

ANNEE 2019

N°

**ÉTUDE DE LA COLONISATION BACTERIENNE CHRONIQUE DU GRELE
AU SEIN D'UNE COHORTE DE PATIENTS OPERES D'UNE CHIRURGIE
BARIATRIQUE
PRESENTANT DES SYMPTOMES EVOCATEURS.**

THESE

Présentée

À l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

Et soutenue publiquement le 14/10/2019

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Nybel Rhyman
Née le 06/03/1990
A Paris XVI (75016)

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2019

N°

**ÉTUDE DE LA COLONISATION BACTERIENNE CHRONIQUE DU GRELE
AU SEIN D'UNE COHORTE DE PATIENTS OPERES D'UNE CHIRURGIE
BARIATRIQUE
PRESENTANT DES SYMPTOMES EVOCATEURS.**

THESE

Présentée

À l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

Et soutenue publiquement le 14/10/2019

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Nybel Rhyman
Née le 06/03/1990
A Paris XVI (75016)

Année Universitaire 2019-2020

au 1^{er} Septembre 2019

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

		Discipline	
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie

M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénérologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Bernard	BONIN (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Psychiatrie d'adultes
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Médecine physique et réadaptation
M.	Pascal	CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			Discipline Universitaire
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/12/2021)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2017 au 31/08/2020)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
-----	-------	------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Professeur Laurent BRONDEL, Physiologie, CHU Dijon

Directeur : Docteur Thomas MOUILLOT, Hépatogastroentérologie, CHU Dijon

Membres :

Professeur Come LEPAGE, Hépatogastroentérologie, CHU Dijon

Professeur Sylvain MANFREDI, Hépatogastroentérologie, CHU Dijon

Docteur Marie-Claude BRINDISI, Nutrition, CHU Dijon

REMERCIEMENTS

A notre président de thèse :

Monsieur le Professeur Laurent Brondel. Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse et de juger ce travail. Merci d'avoir accepté d'être le président et merci pour votre aide précieuse dans la relecture de cette thèse. Durant tout mon internat, vous étiez très disponible et accueillant. Je vous en suis très reconnaissante.

A notre directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Thomas Mouillot. Les mots ne sont pas suffisants pour exprimer toute ma gratitude et ma joie de t'avoir comme directeur. Toujours là pour me motiver et pour être rigoureux afin de réaliser cette jolie thèse. Merci de m'avoir fait découvrir la nutrition et ta passion du métier. C'est un bonheur de pouvoir travailler avec toi et j'ai hâte de te voir évoluer dans ta carrière hospitalo-universitaire. Nous avons énormément de chance d'avoir une personne comme toi dans notre service.

A mes maîtres et juges :

Monsieur le Professeur Côme Lepage. Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Je suis très reconnaissante envers votre soutien durant mon internat. Je suis très reconnaissante de l'attention et la compréhension que vous m'avez accordée. Merci pour les journées d'hôpital de jour passées ensemble et pour votre disponibilité.

Monsieur le Professeur Sylvain Manfredi. Un grand merci d'avoir participer à mon jury de thèse. Toujours là pour que l'ambiance dans le service soit au top ! Merci pour ta disponibilité et ton sens de l'humour.

Madame le Docteur Marie-Claude Brindisi. Bien que nous n'ayons jamais eu l'occasion de travailler ensemble, je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Votre expertise en nutrition est précieuse.

Je tiens ensuite à remercier tout le service d'hépto-gastro-entérologie du CHU de Dijon.

Tout d'abord, je tiens à vous remercier, Docteur Minello d'être disponible et d'être une chef de service attentive et soucieuse pour ses internes. Merci pour vos visites dans le secteur 1 et de votre passion pour l'hépto-gastro-entérologie.

Professeur Patrick Hillon, vous avoir connue avant votre départ en retraite est un immense honneur pour moi.

Docteur Michiels, vous avez eu un impact dans mon parcours d'apprentie hépto-gastro-entérologue. Sans vous, je n'aurais jamais porté un tel intérêt dans les MICI et je n'aurais jamais réalisé mon année-recherche. Votre passion pour notre spécialité, votre professionnalisme et votre dévouement pour vos patients ont vraiment une influence dans mon travail et j'espère pouvoir encore profiter de votre expertise pendant mon année restante à Dijon. Merci encore d'être vous.

Merci au Docteur Gagnaire pour ta gentillesse et ton professionnalisme envers tes patients. Tu fais partie de ces personnes qui sont une référence pour moi dans la prise en charge et l'écoute des patients atteints de cancer digestif. Merci au Docteur Jean-Louis Jouve pour votre connaissance très transversale de notre spécialité et votre caractère bien à vous. Merci au Docteur Latournerie pour ta patience et ton implication dans le service et dans le bien-être des internes.

Merci au Professeur Laurent Bedenne, mon parrain de la SNFGE. Profitez-de votre retraite ! Merci au Professeur Faivre. Ravie d'avoir fait plusieurs endoscopies en votre présence.

Merci à mes (anciens) assistants et chefs de Clinique, Florian (ton professionnalisme, une véritable inspiration), Samia (ta belle personne), Antoine, Thibaut (pour les petits-déjeuners le vendredi et ton humour), Pascaline, Delphine, Caroline (ta classe), Thomas et Camille (un véritable rayon de soleil) pour vos enseignements en encouragements. Merci en particulier à Pascaline que je considère comme ma première chef. Ma vie d'interne débutant dans la spécialité a été facilitée grâce à toi. Tu es un modèle pour moi dans la gestion des dossiers. Ton soutien ainsi que ton humour me font du bien. Merci à Antoine. J'ai apprécié avoir travailler avec toi. Merci de m'avoir supportée et merci pour ta gentillesse et ton professionnalisme. Tu fais parti des modèles qui m'inspirent dans mon travail de tous les jours. Merci Delphine. Ce semestre en UMC a été super grâce à ta présence, tes remarques pertinentes et ta belle personnalité. Ton départ de Dijon est une grande perte pour nous tous mais je suis sûre que tout se passera bien dans le sud.

Merci aux infirmières, cadres, aides-soignantes, secrétaires (cœur-cœur), diététiciennes. Je ne peux pas toutes et tous vous citer mais vous êtes exceptionnels et adorables, un personnel indispensable au bon fonctionnement d'un service. Merci aux infirmières d'endoscopie qui m'ont permis de progresser dans la joie et la bonne humeur.

Merci aux médecins, infirmières, aides-soignantes et secrétaires du service de médecine 1 au CHU de Dijon (mon premier semestre d'interne !) et du service d'hémato-oncologie du CH de Chalon sur Saône.

Merci au service d'HGE de Chalon-sur-Saone. Je vous suis éternellement reconnaissante pour votre compréhension et votre soutien. C'est un bonheur pour moi de pouvoir travailler avec vous. Merci à Alain, Serge, Aurélie, Alina et Pascaline de m'avoir fait découvrir l'HGE en dehors du CHU. Merci encore à toute l'équipe !!

Je tiens à remercier le Docteur Cyril Gautier. Sans vous, cette thèse n'aurait pas été possible. Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité, votre bienveillance et vos remarques justes et pertinentes.

Merci à mes co-internes.

Maud, FX, Maëva, je suis si contente de vous avoir rencontrés. Ensemble nous avons traverser l'épreuve du premier semestre d'internat et désormais nous sommes de véritables amis. Merci pour tous ces moments de rire, de bonne nourriture et de futures parties de coinches.

Merci à Cyncyn, Maëva (encore toi) et Laulau. Notre quatuor de promotion, 5 années passées ensemble et comme résultat une superbe amitié ! Maëva, tu me coltines depuis le premier semestre. Tu es quasiment la première personne que j'ai rencontré à Dijon. Tu es solaire, merci pour ton soutien sans faille, tes encouragements, tes précieux conseils. Cyncyn ton sens de l'organisation m'a sauvée de nombreuses fois merci. Merci pour ton soutien. Et un big-up à Bastien et vos chats ! Laulau merci pour ton amitié, ta gentillesse et pour tes plannings de folies. Un big up aussi à Alex et à votre fille.

Merci Rémi, mon co-interne pendant un an, je t'ai vu évolué en un médecin que je recommanderais à tout le monde, merci de m'avoir supportée ! Merci à Clem, tu es une belle rencontre. Travailler avec toi fut un véritable bonheur (j'aurais toujours une pensée pour toi en entendant les chansons de Noël de Mariah Carey).

Merci à Marie (une véritable personne rayonnante), Laura (ton accent du sud et ton humour), Imène (une gentillesse incroyable et merci d'avoir toujours été à mon écoute et soucieuse de mon bien-être), Yanis (ta joie de vivre et ton style), Marine (une personnalité si attachante), Ersin (ton soutien), Christine (ton rire et ta « vigilance »), Léa (ton humour, ton soutien et ta passion pour l'hépatologie), Julie (une fille extra), Laura (tes expressions si authentiques), mais aussi à la génération en dessous, Pierre, Arnaud, Coralie, Amélie, Maxime, (les gars vous êtes extra) et les petites nouvelles Juliette, Marie et Valaurie que j'ai pu découvrir et qui deviendront des supers médecins, c'est certain.

Merci la gastro family, vous êtes tous au top.

Merci aux internes de l'internat de Chalon et de Mâcon à base de soirées de qualité.

Merci à mes amis qui sont en dehors de Dijon.

Merci Mathilde, ancienne colocataire, voyageuse et future médecin généraliste de renom. Merci Coline pour ton soutien avec toute ta petite famille et les photos de tes filles ainsi que de ma filleule adorée (oui je le confesse, je vous un culte à Isis). Merci à la team fille, Marie, Yael, Caro. A quand le prochain grand week-end toutes ensemble autour de la bonne nourriture et de jeux de société ?

Merci à Anthony, Amaury, Julie, Mélanie, Mag, Roro pour être des amis compréhensifs. Vous êtes ces personnes qui m'ont permis de tenir pendant tout mon internat.

Merci à Sonia, d'un soutien, d'une patience incroyable. Merci pour ces fous-rires passés ensemble. Tu es une véritable amie qui compte énormément pour moi. Plus de 20 ans d'amitié.

Merci à Chloé, à PKD, à David et à Charlotte. Une amitié qui commence au collège et qui perdure, que demander de plus. Je vous aime.

Merci à Sam, et à mes collègues du laboratoire de Saint-Antoine ainsi qu'au professeur Harry Sokol. Votre soutien et votre compréhension m'ont été précieuses.

Merci à ma famille.

Papa, Maman sans vous je ne serais jamais arrivée au bout ce travail. Toujours là pour moi, dans les meilleurs comme dans les pires moments, je sais que je peux compter sur vous. Cette thèse, l'aboutissement de mes cinq années d'internat, c'est à vous surtout que je la dédicace. Merci de croire en moi, je vous aime et je suis fière de vous avoir comme parents.

Et enfin, Mehdi. Clairement c'est grâce à toi si j'ai pu faire mon année-recherche et c'est aussi grâce à toi et à Katia que je m'épanouie dans mon métier. Merci pour tes encouragements. Merci de m'avoir épaulée. Merci d'avoir été là dans toutes les étapes importantes de ma vie.

Merci à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ce travail que j'aurais pu oublier par mégarde.

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

TABLE DES MATIERES

COMPOSITION DU JURY	6
REMERCIEMENTS	7
SERMENT D'HIPPOCRATE	11
TABLE DES TABLEAUX	13
TABLE DES FIGURES	14
LISTE DES SIGLES ET ABBREVIATIONS	15
INTRODUCTION GENERALE	16
1. La colonisation bactérienne chronique du grêle	16
2. Les tests respiratoires à l'hydrogène et les cultures d'aspiration duodénales	20
3. Traitement de la colonisation bactérienne chronique du grêle	22
ARTICLE ORIGINAL	26
INTRODUCTION	28
2- MATERIELS ET METHODES	29
3 RESULTATS	31
4 DISCUSSION	32
CONCLUSION	36
FIGURES ET TABLES	37
CONCLUSION	43
BIBLIOGRAPHIE	44
ANNEXES	50

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques des sujets opérés d'une chirurgie bariatrique présentant des symptômes évocateurs de colonisation bactérienne chronique du grêle inclus dans l'étude.

Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques des sujets avec colonisation bactérienne chronique du grêle (diagnostiquée par un test respiratoire au glucose positif), à des sujets sans colonisation bactérienne (test négatif).

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude.

Figure 2 : Valeurs de l'hydrogène et du méthane expirés lors des tests respiratoires après ingestion de 75 grammes de glucose en fonction du type de chirurgie bariatrique précédemment effectué.

Figure 3 : Comparaison de l'efficacité des différents antibiotiques chez les sujets présentant une colonisation bactérienne chronique du grêle, diagnostiquée par un test respiratoire au glucose positif, chez des sujets opérés d'une chirurgie bariatrique.

