

Volume

3

LABORATOIRE SYMBIOTEC

Dr. Sergi ROLLAN

LE KEFIR, LES PRODUITS KEFIRES
ET LA PERMEABILITE
INTESTINALE.

INTRODUCTION

Le kéfir est une boisson de lait ou de fruit fermentée dont l'originalité est l'utilisation d'un ferment particulier : **le grain de kéfir*** (27). Ce ferment est formé par une symbiose de levures et de bactéries enduite dans une matrice de polysaccharides produite naturellement par ladite symbiose. L'intérêt de ce ferment est de permettre la fermentation de produits alimentaires et de les transformer en produits kéfirés dont le rôle adaptogène contribue au maintien de l'équilibre de la sphère intestinale.

Les études récentes sur le potentiel des effets santé du kéfir ont permis de démontrer son intérêt comme immunomodulateur (28, 30), antitumoral (18, 19), antibactérien et antifongique (28). De nombreux chercheurs ont ainsi pu évaluer de façon positive l'utilisation du kéfir dans l'ulcère duodéal et stomacal (3), dans les troubles biliaires et pancréatiques (6), dans les affections pulmonaires (24) et infectieuses (11) mais aussi comme agent anti-inflammatoire (10) et adjuvant anticancéreux (19).

Le point commun à tous ces travaux réside dans le fait que toutes ces pathologies endommagent l'intestin grêle et augmentent sa perméabilité. L'action du kéfir ou des produits kéfirés contribue à la récupération plus rapide de l'intégrité de la muqueuse intestinale.

**Le laboratoire Symbiotec, s'est fait une spécialité unique au monde dans la production de ce ferment symbiotique*

L'INTESTIN GRELE

L'intestin grêle est une structure dynamique qui se renouvelle toute les 48-72 heures ce qui explique qu'une infection intestinale ne provoque, le plus souvent, qu'une maladie bénigne qui ne dure que quelques heures à quelques jours. Le temps de récupération est donc un élément important pour un bon fonctionnement de l'intestin. Ce dernier est formé par une lignée de cellules épithéliales qui forment la principale surface d'absorption de l'organisme au travers de la muqueuse intestinale (400 m²).

La Muqueuse intestinale : un filtre nutritionnel et une barrière défensive

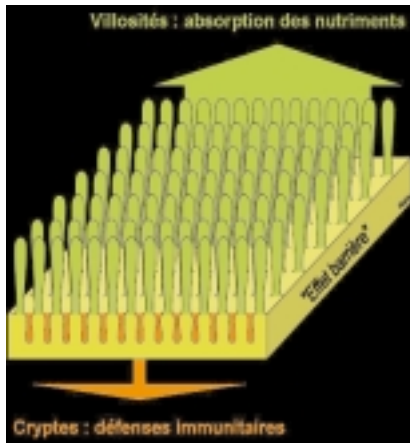
La muqueuse intestinale est un filtre essentiel à l'absorption des nutriments ingérés mais également à la détection d'éléments étrangers (*bactéries, antigènes, toxines, virus...*) qui induit la réponse immunitaire innée et/ou adaptative (7, 26). Sa structure est formée par les circonvolutions d'une couche de cellules épithéliales (*entérocytes*) qui se distribuent suivant un axe composé d'une villosité encerclée par 8 à 10 cryptes.

Activité de l'axe villosité-cryptes

L'épithélium intestinal est caractérisé par un constant renouvellement et une différenciation des entérocytes. La prolifération (*mitogénèse*) des cellules épithéliales débute au niveau des cryptes où elles sont indifférenciées, puis elles migrent vers la base des villosités où elles se différencient en entérocytes d'absorption et en cellules à mucus qui vont subir la desquamation cellulaire (*apoptose*) (4). Cette différenciation cellulaire ne peut s'effectuer qu'en présence de médiateurs solubles sécrétés par les bactéries symbiotiques adhérentes aux entérocytes (16).

