

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2021-2022

N° 11

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par
DESNOUS Chloé

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE
Mercredi 9 Mars 2022

Microbiote intestinal et syndrome de l'intestin irritable.

JURY

Président : Pr Philippe LANOTTE - PU-PH, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Tours et CHRU de Tours

Membres :

Dr FALLIK David, Médecin gastro-entérologie et hépatologie, Centre Gastro-Loire de Gien et Cosne-sur-Loire

Dr JOIRE Cécile, Docteur en Pharmacie, Pharmacie Turmeau, La Roche-Clermault et Pharmacie Berthelot, Gizeux

Dr MARSANNE Catherine, Docteur en Pharmacie, Pharmacie Spire, Saint-Benoit-sur-Loire

ANNEE: 2021 - 2022

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAJE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	VeroniQue	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAJE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
--------	-----------------	----------------

IPRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	--------------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :

L'étudiant

M _____

Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil

09/03/2022

Desnous Chloé

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier **M. Philippe Lanotte**, d'avoir accepté d'encadrer ma thèse, et de me faire l'honneur de diriger et de présider le jury de ma thèse.

Je remercie **Mme Marsanne Catherine**, d'avoir accepté d'être membre de mon jury et de m'avoir soutenue durant mes années d'études. Je te remercie pour les autres moments que nous avons pu partager.

Je remercie **M. Fallik David** d'avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie **Mme Joire Cécile**, mon amie depuis quelques années maintenant, quel plaisir d'avoir partagé mes années d'études en ta compagnie et bien plus encore. Merci pour tous ces moments passés et ses partages quotidiens. Tu me fais l'honneur de faire partie de mon jury de thèse et je t'en remercie.

Je tiens à remercier **ma famille, mes oncles, mes tantes, mes cousins, mes cousines...**

Malgré mon manque de disponibilité, vous avez toujours cru en moi et vous m'avez toujours soutenue durant toutes ses années. Les Dessnouss Family et autres fêtes de famille étaient tout de même vitales pour décompresser !

Je remercie **mes parents** de m'avoir permis de faire des études, et de m'avoir soutenue durant les moments un peu plus compliqués. J'espère que vous êtes fiers de moi.

Je remercie **mon frère**, qui a toujours cru en moi, merci pour ta présence malgré les kilomètres qui nous ont séparés.

Je remercie **mes amis de toujours**, merci de n'avoir jamais douté, de m'avoir toujours poussée et d'être aujourd'hui fière de moi. Malgré mon manque de disponibilité, vous êtes toujours là.

Je remercie **mes amies de fac**, merci pour ses années en votre présence. A nos soirées mémorables, à nos après-midis révisions et à nos vacances fructueuses.

Je remercie **mes rencontres tourangelles**, merci pour ses moments de partage, de rigolade, de repas et bien plus encore. Je n'oublierai jamais mes années de vie étudiante en votre compagnie.

Je remercie **Océane**, maintenant plus de vingt ans qu'on grandit ensemble. Mon acolyte de danse, de chant, de folie et de voyage, et ce n'est pas fini !

Je remercie **Audrey**. On se sera beaucoup soutenu toi et moi malgré nos tempéraments complètement différents. Plein de souvenirs de nos fabuleux repas, de nos joggings, nos séances de sport, nos partages quotidiens et ce soutien sans faille.

Je remercie **Mélanie**, qui m'a toujours soutenue que ce soit au niveau des études ou personnellement. Merci pour tous ses moments partagés.

Je tiens aussi à remercier les **différentes équipes des pharmacies** dans lesquelles j'ai effectué mes stages et celles dans lesquelles j'ai travaillé.

Merci à **l'équipe de la Pharmacie du Grand Sully**, que dire de vous... merci mille fois pour votre bonne humeur au quotidien, vos partages, votre soutien. Vous avez toujours cru en moi et je vous en remercie.

TABLE DES MATIERES

1	LE SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE	13
1.1	Structure du tube digestif	14
1.1.1	La muqueuse.....	15
1.1.1.1	L'épithélium.....	15
1.1.1.2	La lamina propria.....	16
1.1.1.3	La muscularis mucosae.....	16
1.1.2	La sous-muqueuse	16
1.1.3	La musculature.....	17
1.1.4	La séreuse	17
1.1.5	Système nerveux entérique.....	17
1.2	Anatomie	17
1.2.1	L'intestin grêle	17
1.2.2	Le côlon.....	18
1.3	Diagnostic du syndrome de l'intestin irritable	18
1.3.1	Critères de Rome	19
1.3.2	Echelle de Bristol	19
1.3.3	Score de Francis	20
1.3.4	Examens complémentaires pour le diagnostic du syndrome de l'intestin irritable ..	22
1.4	Epidémiologie du syndrome de l'intestin irritable.....	22
1.5	Symptomatologie du syndrome de l'intestin irritable.....	23
1.5.1	Les douleurs abdominales : crampes et/ou spasmes	23
1.5.2	Trouble du transit intestinal	24
1.5.3	Ballonnements.....	24
1.6	Physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable.....	24
1.6.1	Perméabilité accrue de la barrière intestinale	24
1.6.2	Hypersensibilité viscérale	25
1.6.3	Troubles de la motricité.....	26
1.6.3.1	Troubles moteurs grêliques	26
1.6.3.2	Troubles moteurs coliques	28
1.6.4	Trouble de l'immunité intestinale et inflammation intestinale	28
1.6.4.1	Les mastocytes	29
1.6.4.2	Les cellules entérochromaffines	29
1.6.4.3	Les cellules immunocompétentes.....	29
1.6.5	Etiologies particulières du syndrome de l'intestin irritable	30
1.6.5.1	Syndrome de l'intestin irritable survenu suite à une infection.....	30
1.6.5.2	Excès d'acides biliaires endo-luminaux.....	31
1.6.5.3	La glutamine	32
1.6.5.4	Troubles psychologiques et stress	32

2	LE MICROBIOTE INTESTINAL	33
2.1.1	Classifications bactériennes des bactéries du microbiote intestinal.....	33
2.1.2	Composition et diversité du microbiote intestinal.....	34
2.1.3	Implantation et mise en place du microbiote intestinal	36
2.1.3.1	L'accouchement	36
2.1.3.2	L'environnement	37
2.1.3.3	L'alimentation	37
2.1.4	Fonctions du microbiote intestinal.....	37
2.1.4.1	Fonctions métaboliques	37
2.1.4.2	Fonctions immunitaires.....	42
2.1.4.2.1	Barrière physico-biochimique.....	42
2.1.4.2.2	Système immunitaire intestinale	43
2.1.4.2.2.1	L'immunité innée	44
2.1.4.2.2.2	La phagocytose	45
2.1.4.2.2.3	L'immunité adaptative.....	45
2.1.4.2.2.4	Tolérance orale	45
2.1.5	Dysbiose dans le syndrome de l'intestin irritable	46
3	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE	50
3.1	Traitement classique de première intention dans le syndrome de l'intestin irritable	50
3.1.1	Antispasmodiques	50
3.1.2	Les régulateurs de transit	52
3.1.2.1	Les antidiarrhéiques	52
3.1.2.2	Les laxatifs	53
3.1.2.3	Les pansements gastro-intestinaux ou apparentés, argiles et absorbants intestinaux.....	55
3.1.2.3.1	L'huile de menthe poivrée	56
3.1.2.3.2	Antidépresseurs	57
3.1.2.3.3	Antibiotiques.....	57
3.1.2.3.3.1	Néomycine	57
3.1.2.3.3.2	Rifaximine	57
3.2	Traitement utilisé en deuxième intention dans le syndrome de l'intestin irritable .	59
3.2.1	Prébiotiques et probiotiques.....	59
4	PROBIOTIQUES	59
4.1	Généralités et définitions.....	59
4.2	Réglementation de mise sur le marché des probiotiques	60
4.2.1	Compléments alimentaires.....	61
4.2.2	Etiquetage d'un complément alimentaire à base des probiotiques	61
4.3	Production des probiotiques	61
4.4	Caractéristique d'un probiotique	62