LISTE DES SIGLES ET ABBREVIATIONS

CBCG : Colonisation Bactérienne Chronique du Grêle

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

IMC : Indice de Masse Corporelle

UFC : Unité Formant Colonie

RGO : Reflux gastro-œsophagien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

SII : Syndrome de l'intestin irritable

FODMAPS : Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols

BGP : Bacilles Gram positif

NASH : Non alcoholic hepatosteatitis

H₂ : Hydrogène

INTRODUCTION GENERALE

1. La colonisation bactérienne chronique du grêle

Le microbiote intestinal correspond à l'ensemble des micro-organismes qui colonisent le tube digestif. La composition et la densité du microbiote varie tout au long du tube digestif (Annexe I). Celle-ci varie physiologiquement de 10^9 à 10^{12} bactéries par gramme de contenu dans l'intestin grêle pour atteindre sa valeur maximale dans le côlon distal avec plus de 10^{12} bactéries par gramme de contenu (Simren M, et al, Gut 2013).

La présence permanente d'une importante biomasse bactérienne exerce des effets physiologiques bénéfiques pour l'hôte. Parmi les grandes fonctions du microbiote, la fermentation des substrats disponibles au niveau du côlon, le rôle de barrière à la colonisation par les micro-organismes pathogènes, le développement et la maturation du système immunitaire intestinal et les interactions avec les cellules épithéliales ont des rôles essentiels pour le maintien de la santé de l'hôte.

Une colonisation bactérienne chronique du grêle (CBCG), définie comme un excès de bactéries dans l'intestin grêle, survient lorsque les mécanismes destinés à contrôler les espèces et le nombre de bactéries dans l'intestin grêle sont altérés (Quigley EMM et al, Curr Gastroenterol, Rep, 2019). De nombreux facteurs peuvent modifier le microbiote (Annexe I) (Simren M, et al, Gut 2013). L'altération du microbiote intestinal peut alors être impliquée de façon importante dans la physiopathologie de certains troubles fonctionnels digestifs (Simren M, et al, Gut 2013 ; Bhattarai Y, et al, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2017) et se traduire par des symptômes aspécifiques. En effet, la CBCG est responsable de symptômes digestifs tel que des ballonnements, des douleurs abdominales, des nausées ou de la diarrhée. La CBCG peut compliquer aussi plusieurs pathologies comme le syndrome de l'intestin irritable, les maladies inflammatoires chroniques intestinales, la rosacée, la cirrhose, la pancréatite chronique, la maladie cœliaque et l'obésité.

Il existe peu de donnée dans la littérature sur la prévalence de la CBCG dans la population générale. Dans une étude portant sur 328 adultes dans une résidence gériatrique, la prévalence de la CBCG, diagnostiquée par un test respiratoire au glucose, était estimée à 15,6 % chez les patients âgés de plus de 60 ans alors que la prévalence était de 5,9 % chez des sujets âgés de 24 à 59 ans (Parlesak A et al, J Am Geriatr Soc. 2003).

Le microbiote de l'intestin grêle a été jusqu'à présent peu étudié car il existe plusieurs difficultés techniques dans son exploration : un accès aux bactéries intestinales plus difficile et une densité bactérienne moins importante que dans le colon. Historiquement, à la suite d'études réalisées chez des patients ayant subi une chirurgie gastro-intestinale, la CBCG se définissait par une densité bactérienne supérieure à 10^5 UFC/m (dans un milieu de culture d'au moins 48 heures) provenant d'aspirations jéjunales. En effet, d'après une revue de la littérature, les patients sains ont une concentration bactérienne inférieure à 10^3 UFC/mL tandis que les patients avec anse borgne ont une concentration bactérienne supérieure à 10^5 UFC/mL (Khoshini R et al, Dig Dis Sci 2008). Toutefois ce seuil n'est pas validé et fait encore débat. Dans des études plus récentes, les cultures microbiennes sont réalisées à partir d'aspirations duodénales, plus simples et moins chères (Erdogan A et al, Neurogastroenterol Motil 2015). En s'appuyant sur plusieurs études (Erdogan A et al, Neurogastroenterol Motil 2015, Jacobs C, et al, Aliment Pharmacol Ther 2013, Pylaris E, et al, Dig Dis Si 2012, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al, Scand J Gastroenterol 2015), le consensus nord-américain de 2017 (Rezaie A et al, Am J Gastroenterol 2017) recommande une concentration bactérienne supérieure à 10^3 UFC/mL comme valeur significative du diagnostic de CBCG.

La physiopathologie de la CBCG est complexe et plusieurs mécanismes peuvent l'expliquer (Annexe II) : une diminution de la barrière gastrique acide ; une dysfonction dans la motilité intestinale et donc dans la clairance des bactéries par l'intestin grêle ; une altération anatomique de l'intestin grêle ; ou un déficit de l'immunité locale et générale. L'acidité gastrique joue un rôle important dans le contrôle du microbiote gastrique et duodéal, en limitant l'afflux de bactéries d'origine oro-pharyngée à un niveau distal (Seto C et al, Microbiome 2014). Ainsi, une hypochlorhydrie chez des patients âgés asymptomatiques ayant jeûné la veille au soir, induisait une augmentation du nombre de bactéries Gram positif (BGP) dans les aspirations gastriques (Husbye E et al, Gut 1992) même si les manifestations cliniques d'un excès de BGP dans le duodénum étaient peu probantes. De même, la suppression de l'acidité gastrique par les inhibiteurs de pompe à proton peut être à l'origine d'une CBCG (Parlesak A et al, J Am Geriatr Soc. 2003). Malgré des résultats contradictoires dans la littérature, plusieurs études ont observé une relation forte entre l'utilisation des IPP et la survenue d'une CBCG. Ainsi, Lombardo et al. A mis en évidence, dans une étude portant sur 450 patients, une détection d'une CBCG chez 50 % des patients avec reflux gastro-œsophagien traités au long cours par IPP alors que celle-ci était observée chez 24,5 % des patients ayant un syndrome de l'intestin irritable (SII) et chez 6 % des sujets sains (Lombardo L, et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2010). Le risque de CBCG était notamment plus élevé au cours des traitements par IPP de plus de 12 mois. Dans une méta-analyse portant sur 11 études, le risque de développer une CBCG sous IPP augmentait significativement avec un Odd Ratio à 2,3 (IC

95% : 1,2-4,2) (Lo WK et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2013). Le résultat n'était cependant significatif que pour le diagnostic de la CBCG par culture d'aspiration duodénale et non par test respiratoire au glucose.

Le péristaltisme du tube digestif est un autre mécanisme important pour prévenir une CBCG. La motricité coordonnée de l'intestin grêle, en cas de jeûne ou après alimentation, empêche les bactéries de proliférer au niveau de la paroi intestinale (Bohm M et al, Nutr Clin Pract 2013). Les étiologies responsables d'une diminution du péristaltisme intestinal sont secondaires à des maladies systémiques (sclérose en plaque, maladie de Parkinson, hypothyroïdie, diabète...) ou à certains médicaments comme les opiacés et les anticholinergiques (Choung RS, et al. Aliment Pharmacol Ther 2011). Une résection chirurgicale intestinale étendue peut également aboutir à une stase bactérienne (Trespi E, Curr Med Res Opin. 1999). Ainsi, la création d'une anse intestinale borgne comme dans la chirurgie bariatrique par by-pass en Roux-en-Y ou en oméga, ou dans la procédure de Billroth II consistant en une gastroduodénostomie, prédispose à une CBCG par diminution de la clairance des bactéries, par diminution à l'exposition à l'acide gastrique et à une rétention de sécrétions (Sabate JM et al, Obesity surgery, 2017). Une résection de la valvule iléo-caecale augmente aussi le risque de développer une CBCG à cause du reflux des bactéries provenant du côlon vers l'intestin grêle (Bohm M et al, Nutr Clin Pract 2013). Les facteurs de risques anatomiques intrinsèques à l'intestin grêle comme une diverticulose jéjunale, une sténose intestinale provenant d'une maladie de Crohn ou une anastomose grêlique peuvent enfin prédisposer à une stase bactérienne et augmenter le risque de CBCG (Choung RS, et al. Aliment Pharmacol Ther 2011).

L'immunodépression augmente également le risque de CBCG notamment en cas de déficit en immunoglobulines A et/ou en lymphocytes T, acteurs clés de l'équilibre du microbiote intestinal. Une étude a montré que 41% des enfants avec un déficit isolé en immunoglobuline A, une hypogammaglobulinémie ou un déficit en lymphocytes T avaient une CBCG (Pignata C, et al, Gut 1990). Des patients avec une CBCG documentée ont un taux d'IgG3 circulant significativement plus bas que les patients sans CBCG (Riordan SM et al, Dig Dis Sci 1999). L'activité antimicrobienne des sécrétions pancréato-biliaires pourrait aussi jouer un rôle dans la limitation des germes pathogènes dans l'intestin grêle (Kruszewska D, et al. Pancreas 2004) même si leur rôle dans l'induction de la CBCG reste incertain (Van Felius ID, et al. Neurogastroenterol Motil 2003).

Outre les douleurs abdominales, le ballonnement, la diarrhée et les flatulences, la CBCG peut induire un syndrome de malabsorption responsable d'une véritable dénutrition protéino-énergétique.

Les conséquences au plan nutritionnel de la CBCG sont dues à de nombreux facteurs, tels que l'altération de l'épithélium digestif, l'impact du métabolisme des bactéries et la diminution des ingesta due à la présence des symptômes digestifs. Ces conséquences peuvent contribuer à la malabsorption, la perte de poids et la diminution de la concentration sanguine des macro et micronutriments. En effet, les bactéries pathogènes peuvent avoir un effet toxique direct sur l'épithélium intestinal. Une atrophie villositaire et différents degrés d'inflammation épithéliale sont décrits en rapport avec la CBCG (Kaufman SS et al, J Pediatr 1997). L'altération de la muqueuse intestinale contribue alors à la réduction de la surface d'absorption intestinale et joue un rôle dans les symptômes attribués à la CBCG. La stéatorrhée secondaire à la malabsorption des graisses peut être due à la déshydroxylation et à la déconjugaison des sels biliaires par les bactéries intraluminales. Les sels biliaires déconjugés, comme l'acide lithocholique, pourraient créer des lésions entérocytaires qui n'affecteraient pas seulement l'absorption des graisses mais aussi l'absorption des protides et des glucides (Kim YS et al. J Clin Invest 1966). Bien qu'une carence en protides ait rarement été observée dans la CBCG, une entéropathie exsudative a été décrite dans la CBCG (Jain A, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992 ; Su J, et al. Dig Dis Sci 1998).

Quand la malabsorption est présente, un déficit en vitamines A, D et E peuvent apparaître, bien que peu fréquent et souvent asymptomatique (Hasan M et al. J Clin Pract 1993; Stotzer PO, et al. Hepatogastroenterology 2003). Au contraire, le taux en vitamine K est souvent normal voir augmenté par la production de bactéries productrices de méthane. Un déficit en vitamine B12 peut également provenir d'une inhibition de l'absorption de la vitamines B12 par les bactéries anaérobies et par la consommation de la vitamine B12 par les microbes intestinaux dans le contenu intraluminal avant que celle-ci ne soit absorbée (Welkos SL, et al. Gastroenterology 1981). Comme cela a été décrit, le taux en folate peut être augmenté par une synthèse bactérienne et un déficit en fer, en thiamine et en nicotinamide. La malabsorption des glucides peut entraîner une diarrhée avec flatulences, des ballonnements et gêne abdominale. La malabsorption des graisses peut causer une stéatorrhée, des flatulences nauséabondes, une perte de poids et un déficit en vitamines liposolubles avec les conséquences cliniques liées au déficit de ces vitamines. Les acides biliaires déconjugés peuvent avoir un effet sécrétoire sur le côlon provoquant une diarrhée hydroélectrolytique. Le déficit en vitamines B12 peut mener à une anémie macrocytaire et, dans les cas les plus sévères, à un syndrome neurologique.

Alors que la CBCG provoque des symptômes peu spécifiques et modérés, il peut exister des manifestations plus sévères, résultant le plus souvent de la maladie sous-jacente et non à la CBCG en elle-même. Enfin, bien que la diarrhée soit souvent fréquente dans la CBCG, une constipation peut

également y être associée (souvent du fait d'une production importante de méthane) (Kunkel D, et al. Dig Dis Sci 2011 ; Rezaie A, et al. Curr Gastroenterol Rep 2016).

Dans la présente étude, nous avons étudié la CBCG et ses traitements dans les suites du traitement chirurgical de l'obésité. L'obésité est devenue la pathologie nutritionnelle la plus fréquente et la plus coûteuse dans les pays industrialisés. En plus du diabète, de l'HTA, du syndrome métabolique et de l'apnée du sommeil, l'obésité est aussi associée à plusieurs maladies digestives telles que le RGO, la NASH et la cirrhose. Dans une étude de 2008 réalisée chez 146 patients avec une obésité morbide, 17% présentaient une CBCG. La prévalence était significativement plus élevée que celle des sujets sains (17,1% vs 2,5%, $p=0,03$). D'autre part, la chirurgie bariatrique est un traitement efficace dans l'obésité morbide pour induire une perte de poids importante et durable (Chang SH et al. J Amer Med Assoc Surg. 2014). Mais la chirurgie de by-pass gastrique induit aussi une stase intestinale dans l'anse exclue favorisant alors la colonisation bactérienne. Dans une étude de 2017, 40% de patients opérés pour un by-pass gastrique avaient une CBCG (Sabate J-M et al Obes Surg. 2017).