Villosités : absorption des nutriments et adhérence des bactéries de barrière

La surface efficace de l'absorption des nutriments par la muqueuse intestinale est incrémentée par la présence d'un nombre important de villosités intestinales. Plus



les villosités sont en forme de doigt, plus les performances des fonctions d'absorption sont efficaces (15). Cette absorption se déroule au niveau de la bordure en brosse des entérocytes qui sécrètent des enzymes hydrolysant les sucres (*saccharidases, lactase...*) (9). Ces hydrolases induites par des médiateurs solubles modifient la glycosylation qui contribue à l'attachement bactérien (1). Enfin, les entérocytes des villosités sont connectés par des jonctions étroites qui forment une barrière sélective entre la lumière intestinale et le milieu intérieur (26)

Cryptes : sécrétion hydrique et barrière de défense immunitaire

La fonctionnalité des cryptes est reconnue comme étant le site majeur de la sécrétion d'eau et d'électrolytes, influençant ainsi le péristaltisme intestinal. Mais, c'est surtout le site de détection des microorganismes, antigènes, toxines et virus.... Cette détection induit la réponse immunitaire innée ou non spécifique grâce aux cellules de Paneth qui produisent des molécules antibactériennes et antigéniques (*lysozyme, α -défensines, cryptidines...*) et ensuite la réponse immunitaire adaptative ou spécifique grâce aux plaques de Peyer qui par l'intermédiaire des lymphocytes produisent des immunoglobulines (*anticorps*) ; les IgAs constituant les anticorps qui prédominent dans les sécrétions intestinales (5).

Microflore symbiotique : apport vitaminique et effet barrière

L'axe villosité-cryptes ne peut fonctionner efficacement sans le maintien d'une microflore symbiotique adhérente aux entérocytes. Cette microflore est spécifique de chaque individu et les interactions symbiotiques entre les entérocytes et l'écosystème bactérien contribuent à un meilleur équilibre de l'homéostasie et à une résistance à la colonisation par des germes potentiellement pathogènes (8).

Il existe un mécanisme de communication croisée entre les bactéries intestinales et les cellules épithéliales intestinales (20). Cette communication est réalisée par un « facteur soluble » entraînant la modulation du schéma de glycosylation de surface des entérocytes et provoque une modification de l'environnement intestinal qui favorise et/ou limite la colonisation par des microorganismes (1). Ce « facteur soluble », spécifique de chaque bactérie, se retrouve dans le milieu de culture et détermine des interactions différentes selon sa provenance (17). Ainsi, si le milieu de culture provient de :



- bactéries symbiotiques, l'effet est bénéfique et produit un « effet barrière » qui empêche les bactéries pathogènes de s'implanter par la production de facteurs antibactériens (20),

- bactéries commensales, l'effet n'est ni bénéfique, ni nuisible au niveau de l'intestin grêle mais il peut-être utile au niveau du colon comme probiotiques (12),

- de bactéries pathogènes, l'effet est nuisible voire nocif car il cause des dommages sur l'intégrité de la muqueuse intestinale et favorise la perméabilité intestinale et la translocation bactérienne (20).

La microflore symbiotique fournit des vitamines (*K, B12, folique, biotine...*), elle adhère à l'entérocyte pour sécréter des facteurs inhibiteurs de croissance (*bactériocines, acides organiques...*) (23) qui augmentent la résistance à la colonisation par des germes pathogènes (7).

LA PERMEABILITE INTESTINALE

La perméabilité intestinale a surtout lieu au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle qui est plus ou moins poreuse car, c'est le lieu de la digestion et de l'absorption des nutriments. Au niveau du gros intestin la muqueuse est pratiquement imperméable car, c'est le lieu de l'épuration des résidus alimentaires mais elle est plus sujette aux agressions inflammatoires et tumorales.

Les pathogénies augmentent la perméabilité intestinale qui prédispose les individus à la diffusion de molécules alimentaires antigéniques et à la translocation bactérienne ou fongique. Cette hyperperméabilité intestinale modifie la morphologie de la muqueuse intestinale et entraîne des phénomènes physiologiques souvent incompris (*fatigue chronique, mauvaise humeur, maux de tête...*).