4.4.1	Classification et identification de la souche	63
4.4.2	Viabilité et stabilité d'un probiotique.....	63
4.4.3	Innocuité du probiotique pour l'hôte et l'environnement.....	63
4.4.4	Dose suffisante	64
4.4.5	Résistance des probiotiques dans l'organisme	64
4.4.5.1	Résistance à la sécrétion d'acide gastrique	64
4.4.5.2	Résistance à la sécrétion d'acides biliaires et capacité à hydrolyser les sels biliaires	65
4.4.5.3	Adhésion à la muqueuse intestinale et au mucus	65
4.4.5.4	Activité antimicrobienne des agents pathogènes.....	65
4.5	Utilisation des probiotiques dans le syndrome de l'intestin irritable	66
4.5.1	Les probiotiques utilisés en médecine humaine indépendamment du syndrome de l'intestin irritable	67
4.5.2	Critères d'éligibilité d'un probiotique dans le syndrome de l'intestin irritable	67
4.5.3	Souches probiotiques disponibles sur le marché pour le syndrome de l'intestin irritable	68
4.5.4	Les différentes classes de probiotiques	68
4.5.5	Etudes des souches probiotiques dans le syndrome de l'intestin irritable.....	69
4.6	La place du pharmacien d'officine dans la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable	71
4.7	Thérapies alternatives	75
4.7.1	Régime alimentaire.....	75
4.7.2	Hypnose	77
4.7.3	Ostéopathie	77
4.7.4	Acupuncture	77
5	CONCLUSION	77

LISTE DES ABREVIATIONS

AESA : Autorisation Européenne de Sécurité des Aliments

AGCC : acide gras à chaîne courte

Ag : antigène

CMM : Complexe moteur migrant

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : cellule présentatrice d'antigène

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

EFSA : European Food Safety Authority

FAO : Food and Agriculture Organization

G : grammes

GRAS : Generally Recognized As Safe

IL-10 : interleukine 10

LAB : bactéries lactiques

LB : lymphocyte B

LT : lymphocyte T

NGF : nerve growth factor

QPS : Qualified Presumption of Safety

SII : Syndrome de l'intestin irritable

SII-C / IBS-C : syndrome de l'intestin irritable à prédominance constipée

SII-D / IBS-D : syndrome de l'intestin irritable à prédominance diarrhéique

SII-PI : syndrome de l'intestin irritable post infection

SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie

TGF : transforming growth factor

UFC : Unité formant colonie / Unité formatrice de colonie

WGO : World Gastroenterology Organisation

5-HT : sérotonine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Schéma de l'appareil digestif	14
Figure 2 - Les différentes couches du tube digestif.....	15
Figure 3 - Les cellules intestinales chez l'homme.....	16
Figure 4 - L'intestin grêle et ses organes voisins	17
Figure 5 - Le Gros intestin.....	18
Figure 6 - Score de Francis.....	21
Figure 7 - Zones anatomiques de l'abdomen	24
Figure 8 - Exemple d'une phase III normale du CMM interdigestif sur un enregistrement manométrique jéjunal à 12 niveaux (J1-J12).	27
Figure 9 - Enregistrement montrant des contractions iléales de grande amplitude associées à la survenue de crampes abdominales.....	27
Figure 10 - Contractions du jéjunum en salves, pouvant être associé à la survenue de douleurs abdominales.	28
Figure 11 - Composition et densité du microbiote intestinal selon la localisation du tube digestif.....	36
Figure 12 - Chaîne de dégradation et de fermentations au sein du côlon	38
Figure 13 - Métabolisme de l'hydrogène issus des processus fermentaires au niveau du côlon	39
Figure 14 - Métabolisme des protéines, protéolyse et protéosynthèse bactérienne.....	40
Figure 15- Les différentes voies du métabolisme des acides biliaires primaires	42
Figure 16 - Schéma simplifié de la structure tissulaire des plaques de Peyer	44
Figure 17 - Comparaison des <i>Firmicutes</i> et des <i>Bacteroidetes</i> chez les sujets sains (A) et les patients atteints de SII (B)	48
Figure 18 - Comparaison entre la flore des sujets sains (carré blanc) et les sujets atteints de SII avec constipation (carré noir).....	49
Figure 19 - Dysbiose dans le syndrome du côlon irritable avec constipation	50
Figure 20 - Effet symptomatique de la rifaximine dans les études TARGET 1 et 2	58

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I - La consistance des selles selon l'échelle de Bristol	20
Tableau II - Répartition des cellules immunitaires au cours du syndrome de l'intestin irritable	30
Tableau III - Phyla et genres bactériens dominants dans le tube digestif.....	35
Tableau IV - Les antispasmodiques utilisés pour les troubles fonctionnels intestinaux (TFI) .	51
Tableau V - Les antispasmodiques associés à d'autres molécules utilisées pour les troubles fonctionnels intestinaux (TFI)	52
Tableau VI - Les antidiarrhéiques utilisées pour les troubles fonctionnels intestinaux (TFI)...	53
Tableau VII - Les laxatifs utilisés pour les troubles fonctionnels intestinaux (TFI)	53
Tableau VIII - Les pansements gastro-intestinaux ou apparentés, argiles et absorbants intestinaux utilisées pour les troubles fonctionnels intestinaux (TFI).....	55
Tableau IX - Micro-organismes les plus utilisés dans les produits probiotiques à usage humain.....	67
Tableau X - Effet symptomatique de différentes souches probiotiques dans le syndrome de l'intestin irritable	69
Tableau XI - Résumé des traitements symptomatiques du syndrome de l'intestin irritable en conseils à l'officine	74
Tableau XII - Démarche du régime pauvre en FODMAP	76

Introduction

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est un sujet d'actualité, très peu connu, pourtant c'est une pathologie qui touche de nombreuses personnes.

Le syndrome de l'intestin irritable était autrefois considéré comme une maladie d'origine psychosomatique. Des études récentes ont permis d'approfondir les connaissances de la physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable, permettant ainsi d'accéder à de nouvelles approches thérapeutiques. Le syndrome de l'intestin irritable étant peu considéré de manière médicale, il a cependant un impact important sur la qualité de vie des patients.

Aucun traitement curatif n'existe à ce jour, seuls des traitements pour soulager la douleur et les symptômes sont disponibles. Actuellement, des médicaments naturels se développent de plus en plus pour favoriser le bien-être du patient atteint de SII. En effet le marché s'agrandit de plus en plus notamment avec les probiotiques, étant donné l'engouement actuel pour le microbiote intestinal, et son rôle dans différentes pathologies.

En officine, différents laboratoires proposent des produits contenant des souches différentes afin d'avoir un impact sur le microbiote intestinal qui aurait un rôle dans la physiopathologie du SII. Le pharmacien d'officine est un acteur important dans l'accompagnement des patients atteints du SII afin de trouver un produit correspondant aux besoins des patients en y associant les conseils nécessaires.

Certains patients ont recours à la médecine douce (ostéopathie, sophrologie, hypnose...), ou encore à de nombreux régimes alimentaires.

Dans un premier temps, nous étudierons la physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable, dans un second temps, nous développerons l'implication du microbiote intestinal dans le syndrome de l'intestin irritable, puis par la suite nous ferons un point sur les différents traitements proposés en particulier les probiotiques. Enfin, nous terminerons ensuite sur le rôle du pharmacien d'officine dans le syndrome de l'intestin irritable.

1 LE SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE

Le syndrome de l'intestin irritable, ou encore colopathie fonctionnelle ou syndrome du côlon irritable correspond à des troubles du fonctionnement digestif.

On parle de « syndrome » car ce trouble est caractérisé par un ensemble de symptômes. Le terme qui correspond le plus à ce syndrome est *intestin* car c'est l'ensemble de l'intestin qui est affecté. Et *irritable* car il y a une perception altérée de stimuli normaux.