2. Les tests respiratoires à l'hydrogène et les cultures d'aspiration duodénales

Actuellement, les tests les plus utilisés dans le diagnostic de la CBCG sont les tests respiratoires à l'hydrogène et la culture d'aspirations duodénales. Ces deux tests ont des avantages et bien sûr des limites.

Chez le sujet sain, l'hydrogène (H_2) est produit essentiellement dans le côlon lors de la dégradation des glucides par les bactéries anaérobies. Il peut également être produit en quantité notable dans l'intestin grêle lorsque celui-ci est colonisé par des bactéries anaérobies ou aérobies facultatives (Rezaie et al, Am J Gastroenterol, 2017 ; Lewitt MD et al, N Engl J Med 1971).

Les tests respiratoires à l' H_2 sont principalement utilisés dans la recherche d'une malabsorption intestinale des glucides (essentiellement le lactose, sucre du lait), dans la suspicion d'une modification du temps de transit oro-cæcal dans certains états diarrhéiques et dans la recherche d'une pullulation microbienne dans l'intestin grêle. Selon les indications, plusieurs substrats (glucose, lactulose, fructose, sorbitol, saccharose, inuline), à des concentrations variables, peuvent être utilisés.

Les tests respiratoires permettent d'apprécier l'existence d'une pullulation bactérienne dans l'intestin grêle à travers l'une de ses conséquences, la fermentation bactérienne du glucose avant son

absorption (Annexe III). L'hydrogène ainsi produit passe dans le sang, les poumons, les bronches avant d'être expiré et dosé.

Les modalités pratiques pour réaliser un test respiratoire sont les suivantes. Le patient, à jeun depuis la veille au soir après un repas sans résidus, ingère une solution de glucose (75 grammes dissous dans 250 mL d'eau, d'après la dernière conférence de consensus). Après un recueil des gaz expirés avant l'ingestion, les gaz sont recueillis toutes les 20 minutes (selon les protocoles). La durée des recueils est variable (2 à 4 heures selon les protocoles). A côté de l'hydrogène dosé dans l'air expiré, on adjoint souvent le dosage du méthane expiré pour éliminer les faux négatifs (une partie de l'hydrogène peut être transformé en méthane au niveau intestinal si la flore est méthanoproductrice) et celui du gaz carbonique (pour s'assurer que le dosage correspond à l'air alvéolaire, l'espace mort ayant été éliminé par un dispositif placé sur le système expiratoire). Lors de la période de mesure, le sujet doit s'astreindre de toute ingestion, ne pas fumer et éviter les exercices (pour éviter une hyperventilation et l'élimination excessive de l'hydrogène).

En conditions normales, tout le glucose est absorbé et aucune quantité significative d'hydrogène n'est produite. En cas de pullulation bactérienne du grêle, du fait de la fermentation bactérienne du glucose, la concentration d'hydrogène s'élève rapidement après l'ingestion et reste élevée pendant une durée variable (en général les 2 premières heures). Pour être significatif, après l'ingestion de 75 g de glucose per os, le test est positif si la concentration d'hydrogène est supérieure de 20 ppm à la concentration basale lors de 2 dosage successifs (ou si la concentration de méthane est supérieure à 12 ppm au-dessus de la concentration basale).

Le test est peu onéreux et totalement non invasif (même si des douleurs, des ballonnements, une diarrhée, un dumping syndrome ou un malaise général avec nausées sont fréquemment observés). D'autre part, il peut exister des faux-positifs chez les patients notamment chez les patients avec une atteinte pulmonaire chronique et chez les fumeurs, et des faux négatifs lorsque la fermentation du glucose s'effectue dans une portion distale de l'intestin grêle.

La culture d'aspirations duodénales est invasive et couteuse. De plus la colonisation bactérienne peut être localisée dans un segment distal de l'intestin grêle et donc ne pas être diagnostiquée. Une contamination par la flore oropharyngée ne peut être éliminée et il existe une controverse dans le seuil de diagnostic de la CBCG (Abimbola Adike, et al. Gastroenterology Clinics. 2018).

Une revue systématique (Khoshini R, et al. Dig Dis Sci 2008) a analysée 13 essais cas-témoins qui ont utilisés le test respiratoire et les aspirations duodénales pour diagnostiquer la CBGC. Parmi ces

13 essais, 11 ont essayé de valider le test respiratoire dans le diagnostic de la CBCG. Il convient de souligner que les méthodologies étaient différentes dans la réalisation et l'interprétation des tests respiratoires. Malgré cela, en comparaison avec les aspirations duodénales, la sensibilité du test respiratoire au glucose varie de 20 à 93% et la spécificité de 30 à 86% selon les études. Ainsi en 2017, un consensus Nord-Américain a été établi pour harmoniser les pratiques (Rezaie et al, Am J Gastroenterol, 2017) : les doses consensuelles pour la réalisation des tests respiratoires au lactulose, au glucose, au fructose et au lactose sont fixées à 10, 75, 25 et 25 g, respectivement. Les tests respiratoires au glucose et au lactulose restent les alternatives les moins invasives pour diagnostiquer la CBCG. Une augmentation de l'hydrogène de ≥ 20 p.p.m à 90 minutes ou une augmentation du méthane ≥ 10 p.p.m. au cours du test respiratoire au glucose était considéré comme positif pour retenir le diagnostic de CBCG.

Dans une étude récente, chez des patients se plaignant de flatulences, de ballonnement et de diarrhée avec une coloscopie et endoscopie normales, 45% avaient une culture duodénale positive (62/139) tandis que le test respiratoire au glucose n'était positif que chez 27% des patients (38/139). La sensibilité du test respiratoire était alors de 42% et la spécificité de 84% (Erdogan A et al. Neurogastroenterol Motil 2015).

Bien qu'il n'existe pas de gold standard dans le diagnostic de la CBCG, considérant la simplicité, le faible coût, la facilité d'accès et le fait que cet examen soit non invasif, le test respiratoire à l'hydrogène doit être utilisé en première intention dans le diagnostic de la CBCG (Erdogan A et al. Neurogastroenterol Motil 2015 ; Rezaie et al, Am J Gastroenterol, 2017).

3. Traitement de la colonisation bactérienne chronique du grêle

Le traitement de la CBCG est complexe car il doit traiter la cause, les symptômes et les complications. Quand cela est possible il est important d'identifier et de corriger l'étiologie ou le mécanisme de la CBCG.

L'utilisation de prokinétiques comme l'érythromycine ou le métoclopramide peut augmenter la vidange gastrique et le péristaltisme intestinal. Dans une étude de 2001, cette modalité est supérieure au placebo chez les patients cirrhotiques dans la normalisation du test respiratoire (Madrid AM, et al. Am J Gastroenterol 2001). De même, cette approche est supérieure au placebo dans le délai de récurrence des symptômes après antibiothérapie chez les patients avec suspicion de CBCG associée au SII (Pimentel

M, et al. *Gastroenterol Hepatol* (NY) 2009). L'utilisation nocturne d'une faible dose d'Octréotide pendant 3 semaines stimule le péristaltisme intestinal lors du jeûne, améliore les nausées, les douleurs abdominales et les ballonnements et normalise le test respiratoire à l'hydrogène chez les patients atteints de sclérodémie (Soudah HC et al. *N Engl J Med* 1991). Malheureusement, la plupart du temps, le traitement de la cause sous-jacente est difficile à traiter.

La nutrition représente une approche thérapeutique dans la prise en charge des CBCG. Le rôle du changement de régime alimentaire dans la prise en charge est peu connu mais semble une approche pertinente, notamment les régimes pauvres en aliments fermentescibles, les FODMAPS (Halmos et al., *Gut*, 2015 ; Gibson PR et al, *J Gastroenterol Hepatol*, 2010). Des études doivent néanmoins confirmer l'intérêt de ces régimes dans la prise en charge du CBCG. Une restriction d'aliments riche en graisse ne semble être bénéfique que chez les patients avec une CBCG et une malabsorption des graisses (syndrome du grêle court, pancréatite chronique). Ce qui semble être le plus intéressant dans le traitement des CBCG serait le rééquilibrage du microbiote intestinal par les probiotiques, mais les essais restent controversés et peu convaincants (Gaon D et al, *Medicina*, 2002).

L'antibiothérapie est actuellement le traitement principal de la CBCG. L'objectif du traitement par antibiotiques n'est pas d'éradiquer le microbiote intestinal mais de le restaurer qualitativement et quantitativement, permettant ainsi une disparition des symptômes cliniques. L'antibiothérapie semble plus efficace que le placebo dans la prise en charge de la CBCG. Une méta-analyse en 2013 a permis d'identifier 10 études qui comparaient un traitement par antibiotique à un placebo. Les antibiotiques étaient plus efficaces que le placebo, avec un taux combiné de normalisation des tests respiratoires de 51,1% (IC à 95% de 46,7 à 55,5) pour les antibiotiques, par rapport à 9,8% (IC à 95% de 4,6 à 17,8) pour le placebo. La normalisation des tests respiratoires était corrélée à l'amélioration clinique des patients (Shah SC et al ; *Aliment Pharmacol Ther* 2013).

Le choix des antibiotiques devrait être basé sur des tests de sensibilité, mais les tests respiratoires, couramment utilisés pour le diagnostic de la CBCG ne permettent pas la réalisation d'antibiogrammes. Le traitement antibiotique se fait donc de manière empirique. Compte tenu de la variété du microbiote intestinal, une antibiothérapie à large spectre doit être privilégiée (Bouhnik Y et al ; *Am J Gastroenterol* 1999). Il n'y a pas de consensus sur le choix, la posologie et la durée du traitement antibiotique. En général, un traitement à long terme avec des antibiotiques à large spectre n'est pas une solution optimale, car une telle thérapie est associée à plusieurs problèmes (intolérance du patient, dysbiose, diarrhée, expansion du *Clostridium difficile*, augmentation possible de la résistance aux antibiotiques, coût financier, etc.). Une étude a montré un taux de récurrence des symptômes de la

CBCG élevé à 44%, 9 mois après un traitement antibiotique efficace par Rifaximine pendant une semaine (Lauritano EC, et al. Am J Gastroenterol 2008). C'est pourquoi l'usage d'une deuxième ligne de traitement est souvent nécessaire. L'utilisation séquentielle de l'antibiothérapie pourrait être une piste dans la diminution des récurrences. Les antibiotiques peuvent donc être utilisés en monothérapie ou en association, la plupart du temps en traitement séquentiel de 7 à 15 jours toutes les 4 à 6 semaines en fonction des équipes. La tétracycline a longtemps été considérée comme le traitement de choix. Le métronidazole est le traitement le plus couramment prescrit. D'autres antibiotiques ont été essayés : amoxicilline-acide clavulanique, néomycine, les fluoroquinolones (norfloxacine, ciprofloxacine), gentamicine, métronidazole, seuls ou en association.

En aout 2011, l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé évoque un éventuel intérêt à une décontamination digestive chez les patients traumatisés graves sous ventilation mécanique, les patients en transplantation hépatique et les patients immunodéprimés notamment les patients en onco-hématologie. Sur des données microbiologiques et pharmacocinétiques l'ANSM (anciennement Affsaps) recommande l'association polymyxine (activité sur *Pseudomonas Aeruginosa*, faiblement absorbée par la muqueuse intestinale) et gentamicine (activité sur les Gram-, par rapport à d'autres aminosides, moins de résistance chez les entérobactéries, activité sur les Gram+, faible passage systémique).

Plusieurs études semblent mettre en évidence l'intérêt de la rifaximine à la posologie de 1650 mg/j (antibiothérapie non absorbable). Depuis quelques années la rifaximine est prescrite dans le traitement de la CBCG et depuis 2015 elle a une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux Etats Unis dans le traitement des symptômes de l'intestin irritable avec diarrhée. Il existe plusieurs arguments quant à l'intérêt de la rifaximine dans le traitement de la CBCG : il s'agit d'un antibiotique faiblement absorbé par la muqueuse intestinale, à large spectre, donc avec une activité sur les bactéries Gram + et Gram - en inhibant l'ARN polymérase ; peu de résistances sont décrites avec cette molécule. A la posologie de 550 mg trois fois par jour pendant 14 jours, une efficacité a été démontrée avec soulagement des symptômes et normalisation des tests respiratoires. Une méta-analyse réalisée en 2017 a permis de montrer que la rifaximine était efficace avec une amélioration clinique à 67.7% (95% CI: 44.7–86.9; I2 = 91.3%) et peu d'effets indésirables dans la décontamination digestive (L. Gatta et al, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2017). Cependant, malgré des résultats très encourageants, cette molécule n'a encore pas d'AMM en France (cette molécule, nommée Tixtar® en France, possède une AMM dans la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique chez le patient adulte).

L'association gentamicine-métronidazole n'a jamais été évaluée chez l'adulte dans le traitement de la CBCG. Elle pourrait avoir un intérêt sur l'efficacité, le risque épidémiologique acceptable et son faible coût.

Dans ce travail nous avons analysé de façon rétrospective l'efficacité de différents antibiotiques chez des patients diagnostiqués atteints de CBCG après chirurgie bariatrique.