Altération de l'intégrité de la muqueuse intestinale

Ainsi, l'intégrité de la muqueuse intestinale peut-être altérée dans certaines situations pathologiques non digestives (*rhumatismes, cancer, SIDA...*) comme digestives (*maladie coeliaque, de Crohn, cirrhose, pancréatite...*) ou générées par des facteurs pharmaceutiques (*antibiotiques, anti-inflammatoires...*), nutritionnels (*allergies, intolérances...*) ou infectieux (*Salmonella, Listeria...*) mais aussi dans les cas d'alcoolisme, de tabagisme ainsi que chez les personnes du 3ème âge et même chez les sportifs (*coureurs de fond...*) (26, 31). Au cours de ces altérations, les fonctions de la muqueuse intestinale sont modifiées et les désordres rendent compte de symptômes locaux (*diarrhées...*) et généraux (*fatigue, fièvre, déshydratation...*) (18,21).

Modification de l'axe villosité-cryptes

L'inflammation est la première réaction qui perturbe les fonctions de l'axe villosité-cryptes, elle restreint la réponse immunitaire, entraîne une augmentation du passage trans-cellulaire du contenu intestinal et provoque une migration des microorganismes intestinaux (*translocation bactérienne*). Ces translocations apparaissent suite à des pathologies graves (*choc, traumatisme, brûlure, chirurgie, cancer, ictères...*).

Exemple : la maladie coeliaque induite par le gluten est caractérisée morphologiquement par l'hyperplasie des cryptes et l'atrophie des villosités. Cette maladie affecte 1/ 300 et 1/100 personne de la population européenne qui conduit à des diarrhées et une malabsorption (21).

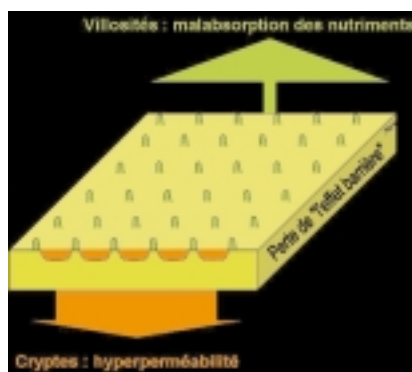
Villosités : atrophie, malabsorption et perte de l'effet barrière

La perméabilité intestinale est induite par l'atrophie des villosités ou l'augmentation de l'apoptose cellulaire qui diminue l'absorption des nutriments. La réduction des villosités, réduit la surface de digestion et supprime temporairement l'activité des hydrolases d'où l'apparition d'intolérance à certains sucres.

Exemple : le lactose mal digéré dans l'intestin grêle va être dégradé dans le gros intestin par les microorganismes coliques et donne lieu à des diarrhées de fermentation (*intolérance au lactose...*). Mais s'il n'est plus absorbé par l'intestin grêle, il provoque des diarrhées de malabsorption (*allergie au lactose...*) (9).

D'autre part, les bactéries symbiotiques attachées aux villosités sont moins présentes, la résistance à la colonisation par les bactéries exogènes ne s'exerce plus et « l'effet barrière » n'agit plus autorisant le passage de bactéries indésirables.

Cryptes : hyperplasie, perte des défenses immunitaires et intoxications

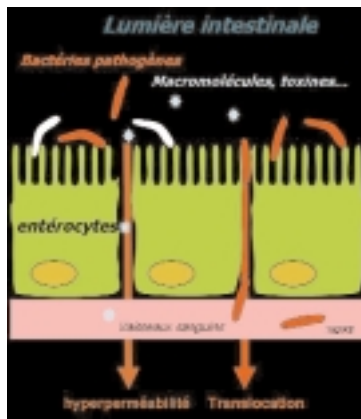


La perméabilité intestinale élargit le volume des cryptes (*hyperplasie*) et amplifie la réponse immune avec le risque de voir les défenses dépassées ou exacerbées (*maladies auto-immunes*). Les cellules de Paneth qui sont les sentinelles des cryptes déchargent des peptides microbicides dose-dépendant (2). Mais ces défenses sont dépassées et interviennent alors, les IgAs qui jouent un rôle crucial dans la réponse immunitaire adaptative. Le rôle des IgA sur les bactéries est d'éviter l'attachement

