

N° de thèse :

## THÈSE

Présentée  
à l'UFR Sciences de Santé  
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État  
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le

par

CHARTIER Elisa

Née le 01/08/1996 à Saint-Vallier (71230)

**Place des probiotiques dans la prise en charge du syndrome de l'intestin  
irritable à l'officine**

|               |                           |                        |
|---------------|---------------------------|------------------------|
| <b>JURY :</b> | <b>Mr BOULIN Mathieu</b>  | <b>(Président)</b>     |
|               | <b>Mr UNVER Mesut</b>     | <b>(Directeur)</b>     |
|               | <b>Mr MOUILLOT Thomas</b> | <b>(Membre invité)</b> |

## 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, plagats, reproductions illicites encourent 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.

N° de thèse :

## THÈSE

Présentée  
à l'UFR Sciences de Santé  
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État  
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le

par

CHARTIER Elisa

Née le 01/08/1996 à Saint-Vallier (71230)

**Place des probiotiques dans la prise en charge du syndrome de l'intestin  
irritable à l'officine**

|               |                           |                        |
|---------------|---------------------------|------------------------|
| <b>JURY :</b> | <b>Mr BOULIN Mathieu</b>  | <b>(Président)</b>     |
|               | <b>Mr UNVER Mesut</b>     | <b>(Directeur)</b>     |
|               | <b>Mr MOUILLOT Thomas</b> | <b>(Membre invité)</b> |

**Vice – Doyen : Mme Christine MARIE**

**Professeurs**

ARTUR Yves  
CHAMBIN Odile  
GROS Claude  
HEYDEL Jean-Marie  
LESNIEWSKA Eric  
MARIE Christine  
OFFER Anne-Claire  
TESSIER Anne  
VERGELY-VANDRIESSE Catherine

Biochimie générale et clinique  
Pharmacotechnie  
Chimie organique  
Biochimie, biologie moléculaire  
Biophysique  
Physiologie  
Pharmacognosie  
Physiologie  
Physiopathologie, génétique

**PU-PH**

BOULIN Mathieu  
KOHLI Evelyne  
GIRODON François

Pharmacie clinique  
Immunologie, Virologie  
Hématologie

**Professeurs Emérites**

ROCHETTE Luc  
BELON Jean-Paul  
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth

Physiologie  
Pharmacologie  
Pharmacognosie

**Maîtres de Conférences**

ANDRES Cyrille  
ASSIFAOU Ali  
BASSET Christelle  
BERARD Véronique  
BOUYER Florence  
BOUYER Frédéric  
CACHIA Claire  
COLLIN Bertrand  
DESBOIS Nicolas  
FAURE Philippe  
GUELDRY Serge  
GUERRIAUD Matthieu  
LEMAITRE Jean-Paul  
NEIERS Fabrice  
ROCHELET Murielle  
SEGUY Nathalie  
VIENNEY Fabienne  
WENDREMAIRE Maëva

Pharmacotechnie  
Pharmacotechnie  
Immunologie, hématologie  
Pharmacotechnie  
Pharmacologie  
Chimie physique, Chimie générale  
Biomathématiques  
Pharmaco-imagerie, radiopharmacie  
Chimie organique  
Biochimie générale et clinique  
Biologie cellulaire  
Droit pharmaceutique  
Bactériologie  
Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie  
Chimie analytique  
Mycologie médicale, botanique  
Biophysique  
Toxicologie

**MCU-PH**

FAGNONI Philippe  
LIRUSSI Frédéric  
SAUTOUR Marc  
SCHMITT Antonin

Pharmacie clinique  
Toxicologie, toxicovigilance  
Biodiversité végétale et fongique  
Pharmacologie, Pharmacie clinique

**PRCE**

ROUXEL Virginie

Anglais

**PAST**

BERNARD Dominique-Alain  
CADOT Rachel  
CRANSAC Amélie

**ATER**

BARBIER Elodie  
BRUGUIERE Antoine

Chimie analytique  
Pharmacognosie

## **NOTE**

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

## **SERMENT**

**En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**

## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les membres de mon jury qui m'ont fait l'honneur d'accepter de m'aider et de m'accompagner tout au long de l'élaboration de cette thèse.

A **Monsieur Mesut UNVER**, *Pharmacien titulaire d'officine à Saint-Vallier en Saône-et-Loire, pour avoir accepté de diriger cette thèse. Merci de m'avoir accompagnée tout au long de mes stages et de m'avoir inculqué la rigueur que nécessite ce métier. Merci pour tous tes conseils et pour le temps que tu as consacré à la relecture et à la correction de cette thèse.*

A **Monsieur Mathieu BOULIN**, *Professeur des Universités à la faculté de pharmacie de Dijon et Praticien Hospitalier au CHU de Dijon, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être le Président de mon jury. Vos connaissances et votre vision du métier de pharmacien ont été une grande source d'inspiration. Je vous remercie pour votre disponibilité et vos conseils.*

A **Monsieur Thomas MOUILLOT**, *Gastro-Entérologue au CHU de Dijon, pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Ta vision de médecin doublée de tes connaissances sur le sujet de cette thèse furent essentielles à l'élaboration de mon travail.*

A **tous les membres de l'équipe de la Pharmacie UNVER de Saint-Vallier**, *je vous remercie infiniment pour votre gentillesse et votre bienveillance. Soyez assurés de toute la gratitude que j'éprouve à votre égard.*

A **mes parents**, *pour votre amour et votre soutien indéfectible. Une vie entière ne suffirait pas à vous témoigner toute ma gratitude. Merci infiniment pour vos conseils, votre patience, votre aide et votre bienveillance. Merci de m'avoir accompagnée et épaulée chaque jour. Vous savez déjà tout l'amour que je vous porte.*

A **ma maman** *pour m'avoir transmis ta force et ton courage. Mille mercis pour ta patience, ton écoute et ces nombreuses heures passées au téléphone.*

A **mon papa** *pour tous tes conseils et ta bienveillance, merci d'avoir fait tout ton possible pour m'aider tout au long de mes études.*

A **ma sœur Marion**, *pour avoir relu et corrigé cette thèse. Ton sens de la syntaxe et de l'orthographe fut précieux. Une pensée pour tous les repas que nous avons partagés dans notre appartement dijonnais.*

A **ma mamie**, *pour avoir cru en moi du début à la fin. Merci pour ta présence et tes bons petits plats qui m'ont remonté le moral lorsque j'en avais besoin.*

A **mon papy**, j'aurais aimé que tu sois témoin du travail accompli. J'ose espérer que tu auras été fier.

A **Aymeric**, pour ton soutien et tes encouragements. Merci de croire en moi et d'avoir la patience de me rassurer lorsque j'en ai besoin. Tu sais déjà toute l'affection que j'éprouve à ton égard.

A **Joséphine et Grégoire** pour avoir incontestablement égayé ces dernières années d'études. Nos discussions et nos fous rires quotidiens me manqueront. Vos connaissances et votre intérêt pour le métier de pharmacien ont été une grande source d'inspiration.

A **tous mes amis** qui, de près ou de loin, m'ont soutenue et encouragée. Merci pour votre présence à mes côtés depuis de nombreuses années. Merci pour tous ces fous rires, ces soirées et ces repas partagés. Je tiens tout particulièrement à remercier Nicolas, Romane, Mathilde, Simon, Benjamin, Audrey, William et Céline. Votre amitié est précieuse et votre soutien durant toutes ces années a été indispensable à ma réussite.

A **Monsieur Patrick Meunier**, pour votre aide et votre gentillesse. Je vous remercie d'avoir cru en moi et de m'avoir poussée à réaliser ces études.



## Table des matières

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| Introduction.....                                                             | 13 |
| I) Généralités.....                                                           | 15 |
| 1) Définition .....                                                           | 15 |
| 2) Epidémiologie.....                                                         | 18 |
| 3) Impacts sociaux, économiques et psychologiques .....                       | 20 |
| 4) Diagnostic.....                                                            | 22 |
| 4.1) Interrogatoire clinique .....                                            | 22 |
| 4.2) Biologie .....                                                           | 23 |
| 4.3) Examens complémentaires .....                                            | 24 |
| 5) Potentiels évènements déclencheurs du SII .....                            | 25 |
| 5.1) SII Post-Infectieux.....                                                 | 25 |
| 5.2) Intolérance alimentaire .....                                            | 26 |
| 5.3) Influence de la génétique .....                                          | 28 |
| II) Physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable .....                | 29 |
| 1) Le dérèglement de l'axe intestin-cerveau ou « brain-gut axis = GBA » ..... | 29 |
| 2) Les troubles de la motricité .....                                         | 32 |
| 3) Inflammation – immunologie .....                                           | 33 |
| 4) Hypersensibilité viscérale .....                                           | 34 |
| 5) Le microbiote intestinal .....                                             | 35 |
| 6) Pullulation bactérienne endoluminale.....                                  | 36 |
| 7) Excès d'acides biliaires endoluminaux .....                                | 38 |
| III) Traitements .....                                                        | 43 |
| 1) Effet placebo .....                                                        | 44 |
| 2) Régimes alimentaires .....                                                 | 45 |
| 2.1) Fibres alimentaires .....                                                | 45 |
| 2.2) Conseils hygiéno-diététiques .....                                       | 46 |
| 2.3) Régime « sans gluten ».....                                              | 46 |
| 2.4) Intolérance au lactose .....                                             | 47 |
| 2.5) Eviction des lipides .....                                               | 47 |
| 2.6) Régime sans FODMAPs .....                                                | 48 |
| 3) Traitements médicamenteux de première intention .....                      | 53 |
| 3.1) Les antispasmodiques.....                                                | 53 |
| 3.2) Les laxatifs .....                                                       | 54 |
| 3.3) Les antidiarrhéiques .....                                               | 55 |
| 4) Traitements médicamenteux de deuxième intention .....                      | 56 |
| 4.1) La diosmectite.....                                                      | 56 |
| 4.2) La montmorillonite beidellitique .....                                   | 56 |
| 4.3) La colestyramine.....                                                    | 56 |
| 4.4) Huile essentielle de menthe poivrée .....                                | 56 |

|        |                                                         |    |
|--------|---------------------------------------------------------|----|
| 4.5)   | Les anti-dépresseurs .....                              | 57 |
| 4.6)   | Les antiépileptiques .....                              | 59 |
| 4.7)   | Les anti-inflammatoires .....                           | 59 |
| 4.8)   | Agonistes et antagonistes sérotoninergiques .....       | 59 |
| 4.8.1) | Antagonistes des récepteurs 5HT3 .....                  | 60 |
| 4.8.2) | Agonistes des récepteurs 5HT4 .....                     | 61 |
| 4.9)   | Molécules diverses .....                                | 62 |
| 4.9.1) | Octréotide.....                                         | 62 |
| 4.9.2) | Mélatonine.....                                         | 62 |
| 4.9.3) | Linaclotide .....                                       | 63 |
| 4.9.4) | Eluxadoline.....                                        | 63 |
| 4.9.5) | Lubiprostone .....                                      | 64 |
| 4.9.6) | Rifaximine.....                                         | 64 |
| 4.10)  | Gelsectan® .....                                        | 65 |
| 5)     | Traitements non médicamenteux .....                     | 66 |
| 5.1)   | Thérapie cognitivo-comportementale .....                | 67 |
| 5.2)   | Thérapie cognitive basée sur la pleine conscience ..... | 67 |
| 5.3)   | L'hypnothérapie intestinale.....                        | 68 |
| 5.4)   | La thérapie psychodynamique interpersonnelle .....      | 68 |
| 5.5)   | L'éducation thérapeutique .....                         | 69 |
| 5.6)   | L'ostéopathie.....                                      | 70 |
| 5.7)   | L'acupuncture .....                                     | 71 |
| 5.8)   | Phytothérapie.....                                      | 71 |
| IV)    | Probiotiques .....                                      | 71 |
| 1)     | Généralités.....                                        | 72 |
| 2)     | Microbiote intestinal .....                             | 73 |
| 2.1)   | Facteurs influençant le microbiote.....                 | 73 |
| 2.1.1) | Grossesse .....                                         | 74 |
| 2.1.2) | Mode de naissance .....                                 | 74 |
| 2.1.3) | Mode d'alimentation .....                               | 75 |
| 2.1.4) | Génétique.....                                          | 75 |
| 2.1.5) | Antibiotiques.....                                      | 76 |
| 2.1.6) | Hygiène de vie .....                                    | 76 |
| 2.1.7) | Vieillesse .....                                        | 77 |
| 2.2)   | Double facette.....                                     | 78 |
| 2.2.1) | Bactéries « ennemies » .....                            | 78 |
| 2.2.2) | Bactéries « amies » .....                               | 78 |
| a)     | Rôle de « barrière » contre les pathogènes.....         | 79 |
| b)     | Rôle dans la digestion .....                            | 79 |
| c)     | Rôle métabolique.....                                   | 80 |
| d)     | Rôle au sein de l'immunité .....                        | 80 |

|        |                                                                                                        |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| e)     | Rôle dans l'humeur et la fonction cognitive .....                                                      | 80  |
| 2.2.3) | Bactéries opportunistes .....                                                                          | 81  |
| 2.2.4) | Autres bactéries .....                                                                                 | 82  |
| 2.3)   | Flore « idéale » ou flore « normale » .....                                                            | 82  |
| 3)     | Historique des probiotiques .....                                                                      | 83  |
| 4)     | Intérêt des yaourts dans le SII .....                                                                  | 84  |
| 4.1)   | Survie des probiotiques dans le corps .....                                                            | 84  |
| 4.2)   | Colonisation des probiotiques exogènes .....                                                           | 85  |
| 4.3)   | Efficacité des yaourts enrichis en probiotiques dans le SII .....                                      | 85  |
| 5)     | Intérêt des probiotiques dans le SII .....                                                             | 87  |
| 5.1)   | Prébiotiques .....                                                                                     | 87  |
| 5.2)   | Caractéristiques des probiotiques .....                                                                | 87  |
| 5.2.1) | Micro-organismes vivants .....                                                                         | 87  |
| 5.2.2) | Effets bénéfiques pour la santé de l'hôte .....                                                        | 88  |
| 5.3)   | Probiotiques : du choix de la souche à la production .....                                             | 88  |
| 5.4)   | Efficacité des probiotiques dans le SII .....                                                          | 91  |
| 5.4.1) | Statuts des probiotiques vendus .....                                                                  | 93  |
| 5.4.2) | Production des probiotiques .....                                                                      | 95  |
| 5.4.3) | Etudes d'efficacité des probiotiques .....                                                             | 95  |
| a)     | Lactiplus® .....                                                                                       | 95  |
| b)     | Kijimea® .....                                                                                         | 96  |
| c)     | Alflorex® .....                                                                                        | 97  |
| d)     | Smebiocta® LP299V® .....                                                                               | 99  |
| e)     | Lactibiane Référence .....                                                                             | 99  |
| 5.4.4) | Résumé des études concernant les probiotiques étudiés .....                                            | 101 |
| 5.4.5) | Méta-analyses et revues systématiques .....                                                            | 102 |
| 5.4.6) | Quelle dose de probiotiques est adaptée pour soulager les symptômes du SII ? ...                       | 104 |
| 5.4.7) | Quelle durée de traitement est nécessaire et existe-t-il des effets néfastes sur le long terme ? ..... | 105 |
| V)     | Perspectives futures .....                                                                             | 106 |
| VI)    | Conclusion .....                                                                                       | 107 |

## Table des tableaux

|                                                                                                                         |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau 1: Critères de Rome IV .....                                                                                    | 16  |
| Tableau 2 : Echelle de Bristol .....                                                                                    | 17  |
| Tableau 3 : Critères de Manning, Rome I, Rome II et Rome III.....                                                       | 19  |
| Tableau 4 : Variables impliquées dans le calcul de risque de présenter un SII-PI .....                                  | 26  |
| Tableau 5 : Sources principales de FODMAPs.....                                                                         | 26  |
| Tableau 6 : Classement des aliments selon leur teneur en FODMAPs.....                                                   | 48  |
| Tableau 7 : Propriétés requises pour les probiotiques .....                                                             | 89  |
| Tableau 8 : Sélection de probiotiques indiqués dans le cadre du SII .....                                               | 91  |
| Tableau 9 : Sélection de probiotiques pouvant être utilisés dans le SII ou les troubles digestifs .....                 | 93  |
| Tableau 10 : Résumé des conclusions des études évaluant l'efficacité des probiotiques indiqués dans le SII .....        | 101 |
| Tableau 11 : Résumé des conclusions des études évaluant l'efficacité de probiotiques utilisés dans le cadre du SII..... | 102 |

## Table des figures

|                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Répartition des patients dans les sous-groupes de SII .....                                              | 20 |
| Figure 2: Variations des taux d'hydrogène expiré chez le sujet « normal » et en cas de pullulation bactérienne..... | 37 |
| Figure 3: Représentation du cycle d'absorption intestinal des acides biliaires .....                                | 39 |
| Figure 4 : Influence de l'absorption d'acides biliaires sur FGF15 .....                                             | 40 |
| Figure 5 : Prévalence de la malabsorption des acides biliaires en tant que cause sous-jacente de diarrhée .....     | 42 |
| Figure 6 : Impacts de l'ingestion de FODMAPs .....                                                                  | 51 |
| Figure 7 : Amélioration de l'état des patients atteints de SII (hors SII-C) dans les études TARGET 1 et 2.....      | 65 |
| Figure 8 : Mécanismes de défense de l'hôte face aux micro-organismes exogènes.....                                  | 84 |

## Liste des abréviations

ACTH : Adénocorticotrophine  
AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments  
AGCC : Acides Gras à Chaîne Courte  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
APSSII : Association de Patients Souffrant du Syndrome de l'Intestin Irritable  
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication  
BPH : Bonnes Pratiques d'Hygiène  
CA : Complément Alimentaire  
CF : Calprotectine Fécale  
CGRP : Calcitonin Gene-Related Peptide  
CIDN : Contrôles Inhibiteurs Diffus de la Nociception  
CRF : Corticotropin-Releasing Factor  
CRP : Protéine C réactive  
DM : Dispositif Médical  
EFSA : European Food Safety Authority  
EMA : European Medicines Agency  
FAO : Food and Agriculture Organization of the United Nations  
FDA : Food and Drug Administration  
FGF : Fibroblast Growth Factor  
FODMAPs : Fermentable Oligo- Di-, Mono-saccharides And Polyols  
FOS : Fructo-Oligo Saccharides  
GBA : Gut-Brain Axis (axe intestin-cerveau)  
HPA : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien  
IRS : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine  
MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin  
NFS : Numération Formule Sanguine  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PAR-2 : Protease-Activated-Receptor 2  
PIT : Thérapie psychodynamique interpersonnelle  
SII : Syndrome de l'Intestin Irritable  
SNA : Système Nerveux Autonome  
SNC : Système Nerveux Central  
SNE : Système Nerveux Entérique  
SNFGE : Société Nationale Française  
TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale de Gastro-Entérologie  
TRPV4 : Transient Receptor Potential Vanilloid 4  
TSH : Thyroid Stimulating Hormone  
VS : Vitesse de Sédimentation  
WGO : World Gastroenterology Organisation

## **Introduction**

Le syndrome de l'intestin irritable (SII), également nommé « syndrome du côlon irritable », ou bien auparavant connu sous le nom de « colopathie fonctionnelle » est une affection multifactorielle dont les mécanismes physiopathologiques ne sont encore, à ce jour, que peu connus. Comme le déclarait le célèbre Professeur P.Ducrotté au sein d'une présentation lors des Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive de 2013, ce syndrome « ne peut pas se résumer à la survenue de spasmes abdominaux chez un anxiodépressif hypocondriaque ».

Des années 1920 à 1940, le SII était d'ailleurs considéré comme une maladie psychiatrique mais cette pensée semble aujourd'hui dépassée et le corps médical reconnaît de plus en plus le SII comme une véritable affection et non plus comme un trouble uniquement psychosomatique.

La reconnaissance de l'existence véritable du SII est une avancée majeure pour certains patients, souvent condamnés à croire que les symptômes se trouvaient « dans leur tête ». La banalisation et l'absence de reconnaissance des symptômes de la part des professionnels de santé ont été une grande source de souffrance psychique pour certains patients. Au vu de ces éléments, il paraît indispensable de prendre en charge de façon optimale, aussi bien sur le plan médical que psychologique, un patient en attente de diagnostic. Peu importe le domaine, chaque personne en situation de souffrance, physique ou émotionnelle, devrait bénéficier d'une écoute active de la part de son interlocuteur. Être face à un professionnel de santé qui doute de la véracité des symptômes décrits peut être à l'origine d'un sentiment intense de frustration de la part des patients et entraîner d'importantes répercussions psychologiques. Les symptômes du SII sont majoritairement gastro-intestinaux et assez communs (diarrhée, constipation, douleurs abdominales, ballonnements...) et cela peut conduire les patients qui en sont atteints à errer quelques mois voire des années au sein du parcours médical, en attente d'un diagnostic. Ce sentiment de frustration n'est pas toujours apaisé lors de l'annonce du diagnostic notamment parce qu'aucune affection n'est objectivable sur les résultats des examens endoscopiques et que le diagnostic dépend donc principalement de l'interrogatoire mené auprès du patient.

A l'ère de la digitalisation, une bonne majorité de patients se tourne alors vers Internet pour mettre un nom sur leur maladie mais ceux-ci n'en ressortent parfois que plus angoissés face à la multitude d'affections supposées dont ils pourraient souffrir. Les témoignages retrouvés sur les forums de patients sont également susceptibles d'influencer les malades en quête de réponse à changer leur pratique alimentaire, essayer un médicament « miracle », voire même les décourager à consulter un gastro-entérologue, l'utilité de la visite à un professionnel de santé étant remise en cause.

D'autre part, certains magazines vampirisent tel ou tel aliment en lui accordant l'entière responsabilité des symptômes ressentis ou bien proposent des régimes « spécifiques » du SII en généralisant les aliments à bannir alors que la réalité est bien plus complexe que cela.

Chargés de ce flot d'informations, les patients viennent souvent en officine soit pour acheter un produit dont les mérites sont vantés par une source dont on ne connaît pas la fiabilité, soit pour obtenir des conseils sur la marche à suivre afin de les libérer du « poids » que représentent les troubles intestinaux dont ils sont victimes au quotidien.

A ce jour, peu d'informations sont dispensées à ce sujet dans les facultés de pharmacie, et par conséquent, les pharmaciens d'officine peuvent très vite se retrouver démunis face aux nombreuses questions des patients, sauf s'ils se sont formés spécifiquement dans ce domaine.

Ma volonté d'en apprendre plus sur ce syndrome est née grâce aux nombreux questionnements des patients. Ma courte expérience officinale m'a déjà permis d'être confrontée à plusieurs patients souffrant de SII et leur rencontre m'a poussée à me questionner sur ce syndrome. Il me paraissait indispensable de comprendre la physiopathologie, qui fut très complexe à appréhender, afin d'en déduire les traitements les plus pertinents.

En découvrant les multiples facteurs potentiellement impliqués, il semble indéniable qu'un seul et unique traitement ne puisse être suffisant pour soulager les patients de tous leurs symptômes et surtout, de façon durable. La plupart du temps, les patients rencontrés avaient déjà essayé plusieurs traitements médicamenteux (antalgiques, antispasmodiques...) et avaient pratiquement tous déjà réalisé au moins une cure de probiotiques (de marques différentes). Je me suis donc interrogée sur la pertinence de la multiplicité des gammes de probiotiques existantes.

Au fil des années, les marques proposant des probiotiques se sont multipliées et ont diversifié leurs gammes, allant du dentifrice à base de probiotiques visant à assurer un bon équilibre du microbiote buccal, en passant par des gélules destinées au microbiote vaginal, jusqu'aux probiotiques spécialement dédiés au SII. Effectivement, les probiotiques semblent être la solution adaptée dans de multiples domaines et leur accessibilité en officine ainsi que leur innocuité chez une grande partie de la population les rendent attrayants et facilement conseillables.

Globalement, les probiotiques proposés à la vente en officine et destinés au SII comportent des souches bactériennes différentes d'une marque à l'autre. Par conséquent, est-ce qu'une souche est plus efficace qu'une autre et en quelle quantité doit-elle être absorbée afin de réduire significativement la symptomatologie ? D'autre part, le recours à une seule souche microbienne est-il suffisant pour présenter un intérêt dans le traitement du SII ? Nous allons tenter de répondre à ces questions tout en essayant de comprendre la pertinence des probiotiques dans le SII.



## I) Généralités

### 1) Définition

Le SII est une pathologie digestive chronique multifactorielle, évoluant depuis au moins six mois, associant divers troubles fonctionnels tels que des douleurs abdominales, des crampes abdominales, des ballonnements, une distension abdominale mais également des troubles du transit comme diarrhée et/ou constipation.

La douleur semble être le symptôme dominant chez les patients souffrant de SII et représente, par conséquent, le premier motif de consultation (1). Celle-ci apparaît sous forme de spasmes, crampes, torsions et parfois même de brûlures. De façon caractéristique, elle survient de manière épisodique sous forme de poussées plus au moins longues, allant de quelques heures à quelques jours. Elle peut affecter l'ensemble de l'abdomen : hypogastre, épigastre, fosses iliaques droite ou gauche, hypocondres, région pelvienne ou bien la sensation douloureuse peut même s'étendre sur l'ensemble du cadre colique (2).

De plus, les patients décrivent généralement des douleurs matinales, au réveil, ou bien des douleurs post-prandiales, parfois soulagées (mais parfois aggravées) par l'émission de gaz et/ou par la défécation. Il est à noter que les douleurs sont généralement absentes la nuit.

Les ballonnements abdominaux sont également fréquemment évoqués par les patients, à hauteur de 92% selon une enquête en ligne menée par l'Association de Patients Souffrant du Syndrome de l'Intestin Irritable (APSSII). Ils sont d'intensité variable, parfois difficilement différenciables des douleurs abdominales et sont très souvent associés à la sensation d'inconfort abdominal. Tout comme la douleur, les ballonnements peuvent être soulagés transitoirement par l'émission de gaz et/ou de selles. De plus, ils se manifestent principalement après les repas en procurant une sensation de gêne si le patient porte des vêtements ajustés, ou bien sous forme d'une « tension permanente » (1). A cause du déplacement de liquide ou de gaz à l'intérieur du tube digestif, des borborygmes peuvent être présents.

La diarrhée est ici définie par l'émission de plusieurs selles liquides par jour (1), apparaissant classiquement en journée, le matin et/ou après les repas. Dans le cadre du SII, les diarrhées ne surviennent pas la nuit.

La constipation correspond à l'émission de moins de trois selles par semaine (1). Les selles sont fréquemment dures entraînant, par conséquent, une difficulté à déféquer ainsi qu'une sensation d'évacuation incomplète des selles à l'origine d'un sentiment d'insatisfaction.

Les critères de Rome IV (Tableau 1) (3) permettent de détecter les patients atteints de SII et ceux-ci vont être classés en fonction du trouble du transit dominant, déterminé par la consistance des selles, elle-même appréciée par l'échelle de Bristol (Tableau 2) (3). On distinguera alors les patients présentant fréquemment de la diarrhée (SII-D) ou de la constipation (SII-C) ou une alternance des deux (SII-M) ou bien le SII est non spécifié (3). Néanmoins, les patients peuvent souvent passer d'un sous-groupe à l'autre en fonction de l'évolution des symptômes.

*Tableau 1: Critères de Rome IV*

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Douleur abdominale récurrente survenant en moyenne au moins 1 jour par semaine dans les 3 derniers mois avec au moins 2 des critères suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Associée à la défécation</li> <li>- Associée à une modification de la fréquence des selles</li> <li>- Associée à une modification de la consistance (aspect) des selles.</li> </ul> |
| <p>Les sous-groupes se définissent en fonction de la consistance des selles selon l'échelle de Bristol * (voir Echelle de Bristol, annexe 2)</p>                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p>SII avec constipation prédominante (SII-C) : Bristol 1-2 <math>\geq</math> 25% du temps et Bristol 6-7 <math>\leq</math> 25% du temps</p>                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p>SII avec diarrhée prédominante (SII-D) : Bristol 6-7 <math>\geq</math> 25% du temps et Bristol 1-2 <math>\leq</math> 25% du temps.</p>                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p>SII avec alternance diarrhée-constipation (SII-M) : Bristol 1-2 25% du temps et Bristol 6-7 25% du temps.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p>SII non spécifié : absence de critères suffisants pour répondre aux critères du SII-C, SII-D ou SII-M.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                      |

Tableau 2 : Echelle de Bristol

|        |                                                                                    |                                                              |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Type 1 |   | Selles dures et morcelées (en billes) d'évacuation difficile |
| Type 2 |   | Selles dures, moulées en saucisse et bosselées               |
| Type 3 |   | Selles dures, moulées en saucisse, à surface craquelée       |
| Type 4 |   | Selles molles mais moulées, en saucisse (ou serpentín)       |
| Type 5 |   | Selles molles morcelées, à bords nets et d'évacuation facile |
| Type 6 |   | Selles molles morcelées, à bords déchiquetés                 |
| Type 7 |  | Selles totalement liquides                                   |

Enfin, les patients atteints de SII sont fréquemment touchés par d'autres symptômes ou pathologies. On distingue des symptômes digestifs hauts parmi lesquels sont retrouvés la pesanteur gastrique, le pyrosis, le reflux gastro-œsophagien (RGO) ou bien encore la dyspepsie ; mais sont aussi répertoriés des signes extra-digestifs à type de céphalées, asthénie, pollakiurie, bouffées de chaleur, myalgies.

Certains patients vont également souffrir de pathologies à part entière telles que la fibromyalgie ou la cystite interstitielle. En effet, on estime qu'environ la moitié des patients atteints de fibromyalgie souffre également de SII (2). D'autre part, chez les patients souffrant de SII-D, des affections telles que l'eczéma ou l'urticaire seraient plus fréquentes (1) et il semblerait que les patients présentant des manifestations extra-digestives souffrent de forme plus sévère de SII.

## 2) Epidémiologie

Le SII est une pathologie digestive fréquente impactant 5 à 10% de la population en France (2). La prévalence du SII pourrait atteindre près de 20% dans certains pays comme, entre autres, le Nigéria, la Croatie ou l'Islande (4). Globalement, la prévalence du SII serait plus élevée sur le continent asiatique, avec 16% en Chine. Néanmoins, la précision de ces chiffres est variable selon les sources, notamment en raison du choix des critères permettant d'établir le tableau clinique du SII (critères de Manning, Rome IV...).

En effet, historiquement, les critères de Manning ont été les premiers à avoir été établis en 1978, puis la fondation de Rome a créé ses propres critères, évoluant au fil des années de Rome I à Rome IV (2016). Ainsi, les études ayant pour objet le SII se sont basées sur ces différents critères afin d'inclure ou non des patients et par conséquent, il convient de garder à l'esprit que des biais ont pu être engendrés à cause du choix des critères retenus, variant d'une étude à l'autre. Par exemple, les critères de Rome III ont retenu « douleur ou inconfort abdominal » comme critère, « inconfort » étant un terme vague, les critères de Rome IV abandonnent la notion d'inconfort pour la requalifier en « douleur abdominale ».

D'autre part, les critères de Rome III évoquaient le soulagement des douleurs suite à la défécation alors que les critères de Rome IV font référence à un « changement » après l'évacuation des selles, permettant ainsi d'inclure les patients qui souffrent davantage après la défécation (5) (Tableau 3) (6).

Tableau 3 : Critères de Manning, Rome I, Rome II et Rome III

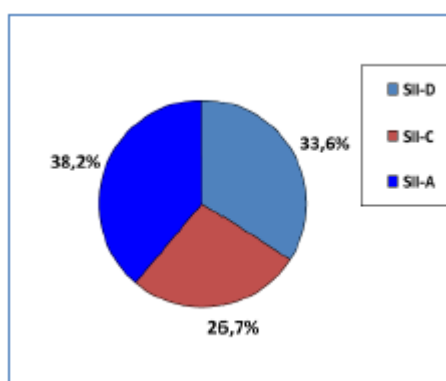
|                 | Critères cliniques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Manning</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleur abdominale soulagée par la défécation</li> <li>• Selles défaites ou fréquentes</li> <li>• Distension abdominale</li> <li>• Mucus dans les selles</li> <li>• Sensation d'évacuation incomplète</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Rome I</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 12 semaines de douleurs ou inconfort abdominal continus ou récurrents :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Soulagement par la défécation ou</li> <li>2. Associés à une modification de la fréquence ou de la consistance des selles</li> </ol> </li> </ul> <p>Avec au moins deux des critères suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Modification de la fréquence des selles</li> <li>2. Modification de la consistance des selles</li> <li>3. Passage du mucus</li> <li>4. Ballonnement ou distension abdominale</li> </ol> |
| <b>Rome II</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inconfort ou douleur abdominale pendant &gt; 12 semaines durant les douze mois précédents</li> <li>• Au moins deux des critères suivants : amélioration par la défécation, survenue associée à une modification de la fréquence des selles, survenue associée à une modification de la consistance des selles</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Rome III</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleur ou inconfort abdominal survenant au moins trois jours par mois durant les trois derniers mois avec début des symptômes &gt; 6 mois avant le diagnostic, associés avec au moins deux des critères suivants :               <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Amélioration par la défécation</li> <li>→ Survenue associée à une modification de la fréquence des selles</li> <li>→ Survenue associée à une modification de la consistance des selles</li> </ul> </li> </ul>                                                                                 |

De plus, les termes « constipation » et « diarrhée » peuvent avoir une signification différente selon les patients. Par exemple, certains d'entre eux qualifient de « diarrhée » une émission fréquente de selles moulées (7) alors que la diarrhée est définie, selon l'OMS, par la consistance molle ou liquide des selles, émises au moins trois fois par jour ou « à une fréquence anormale pour l'individu ». Il convient également de tenir compte du sous-diagnostic de ce syndrome, qui se manifeste par des symptômes non spécifiques, pouvant être ressentis ponctuellement par tout un chacun dans le cadre de différentes pathologies. Néanmoins, le caractère chronique des symptômes peut pousser les patients à aller consulter.

Selon les études, la proportion de patients atteints respectivement de SII-D, SII-C et SII-M est relativement uniforme, alors que d'autres études semblent montrer une prédominance du sous-type SII-C ou SII-D en fonction du pays étudié (8).

Ces différences peuvent encore ici s'expliquer par le choix des critères déterminant si le patient est atteint de SII ou non (exemple : critères de Rome I pour les études les plus anciennes à Rome IV pour les plus récentes, utilisation du questionnaire de Manning ou non).

D'après une enquête prospective menée en 2013 par l'APSSII, les patients tendent à être globalement répartis de façon homogène entre les sous-groupes SII-D, SII-C et SII-M (ici dénommé SII-A) (Figure 1) (9). Cependant, il semblerait que les femmes souffrent plus souvent d'un SII avec constipation (SII-C) tandis que les hommes présentent plus souvent un SII à prédominance diarrhéique (SII-D) (10).



*Figure 1 : Répartition des patients dans les sous-groupes de SII*

Les études s'accordent à affirmer que les femmes sont davantage affectées par le SII que les hommes, selon un ratio 2 :1 en moyenne (variable selon les sources, allant de 1,3 :1 à 3 :1) (8). Globalement, et ce indépendamment du sexe, le diagnostic est posé aux alentours de 30-40 ans (2).

### 3) Impacts sociaux, économiques et psychologiques

Quel que soit le sous-type de SII, l'ensemble des symptômes vus précédemment impacte significativement la qualité de vie des patients. Tout d'abord, la diarrhée, les crampes abdominales et la douleur sont les principaux symptômes poussant les patients à aller consulter. Selon les études, un patient sur trois voire un patient sur deux ira consulter son médecin généraliste pour ce motif et 15 à 20% ira consulter un gastro-entérologue (1,11).

L'ensemble des symptômes, aussi bien les troubles du transit, les douleurs mais aussi les symptômes annexes potentiels (RGO, fatigue, cystite...) ont un grand nombre de conséquences sur la vie des patients. En effet, ils ont un impact sur la vie sociale et professionnelle, l'état émotionnel, le sommeil, la vie sexuelle, l'alimentation etc...(2).

Des études ont pu démontrer que les patients atteints de SII étaient plus absents au travail, avec un taux d'absentéisme plus important, de l'ordre de 5,5 jours/an contre 3,1 jours/an chez une personne ne souffrant pas de SII (6). Les coûts directs (consultation médicale, réalisation d'examens) et indirects (moindre productivité au travail voire arrêt de travail) pour la société sont donc loin d'être négligeables.

Il a également été mis en évidence que les patients souffraient d'un sentiment de frustration vis-à-vis du manque de compréhension de leur entourage face à la maladie mais également à cause du manque de contrôle sur leur propre vie (12). Certains patients évoquent même le fait de se priver de sorties à l'extérieur par crainte de devoir se rendre aux toilettes. Ce point est à relier directement avec l'isolement social que les symptômes entraînent (13). En effet, parler de ses troubles intestinaux est encore tabou de nos jours, au point que 50% des patients ne divulguent pas le diagnostic de SII à leur famille et à leurs amis (12).

Outre le mal-être ressenti par les patients dans leur vie quotidienne, ceux-ci ne se sentent parfois pas plus compris par les professionnels de santé, notamment à cause du manque d'empathie et d'écoute de la part de leur interlocuteur. Lors d'une étude invitant les patients à écrire un fait à propos de leur SII, 70% se sont exprimés quant à la relation avec les professionnels de santé et 54% d'entre eux exprimaient un commentaire négatif sur cette relation et seulement 11% émettaient un avis positif (12). Les requêtes de la part des patients étaient essentiellement les mêmes : les écouter, croire en leurs symptômes, faire preuve d'empathie à leur égard et leur donner de l'espoir (12). D'autre part, les patients se sentent mal informés ce qui les pousse parfois à croire en de fausses informations, accroissant alors leur anxiété. De plus, le SII est majoritairement un diagnostic d'élimination à la suite de nombreux examens cliniques, biologiques ou radiologiques/endoscopiques, ce qui peut d'autant plus aggraver ce sentiment de frustration, voire même entraîner des doutes quant à la véracité du diagnostic.

Enfin, des études ont souligné le fait que la dépression était fréquemment associée au SII avec une prévalence de 30% contre 18% dans la population générale. L'anxiété est aussi plus couramment retrouvée chez ces patients, 16% contre 6% dans la population générale (8). On notera qu'un lien entre troubles psychologiques et aggravation des symptômes du SII semble exister (8). Le stress est également un facteur concourant à déclencher ou aggraver les symptômes, tout comme des évènements marquants et douloureux (divorce, deuil, abus sexuel) (1,14).