ARTICLE ORIGINAL

Étude de la colonisation bactérienne chronique du grêle au sein d'une cohorte de patients opérés d'une chirurgie bariatrique présentant des symptômes évocateurs.

Thomas MOUILLOT¹⁻², Nybel RHYMAN¹⁻², Cyril GAUTHIER³, Justine PARIS⁴, Anne-Sophie LANG⁴, Sylvain MANFREDI¹⁻², Côme LEPAGE¹⁻², Corinne LELOUP¹, Agnès JACQUIN-PIQUES¹⁻⁵, Marie-Claude BRINDISI¹⁻⁶, Laurent BRONDEL¹⁻²

¹ : Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, CNRS, INRA, Université de Bourgogne-Franche Comté, 21000 Dijon, France

² : Service d'hépatogastro-entérologie, CHU F. Mitterrand, 21000 Dijon, France

³ : Pôle obésité, Clinique du Chalonnais, 2 Chemin du Treffort, 71880 Châtenoy-le-Royal, France

⁴ : Service de Pharmacie, CHU F. Mitterrand, 21000 Dijon, France

⁵ : Service de neurophysiologie clinique, CHU F. Mitterrand, 21000 Dijon, France

⁶ : Service d'endocrinologie et diabétologie, CHU F. Mitterrand, 21000 Dijon, France

Auteur correspondant : Thomas MOUILLOT, Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, UMR 6265 CNRS — 1324 INRA — Université de Bourgogne Franche-Comté, 9^E boulevard Jeanne d'Arc, 21 000 Dijon, France. E-mail : thomas.mouillot@chu-dijon.fr

Mots clefs : Colonisation Bactérienne Chronique du Grêle (CBCG) ; chirurgie bariatrique ; obésité ; test respiratoire au glucose

RESUME ARTICLE

Étude de la colonisation bactérienne chronique du grêle au sein d'une cohorte de patients opérés d'une chirurgie bariatrique présentant des symptômes évocateurs.

T. Mouillot, N. Rhyman, C. Gauthier, J. Paris, A.S. Lang, S Manfredi, C Lepage, C. Leloup, A. Jacquin-Piques, MC. Brindisi, L. Brondel

Introduction et but de l'étude : La colonisation bactérienne chronique du grêle (CBCG), diagnostiquée par un test respiratoire au glucose, est une complication fréquente de la chirurgie bariatrique. Les symptômes de la CBCG sont aspécifiques à type de douleurs abdominales, de ballonnements et de diarrhée. Les traitements de décontamination digestive par antibiothérapies orales séquentielles sont variés et non codifiés. Le but de cette étude rétrospective était d'analyser les caractéristiques d'une cohorte de patients opérés d'une chirurgie bariatrique ayant réalisé un test respiratoire au glucose pour une symptomatologie évocatrice de CBCG et d'analyser l'efficacité des antibiothérapies de décontamination utilisées.

Matériel et méthodes : Entre janvier 2018 et avril 2019, 101 patients opérés d'une chirurgie bariatrique (by-pass en Roux-en-Y, en oméga et sleeve-gastrectomie) ayant réalisé un test respiratoire au glucose au Centre Hospitalier Universitaire de Dijon (75 g per os, test positif défini par une $[H_2]$ basale > 20 ppm lors de 2 prélèvements successifs ou une $[CH_4]$ basale > 12 ppm), ont été inclus. Les données anthropométriques, les symptômes de la CBCG, le type de chirurgie bariatrique, la prise d'inhibiteurs de pompe à proton (IPP), l'antibiothérapie (molécule prescrite) et sa durée, ont été analysés. L'efficacité du traitement antibiotique, définie par une amélioration des symptômes constatée par le patient était évaluée lors des consultations de suivi ou par téléphone. Des tests de χ^2 ont été réalisés pour les analyses statistiques avec $p < 0,01$ (selon la correction de Bonferroni).

Résultats et analyse statistique : Sur les 101 patients inclus (85 femmes et 16 hommes, âge moyen $48,5 \pm 3,6$ ans), 63 avaient bénéficié d'un by-pass en Roux-en-Y, 31 d'un by-pass en oméga et 7 d'une Sleeve-gastrectomie. Soixante-seize patients présentaient une diarrhée, 52 des douleurs abdominales et 20 des ballonnements. Le test respiratoire au glucose était positif chez 84 patients. Un test positif était associé significativement à la prise d'IPP ($p < 0,01$), à l'âge ($p < 0,001$) et au genre féminin ($p < 0,01$), mais il n'y avait pas de différence significative selon le type de chirurgie. Au total, 20 patients sur les 33 traités par antibiothérapie séquentielle de type gentamycine/métronidazole, décrivaient une efficacité du traitement. Sur les 40 patients traités par métronidazole seul, 23 décrivaient une efficacité. Les 11 patients restants suivaient une antibiothérapie autre (quinolone et rifaximine) ou une absence de traitement. Il n'y avait pas de différence d'efficacité significative entre les différents traitements ($p = 0,87$).

Conclusion : La CBCG doit être systématiquement recherchée en cas de symptomatologie évocatrice chez des patients aux antécédents de chirurgie bariatrique, quel que soit le type de chirurgie, mais plus particulièrement chez les patients les plus âgés, de genre féminin et en cas de traitement par IPP. L'efficacité semble similaire entre les 2 antibiothérapies séquentielles orales de décontamination digestive les plus fréquemment prescrites dans notre cohorte (gentamycine/métronidazole et métronidazole).

INTRODUCTION

La colonisation bactérienne chronique du grêle est une pathologie hétérogène définie comme un excès de bactéries dans l'intestin grêle responsable de symptômes digestifs tel que des ballonnements, des douleurs abdominales, des nausées ou de la diarrhée. Il existe peu d'article dans la littérature portant sur la prévalence de la CBCG dans la population générale. Dans une étude portant sur 328 adultes dans une résidence gériatrique, la prévalence de la CBCG était estimée à 11% en utilisant un test respiratoire pour en faire le diagnostic (Parlesak A et al, J Am Geriatr Soc. 2003). La CBCG se définit historiquement, à la suite d'études sur des patients qui ont subi une chirurgie gastro-intestinale, par une densité microbienne supérieure à 10^5 UFC (unité formant colonie) /mL dans une culture provenant d'une aspiration jéjunale pendant au moins 48 heures (Khoshini R et al, Dig Dis Sci 2008 ; Rezaie A et al, Am J Gastroenterol, 2017). Cependant, d'après le consensus Nord-Américain de 2017, le test respiratoire est un test diagnostique utile, peu coûteux, simple et non invasif pour le diagnostic d'une CBCG (Rezaie et al, Am J Gastroenterol, 2017). Cette colonisation bactérienne chronique du grêle peut survenir lorsque l'un ou les deux principaux mécanismes régulateurs, production d'acide gastrique et péristaltisme, destinés à contrôler le nombre de bactéries dans l'intestin grêle sont altérés (Quigley EMM et al, Curr Gastroenterol, Rep, 2019).

La chirurgie bariatrique induit une stase intestinale favorisant la CBCG. Dans une étude de 2017, 40% de patients opérés pour un by-pass en Roux-en-Y avaient une CBCG (Sabate J-M et al, Obes Surg, 2017). A notre connaissance, il n'existe pas de données dans la littérature comparant la prévalence de la CBCG après les différents types de chirurgie bariatrique.

Le traitement de la colonisation bactérienne repose sur le traitement de la maladie causale ou sur la correction des particularités anatomiques sous-jacentes, sur l'adaptation du régime alimentaire et sur la restauration qualitative et quantitative du microbiote intestinal après antibiothérapie. Les tests respiratoires, couramment utilisés pour le diagnostic de la CBCG ne permettant pas la réalisation d'antibiogramme, le traitement antibiotique se fait donc de manière empirique et il n'existe pas de consensus pour une antibiothérapie de référence. L'association gentamicine-métronidazole, utilisée dans la contamination digestive en réanimation, n'a jamais été testée chez l'adulte dans la CBCG. Elle pourrait avoir un intérêt d'après son efficacité, son risque épidémiologique acceptable et son faible coût (Nuzzo et al, Am Journal of Gastroenterol, 2018).

L'objectif de cette étude rétrospective était d'analyser les caractéristiques d'une cohorte de patients ayant réalisé un test respiratoire au glucose pour une symptomatologie évocatrice de CBCG dans les suites d'une chirurgie bariatrique (By-pass en Roux-en-Y, en oméga et Sleeve-gastrectomie). Par ailleurs, cette étude avait pour objectif d'analyser et de comparer l'efficacité des antibiothérapies de décontamination digestive les plus fréquemment utilisées dans notre centre.

2- MATÉRIELS ET MÉTHODES

2-1 Sujets et schéma d'étude

Dans cette étude de cohorte rétrospective, tous les patients présentant des symptômes digestifs évocateurs de colonisation bactérienne chronique du grêle (douleurs abdominales, diarrhée, ballonnements) ayant réalisé un test respiratoire au glucose au Centre Hospitalier Universitaire de Dijon entre janvier 2018 et avril 2019 ont été inclus. Parmi les 134 patients ayant réalisé un test respiratoire au glucose, 101 avaient bénéficié d'une chirurgie bariatrique que ce soit un by-pass en Roux-en-Y, un by-pass en oméga ou une sleeve-gastrectomie. La Figure 1 représente le diagramme de flux de l'étude.

Les données anthropométriques (le poids, la taille et l'index de masse corporelle), les symptômes de la CBCG (diarrhée définie par au moins 3 selles molles ou liquides par jour, des douleurs abdominales chroniques ou des ballonnements), le type de chirurgie bariatrique (By-pass en Roux-en-Y, By-pass en Oméga ou sleeve-gastrectomie), la prise d'inhibiteurs de pompe à proton (IPP), l'antibiothérapie (type et posologie des molécules prescrites) et sa durée ont été recueillies.

Si le test était positif, le patient bénéficiait soit d'une antibiothérapie probabiliste par métronidazole per os soir par l'association antibiotique par gentamycine et métronidazole. Le choix de l'antibiothérapie était fait selon l'habitude du prescripteur et non selon la pathologie du patient. L'antibiothérapie séquentielle par métronidazole était prescrite selon 2 posologies : 250 mg 3 fois par jour ou 500 mg 2 fois par jour pendant 7 jours par mois pendant 3 mois. L'antibiothérapie par gentamycine-métronidazole consistait en la prise d'une ampoule de 40 mg de gentamycine à boire matin et soir avec un comprimé de métronidazole à la posologie de 500 mg matin et soir pendant 7 jours par mois pendant 3 mois. D'autres antibiotiques ont été utilisés : rifaximine à la posologie de 550 mg matin et soir pendant 7 jours par mois pendant 3 mois ou Quinolone de type norfloxacine 400 mg, un comprimé par jour pendant 7 jours par mois pendant 3 mois. L'efficacité du traitement antibiotique était définie

par une amélioration des symptômes (diarrhée, douleurs abdominales ou ballonnements) constatée par le patient, évaluée lors des consultations de suivi ou par téléphone par le médecin référent du patient.

2-2 Test respiratoire au glucose :

Les tests respiratoires au glucose étaient réalisés au Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, le matin au calme, à jeun depuis minuit la veille au soir et au moins 6 heures après la dernière cigarette. Aucun antibiotique n'avait été prescrit dans le mois précédent le test. A 8 heures, le patient ingérait 75 g de glucose par voie orale diluée dans 250 mL d'eau. Les échantillons d'air expiré étaient prélevés toutes les 20 minutes durant 3 heures. Un chromatographe Breathtracker SC (Quintron, Milwaukee, WI, USA, 2016) était utilisé pour mesurer l'hydrogène (H₂) et le méthane (CH₄) en phase gazeuse. Les dosages étaient centralisés et réalisés par un opérateur entraîné. Les tests respiratoires étaient considérés comme positifs lorsque la concentration d'hydrogène ou de méthane augmentait de 20 ppm par rapport à la valeur basale (avant ingestion).

2-3 Éthique

Les données étaient rendues anonymes et recueillies à partir du dossier informatisé du CHU de Dijon. Les dossiers informatisés étaient déclarés auprès de la Commission Nationale Informatique et Liberté. S'agissant d'une étude rétrospective et conformément à la législation française en matière de recherche médicale, le consentement des patients n'était pas nécessaire.

2-4 Analyses statistiques

Les variables qualitatives étaient exprimées sous forme d'effectif et pourcentage alors que les variables quantitatives étaient exprimées sous forme de moyennes et d'écart-types. Nous avons réalisé des tests de Chi-2 et de Fisher pour étudier les différences entre les groupes d'étude et réaliser la comparaison des antibiothérapies. Des tests T de Student ont été utilisés pour les valeurs quantitatives des caractéristiques des populations et des test respiratoires au glucose. Une valeur p inférieure à 0,01

était considérée comme statistiquement significative (correction de Bonferroni). Le logiciel XLSTAT (XLSTAT 2019.1, Addinsoft®, Paris, France) a été utilisé pour toutes les analyses.