Ces modifications digestives touchant la motricité et la sensibilité de l'intestin entraînent des douleurs abdominales de type crampes ou spasmes, un inconfort digestif (ballonnements, distension abdominale) et des troubles du transit intestinal (constipation et/ou diarrhée)^{1,2}. Ces symptômes sont variables d'un patient à l'autre, cependant ils sont présents par période en fonction de différents facteurs comme lors de moment d'anxiété ou de stress qui peuvent exacerber l'apparition des symptômes³.

C'est une affection multifactorielle, en effet le SII associe une perméabilité de la barrière intestinale, des troubles de la sensibilité viscérale, des troubles de motricité digestive, une inflammation et une activation immunitaire ainsi que des anomalies de l'intégration centrale de la douleur et des modifications du microbiote^{2,4}.

Cette maladie chronique est sans gravité, elle entraîne toutefois un retentissement sur la qualité de vie des patients atteints et des coûts importants en termes de santé⁵.

Dans les formes les plus sévères on retrouve des symptômes extra-digestifs tels que des fibromyalgies, des cystites interstitielles, un syndrome de fatigue chronique, des dyspepsies ou bien des céphalées⁶. La moitié des patients souffrant du SII sont anxieux, voire dépressifs. Il est important de mentionner qu'un patient atteint de SII n'a pas plus de risque de développer des pathologies qu'un patient lambda¹.

1.1 Structure du tube digestif

L'appareil digestif est constitué du tube digestif et des organes digestifs accessoires.

Au sein du tube digestif, on retrouve la bouche, le pharynx, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle qui correspond au duodénum, au jéjunum et à l'iléum puis il y a le gros intestin contenant le côlon, le rectum et le canal anal (figure 1).

Dans les organes digestifs accessoires, on retrouve les dents, la langue, les glandes salivaires, le pancréas exocrine, le foie et la vésicule biliaire.

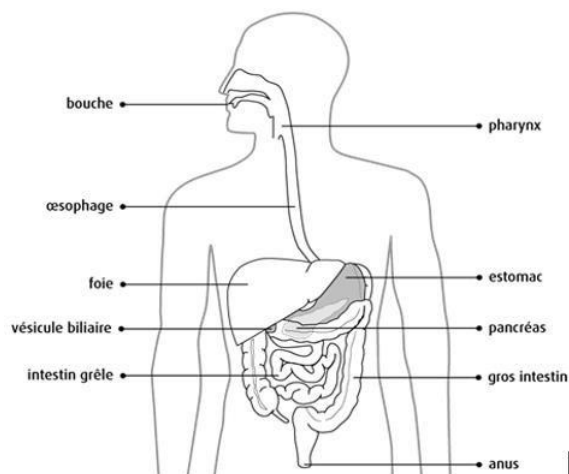


Figure 1 - Schéma de l'appareil digestif, Société Canadienne du Cancer, 2008⁷

Le tube digestif est un tube creux constitué de quatre couches concentriques. A partir de la lumière intestinale, on trouve la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse, et la séreuse ou l'adventice (figure 2).

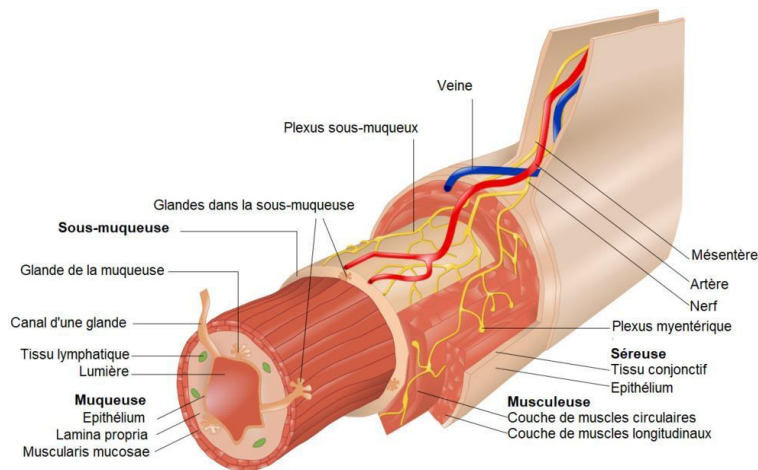


Figure 2 - Les différentes couches du tube digestif, Layers of the GI Tract french, 2020⁸

1.1.1 La muqueuse

La muqueuse est la couche la plus interne. Elle est composée de trois couches, l'épithélium qui contient des cellules endocrines qui sécrètent des hormones digestives, la lamina propria qui est un tissu conjonctif, et la musculaire digestive (muscularis mucosae) qui est une fine couche de fibres musculaires, absente aux deux extrémités au tube digestif (œsophage et canal anal). La muqueuse participe à la sécrétion du mucus, des enzymes digestives ainsi que de hormones et elle permet l'absorption par le sang.

1.1.1.1 L'épithélium

L'épithélium est composé de cellules épithéliales qui permettent la liaison entre l'intestin et l'organisme. L'épithélium intestinal du côté de la lumière intestinale est formé d'une couche de cellules recouvertes de villosités. L'épithélium est différent selon sa localisation et ses fonctions, notamment entre l'œsophage et l'estomac, l'estomac et le duodénum et entre l'iléon et le caecum et au niveau de l'anus⁹.

L'épithélium est riche en cellules sécrétrices de mucus permettant la lubrification de la muqueuse, en cellules souches et immunitaires, en cellules entéroendocrines chargées de sécréter des hormones et des neuropeptides (somatostatine, sérotonine...) qui participent à la digestion (figure 3).

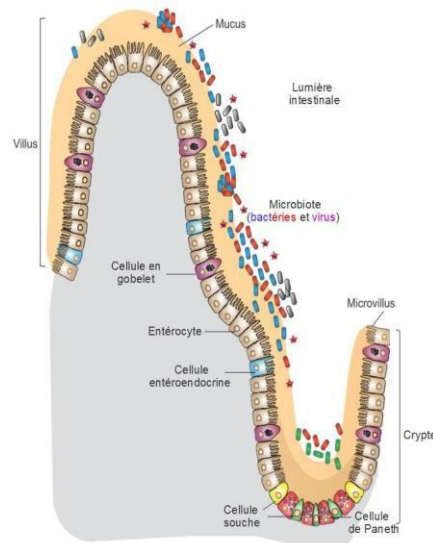


Figure 3 - Les cellules intestinales chez l'homme, Wong, Vankove et Watnick, 2016¹⁰

L'épithélium intestinal représente une barrière physique, chimique et immunitaire avec l'aide du microbiote intestinal, en plus de son rôle d'absorption sélective.

1.1.1.2 La lamina propria

La lamina propria située en dessous de l'épithélium est constituée de tissu conjonctif lâche. Elle est innervée et vascularisée, ce qui lui permet de nourrir l'épithélium et d'absorber les nutriments digérés. Elle a aussi un rôle de défense contre les agents pathogènes grâce à la présence de lymphocytes et de plasmocytes.

1.1.1.3 La muscularis mucosae

La muscularis mucosae est constituée d'une fine couche de cellules musculaires, elle est responsable des mouvements localisés au niveau de la muqueuse permettant aux particules de nourriture qui adhèrent à la muqueuse d'être libérées.

1.1.2 La sous-muqueuse

La sous-muqueuse est une couche épaisse de tissu conjonctif contenant des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

1.1.3 La musculuse

La musculuse est constituée de deux couches, une couche circulaire interne, et une couche longitudinale externe. Ces deux couches permettent le brassage et la propulsion du bol alimentaire. L'épaisseur de la musculaire varie en fonction de sa localisation au sein du tube digestif.

1.1.4 La séreuse

La séreuse est une couche lisse externe de tissu conjonctif, qui a un rôle de protection.