Cependant, le stress peut aussi être une conséquence du SII, notamment à cause de l'impact que celui-ci peut produire sur la qualité de vie au quotidien. Nous pouvons facilement imaginer que les patients soient dans « l'attente » de la survenue des symptômes et le fait de savoir que la douleur peut revenir de façon répétée et inopinée est source d'angoisse.

#### 4) Diagnostic

##### 4.1) Interrogatoire clinique

Afin de poser le diagnostic de SII, un interrogatoire approfondi semble nécessaire pour caractériser précisément les symptômes et leurs modalités de survenue, leur durée et leur intensité, et mettre en évidence de potentiels facteurs déclenchants. Le diagnostic repose donc en très grande partie sur un interrogatoire clinique bien mené. L'utilisation des critères de Rome IV en tant qu'outil à la pose du diagnostic semble être la référence aujourd'hui, notamment grâce à des critères possédant 97% de spécificité et 62% de sensibilité (5).

Les critères de Rome IV correspondent à : douleur abdominale en moyenne au moins une journée par semaine durant les 3 derniers mois, associée à deux ou plus des critères suivants :

1. La défécation
2. Un changement dans la fréquence des selles
3. Un changement dans la forme des selles

(Ces critères doivent être remplis pendant les 3 derniers mois avec début des symptômes au moins 6 mois avant le diagnostic) (15).

Pour poser le diagnostic de SII, il faut donc définir avec précision la symptomatologie ressentie par le patient. Pour cela, le praticien devra interroger le patient sur un grand nombre d'éléments afin d'avoir une vision globale des facteurs pouvant intervenir dans le diagnostic de SII :

- Evaluer le caractère chronique des symptômes
- Déterminer le type exact de douleur (brûlure, torsion, spasme) et le caractère continu ou intermittent de celle-ci
- Connaître la localisation des douleurs
- Examiner les facteurs aggravants/déclenchants/soulageants
- Prendre en compte l'ensemble des symptômes : douleur, ballonnements, émission de gaz...
- Définir le trouble du transit prédominant
  - ↳ Utilisation de l'échelle de Bristol afin de caractériser la consistance des selles émises
  - ↳ Objectiver la présence de mucus ou de sang dans les selles
  - ↳ Mettre en évidence une sensation d'évacuation incomplète
- S'assurer de l'absence d'altération de l'état général (perte de poids involontaire etc...)



- Essayer de déterminer un évènement déclencheur du SII (voyage, infection...) et dater l'ancienneté des symptômes
- Questionner le patient sur :
  - Les antécédents familiaux de cancer colorectal, de SII, de MICI, de maladie cœliaque
  - Son mode d'alimentation
  - L'existence d'allergies
  - La présence de pathologies annexes (fibromyalgie...)
  - L'exposition au stress ou à un évènement traumatisant (y compris durant l'enfance)

Cette liste de questions n'est pas exhaustive mais permet d'obtenir des informations pertinentes afin d'aider au diagnostic.

Lors de l'établissement du diagnostic de SII, la présence de signes d'alarme doit interpeller le médecin en charge du patient et l'orienter à rechercher une pathologie organique (3) :

- Age supérieur à 50 ans
- La présence de sang dans les selles ou d'anémie
- Des symptômes nocturnes
- Un amaigrissement
- Une apparition/modification récente des symptômes

En effet, ces différents facteurs peuvent être évocateurs d'une Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (MICI) comme la maladie de Crohn ou la Rectocolite Hémorragique (RCH), ou bien peuvent évoquer un cancer colorectal, une maladie cœliaque ou une colite microscopique.

Généralement des examens complémentaires seront réalisés, tout en sachant qu'à l'heure actuelle, il n'existe pas de marqueur spécifique biologique ou morphologique ni de test spécifique permettant de poser avec certitude le diagnostic de SII. Ces examens sont donc envisagés dans le but d'éliminer d'autres pathologies comme celles évoquées précédemment (MICI, cancer colorectal...).

#### 4.2) Biologie

En grande majorité, les patients bénéficieront d'explorations biologiques classiques, dont les résultats seront normaux la plupart du temps, et serviront surtout à détecter une autre pathologie que le SII.

- Fréquemment, une NFS peut être demandée afin de mettre en évidence une anémie (pouvant être le signe d'un saignement à bas bruit).
- Un dosage de la CRP et une mesure de la VS seront appropriés pour caractériser un syndrome inflammatoire.

- Un trouble thyroïdien pourra être recherché grâce au dosage de la TSH afin de mettre en évidence une potentielle hyperthyroïdie (chez les patients SII-D) ou hypothyroïdie (chez les patients SII-C).
- En cas de SII-D ou SII-M, le dosage des anticorps anti-transglutaminases peut être pertinent afin d'éliminer une maladie cœliaque
- Un examen parasitologique des selles peut être demandé en cas de contexte récent de voyage en zone endémique.

Parfois, un dosage de la calprotectine fécale (CF) peut être envisagé afin de permettre la discrimination entre un SII et une MICI. La CF est une protéine présente dans le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles. En cas de lésion de la muqueuse intestinale, les polynucléaires neutrophiles seront recrutés, expliquant ainsi une hausse de la présence de CF dans les selles (16). Ainsi, la CF représente un biomarqueur d'inflammation potentiellement intéressant. En effet, il s'avère qu'un taux de CF inférieur à 40µg/g associé à une CRP < 5mg/L permet de diminuer la probabilité de présenter une MICI à moins de 1% (17).

3 grands seuils permettent de discriminer SII et MICI :

- Calprotectine fécale < 50µg/g : SII probable
- 50µg/g < calprotectine fécale < 150µg : « zone grise » : étudier les différentes causes d'inflammation intestinale puis répéter le dosage de CF
- > 150µg/g : MICI probable

En choisissant une valeur seuil de 50µg/g pour détecter une atteinte organique, la sensibilité du test est de 82% et la spécificité de 77% (18). Ce marqueur d'inflammation intestinale semble donc être performant afin de distinguer une atteinte inflammatoire d'une atteinte fonctionnelle, grâce à sa valeur prédictive négative élevée (plus de 90%) (18) même si sa valeur prédictive positive est faible. Néanmoins, une élévation modérée de la CF chez des patients souffrant de SII peut témoigner d'un état inflammatoire de bas grade (19).

#### 4.3) Examens complémentaires

En présence de signes d'alarme, d'une augmentation des marqueurs d'inflammation ou d'antécédents familiaux du cancer du côlon, la réalisation d'une coloscopie est souhaitable (1,17). Celle-ci permettra d'éliminer certaines pathologies, notamment une MICI. En effet, la principale différence entre une MICI et un SII résidera dans l'objectivation de lésions intestinales à la coloscopie en cas de MICI.

De plus, chez un patient appartenant au sous-groupe SII-D ou SII-M, des biopsies doivent être réalisées dans le but d'éliminer une potentielle colite microscopique (17) (d'autant plus chez une patiente âgée de plus de 50 ans) (5).

Chez les sujets jeunes ne présentant pas d'anomalies du bilan biologique standard et pas d'antécédents familiaux de pathologie digestive, la réalisation d'une coloscopie n'est pas nécessaire. Une gastroscopie peut être indiquée en cas de SII-D ou de dyspepsie associée (3).

A la suite de l'interrogatoire et des résultats des examens complémentaires, s'ils ont été prescrits, le diagnostic de SII peut être posé. En écartant d'autres pathologies avant de rendre le diagnostic, le SII constitue donc très souvent un diagnostic d'élimination.

## 5) Potentiels évènements déclencheurs du SII

Un certain nombre d'éléments ont pu être identifiés comme étant à l'origine du SII. Les éléments répertoriés à ce jour ne sont certainement pas exhaustifs mais peuvent aider les patients à dater le début de leur SII ou bien encore à repérer les facteurs déclenchants de leurs symptômes.

### 5.1) SII Post-Infectieux

Tout d'abord, il a largement été reconnu que l'existence d'un syndrome de l'intestin irritable post-infectieux (SII-PI) est très probable. En effet, de nombreuses études ont démontré un lien chronologique entre la survenue d'une infection gastro-intestinale et le déclenchement d'un SII (20).

Dans le cadre d'une infection bactérienne, les germes les plus souvent incriminés sont les suivants : *Campylobacter jejuni*, *Escherichia Coli O157 :H7*, *Salmonella* et *Shigella*. Certains facteurs de risque ont même été identifiés, comme la durée de l'infection initiale, un âge inférieur à 60 ans et un terrain anxiodépressif. En effet, une infection durant plus de 3 semaines est identifiée comme plus à risque de développer un SII par la suite (risque multiplié par 11) qu'une infection de durée inférieure à 7 jours (20). De plus, des cas de SII ont été décrits à la suite d'une contamination par *Giardia duodenalis*, responsable de giardase, d'où la pertinence de rechercher la présence de parasites dans un contexte de voyage récent en zone endémique.

Les patients souffrant d'un SII-PI sont donc souvent capables d'établir un lien chronologique entre leur infection intestinale et le démarrage des symptômes de SII.

Par conséquent, il serait intéressant de pouvoir « calculer » le risque de présenter un SII-PI au cours d'un épisode diarrhéique aigu. Cela est rendu possible grâce à une étude menée par Thabane et al (21) en 2009, qui a mis en évidence neuf variables permettant de prédire l'apparition d'un SII-PI. Ces variables ont été consignées dans un tableau (Tableau 4) (20) où chacune d'elle s'est vue attribuée un certain nombre de points, aboutissant à l'établissement d'un score total.

Tableau 4 : Variables impliquées dans le calcul de risque de présenter un SII-PI

|                               |                                            |
|-------------------------------|--------------------------------------------|
| Âge                           | ≤ 60 ans = 6 ; > 60 ans = 0                |
| Sexe                          | masculin = 0 ; féminin = 9                 |
| Durée de la diarrhée          | moins de 7 jours = 0 ; plus de 7 jours = 7 |
| Nombre de selles quotidiennes | moins de 6 = 0 ; plus de 6 = 8             |
| Selles sanglantes             | oui = 4 ; non = 0                          |
| Crampes abdominales           | oui = 32 ; non = 0                         |
| Perte de poids > 5 kilos      | oui = 6 ; non = 0                          |
| Fièvre > 38,5 °C              | oui = 8 ; non = 0                          |
| Pathologie psychiatrique      | absente = 0 ; peu sévère = 1 ; sévère = 10 |

Ainsi, un total supérieur à 69 points oriente vers un haut risque de SII-PI tandis qu'un score inférieur à 42 oriente plutôt vers un risque faible. Entre 43 et 68 points, le risque sera considéré comme intermédiaire (20).

De manière générale, un SII-PI aura une prédominance diarrhéique et représenterait 10 à 20% des cas. D'un point de vue physiopathologique, la singularité du SII-PI résiderait dans la persistance d'un état inflammatoire local après l'infection aiguë, associé à une augmentation de la perméabilité intestinale (20).

## 5.2) Intolérance alimentaire

Une intolérance aux aliments contenant des oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides et polyols fermentescibles (FODMAPs) peut également être à l'origine de la survenue de symptômes ou engendrer l'exacerbation de ceux-ci, les patients ayant largement décrit un lien entre la prise de certains aliments et l'apparition de symptômes. Parmi ces FODMAPs, on retrouve le lactose, le fructose ou bien encore les polyols dont le sorbitol et le mannitol, qui sont des sucres largement présents dans l'alimentation et particulièrement au sein des produits ayant été transformés par l'industrie alimentaire. Par conséquent, si une éviction alimentaire doit être envisagée, la liste des aliments à éviter est longue (Tableau 5) (22) et le régime associé est très restrictif et donc difficile à tenir sur le long terme.

Tableau 5 : Sources principales de FODMAPs

| Groupes d'aliments       | Sources principales de FODMAP                                                                                |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Fruits</b>            | Pomme, abricot, cerise, mûre, mangue, nectarine, pêche, poire, kaki, prune, pastèque                         |
| <b>Légumes</b>           | Artichaut, asperge, chou-fleur, chou de Bruxelles, brocoli, poireau, ail, champignon, oignon, échalote, pois |
| <b>Protéines</b>         | Légumineuses, pistache, noix de cajou                                                                        |
| <b>Céréales</b>          | Blé, seigle, orge                                                                                            |
| <b>Produits laitiers</b> | Lait concentré ou lyophilisé, fromage blanc, ricotta, crème anglaise, crème glacé, lait, yaourt              |
| <b>Autres</b>            | Miel, sorbitol, mannitol, sirop de maïs riche en fructose, fructose                                          |

### Pourquoi ces FODMAPs sont-ils responsables de symptômes digestifs ?

D'une part ces sucres seraient responsables d'un effet osmotique (22), c'est-à-dire d'un afflux d'eau au niveau du grêle et du côlon, et d'autre part d'une fermentation par les bactéries coliques, ce phénomène étant à l'origine de la production de gaz (hydrogène et/ou méthane) et d'acides gras à chaîne courte (AGCC), ces derniers provoquant un effet moteur stimulant du côlon. Par conséquent, des douleurs abdominales, une sensation de ballonnement et des flatulences sont fréquemment ressenties à la suite de l'ingestion d'aliments riches en FODMAPs.

Par ailleurs, certains patients indiquent un lien entre la prise d'un repas riche en graisses et la survenue de symptômes ou bien encore se plaignent d'intolérance au lactose ou au gluten.

Concernant les lipides, ces effets s'expliqueraient par une rétention colique des gaz, elle-même provoquée par une « inhibition de la motricité grêlique » (22) ; la présence de gaz dans le tube digestif entraînant ballonnements et distension abdominale. D'autre part, les lipides participeraient à l'hypersensibilité viscérale existante mais cet effet est démontré pour des charges lipidiques élevées. Il est également décrit qu'un régime riche en lipides concourt à augmenter la perméabilité intestinale (23).

L'intolérance au lactose est à relier avec celle aux FODMAPs vu que le lactose en fait partie et les mécanismes à l'origine des symptômes seront les mêmes (fermentation colique entraînant la production de gaz...) (22).

Vis-à-vis du gluten, il a été observé que certains malades souffraient d'une perméabilité intestinale accrue provoquée par l'ingestion de gluten sans pour autant présenter une maladie cœliaque. Par ailleurs, la coexistence d'une maladie cœliaque et d'un SII serait très rare et le dosage des anticorps anti-transglutaminases permet d'en faire la distinction. Le gluten serait responsable de la production de cytokines pro-inflammatoires via la stimulation des macrophages de la paroi intestinale (22) et d'une augmentation de la perméabilité intestinale (5). De cela, il résulterait les symptômes fréquemment retrouvés dans le SII.

Une « hypersensibilité au gluten » serait plus couramment retrouvée chez les patients souffrant de SII (20%) par rapport à la population générale (4%) (24). Néanmoins, il a été remarqué que l'intolérance au gluten pourrait tout aussi bien être une intolérance aux FODMAPs vu que les aliments contenant du gluten contiennent également des FODMAPs et notamment des fructanes (17).

La pertinence de ces régimes sera plus profondément décrite dans la partie III) Traitements.

### 5.3) Influence de la génétique

La génétique semble avoir un impact sur la survenue du SII. En effet, elle jouerait un rôle chez près de 2% des patients, atteints préférentiellement de SII-C (5). L'exemple qui suit n'est pas le seul mettant en lumière le rôle de la génétique mais il est particulièrement intéressant. Tout commence par l'implication de mutations touchant SCN5A, gène codant pour la sous-unité alpha d'un canal sodique nommé Nav1.5. Il était déjà connu que des mutations étaient fréquemment retrouvées chez des patients souffrant d'arythmies cardiaques, dues à la présence du canal sodique Nav1.5 au niveau des cardiomyocytes. Néanmoins, une étude a réussi à mettre en lumière la survenue fréquente de symptômes associés au SII chez des patients souffrant d'arythmies cardiaques engendrées par une des mutations affectant ce canal sodique (25).

Cela s'expliquerait par le fait que le canal sodique Nav1.5 est aussi bien présent au niveau du cœur qu'au niveau du muscle lisse gastro-intestinal et qu'une mutation entraînant une perte totale ou partielle du fonctionnement du canal sodique provoquerait une perturbation du flux de sodium. Ainsi, les patients atteints de mutations affectant SCN5A souffriraient d'une part de l'apparition d'arythmies et d'autre part d'un SII et plus particulièrement d'un SII-C (25).

Néanmoins, l'implication de la génétique dans le SII reste controversée et des recherches sont toujours en cours afin de mettre en évidence des anomalies génétiques pouvant expliquer la survenue du SII. Cependant, il existerait des formes familiales de SII mais les mécanismes impliqués ne sont pas encore connus. Cette piste peut être à explorer, notamment en voyant le rôle que joue la génétique dans les MICI (26).

Pour conclure sur les multiples « causes » pouvant concourir à l'apparition ou à l'aggravation d'un SII, il convient de garder à l'esprit que d'autres étiologies peuvent encore être découvertes et que nous sommes loin de connaître avec certitude l'entièreté des éléments déclencheurs et/ou aggravants du SII. De plus, aucun des facteurs cités ci-dessus ne semble ni nécessaire, ni suffisant. Enfin, nous pouvons noter que les éléments identifiés comme déclencheurs et/ou aggravants sont très disparates, ce qui nous pousse à nous interroger sur la physiopathologie du SII.

## **II) Physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable**

A ce jour, la physiopathologie n'est pas encore clairement définie au vu de la complexité des mécanismes concourant à l'apparition de ce syndrome. Les pistes sont nombreuses et de plus en plus décrites afin de déterminer l'origine du SII, dans le but ultime de trouver une thérapeutique adaptée pour soulager les patients, voire de les guérir définitivement.

Alors que bon nombre d'incertitudes planent autour de la physiopathologie du SII, un fait est certain : il s'agit indéniablement d'un syndrome multifactoriel.

### **1) Le dérèglement de l'axe intestin-cerveau ou « brain-gut axis = GBA »**

Il a largement été reconnu qu'un dysfonctionnement de l'axe intestin-cerveau participait grandement à la physiopathologie du SII. Cet axe intestin-cerveau (GBA) consiste en une communication bidirectionnelle entre le système nerveux central (SNC) et le système nerveux entérique (SNE). Un nombre très important de structures est impliqué au sein de cet axe avec, parmi elles, le SNC (dont cerveau et moelle épinière), le SNE, le système nerveux autonome (SNA), à la fois sympathique et parasympathique, le nerf vague, les systèmes neuroendocriniens et neuro-immuns dont l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) et, bien évidemment, le microbiote intestinal (27). Le nerf vague serait le moyen de communication entre le cerveau et le microbiote intestinal (5). Le GBA est d'ailleurs souvent nommé « l'axe microbiote-intestin-cerveau » en raison du rôle de plus en plus certain que joue le microbiote intestinal.

Tout d'abord, il semble certain que le stress constitue un perturbateur de cet axe. Le fait de percevoir un stress, d'origine extérieure ou intérieure, va entraîner la production de Corticotropin-Releasing Factor (CRF), nommé également corticolibérine, par l'hypothalamus. Le CRF est connu pour sa contribution dans le phénomène de stress, notamment en stimulant l'HPA conduisant ainsi à la libération d'ACTH (adrénocorticotrophine) par l'antéhypophyse (28). L'ACTH va quant à elle déclencher la sécrétion de cortisol par les corticosurrénales, lequel a de nombreuses actions propres et permissives sur un grand nombre d'hormones (glucagon, catécholamines...). En effet, le cortisol est capable de stimuler la production d'adrénaline à partir de noradrénaline en augmentant l'activité de l'enzyme transformant la noradrénaline en adrénaline. D'autre part, le CRF agit également sur le SNA et c'est par ce biais que les effets sur l'organisme se font ressentir (29). En effet, un stress aigu psychologique va provoquer une activation du SNA sympathique à l'origine d'une diminution de l'activité intestinale en ralentissant d'une part la vidange gastrique et d'autre part le transit intestinal et on notera également un renforcement du tonus sphinctérien. L'activation du parasympathique provoquera les effets inverses.

Le CRF va se fixer sur ses récepteurs CRF1 et CRF2 répartis notamment entre le cerveau et l'intestin mais ces deux récepteurs auraient des actions opposées (29). Certaines études prétendent que le CRF inhiberait la vidange gastrique et ralentirait le transit de l'intestin grêle mais aurait des effets stimulants sur le transit colique (30).

Ainsi, l'activation de CRF1 entraînerait une stimulation de la motilité colique alors que celle de CRF2 retarderait la vidange gastrique (30). Quoiqu'il en soit, le stress impacterait la motilité intestinale, définissant ainsi un premier point clé. Le deuxième point clé consisterait en la perturbation de la perméabilité intestinale via l'action du CRF entraînant la dégranulation des mastocytes au niveau de la muqueuse intestinale (29,31). Enfin le troisième point résiderait dans le développement d'une hypersensibilité viscérale à la suite d'un événement stressant. Certaines études démontrent également que le stress, via la sécrétion de noradrénaline, peut modifier la flore intestinale, notamment en affectant les Lactobacilles et les Bifidobactéries, laissant ainsi la possibilité aux bactéries pathogènes de s'implanter. De plus, le stress serait favorable à la croissance de *Campylobacter jejuni* ou *E.Coli O157:H7*, toutes deux bactéries pathogènes pour l'homme (5).

Par conséquent, il est loin d'être rare de retrouver une composante anxiodépressive chez les individus souffrant de SII au vu de l'implication du stress dans la physiopathologie. D'après certains chiffres, 20 à 40% des patients atteints de SII seraient également impactés par des symptômes dépressifs (32). Comme vu précédemment, les personnes possédant des antécédents d'abus sexuel, de violence physique ou de perte d'un proche par exemple sont également susceptibles de développer une forme plus sévère de SII (29) et l'impact sur leur qualité de vie serait bien plus important que chez des patients ne possédant pas cette histoire de vie. Néanmoins, le stress peut se renforcer secondairement suite à l'expérimentation de symptômes digestifs et se crée alors un cercle vicieux, le stress déclenchant les symptômes et les symptômes engendrant du stress. Enfin, le stress pourrait prédisposer à l'apparition d'un SII-PI car un événement stressant initial, comme un état anxieux, peut provoquer une réaction exacerbée à un autre événement stressant futur (comme une infection) (29).

Evidemment, le rôle de l'axe GBA ne se restreint pas à l'action du stress sur l'organisme. La sécrétion d'une multitude de neuromédiateurs peut interférer avec les cellules épithéliales intestinales, les cellules entérochromaffines, les cellules immunitaires etc... L'interaction entre tous ces facteurs relève d'un processus extrêmement complexe et mériterait une exploration très approfondie. Néanmoins, nous pouvons tout de même mentionner l'existence de récepteurs aux neurotransmetteurs à la surface des bactéries (28), ce qui laisse imaginer la modulation que peut exercer le cerveau sur notre microbiote intestinal.



D'autre part, un neuromédiateur aurait une place importante dans ces processus : la sérotonine. Il est connu que la sérotonine est largement retrouvée au niveau digestif notamment grâce à sa sécrétion par les cellules entérochromaffines due à certains stimuli, particulièrement ceux alimentaires. Or, la densité de ces cellules augmente dans les muqueuses du côlon et du rectum et donc la sécrétion de sérotonine s'en trouverait accrue.

Il a été remarqué que ce phénomène était davantage présent chez les patients avec SII-PI et surtout ceux avec une composante anxiodépressive (23). La sérotonine aurait de multiples effets : sécrétoires, vasculaires, nociceptifs et péristaltiques (33). En effet, elle est fréquemment décrite pour son implication dans l'hypersensibilité viscérale et pour son rôle de stimulant du transit colique.

Pour évoquer de manière succincte le rôle de la sérotonine dans la sensibilité intestinale, une étude a démontré l'utilité de la sérotonine dans la maturation du SNE et cette même étude décrit également le fait que le microbiote intestinal participe lui-même à la production de sérotonine (34), notamment par un mécanisme impliquant les AGCC allant agir sur les cellules entérochromaffines (35) .

Un des mécanismes affirmant la place de la sérotonine dans l'hypersensibilité serait sa participation dans l'activation du récepteur TRPV4 (Transient Receptor Potential Vanilloid 4), à l'origine d'une hyperalgésie viscérale (36). Bien sûr, ces explications ne couvrent qu'une infime partie des mécanismes véritablement mis en jeu mais cela permet de démontrer l'intérêt d'une thérapeutique visant la sérotonine afin d'agir à la fois sur les troubles de la sensibilité et les troubles moteurs.

Pour résumer, la relation entre le SNC et le SNE est extrêmement étroite et l'un exerce des effets sur l'autre de façon incontestable, que ce soit sur le plan immunitaire, endocrinien ou bien d'autres encore.

Ce phénomène a pu facilement être démontré grâce aux expériences du Professeur Stephen M. Collins, chercheur à l'université McMaster au Canada. Celui-ci a montré que certaines caractéristiques de personnalité avaient pu être échangées d'une souris à une autre, en implantant un microbiote d'une souris calme à une souris agitée, celle agitée étant devenue calme suite à l'implantation de ce nouveau microbiote. D'après cette expérience, il semble indéniable que le cerveau et le microbiote s'influencent l'un l'autre que ce soit de manière positive ou négative.

## 2) Les troubles de la motricité

Ces troubles sont les premiers à avoir été identifiés et sont généralement déclenchés par l'alimentation et/ou le stress.

La mise en évidence de ces anomalies a surtout été décrite chez les malades souffrant d'un SII à prédominance diarrhéique. Classiquement, chez un individu sain, la motricité de l'estomac et de l'intestin grêle, en dehors d'un repas (c'est-à-dire en phase inter-digestive), est cyclique et comporte trois périodes : une phase de repos moteur (phase I), une phase d'activité motrice irrégulière non propagée (phase II) et une phase III, caractéristique de la « motricité inter-digestive » (37).

En moyenne, on dénombre l'apparition d'une phase III toutes les 90 à 120 minutes, sachant que ces chiffres peuvent s'avérer extrêmement variables d'un individu à l'autre et au sein d'un même individu (37). On observe ces phases III au niveau duodénal et jéjunal mais seulement la moitié de ces phases atteignent l'iléon proximal.

Chez un malade atteint de SII-D, ces phases III inter-digestives sont allongées et vont davantage atteindre l'iléon (jusqu'à deux fois plus) (23). Globalement, on retrouvera également une hyperactivité motrice à l'origine de salves de contractions jéjunales et de contractions iléales de grande amplitude, toutes deux étant responsables de crampes abdominales et par conséquent, de douleur. De plus, on recense également des perturbations du transit au niveau du côlon, notamment en période post-prandiale. Les patients diarrhéiques auront tendance à avoir une réponse colique plus forte ou plus durable tandis que les patients atteints d'un SII-C vont présenter une réponse plus faible (23).

Par conséquent, ces troubles de la motricité intestinale vont impacter le transport des gaz et il en résultera donc une stase des gaz digestifs. Il est évident que la rétention de gaz favorisera la survenue d'inconfort digestif avec une distension abdominale et de possibles ballonnements. Ce phénomène a d'ailleurs été exposé lors d'expériences visant à perfuser un mélange de gaz à différents malades afin d'observer leur capacité à l'éliminer (23). Il s'est avéré que la plupart des malades atteints de SII n'étaient pas capables d'éliminer l'entièreté du gaz administré et que les symptômes cités précédemment ont été recensés par les patients.

En dépit de la connaissance assez détaillée des caractéristiques attribuées aux troubles moteurs intestinaux survenant chez les malades du SII, la physiopathologie est loin de se limiter à ces seules perturbations. En effet, ces anomalies motrices sont infréquemment retrouvées chez les patients et leur lien avec la survenue des manifestations douloureuses est très incertain. Enfin, si le SII était uniquement dû à des troubles moteurs, il paraîtrait difficile d'expliquer le phénomène d'alternance diarrhée-constipation chez certains patients.

### 3) Inflammation – immunologie

L'apparition d'un SII à la suite d'une gastro-entérite (SII-PI) appuie la théorie de la participation d'un état inflammatoire dans la genèse des symptômes mais néanmoins, les mécanismes impliqués restent encore peu clairs. Cet état d'inflammation engendrerait une altération de la perméabilité de la paroi intestinale associée à une infiltration de cellules inflammatoires, le tout concourant à la libération de cytokines pro-inflammatoires. La présence de ces cytokines pro-inflammatoires et de mastocytes au niveau des terminaisons sensibles semblerait jouer un rôle important dans l'hypersensibilité viscérale. En effet, mastocytes et cytokines libéreraient des médiateurs (sérotonine, autres cytokines) permettant ainsi d'abaisser le seuil de sensibilité des neurones afférents (23).

Il a également été démontré que le nombre de mastocytes était plus élevé au sein du côlon et de l'iléon des patients touchés par le SII (notamment à proximité des plexus entériques) (5,38). Il semblerait donc que les patients souffriraient de symptômes d'autant plus sévères que le nombre de mastocytes est élevé et que leur degré de dégranulation est important, tout en sachant que la branche sympathique du SNA peut moduler ces différents paramètres.

Point important à notifier, le stress, via la sécrétion de CRF, serait en partie responsable de l'augmentation de la perméabilité paracellulaire épithéliale. Le stress exercerait probablement cet effet par l'intermédiaire des mastocytes (23).

Un autre axe de recherche s'est porté sur le rôle des protéases dans l'apparition des symptômes. Des chercheurs de l'Inserm ont mis en évidence une protéase, dénommée la trypsine-3 (39), qui serait produite par l'épithélium intestinal et qui aurait deux rôles essentiels dans le SII.

Premièrement, elle augmenterait la perméabilité intestinale, mécanisme largement décrit dans la physiopathologie du SII et particulièrement présent chez les malades diarrhéiques. Cette augmentation de la perméabilité passerait par une dégradation des protéines constituant les jonctions serrées. La perméabilité intestinale accrue aurait pour conséquence l'apparition d'une inflammation de bas grade et la survenue d'une hypersensibilité viscérale (38).

Deuxièmement, la trypsine-3 aurait un rôle de neurotransmetteur et permettrait, via sa liaison à un récepteur nommé PAR-2 (Protease-Activated-Receptor 2) présent à la surface des colonocytes, d'exciter les neurones intrinsèques et extrinsèques, c'est-à-dire les neurones modulant les phénomènes digestifs et d'autre part les neurones capables d'émettre et de recevoir des informations du SNC. L'activation des récepteurs PAR-2 des terminaisons neuronales déclencherait la libération de substance P ou de CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide), entretenant ainsi le phénomène d'inflammation, notamment via la sensibilisation de TRVP4 (38). Par conséquent, l'excitation des neurones intrinsèques expliquerait les altérations motrices, sécrétoires et sensorielles au niveau digestif et la stimulation des neurones extrinsèques nous renvoie à l'implication de l'axe cerveau-intestin dans la physiopathologie du SII.

De manière générale, des cytokines pro-inflammatoires comme TNF $\alpha$ , IL6 et 1L-1b sont retrouvées en plus grande quantité tandis que les cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10 et TGF- $\beta$  voient leur expression réduite (23). La diminution du nombre de cytokines anti-inflammatoires participerait à la pérennité de cet état inflammatoire de bas grade. Par ailleurs, une corrélation existerait entre la quantité de cytokines pro-inflammatoires et la sévérité des symptômes. Un lien avec le microbiote est à établir car ces cytokines pro-inflammatoires peuvent être sécrétées par des lymphocytes ou des monocytes ayant été en contact avec des lipopolysaccharides d'*Escherichia Coli* (38).

#### 4) Hypersensibilité viscérale

Plusieurs hypothèses sont étudiées afin de comprendre l'origine de cette hypersensibilité, recensée chez près de 60% des patients mais d'autant plus chez les patients présentant un SII-D (23,38).

Tout d'abord, comme vu précédemment, l'hypersensibilité proviendrait d'un mécanisme périphérique dû à la stimulation des neurones afférents par les mastocytes ou les cytokines pro-inflammatoires. En effet, le seuil de sensibilité de ces neurones étant abaissé, la douleur sera plus « facilement » ressentie. Le rôle de l'inflammation de bas grade dans cette sensibilisation neuronale serait également une piste à considérer (23).

Ensuite, l'hypothèse d'une hypersensibilité centrale engendrant une hyperexcitabilité neuronale au niveau de la moelle épinière est à approfondir. Celle-ci serait responsable de deux types de réponse (23) :

- Des influx sensitifs provenant de la sphère digestive seront ressentis de manière exacerbée : un message sensitif non douloureux sera perçu de façon amplifiée et pourra alors engendrer une réponse douloureuse.

Et/ou

- Un défaut d'intégration des messages sensitifs a lieu au niveau cérébral. Il y aura alors sollicitation de régions cérébrales inhabituelles comme la région cingulaire antérieure (située dans le cortex préfrontal). Le stress aura d'ailleurs un rôle majeur comme perturbateur de l'intégration des influx sensitifs.

Enfin, le dernier mécanisme impliqué dans l'hypersensibilité consisterait en une perturbation des systèmes de contrôle de la douleur, nommés CIDN (Contrôles Inhibiteurs Diffus de la Nociception) (23). D'une manière simple, un stimulus nociceptif intense pourra engendrer une réponse de la part des CIDN, lesquels vont inhiber l'activité des neurones non-spécifiques du stimulus nociceptif en question et par conséquent, les neurones spécifiques du stimulus nociceptif vont être mis en lumière. Ainsi, ce système permet qu'un message nociceptif en efface un autre, vu que les neurones non spécifiques du stimulus douloureux seront inhibés. Une perturbation des CIDN a été constatée chez certains malades.

Une corrélation entre les troubles moteurs et l'hypersensibilité viscérale semble établie vu que l'un peut entraîner l'autre. En effet, un dysfonctionnement de l'hypersensibilité peut créer des anomalies de la motricité intestinale et à l'inverse, les phases III précédemment décrites peuvent être à l'origine de sensations douloureuses. De plus, l'hypersensibilité dépend également de mécanismes inflammatoires/immunologiques ce qui montre une intrication étroite de tous les acteurs de la physiopathologie du SII.

Enfin, l'hypersensibilité peut être mise en cause dans le pyrosis ou se manifester au niveau bronchique (manifestations asthmatiformes), vésical (pollakiurie) ou bien encore musculaire (fibromyalgie) (23). Ces manifestations étant fréquemment retrouvées en association avec le SII, l'existence d'un trouble de la sensibilité paraît plausible au vu des différents éléments impliquant l'hypersensibilité.

### 5) Le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal correspond à l'ensemble des « micro-organismes - bactéries, virus, parasites, champignons non pathogènes, dits commensaux - qui vivent dans un environnement spécifique » (40). Les caractéristiques de ce microbiote seront explorées dans la partie IV. Il convient tout de même de savoir que 4 phylums bactériens prédominent au sein du microbiote intestinal avec parmi eux : les Firmicutes (dont *Clostridium* et *Lactobacillus*), les Bacteroidetes (dont les *Bacteroides*), les Actinobactéries (dont les *Bifidobacterium*) et enfin les Protéobactéries (dont les Enterobacteriaceae) (5). Ceux-ci sont retrouvés de façon globale chez tous les individus mais avec des différences quantitatives et qualitatives.

De nombreuses études ont été effectuées à l'aide d'animaux axéniques afin de mieux comprendre l'influence du microbiote. Un animal axénique présentera une motricité grêlique plus lente alors que la reconstitution d'une flore chez ce même animal lui permet de retrouver une motricité normale.

De la même façon, l'implantation d'une flore intestinale issue d'un patient souffrant de SII avec hypersensibilité confèrera, chez une souris initialement axénique, une hypersensibilité à la distension (38). L'existence d'une dysbiose chez les patients atteints de SII semble donc participer à la physiopathologie.

En effet, chez près d'un patient sur deux, des anomalies qualitatives de la flore intestinale ont été recensées (38). Parmi elles, on retrouvera une diversité microbienne plus faible d'un point de vue général mais également une quantité amoindrie de Lactobacilles et Bifidobactéries alors que le nombre de Firmicutes semble être augmenté. Par conséquent, au vu des éléments décrits précédemment, une quantité plus faible de Lactobacilles et de Bifidobactéries peut être à l'origine d'une altération de la fonction barrière du microbiote ce qui laisse plus de place aux bactéries potentiellement pathogènes pour croître.

Des quantités de Bifidobactéries jusqu'à 5 fois plus faibles (5) ont été recensées chez des patients avec douleurs abdominales et SII. Une augmentation du rapport Firmicutes/Bacteroidetes semble être évoquée chez des patients à prédominance de constipation et présentant un état dépressif (23). L'absence de ces bactéries protectrices permet aux Clostridies, bactéries capables de fermenter les sucres, de se développer et donc de participer à la production de gaz au sein de l'intestin.

D'autre part, la fermentation des sucres non digestibles par les bactéries coliques donne naissance à la formation d'AGCC avec, parmi eux, l'acide butyrique, l'acide propionique et l'acide acétique donnant respectivement, le butyrate, le propionate et l'acétate. Ces AGCC peuvent être définis comme des molécules de signalisation entre le microbiote intestinal et l'hôte. L'effet des AGCC semblent être dose-dépendant (41) car ces derniers seraient stimulants de la motricité colique à de faibles doses, mais seraient responsables d'une augmentation du temps de transit intestinal lorsqu'ils sont présents en plus grande quantité (5). Néanmoins, leur présence a de nombreux intérêts avec, par exemple, le butyrate servant de principale source d'énergie aux colonocytes (42). De plus, le butyrate paraît intervenir dans le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale de l'intestin en agissant au niveau des protéines assurant l'intégrité des jonctions serrées. Une action anti-inflammatoire serait également démontrée, le butyrate empêchant la translocation du lipopolysaccharide à travers la paroi intestinale (42). De ce fait, cela empêche l'interaction lipopolysaccharides – macrophages, habituellement à l'origine de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. L'inflammation engendrée par ces médiateurs de l'inflammation participe à l'augmentation de la perméabilité intestinale. Ainsi, il est aisé de comprendre le fait qu'une infection bactérienne puisse donner lieu à un SII au vu de la dysbiose engendrée par l'infection et de la déstabilisation de tous les phénomènes dépendants de l'intégrité du microbiote.

#### 6) Pullulation bactérienne endoluminale

Cette hypothèse repose sur la supposition de l'existence d'une pullulation bactérienne s'étendant du côlon jusqu'à l'intestin grêle (iléon et jéjunum distal). Par conséquent, il s'agit de démontrer qu'une migration proximale des bactéries a eu lieu, ce qui peut être démontré par une fermentation précoce des sucres (43). Ce phénomène peut être mis en évidence à l'aide de tests respiratoires permettant de mesurer la quantité d'hydrogène et/ou de méthane émise par un individu à la suite de l'ingestion d'une charge de glucose ou de lactulose. En effet, ces sucres subiront une fermentation de la part des bactéries présentes dans le tube digestif ce qui produira du gaz. Certaines études ont montré une corrélation positive entre la quantité de méthane émise et la sévérité des symptômes chez des patients souffrant de SII-C (23).