3 RESULTATS

3.1 Caractéristique de la population étudiée

Notre cohorte rétrospective incluait 101 patients aux antécédents de chirurgie bariatrique, présentant des symptômes évocateurs de CBCG. Les caractéristiques des sujets sont présentées dans le Tableau 1. Sur les 101 patients inclus (85 femmes et 16 hommes, âge moyen de $48,5 \pm 3,6$ ans, IMC moyen de $28,1 \pm 4,7$ kg/m²), 63 avaient bénéficié d'un by-pass en Roux-en-Y, 31 d'un by-pass en oméga et 7 d'une Sleeve-gastrectomie. Soixante-seize patients présentaient une diarrhée, 52 des douleurs abdominales et 20 des ballonnements. Quarante-huit pourcents des patients suivaient un traitement régulier par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

3.2 Test respiratoire au glucose (Figure 2)

Le test respiratoire au glucose était positif chez 84 patients. Les taux moyens d'hydrogène et de méthane sont représentés sur la Figure 2. Le test devenait rapidement positif avec un taux d'hydrogène positif dès 20 minutes après le début du test tandis que pour obtenir un taux de méthane positif, le test ne devenait positif qu'à partir de 60 minutes. En moyenne le pic de taux d'hydrogène et de méthane était atteint à partir de 80 minutes après le début du test. Le taux d'hydrogène moyen semblait plus élevé dans le groupe de patient ayant réalisé une chirurgie bariatrique de type Roux-en-Y comparé aux patients ayant réalisé un By-pass en oméga, avec respectivement un pic d'hydrogène à $118,7 \pm 36,8$ ppm et $97,6 \pm 50,9$ ppm à 80 minutes ($p=0,07$). Il n'existait pas de différence dans le taux de méthane expiré dans les groupes Roux-en-Y et oméga. Le pic de méthane ou d'hydrogène atteignait un plateau vers une heure et vingt minutes après l'ingestion de glucose.

3.3 Facteurs associés à la CBCG

Le test respiratoire positif était associé significativement à la prise d'IPP ($p < 0,01$) mais aussi à l'âge ($p < 0,001$) et au genre féminin ($p < 0,01$). Il n'y avait pas de différence significative selon le type de chirurgie antérieurement effectuée (Tableau 2). Il n'y avait pas de différence concernant le poids ou l'IMC.

3.4 Efficacité de l'antibiothérapie

Au total, 20 patients sur les 33 traités par une antibiothérapie séquentielle de type gentamycine/métronidazole, décrivaient une efficacité du traitement. Sur les 40 patients traités par métronidazole seuls, 23 décrivaient une efficacité thérapeutique. Les 11 patients restants avaient bénéficié d'une antibiothérapie autre (quinolone ou rifaximine) ou une absence de traitement. Quel que soit le type de chirurgie bariatrique, après antibiothérapie le taux d'amélioration clinique était de 60% pour l'association gentamicine-métronidazole, et de 57,5% pour le métronidazole seul (Figure 3). Il n'y avait pas de différence d'efficacité significative entre les différents traitements ($p = 0,87$).

4 DISCUSSION

Dans notre étude, 84 des 101 patients opérés d'une chirurgie bariatrique présentant une symptomatologie évocatrice d'une colonisation bactérienne chronique du grêle, avaient un test respiratoire positif au glucose. Cette fréquence élevée à 83 % de tests positifs est cohérente avec les données de la littérature. Dans une étude publiée en 2015 portant sur 63 patients présentant des troubles digestifs (ballonnements, douleurs abdominales aspécifiques, diarrhée) après la réalisation d'un by-pass en Roux-en-Y, il était objectivé une fréquence de CBCG à 90% en utilisant un test respiratoire au glucose (Andalib I, et al, Disease Markers 2015). Notre étude ainsi que celle d'Andalib et al, présentaient des fréquences élevées car la population était sélectionnée : seuls les sujets aux antécédents de chirurgie bariatrique présentant des symptômes évocateurs étaient inclus. Ainsi, les populations d'étude avaient de nombreuses similitudes, avec une nette prédominance féminine (environ 90 %) et un âge moyen très proche (49 ans versus 48 ans dans notre étude). Seul l'IMC moyen était plus important dans l'étude de Andalib et al, par rapport à la présente observation ($35 \pm 10 \text{ kg/m}^2$ vs $28,1 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$) (Andalib I, et

al, Disease Markers 2015). Peu d'étude se sont intéressées à la prévalence de la colonisation bactérienne chronique du grêle chez des sujets opérés d'une chirurgie bariatrique. Ainsi, dans son étude publiée en 2017, Sabate et al retrouvait une fréquence de colonisation bactérienne de 40 % après une chirurgie By-pass en Roux-en-Y chez des patients symptomatiques ou non (Sabate JM et al, Obes Surgery, 2017).

Toutes les études citées ne s'intéressaient qu'aux sujets après by-pass en Roux-en-Y. Notre étude, a évalué rétrospectivement les 3 principaux types de chirurgie bariatrique : by-pass en Roux-en-Y, by-pass en oméga et sleeve-gastrectomie. La fréquence de CBCG en cas de symptômes évocateurs, n'était pas différente parmi les 3 types de chirurgie. Cette absence de différence entre les conséquences des techniques chirurgicales était d'autant plus surprenante que le by-pass en oméga est anatomiquement plus à risque de malabsorption (Cavin JB et al, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2016). En effet, l'altération du péristaltisme intestinal, avec une anse montée en oméga, pouvait être un facteur de risque de CBCG (Bohm M et al, Nutr Clin Pract 2013). Par ailleurs, les caractéristiques des tests respiratoires au glucose n'étaient pas différentes entre les 3 types de chirurgie bariatrique. Il est tout de même à noter que le taux d'hydrogène moyen semble plus élevé dans le groupe de patient ayant réalisé une chirurgie bariatrique de type Roux-en-Y comparé aux patients ayant réalisé un By-pass en oméga, avec respectivement un pic d'hydrogène à $118,7 \pm 36,8$ ppm et $97,6 \pm 50,9$ ppm à 80 minutes ($p=0,07$). Cette spécificité à 80 minutes était également mise en évidence dans l'étude de Andalib et al, chez des patients aux antécédents de bypass en Roux-en-Y avec symptômes évocateurs (Andalib I, et al, Disease Markers 2015). La différence d'aspect des tests respiratoires entre les études, peut s'expliquer par des protocoles différents, notamment du fait des quantités de glucose ingéré. Dans notre étude, les tests respiratoires étaient réalisés avec 75 grammes de glucose. Dans la littérature, les doses de glucose utilisés pour les tests respiratoires pour le diagnostic de CBCG variaient de 25 à 100 grammes. Il n'est pas retrouvé d'étude comparant les caractéristiques des tests respiratoires avec différentes doses de glucose ingéré. Dans ce contexte, le consensus Nord-Américain de 2017 suggère qu'une dose de 75 g de glucose semble la dose la plus pratique et la moins coûteuse pour le diagnostic, cette dose étant déjà utilisé pour le diagnostic du diabète gestationnel (Rezaie A et al, Am J Gastroenterol 2017).

Notre étude met également en évidence une association entre un test respiratoire positif et la prise d'inhibiteur de pompe à proton. De très nombreux patients sont traités par IPP pour une symptomatologie de reflux gastro-œsophagien. Ainsi, Théreaux et al retrouvait qu'un patient opéré d'une chirurgie bariatrique sur 4 était traité par IPP 4 ans après l'opération (Thereaux J et al, Surg Obes Relat Dis, 2017). Bien que les résultats de la littérature soient contradictoires, plusieurs études ont

observé l'existence d'une forte corrélation entre l'utilisation des IPP et la survenue d'une CBCG (Revaiah et al, JGH Open. 2018). Ainsi, Lombardo et al mettait en évidence, dans une étude portant sur 450 patients, une détection de CBCG chez 50 % des patients avec un reflux gastro-œsophagien traités au long cours par IPP, chez 24,5 % des patients présentant un syndrome de l'intestin irritable (SII) et chez 6 % des sujets contrôles sains (Lombardo L, et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2010). Ce risque était notamment plus élevé au cours des traitements par IPP de plus de 12 mois. Dans une méta-analyse

portant sur 11 études, le risque de développer une CBCG sous IPP augmentait significativement avec un Odd Ratio à 2,3 (IC 95% : 1,2-4,2) (Lo WK et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2013). Le résultat n'était cependant significatif que pour le diagnostic de la CBCG par culture d'aspiration duodénale et non par test respiratoire au glucose. Jusqu'à présent, notre étude est la seule à étudier l'impact de la prise d'IPP sur la survenue d'un CBCG dans la chirurgie bariatrique. Dans la chirurgie bariatrique, les IPP sont également soupçonnés d'aggraver la malnutrition (Sharma N et al, Surg Obes Relat Dis, 2019) mais sont nécessaires dans le cadre d'un reflux gastro-œsophagien sévère et à risque de lésions œsophagiennes (Raj PP et al, Surg Obes Relat Dis, 2019).

Il est également retrouvé une association entre l'âge des sujets et les tests respiratoires positifs : l'âge avancé augmentait le risque d'une CBCG. Cette donnée corrobore les données de la littérature. Ainsi, dans une étude portant sur 328 adultes dans une résidence gériatrique, la prévalence de la CBCG, diagnostiquée par test respiratoire au glucose, était estimée à 15,6 % chez les patients âgés de plus de 60 ans par rapport à 5,9 % chez des sujets témoins âgés de 24 à 59 ans (Parlesak A et al, J Am Geriatr Soc. 2003). Par ailleurs, une association entre le genre féminin et un test positif au glucose était retrouvé dans notre étude. Cette association était mise en évidence dans une étude réalisée avec un test respiratoire au lactulose sur 791 sujets : l'odd-ratio d'un test positif augmentait chez les femmes âgées tandis qu'il diminuait chez les hommes âgés (Newberry C et al, Biomed Res Int, 2016). Cependant dans une étude comparant les aspirations duodénales aux tests respiratoires au glucose, il n'y avait pas d'augmentation de la prévalence en fonction du genre tandis qu'il y en avait une avec l'âge (Erdogan A et al, Neurogastroenterol Motil, 2015).

Dans notre étude, 43 des 73 patients traités (59 %) présentaient une amélioration des symptômes après une antibiothérapie séquentielle d'une durée de 3 mois. Dans beaucoup d'étude, l'efficacité de l'antibiothérapie était évaluée par une amélioration de la symptomatologie (Khoshini R et al, Dig Dis Sci 2008). Dans une méta-analyse parue en 2013, les auteurs ont comparé l'efficacité d'un traitement par antibiotique à un traitement par placebo (Shah SC et al ; Aliment Pharmacol Ther 2013). Les

antibiotiques étaient plus efficaces que le placebo, avec un taux combiné de normalisation des tests respiratoires de 51,1% (IC à 95% de 46,7 à 55,5) pour les antibiotiques, par rapport à 9,8% (IC à 95% de 4,6 à 17,8) pour le placebo. La normalisation des tests respiratoires était corrélée à l'amélioration clinique des patients (Shah SC et al ; Aliment Pharmacol Ther 2013). Cependant dans une étude parue en 2019, Perez-Aisa A et al ont montré un taux d'efficacité du traitement antibiotique à 32,4 % (Perez-Aisa A et al, Gastroenterol Hepatol, 2019). Une étude a montré un taux de récurrence des symptômes de la CBCG à 44%, 9 mois après un traitement antibiotique efficace (Lauritano EC, et al. Am J Gastroenterol 2008).

Les tests respiratoires ne permettant pas la réalisation d'un antibiogramme, le traitement antibiotique se fait de manière empirique. Ainsi, compte tenu de la variété du microbiote intestinal, une antibiothérapie à large spectre doit être privilégiée (Bouhnik Y et al ; Am J Gastroenterol 1999). Plusieurs antibiothérapies différentes ont été testées avec plus ou moins de succès (Bouhnik Y et al ; Am J Gastroenterol 1999). Il n'y a pas de consensus sur le choix, la posologie et la durée du traitement antibiotique. Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative d'efficacité clinique entre une bi-antibiothérapie séquentielle per os composée de Gentamicine en association avec du métronidazole, et une mono-antibiothérapie séquentielle par métronidazole per os. Le métronidazole est un antibiotique utilisé très fréquemment dans le traitement de la CBCG (Lauritano EC et al, Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2009 ; Melchior C et al, PLoS One, 2017). Dans une étude, Melchior et al montrait que 67 % des patients traités par métronidazole pour une CBCG décrivaient une amélioration significative des symptômes par rapport à 25 % des patients traités par Carbosylane pendant 10 jours (Melchior C et al, PLoS One, 2017). L'association Gentamicine-métronidazole n'avait jamais été évaluée chez l'adulte dans le cadre de la CBCG. Cette association a été utilisée avec succès dans la réduction de la nécrose intestinale et dans la prévention de la translocation bactérienne en cas d'ischémie mésentérique aigüe (Nuzzo A et al, Am J Gastroenterol, 2019). Cette association a donc été utilisée pour son large spectre, son faible taux d'effet secondaire per os et son faible coût.

Cependant le faible effectif de notre étude et un schéma non conçu pour un essai thérapeutique n'ont pas permis de mettre en évidence de différence d'efficacité entre les 2 traitements. Une étude prospective avec la réalisation d'un test respiratoire au glucose avant et après antibiothérapie comparant le métronidazole seul et l'association métronidazole-Gentamicine devrait pouvoir apporter des éléments de réponse.