et de neutraliser les virus, les toxines bactériennes (14). Les IgA sont sécrétées le long des villosités lors de la migration des entérocytes. L'atrophie des villosités empêche l'expression des IgA et l'exclusion compétitive par activation du système immunitaire innée devient inactive (15). Dès lors toutes les substances étrangères peuvent passer les cryptes et se retrouver dans la circulation systémique entraînant des pathologies immunes et le phénomène de translocation bactérienne (5). Les sécrétions de liquide au niveau des cryptes sont importantes et augmentent les risques d'auto-intoxications.

Exemple : la maladie coeliaque produit des auto-anticorps IgA qui inhibent les facteurs de croissance médiateur de la différenciation cellulaire (*atrophie villosités*) et augmente la prolifération des cellules épithéliales (*hyperplasie des cryptes*) (21).

Microflore symbiotique : diminution du péristaltisme



Les conséquences de la perméabilité intestinale interfèrent sur la microflore symbiotique qui n'adhère plus aux villosités. La muqueuse intestinale se retrouve immature (29) avec un « effet barrière » inhibé, une perte de la résistance à la colonisation et de l'exclusion compétitive (7). Mais surtout un ralentissement de la prolifération cellulaire dans l'axe villosité-cryptes qui freine la restauration de la muqueuse intestinale et diminue le péristaltisme.

KEFIR ET PRODUITS KEFIRES

Le kéfir contribue à traiter les troubles qui existent dans l'équilibre entre la microflore intestinale et le système immunitaire de la muqueuse intestinale (22). Comme par exemple, dans les problèmes aigus ou chroniques de déséquilibre de la microflore intestinale (*antibiotiques, anti-inflammatoires...*) (10) ou dans les déficiences du système immunitaire muqueux à cause de traitements cytostatiques ou immunosuppresseurs (19) ou lors de maladies auto-immunes (30).

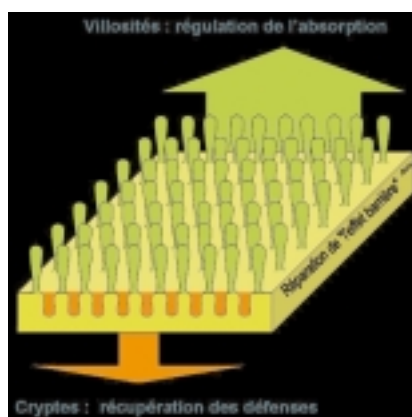
En fait, il existe une relation étroite entre la muqueuse intestinale, le kéfir et les produits kéfirés : **la symbiose**. C'est la symbiose qui développe des médiateurs régulant soit l'équilibre de la sphère intestinale soit celui du kéfir (27).

Nous avons vu précédemment, que la composition de la microflore intestinale influence le développement du système immunitaire de la muqueuse intestinale et ce même système immunitaire module la composition de la microflore intestinale (4). De même, il existe un mécanisme de communication croisée entre les bactéries intestinales et les cellules épithéliales intestinales. Ce mécanisme est relié à la présence de médiateurs solubles produits par une microflore symbiotique (1) qui sont des facteurs de croissance pour les cellules épithéliales, qui initialisent et augmentent la mobilité cellulaire (*péristaltisme*), induisent la prolifération cellulaire (*mitogénèse*) et permettent la différenciation cellulaire qui conduit à l'apoptose (4).

Les produits kéfirés contiennent des facteurs solubles qui améliorent l'attachement des bactéries symbiotiques au niveau de l'intestin grêle (22) et qui jouent un rôle trophique pour les cellules épithéliales en vue de régénérer ou de réparer la muqueuse intestinale endommagée (1, 14, 24).