De plus, tous les facteurs physiopathologiques du SII étant très fortement intriqués les uns aux autres, cette pullulation bactérienne favoriserait les ballonnements, les phénomènes inflammatoires et la survenue de troubles moteurs grêliques.

Cette théorie semble néanmoins controversée car une étude n'a pas démontré de différence significative entre une population témoin constituée d'individus asymptomatiques et des patients atteints de SII, avec une prévalence de pullulation bactérienne avoisinant 4% (23). L'élément remis en cause semble être la fiabilité du test respiratoire à l'hydrogène après charge en glucose/lactulose, qui sert d'outil pour affirmer l'existence d'une pullulation bactérienne ou non.

En effet, la sensibilité et la spécificité du test sont très variables, allant de 27 à 93% et de 30 à 86% de façon respective (43). Il ne faut également pas oublier qu'environ 20% de la population produira du méthane au lieu de l'hydrogène (44), et qu'il faudra donc coupler la mesure de la quantité de méthane à celle d'hydrogène.

Enfin, le critère retenu pour conclure à une pullulation bactérienne est l'augmentation du taux d'hydrogène. Habituellement, en l'absence de pullulation bactérienne, la fermentation des sucres a lieu dans le côlon alors qu'en cas de pullulation, les bactéries se situeront de façon plus proximale (iléale, jéjunale) et la fermentation des sucres sera donc précoce et par conséquent, la détection de l'hydrogène expiré aussi. On conclura donc à la présence d'une pullulation bactérienne en cas d'augmentation du taux d'H<sub>2</sub> supérieur à 20 ppm (parties par million) et à l'absence de pullulation pour un taux inférieur à 5 ppm (44) (Figure 2) (43). Un autre article indique qu'une pullulation bactérienne peut être évoquée à partir d'une augmentation de 10 ppm (43).

Il convient de garder à l'esprit que ce test respiratoire à l'hydrogène est largement utilisé du fait de sa praticité et de sa facilité de mise en œuvre mais que le « gold standard » reste l'examen direct par la culture d'aspiration jéjunale qui reste néanmoins beaucoup plus invasif (43).

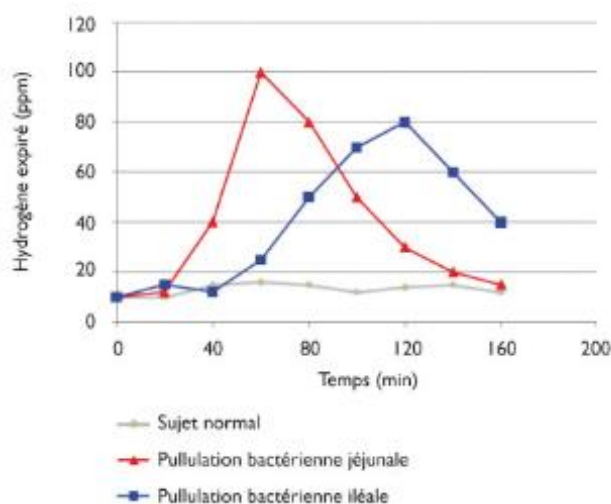


Figure 2: Variations des taux d'hydrogène expiré chez le sujet « normal » et en cas de pullulation bactérienne

Les doutes concernant l'existence d'une pullulation bactérienne ont été étudiés au sein d'une méta-analyse regroupant les diverses études publiées et en prenant en compte leur hétérogénéité. La conclusion de cette méta-analyse fait état de la probabilité accrue de l'existence d'une pullulation microbienne chez les patients avec SII, jusqu'à 3 fois supérieure (45) par rapport à une population contrôle. De plus, cette hypothèse semble renforcée à la suite de l'observation d'une amélioration significative des symptômes grâce à un traitement antibiotique telle que la rifaximine pour une durée de 10 jours (23), cet antibiotique étant commercialisé en France et possédant une AMM uniquement dans le cadre de rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique clinique récidivante.

Par conséquent, d'autres antibiotiques peuvent être utilisés (ciprofloxacine/norfloxacine, métronidazole...) (43) mais les récurrences de pullulation bactérienne sont fréquentes (44).

Le rôle de l'antibiothérapie serait de modifier la flore intestinale existante afin de diminuer les symptômes à type d'inconfort abdominal et de troubles du transit. Chez les patients fortement producteurs de méthane, l'antibiothérapie paraîtrait d'autant plus efficace (23).

Globalement, les patients atteints d'un SII produiraient jusqu'à deux fois plus d'hydrogène que la population témoin. Or, cette production de gaz était fortement réduite suite à un régime d'exclusion des céréales (en dehors du riz) et des produits laitiers (38). Cette observation est à relier au fait qu'une mauvaise tolérance aux fibres (notamment insolubles) est connue chez les patients SII et qu'un régime sans FODMAPs (oligo, di- ou monosaccharides fermentables) peut être une piste à explorer pour soulager certains patients de leurs symptômes.

## 7) Excès d'acides biliaires endoluminaux

De manière générale, les acides biliaires sont reconnus pour leur rôle « laxatif ». Il apparaît alors logique que la quantité d'acides biliaires dans la lumière digestive soit augmentée chez des patients SII-D alors qu'elle sera diminuée chez les patients SII-C. Ce phénomène est d'ailleurs mis à contribution dans le traitement de la constipation, sans lien avec un SII, en utilisant l'élobixibat, un inhibiteur des transporteurs d'acides biliaires (46).

Son action consiste à réduire l'absorption des acides biliaires en inhibant de façon sélective les transporteurs des acides biliaires sodium dépendants situés sur le pôle apical des cellules iléales. Ainsi, les acides biliaires se retrouveront dans le côlon et exerceront leur effet cathartique via un effet sécrétoire d'eau et d'électrolytes et une augmentation de la motricité intestinale, notamment via l'acide chénodésoxycholique.

De plus, les acides biliaires seraient également impliqués dans la sensibilité viscérale et plus particulièrement dans la sensibilité rectale à la distension, même à des concentrations physiologiques. Par conséquent, il paraît important de comprendre l'étiologie de cet excès d'acides biliaires endoluminaux.



Une première piste considère qu'environ 30% des malades SII-D souffrent d'une malabsorption des acides biliaires (38). De manière simpliste, la grande majorité des acides biliaires conjugués est absorbée au niveau iléal via un transporteur dénommé ASBT. Ce transporteur met en jeu un processus actif dépendant du sodium et permet l'absorption des acides biliaires au niveau apical, puis ceux-ci seront récupérés par OST $\alpha/\beta$  au niveau basolatéral afin d'être absorbés dans l'intestin et reconduits vers le foie via la circulation porte, où ils seront de nouveau absorbés (47) (cycle entéro-hépatique) (Figure 3) (47).

De façon mineure, les acides biliaires peuvent être absorbés par les cellules du jéjunum et du côlon par un mécanisme passif, surtout pour les acides biliaires non conjugués. Une partie des acides biliaires ne sera pas réabsorbée et se retrouvera dans les fèces.

Les causes et les mécanismes de la malabsorption des acides biliaires ne sont que très peu élucidés. Des mutations de différents transporteurs aux acides biliaires sont évoquées, pouvant ainsi expliquer des altérations dans l'absorption des acides biliaires.

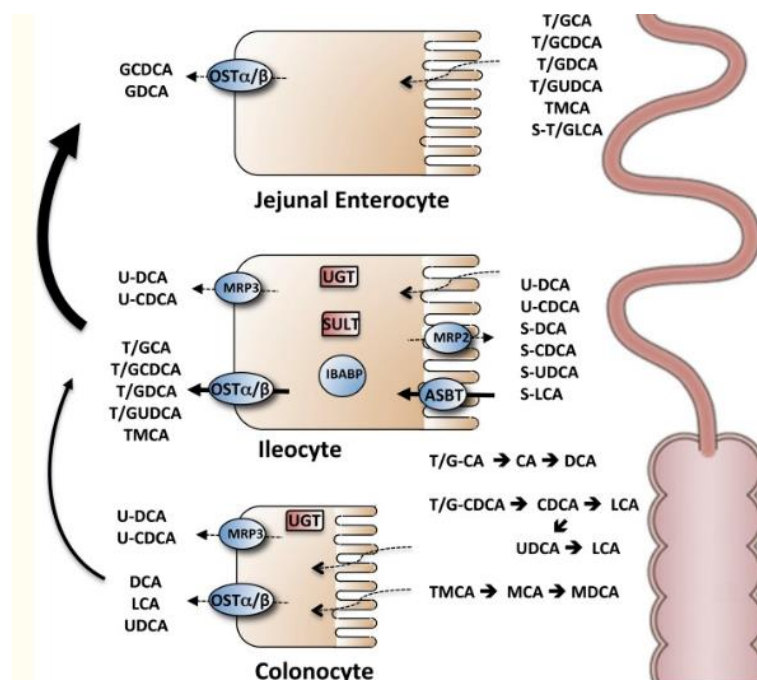


Figure 3: Représentation du cycle d'absorption intestinal des acides biliaires

Une seconde piste suggère un excès de production d'acides biliaires par le foie. Une étude a été menée afin de comprendre le mécanisme mis en jeu dans cette surproduction d'acides biliaires. Une hypothèse est celle impliquant un déficit en facteur de croissance FGF19 (Fibroblast Growth Factor) lequel permet, en l'absence d'anomalies, d'exercer un rétrocontrôle sur la sécrétion d'acides biliaires par les hépatocytes (48). Ainsi, l'absence de rétrocontrôle par FGF19 engendrerait la sécrétion d'acides biliaires. Parallèlement, des taux élevés en C4, marqueur de synthèse des acides biliaires, ont été constatés (5,48).

D'autre part, le FGF15 aurait également un rôle à jouer dans l'excès de synthèse en acides biliaries. Comme vu précédemment, les acides biliaries seront absorbés par ASBT du côté apical de l'entérocyte, lesquels, via le récepteur nucléaire FXR, vont permettre d'une part l'expression d'OST $\alpha/\beta$  et d'autre part l'expression de FGF15 (Figure 4) (49). Au niveau basolatéral, le FGF15 vient se fixer sur son récepteur FGFR4, inhibant ainsi l'activité d'un cytochrome, le CYP7A1 permettant la transformation du cholestérol en acides biliaries.

Néanmoins, une diminution de la production de FGF15 peut survenir et par conséquent, le CYP7A1 ne sera pas inhibé et favorisera alors la production d'acides biliaries (48,49).

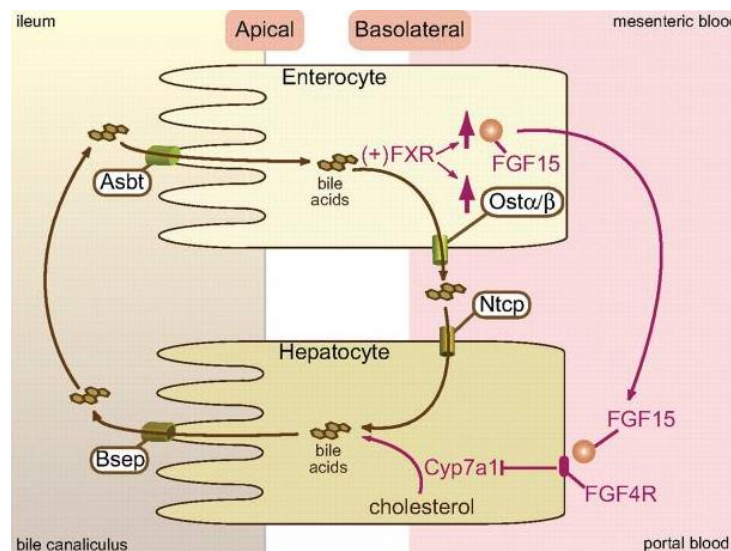


Figure 4 : Influence de l'absorption d'acides biliaries sur FGF15

Un autre aspect à prendre en compte est l'influence du microbiote dans le métabolisme des acides biliaries.

Les bactéries du microbiote intestinal participent à la transformation des acides biliaries primaires en acides biliaries secondaires. A titre d'exemple, l'acide chénodésoxycholique et l'acide cholique seront respectivement transformés en acide lithocholique et acide désoxycholique (47). Ces acides biliaries secondaires sont retrouvés de façon prédominante dans les fèces.

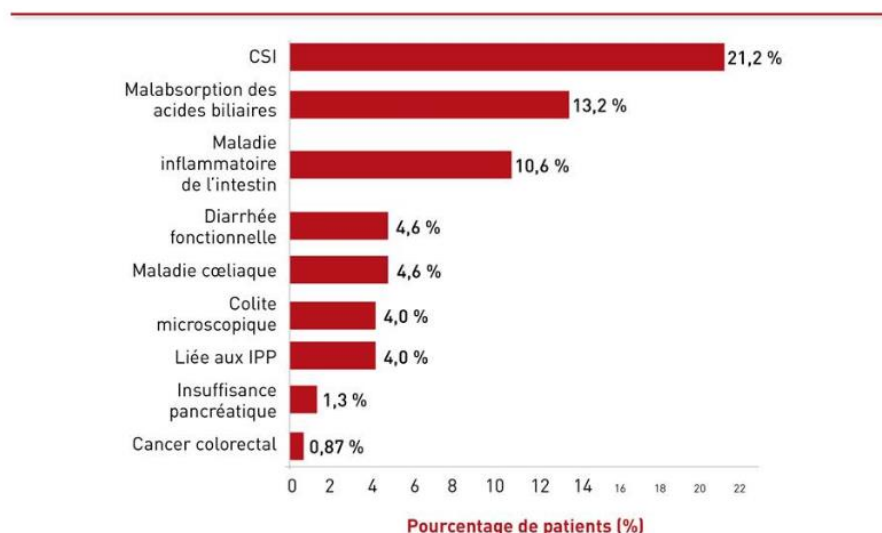
En effet, les bactéries sont capables d'effectuer diverses transformations dans le but de modifier les acides biliaries : déconjugaison, oxydation, épimérisation et notamment la 7 $\alpha/\beta$  déshydroxylation permettant le passage d'acide biliaire primaire à secondaire (47). Néanmoins, il semblerait qu'une faible part d'espèces bactériennes soit en mesure de réaliser cette réaction et d'après certaines études, le genre *Clostridium* serait un des rares à être impliqué (47). Or, une dysbiose étant fréquemment retrouvée chez les malades souffrant du SII, le genre *Clostridium* peut être affecté et par conséquent la transformation des acides biliaries s'en trouverait impactée.

A l'inverse, les quantités en acide chénodésoxycholique et acide désoxycholique au niveau fécal sont abaissées chez les patients souffrant de SII-C mais cependant, l'excrétion fécale d'acide lithocolique était plus élevée que dans le groupe témoin.

Les différences de profil entre SII-D et SII-C, c'est-à-dire une plus grande excrétion d'acides biliaires primaires chez les SII-D et plus d'acides biliaires secondaires chez les SII-C peut s'expliquer par la durée du transit intestinal.

L'hypothèse serait que les patients diarrhéiques possèdent un transit plus rapide, ce qui diminuerait d'une part l'absorption des acides biliaires et d'autre part la biotransformation des acides biliaires primaires en secondaires. Avec un temps de transit allongé chez les patients SII-C, les phénomènes inverses se produisent. Donc, par exemple, chez les patients à prédominance diarrhéique, le temps de transit est plus court, ce qui entraîne une moindre transformation d'acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires et comme vu précédemment, l'acide chénodésoxycholique (acide biliaire primaire) participe aux troubles moteurs intestinaux ce qui entretient le phénomène.

D'autre part, les acides biliaires, outre leur capacité à permettre l'absorption intestinale des graisses et vitamines liposolubles, auraient également un rôle à jouer dans la sensibilité viscérale, notamment en augmentant la sensibilité rectale à la distension (particulièrement les acides chénodésoxycholique et désoxycholique) (38). Leur rôle ne s'arrêterait pas à cela car ils agiraient aussi comme des molécules de signalisation avec des effets métaboliques. Les cellules entéro-endocrines présentes au niveau de l'iléon distal et du côlon expriment sur leur face apicale un récepteur nommé TGR5, ayant comme agonistes les acides biliaires. Ceux-ci, en se fixant sur le récepteur TGR5, provoquerait la sécrétion d'incrétines GLP-1 et GLP-2 (47) ayant donc une répercussion sur l'appétit, la croissance et le métabolisme. Par conséquent, les acides biliaires exerceraient une influence sur de multiples phénomènes, notamment via le SNE et la complexité de leur fonction au sein de l'organisme reste à éclaircir. Il convient également de garder à l'esprit qu'une malabsorption des acides biliaires est présente dans d'autres pathologies et que ce phénomène n'est donc pas spécifique du SII (Figure 5) (50).



*Figure 5 : Prévalence de la malabsorption des acides biliaires en tant que cause sous-jacente de diarrhée*

La physiopathologie du SII paraît extrêmement complexe à définir mais il semble y avoir une intrication très étroite entre tous les éléments décrits. De plus, les facteurs intervenants étant intimement liés les uns aux autres, il a l'air difficile d'affirmer que tel élément est le précurseur de tous les autres. Pour résumer, le SII semble être d'origine multifactorielle ce qui laisse présager le recours à de multiples traitements, chacun visant une ou plusieurs pistes physiopathologiques à la fois.

Au vu de l'importante complexité de la physiopathologie et de la relation étroite entre tous les facteurs intervenants, il peut sembler difficile d'apporter une réponse claire et compréhensible aux patients atteints du SII. Sans rentrer dans des détails physiologiques ou pharmacologiques, il semble important d'expliquer aux patients que leurs symptômes sont la conséquence de plusieurs facteurs intimement liés d'où la difficulté de trouver un unique traitement salvateur. Des notions simples comme les troubles de la motricité intestinale ou la dysbiose peuvent être introduites et il conviendra d'adapter les explications au degré de compréhension des patients, tout en leur rappelant le fait qu'il s'agit d'hypothèses et que la recherche continue d'explorer de nombreuses autres possibilités.

### **III) Traitements**

A ce jour, il semble impossible de promettre la guérison aux patients atteints de SII. Aucun traitement spécifique n'existe, notamment parce qu'une multitude de facteurs entreraient en jeu dans la physiopathologie du SII. Cependant, d'après certaines études, jusqu'à la moitié des patients ne souffriraient plus de symptômes après une période de 5 ans (3).

Le souhait majoritaire des patients est donc d'être soulagé sur le plan douloureux. Globalement, ceux-ci attendent de la part d'un traitement qu'il permette de réduire l'intensité des symptômes ainsi que leur fréquence. Si le traitement permet de soulager la douleur, de réduire les impériosités et la sensation d'inconfort, la qualité de vie des patients s'en trouvera forcément améliorée. En effet, d'après les témoignages de patients souffrant de SII, leur vie sociale est largement impactée par les symptômes (51). Nous pouvons aisément comprendre que sortir hors de chez soi lorsque que l'on souffre de douleurs abdominales, de flatulences et d'inconfort, peut représenter un véritable frein à la socialisation. L'enjeu du traitement du SII est donc de rétablir la meilleure qualité de vie possible, d'une part en diminuant la survenue et l'intensité des symptômes (3) mais d'autre part en expliquant, en rassurant et en informant les patients des tenants et des aboutissants de leur maladie afin que médecin et patient puissent fixer ensemble un objectif thérapeutique atteignable.

Les patients vont généralement essayer plusieurs traitements, médicamenteux ou non, mais l'absence de réponse à un des traitements est malheureusement fréquente et ne doit pas remettre en question le diagnostic.

Il existe une pléiade de traitements pharmacologiques, non spécifiques du SII, pouvant être utiles dans le traitement de ce syndrome et pouvant être associés à des traitements non pharmacologiques tels que des mesures hygiéno-diététiques, l'hypnose etc...

Enfin, au vu des divers éléments impliqués dans la physiopathologie du SII et du rôle clé que joue le stress au sein de ceux-ci (augmentation de la perméabilité intestinale, possible rôle dans l'inflammation de bas grade, perturbation de l'intégration des influx sensitifs au niveau cérébral), il paraît incontestable d'accorder une place au soulagement du stress au sein de la stratégie thérapeutique du SII.

Le SII possédant encore une physiopathologie mystérieuse malgré les nombreuses pistes explorées, aucun traitement spécifique n'existe à ce jour. Les traitements de première intention seront donc purement symptomatiques dans le but de réduire la douleur abdominale ou de traiter les troubles du transit (constipation/diarrhée). Par conséquent, la SNFGE recommande en première intention l'utilisation d'antispasmodiques et/ou de laxatifs en cas de constipation et/ou d'anti-diarrhéiques en cas de diarrhées (3).

Le fait de privilégier la prescription d'antispasmodiques se justifie par leur niveau de preuve A (dans l'optique d'agir sur les troubles du transit) contrairement aux traitements secondaires tels que les probiotiques ou antibiotiques ayant un niveau de preuve B dans la dysbiose (23). Néanmoins, les patients bénéficieront le plus souvent d'une association de divers traitements et souhaiteront bénéficier de conseils diététiques, ceux-ci ayant largement repéré un lien chronologique entre la prise alimentaire et la survenue ou l'aggravation des symptômes.

### 1) Effet placebo

Fait intéressant, il semblerait que l'effet placebo chez ces patients possède une place importante dans la prise en charge thérapeutique. En effet, les patients placent de grands espoirs dans le traitement et sont dans l'attente d'un soulagement de leurs symptômes. Certaines études ont démontré l'intérêt de l'utilisation d'un placebo (médicamenteux ou psychologique) notamment en mettant en évidence l'existence d'un lien entre l'espoir qu'éprouve le patient à l'égard de son traitement et la réponse au traitement (52). De plus, la manière dont la thérapie est introduite et menée joue un rôle important, et plus particulièrement la relation patient-médecin. Il a été démontré que les mots choisis par le médecin sont importants et qu'une présentation positive d'informations réalistes renforce l'effet placebo (52).

Même si l'empathie et l'écoute dont le praticien peut faire preuve ne suffisent pas à éradiquer les symptômes, ils sont de bons outils sur lesquels s'appuyer afin de placer le patient dans une démarche positive.

A cause de l'effet placebo très important, de l'ordre de 37% (53), les études menées afin de montrer l'efficacité d'un traitement doivent obligatoirement être randomisées contre placebo et en double aveugle pour limiter un maximum l'intervention de l'effet placebo.

Par conséquent, l'efficacité d'un traitement doit être supérieure de 15% par rapport à celle du placebo (54) mais serait généralement inférieure à 20% (3) .

Point important à ne pas négliger, les études menées visant à prouver l'effet positif de tel ou tel traitement peuvent comporter de nombreux biais, notamment via les critères de sélection des patients, les critères primaires ou secondaires évalués, qui sont souvent le soulagement de la douleur ou l'amélioration de la qualité de vie et qui restent donc subjectifs.

## 2) Régimes alimentaires

Les patients sont souvent demandeurs de conseils diététiques bien qu'ils excluent déjà certains aliments par eux-mêmes, soupçonnés d'aggraver leurs symptômes. Par conséquent, le pharmacien d'officine peut être amené à répondre à ce type d'interrogation, pouvant ainsi offrir un moyen simple et non médicamenteux de soulager la douleur des patients.

En effet, d'après une étude suédoise, 64% des patients ont identifié l'alimentation comme étant associée à leur symptomatologie. Près de la moitié d'entre eux déclaraient avoir repéré un aliment responsable de leurs troubles. Les plus fréquemment cités furent la crème (37%) et le lait (30%), sans oublier le chou (57%), les aliments frits (44%) et même le café (39%) (24). D'après ces chiffres, il n'est pas surprenant que les patients souhaitent adopter un régime adapté pour soulager leurs symptômes, 46% des patients déclarant suivre un régime d'après une enquête de l'APSSII en 2013.

### 2.1) Fibres alimentaires

Auparavant, la recommandation était de consommer des fibres alimentaires. Néanmoins, on distingue les fibres solubles (contenues dans l'avoine, les fruits secs, les légumineuses, la pomme...), et les fibres insolubles (retrouvées dans les céréales (blé), brocolis...) mais ces deux types de fibres n'auraient pas les mêmes effets sur notre tube digestif.

En effet, d'après de nombreuses études, la consommation de fibres alimentaires insolubles aurait des effets délétères chez les patients avec SII-C (33,55). Effectivement, les fibres peuvent accélérer le transit intestinal par divers processus. D'une part, les fibres insolubles vont gonfler au contact de l'eau, entraînant une augmentation du volume du bol fécal et par la même occasion, une stimulation du réflexe péristaltique intestinal. D'autre part, elles seront à l'origine d'une fermentation colique importante d'où la production d'AGCC, ceux-ci ayant pour conséquence d'augmenter l'activité motrice du côlon.

De plus, la fermentation par les bactéries du microbiote intestinal va également entraîner la production de gaz (55) ( $H_2$  et  $CH_4$ ) susceptible de provoquer inconfort et distension abdominale, ballonnements et flatulences. Rappelons que la distension abdominale stimule des mécanorécepteurs digestifs, accentuant ou déclenchant ainsi une douleur. Cet effet pourrait être d'autant plus présent en cas de dysbiose intestinale ou de pullulation bactérienne, faits fréquemment décrits dans le SII. Le son de blé, constitué de fibres insolubles a largement été incriminé au cours d'études comme contribuant à l'exacerbation des symptômes (24,33) donc la réalisation d'un régime à base de fibres alimentaires, notamment insolubles, serait à proscrire chez ces patients.

Néanmoins, selon certaines sources, la consommation de fibres solubles telles que l'ispaghul ou le psyllium (24,55) serait bénéfique en diminuant la symptomatologie des patients (surtout souffrant de SII-C) mais d'autre part, une méta-analyse ne montrerait aucun bénéfice ni de la part des fibres insolubles ni de celle des fibres solubles (24).

## 2.2) Conseils hygiéno-diététiques

Le fait d'énoncer des règles hygiéno-diététiques basiques aux patients atteints de SII peut déjà représenter une option simple pouvant potentiellement atténuer quelques symptômes.

Tout d'abord, conseiller aux patients de consommer trois repas par jour à heures régulières avec une bonne hygiène de vie associée paraît être le premier point sur lequel travailler. Effectivement, la SNFGE (3) recommande la pratique d'une activité physique ayant démontré son intérêt dans la diminution des symptômes (yoga, vélo, marche...) (56–58). Il est possible de prétendre que l'activité physique peut contribuer à diminuer le stress, d'où son efficacité sur les symptômes. Un des facteurs principaux d'une « bonne hygiène de vie » serait donc de gérer le stress ressenti au quotidien. Idéalement, il conviendrait de travailler sur cet axe afin d'obtenir des résultats bénéfiques sur le long terme et permettre au patient de gagner en qualité de vie. Ce point serait long à traiter avec la nécessité d'agir sur les multiples causes du stress ressenti par le patient (troubles du sommeil, travail, conflits, estime de soi...). Soit le niveau de stress est relativement bas et dans ce cas, une prise en charge à l'officine peut être envisagée soit il est élevé et nécessitera une prise en charge médicale et l'orientation vers le médecin traitant ou un(e) psychologue est souhaitable.

Un conseil de bon sens est également de supprimer ou limiter l'ingestion d'aliments fermentescibles comme le chou (22) ou bien encore limiter les aliments gras, frits ou les panures afin de faciliter la digestion. La consommation de boissons gazeuses ou chewing-gum ou tout autre aliment majorant la quantité de gaz dans le tube digestif est à proscrire. Ce conseil s'appliquant à toute personne souhaitant éviter les ballonnements et autre souci de digestion, il est indispensable de le rappeler afin de ne pas sauter d'étapes dans la prise en charge des patients.

D'autre part, on pourra également conseiller aux patients d'essayer d'identifier des aliments mal tolérés où un lien est établi entre la prise de cet/ces aliment(s) et la survenue de symptômes. Une fois repérés, ces aliments pourront être évités au maximum et cela permettra de limiter la présence de symptômes.

## 2.3) Régime « sans gluten »

La question de l'intérêt d'un régime sans gluten se pose couramment. Comme vu précédemment, un doute existe quant à l'incrimination d'une intolérance au gluten dans le SII, notamment car l'ingestion d'aliments constitués de gluten contiennent en réalité aussi des FODMAPs (blé, seigle, orge).

Une étude australienne a donc réussi à montrer une amélioration des symptômes grâce à un régime pauvre en FODMAPs et la réintroduction du gluten n'a pas engendré un inconfort digestif supérieur à celui du placebo (22). Cependant, l'étude précise la difficulté d'interprétation des données obtenues en raison d'un important effet nocebo, particulièrement avec le placebo. Néanmoins, une étude anglaise a quant à elle observé un rebond de la symptomatologie après réintroduction du gluten suite à un régime en étant dénué (24).



Ici encore, l'élimination du gluten (passant par exemple par l'éviction du blé), entraîne une diminution de la consommation de FODMAPs (le blé étant riche en fructanes) (58). Effectivement, la réintroduction trop précoce ou en trop grande quantité de FODMAPs mal tolérés peut conduire à la réapparition de symptômes. Cependant, le gluten n'aurait pas forcément un rôle à jouer dans ce mécanisme. La SNFGE ne recommande pas un régime excluant le gluten en l'absence de maladie coéliquaue avérée (3).

#### 2.4) Intolérance au lactose

L'intolérance au lactose est fréquemment évoquée dans le cadre du SII. En effet, elle serait plus fréquente chez les patients avec SII (24,3%) que chez une population contrôle (5,7%), selon une étude hollandaise (24). Néanmoins, une malabsorption du lactose, démontrée par un test respiratoire après absorption d'une dose de charge en lactose, n'est que rarement retrouvée chez les patients se pensant intolérants au lactose. Certains patients souffrant d'une véritable malabsorption en lactose ne présentent pas pour autant des symptômes après l'ingestion de lactose (et ne sont pas donc définis comme intolérants au lactose). Si le patient possède une malabsorption associée à une intolérance, le fait de poursuivre un régime sans lactose peut lui permettre d'être durablement soulagé de ses symptômes. Cependant, un patient ayant un test respiratoire négatif peut tout de même voir ses symptômes s'améliorer par un régime sans lactose.

De la même façon que le gluten, le lactose, en tant que disaccharide, fait partie des FODMAPs. Au final, l'intolérance pourrait être étendue aux autres composants inclus dans le groupe des FODMAPs.

Enfin, il convient de se souvenir que même les personnes souffrant d'une authentique malabsorption en lactose peuvent tout de même ingérer près de 12g de lactose par jour (22) (ce qui représente 2 tasses de lait) et il n'est donc pas nécessaire de supprimer l'entièreté des sources de lactose de l'alimentation des patients.

#### 2.5) Eviction des lipides

L'ingestion de lipides entraîne des symptômes semblables à ceux causés par des aliments riches en FODMAPs, à type de sensation de ballonnement et de distension abdominale. Cependant, il n'existe pas d'études prouvant l'efficacité d'une diète alimentaire excluant les lipides. Malgré tout, il ne paraît pas déraisonnable de conseiller aux patients de diminuer leurs apports en lipides, sans que cela ne devienne excessif et si cela leur permet de soulager certains symptômes.

## 2.6) Régime sans FODMAPs

Au contraire, l'hypothèse d'éliminer au maximum l'ingestion de FODMAPs paraîtrait plus appropriée (les FODMAPs se retrouvant dans les aliments riches en fibres mais également dans d'autres produits comme le lait, le miel etc...). Comme vu précédemment, ces hydrates de carbone à chaîne courte, présents dans de très nombreux aliments sont suspectés de contribuer à l'inconfort abdominal. Pour rappel, ceux-ci ne sont que peu absorbés par l'intestin grêle et vont donc rester dans la lumière intestinale où leur présence engendre un effet osmotique provoquant un afflux d'eau dans l'intestin. De plus, comme les fibres, les FODMAPs vont subir une fermentation par les bactéries du microbiote provoquant la production de gaz et d'AGCC. De la même façon, il conviendra alors d'éliminer les aliments pouvant contenir des FODMAPs.

Au comptoir d'une officine, il paraît peu approprié d'interdire la consommation d'une telle variété d'aliments. Les patients auront déjà pu identifier certains aliments déclencheurs d'une « crise douloureuse » et ils éviteront leur consommation d'eux-mêmes. Néanmoins, il ne semble pas aberrant d'orienter le patient chez un(e) nutritionniste ou un(e) diététicien(ne) ayant des connaissances dans ce domaine, afin que le patient puisse construire une diète alimentaire adaptée et non carencée en macro- et micronutriments. Outre le fait de fournir une liste d'aliments à proscrire, ces professionnels peuvent apprendre aux patients à décrypter les étiquettes sur les emballages des produits transformés afin d'éviter certains pièges (rechercher la présence de sorbitol, lactose etc...) (Tableau 6) (24).

Tableau 6 : Classement des aliments selon leur teneur en FODMAPs

|                                | Aliments autorisés (faible teneur en FODMAPs)<br>Liste non exhaustive                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Aliments déconseillés                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Produits laitiers              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Lait sans lactose ou pauvre en lactose, lait végétal (lait de soja par exemple) enrichi en calcium.</li> <li>Yaourts faits maison avec du lait sans lactose ou pauvre en lactose, yaourts au lait végétal.</li> <li>Fromages affinés : à pâte molle (camembert, brie, munster, Pont-l'Évêque), bleu (Roquefort, bleu d'Auvergne...), non cuits (gouda, edam mimolette, cantal reblochon...), à pâte dure (emmental, comté, beaufort).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Lait en boisson, en poudre, concentré et dérivés (sauce béchamel, flan...).</li> <li>Crème glacée et dessert lacté.</li> <li>Fromages frais (fromage blanc, mozzarella).</li> <li>Yaourts, suisses...</li> </ul> |
| Fruits                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Banane, canneberge, ananas, pamplemousse, melon, citron, orange, fruit de la passion, papaye, framboise, rhubarbe, fraise, noix de coco, kiwi.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pomme, poire, pêche, cerise, prune, abricot, pastèque, mangue, mûre, fruits secs et oléagineux (noix, amande...), litchies.</li> </ul>                                                                           |
| Légumes verts                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Carottes, céleri, endives, cœurs de palmier, haricots verts, laitue, panais, courges, patate douce, tomate, courgette, igname, navets, poivrons rouges, blettes, aubergines, poivrons, épinards...</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Artichaut, asperge, chou et dérivés : chou-fleur, brocoli, poireaux, ail, oignon, échalote, légumes secs (pois chiche, haricots rouges, lentilles...), champignons.</li> </ul>                                   |
| Viande – Poisson – Œuf         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tous</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Produits céréaliers            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sarrasin, épeautre, riz, avoine, polenta, millet, tapioca, quinoa... (sous toutes leurs formes : pain, biscottes, farine, semoule), pomme de terre, maïs.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Blé – si en grandes quantités car bien toléré en petites quantités – et tous les dérivés (boulgour, semoule, farine, pain, biscotte...), orge, seigle.</li> </ul>                                                |
| Préparations industrielles     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Toutes celles non indiquées ci à droite.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Plats cuisinés contenant du fructose.</li> <li>Sauce type barbecue, tomate concentrée, aigre-douce.</li> <li>Miel.</li> <li>Sirop d'érable.</li> <li>Sirop de maïs.</li> </ul>                                   |
| Produits contenant des polyols |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Aliments diététiques édulcorés, sucreries sans sucre.</li> </ul>                                                                                                                                                 |

Fiche établie par K. Spiczonek, diététicienne, Hôpital Avicenne, P<sup>e</sup> Sabaté, Hôpital Louis-Mourier et P<sup>e</sup> Benamouzig, Hôpital Avicenne. Septembre 2014

Néanmoins, tous les patients ne semblent pas répondre positivement à l'éviction des FODMAPs. Il existe un test respiratoire au fructose réalisé après charge orale de 25g de fructose qui est semblable à celui réalisé avec le glucose pour la détection d'une pullulation bactérienne (les deux tests peuvent donc être réalisés) (19). Une mesure de la quantité d'hydrogène et de méthane est réalisée sur l'air expiré et une malabsorption du fructose sera affirmée en cas d'augmentation de plus de 20 ppm dans les 5h suivant l'absorption de fructose (19). Ce test permet donc, théoriquement, de discerner les potentiels répondeurs à un régime sans FODMAPs des potentiels non répondeurs.

Cependant, d'après une étude menée au service de gastro-entérologie de Rouen, ce test respiratoire ne serait pas un outil efficace au dépistage des patients pouvant répondre positivement au régime sans FODMAPs. En effet, après avoir identifié à l'aide du test respiratoire au fructose les patients « malabsorbeurs », l'équipe de recherche a fait suivre un régime excluant en bonne partie le fructose et ses dérivés durant 15 jours aux 88 patients de l'étude, qu'ils soient « malabsorbeurs » (37 patients = groupe 1) ou non (40 patients = groupe 2) (19). Ce régime excluait donc tous les aliments contenant du sucre mais autorisait une portion de 200g de légumes cuits et 100g de fruits par jour (chaque portion contenant moins de 2% de fructose) et 80g de pain blanc.

Il en est ressorti qu'aucune différence significative n'existait entre les deux groupes de patients en termes d'amélioration grâce au régime. Aussi bien patients « malabsorbeurs » qu'« absorbeurs » se sont trouvés en majorité à avoir un score de Francis (3) (Annexe 1) significativement amélioré (gain de 70 points environ).

Par conséquent, un patient souffrant de SII pourrait d'emblée essayer un régime encadré appauvri en fructose sans passer au préalable par un test respiratoire au fructose. Il convient de prendre du recul envers ces résultats car il existe une multitude de méthodologies différentes afin de mener ce test (différentes charges en fructose et « valeurs » de gaz expirés...) et l'existence de faux positifs est bien connue.

On retiendra également qu'un effet placebo de ce régime ne peut être exclu et que l'anxiété et la dépression ont diminué chez les patients lors de cette période, concourant donc à améliorer la symptomatologie (19).

D'autre part, il a été démontré qu'une injection de CRF (représentant le stress) amplifie le phénomène de malabsorption du fructose à l'inverse d'une injection de placebo. Cette malabsorption liée au stress pourrait s'expliquer par l'inhibition du passage du transporteur GLUT2 (absorbant glucose, fructose et galactose) de la membrane basale à la membrane apicale des cellules épithéliales intestinales, limitant ainsi l'absorption du fructose (59). Évidemment, GLUT5 reste le principal moyen de transport spécifique du fructose. Cependant, il a été remarqué que lors d'un régime pauvre en fructose, la totalité du fructose était absorbée par GLUT5 alors qu'une forte présence de fructose ne sollicitera plus que GLUT5 à hauteur de 40%, les 60% restants étant assurés par GLUT2 (19).