1.1.5 Système nerveux entérique

Le tube digestif est composé de deux systèmes nerveux, le système nerveux autonome (extrinsèque) et le système nerveux entérique (intrinsèque). Ce dernier possède des neurones qui sont retrouvés au sein du plexus myentérique (ou encore appelé Auerbach) situé entre les couches de la musculaire ainsi qu'au sein du plexus sous-muqueux (Meissner) situé au niveau de la sous-muqueuse.

1.2 Anatomie

1.2.1 L'intestin grêle

L'intestin grêle est composé du duodénum, du jéjunum et de l'iléon (figure 4).

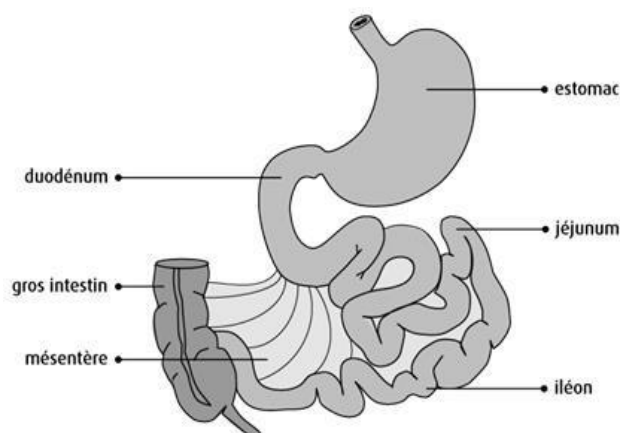


Figure 4 - L'intestin grêle et ses organes voisins, Société Canadienne du cancer, 2008⁷

Il mesure environ 6 mètres de long. Son rôle principal est l'absorption d'où la présence de nombreuses anses¹¹.

1.2.2 Le côlon

Le côlon est situé entre l'intestin grêle et le rectum. Anatomiquement, on peut distinguer huit parties successives : le caecum, le côlon ascendant, l'angle droit, le côlon transverse, l'angle gauche, le côlon descendant, et le côlon sigmoïde ou pelvien¹² (figure 5).

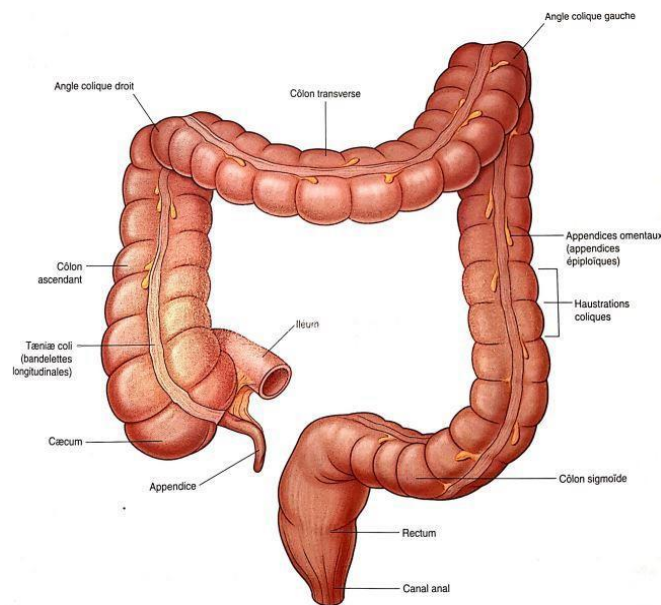


Figure 5 - Le Gros intestin d'après Gray's Anatomy for Students, Second Edition¹³

Le côlon est divisé en deux parties principales, le côlon proximal correspondant au caecum, le côlon ascendant et à la moitié du côlon transverse. Quant au côlon distal, il correspond à la seconde moitié du côlon transverse, au côlon descendant, et au côlon sigmoïde.

Le côlon représente le plus gros calibre des intestins. Il est composé d'haustrations (= bosselures), elles sont marquées par les plis semi-lunaires et les bandelettes (ou taenias). Elles sont visibles sur l'ensemble du côlon hormis au niveau du côlon sigmoïde.

En termes de chiffre, le gros intestin mesure 1,5 mètres. Il contient environ 9 litres de sécrétion de type salivaires, gastriques, pancréatiques, biliaires et intestinales¹⁴.

1.3 Diagnostic du syndrome de l'intestin irritable

Pendant de nombreuses années, le SII a été considéré comme une maladie psychosomatique car les symptômes s'accroissent en période de stress. Le SII est seulement un diagnostic

d'exclusion, en effet le bilan biologique permet d'exclure une atteinte organique tels qu'une anémie ou un syndrome inflammatoire.

Pour un diagnostic clair, différents moyens sont utilisés comme les critères de Rome, l'échelle de Bristol, et le score de Francis.

1.3.1 Critères de Rome

Concernant les critères de Rome, il existe plusieurs versions, la plus récente est la quatrième version publiée en 2016^{14,15}.

Dans cette version des critères de Rome IV, la classification est basée sur les symptômes suivants¹⁶:

- Les douleurs abdominales chroniques doivent être présentes au moins un jour par semaine au cours des 3 derniers mois, associées à deux ou plusieurs des critères suivants :
 - Liée à la défécation
 - Associé à un changement de fréquence des selles
 - Associé à un changement d'aspect des selles

Ces critères doivent être présents au cours des trois derniers mois avec l'apparition des symptômes depuis au moins six mois avant le diagnostic.

1.3.2 Echelle de Bristol

L'Echelle de Bristol permet de faire le diagnostic du type de trouble du transit en fonction de la consistance des selles. C'est une échelle qui permet de répartir les selles humaines en sept types^{2,15} (Tableau I).

Tableau I - La consistance des selles selon l'échelle de Bristol, *Diagnosis of irritable bowel syndrome, Coffin, 2009*¹⁷



Les types 1 et 2 indiquent une constipation. Les types 3 et 4 représentent les selles idéales. Les types de 5 à 7 se rapprochent de la diarrhée². L'échelle de Bristol permet donc de définir le transit prédominant qui peut être soit la constipation, soit diarrhée ou soit une alternance diarrhée-constipation.

1.3.3 Score de Francis

Le score de Francis permet de juger la sévérité de la maladie à l'aide d'un questionnaire sur les symptômes sur dix jours¹⁸. Il est utilisé lors de la première consultation, lors d'un suivi ou après un traitement (figure 6).

<p>1. a) Souffrez-vous actuellement de douleurs abdominales (douleurs au ventre)? OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/></p> <p>b) Si oui, quelles est l'intensité de ces douleurs abdominales (douleurs au ventre)?</p> <p>0% 100%</p> <p>Aucune douleur Douleurs peu intenses Douleurs assez intenses Douleurs intenses Douleurs très intenses</p> <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. Nombre de jours au cours desquels vous souffrez: x 10</p>	<p>Partie réservée au praticien</p> <p>SCORE</p> <p><input type="text"/></p> <p><input type="text"/></p>
<p>2. a) Souffrez-vous actuellement de problèmes de distension abdominale (ballonnements, ventre gonflé, tendu)? OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> * 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> <p>0% 100%</p> <p>Aucune distension Distensions peu importantes Distensions assez importantes Distension importante Distension très importante</p>	<p><input type="text"/></p>
<p>3. Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) de la fréquence habituelle de vos selles?</p> <p>0% 100%</p> <p>Très satisfait(e) Assez satisfait(e) Pas Pas du tout satisfait(e)</p>	<p><input type="text"/></p>
<p>4. Dans quelle mesure votre syndrome de colon irritable affecte ou perturbe votre vie en général?</p> <p>0% 100%</p> <p>Pas du tout Pas beaucoup Assez Totalelement</p>	<p><input type="text"/></p>
<p>SCORE DE SEVERITE DU SYNDROME DE COLON IRRITABLE</p> <p><input type="text"/></p>	

Figure 6 - Score de Francis, Hépatogastro & Oncologie Digestive. 2017¹⁸

Le score de Francis estimé en pourcentage est composé de quatre questions pour juger la sévérité de la douleur du patient. Par exemple concernant les douleurs abdominales, 0% représente aucune douleur et 100% représente les douleurs intenses. Le score final permettant d'évaluer le niveau de sévérité de la maladie, peut être compris entre 0 et 500%. En effet :

- Un score total inférieur à 75% indique une amélioration de symptômes
- Un score total compris entre 75 et 175 indique des symptômes légers
- Un score total entre 175 et 300 indique des symptômes légers à modérés
- Un score total supérieur à 300 indique des symptômes sévères¹⁹.