Notre étude comporte quelques limites. Il s'agit d'une étude rétrospective avec beaucoup de données manquantes et notamment un nombre de patients perdus de vue important après la réalisation des tests respiratoires. L'effectif était limité et il était impossible d'éliminer un potentiel biais de sélection des patients adressés pour effectuer le test respiratoire au glucose. Cependant, les données recueillies dans notre étude présentent de nombreuses similitudes avec les données de la littérature. Elle permettait de comparer plusieurs types de chirurgie bariatrique et d'évaluer l'efficacité de traitements dans l'éradication de la CBCG.

CONCLUSION

Compte-tenu du nombre important de tests respiratoires au glucose positifs, la colonisation bactérienne chronique du grêle (CBCG) devrait être systématiquement recherchée en cas de symptômes évocateurs à type de ballonnement, de diarrhée et de douleurs abdominales chez des patients aux antécédents de chirurgie bariatrique. Les résultats d'un travail observationnel rétrospectif sur 101 patients mettent en évidence que ce diagnostic doit être évoqué quel que soit le type et l'ancienneté de la chirurgie, notamment chez les patients les plus âgés, de sexe féminin et en cas de traitement par inhibiteurs de la pompe à proton. L'efficacité de l'éradication bactérienne digestive semble être similaire entre deux antibiothérapies séquentielles orales de décontamination les plus fréquemment prescrites dans notre cohorte (gentamycine/métronidazole et métronidazole). Ainsi une antibiothérapie simple par métronidazole apparaît être suffisante en première intention dans le traitement de la CBCG. Une étude de cohorte prospective est nécessaire pour confirmer ce résultat.

FIGURES ET TABLES

FIGURE 1 : Diagramme de flux de l'étude

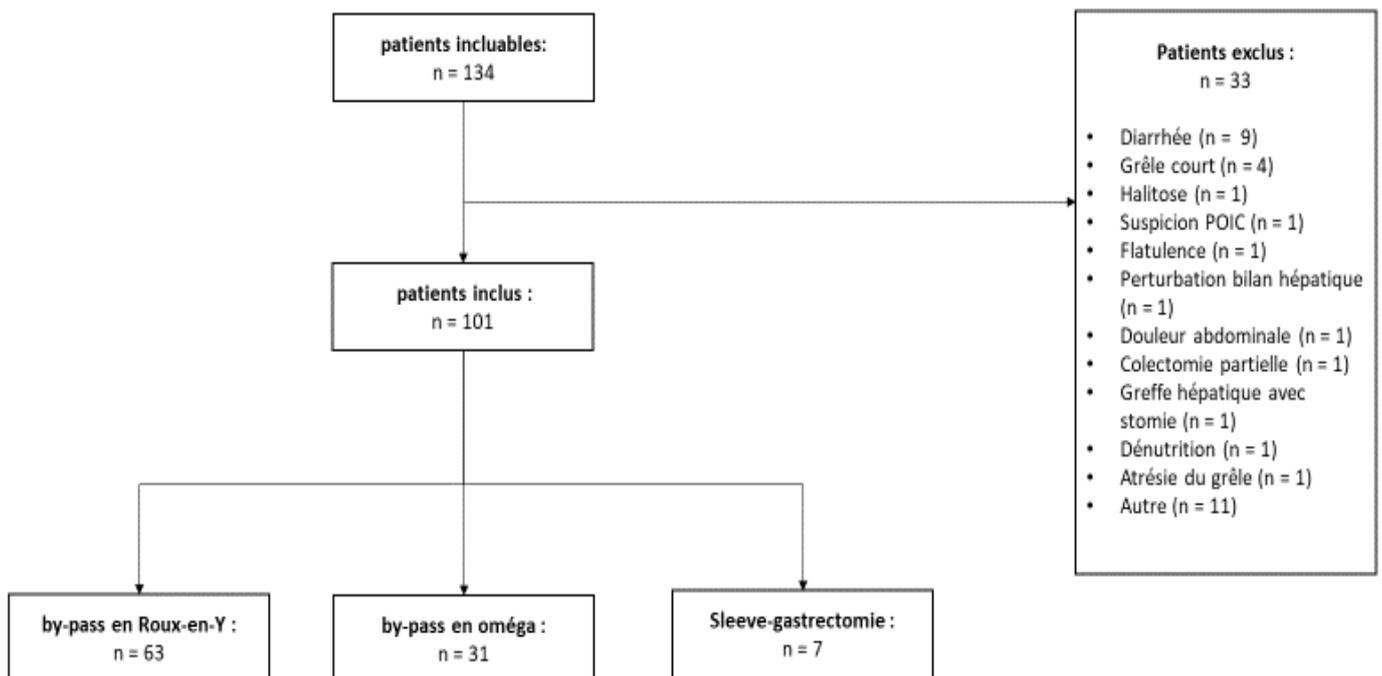


FIGURE 2 : Valeurs de l'hydrogène et du méthane expirés lors des tests respiratoires après ingestion de 75 grammes de glucose en fonction du type de chirurgie bariatrique précédemment effectué.

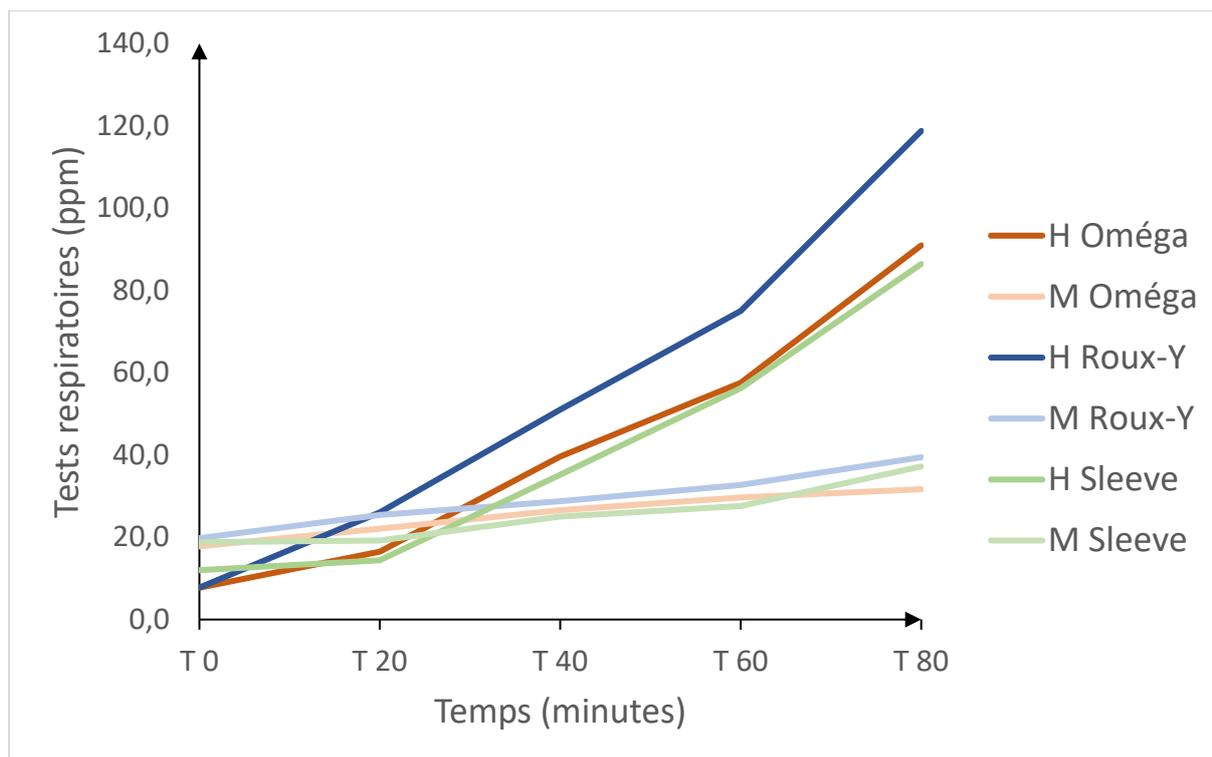


FIGURE 3 : Comparaisons de l'efficacité des différents antibiotiques chez les sujets présentant une colonisation bactérienne chronique du grêle, diagnostiquée par un test respiratoire au glucose positif, chez des sujets opérés d'une chirurgie bariatrique.

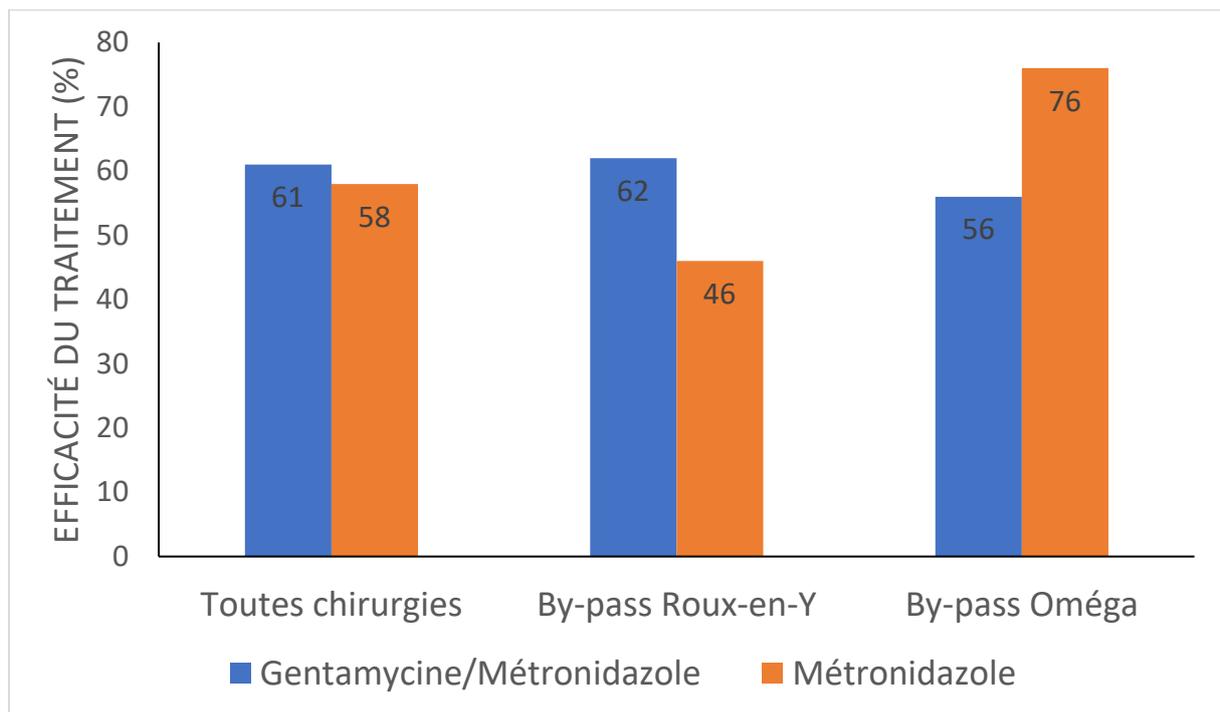


TABLEAU 1 : Caractéristiques des sujets opérés d'une chirurgie bariatrique présentant des symptômes évocateurs de colonisation bactérienne chronique du grêle inclus dans l'étude (n=101).

Age (moyenne ± ET)		48,5 ± 3,6 ans
Genre n (%)	Femmes	85 (84 %)
	Hommes	16 (16 %)
Poids (moyenne ± ET)	Avant chirurgie	109,1 ± 4,2 kg
	Au moment du test respiratoire	75,1 ± 11,7 kg
IMC (moyenne ± ET)		28,1 ± 4,7 kg/m ²
Délai entre la chirurgie bariatrique et le test respiratoire (moyenne ± ET)		40 ± 34 mois
Type de chirurgie bariatrique n (%)	By-pass Roux-en-Y	63 (62 %)
	By-pass Oméga	31 (31 %)
	Sleeve-gastrectomie	7 (7 %)
Symptômes décrits n (%)	Douleurs abdominales	52 (51 %)
	Diarrhée chronique	76 (75 %)
	Ballonnements	20 (20 %)
Traitement par IPP n (%)		53 (52 %)

Moyenne ± ET représente la moyenne et l'écart type de la caractéristique dans la cohorte.

N (%) représente le nombre et le pourcentage de sujets concernés dans la cohorte rétrospective.

IMC : Indice de masse corporelle

TABLEAU 2 : Comparaison des caractéristiques des sujets avec colonisation bactérienne chronique du grêle (diagnostiquée par un test respiratoire au glucose positif), à des sujets sans colonisation bactérienne (test négatif).

		Test respiratoire positif	Test respiratoire négatif	<i>p</i>
Age (ans)		49,9 ± 12,0	41,4 ± 3,8	p<0,01
Genre (n%)	Femme	74 (73)	11 (11)	p<0,01
	Homme	10 (10)	6 (6)	
IMC (kg/m²)		28,1± 4,5	27,0 ± 0,7	ns
Type de chirurgie bariatrique n (%)	By-pass Roux-en-Y	50 (50)	13 (13)	ns
	By-pass Oméga	29 (29)	2 (2)	
	Sleeve-gastrectomie	5 (5)	2 (2)	
Symptômes décrits n (%)	Douleurs abdominales	42 (42)	10 (10)	ns
	Diarrhée chronique	64 (63)	12 (12)	
	Ballonnements	18 (17)	2 (2)	
Traitement par IPP n (%)	Oui	55 (54)	6 (6)	p<0,01
	Non	29 (29)	11 (11)	

Moyenne \pm ET représente la moyenne et l'écart type des paramètres mesurés dans la cohorte.