La Réparation de la Muqueuse Intestinale

Toutes les études menées sur la perméabilité intestinale démontrent que plus la restauration de la muqueuse est rapide plus les désordres physiologiques sont améliorés. Cette régénération est le moyen le plus évident de réparation de la muqueuse intestinale qui est freinée par la perméabilité intestinale. D'autre part, la perméabilité détériore les défenses anti-oxydantes de la muqueuse qui ralentit d'autant plus sa restauration.



Le kéfir et les produits kéfirés jouent un rôle modulateur dans la formation des villosités (14) et dans le mécanisme de communication croisée entre les bactéries symbiotiques et les cellules épithéliales (7). Ils régénèrent donc rapidement la muqueuse intestinale et comme le kéfir possède un fort potentiel anti-oxydant (13), la réparation ne laissera pas de dommages importants.

Régulation de l'axe villosité-cryptes

Le kéfir et les produits kéfirés interviennent dans la première phase de la perméabilité en réduisant le processus inflammatoire (10) et en inhibant les agents pro-inflammatoires (25). Ils redynamisent les bactéries symbiotiques qui sont à l'origine de la production IgAs qui enduisent 100% des bactéries de l'intestin grêle et 20 à 30 % des bactéries du gros intestins (2) ; ce qui signifie l'élimination des bactéries nocives induites par la perméabilité au niveau de l'intestin grêle. Et enfin, ils activent les fibroblastes qui induisent des facteurs de croissance pour permettre la différenciation cellulaire et l'augmentation de la prolifération cellulaire (*restauration*).

A la différence des probiotiques qui entrent en compétition avec les bactéries pathogènes au niveau du colon ou les prébiotiques qui stimulent les bactéries commensales du colon (12), le kéfir et les produits kéfirés agissent au niveau de l'intestin grêle et indirectement, via les métabolites produits, au niveau du colon.

Les cellules de Paneth sont les sentinelles des cryptes, elles contribuent à l'immunité innée par détection des bactéries ou des antigènes et déchargent des peptides microbicides dose-dépendant. Le kéfir et les produits kéfirés stimulent les cellules de Paneth au travers de l'activité d'absorption intracellulaire du calcium (2).

Les produits kéfirés s'adaptent aux besoins nutritionnels physiologiques ou pathologiques en fonction de l'âge, du sexe, de l'environnement... Ils activent l'absorption des nutriments, limitent les résidus et contribuent à une meilleure défense de l'organisme.

Références bibliographiques

1. Antoine JM et coll. *Microorganismes ayant une action modulatrice de la glycosylation de surface des cellules intestinales et méthode de sélection desdits microorganismes. Brevet FR2811333. 4 juillet 2000.*
2. Ayabe T and al. *Secretion of microbicidal α -defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. 2000; 1;2 : 113-118.*
3. Batinkov EL. *Use of milk and kefir in peptic ulcer of the stomach and duodenum. Vopr Pitan, Jul 1971; 30(4): 89-91.*
4. Berkness and Cheng *Clonal analysis of mouse intestinal epithelial progenitors. 1999 Gastroenterology 116 :7-14*
5. Bos N al al. *Modulation of a balance between the gut mucosal immune system and the intestinal microflora. Brevet WO02072142. 12 mars 2002.*
6. Bukhgalter FL. *Use of kefir in complex treatment of children with biliary tract diseases associated with diseases of the pancreas. Pediatr Akus Ginekol, November 1, 1974; (6): 15-7.*
7. Cebra JJ. *Influences of microbiota on intestinal immune system development. Am. J. Clin. Nutr. 1999;69(suppl):1046S-51S.*
8. Chowdhury MdA. *Live microorganisms as safe drug. The new nation 2002 volume 2 number 559 Sources: UNICEF Report, 1998 and 2000 and Draft Report of the National Health Policy Committee*
9. De Vresse M. ans al. *Barth Enhancement of intestinal hydrolysis of lactose by microbial beta-galactosidase (EC 3.2.1.23) of kefir. Br J Nutr, January 1, 1992; 67(1): 67-75.*
10. Diniz RO and al. *Study of anti-inflammatory activity of Tibetan mushroom, a symbiotic culture of bacteria and fungi encapsulated into a polysaccharide matrix. Pharmacol Res, January 1, 2003; 47(1): 49-52.*
11. Evenshtein EM. *Use of kefir for stimulation of gastric secretion and acid-formation in patients with pulmonary tuberculosis. Probl Tuberk, Feb 1978; (2): 82-4.*
12. Fooks LJ and al. *Prebiotics, probiotics and human gut microbiology. International dairy journal 1999, 9, 53-61.*
13. Fotouhinia M. and al. *Kefir as a potent anti-oxidant composition. Brevet WO0197820. 27 décembre 2001*