1.3.4 Examens complémentaires pour le diagnostic du syndrome de l'intestin irritable

Aucun examen complémentaire ne permet donc de porter le diagnostic de SII. Cependant, en cas de signes cliniques d'alarme, on recherche une pathologie organique notamment pour les personnes de plus de 50 ans, la présence de sang dans les selles ou anémie, des symptômes nocturnes, un amaigrissement, ou bien l'apparition ou une modification récente des symptômes¹.

Certains symptômes extra-digestifs tels que des fibromyalgies, cystite interstitielle, syndrome de fatigue chronique ou des dyspepsies peuvent aussi orienter ce diagnostic.

En ce qui concerne les examens complémentaires, un bilan sanguin permet d'éliminer une pathologie organique.

Une NFS (Numération de la Formule Sanguine) sera effectuée afin d'exclure la présence d'une anémie. Le dosage de CRP (C-Réactive Protéine) (protéine synthétisée par le foie lors d'une inflammation), permet d'interpréter la présence d'un syndrome inflammatoire ou non. Le dosage de la TSH (thyroid-stimulating-hormone) ou thyroïdostimuline est effectué pour éliminer une possible hyperthyroïdie surtout en cas de SII à prédominance diarrhéique. Un dosage des anticorps anti-transglutaminases peut être aussi effectué pour éliminer la présence de maladie cœliaque²⁰. Une fibroscopie et une coloscopie peuvent être réalisés afin de vérifier l'absence d'autres pathologies (polypes, sang dans les selles, cancer digestif...).

1.4 Epidémiologie du syndrome de l'intestin irritable

Le syndrome de l'intestin irritable touche 4 à 5% de la population en France et 11% de la population mondiale. Le SII est une maladie sous diagnostiquée en effet dans 20% des cas, le SII est confondu avec une autre pathologie digestive¹². Il touche deux fois plus les femmes que les hommes et peut toucher tous les âges²⁰. Les chiffres sont différents selon les régions du monde du fait des divers facteurs environnementaux : l'alimentation, les facteurs hygiéno-diététiques (alcool, tabac, sédentarité), les dépressions et le stress^{1,14}.

On estime que 20% des consultations gastroentérologiques concernent le SII. Le SII a un impact important au niveau de la qualité de vie du patient, notamment au sein de la sphère professionnelle, sociale et économique^{3,5}.

Au niveau économique, le SII engendre des coûts importants qui englobent les coûts directs liées aux nombres de consultations chez un médecin généraliste ou chez un médecin spécialiste, aux prescriptions médicamenteuses, et aux examens complémentaires réalisés du fait de l'absence de marqueur biologique, aux hospitalisations et aux médicaments. Ainsi que des coûts indirects liés aux arrêts maladies et aux absences sur le lieu de travail^{1,5}.

1.5 Symptomatologie du syndrome de l'intestin irritable

A ce jour, il n'y a ni définition ni cause précise concernant le syndrome de l'intestin irritable. Le SII est décrit comme un ensemble de troubles multifactoriels où chaque patient peut avoir un ou plusieurs troubles.

On retrouve différentes causes comme des prédispositions génétiques, des infections intestinales, un rôle du système immunitaire, les facteurs psychologiques (stress, anxiété, dépression), le microbiote intestinal, la sensibilité viscérale, la motilité gastro-intestinale, et le type d'alimentation¹⁴. Des facteurs environnementaux, psychologiques et physiologiques peuvent être à l'origine du syndrome de l'intestin irritable.

En premier lieu, le SII correspond à des symptômes digestifs : des douleurs abdominales telles que des crampes ou des spasmes, des troubles du transit intestinal : avec de la constipation, de la diarrhée ou bien une alternance constipation-diarrhée, des ballonnements et des flatulences, des borborygmes, on peut retrouver du mucus dans les selles (aspect de crachats) avec une envie impérieuse d'aller à la selle, et une sensation d'évacuation incomplète des selles¹.

Les symptômes varient en nombre et en type d'un individu à l'autre. Ils peuvent survenir de façon périodique, pour certains patients les symptômes sont présents lors de la prise de certains aliments, lors de périodes de stress ou après un syndrome infectieux.

1.5.1 Les douleurs abdominales : crampes et/ou spasmes

Les douleurs abdominales peuvent être des simples crampes ou spasmes pouvant aller jusqu'à des tensions intenses intolérables, et une sensation d'évacuation incomplète des selles est souvent ressentie. Les douleurs sont principalement situées au sein des fosses iliaques ou de la région ombilicale¹⁵ (figure 7). Ces douleurs sont présentes après un repas ou lors du réveil et peuvent durer plusieurs heures à plusieurs jours. Leur durée est variable, de même que leur fréquence périodique ou quotidienne. Une émission de gaz ou de selles permet de soulager le patient.

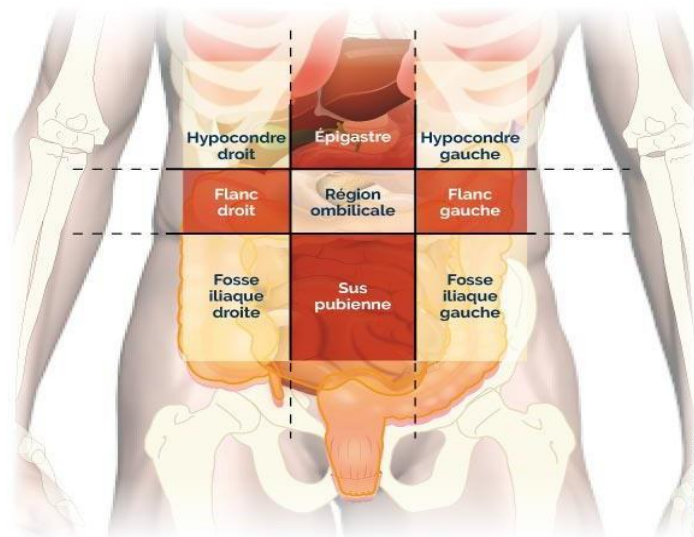


Figure 7 - Zones anatomiques de l'abdomen, Syndrome du côlon irritable ou intestin irritable, Santé sur le net, 2018²¹

1.5.2 Trouble du transit intestinal

Les troubles du transit intestinal correspondent à une modification de la motilité intestinale. Concernant ce syndrome, il y a trois formes de syndrome du côlon irritable, le SII-D (ou IBS-D) qui correspond à un trouble du transit avec diarrhée prédominante, le SII-C (ou IBS-C) caractérisé par la présence de constipation ou bien le SII-A (IBS-A) qui alterne les périodes constipations et de diarrhées³.

Afin d'avoir un transit optimal, l'intestin a besoin de sécrétions, d'un système immunitaire et une flore intestinale (microbiote intestinal) adaptés.

1.5.3 Ballonnements

Les ballonnements représentent une distension, un gonflement abdominal du fait de la présence de gaz. Ces troubles provoquent des borborygmes plus ou moins intenses, souvent présents après un repas, ils peuvent être douloureux et/ou gênants pour le patient. Dans ce cas aussi, l'émission de gaz ou de selle peuvent soulager le patient.

1.6 Physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable

1.6.1 Perméabilité accrue de la barrière intestinale

La barrière intestinale peut être définie comme « une entité fonctionnelle qui sépare la lumière intestinale de l'hôte, et qui est constituée d'éléments mécaniques (mucus, couche épithéliale), d'éléments humoraux (comme les anticorps IgA et les défensines), d'éléments

immunologiques (lymphocytes, cellules de l'immunité innée), et d'éléments musculaires et neurologiques»²⁰.