Par conséquent, on peut imaginer que chez un sujet stressé et consommant d'importantes quantités de fructose, une présence amoindrie de GLUT2 (due elle-même au stress) impactera directement l'absorption du fructose.

En tout cas, il semblerait que l'hypersensibilité viscérale soit davantage présente chez les patients souffrant d'une malabsorption au fructose mais la présence d'une hypersensibilité ne paraît pas associée à l'état inflammatoire. En conclusion, les patients « malabsorbeurs » auront tendance à exprimer une hypersensibilité viscérale ainsi qu'une augmentation de la perméabilité intestinale, notamment via l'implication de la voie PAR-2 (19).

A travers cette étude de la malabsorption du fructose, il est facile d'imaginer l'immense impact que tous les FODMAPs peuvent avoir sur l'organisme au vu de l'intrication extrêmement étroite de tous les mécanismes concourant à la physiopathologie du SII.

Il est largement reconnu qu'un régime appauvri en FODMAPs serait capable de réduire les symptômes du SII, notamment en ce qui concerne les douleurs abdominales, les ballonnements et la fréquence des selles (60). Une amélioration notable due au régime a été répertoriée chez environ 70% des patients. Cependant, un biais retrouvé dans de nombreuses études analysant l'efficacité d'un régime pauvre en FODMAPs est difficile à éliminer : il paraît complexe de mener des études en « aveugle », les patients ayant des connaissances acquises sur la teneur en FODMAPs des aliments, ils savent donc si l'alimentation qui leur est donnée en est riche ou non (60). Par conséquent, l'effet placebo d'un régime est difficilement évaluable et il faut donc en tenir compte. Indéniablement, la diminution de la sévérité des symptômes permettra d'augmenter la qualité de vie des patients, critère essentiel dans la prise en charge du SII. Les mécanismes à l'origine d'un soulagement des symptômes sont complexes et nombreux mais peuvent être résumés selon la figure suivante (Figure 6) (19).

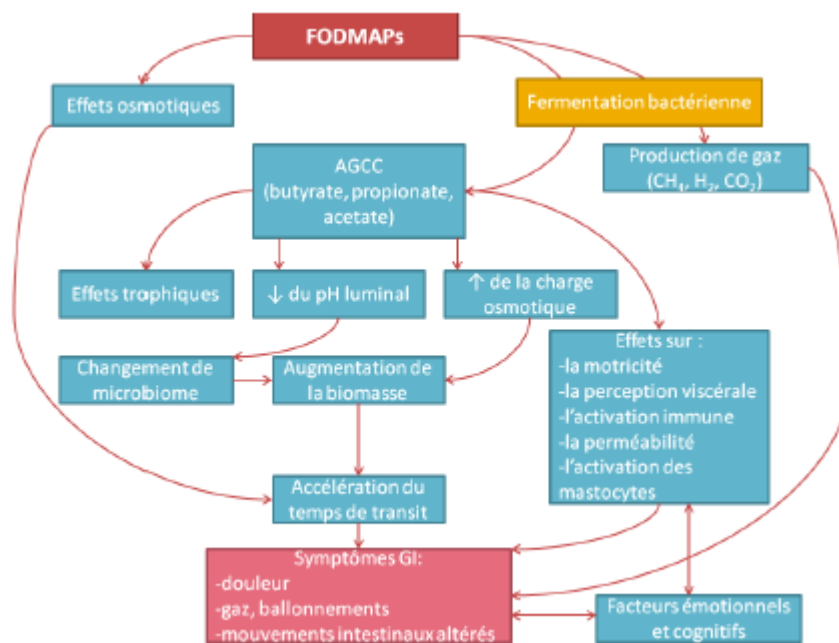


Figure 6 : Impacts de l'ingestion de FODMAPs

Les trois grandes conséquences de ce régime affectent différents facteurs impliqués dans le SII. Une répercussion positive de ce régime serait son impact sur la composante inflammatoire du SII, celui-ci permettant de réduire la quantité d'interleukines 6 et 8 pro-inflammatoires (61). Cependant, et ce de manière contradictoire, un régime éliminant les FODMAPs pourrait être un facteur à la réduction de l'abondance bactérienne intestinale, particulièrement en Bifidobactéries. Or, comme nous l'avons vu précédemment, des taux plus faibles en Bifidobactéries sont associés à une altération de la fonction barrière du microbiote. Néanmoins, cet effet sur le microbiote n'est pas certain sur le long terme (61). D'autre part, on noterait une diminution des AGCC (60), ce qui d'un côté serait bénéfique car ils peuvent être décrits comme provocateurs d'un effet moteur stimulant colique mais d'un autre côté, ils seraient impliqués dans le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale...

De plus, de nombreuses interrogations sont légitimes concernant les tenants et les aboutissants de ce régime. Par exemple, un patient suivant un régime excluant les FODMAPs pourrait souffrir de carences nutritionnelles. Les aliments contenant des FODMAPs sont très nombreux et largement présents dans notre alimentation quotidienne, notamment via les édulcorants (polyols) retrouvés abondamment dans les aliments industriels (bonbons, chocolat, biscuits...). Alors comment faire pour aider les patients à sélectionner les aliments les plus pauvres en FODMAPs ?

Les patients souhaitant adopter un régime pauvre en FODMAPs vont devoir s'intéresser à l'alimentation en général afin de connaître les grandes « familles » d'aliments riches et pauvres en FODMAPs mais ils devront également veiller à lire attentivement les étiquettes des produits industriels pour traquer la présence de potentiels FODMAPs.

Pour cela, les patients pourront se référer à des tableaux disponibles sur Internet leur permettant d'une part d'avoir connaissance des catégories d'aliments pouvant en contenir et d'autre part d'acquérir des informations globales pour orienter leurs choix alimentaires.

Cependant, le nombre d'aliments contenant des FODMAPs étant élevé, le risque principal réside dans le fait que les patients peuvent entamer une diète trop restrictive entraînant d'importantes carences en micro-nutriments tels que le fer, calcium, zinc...(60) Par conséquent, il semblerait approprié de faire encadrer un régime pauvre en FODMAPs par un(e) diététicien(ne) ou un(e) nutritionniste expérimenté(e). Outre le fait d'éviter les carences nutritionnelles, le soutien d'un professionnel pour guider la diète et répondre aux potentielles questions du patient paraît être un véritable atout à considérer afin d'optimiser les bienfaits potentiels du régime.

Malgré le grand nombre d'aliments déconseillés, il existe souvent des alternatives permettant aux patients de se nourrir en quantité suffisante et de ne pas avoir de carences en macro ou micro-nutriments. Il est certain que les habitudes alimentaires s'en trouvent changées et que la notion de plaisir liée à l'alimentation doit être conservée pour assurer la pérennité du régime.

Ici encore, l'aide d'un professionnel qualifié peut être essentielle afin d'aider le patient à structurer et organiser ses repas afin de garder une alimentation variée et d'avoir les clés pour savoir adapter son alimentation lorsque l'on mange à l'extérieur de chez soi (chez des amis, au restaurant...).

#### Concrètement, comment se déroule le régime pauvre en FODMAPs ?

Ce régime se déroule en 3 phases (62). La première consiste, durant maximum 6 semaines, à réduire au maximum l'ingestion de FODMAPs (le but serait même d'atteindre une élimination complète des FODMAPs). La deuxième vise à réintroduire progressivement les FODMAPs, un seul à la fois dans le but d'évaluer la tolérance à chaque étape. Lors de cette phase, il convient alors de tester quels aliments sont bien tolérés et quels aliments ne le sont pas (63) et il faudra pour cela rester attentif à son alimentation et l'idéal serait même de tenir un journal retranscrivant les aliments consommés, leur tolérance, le niveau de douleur, la qualité du transit intestinal... La troisième phase correspond à l'adoption d'un régime entièrement personnalisé, basé sur les sucres tolérés et l'intervention d'un professionnel peut alors être utile pour diversifier ses repas. Chaque individu est différent et ne tolérera pas les mêmes types de sucres ni aux mêmes quantités et c'est pourquoi les patients ne doivent pas se calquer sur une diète créée pour tous. Bien évidemment, si aucun bénéfice n'apparaît durant la phase d'élimination des FODMAPs, il n'est pas pertinent de continuer le régime.

Par ailleurs, la difficulté réside dans l'observance à long terme de ce régime, bouleversant les habitudes alimentaires du patient (notamment si le patient a réussi à identifier un ou plusieurs aliments comme étant délétère).

Cependant, il est nécessaire de garder à l'esprit que ce régime ne soulage pas tous les patients, même si le régime sans FODMAPs semble procurer un soulagement durable chez près de 70% d'entre eux (60). Néanmoins, son efficacité est démontrée en comparaison à une alimentation standard mais n'est pas toujours évaluée face à des conseils diététiques comme ceux prodigués par le British National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (60). Certaines études tendent à dire que le régime sans FODMAPs n'a pas montré de supériorité par rapport aux recommandations classiques données aux patients avec SII (60), alors que d'autres études démontrent la supériorité du régime pauvre en FODMAPs (64). Enfin, la réponse à ce régime serait influencée par le microbiote intestinal de chaque patient et, par exemple, une meilleure réponse serait obtenue chez des patients possédant une plus faible diversité bactérienne (19).

Cependant, si un patient suit un régime appauvri en FODMAPs, le pharmacien d'officine devra être vigilant quant à la demande d'automédication de la part de ce patient afin de s'assurer que le produit conseillé ne contient que très peu voire pas de FODMAPs.

Pour conclure sur l'aspect nutritionnel dans le SII, il n'est pas simple pour tous les patients de réaliser un régime comportant un nombre important d'évictions alimentaires. Si ces derniers ne sont pas accompagnés par un professionnel type diététicien ou nutritionniste pour guider leurs choix alimentaires, ils peuvent passer beaucoup de temps à identifier quel(s) aliment(s) leur(s) est/sont nuisible(s). Le risque principal est qu'ils finissent, par crainte de ressentir à nouveau les symptômes, par bannir un très grand nombre d'aliments de leur alimentation quotidienne. Par conséquent, ils se privent d'aliments qui leur procuraient autrefois du plaisir et peuvent ainsi se retrouver frustrés à l'idée de ne pas pouvoir manger des aliments qu'ils appréciaient.

### 3) Traitements médicamenteux de première intention

Aujourd'hui, les traitements médicamenteux de première intention dans le SII restent des traitements symptomatiques avec l'utilisation de laxatifs ou d'antidiarrhéiques selon le trouble du transit dominant et des traitements visant à réduire les troubles moteurs en ayant recours aux antispasmodiques.

#### 3.1) Les antispasmodiques

Effectivement, les prescripteurs ont souvent recours aux antispasmodiques chez les patients se plaignant de douleurs abdominales, notamment post-prandiales. Parmi les molécules prescrites, nous pouvons retrouver des antispasmodiques musculotropes comme la trimébutine (retrouvée dans la spécialité Débridat®), la mébévérine (Duspatalin®) ou bien encore le bromure de pinavérium (Dicetel®). Leur efficacité fut l'objet de nombreuses méta-analyses au cours des années (33).

Même si d'anciennes études démontraient une efficacité supérieure de ces molécules face à celle du placebo (65), une méta-analyse plus récente n'a pas retrouvé les mêmes résultats (66). En effet, les études menées auparavant semblent avoir souffert d'importantes faiblesses méthodologiques avec, entre autres, des défauts recensés quant à la sélection des patients, du choix des critères de jugement, un important nombre de perdus de vue etc (33)... Les études les plus récentes tendent à montrer la non-supériorité de ces antispasmodiques par rapport à un placebo. Néanmoins, leur rôle dans la réduction de la motricité colique est reconnu mais tout comme l'absence d'effet bénéfique sur les troubles du transit.

L'utilisation de phloroglucinol (présent au sein de la spécialité Spasfon®) semble offrir un soulagement des douleurs abdominales paroxystiques grâce à son action rapide. Sa réévaluation en 2007 (53) a permis de conclure quant à sa supériorité face au placebo. Par conséquent, le recours au phloroglucinol à la demande pour traiter ce type de douleurs paraît être une option à considérer (55).

Concernant l'association citrate d'alvérine et siméticone tous deux faisant partie de la spécialité Météospasmyl®, les études les plus anciennes (datant de 1996) font état de résultats non significativement différents entre l'utilisation de Météospasmyl® et d'un autre antispasmodique tel que la trimébutine ou la mébévérine (33). La réévaluation de l'association citrate d'alvérine et siméticone en 2009 a permis de démontrer une meilleure efficacité de cette association face au placebo (53). Le citrate d'alvérine va exercer son action en réduisant les contractions grêliques et en possédant une action antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> (33). Grâce à cette dernière action, le citrate d'alvérine va pouvoir exercer un mécanisme anti-nociceptif viscéral.

D'autre part, la siméticone est une substance permettant de modifier la tension superficielle des bulles de gaz présentes dans l'intestin, provoquant ainsi leur fusion, d'où son utilisation dans le traitement du météorisme.

### 3.2) Les laxatifs

Pour les patients atteints de SII-C ou SII-M, les traitements utilisés seront les mêmes que ceux prescrits classiquement dans la constipation. Les laxatifs sélectionnés de manière préférentielle seront les laxatifs osmotiques permettant d'une part de ramollir les selles grâce à l'appel d'eau qu'ils engendrent et d'autre part d'augmenter le volume des selles vu qu'ils ne sont pas absorbés. Ils agissent en 24 à 48h après leur prise. Parmi eux, seront retrouvés le lactulose (Duphalac®), le lactitol (Importal®) et les macrogols (Forlax®, Movicol®, Transipeg®).

Les laxatifs de lest peuvent également être utilisés et agissent également en augmentant le volume des selles à cause de leur non-absorption et provoqueront un effet laxatif 48h après leur prise.



La gomme de sterculia (Normafibe®), le psyllium (Psylia®, Transilane®) et l'ispaghul (Spagulax®) pourront donc être des options. Cependant, ce type de laxatifs peut parfois provoquer des ballonnements et donc aggraver les symptômes des patients avec SII.

Les laxatifs lubrifiants, composés de vaseline et/ou paraffine liquide (Lansoyl®...) et contenant parfois du lactulose en plus (Melaxose®, Transulose®) sont déconseillés en cas d'utilisation de longue durée car ils réduiraient l'absorption des vitamines liposolubles (vitamines A,D,E,K).

Une autre catégorie de laxatifs dont l'utilisation est à proscrire est celle des laxatifs stimulants. Ils sont considérés comme néfastes à cause de leur mécanisme d'action visant à augmenter la motricité de l'intestin et seront donc à utiliser avec parcimonie sur une courte période (pas plus de 8 à 10 jours). D'autre part, ils ne sont pas dénués d'effets indésirables vu qu'ils peuvent être responsables de douleurs abdominales, de diarrhées voire même de dépendance.

Une dernière catégorie est celle des laxatifs par voie rectale. Leur présence au niveau du rectum va entraîner la contraction de celui-ci et l'élimination des selles. Ce type de laxatifs n'est à utiliser que ponctuellement car une utilisation prolongée peut perturber le réflexe de contraction naturelle du rectum.

### 3.3) Les antidiarrhéiques

Concernant la diarrhée, les options semblent plus limitées avec l'utilisation majoritaire de l'opéramide. Cet opiacé synthétique possède une activité antisécrétoire à l'origine d'une augmentation de la consistance des selles (67) et va également permettre de diminuer le péristaltisme intestinal provoquant ainsi un allongement du temps de transit colique.

Son efficacité dans ce domaine semble bien réelle mais il n'aurait aucun impact positif sur les douleurs abdominales et il pourrait même être responsable de l'aggravation des douleurs, notamment nocturnes (66). D'autre part, sa grande capacité à inhiber le transit colique pourrait s'avérer délétère chez les patients présentant des formes SII-M car ces patients sont avant tout des malades constipés.

Les traitements décrits ci-dessus constituent donc les premières options proposées aux patients. Cependant, bien d'autres traitements peuvent être pertinents et les patients sont souvent prêts à essayer diverses options pharmacologiques pour tenter de mettre fin à leurs symptômes.

#### 4) Traitements médicamenteux de deuxième intention

##### 4.1) La diosmectite

L'utilisation de diosmectite (Smecta®), silicate double d'aluminium et de calcium, est moins évoquée mais serait néanmoins efficace en améliorant la consistance des selles et en réduisant leur fréquence (67), tout en renforçant l'effet barrière de la muqueuse digestive grâce à son important pouvoir couvrant. De plus, celle-ci est connue pour sa capacité à absorber les toxines, virus et bactéries mais son inconvénient réside donc dans le risque de diminuer l'absorption de médicaments pris de manière concomitante. En sa qualité d'antidiarrhéique, son efficacité est reconnue dans le sous-groupe SII-D et aurait également un impact sur la composante douloureuse du SII (68).

##### 4.2) La montmorillonite beidellitique

La montmorillonite beidellitique, aussi commercialisée sous le nom de Bedelix®, est une argile naturelle qui, une fois ingérée, tapisse la muqueuse digestive mais est dépourvue d'effet sur le transit intestinal. Par conséquent, elle a démontré son intérêt dans le soulagement des douleurs abdominales et dans l'amélioration du confort digestif dans le sous-groupe SII-C mais pas dans les sous-groupes SII-D et SII-M (33).

##### 4.3) La colestyramine

Une autre option parfois décrite est celle de l'utilisation de la colestyramine. En effet, cette résine basique échangeuse d'ions est capable de séquestrer les acides biliaires afin d'entraîner leur élimination dans les selles. Par conséquent, elle permettrait de réduire le nombre de selles et d'améliorer leur consistance (55). La prescription de colestyramine (Questran®) peut constituer une piste intéressante en cas de diarrhée due aux acides biliaires (67).

##### 4.4) Huile essentielle de menthe poivrée

Le recours à la menthe poivrée et plus particulièrement à son huile essentielle trouverait sa place en tant qu'antispasmodique. Son action antispasmodique s'exercerait en bloquant l'influx de calcium au sein des cellules musculaires lisses intestinales (58,69) et une action du menthol et du 1,8 cinéole présents au sein de l'huile essentielle de menthe poivrée (*Mentha x piperita* L.) serait aussi à l'origine d'un effet relaxant sur les cellules musculaires lisses trachéales. L'existence d'une spécialité contenant de l'huile essentielle de menthe poivrée faisait défaut aux patients souhaitant explorer cette option thérapeutique, ceux-ci devant se contenter d'infuser des feuilles de menthe poivrée.

Depuis fin 2018, la spécialité Colpermin® a permis de répondre à la demande du public en offrant la possibilité de consommer une spécialité contenant une dose précise en menthe poivrée afin d'éviter une potentielle toxicité. Une méta-analyse publiée en 2019 a permis de conclure à l'efficacité de l'huile essentielle de menthe poivrée dans le soulagement des symptômes globaux du SII (70). De la même façon, Colpermin® a prouvé sa capacité à diminuer les douleurs abdominales et à améliorer la qualité de vie (71). Cette spécialité est adaptée aux enfants âgés de 8 ans et plus ce qui peut être bénéfique pour cette tranche de la population parfois privée de certains médicaments, notamment antispasmodiques (Meteospamyl®) en raison de leur âge. Une réduction des symptômes semble également observée chez les enfants et adolescents grâce à Colpermin® (72).

Pour rappel, la vigilance s'impose quant à la présence de diverses molécules au sein de l'huile essentielle de menthe poivrée, telle que le menthol et la menthone aux propriétés neurotoxiques pouvant entraîner spasmes laryngés voire arrêt respiratoire chez les jeunes enfants. Par conséquent, il ne faut en aucun cas avoir recours à l'huile essentielle de menthe poivrée chez les enfants âgés de moins de 8 ans. De la même manière, les huiles essentielles sont proscrites chez les personnes asthmatiques et/ou épileptiques et chez les femmes enceintes.

Les effets indésirables liés à la prise d'huile essentielle de menthe poivrée sont relativement faibles si sa consommation respecte les indications et une posologie adaptée. Une bonne tolérance globale ressort de la plupart des études même si sont parfois décrites des brûlures épigastriques et éructations (72). Une possible interférence existerait avec les cytochromes et particulièrement avec l'isoenzyme 3A4 exposant au risque d'interactions avec d'autres médicaments mais des études complémentaires seront nécessaires pour approfondir cet aspect.

#### 4.5) Les anti-dépresseurs

La SNFGE préconise la prescription d'antidépresseurs en tant que traitement médicamenteux de deuxième intention (3). Dans ce cas, les antidépresseurs ne seraient pas prescrits uniquement pour prendre en charge une dépression co-existante, bien qu'ils soient utiles si tel est le cas, mais bien pour traiter le SII en lui-même.

Comme vu précédemment, l'hypersensibilité viscérale est potentiellement présente chez plus de la moitié des patients atteints de SII, visant à considérer les douleurs liées au SII comme des douleurs neuropathiques justifiant ainsi la prescription d'antidépresseurs, hors AMM.

La classe la plus étudiée est celle des antidépresseurs tricycliques (ou imipraminiques), les plus anciens antidépresseurs du marché. Leur efficacité a surtout été démontrée grâce à leur capacité à soulager les douleurs abdominales mais le mécanisme impliqué demeure incompris (effet sur les nerfs périphériques et/ou action centrale) (33).

Néanmoins, cet effet positif sur les douleurs abdominales a été observé pour de faibles doses d'imipraminiques, inférieures à celles données dans le cadre de la dépression.

Afin de tirer des bénéfices de ce traitement, le patient doit être observant envers celui-ci. Pour cela, il est important d'expliquer l'intérêt d'un antidépresseur au patient et il convient de lui exposer les étapes chronologiques nécessaires avant d'obtenir des résultats cliniques. En effet, une augmentation de posologie s'effectuera jusqu'à atteindre la dose efficace, généralement en quelques jours. Le patient devrait observer des effets positifs sur ses douleurs au bout de deux semaines voire au bout d'un mois ou plus (53). Un essai sur un à trois mois s'avère nécessaire afin de conclure si le traitement est efficace ou non. D'après certaines sources, tous les patients atteints de SII, quel que soit le sous-groupe (53), peuvent bénéficier de ce traitement alors que d'autres préconisent son utilisation chez le sous-groupe SII-D avec douleurs abdominales modérées à sévères (55). Nous ne noterons que quelques effets indésirables mineurs liés à la consommation d'antidépresseurs tricycliques au vu des faibles doses utilisées. Néanmoins, une vigilance s'impose quant aux potentiels effets atropiniques (mydriase/troubles de l'accommodation, bradycardie...) qui pourraient interférer avec une pathologie concomitante.

Autre classe pouvant être pertinente dans la prise en charge des patients, il s'agit des inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS). Cette option peut s'avérer intéressante, notamment vis-à-vis des effets indésirables qui sont moins fréquents avec cette classe d'antidépresseurs. D'autre part, la pertinence des IRS peut se comprendre à travers l'action modulatrice de la sérotonine sur le tube digestif (53) mais également dans le fait que les IRS sont également prescrits dans le cadre d'états de stress post-traumatiques et d'anxiété généralisée, éléments fréquemment retrouvés chez les patients avec SII. Parmi les IRS testés, on retrouve la paroxétine, la fluoxétine ou bien encore le citalopram, et l'utilisation de chacune de ces molécules n'a pas abouti à des résultats très convaincants.

Ayant été utilisées à des doses thérapeutiques pour traiter la dépression, ces molécules ont été efficaces en améliorant les troubles thymiques (55), ce qui a largement contribué à augmenter le confort des patients.

Par conséquent, les IRS n'ont pas su démontrer d'effet positif sur la douleur et leur effet se limiterait donc à agir sur l'humeur des patients. Seule la duloxétine aurait démontré des effets positifs sur les symptômes (55). A ce jour, la place des IRS dans la stratégie thérapeutique reste à démontrer plus clairement.

#### 4.6) Les antiépileptiques

Une autre piste potentielle est d'avoir recours aux antiépileptiques et plus particulièrement à la prégabaline. La prégabaline est un analogue du GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC, mais est surtout capable de se lier à une sous-unité auxiliaire des canaux calciques voltage-dépendant (55) et permettrait ainsi d'inhiber la libération de neuromédiateurs excitateurs (comme le glutamate, la noradrénaline, la substance P et le CGRP) au niveau neuronal. Son utilisation dans le SII aurait pour visée de réduire l'hypersensibilité viscérale, notamment en augmentant les seuils sensoriels de distension rectale (73). Le recours à la prégabaline permettrait donc de réduire la douleur chez les patients (58,73). Néanmoins, la dose finale utilisée au cours de l'étude est de 600mg/jour soit la posologie maximale en prégabaline. Bien évidemment, cette dose doit être atteinte de manière progressive, sur plusieurs jours voire semaines, afin de limiter l'apparition d'effets indésirables.

Cette option semble donc être encourageante et c'est sans doute pour cela que la prégabaline est citée parmi les traitements médicamenteux de deuxième intention d'après les conseils de pratique émis par la SNFGE (3).

#### 4.7) Les anti-inflammatoires

Compte-tenu de la possible présence d'un état inflammatoire de bas grade au cours du SII, l'utilisation de molécules anti-inflammatoires semblait légitime. Cependant, aucun anti-inflammatoire n'est apparu pertinent dans le traitement du SII. Une étude cherchant à évaluer l'efficacité de la prednisolone dans le cadre d'un SII-PI n'a pas su démontrer une amélioration des symptômes, que ce soit sur le plan de la douleur, de la diarrhée ou de la fréquence des selles (74). Une autre étude, testant cette- fois-ci la mésalazine, un anti-inflammatoire intestinal, a abouti aux mêmes conclusions car même si la mésalazine a permis de réduire l'infiltration de mastocytes et a amélioré le bien-être général des patients, elle n'a pas eu d'effet significatif sur les douleurs abdominales et les ballonnements (75). Une autre étude a mentionné le recours aux 5-aminosalicylés dont fait partie la mésalazine, mais les résultats obtenus étaient trop fragiles pour donner lieu à des recommandations dans le cadre du SII (76). Par conséquent, d'autres études semblent nécessaires pour consolider cette option.

#### 4.8) Agonistes et antagonistes sérotoninergiques

Comme nous l'avons décrit précédemment, la sérotonine possède une place importante dans la physiopathologie du SII. Par conséquent, des traitements ayant pour cible ce neurotransmetteur paraissent être théoriquement pertinents. La sérotonine possède 4 grands types de récepteurs, nommés 5HT1, 5HT2, 5HT3 et 5HT4 mais ceux présentant un intérêt dans le SII semblent être les récepteurs 5HT3 et 5HT4.

En effet, ces deux types de récepteurs permettent de moduler le transit intestinal et joueraient un rôle dans la transmission d'un message sensitif, la sérotonine étant connue pour sa place dans les phénomènes de sensibilité intestinale.

A partir de ces éléments, des antagonistes aux récepteurs 5HT3 et des agonistes aux récepteurs 5HT4 permettraient de contrôler les symptômes du SII (33).

#### 4.8.1) Antagonistes des récepteurs 5HT3

L'emploi d'antagonistes aux récepteurs 5HT3 permet d'obtenir un ralentissement du transit intestinal et ces molécules auraient donc un intérêt tout particulier dans le traitement du SII avec diarrhée. L'alosétron est la première molécule antagoniste 5HT3 à avoir été étudiée chez des patients souffrant de SII. Des résultats plutôt prometteurs furent observés lors des études cherchant à évaluer l'efficacité de cette molécule, l'alosétron diminuant la fréquence des selles et améliorant leur consistance à des doses de 1 à 4mg par jour et réduisant significativement la douleur abdominale à la dose de 4mg par jour (77). Etonnamment, ces bénéfices ne furent répertoriés que chez les femmes atteintes de SII-D et non chez les hommes. Ce phénomène n'a pas été clairement expliqué mais l'hypothèse consisterait en une différence de métabolisme de la sérotonine entre les hommes et les femmes.

Ces résultats encourageants chez le genre féminin permirent à l'alosétron d'obtenir son AMM aux Etats-Unis en l'an 2000 (58,77) (traitement des femmes atteintes du SII à prédominance diarrhéique sévère qui présentent des symptômes chroniques du SII). Malgré l'option thérapeutique intéressante que représentait l'alosétron, il fut retiré du marché à la fin de l'année 2000 en raison du recensement de nombreux cas de colites ischémiques et de constipation sévère (77). Néanmoins, la FDA a permis le retour sur le marché de l'alosétron, contenu dans la spécialité Lotronex®, en 2002 mais avec des exigences restrictives quant à la prescription et à la délivrance de ce traitement. En janvier 2016, la réduction des exigences restrictives envers le Lotronex® et ses génériques fut prononcée (78). Néanmoins, ce traitement n'est toujours pas disponible en France.

Une autre molécule a été développée, le cilansétron, ayant fait preuve de son efficacité, à la fois chez les femmes et chez les hommes (79). Cependant, cette molécule n'a pas vu le jour en tant que spécialité médicamenteuse, celle-ci n'ayant pas été approuvée par la FDA.

Le recours à des antagonistes 5HT3 plus récents comme l'ondansétron pourrait alors s'envisager. Son utilisation est courante dans le cadre de la prise en charge des nausées et vomissements postopératoires ou induits par la chimiothérapie/radiothérapie et serait également pertinente dans le SII avec composante diarrhéique en améliorant la consistance des selles et en réduisant leur fréquence (67). Cependant, aucun effet bénéfique sur la douleur n'a été décrit (80).

Le ramosétron offre les mêmes effets bénéfiques mais présenterait moins d'effets indésirables en comparaison avec les autres molécules de la classe médicamenteuse (67). Cette molécule n'est actuellement pas disponible en France.

L'ondansétron et le ramosétron sont cités par la WGO comme traitement de 2<sup>ème</sup> ligne dans le SII (81).

Le recours aux antagonistes des récepteurs 5HT3 ne fait actuellement pas partie des recommandations en vigueur de la SNFGE.

#### 4.8.2) Agonistes des récepteurs 5HT4

L'emploi d'agonistes 5HT4 était destiné aux patients SII-C grâce à leur action stimulante sur le péristaltisme intestinal. Le cisapride, molécule agoniste partiel des récepteurs 5-HT4, va stimuler la sécrétion d'acétylcholine, permettant ainsi d'augmenter la motricité gastro-intestinale (77). Son effet prokinétique pouvait paraître pertinent dans le cadre de la prise en charge de la constipation liée au SII-C mais des effets indésirables cardiaques (allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme ou troubles du rythme ventriculaire) (33) ont largement restreint l'utilisation de cette molécule. A ce jour, elle n'est utilisée que dans de rares indications et ne représente pas un traitement de première intention (82). D'autre part, des études auraient prouvé son inefficacité dans le traitement du SII-C (77).

Le prucalopride, agoniste sélectif des récepteurs 5HT4 représentait également une piste intéressante grâce à sa faculté à accélérer le transit colique. Avant sa commercialisation, de bons espoirs avaient été placés dans son utilisation pour traiter la constipation du SII. Cependant, son utilisation n'est recommandée que chez les femmes en cas d'échec des laxatifs et le prucalopride fut épinglé par la revue Prescrire, qui soulignait son « effet modeste » en ne soulageant qu'un patient sur six et ses potentiels effets indésirables (cardiaques au même titre que le cisapride ainsi que dépression et idées suicidaires) paraissent remettre en question la balance bénéfice/risque de ce traitement dans la prise en charge de la constipation (83).

Dernière molécule faisant partie des agonistes des récepteurs 5HT4, le tegaserod, offrit également des résultats prometteurs dans le traitement du SII avec prédominance de constipation (84). Les médicaments à base de tegaserod, commercialisés sous le nom de Zelnorm® et Zelmac® en 2002 (aux Etats-Unis, en Suisse...) bénéficiaient de l'indication du traitement du SII. Cependant, la FDA décida de stopper la mise sur le marché de ce traitement en 2007 en raison de l'apparition d'effets indésirables cardiaques (infarctus du myocarde...).

L'utilisation d'agonistes aux récepteurs 5HT4 paraissait grandement prometteuse et leurs propriétés se sont avérées utiles dans le traitement du SII-C mais les effets indésirables, notamment cardiaques, représentent un frein trop important à leur utilisation en routine.

#### 4.9) Molécules diverses

Certaines molécules de divers classes thérapeutiques ont fait l'objet d'études afin d'analyser leur pertinence dans le traitement du SII.

##### 4.9.1) Octréotide

Cela a été le cas pour l'octréotide, molécule de synthèse analogue à la somatostatine. L'effet reconnu de l'octréotide est d'inhiber la motricité gastro-intestinale et une étude a d'ailleurs observé l'amélioration de la consistance des selles des patients avec SII grâce à son utilisation (85). Cependant, l'octréotide n'a apporté aucune plus-value dans le soulagement de la douleur et dans la fréquence d'évacuation des selles. L'effet antalgique viscéral parfois décrit serait peut-être davantage un effet « anti-hyperalgésique », notamment en augmentant le seuil d'inconfort uniquement chez les patients atteints de SII et pas chez le groupe témoin (86). D'autre part, le risque de développer une lithiase vésiculaire lors de traitements de longue durée par octréotide et le fait que le traitement s'administre sous forme d'une injection sous-cutanée paraissent encore plus limiter le recours à cette molécule dans le SII (77).

##### 4.9.2) Mélatonine

La mélatonine a également été la cible d'études afin d'envisager son utilisation dans le SII. En tant « qu'hormone du sommeil », le rôle de la mélatonine est largement décrit dans les troubles du sommeil, dont souffrent 25 à 50% des patients atteints de SII (55), mais la mélatonine est également impliquée dans la régulation de la motilité intestinale. Des résultats encourageants ont été obtenus dans une étude datant de 2005 où l'administration d'une dose de 3mg de mélatonine durant deux semaines a permis l'amélioration des douleurs abdominales et la réduction de la sensibilité à la douleur rectale et ce par un mécanisme, *a priori*, indépendant de celui mis en jeu dans la correction des troubles du sommeil (87).

La dose de 3mg utilisée lors de l'étude est plus élevée que celle retrouvée couramment dans les compléments alimentaires vendus en France, la quantité de mélatonine ne devant pas atteindre les 2mg. Même si la mélatonine est une hormone intrinsèque à notre organisme, sa prise de manière exogène peut entraîner des effets indésirables avec, par exemple, la survenue de céphalées, vertiges, somnolence mais également de nausées et/ou vomissements. De plus, l'ANSES décrit même une réactivation de la phase active de pathologies telles que la maladie de Crohn ou la RCH, liée à la prise de mélatonine (88).



Dans les deux cas, 24 à 48h après l'arrêt du traitement par mélatonine, une rémission complète des symptômes a été observée. Le recours à la mélatonine dans le SII ne figure pas dans les recommandations de la SNFGE à ce jour.

#### 4.9.3) Linacotide

Le linacotide est un agoniste aux récepteurs de la guanylate cyclase de type C offrant une énième option au traitement du SII. Cependant, cette molécule paraît très prometteuse grâce à son mécanisme d'action qui consiste en sa liaison sur les récepteurs de la guanylate cyclase situés à la surface des cellules épithéliales intestinales permettant d'engendrer la sécrétion d'eau, de chlore et de bicarbonates expliquant ainsi son effet stimulant sur le transit colique. D'autre part, l'activation de ces récepteurs permet d'augmenter les concentrations en GMPc, molécule abaissant l'activité des récepteurs sensoriels impliqués dans la douleur, et par conséquent, le linacotide exercerait également un effet anti-nociceptif (55).

Commercialisé sous le nom de Constella®, le linacotide est indiqué dans le traitement symptomatique du SII modéré à sévère avec constipation, aussi bien chez les hommes que les femmes. Constella® a été approuvé par la Commission Européenne rendant disponible le médicament en Allemagne, au Royaume-Uni et dans les pays nordiques. Le linacotide est également présent aux Etats-Unis sous le nom commercial de Linzess®. La question de son absence en France peut légitimement se poser : le linacotide ne présente pas d'effets indésirables majeurs à ce jour, l'effet le plus répertorié étant la survenue de diarrhées, et il semble avoir démontré son efficacité dans diverses études (55).

L'accès à ce médicament en France est revendiqué par les patients de l'APSSII au sein d'une lettre adressée à une députée européenne, mettant en évidence que le fait de se procurer ce médicament est réservé aux patients les plus aisés sur le plan financier, lesquels peuvent se permettre de se déplacer à l'étranger pour récupérer le précieux traitement. Son arrivée en France pourrait donc constituer une option thérapeutique intéressante.

#### 4.9.4) Eluxadoline

L'eluxadoline est une molécule dotée d'une fonction agoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$  et  $\kappa$  et antagoniste des récepteurs opioïdes  $\delta$  (17). De par ces propriétés, elle est capable de diminuer les contractions intestinales permettant ainsi aux aliments de rester plus longtemps dans l'intestin d'où une absorption de liquide accrue.

L'emploi d'eluxadoline a fait l'objet d'études permettant de mettre en évidence son efficacité dans le soulagement des douleurs abdominales mais a surtout su démontrer son utilité en réduisant la fréquence des selles et le caractère urgent mais tout en améliorant leur consistance (89).

L'eluxadoline a été approuvée par l'EMA pour son utilisation dans le traitement du SII-D, notamment grâce à sa balance bénéfices/risques jugée favorable, malgré la survenue d'effets indésirables parfois graves tels que l'apparition de pancréatite aiguë (17). En tenant compte de l'ensemble de ces éléments, l'EMA a tranché en faveur de l'eluxadoline afin de couvrir « un besoin non satisfait » dans le SII-D. La revue Prescrire a également émis un avis sur le sujet en jugeant l'eluxadoline « trop peu efficace », le risque de pancréatite et de dysfonctionnement du sphincter d'Oddi détériorant, selon eux, la balance bénéfices/risques (90).

Néanmoins, la volonté des patients atteints de SII-D à avoir accès à cette molécule a été revendiquée au sein de la même lettre évoquant le désir de voir arriver en France le linaclotide.

#### 4.9.5) Lubiprostone

Une autre molécule présenterait également un intérêt dans le traitement de la constipation liée au SII via son nouveau mécanisme d'action. Il s'agit du lubiprostone, disponible sous le nom d'Amitiza® aux Etats-Unis, un agoniste aux canaux des ions chlorures (7). La consistance des selles et le degré de tension abdominale se sont trouvés significativement améliorés grâce au traitement par lubiprostone (91) mais ce traitement n'est pas encore disponible en France.

#### 4.9.6) Rifaximine

La dysbiose étant un élément clé du SII, il est envisageable d'agir sur les aspects qualitatif et quantitatif du microbiote intestinal en utilisant des antibiotiques. Des antibiotiques tels que la néomycine ou le métronidazole sont parfois cités (1,23), notamment pour traiter une potentielle pullulation bactérienne intestinale documentée. Néanmoins, une antibiothérapie au long cours n'est actuellement pas recommandée.