N (%) représente le nombre et le pourcentage de sujets concernés dans la cohorte.

IMC : Indice de masse corporelle

Tests statistiques réalisés : test du Chi2 et test de Fisher pour les données qualitatives et test T de Student avec correction de Bonferroni pour analyses multiples.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR Mme Nybel RHYMAN

CONCLUSIONS

Compte-tenu du nombre important de tests respiratoires au glucose positifs, la colonisation bactérienne chronique du grêle (CBCG) devrait être systématiquement recherchée en cas de symptômes évocateurs à type de ballonnement, de diarrhée et de douleurs abdominales chez des patients aux antécédents de chirurgie bariatrique. Les résultats d'un travail observationnel rétrospectif sur 101 patients mettent en évidence que ce diagnostic doit être évoqué quel que soit le type et l'ancienneté de la chirurgie, notamment chez les patients les plus âgés, de sexe féminin et en cas de traitement par inhibiteurs de la pompe à proton. L'efficacité de l'éradication bactérienne digestive semble être similaire entre deux antibiothérapies séquentielles orales de décontamination les plus fréquemment prescrites dans notre cohorte (gentamycine/métronidazole et métronidazole). Ainsi une antibiothérapie simple par métronidazole apparaît être suffisante en première intention dans le traitement de la CBCG. Une étude de cohorte prospective est nécessaire pour confirmer ce résultat.

Le Président du jury, ...

Pr. L. BRONDEL



Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 24 SEPTEMBRE 2019
Le Doyen

Pr. M. MAYNADIÉ



BIBLIOGRAPHIE

1. Simre'n M, Barbara G, Flint HJ, et al, and the Rome Foundation Committee. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013;62(1):159-76.
2. Quigley EMM et al, The Spectrum of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO). *Curr Gastroenterol Rep.* 2019 Jan 15;21(1):3.
3. Bhattarai Y, et al, Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017 Jan 1;312(1):G52-G62
4. Parlesak A, Klein B, Schecher K, Bode JC, Bode C. Prevalence of small bowel bacterial overgrowth and its association with nutrition intake in nonhospitalized older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:768-773.
5. Khoshini R, Dai S-C, Lezcano S, Pimentel M. A Systematic Review of Diagnostic Tests for Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Dig Dis Sci.* juin 2008;53(6):1443-54.
6. Erdogan A, Rao SSC, Gulley D, Jacobs C, Lee YY, Badger C. Small intestinal bacterial overgrowth: duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterol Motil. avr* 2015;27(4):481-9.
7. Jacobs C, Coss Adame E, Attaluri A, Valestin J, Rao SSC. Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* juin 2013;37(11):1103-11.
8. Pylaris E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Tzivras D, et al. The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: relationship with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2012;57(5):1321-9.
9. Giamarellos-Bourboulis E, Tang J, Pylaris E, et al. Molecular assessment of differences in the duodenal microbiome in subjects with irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50:1076.
10. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: the North American Consensus. *Am J Gastroenterol* 2017;112(5):775-84.

11. Seto C, Jeraldo P, Orenstein R, et al. Prolonged use of proton pump inhibitors in healthy individuals reduces microbial diversity: implications for clostridium difficile susceptibility. *Microbiome* 2014;2:42, eCollection 2014.
- 12 Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:504-508.
13. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(5):483–90.
14. Bohm M, Siwiec RM, Wo JM. Diagnosis and Management of Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Nutrition in Clinical Practice.* 2013
15. Choung RS, Ruff KC, Malhotra A, et al. Clinical predictors of small intestinal bacterial overgrowth by duodenal aspirate culture. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:1059.
16. Trespi E, Ferrieri A et al. Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis. *Curr Med Res Opin*, 1999 ; 15 : 47–52
17. Sabate J-M, Coupaye M, Ledoux S, Castel B, Msika S, Coffin B, et al. Consequences of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Obese Patients Before and After Bariatric Surgery. *Obesity Surgery.* mars 2017;27(3):599-605.
18. Pignata C, Budillon G, Monaco G, et al. Jejunal bacterial overgrowth and intestinal permeability in children with immunodeficiency syndromes. *Gut* 1990;31: 879–82.
19. Riordan SM, McIver CJ, Wakefield D, Thomas MC, Duncombe VM, Bolin TD. Serum immunoglobulin and soluble IL-2 receptor levels in small intestinal overgrowth with indigenous gut flora. *Dig Dis Sci.* 1999;44:939-944.
20. Kruszewska D, Ljungh A, Hynes SO, et al. Effect of the antibacterial activity of pig pancreatic juice on human multiresistant bacteria. *Pancreas* 2004;28(2):191–9.
21. Van Felius ID, Akkermans LM, Bosscha K, et al. Interdigestive small bowel motility and duodenal bacterial overgrowth in experimental acute pancreatitis. *Neurogastroenterol Motil* 2003;15(3):267–76.

22. Kaufman SS, Loseke CA, Lupo JV, et al. Influence of bacterial overgrowth and intestinal inflammation on duration of parenteral nutrition in children with short bowel syndrome. *J Pediatr* 1997;131:356–61.
23. Kim YS, Spritz N, Blum M, et al. The role of altered bile acid metabolism in the steatorrhea of experimental blind loop. *J Clin Invest* 1966;45(6):956–62.
24. Jain A, Reif S, O'Neil K, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and proteinlosing enteropathy in an infant with AIDS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 15(4):452–4.
25. Su J, Smith MB, Rerknimitr R, et al. Small intestine bacterial overgrowth presenting as protein-losing enteropathy. *Dig Dis Sci* 1998;43(3):679–81.
26. Hasan M, Finucane P. Intestinal malabsorption presenting with night blindness. *Br J Clin Pract* 1993;47(5):275–6.
27. Stotzer PO, Johansson C, Mellström D, et al. Bone mineral density in patients with small intestinal bacterial overgrowth. *Hepatogastroenterology* 2003;50(53): 1415–8.
28. Welkos SL, Toskes PP, Baer H. Importance of anaerobic bacteria in the cobalamin malabsorption of the experimental rat blind loop syndrome. *Gastroenterology* 1981;80(2):313–20.
29. Kunkel D, Basseri RJ, Makhani MD, et al. Methane on breath testing is associated with constipation: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2011;56: 1612–8.
30. Rezaie A, Pimentel M, Rao SS. How to Test and Treat Small Intestinal Bacterial Overgrowth: an Evidence-Based Approach. *Curr Gastroenterol Rep.* févr 2016;18(2):8.
31. Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003–2012. *J Amer Med Assoc Surg.* 2014; 149:275–287
32. Levitt MD: Volume and composition of human intestinal gas determined by means of an intestinal washout technique. *N Engl J Med* 1971, 284:1394–1398

33. Adike A, DiBaise JK. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Nutritional Implications, Diagnosis, and Management. *Gastroenterology Clinics*. 1 mars 2018;47(1):193-208.
34. Madrid AM, Hurtado C, Venegas M, et al. Long-Term treatment with cisapride and antibiotics in liver cirrhosis: effect on small intestinal motility, bacterial overgrowth, and liver function. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1251-5.
35. Pimentel M, Morales W, Lezcano S, et al. Low-dose nocturnal tegaserod or erythromycin delays symptom recurrence after treatment of irritable bowel syndrome based on presumed bacterial overgrowth. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2009;5: 435-42.
36. Soudah HC, Hasler WL, Owyang C. Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N Engl J Med* 1991;325(21):1461-7.
37. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut*. 1 janv 2015;64(1):93-100.
38. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010;25(2):252-8.
39. Gaon D, Garmendia C, Murrielo NO, de Cucco Games A, Cerchio A, Quintas R, et al. Effect of Lactobacillus strains (*L. casei* and *L. Acidophilus* Strains cerela) on bacterial overgrowth-related chronic diarrhea. *Medicina (B Aires)*. 2002;62(2):159-63.
40. Shah SC, Day LW, Somsouk M, Sewell JL. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. oct 2013;38(8):925-34.
41. Bouhnik Y, Alain S, Attar A, et al. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999;94(5):1327-31.
42. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Novi M, Sottili S, et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol*. août 2008;103(8):2031-5.

43. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(5):604-16.
44. Andalib I, Shah H, Bal BS, Shope TR, Finelli FC, Koch TR. Breath Hydrogen as a Biomarker for Glucose Malabsorption after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Disease Markers.* 2015;2015:1-7.
45. Mahawar KK, Sharples AJ. Contribution of Malabsorption to Weight Loss After Roux-en-Y Gastric Bypass: a Systematic Review. *Obes Surg.* 2017;27(8):2194-206.
46. Thereaux J, Lesuffleur T, Czernichow S, Basdevant A, Msika S, Nocca D, et al. Do sleeve gastrectomy and gastric bypass influence treatment with proton pump inhibitors 4 years after surgery? A nationwide cohort. *Surg Obes Relat Dis.* juin 2017;13(6):951-9.
47. Revaiah PC, Kochhar R, Rana SV, Berry N, Ashat M, Dhaka N, et al. Risk of small intestinal bacterial overgrowth in patients receiving proton pump inhibitors versus proton pump inhibitors plus prokinetics. *JGH Open.* avr 2018;2(2):47-53.
48. Sharma N, Chau WY, Dobruskin L. Effect of long-term proton pump inhibitor therapy on hemoglobin and serum iron levels after sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 27 juin 2019;
49. Praveen Raj P, Bhattacharya S, Saravana Kumar S, Parthasarathi R, Cumar B, Palanivelu C. Morbid obesity with ventral hernia: is concomitant bariatric surgery with laparoscopic ventral hernia mesh repair the best approach? An experience of over 150 cases. *Surg Obes Relat Dis.* juill 2019;15(7):1098-103.
50. Parlesak A, Klein B, Schecher K, Bode JC, Bode C. Prevalence of small bowel bacterial overgrowth and its association with nutrition intake in nonhospitalized older adults. *J Am Geriatr Soc.* juin 2003;51(6):768-73.
51. Newberry C, Tierney A, Pickett-Blakely O. Lactulose Hydrogen Breath Test Result Is Associated with Age and Gender [Internet]. *BioMed Research International.* 2016
52. Pérez Aisa A, García Gavilán MC, Alcaide García J, Méndez Sánchez IM, Rivera Irigoin R, Fernández Cano F, et al. Small intestinal bacterial overgrowth is common after gastrectomy but with little impact on nutritional status. *Gastroenterol Hepatol.* janv 2019;42(1):1-10.

53. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, Ojetti V, Roccarina D, Villita A, et al. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: rifaximin versus metronidazole. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* avr 2009;13(2):111-6.

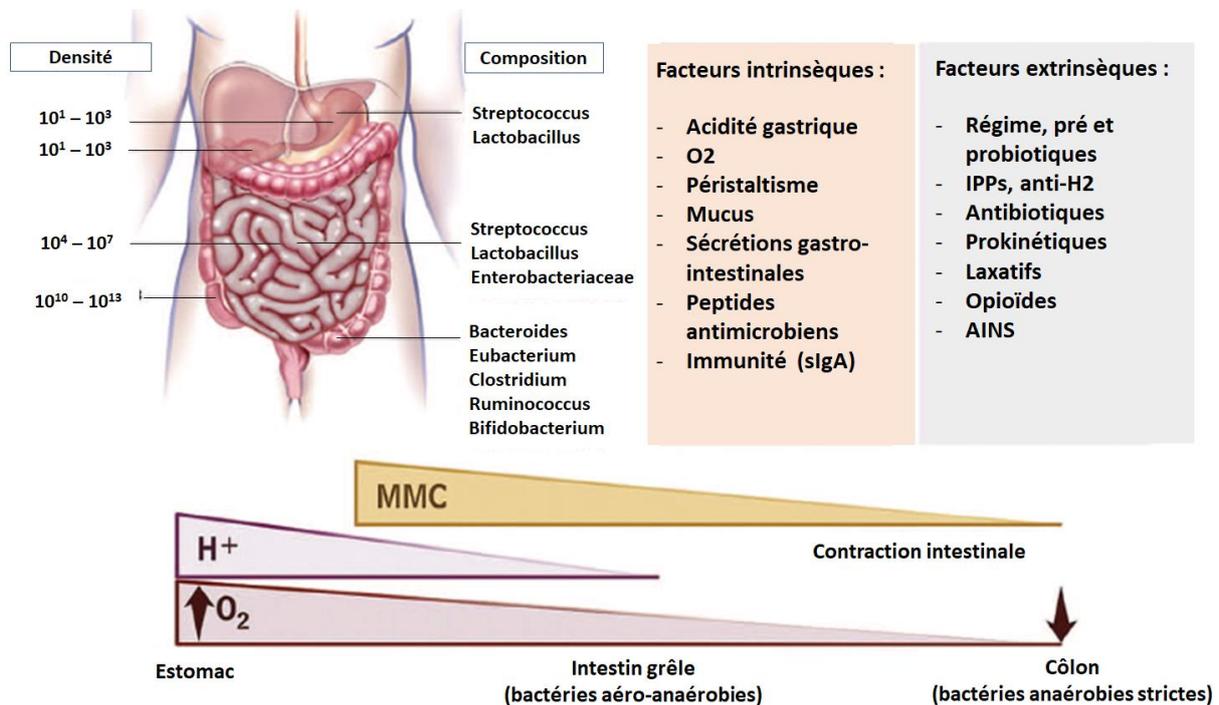
54. Melchior C, Gourcerol G, Bridoux V, Ducrotté P, Quinton J-F, Leroi A-M. Efficacy of antibiotherapy for treating flatus incontinence associated with small intestinal bacterial overgrowth: A pilot randomized trial. *PLoS ONE.* 2017 12(8): e0180835.