Cette barrière intestinale est située dans l'intestin grêle et dans le côlon, elle permet de contrôler l'échange de nutriments, d'eau et d'électrolytes tout en empêchant les antigènes extérieurs de pénétrer dans l'organisme.

Cette barrière intestinale est composée de trois couches :

- La couche muqueuse, composée de mucine, c'est une barrière qui protège les cellules
- Les cellules épithéliales appelés entérocytes, unies entre elles par des jonctions serrées. Ces jonctions sont composées de deux protéines : occludine et claudine, elles permettent une perméabilité de la barrière afin de limiter le passage des éléments entre l'hôte et la lumière.
- Puis la lamina propria qui est la barrière la plus enfouie. Elle est composée de cellules immunitaires qui régulent et réagissent aux substances qui passent les autres barrières.

C'est une barrière à la fois physique, mécanique et chimique. Son imperméabilité est très importante pour maintenir l'homéostasie et permettre un bon fonctionnement de l'organe.

Chez les patients atteints du syndrome du l'intestin irritable, une augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale a été démontrée par des biopsies. En effet une altération des protéines occludine et claudine composants les jonctions serrées²², entraînent la pénétration de toutes substances (toxine, micro-organisme) au sein de l'hôte, ce qui entraînerait une réaction immunitaire locale avec présence accrue des médiateurs de l'inflammation qui *in fine* engendrait une sensibilité viscérale accrue²³.

1.6.2 Hypersensibilité viscérale

Des troubles de la sensibilité viscérale auraient une implication dans la physiopathologie du SII. Cette hypersensibilité viscérale toucherait presque 50 à 60% des patients atteints du SII, à prédominance diarrhéique.

L'hypersensibilité a été démontré en 1973 avec la constatation qu'une distension rectale à l'aide d'un ballonnet, déclenchait une douleur chez 55% des patients souffrant du SII alors que le même volume de distension était ressentie comme douloureux pour 6% des sujets contrôles¹⁶.

L'hypersensibilité étant mal définie, plusieurs mécanismes, éventuellement associés, sont envisagés. Le tube digestif possède son propre système nerveux autonome, qui est le système nerveux entérique. Le système digestif communique avec le système nerveux central via le système nerveux autonome sympathique et parasympathique.

Les hypothèses de l'hypersensibilité viscérale résultent soit :

- D'un mécanisme périphérique avec l'abaissement du seuil de sensibilité des neurones afférents primaires de la paroi digestive par des médiateurs et par la mise en jeu de récepteurs nociceptifs pariétaux,
- D'un mécanisme central avec l'hyperexcitabilité des neurones de la corne postérieure de la moelle amplifiant les messages sensitifs d'origine digestive. Ainsi que des troubles de l'intégration des influx sensitifs digestifs au niveau du système nerveux central¹⁶.

Une distinction entre un mécanisme d'hypersensibilité périphérique et centrale est donc évoquée.

Dans l'hypersensibilité périphérique, les neurones afférents primaires seraient anormalement stimulés par des médiateurs (tryptase, sérotonine, cytokine) libérés notamment par les mastocytes situés au contact des terminaisons sensitives du tube digestif et qui semblent jouer un rôle clé. Par le biais de ces médiateurs, les mastocytes abaisseraient le seuil de sensibilité de ces neurones afférents. Dans certains cas, la présence de ces médiateurs entraînerait une diminution du seuil de perception de la douleur qui serait liée à une inflammation de bas grade¹⁶.

L'hypersensibilité centrale découle d'une hyperexcitabilité neuronale dans la corne postérieure de la moelle, amplifiant les messages sensitifs digestifs. Les influx sensitifs d'intensité normale sont perçus de façon consciente contrairement aux conditions normales, où ces informations nerveuses sont intégrées de façon inconsciente au niveau sous-cortical.

L'imagerie cérébrale fonctionnelle a mis en avant un trouble de l'intégration des influx sensitifs digestifs avec la mise en jeu inhabituelle de certaines régions cérébrales telles que la région cingulaire antérieure dans le cortex pré-frontal qui est la zone d'intégration des émotions et/ou d'une activation cérébrale d'emblée maximale, quelle que soit l'intensité du stimulus^{4,24}.

Les patients souffrant de SII présentent un phénomène d'anticipation de la réponse douloureuse qui les conduit à rapporter une sensation douloureuse pour des stimuli de moindre intensité que les sujets normaux. Cette activation est tout particulièrement marquée chez les femmes¹⁶.

1.6.3 Troubles de la motricité

Les troubles de la motricité digestive ont été le premier argument apporté aux symptômes du SII¹⁵. Ces anomalies motrices ont été retrouvées notamment au niveau de l'intestin grêle et du côlon.

1.6.3.1 Troubles moteurs gréliques

Les anomalies motrices au niveau de l'intestin grêle concernent la motricité interdigestive et post-prandiale. Ces anomalies motrices sont principalement retrouvées chez patients souffrant du SII à prédominance diarrhéique¹⁶.

Physiologiquement, la motricité interdigestive du grêle se caractérise par une organisation cyclique migrante de trois phases : la phase I qui est une phase de repos, la phase II qui est la phase d'activité motricité irrégulière non propagée, et la phase III qui est une période de quelques minutes durant laquelle un train d'ondes régulières se propage le long du grêle sur une grande distance (figure 8). L'ensemble de ces 3 phases composent le complexe moteur migrant : CMM²⁵.

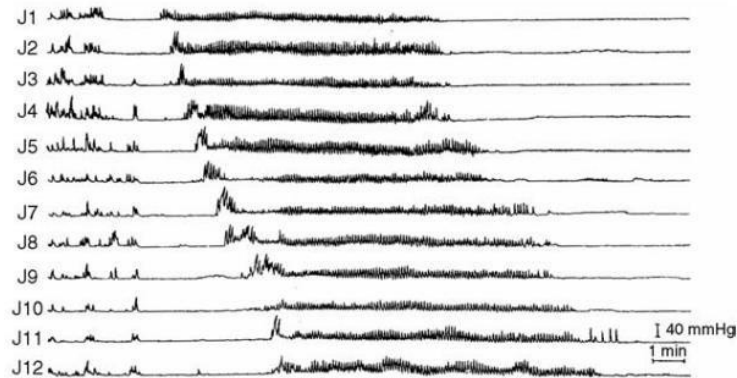


Figure 8 - Exemple d'une phase III normale du CMM interdigestif sur un enregistrement manométrique jéjunal à 12 niveaux (J1-J12)¹⁶.

Ces troubles de la motricité principalement retrouvés chez les patients souffrant du SII à prédominance diarrhéique se caractérisent par le fait que les phases III interdigestives sont plus nombreuses et deux fois plus souvent propagées jusque dans l'iléon, ainsi que des courtes salves de contractions (figure 8), rythmiques et des contractions iléales de grande amplitude (figure 9).

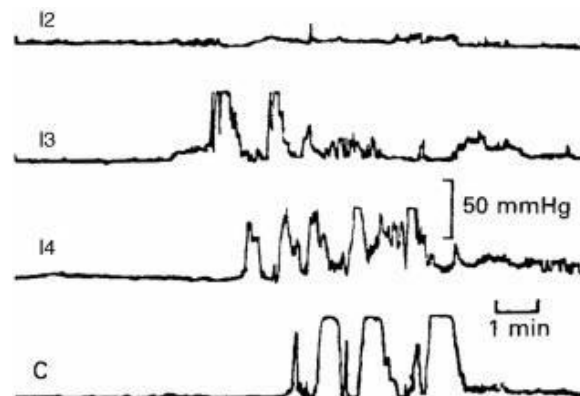


Figure 9 - Enregistrement montrant des contractions iléales de grande amplitude associées à la survenue de crampes abdominales^{16,26}.

Ces deux types de contractions jéjunales et iléales sont retrouvés simultanément dans plus de la moitié des cas de crampes abdominales²⁵ (figure 9 et 10).