Un antibiotique en particulier, la rifaximine, fait beaucoup parler de lui dans le traitement du SII avec présence de diarrhées. La rifaximine fait partie de la famille des rifamycines et possède un large spectre antibiotique visant aussi bien bactéries aérobies et anaérobies, gram positif ou négatif. Son absorption intestinale est quasi nulle (moins de 1%) et son utilisation n'engendrerait pas d'effets indésirables majeurs.

Elle agirait notamment en inhibant la translocation bactérienne à travers la paroi épithéliale de l'intestin (67). Des études de grande ampleur (essais TARGET 1,2 et 3) ont été menées afin de déterminer la place de la rifaximine dans le traitement du SII (53),(92). Toutes ces études tendent à montrer une amélioration globale des symptômes du SII (hors SII-C) suite à la prise de rifaximine (Figure 7) (93).

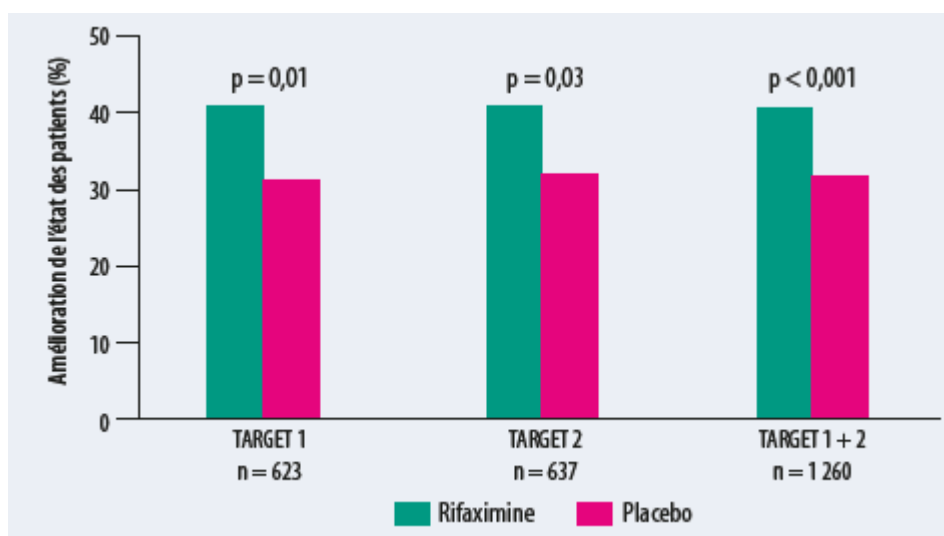


Figure 7 : Amélioration de l'état des patients atteints de SII (hors SII-C) dans les études TARGET 1 et 2

Cependant, cet antibiotique n'est pas disponible en France dans cette indication, la spécialité Tixtar® étant réservée à la prévention des rechutes d'encéphalopathie hépatique. Néanmoins, la rifaximine est utilisée par d'autres pays dans le traitement de la diarrhée du voyageur et on peut retrouver, par exemple, dans les indications de la rifaximine aux Etats-Unis à la fois la prise en charge de la « turista » mais aussi du SII-D. Son emploi peut s'effectuer sous forme de cure pour soulager les symptômes en cas de récurrence mais son efficacité et sa sécurité d'utilisation n'ont pas été évaluées pour une durée de traitement supérieure à 16 semaines (81).

Cependant, l'utilisation de ce traitement antibiotique en France reste controversée avec des arguments pouvant être entendus. Les effets néfastes d'une antibiothérapie sur le microbiote sont largement décrits, d'où la pratique courante d'associer la prise de probiotiques lors de traitement par antibiotique afin de limiter l'impact délétère sur la flore microbienne. D'autre part, les conséquences de la rifaximine sur le microbiote ne sont pas connues du point de vue bactériologique et tout en sachant qu'une dysbiose est présente chez les patients souffrant de SII, il peut paraître peu judicieux d'utiliser des antibiotiques, quels qu'ils soient.

La WGO évoque le recours à la rifaximine en tant que traitement de deuxième intention (81).

#### 4.10) Gelsectan®

Le dispositif médical Gelsectan® est composé de xyloglucane, de protéines de pois et d'extraits de pépins de raisins ainsi que de xylo-oligosaccharides. Il est indiqué chez les patients souffrant de SII-D à hauteur d'une à deux gélules deux fois par jour avant les repas du matin et du soir. Globalement, les composants de Gelsectan® vont permettre de renforcer et de protéger la barrière intestinale, tout en apportant des xylo-oligosaccharides, jouant le rôle de prébiotiques.

Une étude roumaine conduite entre 2017 et 2018, a administré Gelsectan® durant 28 jours à un groupe de patients tandis qu'un autre groupe recevait le placebo puis au bout des 28 jours, les groupes échangeaient de traitement. L'évaluation se poursuivait jusqu'au jour 116.

Cette étude a permis d'observer, d'une part une amélioration des douleurs abdominales et des ballonnements et d'autre part un retour à des selles « normales » pour 87% des patients durant la prise du traitement Gelsectan® (94). Néanmoins, pour les patients ayant été traités par Gelsectan® du jour 1 au jour 28, le pourcentage de patients souffrant de douleurs abdominales et de ballonnements revint aux taux initiaux au jour 116 et 13% des patients présentaient des selles normales au jour 116 contre 3% au jour 1.

Par conséquent, ce traitement semble démontrer son efficacité durant la période de prise mais ses effets bénéfiques s'atténuent au fil du temps jusqu'à quasiment disparaître lors de son arrêt.

Evidemment, cette liste de médicaments est loin d'être exhaustive et de nombreuses autres molécules pourraient présenter un intérêt dans le traitement du SII. A travers cette rapide description des molécules les plus pertinentes à utiliser dans le SII, nous pouvons nous rendre compte qu'il existe plusieurs traitements à essayer en fonction du sous-type de SII dont le patient souffre. D'un point de vue global, la majorité des molécules citées ciblent un ou deux mécanismes physiopathologiques du SII mais ne ciblent en aucun cas l'entièreté des facteurs responsables du SII, ceux-ci n'étant déjà pas complètement appréhendés. L'option la plus raisonnable serait d'associer plusieurs molécules en fonction des symptômes du patient concerné afin d'obtenir une amélioration durable des symptômes.

Une évolution dans la prise en charge des patients pourrait avoir lieu si des molécules prometteuses arrivaient sur le marché français, bien que pour autant, la prise en charge du SII, dans d'autres pays ayant déjà adopté ces molécules, ne s'en trouve pas forcément améliorée.

## 5) Traitements non médicamenteux

La composante psychologique chez les patients étant extrêmement importante, des études ont été menées afin de déterminer la place de la thérapie cognitivo-comportementale (TCC), de l'hypnose intestinale ou encore de la thérapie psychodynamique dans la prise en charge du SII. Des médecines alternatives telles que l'ostéopathie viscérale, l'acupuncture ou la phytothérapie ont également été étudiées pour juger de leur efficacité dans le SII.

Avant de rentrer précisément dans le cadre de véritables thérapies, il est à souligner que la relation patient-médecin est primordiale dans la prise en charge du SII. Cet échange entre patient et médecin a été évalué dans des études analysant la place de l'effet placebo dans le traitement du SII.

Au final, la personnalité du médecin et l'empathie dont il fait preuve envers son patient exerce un effet positif sur celui-ci. Il semblerait qu'informer correctement le patient et établir une communication adéquate avec lui pourraient modeler de façon positive les attentes du patient pour, à terme, corriger son état de santé (52). Cette première étape dans la prise en charge psychologique du patient peut paraître simple mais elle peut être grandement bénéfique chez des patients souvent en manque d'écoute et de compréhension de la part de leurs proches ou d'autres médecins.

#### 5.1) Thérapie cognitivo-comportementale

La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) a été étudiée chez des patients atteints de SII réfractaire, c'est-à-dire souffrant « de symptômes cliniquement significatifs depuis 12 mois ou plus malgré un traitement de première intention » (95), c'est d'ailleurs dans ce cadre que la TCC est recommandée par la NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Le but de la TCC consiste à « remplacer des comportements défaillants par des comportements plus opérationnels, selon les lois du conditionnement » (96). Des « distorsions cognitives » seraient à l'origine des symptômes et il s'agirait donc de les identifier afin que le patient puisse en prendre conscience pour, à terme, les modifier. Pour résumer, la TCC permettrait de désapprendre de mauvais schémas de pensée mais sans pour autant comprendre d'où ils proviennent.

Dans cette étude anglaise de 2019 (95), la TCC a été réalisée par téléphone dans un groupe et par internet dans un autre groupe et des données concernant les patients de chaque groupe ont été récoltées durant 24 mois. A 12 mois, le score de sévérité des symptômes du SII était significativement réduit dans les deux groupes par rapport à un groupe traitement standard. A 24 mois, seul le groupe ayant été traité par TCC au téléphone montrait un abaissement significatif du score de sévérité des symptômes par rapport au groupe traitement standard.

La TCC peut donc constituer un traitement efficace au long cours, notamment quand la présence d'un thérapeute est plus importante (ce qui est d'autant plus le cas dans le groupe TCC au téléphone que dans le groupe TCC avec internet). Cependant, la TCC ne serait pas supérieure aux autres traitements psychologiques (97).

#### 5.2) Thérapie cognitive basée sur la pleine conscience

Une autre option existante est celle de la thérapie cognitive basée sur la pleine conscience, consistant à « centrer son attention sur l'expérience présente, moment après moment » (Marlatt et Kristeller, 1999) ». La pleine conscience pourrait également se définir comme « l'observation sans jugement du flot continu des stimuli externes et internes tels qu'ils surgissent » (Baer, 2003). Cette pratique se rapproche de celle de la méditation et elle peut également fournir des résultats prometteurs.

En effet, 8 semaines d'entraînement à la pleine conscience ont eu un impact positif sur la gravité du SII en améliorant significativement le score de sévérité des symptômes du SII à 3 mois (98). Evidemment, ce délai est court pour affirmer que l'efficacité de la thérapie pleine conscience est durable et, de plus, seules des femmes ont été incluses dans cette étude.

Par conséquent, des études plus longues devront être menées afin de connaître la pérennité de l'efficacité de la pleine conscience et elles devront inclure des patients masculins. L'avantage économique de cette thérapie réside dans le fait qu'elle peut se dérouler en groupe *a contrario* des autres thérapies, très souvent réalisées de manière individuelle.

### 5.3) L'hypnothérapie intestinale

Le recours à l'hypnose peut aussi être envisagé comme traitement du SII et est d'ailleurs cité parmi les conseils de pratique émis par la SNFGE (3). « L'hypnothérapie intestinale » consiste en l'émission de suggestions ou de métaphores visant à améliorer la douleur abdominale et/ou le transit intestinal et permet d'induire l'idée d'une amélioration progressive et durable dans le temps des différents symptômes. Par exemple, des phrases suggestives telles que « vous allez continuer à aller de mieux en mieux » peuvent être utilisées au cours d'une séance d'hypnose. D'autre part, le recours à des métaphores peut être pertinent, par exemple en comparant le débit d'une rivière à celui du tractus gastro-intestinal et le but sera donc de réguler le débit de la rivière (99).

Globalement, les études tendent à montrer une amélioration globale des symptômes intestinaux (99) grâce à l'hypnothérapie dont les mécanismes mis en jeu dans la correction des symptômes ne sont pas complètement élucidés. Cependant, peu de professionnels sont formés à cette pratique et, par conséquent, l'accès à « l'hypnothérapie intestinale » s'en trouve fortement impacté. A ce jour, il est difficile de déterminer la place de l'hypnose dans l'arsenal thérapeutique du SII, soit en tant que thérapie primaire soit en complément des mesures diététiques ou des traitements médicamenteux etc...

### 5.4) La thérapie psychodynamique interpersonnelle

La thérapie psychodynamique interpersonnelle (PIT) est également décrite parmi les thérapies pouvant être utiles dans le SII. Le principe de cette thérapie paraît intéressant car il permet de comprendre les processus inconscients mis en jeu dans le développement du SII du patient concerné, c'est-à-dire de remonter le fil jusqu'au « problème » initial ayant engendré le SII (deuil non résolu, dispute, transition inachevée, isolement social prolongé...). La PIT a été comparée à une « écoute de soutien » offerte par le même thérapeute et la PIT a démontré son efficacité en améliorant les symptômes et la qualité de vie des patients (97) et les études soulignent sa rentabilité.

Les thérapies évoquées ci-dessus sont les plus fréquemment décrites mais d'autres thérapies ou moyens d'agir sur l'aspect psychologique de façon non pharmacologique existent, avec, par exemple, la pratique de techniques de relaxation (sophrologie, yoga...). Ces dernières représentent un champ assez vaste de différentes disciplines et, par exemple, il paraît donc difficile d'obtenir des informations concernant l'efficacité de chaque type de yoga sur les symptômes du SII.

Cependant, le point faible de la majorité des études cherchant à évaluer les bénéfices de ces diverses thérapies réside dans le fait qu'aucune distinction entre les sous-groupes de SII n'a été effectuée ce qui aurait peut-être permis d'identifier un sous-type de SII plus réceptif qu'un autre à ce genre de thérapie.

Au vu des résultats bénéfiques obtenus grâce aux thérapies visant à impacter la composante psychologique des patients, toute personne souffrant de SII et ouverte aux thérapies non pharmacologiques pourrait essayer de pratiquer une des méthodes précédemment décrites. En effet, cette option peut s'avérer intéressante chez des patients anxieux et/ou dépressifs et peut représenter un moyen efficace d'aider les patients ayant déjà essayé plusieurs sortes de traitements et n'ayant pas obtenu de résultats satisfaisants.

#### 5.5) L'éducation thérapeutique

Le SII étant une affection chronique, le recours à l'éducation thérapeutique pourrait s'avérer pertinent afin d'aider les patients à mieux comprendre la pathologie dont ils souffrent afin de la contrôler davantage. Effectivement, le fait qu'un patient atteint de SII manque de connaissances à ce sujet peut être source d'exacerbation de l'anxiété (53). En effet, une étude a révélé les idées fausses que les patients possédaient à l'égard du SII comme par exemple l'idée que le SII pouvait être précurseur de cancer ou bien encore que la coloscopie en permet le diagnostic (100). Il est alors aisément imaginable que certaines fausses informations peuvent engendrer de l'anxiété si le patient n'est pas informé correctement à l'aide de sources fiables.

Des séances d'éducation thérapeutique dispensant une éducation adaptée à chaque patient ou à un groupe de patients permettent d'améliorer le niveau de connaissances des patients sur le SII mais permettent aussi d'améliorer les symptômes et la qualité de vie.

L'avantage des séances en groupe réside dans le partage d'expérience et le soutien que peuvent se témoigner chacun des membres du groupe. De plus, l'éducation thérapeutique en groupe permet de réduire les coûts en comparaison à une éducation individuelle (12). Cependant, il est indispensable de personnaliser l'éducation offerte à chaque patient et de l'adapter à ses besoins, ses idées et ses craintes.

Les points principaux à aborder et étant considérés comme efficaces auprès de la plupart des patients sont (12) :

- Rappeler aux patients que les symptômes qu'ils ressentent sont réels et ne se trouvent pas « dans leur tête » et faire preuve d'empathie à leur égard.
- Déconstruire les fausses idées des patients (par exemple : le SII ne provoque pas l'apparition de cancer)
- Donner des clés au patient pour s'autogérer et lui donner de l'espoir (par exemple en lui exposant la multiplicité des traitements, pharmacologiques ou non)

Cette liste n'est pas exhaustive mais ces simples éléments peuvent réellement aider les patients en quête de réponses. En effet, des résultats encourageants avaient été obtenus dès 2009 lors d'une étude pilote intégrant 12 patients avec une amélioration des connaissances et des symptômes gastro-intestinaux (101).

#### 5.6) L'ostéopathie

Une autre approche consiste en la pratique d'ostéopathie qui est une pratique dont la définition peut différer selon les sources. Selon, l'OMS « l'ostéopathie (également dénommée médecine ostéopathique) repose sur l'utilisation du contact manuel pour le diagnostic et le traitement. Elle prend en compte les relations entre le corps, l'esprit, la raison, la santé et la maladie. Elle place l'accent sur l'intégrité structurelle et fonctionnelle du corps et la tendance intrinsèque de l'organisme à s'auto-guérir ». Cette définition est assez vaste et permet d'englober les différents éléments sur lesquels les techniques ostéopathiques peuvent agir. Le SII étant un syndrome multifactoriel mettant en jeu diverses structures du corps humain, cette discipline pourrait trouver sa place afin de mieux comprendre les dysfonctionnements entraînant les symptômes chez chaque individu et pour les soulager voire les éradiquer par la suite.

L'ostéopathie peut s'exercer grâce à des techniques très diverses et cela peut engendrer des difficultés d'harmonisation des études visant à prouver le rôle bénéfique de l'ostéopathie dans le SII (53), donc il semble important de préciser la technique pratiquée afin d'en démontrer l'intérêt. Plusieurs sources tendent à prouver le rôle bénéfique de l'ostéopathie dans le soulagement global des symptômes et dans l'amélioration de la qualité de vie (53), (102).

L'ostéopathie viscérale est également décrite dans le SII et celle-ci ne vise plus seulement les os, acteurs essentiels dans l'ostéopathie, mais les viscères et fascias. De manière simple, l'ostéopathie viscérale considère que des tensions s'accumulent au sein des viscères pouvant causer d'importantes conséquences. Néanmoins, cette pratique semble controversée par les professionnels, principalement par manque de validation scientifique.



Cependant, cette pratique semble avoir démontré son efficacité en soulageant les douleurs abdominales et en diminuant la sensibilité rectale des patients SII (17,103). La douleur se trouvait encore améliorée un an après l'évaluation initiale des symptômes ce qui est encourageant pour les patients en quête d'une solution durable (103).

#### 5.7) L'acupuncture

Parmi les thérapies alternatives aux traitements médicamenteux, le recours à l'acupuncture a lui aussi été évalué. Malheureusement, l'acupuncture ne semble pas prometteuse dans le SII vu qu'elle n'a pas démontré sa supériorité face à une acupuncture fictive (104). Elle a donc été jugée inefficace par la SNFGE et ne représente donc pas une thérapeutique à utiliser dans le SII (3).

#### 5.8) Phytothérapie

Dans la même catégorie de traitements alternatifs, l'usage de phytothérapie a fait l'objet d'études. Parmi les plantes étudiées, les herbes chinoises sont à déconseiller pour plusieurs raisons. En effet, leur composition exacte est souvent inconnue (53), tout comme leur pureté et leur consommation peut entraîner une toxicité sur le plan hépatique. De plus, leur efficacité ne semble pas établie (105). *Hypericum perforatum*, plus connue sous le nom de millepertuis, est traditionnellement utilisée dans la dépression légère à modérée et a été évaluée chez les patients SII dans une étude contrôlée, randomisée en double-aveugle. De façon surprenante, il a été conclu que le millepertuis était un traitement moins efficace que le placebo (106). Par conséquent, il semblerait qu'orienter les patients vers l'acupuncture ou la phytothérapie ne soit pas envisageable au vu des éléments scientifiques actuels.

### **IV) Probiotiques**

Après avoir décrit les traitements les plus fréquemment cités dans le cadre du SII, pharmacologiques ou non, il est temps de s'intéresser aux probiotiques. Au vu de l'implication certaine du microbiote dans la physiopathologie du SII, il semble logique et pertinent de se tourner vers l'utilisation de souches microbiennes capables de modifier transitoirement la composition du microbiote. Ces souches probiotiques sont généralement vendues en pharmacie en tant que compléments alimentaires contenant une ou plusieurs souches microbiennes (bactéries, levures) avec ou sans prébiotiques associés. Il existe une pléthore de marques proposant à la vente des probiotiques, toutes revendiquant le fait d'être de meilleure qualité que les concurrents. Au fil des années, les catégories de probiotiques se sont démultipliées et ne visent plus seulement le microbiote intestinal et les formes pharmaceutiques ne se limitent plus à des comprimés ou des gélules. En effet, les probiotiques sont dorénavant retrouvés au sein de dentifrices visant à impacter le microbiote buccal, au sein de gels intimes afin de restaurer la flore vaginale etc...

Bien sûr, les marques ont également développé différentes gammes de probiotiques visant le microbiote intestinal, avec parfois des gammes préférentiellement dirigées vers les personnes constipées ou à l'inverse pour celles souffrant de diarrhées et certains produits sont également spécialement dédiés au SII.

Alors sur quels arguments se baser pour conseiller telle ou telle marque de probiotiques dans le cadre du SII ? Existe-t-il des souches à privilégier dans le SII ? Existe-t-il un dosage adapté et une durée de traitement adéquate ? La consommation de probiotiques peut-elle engendrer des risques sur le long terme ?

Nous allons essayer de répondre à ces questions afin de trancher sur la pertinence ou non de l'utilisation de probiotiques dans le SII. S'ils s'avèrent pertinents, il serait intéressant de connaître les caractéristiques nécessaires à leur efficacité afin de conseiller le meilleur produit aux patients.

### 1) Généralités

Tout d'abord, les probiotiques sont « des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate ont des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte » (107). De façon générale, le « micro-organisme » majoritairement utilisé sera une ou plusieurs bactéries, lesquelles sont des organismes vivants unicellulaires, procaryotes et ubiquitaires. Il existe une très grande variété de bactéries, se présentant majoritairement soit sous forme de bacille (allongé) ou sous forme de coques (rond) et possédant des caractéristiques très variées en fonction de leur besoin en oxygène, leur source d'énergie ou de carbone etc... Les bactéries se distinguent également les unes des autres grâce à leur réponse différente envers la coloration de Gram. Cette technique de coloration permet de classer les bactéries en 2 groupes : celles Gram positif et celles Gram négatif.

Le but de cette coloration permet de distinguer les bactéries ayant une paroi épaisse, riche en peptidoglycane (enchaînement de chaînes de sucres) qui seront Gram positif, des bactéries Gram négatif possédant une paroi plus mince. D'une façon très générale, les bacilles sont majoritairement Gram négatif et les coques sont généralement Gram positif, même s'il existe des exceptions.

Le nombre d'espèces bactériennes décrites dans le monde s'élève à près de 10 millions mais il serait possible que ce nombre soit dérisoire face à la quantité d'espèces restant à découvrir ! Les estimations tendent à prouver qu'il reste encore 99,999% d'espèces inconnues (108)... Au vu du très grand nombre de bactéries différentes, la classification de Linné permet de les ordonner en règne, embranchement, classe, ordre, famille, genre puis espèce. Par conséquent, les bactéries sont communément nommées par leur nom de genre et d'espèce, par exemple *Staphylococcus* (genre) *aureus* (espèce).

## 2) Microbiote intestinal

On ne dénombre pas moins de  $10^{12}$  à  $10^{14}$  micro-organismes formant le microbiote intestinal, soit près de 2 à 10 fois plus que le nombre de cellules constituant un être humain ! Celui-ci est d'ailleurs très souvent assimilé à un « organe » grâce aux très nombreuses fonctions qu'il assure et il peut représenter 2kg chez un individu de 70 kg (40), soit un poids supérieur à celui du cerveau humain. Ce microbiote est majoritairement localisé au niveau de l'intestin et surtout du côlon, peu de bactéries survivant au pH très acide de l'estomac. Cette flore intestinale est propre à chaque individu et constitue, par conséquent, une véritable « carte d'identité » spécifique à chacun. On recense environ 160 espèces différentes au sein d'un même microbiote (40), sachant que de grandes différences qualitatives et quantitatives existent entre les individus, ceux-ci ne partageant pas forcément les mêmes espèces bactériennes ni dans les mêmes proportions.

Il semblerait que 4 phylums bactériens prédominent au niveau du tube digestif : les Firmicutes (dont les genres *Lactobacillus* et *Clostridium*), les Actinobactéries (dont les *Bifidobacterium*), les Bacteroidetes (dont les *Bacteroides*) et les Protéobactéries (dont les Enterobacteriaceae : *Escherichia Coli*, *Salmonella*, *Shigella*...) (5). De manière plus précise, la très grande majorité des bactéries appartiendraient à 2 phylums, celui des Firmicutes et des Bacteroidetes (109). Evidemment, les souches bactériennes retrouvées au niveau de l'estomac peuvent différer de celles présentes dans l'intestin et cela peut facilement s'expliquer par la préférence de chaque bactérie pour un type d'habitat différent, en fonction de ses besoins en oxygène ou encore de sa capacité à résister à l'acidité. De la même manière, les espèces bactériennes retrouvées à la surface de l'épithélium intestinal ou de la couche de mucus ne seront pas les mêmes que celles au sein de la lumière intestinale.

Par exemple, *Clostridium* et *Lactobacillus* prédominent au niveau de l'épithélium tandis que les genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides* seront préférentiellement localisés au sein de la lumière intestinale (110).

### 2.1) Facteurs influençant le microbiote

Chaque être humain acquiert une flore particulière sous l'influence de différents facteurs et ce, depuis sa naissance : naissance par voie basse ou par césarienne, allaitement maternel ou lait infantile, impact de la diversification alimentaire, de la génétique, de l'environnement, de l'alimentation ainsi que de l'hygiène et des traitements médicaux reçus au cours de la vie (antibiotiques...) (111,112).

L'impact de ces différents éléments peut modifier la composition qualitative et quantitative de la flore de façon plus ou moins durable. Globalement, « 1000 jours » sont nécessaires à la maturation du microbiote intestinal avant que sa composition ne se stabilise vers la fin de la 2<sup>ème</sup> année de vie et que le microbiote soit donc considéré comme « mature » et semblable à celui d'un adulte (113).

NB : 1000 jours correspondant aux 270 jours de grossesse additionnés aux 2 fois 365 jours de vie.

#### 2.1.1) Grossesse

Durant ces 1000 jours, toute bactérie rencontrée par le fœtus ou le nouveau-né lui permettra d'acquérir une flore intestinale unique. Cela débute dès la grossesse où certains éléments, dépendants ou non de la mère, conditionnent déjà le futur microbiote de l'enfant. C'est le cas du gain de poids durant la grossesse, de l'exposition au tabac ou aux antibiotiques, des conditions d'hygiène dans lesquelles vit la mère etc... L'hypothèse consistant à penser qu'un enfant naîtrait « stérile » semble remise en cause grâce à la découverte de bactéries présentes dans le placenta, la cavité amniotique et le méconium ce qui ferait de la colonisation microbienne un processus complexe et débutant *in utero* (114).

#### 2.1.2) Mode de naissance

Bien sûr, le microbiote intestinal se façonnera à la naissance de l'enfant et ce, dès l'accouchement. En effet, un enfant né par voie vaginale sera donc en contact avec la flore vaginale de sa mère, largement représentée par les *Lactobacillus*. A l'inverse, un nourrisson né par césarienne rencontrera les germes cutanés de sa mère et/ou des germes « environnementaux » présents à l'hôpital (114). Par conséquent, il a été remarqué que le portage de germes appartenant aux *Bacteriodes* et aux *Bifidobacterium* est inférieur chez les enfants nés par césarienne et ces derniers porteront davantage de *Clostridium* et d'*Escherichia Coli* (111),(114).

Ainsi, il en résulterait un retard de colonisation chez les nouveau-nés venus au monde par césarienne. Même si les conséquences de ce retard de colonisation ne sont pas très bien appréhendées, il semblerait que les accouchements par césarienne soient à l'origine d'une sensibilité accrue aux infections (111). En outre, les Lactobacilles vaginaux transmis par la mère auraient un rôle de protection, limitant ainsi le risque d'infection chez les nourrissons nés par voie vaginale.

L'influence conférée par la façon dont l'enfant est né persisterait quelques mois voire plusieurs années mais les microbiotes finiraient par être de plus en plus similaires au fil du temps. Cependant, il semblerait qu'une différence significative en termes de composition qualitative et quantitative du microbiote continue d'exister à 2 ans de vie entre des nourrissons nés par voie vaginale et des nourrissons nés par césarienne (115). D'autre part, des études récentes semblent montrer que les enfants nés par césarienne souffriraient plus d'asthme, d'obésité ou de maladie cœliaque (112).

Si ces considérations sont valables pour les enfants nés à terme, il existe également un impact sur le microbiote en cas d'accouchement prématuré (c'est-à-dire avant 37 semaines d'aménorrhée).

La colonisation serait également retardée dans ce cas, avec des germes présents en quantité amoindrie tels que les *Lactobacillus* ou les *Bifidobacterium* mais des niveaux plus élevés de *Staphylococcus* (111).

D'autre part, ces nourrissons peuvent nécessiter des traitements antibiotiques à large spectre dès leur naissance, influençant ainsi la colonisation intestinale en amoindrissant encore la quantité en *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* (111).

### 2.1.3) Mode d'alimentation

Le deuxième point clé suivant l'accouchement et influençant le microbiote, concerne le mode d'alimentation (lait maternel ou lait artificiel). Ici encore, le profil microbien sera différent chez un enfant nourri par du lait maternel, avec la présence de Bifidobactéries et Lactobacilles mais également moins d'espèces potentiellement pathogènes telles que *E.Coli* ou *C.difficile*, d'un enfant nourri par un lait artificiel possédant tout de même une flore plus diversifiée mêlant *Clostridium*, *Bacteriodes* et Entérobactéries (111). Autre élément important, le lait maternel contient des oligosaccharides (chaines de monosaccharides) en quantité importante en début de lactation et dont la teneur décroît au fil des jours.

La caractéristique majeure de ces oligosaccharides réside dans les liaisons assurant la cohésion entre les monosaccharides et qui résistent particulièrement à l'action des enzymes intestinales pouvant ainsi servir de substrats aux bactéries et jouant ainsi le rôle de prébiotique favorisant la croissance des Bifidobactéries et notamment *Bifidobacterium longum ssp infantis* (111).

Ce phénomène, ainsi que la présence d'anticorps dans le colostrum, permettent de conférer une certaine immunité à l'enfant et le risque d'infection en sera moindre. Cependant, le but des laits infantiles industriels consiste à tendre vers une composition la plus proche possible de celle du lait maternel et c'est la raison pour laquelle les laits industriels sont enrichis en prébiotiques tels que les fructo-oligosaccharides (FOS), les galacto-oligosaccharides, l'inuline etc...(111). Ainsi, les laits industriels peuvent également offrir les mêmes bénéfices à la flore du bébé en permettant de « nourrir » les Bifidobactéries et les Lactobacilles qui sont profitables au nourrisson.

### 2.1.4) Génétique

Finalement, outre les caractéristiques liées à la grossesse et aux premiers moments de la vie d'un enfant, sa génétique influence déjà son microbiote. En effet, chaque individu posséderait des gènes permettant de réguler le microbiote intestinal et plus précisément de déterminer quelles espèces bactériennes seront dominantes au sein de celui-ci. Même si au final, l'impact de la génétique sur les micro-organismes serait faible, environ moins de 10%, il est tout de même existant et à ne pas négliger (116).

### 2.1.5) Antibiotiques

Au cours de sa vie, un enfant sera également soumis à des traitements antibiotiques visant à soigner les diverses maladies auxquelles il sera exposé durant son enfance. Les antibiotiques ayant pour but de ralentir la croissance ou même de détruire certaines espèces bactériennes, il est évident que les bactéries de la flore intestinale en seront indéniablement impactées. Globalement, il a été démontré qu'un traitement antibiotique entraînerait une diminution de la biodiversité du microbiote et une diminution de la quantité de Bifidobactéries et Lactobacilles (117), bactéries bénéfiques à notre équilibre intestinal, mais l'antibiothérapie peut également être responsable d'une augmentation de la quantité d'Entérobactéries. Cependant, toutes les études ne semblent pas retrouver des conséquences identiques à la suite d'une exposition aux antibiotiques chez des nourrissons, certaines ne trouvant aucune perturbation microbienne tandis que d'autres recensent des perturbations jusqu'à 3 mois après la prise d'amoxicilline (117).

Ainsi, un traitement antibiotique peut participer à la sélection de bactéries pathogènes voire antibiorésistantes pouvant provoquer l'apparition d'une dysbiose. Afin d'éviter l'apparition de cette dysbiose, la pratique courante vise à administrer des probiotiques conjointement à un traitement antibiotique. En effet, si des bactéries possédant des gènes de résistance aux antibiotiques persistent dans l'intestin, il n'est donc pas étonnant de constater qu'une exposition aux antibiotiques lors de la grossesse et lors de la période périnatale puisse favoriser l'apparition de certaines maladies, telles que l'asthme ou les affections allergiques chez l'enfant.

Des études ont également montré un lien entre l'administration d'antibiotiques dans la jeune enfance (c'est-à-dire chez des enfants de moins de 1an) et la survenue de surpoids voire d'obésité (117). Cependant, il est extrêmement difficile de généraliser les conséquences des antibiotiques sur la flore intestinale car leur impact réel dépendra certainement du type d'antibiotique et de sa pharmacocinétique, sa voie d'administration et de l'hôte en lui-même ainsi que d'une multitude d'autres facteurs dont certains sans doute encore inconnus.

### 2.1.6) Hygiène de vie

Tout au long de sa vie, l'individu modèlera son microbiote en fonction de son alimentation, de son environnement, de son hygiène de vie (par exemple l'exposition au stress, à l'alcool ou au tabac...). Par exemple, une alimentation riche en graisses entraînerait une diminution des Firmicutes (principalement par disparition de *Lactobacillus*), or les *Lactobacillus* étant connus pour être les garants de l'intégrité de la barrière intestinale, leur absence pourrait ainsi laisser place à l'entrée d'endotoxines bactériennes à travers la paroi intestinale, potentiel facteur d'inflammation (118). D'autre part, une alimentation enrichie en fruits, légumes et fibres favorisera une diversité microbienne plus grande (109).

De la même façon, la consommation de tabac réduirait la diversité du microbiote intestinal par des mécanismes qui ne sont encore que partiellement appréhendés mais, par exemple, une oxygénation plus faible pourrait perturber la croissance des bactéries, ce phénomène pouvant servir la prolifération des germes anaérobies. Si les fumeurs actuels possèdent une flore à la diversité amoindrie, les anciens fumeurs posséderaient une flore « intermédiaire » entre celle des fumeurs actuels et celle des non-fumeurs (119).

#### 2.1.7) Vieillesse

Si tous ces facteurs modulent la composition qualitative et quantitative du microbiote d'un individu, celle-ci reste relativement stable à l'âge adulte mais semble connaître des modifications en vieillissant. En effet, il semblerait que ce dernier connaisse des changements à partir de 65-70 ans. Les personnes âgées présentent un système immunitaire affaibli, un mode de vie différent englobant une moindre mobilité mais aussi parfois une perte d'appétit (114). De façon générale, les sujets âgés sont plus souvent hospitalisés ou ont plus souvent recours aux médicaments. D'autre part, divers éléments se trouvent modifiés lors du vieillissement et notamment au niveau digestif avec une diminution des sécrétions digestives, de la vidange gastrique et de la motilité gastro-intestinale. Cependant, les altérations que rencontre le microbiote au cours du vieillissement peuvent aussi bien être la cause et la conséquence des modifications physiologiques observées. Les personnes âgées semblent présenter un microbiote dont la diversité est réduite et cette réduction paraît être associée à l'état de fragilité des personnes âgées. Par exemple, il ressortirait de diverses études une décroissance du nombre de Bifidobactéries et Lactobacilles au profit d'Entérobactéries (dont *Escherichia Coli*) et des Clostridies (114). Globalement, la complexité de la flore semble s'accroître avec l'âge.

Nous connaissons le lien étroit établi entre le microbiote et l'alimentation ou l'immunité. Par conséquent, il est encore difficile de savoir si les modifications du microbiote sont dues, par exemple, à une alimentation différente et/ou en quantité insuffisante ou à une défaillance du système immunitaire ou bien si ce sont les changements intrinsèques à la flore intestinale qui provoquent des modifications alimentaires et immunitaires.

Ainsi, le microbiote évolue tout au long de la vie d'un individu et la somme de l'influence de chaque facteur auquel il sera exposé déterminera la nature de son microbiote. Au vu des nombreux facteurs intervenant précédemment décrits, il est plus facilement compréhensible que le microbiote soit véritablement unique et propre à chacun.

## 2.2) Double facette

Les bactéries possèdent une dualité indéniable : elles sont à la fois responsables de maladies, comme nous le rappellent les épidémies de peste (due à la bactérie *Yersinia pestis*) ou de choléra (due à *Vibrio cholerae*) mais elles sont aussi essentielles à la vie au vu des fonctions essentielles qu'elles remplissent au sein de notre corps.

### 2.2.1) Bactéries « ennemies »

Evidemment, nous savons depuis longtemps que certaines bactéries sont responsables de diverses maladies plus ou moins graves comme *Streptococcus pyogenes* responsable d'angines, *Bordetella pertussis* agent de la coqueluche ou *Clostridium difficile* pourvoyeur de colite pseudo-membraneuse. Dès le début des années 1900, le but fut de trouver un moyen pour combattre ces bactéries et la découverte de la pénicilline en 1928 par Alexander Fleming révolutionna la prise en charge de pathologies d'origine bactérienne.

### 2.2.2) Bactéries « amies »

Néanmoins, nous connaissons aujourd'hui, en partie, le rôle bénéfique des bactéries présentes au sein et à la surface de notre organisme. En effet, on dénombre déjà entre  $10^{12}$  et  $10^{14}$  micro-organismes uniquement au niveau de notre tube digestif (le microbiote intestinal étant le plus important de l'organisme), sans compter le microbiote buccal, cutané, vaginal et des voies aériennes supérieures...

Effectivement, ces bactéries sont disséminées sur l'entièreté du corps humain et chaque « flore », qu'elle soit cutanée, intestinale ou vaginale présentera différents genres et espèces de bactéries. En effet, chaque flore possédera quelques genres bactériens majoritaires avec par exemple, la flore cutanée souvent riche en *Staphylococcus*, *Corynebacterium* et *Propionibacterium* tandis que la flore vaginale sera plutôt enrichie en *Lactobacillus*.

Les phylums majoritaires au niveau digestif ont déjà été décrits auparavant mais sont, pour rappel, les Firmicutes (dont Lactobacilles), les Actinobactéries (dont les Bifidobactéries), les Bacteroidetes (dont les *Bacteroides*) et les Protéobactéries (dont les Entérobactéries : *Escherichia Coli*, *Salmonella*, *Shigella*...).

Le rôle essentiel du microbiote intestinal a largement été décrit, notamment dans « les fonctions digestive, métabolique, immunitaire et neurologique » (40).



#### a) Rôle de « barrière » contre les pathogènes

Au fil du temps, il est devenu incontestable que les bactéries constituant nos différentes flores sont les garants d'un équilibre essentiel à notre organisme. Tout d'abord, il est connu que notre flore intestinale joue un rôle de « barrière » empêchant l'invasion de bactéries entéropathogènes (120).