14. Goldman AS. *Modulation of the gastrointestinal tract of infants by human milk. Interfaces and interactions. An evolutionary perspective. Symposium : bioactivity in milk and bacterial interactions in the developing immature intestine. 2000 American society for nutritional sciences 426S-431S.*
15. Halttunen T. *Biological functions of celiac disease auto antibodies. Thèse faculté de médecine Université de Tampere. Helsinki 2002, 88p.*
16. Hooper LV and Gordon JI. *Commensal host-bacterial relationships in the gut. Science. 2001;292:1115-1118.*
17. Kroese FGM and al. *B-I cells and their reactivity with the murine intestinal microflora. Semin. Immunol 1996; 8:11-18.*
18. Kubo M. and al. *Pharmacological study on kefir--a fermented milk product in Caucasus. I. On antitumor activity (1)Yakugaku Zasshi, July 1, 1992; 112(7): 489-95.*
19. Kubow S. and al. *Kefir extract as anti-cancer agent. Brevet WO0195917. 20 décembre 2001.*
20. Lu L. and Walker WA. *Pathologic and physiologic interactions of bacteria with the gastrointestinal epithelium. Am. J. Clin. Nutr. 2001; 73 (suppl):1124S-30S.*
21. Mäki M and Collin P *Coeliac disease. Lancet 1997 ; 349 : 1755-1759*
22. Marquina D. and al. *Dietary influence of kefir on microbial activities in the mouse bowel. Lett Appl Microbiol, January 1, 2002; 35(2): 136-40.*
23. Morgan SM and al. *Efficient method for the detection of microbially-produced antibacterial substances from food systems. Journal of applied microbiology, 2000, 89, 56-62.*
24. Ormison AA and Soo TR. *Effect of lactic-acid milk and kefir on the indicators of acid-base equilibrium of arterial blood in healthy young children and patients with acute pneumonia and acute bronchitis Pediatrics, Jan 1976; (10): 37-8.*
25. Osada K. and al. *Enhancement of interferon-beta production with sphingomyelin from fermented milk. Biotherapy, January 1, 1993; 7(2): 115-23.*
26. Pascual S. y coll. *La barrera intestinal : trastornos funcionales en enfermedades digestivas y extradietivas. Gastroenterol. Hepatol ; 2001 ; 24 : 256-267.*
27. Rollan S. *Les boissons de lait fermenté : rôle des bactéries et des levures - diététique et thérapeutique. Thèse docteur en sciences pharmaceutiques. Toulouse, 1988, 250 p.*

28. Saloff-Coste C.J. *Le kéfir. Danone world newsletter (FRA), 1996, N. 11, P. 2-6, 32 ref., 1 fig., 3 tabl.*
29. Sanderson IR. *The physicochemical environment of the neonatal intestine. Am. J. Clin. Nutr. 1999; 69(suppl):1028S-34S.*
30. Thoreux K. and Schmucker DL. *Kefir Milk Enhances Intestinal Immunity in Young but Not Old Rats Journal of Nutrition. 2001;131:807-812)*
31. Wasowska-Krolikowska K. *Composition and significance of gastrointestinal tract bacterial flora and antibiotic therapy. Case. Rep. Clin. Pract. Rev. 2001;2(2):163-167.*

Crée à Toulouse le 20 février 2003