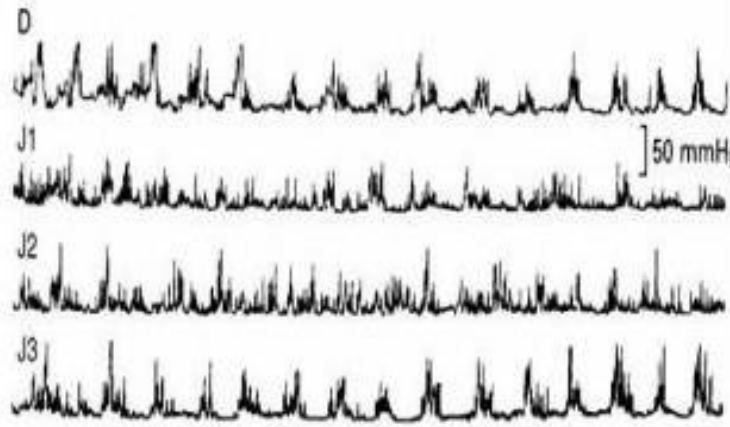


Figure 10 - Contractions du jéjunum en salves, pouvant être associé à la survenue de douleurs abdominales¹⁶.

1.6.3.2 Troubles moteurs coliques

Les troubles moteurs coliques sont moins nets que les troubles moteurs grêliques. Aucune perturbation de la motricité basale du côlon n'a été identifiée, les anomalies motrices coliques sont visibles principalement en post-prandial.

Suite à une étude comparant des patients atteints de SII et un groupe témoin, les malades diarrhéiques ont une réponse motrice rectosigmoïdienne à l'alimentation plus marquée et/ou plus prolongée. Inversement, les malades du SII avec constipation ont une réponse colique à l'alimentation anormalement faible.

Les perturbations de la motricité affectent le transit des gaz digestifs, favorisant une rétention intestinale des gaz simultanément avec une sensation d'inconfort associés parfois à des ballonnements.

Lors d'épreuves réalisées avec une perfusion gazeuse intestinale constituée d'un mélange gazeux composé d'azote, de gaz carbonique et d'oxygène dans des proportions comparables à celles calculées dans le sang veineux^{4,16}. La majorité des patients souffrant du SII ont été incapable d'évacuer la totalité du gaz infusé et la rétention gazeuse engendrait une sensation douloureuse de distension abdominale signalée spontanément. Pour un même volume de rétention gazeuse, la sensation de distension était beaucoup plus marquée chez les malades que chez les témoins.

D'autres facteurs peuvent provoquer des troubles de motricité grêlique et colique tels que l'alimentation et le stress.

1.6.4 Trouble de l'immunité intestinale et inflammation intestinale

L'hypothèse d'une activation de l'état immunitaire de la muqueuse iléale et/ou colique au cours du SII est une notion récente. Les études ont été souvent réalisées à partir de biopsies, elles ont permis l'observation d'une variété de cellules immunitaires impliquées dans les symptômes : les mastocytes, les cellules entérochromaffines et les cellules

immunocompétentes. L'activité immunitaire serait une piste pour expliquer l'hypersensibilité^{16,23}.

1.6.4.1 Les mastocytes

En 1993, une étude (Weston *et al.*) a démontré la présence d'une hypermastocytose iléale chez les sujets atteints de SII. L'augmentation du nombre des mastocytes dans la muqueuse intestinale et colique a été rapportée dans plusieurs études et est comparable quel que soit le sous-type de SII²³.

Cependant, l'hypermastocytose n'est pas toujours démontrée, notamment lors de biopsies rectales. Les biopsies profondes, permettent quant à elles, de révéler un accroissement de densité et du degré de dégranulation des mastocytes plus important près des plexus et dans les terminaisons nerveuses. Il existerait une étroite corrélation entre le nombre de mastocytes, leur degré de dégranulation et la sévérité des symptômes. L'histamine, la tryptase ou le nerve growth factor (NGF), contenus dans les mastocytes, libérés lors de leur dégranulation, sont des médiateurs présents dans l'hypersensibilité viscérale^{4,16,23}.

1.6.4.2 Les cellules entérochromaffines

Il y a moins d'études concernant le lien entre les symptômes du syndrome de l'intestin irritable et les cellules entérochromaffines. Elles seraient majoritairement impliquées dans le syndrome de l'intestin irritable post-infectieux (SII-PI).²³

La sérotonine (5-HT) qui est un médiateur de la motricité et de la sensibilité viscérale, est présente à 90% dans les cellules entérochromaffines^{16,23,27}. La sérotonine (5-HT) est libérée en réponse à des stimuli chimiques ou mécaniques, elle a des actions motrices, pro-sécrétoires et régule la transmission afférente sensitive entre l'intestin et le système nerveux central²⁸.

Une étude de Spiller²⁷ a démontré la persistance pendant plus d'un an, d'une forte densité de cellules entérochromaffines dans la muqueuse colique à la suite d'une gastroentérite à *Campylobacter*. Des recherches à partir de biopsies coliques, ont permis de mettre en évidence une densité plus élevée de cellules à sérotonine chez des patients atteints de SII-PI par rapport aux patients sans infection initiale. Cette augmentation cellulaire est plus présente chez les patients déprimés ou plus affectés psychologiquement.

1.6.4.3 Les cellules immunocompétentes

Des anomalies de distribution des cellules immunitaires au niveau de la muqueuse colique ont été observées dans tous les sous-types de SII.

Concernant les lymphocytes, une étude a fait l'hypothèse qu'une inflammation résiduelle avec la présence de lymphocytes dans la paroi colique serait responsable des anomalies de sensibilité chez les patients atteints du SII.

Des recherches sur un groupe de patients atteints du SII après une infection par *Campylobacter*, ont permis de démontrer une augmentation des lymphocytes CD3+, CD4+ et CD8+ au niveau de la lamina propria, associée à une infiltration lymphocytaire importante dans la paroi colique. Des études plus récentes ont montré que cette infiltration lymphocytaire qui peut atteindre le plexus myentérique, dépendrait des formes de SII. Environ 60% des patients ont une augmentation de plus de 100% du nombre de lymphocytes CD3+ et 6,5 fois plus de lymphocytes CD25+ (Tableau II). L'augmentation du nombre de neutrophiles et des lymphocytes CD3+ est plus importante chez les patients atteints de SII à prédominance diarrhéique, par ailleurs, l'augmentation du nombre de mastocytes est plus présente chez les constipés^{16,23}. Toutefois, le taux de lymphocytes CD25+ et des cellules NK CD3 sont constants entre les groupes. Pour les lymphocytes B, les données sont concordantes pour conclure à l'absence d'infiltrat lymphocytaire B au cours du SII⁴.

Sur des biopsies jéjunales profondes, les lymphocytes infiltrés sont majoritairement retrouvés dans les ganglions qui constituent les plexus myentériques, cette localisation pouvant être à l'origine des troubles de la motricité du SII. Au sujet des cytokines, les études ont montré une expression réduite des cytokines anti-inflammatoires, IL-10 (interleukine) et TGF (*transforming growth factor*) au cours du SII²⁸.

Tableau II - Répartition des cellules immunitaires au cours du syndrome de l'intestin irritable²³

Patients	Mastocytes		Lymphocytes T			Neutrophiles	ECC ICC	Référence
	Jéjunum iléon	Caecum côlon	CD3+	CD4+ CD8+	CD25			
« Côlon spastique »		++						Hiatt, 1962 [2]
SII-D/C	++							Weston, 1993 [14]
SII-D/C/A		+						O'sullivan et al., 2000 [15]
SII-D/C/A+PI	++		++				++	Torbloom et al., 2002 [16]
SII-D/C		++		++	++	+	.	Chadwick et al., 2002 [25]
SII-D		++						Park et al., 2003 [17]
SII-PI				++			++	Dunlop et al., 2003 [22]
SII-PI				++			++	Spiller, 2004 [41]
SII-D+SII-C		++						Barbara et al., 2004 [18]

ECC : cellule entérochromaffines ; ICC : cellules interstitielles de Cajal ; SII-C : SII à constipation prédominante ; SII-D : SII à diarrhée prédominante ; SII-A : SII avec alternance diarrhée-constipation ; SII-PI : SII postinfectieux.