Notre flore commensale met en place une multitude d'actions visant à empêcher les bactéries exogènes potentiellement pathogènes d'envahir et de déstabiliser son environnement. Le plus connu des mécanismes passe par un phénomène de compétition à l'égard des nutriments, privant ainsi les bactéries exogènes de source d'énergie. D'autre part, les bactéries commensales sont capables de produire des substances à même de perturber le fonctionnement des autres bactéries, soit en sécrétant des bactériocines (molécules assimilables aux antibiotiques), soit en sécrétant des sidérophores permettant de capter le fer, élément nécessaire à la croissance et à la virulence bactérienne. D'autre part, la sécrétion d'acide lactique par les bactéries du tube digestif permet de maintenir un pH défavorable à l'implantation de bactéries exogènes.

Nos bactéries commensales sont également capables d'orienter le métabolisme à leur avantage, défavorisant ainsi les autres bactéries. En effet, les bactéries fermentent les fibres alimentaires entraînant ainsi la production de butyrate, comme nous l'avons vu précédemment. Les colonocytes vont alors réaliser une dégradation oxydative des acides gras (butyrate), phénomène nécessitant une quantité importante d'oxygène. Cela profite grandement aux bactéries anaérobies, telles que les Firmicutes et Bacteroidetes, créant ainsi un milieu défavorable aux bactéries nécessitant de l'oxygène pour survivre.

#### b) Rôle dans la digestion

Au niveau digestif, ces germes vont utiliser les nutriments de notre alimentation mais vont également nous aider à assurer la digestion de ces nutriments. En effet, ils vont assurer des fonctions de fermentation des résidus non digestibles et grâce à leur équipement enzymatique (dont l'être humain est dépourvu), ils vont permettre l'assimilation de certains nutriments et également participer à l'hydrolyse de l'amidon, de polysaccharides etc... De plus, il est important de savoir que les bactéries de notre flore sont capables de produire un certain nombre de vitamines, notamment la vitamine K, B8 et B12 (40).

Enfin, les micro-organismes peuvent intervenir au sein de quelques voies métaboliques (absorption de calcium, magnésium...) et contribuent à la transformation des acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires, phénomène soupçonné d'intervenir également dans la physiopathologie du SII.

#### c) Rôle métabolique

Les bactéries intestinales modulent également le métabolisme glucidique et lipidique. En effet, le microbiote pourrait réguler le métabolisme de son hôte en fonction des ressources alimentaires disponibles, c'est-à-dire qu'il participerait à l'épargne énergétique chez un hôte disposant d'un faible accès à la nourriture (et notamment si celle-ci est constituée de fibres) et à l'inverse l'excès alimentaire conduirait à la survenue d'obésité et de syndrome métabolique (120). Une étude très intéressante (121) aurait même identifié le propionate d'imidazole, provenant de la conversion de l'histidine présente dans l'alimentation, comme altérateur de la signalisation de l'insuline. Ainsi, des souches bactériennes fécales possédant l'enzyme assurant la conversion de l'histidine en propionate d'imidazole auraient été retrouvées chez des patients souffrant d'un diabète de type 2 et par conséquent, le microbiote interviendrait également dans la résistance à l'insuline.

#### d) Rôle au sein de l'immunité

Une autre faculté dont fait preuve le microbiote intestinal est sa capacité à interagir avec le système immunitaire. En effet, les bactéries intestinales sont capables d'intervenir dans les réponses immunitaires innées via le recrutement de cellules immunitaires telles que les macrophages ou les polynucléaires neutrophiles. D'autre part, le microbiote participe aux réponses immunitaires adaptatives en permettant la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'anticorps. Ainsi, les bactéries entretiennent un « état inflammatoire physiologique » concourant à renforcer la barrière intestinale, le tout étant régulé afin d'éviter un excès d'inflammation finissant par desservir à la fois l'individu et les bactéries.

Plus remarquable encore, le microbiote intestinal ne se limiterait pas à stimuler l'immunité à l'intestin seul mais pourrait moduler des réactions immunitaires à distance. Chez un individu immunocompétent, les bactéries ne traversent pas l'épithélium intestinal ou alors elles sont interceptées et détruites avant d'entraîner des conséquences pour l'individu. Cependant, des métabolites issus de bactéries ou issus de la transformation d'aliments peuvent traverser l'épithélium et aller à la rencontre des cellules immunitaires. Par exemple, les AGCC produits à la suite de la fermentation des fibres alimentaires auraient un effet bénéfique sur les réponses allergiques pulmonaires (120).

#### e) Rôle dans l'humeur et la fonction cognitive

Plus étonnant encore, les bactéries que nous abritons au sein de notre intestin pourraient posséder un effet « psychoactif ». En effet, des pathologies telles que la dépression pourraient dépendre, en partie, des bactéries que nous hébergeons au sein de notre microbiote intestinal. Cela pourrait s'expliquer par la faculté des bactéries à utiliser le tryptophane, précurseur de sérotonine, pour leur propre métabolisme, diminuant ainsi la disponibilité de ce dernier.

Par conséquent, le type de bactéries composant la flore intestinale de chaque individu conditionnerait également la réponse aux antidépresseurs tel que la fluoxétine (122).

Si l'administration de probiotiques dans la dépression pourrait donc représenter une piste intéressante, le recours aux probiotiques serait également étudié dans le cadre de la maladie d'Alzheimer. Par conséquent, les bactéries auraient un réel impact sur une multitude de fonctions (digestive, métabolique, immunitaire...) et notamment sur les fonctions cognitives.

Ces différents aspects nous confirment avec certitude que sans microbiote, l'être humain en serait fortement impacté et il lui manquerait ainsi un « organe » essentiel à son bon fonctionnement. La relation entre les bactéries intestinales et l'Homme ne se limiterait pas au commensalisme (interaction durable entre des individus d'espèces différentes où l'un des partenaires retire un bénéfice de l'association tandis que l'autre n'y trouve ni avantage ni véritable inconvénient) mais consisterait en une véritable relation assimilée à la symbiose, où chacun des organismes tire bénéfice de la présence de l'autre.

### 2.2.3) Bactéries opportunistes

Cependant, l'équilibre de la flore intestinale n'est pas acquis et une perturbation physiologique peut rapidement ébranler la paix initialement instaurée. En effet, notre organisme comporte un certain nombre de bactéries dites « opportunistes », c'est-à-dire qu'elles sont inoffensives chez un individu sain immunocompétent mais qu'elles peuvent devenir pathogènes en cas d'immunodépression ou de geste invasif. Par exemple, *Staphylococcus epidermidis* est une bactérie faisant partie de la flore cutanée d'une grande partie de la population où elle ne provoque donc aucune pathologie. Néanmoins, cette bactérie opportuniste peut profiter d'une baisse des défenses immunitaires de son hôte ou bien de l'implantation de corps étrangers à travers la peau (prothèses, cathéters...) pour infecter l'individu en question.

D'autre part, les bactéries présentes dans l'environnement peuvent agir en opportunistes en provoquant des symptômes uniquement chez des personnes au système immunitaire affaibli. C'est le cas de *Pseudomonas aeruginosa*, bacille vivant dans des environnements humides (sols, siphons, vases...) et étant, malheureusement, l'agent infectieux redouté chez les patients atteints de mucoviscidose. Sa capacité à vivre sous forme de biofilm lui permet de persister au sein des poumons des malades, rendant très difficile son éradication.

En effet, certaines bactéries ont la capacité de s'organiser en biofilm, c'est-à-dire que plusieurs bactéries vont vivre en communauté, fixées à une surface et maintenues par une matrice adhésive et protectrice. Le fait de vivre sous cette forme protège les bactéries des agents antimicrobiens et leur permet, en plus, de communiquer entre elles via la sécrétion de multiples molécules.

Le biofilm joue alors une sorte de réservoir à bactéries, rendant la guérison de l'hôte extrêmement difficile. Par conséquent, *Pseudomonas aeruginosa* est redoutable chez des patients à l'immunité amoindrie mais ne présente aucun danger chez l'individu immunocompétent.

#### 2.2.4) Autres bactéries

Parallèlement, des bactéries peuvent ne pas être pathogènes envers tous les individus mais l'intégrité de l'immunité n'est pas un facteur déterminant l'apparition ou non de l'infection. Nous pouvons citer *Helicobacter pylori*, célèbre bactérie responsable d'infections chroniques généralement silencieuses mais sa présence est considérée comme un facteur de risque de cancer gastrique ou d'ulcère gastroduodéal. En France, 15 à 30% de la population en serait porteuse mais seulement 6 à 10% des personnes infectées développeront un ulcère et 1% un cancer gastrique (après plusieurs années de portage) (123).

#### 2.3) Flore « idéale » ou flore « normale »

Au vu de ces différents éléments, il serait logique d'imaginer une sorte de « microbiote idéal » uniquement formé de « bonnes bactéries » mais la réalité est beaucoup plus complexe que cela. Tout d'abord, il semble que le principe même de « bonnes bactéries » ne puisse exister. En effet, il ne s'agit pas de prendre chaque bactérie individuellement et de regarder si elle est pathogène ou non et si elle est bénéfique à l'hôte ou non mais plutôt d'avoir une vue d'ensemble sur la totalité des micro-organismes composant le microbiote (124). Par exemple, *Clostridium difficile* est un bacille gram positif particulièrement redouté dans les hôpitaux ou les structures accueillant des personnes âgées. Cette bactérie confère, chez la personne qui en est infectée, d'importantes diarrhées voire une colite pseudomembraneuse aux conséquences parfois gravissimes chez les personnes âgées qui en sont les principales victimes. Pourtant, une partie de la population (environ 2 à 5% des adultes) est porteuse de *Clostridium difficile* sans présenter de symptômes dus à sa présence. Ceci s'expliquerait par l'effet positif de la flore environnante qui permet de maintenir *Clostridium difficile* à un niveau sous-dominant ne lui laissant pas l'opportunité de devenir pathogène. Par conséquent, il n'existerait pas de dichotomie claire entre « bonne » bactérie et « mauvaise » bactérie mais il faudrait plutôt prendre en considération l'harmonie globale de la flore. L'espoir d'une flore « idéale » serait à bannir au profit d'une flore « normale », possédant un équilibre durable lui permettant de résister à de potentielles variations de composition. Néanmoins, il paraîtrait illusoire de vouloir créer un microbiote parfaitement équilibré au vu de la complexité des mécanismes impliqués dans les interactions entre les différents micro-organismes.

Si en revanche il n'est pas possible d'établir la composition d'une flore « idéale », nous savons qu'une dysbiose est présente chez près de la moitié des personnes souffrant de SII. C'est alors que l'utilisation de probiotiques peut s'avérer pertinente afin de ramener l'harmonie au sein de la flore intestinale.

### 3) Historique des probiotiques

La découverte et la connaissance des probiotiques remontent au début du XX<sup>ème</sup> siècle par Elie Metchnikoff, scientifique russe qui fut d'ailleurs co-lauréat du prix Nobel de physiologie ou médecine en 1908, au même titre que Paul Ehrlich, pour leurs travaux sur l'immunité. Outre ses célèbres travaux sur la phagocytose, Elie Metchnikoff s'intéressa particulièrement aux bactéries lactiques et développa un régime à base de yaourt composé de lait fermenté par celui qu'il dénomma « le Bacille Bulgare » (107), plus connu aujourd'hui sous le nom de *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus*. Cependant, la notion de fermentation est loin d'être nouvelle et remonterait même à l'Antiquité (125). De nos jours, un grand nombre d'aliments issus de la fermentation existent : la bière, le vin, le pain, le yaourt, des fromages, le kombucha, la choucroute ... On pourrait alors penser que notre alimentation quotidienne est fortement enrichie en probiotiques. Néanmoins, il convient d'être vigilant car tous les aliments issus de processus de fermentation ne contiennent pas d'organismes vivants une fois le produit fini obtenu (126). Par exemple, la production de pain ou de bière nécessite effectivement des levures vivantes mais une fois le processus de fermentation terminé, ces organismes sont éliminés du produit final, notamment par filtration. Par conséquent, il est inexact de prétendre que ces aliments sont riches en probiotiques vu que les organismes vivants sont éliminés du produit final.

Par ailleurs, certains aliments comme les saucisses fermentées ou la choucroute peuvent toujours contenir des micro-organismes vivants mais la cuisson de ces aliments va engendrer la destruction des germes. Cependant, avant leur élimination, les bactéries peuvent produire des molécules utiles à l'hôte qui les ingère, comme par exemple des vitamines.

Bon nombre d'aliments subissent le processus de fermentation grâce à des bactéries naturellement présentes dans le produit de départ. Mais d'autre part, la production de yaourts requiert l'ajout de bactéries vivantes avec des seuils minimums définis selon les régions du monde, variant de  $10^6$  à  $10^8$  par gramme de yaourt (126). Des études ont d'ailleurs démontré que les quantités de *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus*, germes nécessaires à la fabrication de yaourts, étaient toujours présents en quantité plus ou moins importante, allant de moins de  $10^4$  jusqu'à  $10^9$  UFC par g ou mL, et ce même à la fin de la durée de conservation (126). Par conséquent, il est légitime de se demander si la consommation de yaourts, *a priori* riche en germes, peut favoriser le soulagement des symptômes du SII.

#### 4) Intérêt des yaourts dans le SII

##### 4.1) Survie des probiotiques dans le corps

Si les « bonnes » bactéries sont présentes dans un yaourt avant sa consommation, quel est leur devenir une fois le yaourt ingéré ?

Les bactéries vont être malmenées tout au long du tube digestif et cela commence dès la bouche. En effet, la bouche étant une porte d'entrée idéale pour les micro-organismes, le corps humain a dû mettre en place des barrières afin d'empêcher la pénétration des pathogènes. La sécrétion de salive, riche en enzymes telles que le lysozyme, offre une première protection face aux bactéries exogènes, le corps humain ne discriminant pas les bactéries pathogènes de celles inoffensives. Puis, tout au long du tractus gastro-intestinal, elles devront subir le pH acide de l'estomac, les sécrétions pancréatiques, les sels biliaires, l'exposition au mucus, d'importantes variations de pH, l'environnement anaérobie de l'intestin etc... (Figure 8) (127).

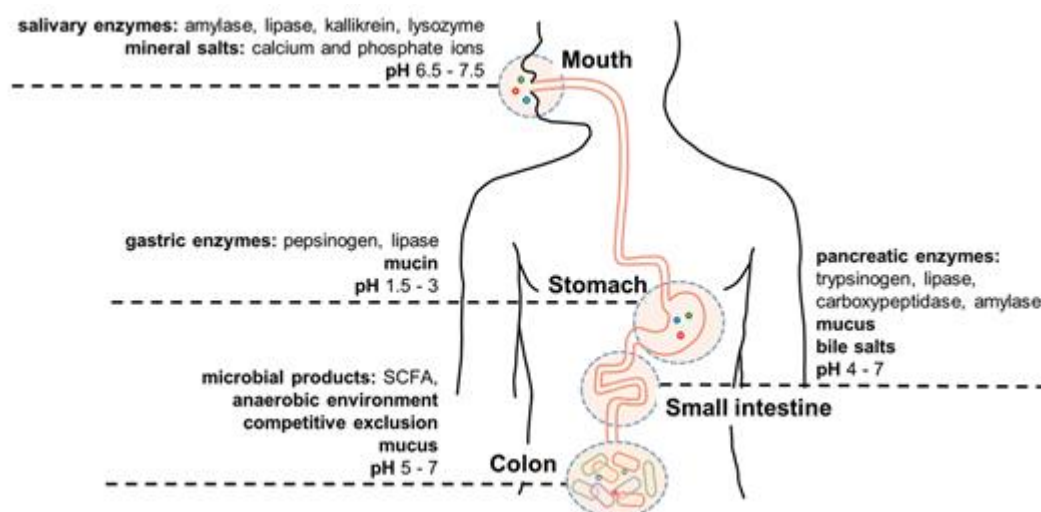


Figure 8 : Mécanismes de défense de l'hôte face aux micro-organismes exogènes

Néanmoins, plusieurs études ont réussi à démontrer qu'une partie des bactéries ingérées réussissaient à survivre à ce long périple. La majorité des études ont dénombré la proportion de cellules vivantes au sein des selles mais il semblerait que ce critère soit imparfait pour démontrer qu'une bactérie a effectivement survécu à son trajet à travers le tractus gastro-intestinal. En effet, le nombre de bactéries retrouvées dans les selles doit tenir compte de la mort d'une partie des bactéries mais également de la croissance cellulaire ayant pu se produire à partir des bactéries encore vivantes. Par conséquent, la quantité de germes retrouvés au sein des selles ne reflète pas seulement le nombre de bactéries présentes dans le yaourt ingéré au départ et ayant survécu aux différentes étapes de la digestion mais tient compte des bactéries nouvellement créées durant le transit (127).

Globalement, la survie des bactéries est extrêmement variable selon les études et surtout selon le genre et l'espèce de la bactérie en question.

Evidemment, la quantité de bactéries survivant au trajet à travers le tube digestif dépendra aussi de la dose ingérée, de l'aliment vecteur et de facteurs propres à l'hôte (124).

#### 4.2) Colonisation des probiotiques exogènes

Un probiotique ne colonise pas définitivement son hôte mais sa présence est seulement transitoire et en effet, cela a largement été prouvé à l'aide de tests sur différentes souches bactériennes. Par exemple, *Lactobacillus rhamnosus* GG était retrouvé uniquement chez 33% des individus 7 jours après l'arrêt de sa consommation et devenait indétectable dans les selles au bout de 14 jours (124). Ce délai peut s'allonger en fonction de la souche étudiée mais celle-ci finira toujours par disparaître. Cela peut s'expliquer par les mécanismes mis en jeu par la flore autochtone pour empêcher l'invasion de bactéries exogènes, qu'elles soient pathogènes ou non. Finalement, les méthodes utilisées par la flore intestinale seront les mêmes que celles précédemment décrites (sécrétion de bactériocines, compétition pour les nutriments...).

#### 4.3) Efficacité des yaourts enrichis en probiotiques dans le SII

Alors au vu de ces considérations, peut-on espérer un effet bénéfique de la part des micro-organismes contenus dans les yaourts ?

Il semblerait qu'une première étude confirme les effets bénéfiques dus à la consommation d'un produit laitier fermenté type yaourt à base de *Bifidobacterium lactis* DN-173010 présent à hauteur de  $1,25 \times 10^{10}$  UFC par pot (128). Durant 4 semaines, des femmes atteintes de SII-C ont ingéré 125g de yaourt deux fois par jour et les résultats obtenus sont encourageants. Il a été observé que la flore intestinale avait été modifiée, d'une part en possédant plus de germes producteurs de butyrate, impliqués dans la motilité intestinale et dans la sensibilité viscérale et d'autre part moins de germes potentiellement pro-inflammatoires tels que *Bilophila wadsworthia* (129). De ces changements, il en résulterait une amélioration des symptômes du SII des patientes participant à l'étude. Une réduction de la distension abdominale, une accélération du transit colique et un soulagement des ballonnements auraient été observés à la suite de cette étude (128). Les auteurs de l'étude ont tenu à rappeler le caractère subjectif du ressenti de la douleur ou des ballonnements, seule la distension pouvant être objectivable, il convient toujours de prendre du recul face aux résultats.

La consommation de yaourts de la très célèbre marque Activia®, réputée pour ses yaourts riches en *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* DN-73010 et en FOS (fructo-oligosaccharides), molécules jouant le rôle de prébiotique, a fait l'objet de recherches.

En effet, une étude a été menée afin d'évaluer l'efficacité de la consommation de ce yaourt chez des femmes souffrant de constipation fonctionnelle.

A raison de deux yaourts par jour durant 14 jours, le taux d'évacuation intestinale s'est trouvé plus élevé, la qualité des selles s'est améliorée selon l'échelle de Bristol et la perception de la douleur liée à la défécation a été réduite (130).

Par conséquent, il ne paraît pas irraisonnable de conseiller la consommation de yaourts aux personnes souffrant de SII-C, si ceux-ci sont bien tolérés sur le plan digestif (présence de FOS faisant partie des FODMAPs). D'autre part, la tolérance aux yaourts reste bonne même chez les personnes « intolérantes au lactose » car les souches communément utilisées pour la fabrication de yaourts (*Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus*) apportent de la  $\beta$ -galactosidase permettant d'hydrolyser le lactose en monosaccharides, lesquels pourront être absorbés correctement par la muqueuse intestinale (127). Néanmoins, les potentiels bénéfiques ont été observés lors de la consommation de deux yaourts par jour mais il peut sembler difficile d'atteindre ce seuil. En effet, les chiffres varient quelque peu selon les sources mais, en France, il semblerait qu'adulte consomme environ 51g de yaourt par jour (131), en sachant qu'un pot classique pèse 125g.

Une récente revue de la littérature concernant la consommation de Bifidobactéries dans le cadre du SII a été menée afin de potentiellement observer un effet bénéfique sur la douleur liée au SII (132). Ici, les études regroupées administraient les différentes souches de Bifidobactéries à la fois sous forme de produit laitier fermenté, de boisson lactée maltée ou bien sous forme encapsulée.

Globalement, la moitié des études incluses ont démontré une réduction significative de la douleur suite à la complémentation en Bifidobactéries mais 38% des études n'ont pas rapporté d'améliorations significatives. Ici encore, les résultats sont extrêmement dépendants de la souche administrée, du dosage et de la méthode d'administration. De manière générale, les suppléments en Bifidobactéries sous forme encapsulée ont été bénéfiques aux patients sur le plan douloureux. Un essai clinique randomisé en double aveugle (133) a d'ailleurs permis de démontrer une amélioration à la fois de la douleur mais aussi des ballonnements, de la distension et de la qualité de vie des patients souffrant de SII grâce à la consommation de *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 sous forme encapsulée. Cependant, cette étude n'a pas différencié les sous-types de SII et il n'est donc pas possible de savoir si un sous-type en particulier était plus réceptif à la supplémentation en probiotiques.

Si cette option peut être à considérer, il est à rappeler qu'aucun traitement n'a permis d'améliorer de façon considérable les symptômes du SII. Néanmoins, il convient de préciser tout de même qu'au cours des différentes études menées visant à établir les bienfaits de la consommation de yaourts dans le cadre du SII, aucune augmentation de la douleur n'a été constatée (132).



Par conséquent, même si certaines études semblent montrer une amélioration de la composante douloureuse du SII en consommant des souches bactériennes via les yaourts ou autres produits fermentés, il semble qu'une supplémentation par des souches encapsulées soit plus souvent efficace (132).

## 5) Intérêt des probiotiques dans le SII

### 5.1) Prébiotiques

Les prébiotiques sont définis comme des « ingrédients alimentaires résistant à la digestion qui induisent des changements spécifiques dans la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal produisant ainsi un effet bénéfique sur la santé de l'hôte » (107). Les prébiotiques sont majoritairement des glucides devant être « non digestibles » afin de pouvoir atteindre l'intestin et être « fermentescibles » lorsqu'ils se trouvent dans le côlon (124). Ainsi, la fermentation engendre de nombreux bienfaits pour l'hôte comme une augmentation des AGCC et une amélioration du système immunitaire (134).

Parmi les prébiotiques les plus courants nous pouvons retrouver l'oligofructose, l'inuline, les galacto-oligosaccharides et le lactulose. Par exemple, l'oligofructose est un élément retrouvé dans certains aliments comme le blé, les bananes, le miel, l'ail etc... Cet oligofructose aurait de multiples bienfaits envers son consommateur car sa fermentation permettrait d'accroître le nombre de Bifidobactéries dans le côlon, de raccourcir le temps de transit gastro-intestinal et d'augmenter le poids des selles (facultés intéressantes chez les patients constipés) (107). Le rôle des prébiotiques est donc de « nourrir » les bactéries bénéfiques à l'hôte permettant ainsi d'augmenter leur nombre et de diminuer celui des micro-organismes potentiellement pathogènes.

Dans le cas où un ou des probiotiques se trouvent associés à un ou plusieurs prébiotiques, on parle alors de symbiotique (exemple : PréBioPro des laboratoires Activa contient 4 souches probiotiques et 3 souches prébiotiques).

### 5.2) Caractéristiques des probiotiques

Pour rappel, les probiotiques sont définis de la façon suivante : « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate ont des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte » (107). Deux aspects de cette définition sont importants à considérer : les micro-organismes doivent être vivants et ils doivent exercer des bénéfices sur la santé de l'individu qui les ingère.

#### 5.2.1) Micro-organismes vivants

Le premier point concernant le caractère vivant des souches utilisées est très intéressant. De nombreuses études ont été menées afin de déterminer si les souches devaient être vivantes au sein d'un produit (alimentaire, médicament...) pour exercer des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte.

L'exemple le plus parlant provient du médicament Lactéol®, composé de *Lactobacillus* LB (*L.fermentum* et *L.delbrueckii*) inactivés et du milieu de culture fermenté. Pourtant, Lactéol® Fort s'est montré plus efficace qu'une autre souche de *Lactobacillus*, administrée vivante, dans le traitement des diarrhées chroniques (135).

Néanmoins, la comparaison est imparfaite car la forme administrée n'était pas la même, capsule pour Lactéol® Fort contre tablettes à mâcher pour l'autre souche de *Lactobacillus* (124). De plus, il aurait été idéal d'effectuer la comparaison de *Lactobacillus* LB tué versus vivant, administré sous la même forme galénique.

Cependant, le médicament Lactéol® a su démontrer son efficacité malgré le fait qu'il soit composé de micro-organismes non vivants. Il semblerait alors que l'administration conjointe du milieu de culture fermenté puisse jouer un rôle dans l'efficacité de ce médicament (124).

Evidemment, les effets bénéfiques du caractère vivant des souches ont largement été démontrés (124) mais l'AFSSA (aujourd'hui remplacée par l'ANSES) tient tout de même à souligner quelques subtilités. En effet, le cas de Lactéol® permet de démontrer qu'un produit à base de micro-organismes inactivés peut s'avérer efficace grâce à certains autres facteurs comme la présence du milieu de culture fermenté au sein du produit. D'autre part, l'AFSSA souligne le fait que la viabilité des souches dans le tractus gastro-intestinal n'est pas synonyme d'efficacité et à l'inverse, l'absence de survie n'induit pas automatiquement une non-efficacité.

#### 5.2.2) Effets bénéfiques pour la santé de l'hôte

Le deuxième point concerne les effets bénéfiques sur la santé que doivent engendrer les micro-organismes ingérés. Cet aspect s'avère particulièrement complexe car une multitude de facteurs semblent interférer avec l'efficacité d'une souche en particulier. En effet, des « effets bénéfiques » peuvent apparaître grâce à une souche précise, à une dose particulière, avec un vecteur adapté (aliment, gélule gastro-résistante...) etc... Ces effets sont constatés à l'aide d'études cliniques appropriées et peuvent s'exercer de multiples façons : diminution de la fréquence des selles, stimulation de l'immunité...

#### 5.3) Probiotiques : du choix de la souche à la production

Pour les probiotiques contenus dans l'alimentation, les normes et obligations semblent bien définies, notamment par la FAO et l'OMS grâce à l'édition du Codex Alimentarius. Les exigences émises par ces instances sont reprises par l'EFSA au niveau européen et sont généralement très explicites concernant un grand nombre de points (sélection des souches, production, études cliniques, étiquetage...).

Néanmoins, lorsque l'on se penche sur la catégorie des probiotiques contenus dans les dispositifs médicaux ou les compléments alimentaires, il devient très difficile d'obtenir des réponses claires sur la marche à suivre si un industriel souhaite vendre une ou des souche(s) probiotique(s). Après de très nombreuses recherches, des éléments ont pu être identifiés comme applicables aux probiotiques (y compris ceux vendus en dehors du domaine alimentaire).

Afin d'être sélectionnée, la souche doit répondre à des critères de sécurité, de fonctionnalité et doit posséder des caractéristiques technologiques adaptées à sa production (Tableau 7) (134).

*Tableau 7 : Propriétés requises pour les probiotiques*

| Critère               | Propriétés requises                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sécurité</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Origine humaine ou animale</li> <li>• Isolé du tractus gastro-intestinal des individus en bonne santé</li> <li>• Histoire d'une utilisation sûre</li> <li>• Identification diagnostique précise (traits de phénotype et de génotype)</li> <li>• Absence de données concernant une association avec une maladie infectieuse</li> <li>• Absence de capacité à cliver les sels d'acides biliaires</li> <li>• Aucun effet indésirable</li> <li>• Absence de gènes responsables de la résistance aux antibiotiques localisés dans des éléments non stables</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Fonctionnalité</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compétitivité vis-à-vis du microbiote habitant l'écosystème intestinal (y compris les espèces étroitement apparentées)</li> <li>• Capacité à survivre et à maintenir l'activité métabolique, et à croître dans le site cible</li> <li>• Résistance aux sels biliaires et aux enzymes</li> <li>• Résistance à un pH bas dans l'estomac</li> <li>• Activité antagoniste vis-à-vis des agents pathogènes (par exemple, <i>H.pylori</i>, <i>Salmonella</i> sp, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Clostridium difficile</i>)</li> <li>• Résistance aux bactériocines et aux acides produits par le microbiote intestinal endogène</li> <li>• Adhésion et capacité à coloniser certains sites particuliers au sein de l'organisme hôte et taux de survie approprié dans le système gastro-intestinal</li> </ul> |

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Utilisabilité technologique</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Production facile de quantités élevées de biomasse et productivité élevée des cultures</li> <li>• Viabilité et stabilité des propriétés souhaitées des bactéries probiotiques pendant le processus de fixation (congélation, lyophilisation), préparation et distribution des produits probiotiques</li> <li>• Taux de survie au stockage élevé dans les produits finis (en conditions aérobie et micro-aérophile)</li> <li>• Garantie des propriétés sensorielles souhaitées des produits finis (dans le cas de l'industrie alimentaire)</li> <li>• Stabilité génétique</li> <li>• Résistance aux bactériophages</li> </ul> |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Evidemment, les critères de sécurité sont indispensables afin de ne pas nuire à la santé de l'hôte, facteur primordial dont nous devons nous assurer en tant que professionnels de santé. Une fois que la souche est déterminée comme sûre à l'égard de la santé, il faut s'assurer qu'elle puisse survivre à son passage dans le tractus gastro-intestinal et pour cela elle doit évidemment résister aux mécanismes de défense de l'hôte (sécrétions de sels biliaires, variations de pH...) mais aussi posséder une capacité d'adhérence aux cellules afin de pouvoir exercer son effet bénéfique envers l'hôte. Cependant, même si la souche répond à tous ces critères, il faut également qu'elle soit compatible avec la production industrielle et qu'elle survive aux différentes phases de sa fabrication (culture, congélation, lyophilisation etc...).

Afin de classer les souches et d'avoir accès à un document de référence, l'EFSA intègre le concept QPS (Qualified Presumption of Safety) en 2003 (136). Ce concept permet de créer une liste contenant des unités taxonomiques dans lesquelles sont réparties les souches, préalablement analysées afin de déterminer avec précision leur identité taxonomique, de faire le point sur l'ensemble des connaissances dont on dispose à son égard, de déterminer sa pathogénicité etc... Ainsi, le statut QPS garantit une utilisation sûre de la souche en question. Cette liste est mise à jour régulièrement (tous les 3 ans) et est consultable en ligne.

Evidemment, les souches capables de réunir la totalité des critères sont peu nombreuses et certains genres bactériens seront donc plus adaptés que d'autres. Par exemple, les genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* sont les plus couramment utilisés comme probiotiques (137) grâce à leurs propriétés adéquates à la commercialisation.

Par conséquent, l'industriel souhaitant exploiter une souche microbienne doit la caractériser de manière précise (phénotype, génotype) afin de l'identifier avec certitude car une même espèce bactérienne présente plusieurs souches, aux propriétés parfois différentes et il est, à ce jour, impossible d'extrapoler les propriétés d'une souche à l'autre (124) même si les deux souches sont proches du point de vue de la classification phylogénétique. Par conséquent, l'industriel devra mener ses propres études cliniques afin d'allouer des allégations spécifiques liées à la souche qu'il utilise. La souche souhaitant être commercialisée doit donc respecter les critères cités dans le Tableau 7 mais aussi présenter un « effet bénéfique » pour la santé de l'hôte. Cette souche peut alors être déposée à la Collection Nationale de Cultures de Micro-organismes (CNCM), qui est une autorité de dépôt internationale permettant de maîtriser l'accessibilité et le contrôle des souches qui y sont déposées.

Cependant, si des souches ont pu être identifiées comme résistantes au processus de production, sûres à l'égard de la santé humaine et ayant des caractéristiques leur permettant de survivre au passage du tractus gastro-intestinal, il n'est pas toujours aisé de démontrer leur efficacité.

#### 5.4) Efficacité des probiotiques dans le SII

J'ai effectué une sélection des probiotiques utilisés spécifiquement pour le SII et dont l'étiquetage mentionne leur utilisation dans ce domaine (Tableau 8). J'ai également choisi deux compléments alimentaires ne portant pas d'indication concernant le SII (Tableau 9) mais pouvant être utilisés dans ce cadre. J'ai sélectionné tous ces probiotiques avant d'effectuer les recherches concernant leur efficacité.

*Tableau 8 : Sélection de probiotiques indiqués dans le cadre du SII*

| Dénomination du produit | Laboratoire fabricant | Statut du produit             | Souche(s)                          | Dosage                       | Posologie indiquée | Pathologie/symptômes ciblés                                                                                                                              |
|-------------------------|-----------------------|-------------------------------|------------------------------------|------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LACTIPLUS®</b>       | Pileje                | Dispositif médical classe IIa | <i>Lactobacillus gasseri</i> LA806 | 5.10 <sup>9</sup> par gélule | 2 gélules par jour | Préconisé en cas de symptômes du syndrome de l'intestin irritable : constipation, diarrhée, ballonnements et plus particulièrement la douleur abdominale |

|                                                                                          |                     |                                     |                                                                             |                                                                                                         |                              |                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>KIJIMEA®<br/>Côlon<br/>irritable</b>                                                  | Synformulas<br>GmbH | Dispositif<br>médical<br>classe IIb | <i>Bifidobacterium<br/>bifidum</i><br>MIMBb75                               | 1.10 <sup>9</sup><br>UFC<br>pour 2<br>gélules<br>(non<br>indiqué<br>dans la<br>notice<br>du<br>produit) | 2<br>gélules<br>par jour     | Indiqué pour le<br>traitement du<br>syndrome du côlon<br>irritable avec les<br>symptômes<br>caractéristiques<br>constipation,<br>diarrhée, maux de<br>ventre,<br>ballonnements et<br>distension<br>abdominale |
| <b>KIJIMEA®<br/>Côlon<br/>irritable PRO</b>                                              | Synformulas<br>GmbH | Dispositif<br>médical<br>classe IIb | <i>Bifidobacterium<br/>bifidum</i><br>MIMBb75<br>inactivé par la<br>chaleur | Non<br>indiqué                                                                                          | 1 à 2<br>gélules<br>par jour | Indiqué pour le<br>traitement du<br>syndrome du côlon<br>irritable avec les<br>symptômes<br>caractéristiques<br>constipation,<br>diarrhée, maux de<br>ventre,<br>ballonnements et<br>distension<br>abdominale |
| <b>SYMBIOSIS®<br/>Alflorex®<br/>pour le<br/>Syndrome de<br/>l'Intestin<br/>Irritable</b> | Biocodex            | Complément<br>alimentaire           | <i>Bifidobacterium<br/>longum</i><br>35624®                                 | 1.10 <sup>9</sup><br>UFC<br>par<br>gélule                                                               | 1 gélule<br>par jour         | Destiné à réduire<br>les symptômes du<br>SII : les<br>ballonnements, les<br>gaz, les douleurs<br>abdominales, la<br>diarrhée et la<br>constipation.                                                           |

Tableau 9 : Sélection de probiotiques pouvant être utilisés dans le SII ou les troubles digestifs

| Dénomination du produit       | Laboratoire Fabricant | Statut du produit      | Souche(s)                                                                                                                                                    | Dosage                               | Posologie indiquée     | Pathologie ou symptômes décrits |
|-------------------------------|-----------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|---------------------------------|
| <b>SMEBIOCTA®<br/>LP299V®</b> | Ipsen                 | Complément alimentaire | <i>Lactobacillus plantarum</i> 299V®                                                                                                                         | 1.10 <sup>10</sup><br>UFC par gélule | 1 à 2 gélules par jour | Aucune allégation SII           |
| <b>Lactibiane Référence</b>   | Pileje                | Complément alimentaire | <i>Bifidobacterium longum</i> LA101<br><i>Lactobacillus helveticus</i> LA102<br><i>Lactobacillus lactis</i> LA103<br><i>Streptococcus thermophilus</i> LA104 | 1.10 <sup>10</sup><br>UFC par gélule | 1 gélule par jour      | Aucune allégation SII           |

#### 5.4.1) Statuts des probiotiques vendus

Comme nous pouvons le constater, les probiotiques ne sont pas tous vendus sous le même statut, certains ont été enregistrés comme dispositifs médicaux et d'autres comme compléments alimentaires. Par ailleurs, certains portent même le statut de médicaments comme Lactéol® ou bien encore comme le célèbre Ultra-Levure® mais ceux-ci ne font pas l'objet de notre étude.

Un dispositif médical (DM) est défini, selon l'ANSM, comme tel : « Un dispositif médical correspond à tout instrument, appareil, équipement, matière, produit (à l'exception des produits d'origine humaine) y compris les accessoires et logiciels, utilisé seul ou en association, à des fins médicales chez l'homme, et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques ». Ces dispositifs médicaux sont répartis en plusieurs classes selon le niveau de risque lié à leur utilisation :

- Classe I : classe de risque la plus faible (exemples : compresses, lunettes...)
- Classe IIa : risque potentiel modéré/mesuré (exemples : lentilles de contact, couronnes dentaires...)
- Classe IIb : risque potentiel élevé/important (exemples : préservatifs, produits de désinfection de lentilles...)
- Classe III : classe de risque la plus élevée (exemples : implants mammaires, stents...)

Parmi les probiotiques cités, Lactiplus® et Kijimea® Côlon irritable (PRO) portent le statut de dispositif médical. Cependant, tous ne font pas partie de la même classe, oscillant entre la classe IIa et IIb. Le choix de la classe dépend de la responsabilité du fabricant qui s'appuiera sur la réglementation européenne afin de choisir le statut le plus adapté en fonction de la « finalité médicale revendiquée du dispositif ». Les DM sont soumis à la réglementation européenne et doivent posséder le marquage CE comme gage de leur qualité. L'obtention de ce marquage CE fait suite à l'évaluation de la conformité du produit par un Organisme Notifié, appelé le GMED en France, lequel est habilité par l'ANSM.

