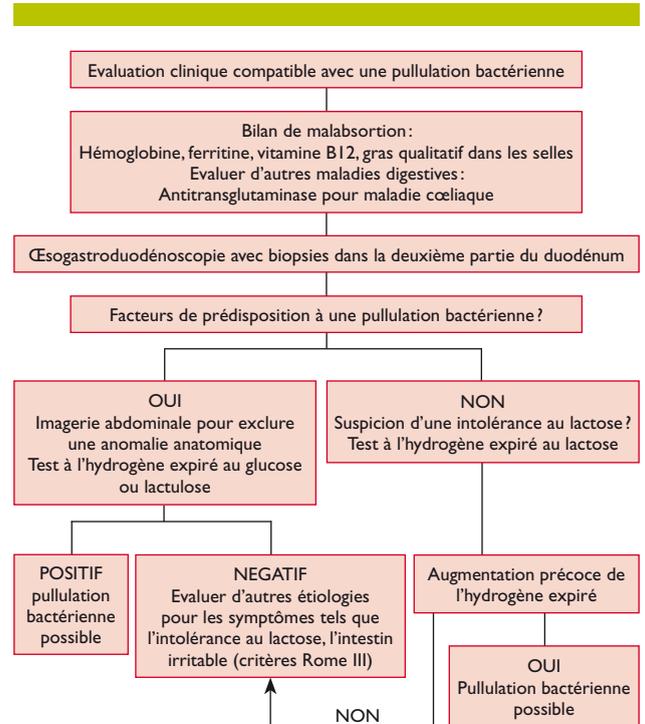


Figure 5. Algorithme de prise en charge de la pullulation bactérienne

pour traiter la PB, mais nous ne disposons pas à l'heure actuelle de recommandations générales concernant leur choix. Outre le traitement antibiotique, nous devons aussi prendre en charge les carences nutritionnelles et tenter d'éliminer les facteurs favorisant la PB afin d'éviter sa récurrence. Un schéma de prise en charge est proposé en **figure 5**. ■

Implications pratiques

- > La pullulation bactérienne est à évoquer devant des symptômes digestifs sous forme de diarrhées et de flatulences ainsi que face à des symptômes de malabsorption
- > Les facteurs prédisposant à une pullulation bactérienne, dont l'hypomotilité intestinale et l'achlorhydrie, sont à rechercher
- > Le *breath test* à l'hydrogène reste la méthode diagnostique la plus simple en routine
- > L'antibiothérapie à large spectre est le traitement le plus efficace après l'éviction des facteurs prédisposants

Adresse

Drs En-Ling Leung Ki, Jocelyn Roudit, Joakim Delarive et Jean Guyot
 Prs Pierre Michetti et Gian Dorta
 Service de gastro-entérologie et d'hépatologie
 CHUV, 1011 Lausanne
 en-ling.leung-ki@chuv.ch
 jocelyn.roudit@chuv.ch
 delarive@deckpoint.ch
 guyotoffice@bluewin.ch
 pmichetti@gesb.ch
 gian.dorta@chuv.ch



Bibliographie

- 1 ** O'Mahony S, Shanahan F. Enteric bacterial flora and bacterial overgrowth. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Science Health Science Div, 2006;2243-56.
- 2 Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrielli M, et al. Small intestinal bacterial overgrowth: Diagnosis and treatment. *Dig Dis* 2007;25:237-40.
- 3 Fan X, Sellin JH. Small intestinal bacterial overgrowth, bile acid malabsorption and gluten intolerance as possible causes of chronic watery diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:1069-77.
- 4 * Schulzke JD, Tröger H, Amasheh M. Disorders of intestinal secretion and absorption. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23:395-400.
- 5 * Quigley EM, Quera R. Small intestinal bacterial overgrowth: Roles of antibiotics, prebiotics and probiotics. *Gastroenterology* 2006;130:S78-90.
- 6 Pimental M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of Small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3503-6.
- 7 Bratten JR, Spanier J, Jones MP. Lactulose breath testing does not discriminate patients with irritable bowel syndrome from healthy controls. *Am J Gastroenterol* 2008;103:958-63.
- 8 Spiegel BMR, Chey WD, Chang L. Bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: Unifying hypothesis or a spurious consequence of proton pump inhibitors? *Am J Gastroenterol* 2008;103:2972-6.
- 9 ** Simrén M, Stotzer PO. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut* 2005;55:297-303.
- 10 Braden B. Methods and functions: Breath tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23:337-52.
- 11 Thorens J, Froehlich F, Schwizer W, et al. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: A prospective randomized double blind study. *Gut* 1996;39:54-9.
- 12 Vanderhoof JA, Young RJ, Murray N, et al. Treatment strategies for small bowel bacterial overgrowth in short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:155-60.
- 13 Di Stefano M, Corazza GR. Treatment of small intestine bacterial overgrowth and related symptoms by rifaximin. *Chemotherapy* 2005;51:103-9.
- 14 Attar A, Flourie B, Rambaud JC, et al. Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth related chronic diarrhea: A cross-over, randomized trial. *Gastroenterology* 1999;117:794-7.
- 15 Catiglione F, Rispo A, Di Girolamo E, et al. Antibiotic treatment of small bowel bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1107-12.
- 16 * Di Stefano M, Miceli E, Missanelli A, et al. Absorbable vs non-absorbable antibiotics in the treatment of small intestine bacterial overgrowth in patients with blind-loop syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:985-92.
- 17 * Di Stefano M, Malservisi S, Veneto G, et al. Rifaximin versus chlortetracycline in the short term treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:551-6.
- 18 * Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini, et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2031-5.

* à lire

** à lire absolument