55. Nuzzo A, Maggiori L, Paugam-Burtz C, Cazals-Hatem D, Ronot M, Huguet A, et al. Oral Antibiotics Reduce Intestinal Necrosis in Acute Mesenteric Ischemia: A Prospective Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* févr 2019;114(2):348-51.

ANNEXES

ANNEXE I : Plusieurs facteurs intrinsèques et extrinsèques peuvent altérer le microbiote intestinal. Plusieurs facteurs propres à l'hôte participent au contrôle du microbiote, incluant la sécrétion gastrique intestinale, la sécrétion d'anticorps, la sécrétion de peptides antimicrobiens et le péristaltisme intestinal. Les médicaments qui inhibent la sécrétion acide altèrent également le microbiote. Les antibiotiques, la modification du régime alimentaire, les probiotiques et les prébiotiques ainsi que les fibres alimentaires affectent la composition du microbiote.

Tiré de l'article : Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report, Simrén M, Barbara G, Flint HJ, et al., 62:1, 2013

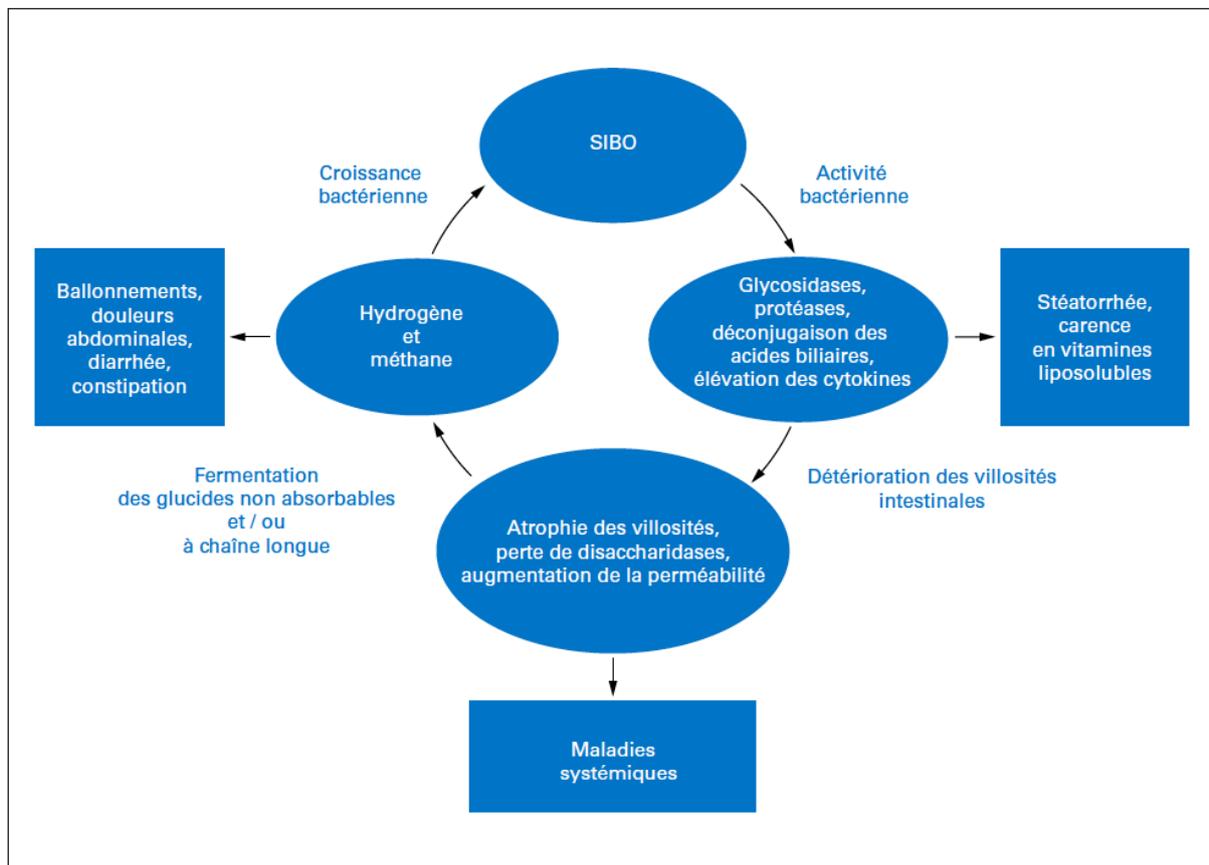


H⁺, ion hydrogène ; MMC, migrating motor complexes ; AINS, anti-inflammatoire non stéroïdien; IPP, inhibiteur de la pompe à protons; sIgA, immunoglobuline A sécrétante.

ANNEXE II : Physiopathologie de la CBCG d'après Whilelmi M et al., SIBO : « Small Intestinal Bacterial Overgrowth », Forum Med Suisse, 2018.

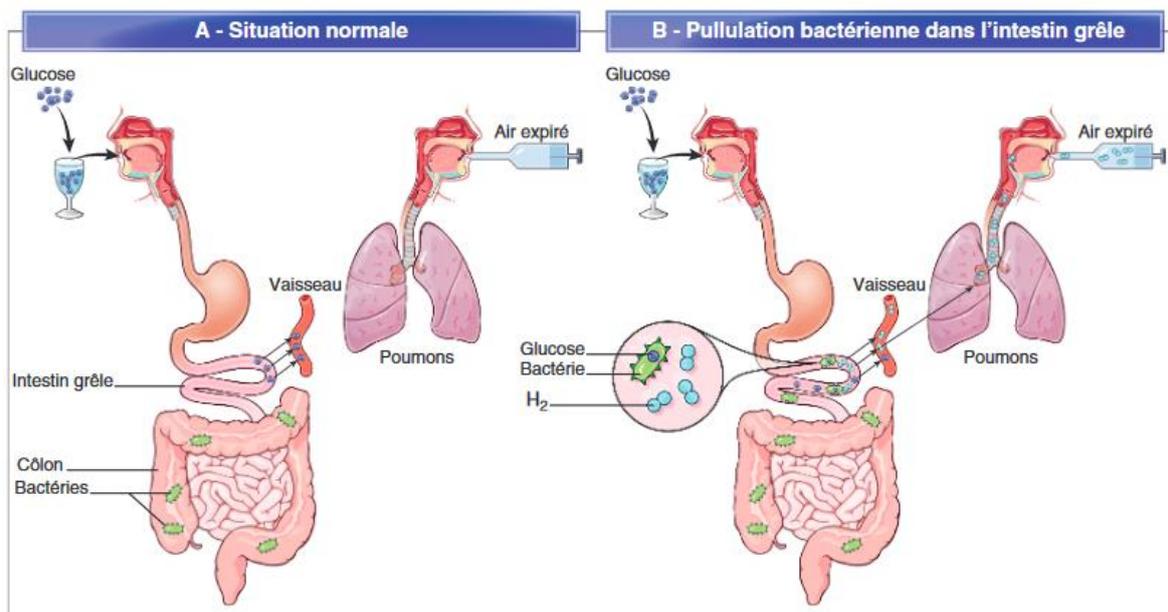
DOI : <https://doi.org/10.4414/fms.2018.03208>.

La physiopathologie de la colonisation bactérienne chronique du grêle est complexe et multifactorielle. Une colonisation excessive en bactéries intestinales non adaptées au milieu, est responsable à la fois de symptômes aspécifiques et douloureux mais aussi d'un syndrome de malabsorption pouvant mener à une véritable dénutrition protéino-énergétique.



ANNEXE III : Schéma représentant le principe du test respiratoire au glucose. Situation normale (A) et pullulation bactérienne dans l'intestin grêle (B).

Tiré du référentiel : Les fondamentaux de la pathologie digestive, rédigé par la CDU-HGE - Editions Elsevier-Masson, paru le 22 octobre 2014. Illustration : Carole Fumat.



Situation normale (A) et pullulation bactérienne dans l'intestin grêle (B).

Le patient, à jeun depuis la veille, ingère une solution de 50 g de glucose, puis l'hydrogène est dosé régulièrement dans l'air expiré pendant deux heures. Normalement, tout le glucose est absorbé et aucune quantité significative d'hydrogène n'est produite. En cas de pullulation bactérienne du grêle, la concentration d'hydrogène peut être élevée dès le début du test, et s'élève significativement dans les deux heures qui suivent l'ingestion du glucose. Ce test est indiqué en clinique quand une composante de pullulation est susceptible d'expliquer au moins partiellement une diarrhée par malabsorption, c'est-à-dire essentiellement en cas d'obstacles ou de troubles moteurs primitifs de l'intestin grêle. Quand il est positif, le test légitime l'utilisation d'antibiotiques et constitue un outil de suivi.

TITRE DE LA THESE : Étude de la colonisation bactérienne chronique du grêle au sein d'une cohorte de patients opérés d'une chirurgie bariatrique présentant des symptômes évocateurs.

AUTEUR : Nybel Rhyman

RESUME :

Introduction et but de l'étude : La colonisation bactérienne chronique du grêle (CBCG), diagnostiquée par un test respiratoire au glucose, est une complication fréquente de la chirurgie bariatrique. Les symptômes de la CBCG sont aspécifiques à type de douleurs abdominales, de ballonnements et de diarrhée. Les traitements de décontamination digestive par antibiothérapies orales séquentielles sont variés et non codifiés. Le but de cette étude rétrospective était d'analyser les caractéristiques d'une cohorte de patients opérés d'une chirurgie bariatrique ayant réalisé un test respiratoire au glucose pour une symptomatologie évocatrice de CBCG et d'analyser l'efficacité des antibiothérapies de décontamination digestive utilisées.

Matériel et méthodes : Entre janvier 2018 et avril 2019, 101 patients opérés d'une chirurgie bariatrique (by-pass en Roux-en-Y, en oméga et sleeve-gastrectomie) ayant réalisé un test respiratoire au glucose au Centre Hospitalier Universitaire de Dijon (75 g per os, test positif défini par une [H2] basale > 20 ppm ou une élévation par rapport à la basale > 10 ppm dans les 2 premières heures), ont été inclus. Les données anthropométriques, les symptômes de la CBCG, le type de chirurgie bariatrique, la prise d'inhibiteurs de pompe à proton (IPP), l'antibiothérapie (molécule prescrite) et sa durée ont été recueillies de manière rétrospective. L'efficacité du traitement antibiotique, définie par une amélioration des symptômes constatée par le patient était évaluée lors des consultations de suivi ou par téléphone. Des tests de Chi² ont été réalisés pour les analyses statistiques avec p<0,01 (selon la correction de Bonferroni).

Résultats et analyse statistique : Sur les 101 patients inclus (85 femmes et 16 hommes, âge moyen 48,5 ± 3,6 ans), 63 avaient bénéficié d'un by-pass en Roux-en-Y, 31 d'un by-pass en oméga et 7 d'une sleeve-gastrectomie. Soixante-seize patients présentaient une diarrhée, 52 des douleurs abdominales et 20 des ballonnements. Le test respiratoire au glucose était positif chez 84 patients. Un test positif était associé significativement à la prise d'IPP (p<0,01), à l'âge (p<0.001) et au genre féminin (p<0.01), mais il n'y avait pas de différence significative selon le type de chirurgie. Au total, 20 patients sur les 33 traités par une antibiothérapie séquentielle de type gentamycine/métronidazole, décrivaient une efficacité du traitement. Sur les 40 patients traités par métronidazole seul, 23 décrivaient une efficacité. Les 11 patients restants suivaient une antibiothérapie autre (quinolone et rifaximine) ou une absence de traitement. Il n'y avait pas de différence d'efficacité significative entre les différents traitements (p=0,87).

Conclusion : La CBCG doit être systématiquement recherchée en cas de symptomatologie évocatrice chez des patients aux antécédents de chirurgie bariatrique, quel que soit le type de chirurgie, mais plus particulièrement chez les patients les plus âgés, de genre féminin et en cas de traitement par IPP. L'efficacité semblait similaire entre les 2 antibiothérapies séquentielles orales de décontamination digestive les plus fréquemment prescrites dans notre cohorte (gentamycine/métronidazole et métronidazole).

MOTS-CLES : COLONISATION BACTERIENNE CHRONIQUE DU GRELE ; CHIRURGIE BARIATRIQUE; DECONTAMINATION DIGESTIVE