Cependant, ce statut de dispositif médical pour les probiotiques devra prochainement prendre fin en raison du nouveau règlement 2017/745, approuvé le 5 avril 2017 par le Parlement Européen. Ce règlement devait entrer en vigueur le 26 mai 2020 mais son application a été repoussée en raison de la pandémie Covid-19. Néanmoins, les probiotiques seraient exclus de ce règlement et ceux-ci ne pourraient donc plus être vendus en tant que DM. Le statut des DM concernés devrait donc changer très prochainement.

L'autre statut majoritaire pour les probiotiques est celui de complément alimentaire (CA). Les compléments alimentaires sont des « denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés... » selon la directive 2002/46/CE du 10 juin 2002. Les CA font l'objet d'une déclaration auprès de la DGCCRF, instance qui étudie la composition et réalise des contrôles sur ces derniers. L'ANSES précise que « l'industriel est responsable de la conformité des compléments alimentaires mis sur le marché avec les dispositions réglementaires en vigueur, tant en matière de sécurité que d'information du consommateur (non-tromperie du consommateur) ».

D'autre part, n'ayant pas le statut de médicaments, il est impossible pour les compléments alimentaires de revendiquer de potentiels effets thérapeutiques mais seulement des « allégations de santé » que la réglementation européenne encadre strictement. L'ANSM rappelle également que les CA ne sont pas soumis aux mêmes normes de qualité qu'un médicament.

Néanmoins, les CA sont tenus d'afficher un certain nombre de mentions obligatoires sur leur emballage dont la liste est rappelée par le Syndicat National des Compléments Alimentaires. Cependant, certaines obligations ne sont pas applicables pour les probiotiques et sont largement destinées aux vitamines et minéraux avec, par exemple, la nécessité d'inscrire sur l'étiquette le pourcentage que représente la vitamine/le minéral au sein du produit par rapport à la valeur nutritionnelle de référence (VNR). Cette VNR est impossible à déterminer pour une souche probiotique et les fabricants ne pourront donc pas afficher cette valeur.



#### 5.4.2) Production des probiotiques

Les laboratoires proposant des probiotiques à la vente ne sont pas tous aussi transparents sur les conditions de fabrication de leurs produits. Globalement, d'après les informations divulguées par certains fabricants, la production d'une souche probiotique à grande échelle passerait par différentes étapes. La première étape consiste à prélever au sein d'une banque de cellules préservées à -80°C, quelques bactéries nécessaires à l'élaboration d'un inoculum. De plus, afin de réaliser un inoculum, il est nécessaire de produire un milieu de culture adéquat et personnalisé en fonction de la souche que l'on souhaite cultiver (nutriments, pH...).

A l'issue de ces étapes, l'inoculum industriel peut être réalisé : les micro-organismes sont en contact avec le milieu de culture, lequel permet leur croissance et leur prolifération. Ensuite, une étape de fermentation a lieu, le tout dans un milieu contrôlé (pH, température, pression...). Une fois la fermentation effectuée, les micro-organismes vivants devront être séparés de leur milieu de culture par différentes techniques (centrifugation, ultrafiltration...) afin d'obtenir majoritairement des micro-organismes vivants. Néanmoins, il est nécessaire de stabiliser les micro-organismes en éliminant l'eau résiduelle en passant par exemple par un processus de lyophilisation. Une forme solide est alors obtenue, laquelle peut être broyée dans le but d'obtenir une poudre homogène qui pourra être mélangée à d'autres agents (diluants...) afin d'obtenir les propriétés souhaitées. La dernière étape, celle du conditionnement, devra également être adaptée à la survie des micro-organismes.

Evidemment, toutes ces étapes doivent se dérouler dans une atmosphère contrôlée, sous contrôle strict et suivre les règles essentielles de qualité et d'hygiène (BPF et BPH). Chaque industriel peut avoir recours à différentes techniques galéniques afin d'améliorer la stabilité, la pureté, l'efficacité du ou des probiotique(s) qu'il souhaite commercialiser (séchage par pulvérisation, micro-encapsulation...).

#### 5.4.3) Etudes d'efficacité des probiotiques

##### a) Lactiplus®

Concernant la souche *Lactobacillus gasseri* LA806 contenue dans Lactiplus®, aucune étude ne semble disponible afin de démontrer ses bienfaits du point de vue intestinal. Néanmoins, le laboratoire Pileje communique quant à l'efficacité de son produit grâce à deux études menées chez des animaux et évaluant la sensibilité viscérale et la perméabilité intestinale. Cependant, le fait de mener ces études chez les animaux ne permet pas d'obtenir des preuves solides d'efficacité et d'extrapoler ces résultats chez l'humain.

*L.gasseri* est initialement connue pour son utilisation dans le processus de perte de poids (138) mais plusieurs souches ont été testées dans le cadre du SII.

Comme nous l'avons vu précédemment, il n'est pas possible d'extrapoler les propriétés d'une souche bactérienne à une autre et il est donc nécessaire d'effectuer des études prouvant l'efficacité de chaque souche. Deux souches de *L.gasseri* ont été étudiées chez des patients souffrant de SII. La première est *L.gasseri* CP2305, qui a fait l'objet d'une étude très intéressante (139) évaluant à la fois l'évolution des symptômes et de la qualité de vie des patients au fur et à mesure du temps mais étudiait également les possibles changements dans la composition du microbiote via l'analyse des selles mais aussi de potentielles modifications dans l'expression génique des leucocytes circulants.

Des résultats encourageants ont été obtenus avec entre autres une régression de la sévérité du SII, une tendance à l'amélioration de la qualité de vie atteignant le seuil de significativité uniquement pour « l'inquiétude liée à la santé ». Des modifications de la composition du microbiote ont pu être mises en évidence grâce à l'analyse des selles, celle-ci ayant mis en évidence que certains genres microbiens se retrouvaient en quantité diminuée. L'analyse de l'expression génique a retrouvé que *L.gasseri* CP2305 a régulé à la hausse ou à la baisse l'expression de certains gènes, mais la régulation à la hausse des gènes impliqués dans la signalisation EIF2 (Eukaryotic Initiation Factor 2) a particulièrement été remarquée. De manière simple, cette voie intervient dans la synthèse protéique et la réponse au stress cellulaire. Même si cette étude manque de puissance sur le plan statistique, ce travail demeure intéressant et montre que l'administration de probiotiques n'inclut pas seulement une modification du microbiote mais peut aussi intervenir dans l'expression génique et donc interférer au sein de l'axe intestin-cerveau.

La seconde souche étudiée est *L.gasseri* BNR17, et elle aussi a su prouver son efficacité dans les symptômes des patients souffrant de SII-D. Des symptômes « physiques » ont pu être améliorés comme la douleur et la distension abdominale, tout comme d'autres symptômes tels que la fatigue liée au SII ou bien encore la difficulté sociale ressentie durant les 4 semaines précédant l'évaluation (140). Il convient tout de même de préciser qu'une amélioration de ces différents paramètres a également eu lieu dans le groupe placebo. Comme nous l'avons vu précédemment, l'effet placebo peut être très important chez les patients atteints de SII et cette étude en est la preuve.

Par conséquent, des résultats encourageants découlent des études menées avec différentes souches de *L.gasseri* mais nous ne pouvons malheureusement pas prédire l'obtention de résultats similaires avec la souche *L.gasseri* LA806.

#### b) Kijimea®

Le dispositif médical Kijimea® Côlon irritable est composé de la souche *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75. Nous avons déjà répertorié une étude randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité de cette souche, administrée à  $1.10^9$  UFC par capsule, dans le cadre du SII (133). Pour rappel, cette étude a conclu à une amélioration significative des symptômes du SII (douleurs, inconfort, ballonnements...) ainsi que de la qualité de vie.

A la fin de l'étude 47% des patients ayant bénéficié de la souche *B.bifidum* MIMBb75 ont déclaré un soulagement adéquat contre seulement 11% dans le groupe placebo. Néanmoins cette étude ne différenciait pas les sous-types de SII et les patients sélectionnés ne souffraient que de symptômes identifiés comme légers à modérés et par conséquent, il n'est pas possible de savoir si les résultats auraient été les mêmes avec des patients présentant des symptômes plus importants.

Kijimea® Côlon irritable PRO est quant à lui composé de la même souche de *B.bifidum* MIMBb75 mais celle-ci est inactivée par un processus thermique. Recourir à des souches non viables semble présenter des avantages du point de vue de la stabilité et de la tolérance du produit. Une étude parue en avril 2020 (141) et financée par Synformulas, laboratoire commercialisant Kijimea®, a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité de cette souche inactivée. Le critère de jugement primaire combine une amélioration de 30% de la douleur abdominale et un soulagement adéquat des symptômes globaux du SII. Ici encore, le critère d'évaluation est soumis à l'appréciation des patients car l'amélioration de la douleur est subjective et dépend du ressenti de chaque individu. Néanmoins, ce critère a été rempli pour 74 des 221 patients du groupe *B.bifidum* MIMBb75, soit chez 34% des individus traités contre 19% dans le groupe placebo. Même si la tolérance a été jugée très bonne ou bonne par 91% des patients traités par la souche bactérienne, les résultats témoignant de l'efficacité ne démontrent pas une amélioration considérable des symptômes.

c) Alflorex®

Le complément alimentaire Alflorex® comporte quant à lui la souche *Bifidobacterium longum* 35624. Cette souche est également retrouvée dans de nombreuses études sous le nom de *B.infantis* 35624 car son nom complet s'avérerait être *Bifidobacterium longum* ssp *infantis* 35624. Cette souche a fait l'objet de très nombreuses études et il peut être difficile d'obtenir un avis tranché sur ses potentiels bienfaits dans le SII.

Une première étude de Charbonneau et al (142) se concentrait sur l'excrétion fécale de *B.infantis* 35624 lors d'une supplémentation à hauteur de  $1.10^9$  UFC par gélule, laquelle révèle une augmentation de cette excrétion chez les patients supplémentés en souche *B.infantis* 35624. Les auteurs ont donc pu s'assurer de l'absence de dégradation de *B.infantis* 35624 à la suite de son passage dans le tractus gastro-intestinal.

L'excrétion fécale de la souche a ensuite diminué durant les deux semaines suivant la fin de la supplémentation. Néanmoins il a été difficile d'observer de véritables changements significatifs dans la composition du microbiote des personnes supplémentées en probiotiques. De plus, les auteurs ont cherché à évaluer secondairement la gravité des symptômes du SII (les sous-types n'étaient pas discriminés) mais aucune amélioration significative des symptômes n'a pu être démontrée.

Ces résultats sont donc problématiques si l'on souhaite utiliser la souche pour soulager les symptômes du SII car, finalement, l'objectif principal pour les patients réside dans l'amélioration des symptômes, et la non-dégradation de la souche suite à son passage dans le tractus gastro-intestinal ne garantit pas une efficacité clinique.

Une seconde étude, de O'Mahony et al (143), cherchait à comparer l'efficacité de *Lactobacillus salivarius* UCC4331 à celle de *B.infantis* 35624 chez les patients atteints de SII (sans distinguer les sous-types). A la dose de  $1.10^{10}$  UFC au sein d'une boisson maltée, *B.infantis* 35624 s'est révélé efficace pour réduire la douleur, la distension et les ballonnements abdominaux face au placebo. Cette souche a également offert de meilleurs résultats que *L.salivarius* UCC4331 et aurait même permis de normaliser le rapport IL10/IL12, auparavant en faveur d'IL12, interleukine pro-inflammatoire. Le bilan de cet étude se révèle donc positif pour *B.infantis* 35624 en étant à la fois efficace sur les symptômes du SII et agissant également sur l'aspect inflammatoire.

La troisième étude de Whorwell et al (144) visait à confirmer l'efficacité de *B.infantis* 35624 mais a été conduite uniquement chez des femmes atteintes de SII. Différents dosages en souches microbiennes ont été utilisés lors de l'étude mais la dose de  $1.10^8$  UFC a permis d'aboutir à des résultats statistiquement supérieurs au placebo en soulageant la douleur abdominale, les ballonnements etc... Les doses de  $1.10^6$  UFC et  $1.10^{10}$  UFC n'ont pas entraîné de résultats statistiquement significatifs supérieurs face au placebo.

Une méta-analyse de Yuan et al (145) a regroupé des études évaluant l'efficacité de *B.infantis* 35624 seul mais aussi intégré dans un mélange composé d'autres souches bactériennes. Globalement, il semblerait que la souche *B.infantis* 35624 seule n'ait pas d'impact sur les symptômes liés au SII contrairement aux études où des mélanges de probiotiques étaient utilisés où une réduction significative de la douleur abdominale et des ballonnements ont pu être observés. Ces conclusions peuvent difficilement prétendre à un rôle bénéfique de *B.infantis* 35624 car nous ne pouvons pas affirmer quel rôle joue chaque probiotique au sein d'un mélange et la possibilité que *B.infantis* 35624 n'apporte aucun rôle dans le soulagement des symptômes de SII n'est pas à exclure.

Comme le souligne Allen et al (146), il est difficile de connaître la fiabilité d'une méta-analyse regroupant différentes souches et/ou différentes combinaisons de probiotiques. D'autre part, les auteurs ont très justement rappelé qu'il pouvait être tentant de trouver une cohérence en combinant de multiples données mais le risque de s'éloigner de la « vérité » peut s'avérer trop important.

En conclusion, la souche *B.infantis* 35624 montre des résultats en demi-teinte et il n'est pas évident de se faire un avis concernant son efficacité dans le SII. Il est regrettable que la grande majorité des études menées évaluant l'efficacité des probiotiques n'émettent pas de distinction entre les sous-types de SII, il pourrait peut-être en ressortir des données intéressantes et des résultats plus tranchés pourraient apparaître.

d) Smebiocta® LP299V®

Le complément alimentaire SMEBIOCTA® LP299V® est également couramment utilisé chez les patients souffrant de SII. Une étude réalisée en Inde (147) a cherché à évaluer l'efficacité de la souche *Lactobacillus plantarum* 299V chez des patients atteints de tout type de SII. Les patients traités par la souche probiotique devaient prendre une capsule par jour contenant  $1.10^{10}$  UFC de *L.plantarum* 299V durant 4 semaines.

Il a été observé que la fréquence des douleurs abdominales était diminuée de 51% lors de la 4<sup>ème</sup> semaine chez les patients traités par *L.plantarum* 299V contre seulement 13% dans le groupe placebo. Il a également été rapporté que la fréquence des selles, des ballonnements et la sensation de vidange incomplète était significativement réduite dans le groupe traité par probiotique par rapport au groupe placebo. Des résultats encourageants ont été obtenus dans la réduction de la gravité des douleurs abdominales et des ballonnements.

Faits intéressants, la consommation de yaourts ou le fait d'être végétarien n'a pas influencé la fréquence des douleurs abdominales. Néanmoins, l'intensité de la douleur abdominale chez les végétariens du groupe traité par probiotique s'est révélée plus faible au cours des semaines 2,3 et 4. Nous noterons également qu'un petit nombre de patients a témoigné d'une amélioration des symptômes grâce à la prise du placebo. Ce phénomène se produit dans de nombreuses études et il est parfaitement connu que l'effet placebo joue un rôle important chez certains patients.

D'autres études plus anciennes ont été menées pour évaluer l'efficacité de *L.plantarum* 299V mais une d'entre elles ne possédait que 12 patients (148) et ne retrouvait pas de différences significatives entre le groupe traité et celui placebo. *A contrario*, Niedzelin et al (149) ont rapporté une amélioration de tous les symptômes du SII chez 19 des 20 patients traités par *L.plantarum* 299V contre seulement 3 patients sur 20 dans le groupe placebo.

e) Lactibiane Référence

Le complément alimentaire Lactibiane Référence est quant à lui couramment utilisé chez les personnes souffrant de troubles digestifs avec une prédominance de constipation. Lactibiane Référence est constitué de 4 souches probiotiques : *Bifidobacterium longum* LA101 (29%), *Lactobacillus helveticus* LA102 (29%), *Lactobacillus lactis* LA103 (29%) et *Streptococcus thermophilus* LA104 (13%). Lactibiane Référence contient  $1.10^{10}$  UFC par gélule.

Cette étude française a eu pour objectif de définir l'efficacité de ce mélange chez des patients souffrant de SII (150). 48 patients ont été inclus dans le groupe probiotique et 52 dans le groupe placebo. Sur ces 100 patients, 29 ont été classés dans le sous-type SII-C, 29 dans le sous-type SII-D, 41 dans le sous-type SII-M (alternance) et 1 n'a pas été classé. La distinction entre les différents types de SII est intéressante et permet d'obtenir des données pertinentes.

Le critère de jugement primaire était le « soulagement satisfaisant des symptômes du SII » et même si durant les 3 premières semaines de l'étude, le soulagement paraissait légèrement plus important chez le groupe probiotique, à la 4<sup>ème</sup> semaine, la proportion de patients soulagés était de 41,6% avec le probiotique contre 41,3% pour le groupe placebo. Nous pouvons encore remarquer que le placebo émet une grande influence chez les patients souffrant du SII.

Cependant, ce critère de « soulagement satisfaisant des symptômes » paraît extrêmement subjectif mais semble assumé par les auteurs.

De timides conclusions ont émergé de cette étude avec une réduction significative de l'intensité de la douleur abdominale chez les patients dans le groupe probiotique mais particulièrement chez les patients SII-M dans ce groupe. De plus, le nombre de selles chez les patients SII-C dans le groupe probiotiques aurait augmenté de manière significative.

Néanmoins, nous pourrions remarquer que l'étude mentionne l'utilisation de *Lactobacillus acidophilus* LA102 au lieu de *L.helveticus* LA102. Pourtant, la plaquette informative éditée par le laboratoire Pileje et résumant l'étude en question mentionne *L.helveticus* LA102 comme faisant partie de l'étude, sans mentionner *L.acidophilus*. Même si les deux souches sont phylogénétiquement très proches (151), il est toujours préférable de savoir quelle souche est véritablement testée dans l'étude. Il semblerait que *L.helveticus* soit issue de la culture laitière tandis que *L.acidophilus* est une bactérie présente naturellement dans l'intestin de l'Homme.

D'autre part, nous pouvons noter que la demande d'allégation « améliore la fréquence des selles » que le laboratoire Pileje voulait apposer sur son produit Lactibiane Référence s'est vue refusée par le groupe scientifique de l'EFSA (152), lequel a jugé « qu'aucune relation de cause à effet n'a été établie » entre la consommation du mélange de probiotiques contenu dans Lactibiane Référence et l'augmentation de la fréquence des selles.

#### 5.4.4) Résumé des études concernant les probiotiques étudiés

Tableau 10 : Résumé des conclusions des études évaluant l'efficacité des probiotiques indiqués dans le SII

| Dénomination du produit                                           | Souche(s)                                        | Etudes                                                                                                                                                                                                                                           | Efficacité                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Lactiplus®</b>                                                 | <i>L.gasseri</i> LA806                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aucune étude chez l'homme avec <i>L.gasseri</i> LA806</li> <li>○ Etude avec <i>L.gasseri</i> CP2305 de Nobutani et al (139)</li> <li>○ Etude avec <i>L.gasseri</i> BNR17 de Shin et al (140)</li> </ul> | Amélioration globale des symptômes du SII avec les 2 souches mais extrapolation des données à <i>L.gasseri</i> LA806 impossible.                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Kijimea®<br/>Côlon irritable</b>                               | <i>B.bifidum</i> MIMBb75                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Guglielmetti et al (133)</li> </ul>                                                                                                                                                                     | Soulagement adéquat des symptômes chez 47% des patients contre 11% dans le groupe placebo                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Kijimea®<br/>Côlon irritable PRO</b>                           | <i>B.bifidum</i> MIMBb75 inactivé par la chaleur | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Andresen et al (141)</li> </ul>                                                                                                                                                                         | Soulagement des symptômes associé à une réduction de la douleur de 30% obtenu chez 34% des patients contre 19% avec placebo                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Alflorex®<br/>pour le<br/>Syndrome de l'Intestin Irritable</b> | <i>B.infantis</i> 35624                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Charbonneau et al (142)</li> <li>○ O'Mahony et al (143)</li> <li>○ Whorwell et al (144)</li> <li>○ Méta-analyse de Yuan et al (145)</li> </ul>                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pas d'amélioration significative des symptômes du SII (142)</li> <li>○ Efficacité sur les symptômes du SII (143)</li> <li>○ Efficacité sur les symptômes à la dose de <math>1.10^8</math> UFC (144)</li> <li>○ Efficacité de <i>B.infantis</i> 35624 uniquement au sein d'un mélange de probiotiques (145)</li> </ul> |

Tableau 11 : Résumé des conclusions des études évaluant l'efficacité de probiotiques utilisés dans le cadre du SII

| Dénomination du produit         | Souche(s)                                                                                                              | Etudes                                                                                                                               | Efficacité                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Smebiocta®<br/>LP299V®</b>   | <i>L.plantarum</i><br>299V                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ducrotté et al (147)</li> <li>○ Sen et al (148)</li> <li>○ Niedzelin et al (149)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Efficacité sur les symptômes du SII (147)</li> <li>○ Pas d'efficacité significative (148)</li> <li>○ Amélioration de tous les symptômes du SII (149)</li> </ul> |
| <b>Lactibiane<br/>Référence</b> | <i>B.longum</i><br>LA101,<br><i>L.helveticus</i><br>LA102, <i>L.lactis</i><br>LA103,<br><i>S.thermophilus</i><br>LA104 | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Drouault-Holowacz et al (150)</li> </ul>                                                    | Efficacité comparable au placebo sauf dans le sous-groupe SII-M où la réduction de la douleur est statistiquement significative et le nombre de selles est augmenté dans le sous-groupe SII-C            |

#### 5.4.5) Méta-analyses et revues systématiques

Des revues systématiques ou des méta-analyses ont cherché à évaluer l'efficacité des probiotiques dans le SII mais la tâche s'avère ardue. En effet, les différentes études présentent des caractéristiques extrêmement diverses que ce soit au niveau du ou des probiotiques utilisés, de la dose, de la durée d'administration, de la distinction faite entre les sous-types de SII ou non, des critères évalués, du nombre de sujets participant à l'étude, de la prise en compte de l'alimentation durant l'étude etc...

Une revue systématique de 2016 dirigée par la British Dietetic Association (153) a permis d'obtenir des résultats intéressants. Tout d'abord il faut préciser qu'un risque de biais plus ou moins important plane sur la très grande majorité des études menées et il faut donc interpréter les résultats en conséquence. Concernant l'amélioration des symptômes globaux du SII, *Lactobacillus plantarum* 299V semble être une des rares souches administrées seules et prouvant son efficacité dans les symptômes globaux. La revue retrouve également des mélanges de probiotiques de 4 et 6 souches ayant une efficacité dans les symptômes globaux. Néanmoins si l'on émet une distinction entre les sous-types de SII, des mélanges de probiotiques semblent avoir un effet bénéfique chez les patients avec SII-D tandis que seuls des résultats marginaux ont été obtenus chez les patients SII-C, notamment avec l'utilisation de *B.infantis* 35624.



Globalement, le soulagement des douleurs abdominales est également permis grâce à l'utilisation de *L.plantarum* 299V et certains mélanges de probiotiques mais de nombreuses études n'ont pas retrouvé d'amélioration significative des douleurs abdominales grâce aux probiotiques. Le soulagement des ballonnements est également possible en utilisant certaines souches probiotiques en association. Les flatulences sont plus rarement soulagées, uniquement avec *L.plantarum* 299V à la dose quotidienne de  $2.10^{10}$  UFC et un mélange de 8 souches probiotiques.

Pour les troubles du transit, une amélioration de la fréquence des selles dans le cadre de la diarrhée a surtout été répertorié avec *L.plantarum* 299V. Pour la constipation, aucun résultat flagrant n'a pu être obtenu.

Du point de vue de la qualité de vie, seuls des mélanges de probiotiques ont démontré un intérêt dans son amélioration, mais uniquement chez les patients SII-D ou SII-M mais aucun essai clinique randomisé n'a montré de résultats similaires dans le sous-groupe SII-C.

Une méta-analyse également publiée en 2016 (154) trouve des résultats différents à ceux publiés par la revue systématique. En effet, des améliorations significatives des symptômes globaux et de la qualité de vie (sans différencier les sous-types de SII) ont été mises en évidence contrairement au soulagement des douleurs abdominales et des ballonnements. Les auteurs mentionnent le fait que les souches administrées seules seraient plus efficaces que les mélanges de probiotiques.

Une autre revue systématique a été effectuée en 2018 (155) et ses conclusions restent floues et ne permettent pas de connaître avec certitude la place des probiotiques dans le SII. Parmi les éléments à retenir, un petit nombre de mélanges de probiotiques semblent présenter un intérêt et les auteurs citent *L.plantarum* DSM 9843 (= *L.plantarum* 299V) comme étant potentiellement bénéfique. Cependant, les auteurs ont précisé qu'il était très difficile de savoir si une souche particulière ou si un mélange de probiotiques sont plus efficaces qu'un autre ou si un sous-type de SII pourrait être davantage positivement impacté par la prise de probiotiques. En conclusion, malgré le nombre croissant d'études pouvant être intégrées dans les méta-analyses, il n'existe pas, à ce jour, d'élément permettant d'affirmer avec certitude l'efficacité des probiotiques.

La dernière revue systématique que nous pouvons citer est celle de Dale et al, publiée en 2019 (137). Celle-ci incluait 11 études parues au cours des 5 dernières années. Sept études sur les 11 incluses aboutissaient à une amélioration significative des symptômes du SII grâce à la supplémentation en probiotiques et quatre autres n'ont pas retrouvé d'amélioration significative même si trois de ces études témoignaient d'une légère amélioration sans atteindre le seuil de significativité. Trois des 11 études évaluaient l'efficacité d'une supplémentation d'une souche unique tandis que les huit autres recouraient à des mélanges de plusieurs probiotiques. De manière générale, les auteurs ont observé que les compléments multi-souches semblaient plus efficaces que les mono-souches alors que la tendance inverse avait été observée par McKenzie et al (153).

Si selon certains auteurs, la supériorité des probiotiques multi-souches peut s'expliquer par la synergie de chacun des probiotiques contenus dans le mélange, ou du moins par l'action bénéfique de chacune des souches, d'autres émettent la possibilité de compétition entre les espèces et que des effets négatifs en découlent (154). D'autre part, il n'a pas été constaté que l'efficacité d'un traitement par probiotiques pourrait être davantage bénéfique selon le sexe ou selon le sous-type de SII.

Ces différentes méta-analyses mentionnent unanimement la très grande hétérogénéité des études intégrées dans leur analyse (137,153,155). D'autre part, les auteurs de deux méta-analyses font état d'un risque de biais de publication pouvant également influencer leurs propres résultats (154,155). Nous pouvons également remarquer que la majorité des études incluses testent des mélanges de probiotiques alors que les produits à base de probiotiques destinés « au syndrome de l'intestin irritable » d'un point de vue marketing, sont exclusivement des produits à base d'une souche unique (Tableau 8). D'autre part, la question de la dose de probiotiques à prendre reste sans réponse, notamment car cette dose semblerait dépendante d'un bon nombre de facteurs dont la souche en elle-même.

#### 5.4.6) Quelle dose de probiotiques est adaptée pour soulager les symptômes du SII ?

La dose de probiotiques à consommer chaque jour est loin d'être identique pour toutes les souches. Pour rappel, la définition des probiotiques introduit la notion de « dose » en indiquant que ceux-ci doivent être « ingérés en quantité suffisante ». Cette imprécision volontaire laisse la place aux fabricants de probiotiques de déterminer la dose adaptée à chaque souche. Naturellement, nous pourrions penser que plus le nombre de probiotiques est grand plus des effets bénéfiques pourraient apparaître mais la réalité semble plus complexe que cela. En effet, Whorwell et al (144) ont observé que la souche *B.infantis* 35624 était plus efficace à la dose de  $1.10^8$  UFC qu'à celle de  $1.10^{10}$  UFC. D'autre part, Zhang et al (154) comparaient des doses élevées ( $\geq 10^{10}$  UFC/dose) à des doses faibles ( $< 10^{10}$  UFC/dose) de probiotiques et ont conclu à une potentielle efficacité supérieure de la part des faibles doses. Néanmoins, pour arriver à de telles conclusions les auteurs ont comparé deux études « faible dose » et sept études « dose élevée », ce qui a pu fausser les résultats.

Cependant, aucune règle ne peut être établie et la dose jugée comme efficace devrait être déterminée aux moyens d'études permettant de comparer différentes doses pour une même souche. Par conséquent, il semble impossible de déterminer une dose universelle pour tous les probiotiques et il sera donc nécessaire d'effectuer une revue de la littérature afin de trouver la dose adéquate pour chaque souche.

#### 5.4.7) Quelle durée de traitement est nécessaire et existe-t-il des effets néfastes sur le long terme ?

De la même façon, aucune durée de traitement ne semble être idéale et universelle pour chaque souche. Cependant, les probiotiques semblent faire preuve d'une très bonne innocuité car ils ne semblent pas entraîner d'évènement indésirable grave (153). Les études n'étant pas, pour une très large majorité, menées sur plusieurs années, nous ne pouvons affirmer la parfaite innocuité des probiotiques au long cours.

Le caractère transitoire de la colonisation intestinale par les souches probiotiques peut donc pousser le patient à consommer très régulièrement des produits à base de probiotiques afin d'entretenir les bienfaits potentiels de ceux-ci. Néanmoins, Zhang et al (154) décrivent le fait qu'une courte durée de traitement (< 8 semaines) serait plus bénéfique qu'un traitement sur une longue période pour améliorer la réponse globale sur les symptômes et la qualité de vie. Les auteurs nuancent leurs propos en soulignant le fait que le SII intervient de manière chronique et récurrente et qu'un traitement sur le long terme, voire de façon continue, peut s'avérer nécessaire.

Une revue systématique de Hungin et al (156) a mis en évidence la sûreté d'utilisation des probiotiques en recensant très peu d'effets indésirables chez les patients intégrés au sein d'études cliniques. La majorité des effets indésirables se résumait à de la fatigue, des troubles digestifs et un exanthème/prurit, sachant que 43 études sur 50 examinant les données de sécurité n'ont pas trouvé de différence significative sur ce point, entre le traitement probiotique et le placebo.

Cependant, il n'est pas possible de garantir l'innocuité à long terme et de connaître l'impact qu'aurait une supplémentation en probiotiques sur le microbiote et les conséquences de l'interaction continue entre probiotiques « exogènes » et les résidents habituels de notre flore intestinale.

Pour conclure, les méta-analyses, même les plus récentes, ne montrent aucune preuve en faveur de l'utilisation des probiotiques et de leur efficacité dans le SII (sans émettre de distinction entre les sous-types) (153). Cependant, leur innocuité et leur accessibilité (disponibles sans ordonnance) les rendent attrayants et il semble donc difficile de ne pas les conseiller aux patients. En partant du principe que le risque de nuire au patient est extrêmement faible, voire quasi nul grâce à leur innocuité, les probiotiques peuvent représenter une piste à envisager chez un patient en quête de soulagement de ses symptômes. D'autre part, n'oublions pas que l'effet placebo garde une place très importante chez les patients atteints de SII et que cet effet peut être mis à profit via la consommation de probiotiques.

Nous pourrions étudier un très grand nombre de méta-analyses et de revues systématiques mais aucun auteur ne peut affirmer, à ce jour, la pertinence des probiotiques dans le SII et la nécessité d'études mieux menées est indéniable afin de pouvoir obtenir des résultats fiables.

Néanmoins, il est difficile de construire une étude solide, notamment car l'amélioration de la douleur est souvent un critère d'évaluation mais est aussi très subjectif. D'autre part, l'effet placebo peut être important chez ces patients, rendant ainsi difficile l'évaluation d'un traitement.

## **V) Perspectives futures**

Le SII est un syndrome bénéficiant de multiples options thérapeutiques même si aucune d'entre elles ne paraît résoudre les symptômes engendrés. En 2001, la recherche de nouveaux traitements ou de nouvelles approches thérapeutiques était déjà effective (77) et près de 20 ans après, la recherche continue d'explorer de nouvelles possibilités afin de trouver, enfin, un traitement efficace. Les évolutions futures concernant le microbiote sont ambitieuses et prometteuses. Parmi celles-ci, la transplantation fécale est au cœur des recherches.

En effet, une dysbiose ayant clairement été répertoriée chez certains patients atteints de SII, il paraîtrait astucieux de « remplacer » ce microbiote qui n'est plus bénéfique pour son hôte par un microbiote d'un individu « sain ». Il s'agit d'un domaine ayant connu de véritables avancées, notamment en passant d'une greffe fécale par endoscopie à une greffe par voie orale à l'aide d'une gélule. La transplantation fécale est déjà largement reconnue pour son utilisation dans le cadre d'infections récidivantes à *Clostridium difficile*.

Evidemment, sa mise en place est complexe et requiert de nombreuses étapes avec entre autres la sélection du donneur, la préparation des selles etc (157) ...

Un des premiers essais cliniques randomisés traitant de la transplantation fécale dans le cadre du SII date de 2017 et 65% des patients ayant bénéficié d'une greffe et atteints de SII-D ou SII-M témoignent d'un soulagement des symptômes 3 mois après la greffe mais ce bénéfice se perd à 12 mois (158). D'autres études témoignent également d'une baisse d'efficacité de la transplantation fécale au fur et à mesure du temps (5). Par conséquent, il s'avérerait nécessaire de répéter la greffe dans le temps afin d'obtenir à nouveau ses bienfaits. Enfin, il ne faut pas oublier que la composition des selles n'est pas connue avec précision (157) (70% des bactéries s'y trouvant ne sont pas cultivables) et que, par conséquent, la transplantation fécale n'est pas complètement appréhendée. Des microbiotes « artificiels » pourraient même être créés en laboratoire afin d'y incorporer des souches précises ayant un rôle bénéfique dans telle ou telle pathologie.

Cependant, les avancées scientifiques ne s'arrêtent pas à la greffe fécale et permettent d'imaginer d'autres possibilités afin de modeler le microbiote intestinal. En effet, le but serait, par exemple, de modifier génétiquement des bactéries afin de leur allouer des propriétés adaptées dans le cadre d'une pathologie précise. Néanmoins, même si cette technique semble ingénieuse, des problèmes de sécurité quant aux organismes génétiquement modifiés sont à prendre en compte tout comme le manque de connaissances concernant la génétique humaine et l'épigénétique (159).

D'autre part, le recours aux bactériophages pourrait également représenter une piste intéressante. Les bactériophages étant des virus infectant les bactéries, ils permettent donc de réguler la population bactérienne. Ici encore, le frein majoritaire interférant avec leur utilisation reste le manque de connaissances à l'égard des phages.

Enfin, d'autres pistes liées aux probiotiques sont à considérer comme la possibilité d'agir sur le mycobiome car une dysbiose fongique pourrait finalement être impliquée dans le SII. L'administration de postbiotiques, pouvant être des produits bactériens non viables (membrane cellulaire bactérienne) ou des métabolites issus de bactéries, peuvent également représenter une autre option à envisager.

Outre les options thérapeutiques en lien avec le microbiote, il est souhaitable que d'autres thérapies, médicamenteuses ou non, voient le jour afin d'offrir un large panel de traitements aux patients atteints de SII.

## **VI) Conclusion**

Malgré le fait que le SII soit connu depuis de nombreuses années, sa compréhension demeure incomplète et bon nombre de questions se posent encore. En effet, à ce jour, il est difficile de décrire avec certitude les éléments précurseurs de ce syndrome, même si certains ont été identifiés (infection gastro-intestinale, intolérance alimentaire...). D'autre part, la physiopathologie est encore mal connue mais l'ensemble des scientifiques s'intéressant à ce sujet semblent s'accorder à dire que le SII est multifactoriel, même si des mécanismes physiopathologiques peuvent encore être découverts.

Evidemment, vu que plusieurs facteurs semblent intervenir, les traitements proposés aux patients visent un ou plusieurs facteurs physiopathologiques et l'association de plusieurs traitements, y compris purement symptomatiques, paraît nécessaire au soulagement des patients. Si des médicaments tels que les antispasmodiques sont efficaces lors d'une crise douloureuse, l'enjeu réside maintenant dans le fait de trouver un traitement à long terme afin de soulager durablement les patients et améliorer leur qualité de vie.

Chez certains patients, une approche générale englobant à la fois un régime alimentaire adapté, une prise en charge psychologique et un traitement médicamenteux approprié pourrait être la réponse à leurs maux.

En ce qui concerne les probiotiques, la question de leur pertinence n'est pas clairement tranchée. La SNFGE reste prudente à leur égard en déclarant que leur efficacité dépend de la souche, de la dose et de la forme sous laquelle le probiotique est administré (3). Ces conclusions sont les mêmes que celles tirées des méta-analyses étudiées.

Par conséquent, peu de souches paraissent apporter un véritable bénéfice dans le SII, *L.plantarum* 299V (contenu dans SMEBIOCTA®) et *B.infantis* 35624 (contenu dans Alflorex®) sont régulièrement citées parmi les probiotiques pouvant soulager les symptômes du SII.

De très nombreuses études portent sur des mélanges de probiotiques alors que les CA ou les DM indiqués dans le SII contiennent majoritairement une seule souche probiotique. A l'avenir, des probiotiques multi-souches pourraient trouver leur place dans l'arsenal thérapeutique même s'il semble difficile de discerner quel(s) probiotique(s) au sein d'un mélange apporte(nt) de réels bénéfices ou si un effet synergique se produit entre les différentes souches.

Par conséquent, si une souche est l'objet de notre intérêt, il faudrait mener une revue de la littérature la concernant afin de constater si son efficacité a déjà été évaluée dans le cadre du SII et si une dose paraît être adaptée au soulagement des symptômes. D'autre part, il est pertinent de s'assurer des conditions de sa production, de la technologie galénique utilisée afin de garantir son efficacité dans le tractus gastro-digestif etc... Ces éléments permettront d'effectuer le meilleur choix de probiotiques à conseiller aux patients et d'enrichir les conseils prodigués.

Concernant la durée de traitement, aucune durée « idéale » ne semble ressortir des différentes études menées mais l'innocuité des probiotiques semblant établie, il n'est pas aberrant de conseiller une prise sur le long terme si le patient en ressent des bienfaits.

Evidemment, même si les études concernant un probiotique en particulier ne semblent pas concluantes d'un point de vue de l'efficacité mais qu'un patient souhaite tout de même l'essayer, il ne faut pas oublier que même si la souche en elle-même n'apporte pas les bénéfices escomptés, l'effet placebo chez ces patients est très important et il serait donc dommage de priver le patient d'un soulagement de ses symptômes même s'il est obtenu grâce à cet effet. D'autre part, les autres traitements disponibles ne semblent pas offrir de solution miracle contre les symptômes du SII et le but principal restera donc d'assurer aux patients un contrôle de leurs symptômes ainsi qu'un soulagement adéquat de ceux-ci, afin d'améliorer à terme leur qualité de vie. Il faudra sûrement pour cela associer plusieurs traitements, adaptés et modifiés selon les caractéristiques de chaque patient, lesquels pourront agir synergiquement afin d'obtenir la meilleure réponse clinique possible.

Les probiotiques étant disponibles sans ordonnance et bénéficiant d'une innocuité favorable et de l'absence de contre-indication réelle (en excluant par précaution les personnes immunodéprimées et/ou porteuses de chambre implantable), ceux-ci représentent une option thérapeutique à ne pas négliger même si les preuves concernant leur efficacité dans le SII restent à préciser dans de futures études. Outre le SII, les probiotiques pourraient avoir toute leur place dans d'autres affections, autres que celles touchant la sphère digestive. Par conséquent, la pertinence du recours aux probiotiques dans d'autres domaines (immunité, infection vaginale...) serait intéressante à étudier.

**THÈSE SOUTENUE par Mme Elisa CHARTIER**

**CONCLUSIONS**

Les probiotiques utilisés dans le syndrome de l'intestin irritable n'ont pas encore fait leurs preuves et le manque d'études cliniques bien menées constitue un frein à leur recommandation dans le cadre de cette pathologie. Seules quelques rares souches bactériennes ont su prouver leur efficacité en réduisant la symptomatologie, en particulier *Lactobacillus plantarum* 299V. Cependant, les probiotiques représentent une option thérapeutique accessible et semblent bénéficier d'une parfaite innocuité. De plus, leur consommation, y compris sur le long terme, ne semble pas entraîner d'effets néfastes chez la majorité de la population mais une grande prudence est nécessaire chez les patients à risque de développer des infections (porteurs de chambre implantable, patients immunodéprimés...). Pour ces raisons, l'usage de probiotiques dans le cadre du syndrome de l'intestin irritable n'est pas à négliger car ceux-ci peuvent apporter un réel bénéfice sur le plan clinique chez une partie des patients, sans oublier qu'un effet placebo est couramment observé et peut participer au soulagement des symptômes.

**Le Directeur de thèse,**

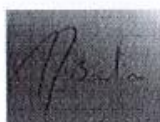
Le 31/07/2020

N. UNIER



**Le Président,**

Le 31 juillet 2020,  
M Boulon



**Vu pour l'autorisation de  
Soutenance**

Dijon, le  
Le Vice-Doyen,



C. MARIE

## Bibliographie

1. Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie. Chapitre 20 - Item 281 - UE8 Colopathie fonctionnelle - Syndrome de l'intestin irritable. Dans: Abrégé d'Hépatogastro-Entérologie et de Chirurgie Digestive . 3ème édition. Elsevier-Masson; 2015. p. 1 à 9.
2. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie, Joubert H. Syndrome de l'intestin irritable [En ligne]. 2018 [cité le 22 févr 2020]. Disponible: <https://www.snfge.org/content/syndrome-de-lintestin-irritable>
3. Sabaté J-M, Jouët P. Prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII). Conseil de pratique. [En ligne]. 2016 [cité le 22 févr 2020]. Disponible: [https://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/2016\\_sii.pdf](https://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/2016_sii.pdf)
4. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. juill 2012;10(7):712-721.e4.
5. Hadjivasilis A, Tsioutis C, Michalinos A, Ntourakis D, Christodoulou DK, Agouridis AP. New insights into irritable bowel syndrome: from pathophysiology to treatment. Ann Gastroenterol. 2019;32(6):554-64.
6. Zisimopoulou S, Guessous I. Syndrome de l'intestin irritable : un diagnostic d'exclusion ? Rev Médicale Suisse. 26 sept 2012;8:1821-5.
7. WGO Global Guideline. Syndrome de l'intestin irritable : Une approche globale [En ligne]. 2009 [cité le 2 févr 2020]. Disponible: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/irritable-bowel-syndrome-french-2009.pdf>
8. Grundmann O, Yoon SL. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, diagnosis and treatment: An update for health-care practitioners. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25(4):691-9.
9. Sabaté J-M, Ducrotté P, Piche T, Zerbib F, Dapoigny M, Bruley des Varannes S, et al. Attentes des patients au cours du SII : Enquête prospective de l'Association des Patients Souffrant du SII (APSSII) [En ligne]. 2013 [cité le 12 févr 2020]. Disponible: <https://www.snfge.org/content/attentes-des-patients-au-cours-du-syndrome-de-l>
10. Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. juill 2012;107(7):991-1000.
11. Wilson S, Roberts L, Roalfe A, Bridge P, Singh S. Prevalence of irritable bowel syndrome: a community survey. Br J Gen Pract. 1 juill 2004;54(504):495-502.
12. Halpert A. Irritable Bowel Syndrome: Patient-Provider Interaction and Patient Education. J Clin Med [En ligne]. 2 janv 2018 [cité le 7 mai 2020];7(1). Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5791011/>
13. Birtwhistle RV. Syndrome du côlon irritable. Can Fam Physician. févr 2009;55(2):128-9.
14. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. Gastroenterology. Elsevier; 1 déc 2002;123(6):2108-31.



15. Marx M, Maye H, Abdelrahman K, Hessler R, Moschouri E, Aslan N, et al. Maladies fonctionnelles digestives : mise au point concernant la classification de Rome IV. Rev Médicale Suisse. 29 août 2018;14:1512-6.
16. Fraga M, Godat S, M.Schoepfer A, Moradpour D, Nydegger A. Calprotectine fécale : outil diagnostique dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Rev Médicale Suisse. 5 sept 2012;8:1669-73.
17. FMC-HGE [En ligne]. Coffin B, Macaigne G. Syndrome de l'intestin irritable : prise en charge y a-t-il du neuf ?; 2018 [cité le 8 mai 2020]. Disponible: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/syndrome-de-lintestin-irritable-prise-en-charge-y-a-t-il-du-neuf/>
18. D'Angelo F, Perrier A. Calprotectine fécale : une utilité pour le généraliste ? Rev Médicale Suisse. 19 oct 2016;12:1752-6.
19. Melchior C. Rôle du fructose dans la physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable [En ligne]. Normandie Université; 2018 [cité le 27 janv 2020]. Disponible: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02155830v2/document>
20. FMC-HGE [En ligne]. Ducrotté P. Syndrome de l'intestin irritable post-infectieux; 22 nov 2010 [cité le 8 mai 2020]. Disponible: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2010-paris/syndrome-de-lintestin-irritable-post-infectieux-2/>
21. Thabane M, Simunovic M, Akhtar-Danesh N, Marshall JK. Development and validation of a risk score for post-infectious irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. sept 2009;104(9):2267-74.
22. Melchior C, Ducrotté P. Syndrome de l'intestin irritable : Quels conseils peut-on donner aux malades ? Lett Hépatogastroentérologie. mai 2015;XVIII(3):108-13.
23. FMC-HGE [En ligne]. Ducrotté P. Syndrome de l'intestin irritable : de la physiopathologie au traitement; 27 mars 2013 [cité le 9 mai 2020]. Disponible: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/syndrome-de-lintestin-irritable-de-la-physiopathologie-au-traitement/>
24. FMC-HGE [En ligne]. Sabaté J-M. Régimes et syndrome de l'intestin irritable; 2015 [cité le 9 mai 2020]. Disponible: [https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu\\_year/regimes-et-syndrome-de-lintestin-irritable/](https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/regimes-et-syndrome-de-lintestin-irritable/)
25. Beyder A, Mazzone A, Strege PR, Tester DJ, Saito YA, Bernard CE, et al. Loss-of-function of the Voltage-gated Sodium Channel NaV1.5 (Channelopathies) in Patients with Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. juin 2014;146(7):1659-68.
26. FMC-HGE [En ligne]. Hugot J-P, Viala J. Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien; 2015 [cité le 9 mai 2020]. Disponible: [https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu\\_year/physiopathologie-de-la-maladie-de-crohn-lindispensable-pour-le-clinicien/](https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/physiopathologie-de-la-maladie-de-crohn-lindispensable-pour-le-clinicien/)
27. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Irritable bowel syndrome: A microbiome-gut-brain axis disorder? World J Gastroenterol WJG. 21 oct 2014;20(39):14105-25.
28. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol. 2015;28(2):203-9.
29. Goucerol G. Stress et syndrome de l'intestin irritable. Lett Hépatogastroentérologie. mai 2015;XVIII(3):119-20.

30. Taché Y, Bonaz B. Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function. *J Clin Invest.* 2 janv 2007;117(1):33-40.
31. Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, Vanormelingen C, Verschuere S, Houben E, et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut.* août 2014;63(8):1293-9.
32. Zhang Q-E, Wang F, Qin G, Zheng W, Ng CH, Ungvari GS, et al. Depressive symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis of comparative studies. *Int J Biol Sci.* 15 août 2018;14(11):1504-12.
33. FMC-HGE [En ligne]. Ducrotté P. Traitement du syndrome de l'intestin irritable; 22 nov 2005 [cité le 9 mai 2020]. Disponible: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2005-paris/traitement-du-syndrome-de-l-e2%80%99intestin-irritable/>
34. De Vadder F, Grasset E, Mannerås Holm L, Karsenty G, Macpherson AJ, Olofsson LE, et al. Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 19 juin 2018;115(25):6458-63.
35. Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J.* avr 2015;29(4):1395-403.
36. Cenac N, Altier C, Motta JP, Galeano S, Zamponi G, Vergnolle N. L'histamine et la sérotonine sensibilisent TRPV4 (Transient Receptor Potential Vanilloid 4) provoquant une hyperalgésie et une allodynie viscérales. *Gastroentérologie Clin Biol.* 1 mars 2009;33(3, Supplément 1):A12.
37. CDU-HGE. Chapitre 10 : Motricité Digestive. Dans: Les Fondamentaux de la pathologie digestive [En ligne]. Elsevier-Masson; 2014 [cité le 22 févr 2020]. p. 1-9. Disponible: [https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-10\\_fondamentaux-pathologie-digestive\\_octobre-2014.pdf](https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-10_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf)
38. Ducrotté P, Melchior C. Nouvelles orientations physiopathologiques. *Lett Hépatogastroentérologie.* mai 2015;XVIII(3):102-6.
39. Inserm - La science pour la santé [En ligne]. Inserm. Vers un soulagement pour le syndrome de l'intestin irritable; 15 févr 2017 [cité le 10 mai 2020]. Disponible: <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/vers-soulagement-pour-syndrome-intestin-irritable>
40. Inserm - La science pour la santé [En ligne]. Inserm. Microbiote intestinal (flore intestinale); [cité le 10 mai 2020]. Disponible: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
41. Papillon E, Bonaz B, Fournet J. Acides gras à chaîne courte : effets sur le fonctionnement gastro-intestinal et potentiel thérapeutique en Gastroentérologie. *Gastroentérologie Clin Biol.* Elsevier Masson; 29 févr 2008;23:761-9.
42. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 10 mars 2016;7(3):189-200.
43. Leung Ki E-L, Roduit J, Delarive J, Guyot J, Michetti P, Dorta G. Pullulation bactérienne de l'intestin grêle. *Rev Médicale Suisse.* 27 janv 2010;6:186-91.

44. Donatini B. Pullulation bactérienne du grêle. Intérêt des nouvelles technologies ambulatoires : test respiratoire couplé à l'élastométrie hépatique, à la recherche des herpès virus dans la salive ou de l'échographie gastro-intestinale. *Hegel*. 2015;5(2):92-9.
45. Ford AC, Spiegel BMR, Talley NJ, Moayyedi P. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Elsevier; 1 déc 2009;7(12):1279-86.
46. FMC-HGE [En ligne]. Bruley des Varannes S. Constipation réfractaire; 2014 [cité le 12 mai 2020]. Disponible: [https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu\\_year/constipation-refractaire/](https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/constipation-refractaire/)
47. Dawson PA, Karpen SJ. Intestinal transport and metabolism of bile acids. *J Lipid Res*. juin 2015;56(6):1085-99.
48. Walters JRF, Tasleem AM, Omer OS, Brydon WG, Dew T, Roux CW le. A New Mechanism for Bile Acid Diarrhea: Defective Feedback Inhibition of Bile Acid Biosynthesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Elsevier; 1 nov 2009;7(11):1189-94.
49. Dawson PA, Lan T, Rao A. Bile acid transporters. *J Lipid Res*. déc 2009;50(12):2340-57.
50. Shivaji UN et al. Prévalence de la malabsorption des acides biliaires en tant que cause sous-jacente fréquente de diarrhée. Dans: *The Medical Xchange* [En ligne]. 2014 [cité le 12 mai 2020]. Disponible: <https://themedicalxchange.com/fr/2014/05/16/semaine-des-maladies-digestives-de-2014-digestive/>
51. APSSII [En ligne]. Vivre avec : témoignages d'adhérents; [cité le 16 mai 2020]. Disponible: <https://www.apssii.org/vivreavec/index.php#temoignages>
52. Flik CE, Bakker L, Laan W, van Rood YR, Smout AJPM, de Wit NJ. Systematic review: The placebo effect of psychological interventions in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 28 mars 2017;23(12):2223-33.
53. FMC-HGE [En ligne]. Coffin B. Syndrome de l'intestin irritable : traitements conventionnels et alternatifs; 20 mai 2011 [cité le 17 mai 2020]. Disponible: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/syndrome-de-lintestin-irritable-traitements-conventionnels-et-alternatifs/>
54. APSSII [En ligne]. APSSII. Glossaire de la recherche : effet placebo; 16 avr 2011 [cité le 16 mai 2020]. Disponible: <https://www.apssii.org/recherche/index.php>
55. Goucerol G, Melchior C, Leroi A-M, Ducrotté P. Traitement du syndrome de l'intestin irritable : où en est-on ? *Hépatogastro*. nov 2013;20(9):752-65.
56. Saha L. Irritable bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol WJG*. 14 juin 2014;20(22):6759-73.
57. Johannesson E, Simrén M, Strid H, Bajor A, Sadik R. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. mai 2011;106(5):915-22.
58. Camilleri M. Management Options for Irritable Bowel Syndrome. *Mayo Clin Proc*. déc 2018;93(12):1858-72.
59. Shepherd EJ, Helliwell PA, Mace OJ, Morgan EL, Patel N, Kellett GL. Stress and glucocorticoid inhibit apical GLUT2-trafficking and intestinal glucose absorption in rat small intestine. *J Physiol*. 1 oct 2004;560(Pt 1):281-90.

60. Altobelli E, Del Negro V, Angeletti PM, Latella G. Low-FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Meta-Analysis. *Nutrients* [En ligne]. 26 août 2017 [cité le 17 mai 2020];9(9). Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5622700/>
61. Hustoft TN, Hausken T, Ystad SO, Valeur J, Brokstad K, Hatlebakk JG, et al. Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* avr 2017;29(4).
62. Barrett JS. How to institute the low-FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(S1):8-10.
63. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(2):252-8.
64. Varjú P, Farkas N, Hegyi P, Garami A, Szabó I, Illés A, et al. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet improves symptoms in adults suffering from irritable bowel syndrome (IBS) compared to standard IBS diet: A meta-analysis of clinical studies. *PLoS ONE* [En ligne]. 14 août 2017 [cité le 19 mai 2020];12(8). Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5555627/>
65. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* mars 2001;15(3):355-61.
66. Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, Fried M, Beglinger C, Blum AL. Meta-analysis: The treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* déc 2004;20(11-12):1253-69.
67. Lee KJ. Pharmacologic Agents for Chronic Diarrhea. *Intest Res.* oct 2015;13(4):306-12.
68. Chang F-Y, Lu C-L, Chen C-Y, Luo J-C. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* déc 2007;22(12):2266-72.
69. European Medicines Agency. Assessment report on *Mentha x piperita* L., *Aetheroleum* [En ligne]. 2008 [cité le 25 févr 2020]. Disponible: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/assessment-report-mentha-x-piperita-l-aetheroleum\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/assessment-report-mentha-x-piperita-l-aetheroleum_en.pdf)
70. Alammar N, Wang L, Saberi B, Nanavati J, Holtmann G, Shinohara RT, et al. The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: a meta-analysis of the pooled clinical data. *BMC Complement Altern Med* [En ligne]. 17 janv 2019 [cité le 21 mai 2020];19. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6337770/>
71. Merat S, Khalili S, Mostajabi P, Ghorbani A, Ansari R, Malekzadeh R. The effect of enteric-coated, delayed-release peppermint oil on irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* mai 2010;55(5):1385-90.
72. Prescrire. Huile essentielle de menthe poivrée (Colpermin) et troubles intestinaux bénins. *Rev Prescrire.* avr 2020;40(438):245-7.
73. Houghton LA, Fell C, Whorwell PJ, Jones I, Sudworth DP, Gale JD. Effect of a second-generation  $\alpha 2\delta$  ligand (pregabalin) on visceral sensation in hypersensitive patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* sept 2007;56(9):1218-25.
74. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Naesdal J, Borgaonker M, Collins SM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of prednisolone in post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 juill 2003;18(1):77-84.

75. Corinaldesi R, Stanghellini V, Cremon C, Gargano L, Cogliandro RF, De Giorgio R, et al. Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controlled proof-of-concept study. *Aliment Pharmacol Ther.* août 2009;30(3):245-52.
76. Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, Harris LA, Lacy BE, Saito YA, et al. American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol.* juin 2018;113:1–18.
77. FMC-HGE [En ligne]. FMC-HGE. Perspectives thérapeutiques dans le syndrome de l'intestin irritable : est-ce pour demain ?; 23 mars 2001 [cité le 24 mai 2020]. Disponible: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2001-paris/perspectives-therapeutiques-dans-le-syndrome-de-l%e2%80%99intestin-irritable-est-ce-pour-demain/>
78. Research C for DE and. Lotronex (alosetron hydrochloride) Information. FDA [En ligne]. FDA; 11 mars 2018 [cité le 24 mai 2020]; Disponible: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/lotronex-alosetron-hydrochloride-information>
79. Chey WD, Cash BD. Cilansetron: a new serotonergic agent for the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Expert Opin Investig Drugs.* févr 2005;14(2):185-93.
80. Garsed K, Chernova J, Hastings M, Lam C, Marciani L, Singh G, et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut.* BMJ Publishing Group; 1 oct 2014;63(10):1617-25.
81. WGO Global Guideline. Syndrome de l'intestin irritable : Une approche globale [En ligne]. 2015 [cité le 3 mars 2020]. Disponible: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/Irritable-bowel-syndrome-IBS-French-2015.pdf>
82. [En ligne]. ANSM. Prepulsid® (cisapride) : restriction des indications thérapeutiques et modification des conditions de prescription et de surveillance - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 30 août 2002 [cité le 26 mai 2020]. Disponible: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Prepulsid-R-cisapride-restriction-des-indications-therapeutiques-et-modification-des-conditions-de-prescription-et-de-surveillance>
83. Prescrire. Pour mieux soigner, des médicaments à écarter : bilan 2020. *Rev Prescrire.* déc 2019;39(434):931-43.
84. Evans BW, Clark WK, Moore DJ, Whorwell PJ. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome and chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 oct 2007;(4):CD003960.
85. Klooker TK, Kuiken SD, Lei A, Boeckxstaens GE. Effect of long-term treatment with octreotide on rectal sensitivity in patients with non-constipated irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 août 2007;26(4):605-15.
86. Schwetz I, Naliboff B, Munakata J, Lembo T, Chang L, Matin K, et al. Anti-hyperalgesic effect of octreotide in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 janv 2004;19(1):123-31.
87. Song GH, Leng PH, Gwee KA, Moochhala SM, Ho KY. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut.* oct 2005;54(10):1402-7.

88. ANSES. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine [En ligne]. 2018 [cité le 14 mars 2020]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2016SA0209.pdf>
89. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, Schey R, Dove LS, Andrae DA, et al. Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *N Engl J Med*. 21 janv 2016;374(3):242-53.
90. Prescrire. « Côlon irritable » : éluxadoline (Truberzi) trop peu efficace. *Rev Prescrire*. 1 févr 2018;38(412):91-5.
91. Li F, Fu T, Tong W-D, Liu B-H, Li C-X, Gao Y, et al. Lubiprostone Is Effective in the Treatment of Chronic Idiopathic Constipation and Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc*. avr 2016;91(4):456-68.
92. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, Schoenfeld P, Cash B, Weinstock LB, et al. Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. Elsevier; 1 déc 2016;151(6):1113-21.
93. Ducrotté P. Les nouvelles options thérapeutiques pharmacologiques. *Lett Hépatogastroentérologue*. mai 2015;XVIII(3):114-7.
94. Trifan A, Burta O, Tiuca N, Petrisor DC, Lenghel A, Santos J. Efficacy and safety of Gelsectan for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: A randomised, crossover clinical trial. *United Eur Gastroenterol J*. oct 2019;7(8):1093-101.
95. Everitt HA, Landau S, O'Reilly G, Sibelli A, Hughes S, Windgassen S, et al. Cognitive behavioural therapy for irritable bowel syndrome: 24-month follow-up of participants in the ACTIB randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 3 sept 2019;4(11):863-72.
96. Bioy A, Fouques D. Le dispositif TCC. Dans: *Psychologie clinique et psychopathologie*. Dunod; 2008. p. 118-9. (Manuels Visuels De Licence).
97. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 24 mars 2016;2:16014.
98. Gaylord SA, Palsson OS, Garland EL, Faurot KR, Coble RS, Mann JD, et al. Mindfulness Training Reduces the Severity of Irritable Bowel Syndrome in Women: Results of a Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*. sept 2011;106(9):1678-88.
99. Peters SL, Muir JG, Gibson PR. Review article: gut-directed hypnotherapy in the management of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(11):1104-15.
100. Lacy BE, Weiser K, Noddin L, Robertson DJ, Crowell MD, Parratt-Engstrom C, et al. Irritable bowel syndrome: patients' attitudes, concerns and level of knowledge. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 juin 2007;25(11):1329-41.
101. Ringström G, Störsrud S, Lundqvist S, Westman B, Simrén M. Development of an educational intervention for patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS): a pilot study. *BMC Gastroenterol*. 4 févr 2009;9:10.
102. Hundscheid HWC, Pepels MJAE, Engels LGJB, Loffeld RJLF. Treatment of irritable bowel syndrome with osteopathy: results of a randomized controlled pilot study. *J Gastroenterol Hepatol*. sept 2007;22(9):1394-8.

103. Attali T-V, Bouchoucha M, Benamouzig R. Treatment of refractory irritable bowel syndrome with visceral osteopathy: short-term and long-term results of a randomized trial. *J Dig Dis.* déc 2013;14(12):654-61.
104. Lembo AJ, Conboy L, Kelley JM, Schnyer RS, McManus CA, Quilty MT, et al. A treatment trial of acupuncture in IBS patients. *Am J Gastroenterol.* juin 2009;104(6):1489-97.
105. Leung WK, Wu JCY, Liang SM, Chan LS, Chan FKL, Xie H, et al. Treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome with traditional Chinese herbal medicine: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* juill 2006;101(7):1574-80.
106. Saito YA, Rey E, Almazar-Elder AE, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Locke GR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of St John's wort for treating irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* janv 2010;105(1):170-7.
107. WGO Global Guideline. Probiotiques et Prébiotiques [En ligne]. 2011 [cité le 15 mars 2020]. Disponible: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-french-2011.pdf>
108. J.Locey K, T.Lennon J. Scaling laws predict global microbial diversity. *PNAS* [En ligne]. 2 mai 2016; Disponible: <https://doi.org/10.1073/pnas.1521291113>
109. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol WJG.* 7 août 2015;21(29):8787-803.
110. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* juill 2010;90(3):859-904.
111. Wall R, Ross RP, Ryan CA, Hussey S, Murphy B, Fitzgerald GF, et al. Role of Gut Microbiota in Early Infant Development. *Clin Med Pediatr.* 4 mars 2009;3:45-54.
112. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol* [En ligne]. 30 juill 2016 [cité le 9 juin 2020];16. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4967522/>
113. Charles M-A, Delpierre C, Bréant B. Le concept des origines développementales de la santé - Évolution sur trois décennies. *médecine/sciences.* Éditions EDK, Groupe EDP Sciences; 1 janv 2016;32(1):15-20.
114. Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, Wang S, Singh R, Kavanagh K, et al. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. *Nutr Healthy Aging.* 15 juin 2018;4(4):267-85.
115. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut.* avr 2014;63(4):559-66.
116. Goodrich JK, Davenport ER, Beaumont M, Jackson MA, Knight R, Ober C, et al. Genetic Determinants of the Gut Microbiome in UK Twins. *Cell Host Microbe.* Elsevier; 11 mai 2016;19(5):731-43.
117. Gibson MK, Crofts TS, Dantas G. Antibiotics and the developing infant gut microbiota and resistome. *Curr Opin Microbiol.* oct 2015;27:51-6.
118. Lecomte V, Kaakoush NO, Maloney CA, Raipuria M, Huinao KD, Mitchell HM, et al. Changes in Gut Microbiota in Rats Fed a High Fat Diet Correlate with Obesity-Associated Metabolic Parameters.

PLoS ONE [En ligne]. 18 mai 2015 [cité le 9 juin 2020];10(5). Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4436290/>

119. Shanahan ER, Shah A, Koloski N, Walker MM, Talley NJ, Morrison M, et al. Influence of cigarette smoking on the human duodenal mucosa-associated microbiota. *Microbiome* [En ligne]. 29 août 2018 [cité le 9 juin 2020];6. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6116507/>
120. Cerf-Bensussan N. Rôle physiologique du microbiote intestinal et interactions avec son hôte. Dans: 2018 [cité le 20 mars 2020]. Disponible: [https://institut-servier.com/sites/default/files/publications/N\\_Cerf\\_FR.pdf](https://institut-servier.com/sites/default/files/publications/N_Cerf_FR.pdf)
121. Koh A, Molinaro A, Ståhlman M, Khan MT, Schmidt C, Mannerås-Holm L, et al. Microbially Produced Imidazole Propionate Impairs Insulin Signaling through mTORC1. *Cell*. Elsevier; 1 nov 2018;175(4):947-961.e17.
122. Siopi E, Chevalier G, Katsimpardi L, Saha S, Bigot M, Moigneu C, et al. Changes in Gut Microbiota by Chronic Stress Impair the Efficacy of Fluoxetine. *Cell Rep*. 17 mars 2020;30(11):3682-3690.e6.
123. Haute Autorité de Santé [En ligne]. HAS. Infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte : la HAS précise les actes de diagnostic et les modalités de traitement; 21 juin 2017 [cité le 10 juin 2020]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2775406/fr/infection-par-helicobacter-pylori-chez-l-adulte-la-has-precise-les-actes-de-diagnostic-et-les-modalites-de-traitement](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2775406/fr/infection-par-helicobacter-pylori-chez-l-adulte-la-has-precise-les-actes-de-diagnostic-et-les-modalites-de-traitement)
124. AFSSA. Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte [En ligne]. 2005 [cité le 20 mars 2020]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Preprobiotiq.pdf>
125. Ozen M, Dinleyici EC. The history of probiotics: the untold story. *Benef Microbes*. 2015;6(2):159-65.
126. Rezac S, Kok CR, Heermann M, Hutkins R. Fermented Foods as a Dietary Source of Live Organisms. *Front Microbiol* [En ligne]. 24 août 2018 [cité le 10 juin 2020];9. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6117398/>
127. Kok CR, Hutkins R. Yogurt and other fermented foods as sources of health-promoting bacteria. *Nutr Rev*. Oxford Academic; 1 déc 2018;76(Supplement\_1):4-15.
128. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, Reilly B, Guyonnet D, Feuillerat NG, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(1):104-14.
129. Veiga P, Pons N, Agrawal A, Oozeer R, Guyonnet D, Brazeilles R, et al. Changes of the human gut microbiome induced by a fermented milk product. *Sci Rep* [En ligne]. 11 sept 2014 [cité le 11 juin 2020];4. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4160712/>
130. De Paula JA, Carmuega E, Weill R. Effect of the ingestion of a symbiotic yogurt on the bowel habits of women with functional constipation. *Acta Gastroenterol Latinoam*. mars 2008;38(1):16-25.
131. Charby J, Hébel P, Vaudaine S. Les produits laitiers en France : évolution du marché et place dans la diète. *Cah Nutr Diététique*. 1 déc 2017;52:S25-34.
132. Pratt C, Campbell MD. The Effect of *Bifidobacterium* on Reducing Symptomatic Abdominal Pain in Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Probiotics Antimicrob Proteins* [En ligne]. 18 nov 2019 [cité le 11 juin 2020]; Disponible: <https://doi.org/10.1007/s12602-019-09609-7>



133. Guglielmetti S, Mora D, Gschwender M, Popp K. Randomised clinical trial: *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life — a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(10):1123-32.
134. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute; sept 2017;9(9):1021.
135. Xiao S-D, Zhang DZ, Lu H, Jiang SH, Liu HY, Wang GS, et al. Multicenter, randomized, controlled trial of heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB in patients with chronic diarrhea. *Adv Ther.* oct 2003;20(5):253-60.
136. Herman L, Chemaly M, Cocconcelli PS, Fernandez P, Klein G, Peixe L, et al. The qualified presumption of safety assessment and its role in EFSA risk evaluations: 15 years past. *FEMS Microbiol Lett* [En ligne]. 10 déc 2018 [cité le 22 juin 2020];366(1). Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6311724/>
137. Dale HF, Rasmussen SH, Asiller ÖÖ, Lied GA. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review. *Nutrients* [En ligne]. 2 sept 2019 [cité le 21 juin 2020];11(9). Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769995/>
138. Kim J, Yun JM, Kim MK, Kwon O, Cho B. *Lactobacillus gasseri* BNR17 Supplementation Reduces the Visceral Fat Accumulation and Waist Circumference in Obese Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Med Food.* mai 2018;21(5):454-61.
139. Nobutani K, Sawada D, Fujiwara S, Kuwano Y, Nishida K, Nakayama J, et al. The effects of administration of the *Lactobacillus gasseri* strain CP2305 on quality of life, clinical symptoms and changes in gene expression in patients with irritable bowel syndrome. *J Appl Microbiol.* 2017;122(1):212-24.
140. Shin SP, Choi YM, Kim WH, Hong SP, Park J-M, Kim J, et al. A double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial that breast milk derived-*Lactobacillus gasseri* BNR17 mitigated diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. *J Clin Biochem Nutr.* mars 2018;62(2):179-86.
141. Andresen V, Gschossmann J, Layer P. Heat-inactivated *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 8 avr 2020;
142. Charbonneau D, Gibb RD, Quigley EMM. Fecal excretion of *Bifidobacterium infantis* 35624 and changes in fecal microbiota after eight weeks of oral supplementation with encapsulated probiotic. *Gut Microbes.* 1 mai 2013;4(3):201-11.
143. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology.* mars 2005;128(3):541-51.
144. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* juill 2006;101(7):1581-90.
145. Yuan F, Ni H, Asche CV, Kim M, Walayat S, Ren J. Efficacy of *Bifidobacterium infantis* 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(7):1191-7.
146. Allen AP, Clarke G, Cryan JF, Quigley EMM, Dinan TG. *Bifidobacterium infantis* 35624 and other probiotics in the management of irritable bowel syndrome. Strain specificity, symptoms, and mechanisms. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(7):1349-51.

147. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol WJG*. 14 août 2012;18(30):4012-8.
148. Sen S, Mullan MM, Parker TJ, Woolner JT, Tarry SA, Hunter JO. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on Colonic Fermentation and Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci*. 1 nov 2002;47(11):2615-20.
149. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. oct 2001;13(10):1143-7.
150. Drouault-Holowacz S, Bieuvelet S, Burckel A, Cazaubiel M, Dray X, Marteau P. A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. /data/revues/03998320/00320002/08000456/ [En ligne]. Elsevier Masson; 23 avr 2008 [cité le 18 juin 2020]; Disponible: <https://www.em-consulte.com/en/article/150709>
151. Taverniti V, Guglielmetti S. Health-Promoting Properties of *Lactobacillus helveticus*. *Front Microbiol* [En ligne]. 19 nov 2012 [cité le 18 juin 2020];3. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500876/>
152. EFSA. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to a combination of *Bifidobacterium longum* LA 101, *Lactobacillus helveticus* LA 102, *Lactococcus lactis* LA 103 and *Streptococcus thermophilus* LA 104 and improvement of bowel function by increasing stool frequency pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2014;12(5):3659.
153. McKenzie YA, Thompson J, Gulia P, Lomer MCE. British Dietetic Association systematic review of systematic reviews and evidence-based practice guidelines for the use of probiotics in the management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet*. 2016;29(5):576-92.
154. Zhang Y, Li L, Guo C, Mu D, Feng B, Zuo X, et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol* [En ligne]. 13 juin 2016 [cité le 19 juin 2020];16. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4907258/>
155. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. John Wiley & Sons, Ltd; 1 nov 2018;48(10):1044-60.
156. Hungin APS, Mitchell CR, Whorwell P, Mulligan C, Cole O, Agréus L, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms – an updated evidence-based international consensus. *Aliment Pharmacol Ther*. avr 2018;47(8):1054-70.
157. FMC-HGE [En ligne]. Sokol H. Transplantation fécale; 2018 [cité le 24 juin 2020]. Disponible: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/transplantation-fecale/>
158. Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(1):17-24.
159. Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotner C, Pascua-García R, Santos J. A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. *Adv Ther*. 2018;35(3):289-310.

## Annexe 1 : Score de Francis

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. a) Souffrez-vous actuellement de douleurs abdominales (douleurs au ventre)?      OUI <input type="checkbox"/>    NON <input type="checkbox"/></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Partie réservée au praticien                                                             |
| <p>b) Si oui, quelles est l'intensité de ces douleurs abdominales (douleurs au ventre)?</p> <div style="display: flex; align-items: center; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center; margin-right: 10px;">0%</div> <div style="flex-grow: 1; border-bottom: 1px solid black; position: relative;"> <div style="position: absolute; left: 0; bottom: -10px; width: 100%;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between; padding: 0 10px;"> <span>Aucune douleur</span> <span>Douleurs peu intenses</span> <span>Douleurs assez intenses</span> <span>Douleurs intenses</span> <span>Douleurs très intenses</span> </div> </div> </div> <div style="text-align: center; margin-left: 10px;">100%</div> </div>            | SCORE                                                                                    |
| <p>c) Veuillez indiquer le nombre de jours au cours desquels vous souffrez sur une période de 10 jours. Ex: si votre réponse est 4, cela signifie que vous souffrez 4 jours sur 10. Si vous souffrez tous les jours, inscrivez le chiffre 10.<br/>         Nombre de jours au cours desquels vous souffrez: ..... x 10</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 30px; margin: 0 auto;"></div> |
| <p>2. a) Souffrez-vous actuellement de problèmes de distension abdominale (ballonnements, ventre gonflé, tendu)?      OUI <input type="checkbox"/>    NON <input type="checkbox"/><br/>         * si vous êtes une femme, ne tenez pas compte des problèmes de distension liés aux règles.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                          |
| <p>b) Si oui, quelle est l'importance de ces problèmes de distension abdominale?</p> <div style="display: flex; align-items: center; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center; margin-right: 10px;">0%</div> <div style="flex-grow: 1; border-bottom: 1px solid black; position: relative;"> <div style="position: absolute; left: 0; bottom: -10px; width: 100%;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between; padding: 0 10px;"> <span>Aucune distension</span> <span>Distensions peu importantes</span> <span>Distensions assez impor-</span> <span>Distension importante</span> <span>Distension très importante</span> </div> </div> </div> <div style="text-align: center; margin-left: 10px;">100%</div> </div> | <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 30px; margin: 0 auto;"></div> |
| <p>3. Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) de la fréquence habituelle de vos selles?</p> <div style="display: flex; align-items: center; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center; margin-right: 10px;">0%</div> <div style="flex-grow: 1; border-bottom: 1px solid black; position: relative;"> <div style="position: absolute; left: 0; bottom: -10px; width: 100%;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between; padding: 0 10px;"> <span>Très satisfait(e)</span> <span>Assez satisfait(e)</span> <span>Pas</span> <span>Pas du tout satisfait(e)</span> </div> </div> </div> <div style="text-align: center; margin-left: 10px;">100%</div> </div>                                                           | <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 30px; margin: 0 auto;"></div> |
| <p>4. Dans quelle mesure votre syndrome de colon irritable affecte ou perturbe votre vie en général?</p> <div style="display: flex; align-items: center; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center; margin-right: 10px;">0%</div> <div style="flex-grow: 1; border-bottom: 1px solid black; position: relative;"> <div style="position: absolute; left: 0; bottom: -10px; width: 100%;"> <div style="display: flex; justify-content: space-between; padding: 0 10px;"> <span>Pas du tout</span> <span>Pas beaucoup</span> <span>Assez</span> <span>Totalement</span> </div> </div> </div> <div style="text-align: center; margin-left: 10px;">100%</div> </div>                                                                        | <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 30px; margin: 0 auto;"></div> |
| SCORE DE SEVERITE DU SYNDROME DE COLON IRRITABLE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <div style="border: 1px solid black; width: 100px; height: 30px; margin: 0 auto;"></div> |

**TITRE DE LA THÈSE :**

Place des probiotiques dans la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable à l'officine

**AUTEUR :**

Elisa CHARTIER

**RESUMÉ :**

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est un syndrome multifactoriel dont les mécanismes physiopathologiques ne sont que partiellement élucidés. Les douleurs abdominales, les ballonnements ainsi que les troubles du transit sont les symptômes les plus couramment évoqués par les patients. La présence d'une dysbiose chez une partie des patients semble jouer un rôle important, notamment car les bactéries de la flore intestinale régulent un grand nombre de fonctions essentielles au sein du corps humain. Les probiotiques étant vendus en officine sans ordonnance, leur accessibilité et leur innocuité les rendent attrayants. De nombreuses souches bactériennes ont été testées dans le cadre du SII mais toutes ne sont pas d'efficacité équivalente. Parmi les souches étudiées, *Lactobacillus plantarum* 299V semble offrir les meilleurs résultats sur le plan clinique. Cependant, il ne paraît pas déraisonnable de conseiller les probiotiques aux patients en quête de soulagement car les souches disponibles à la vente sont d'utilisation sûre et qu'un effet placebo peut couramment être observé chez les patients atteints du SII.

**MOTS-CLÉS :** syndrome de l'intestin irritable, probiotiques, souches bactériennes, douleurs abdominales.