1.6.5 Etiologies particulières du syndrome de l'intestin irritable

1.6.5.1 Syndrome de l'intestin irritable survenu suite à une infection

Plusieurs études ont démontré l'apparition d'un syndrome de l'intestin irritable à distance d'une gastroentérique aiguë chez 25% des patients²⁹. Le syndrome de l'intestin irritable post-infection (SII-PI) survient notamment après une infection bactérienne (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *E. coli* 0157:H7).²⁹

L'analyse de plusieurs études permet de conclure que 10 à 15% des SII à prédominance diarrhéique serait des SII-PI, ainsi le risque relatif de développer un SII est multiplié par 5 durant les 6 à 12mois suivant la gastroentérite aiguë²⁹. Différents facteurs de risques influencent le risque d'apparition d'un SII : le sexe du sujet (femme > homme), un âge jeune,

l'existence de crampes abdominales, de rectorragies, une perte de poids, une fièvre, et d'avoir un terrain anxieux ou dépressif et surtout la durée de l'infection. En effet la probabilité de souffrir d'un SII est multiplié par 11 lorsque l'infection initiale dure plus de 3 semaines, alors qu'elle est non différente pour une infection de moins de 7 jours.

En terme de physiopathologie pour le SII-PI, on retrouve des non conformités non spécifiques de la motricité digestive, une hypersensibilité viscérale ainsi qu'un état inflammatoire local. Des analyses ont permis d'observer la présence d'un infiltrat inflammatoire et d'une activation immunitaire persistante au niveau de la muqueuse digestive. Les biopsies rectales ont mis en évidence un excès de lymphocytes intraépithéliaux et de lymphocytes CD3, CD4, et CD8 comme pour tous les sous-types de SII. Par ailleurs, pour les SII-PI on retrouve aussi une expression élevée de l'interleukine 1b, dix fois plus de cellules entérochromaffines et des mastocytes, plus d'un an après l'infection.²⁹

Les mécanismes invoqués pour ce SII-PI sont l'activation de récepteurs nociceptifs habituellement silencieux, la sensibilisation des mastocytes présents au contact des terminaisons nerveuses sensibles digestives, l'augmentation de la densité des mastocytes, des lymphocytes T, des cellules entérochromaffines et la libération de cytokines pro-inflammatoires^{4,29}.

Comme dit plus haut, l'hyperplasie mastocytaire entraine une libération excessive de médiateurs qui serait une hypothèse à la survenue de l'hypersensibilité viscérale, telles que la libération accrue de sérotonine (*médiateur dans le contrôle de la motricité et de la sensibilité digestive*).

1.6.5.2 Excès d'acides biliaires endo-luminaux

Une malabsorption des acides biliaires justifierait l'accélération du transit chez au moins 30 % des patients atteints d'un SII diarrhéique^{4,28}. L'excès d'acides biliaires peut aussi être la conséquence d'un emballement de la synthèse hépatique d'acides biliaires. Cet excès étant trop important par rapport aux capacités d'absorption iléale dû à un déficit de sécrétion iléale de FGF19. Le FGF19 qui exerce un rétro-contrôle négatif sur la synthèse d'acides biliaires par les hépatocytes^{4,28}.

Le microbiote aurait aussi un impact, des anomalies de celui-ci pourraient également intervenir en limitant la transformation des acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires. 68% des patients avec un SII à prédominance diarrhéique présentent une malabsorption des acides biliaires, ou une augmentation des acides biliaires fécaux totaux, ainsi qu'une hyperperméabilité de la paroi intestinale qui engendrait des altérations de la réabsorption. Des modifications de la diversité et de la composition du microbiote intestinal, ainsi que la perturbation du métabolisme des acides biliaires, participeraient notamment à la pathogenèse du syndrome de l'intestin irritable à prédominance diarrhéique.

1.6.5.3 La glutamine

La glutamine est un acide aminé non essentiel, en effet elle est présente dans l'alimentation mais elle peut être aussi synthétisée de novo par l'organisme. La glutamine a un rôle dans la synthèse protéique, dans la protection immunitaire, et dans le maintien l'intégrité de la paroi intestinale³⁰. C'est le carburant majeur des cellules intestinales. Concernant son rôle dans la paroi intestinale, la glutamine est nécessaire au bon fonctionnement des protéines occludine et claudine composant les jonctions serrées des cellules intestinales^{31,32}. Le stress, des traitements médicamenteux, une alimentation déséquilibrée, et certaines pathologies peuvent entraîner une carence en glutamine.

Une étude récente sur des patients atteints de SII-D avec une hyperperméabilité intestinale suite à une infection entérique, a permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du traitement oral à la glutamine. Cet essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, sur 8 semaines, a conclu que pour les patients sous glutamine, la supplémentation restaure la perméabilité intestinale, améliore les symptômes notamment en diminuant la consistance des selles et la sévérité des douleurs abdominales et entraînant une amélioration de la qualité de vie³³. La glutamine permettrait donc de resserrer les cellules et de rétablir la perméabilité intestinale.

Toutefois, la supplémentation de glutamine peut n'avoir aucun impact chez certains patients et/ou aggraver les symptômes.

Bien que certaines données suggèrent que la supplémentation en glutamine serait bénéfique pour les patients SII à prédominance diarrhéique, le choix de la méthode d'administration reste à évaluer, car la glutamine orale n'atteint pas le côlon du fait de son absorption par l'intestin grêle.

1.6.5.4 Troubles psychologiques et stress

Les recherches cliniques estiment que 50% des patients souffrant du SII sont anxieux et/ou dépressif et 20 à 70% souffrent de dépression³⁴. Une relation de cause à effet n'a pas été évoqué mais seulement un lien, en effet il est possible que certains patients souffrent du SII pour des raisons psychologiques et inversement que des raisons psychologiques soient une conséquence du SII. Notre deuxième cerveau autrement dit notre intestin, est en interaction permanente avec notre cerveau. Leur étroite connexion bidirectionnelle s'effectue via les voies nerveuses sympathiques et parasympathiques du système nerveux autonome. Des études récentes ont prouvé que le microbiote intestinal participerait à cette communication bidirectionnelle. Ainsi, un déséquilibre du microbiote intestinal peut provoquer un déséquilibre du cerveau pouvant entraîner des diverses pathologies^{3,4,35,36}.

Certaines études montrent que pour les patients avec des comorbidités psychiatriques, le stress déclenche des troubles moteurs du côlon et du grêle, ainsi qu'une hypersensibilité viscérale³⁴.

Des études récentes ont étudié le « braingut axis » : c'est un axe physiopathologique, il s'agit de l'étude de plusieurs facteurs qui influencent les communications bidirectionnelles entre le cerveau et l'intestin. L'ensemble de ces facteurs engendrant un stress, activent le système

sympathique et l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénale, entraînant une sécrétion accrue de Corticotropin Releasing Factor (CRF). Le Corticotropin Releasing Factor (CRF) qui est le médiateur du stress, augmente les réponses motrices et a un impact sur la sensibilité viscérale chez les patients atteints de SII. Les troubles psychologiques et le stress entraînent donc une exacerbation des symptômes du SII (une hypervigilance aux stimuli)²⁸.

2 LE MICROBIOTE INTESTINAL

Le microbiote intestinal humain appelé aussi flore intestinale, est l'ensemble des micro-organismes qui résident au sein du système digestif. Le microbiote intestinal est composé de 10^{14} micro-organismes tels que des bactéries, virus, champignons et des archées. Il est composé de 3 millions de gènes soit 100 fois plus que le génome humain^{37,38}.

Des anomalies du microbiote seraient responsables des symptômes du SII, d'une hypersensibilité viscérale et d'une infiltration de la muqueuse intestinale par des cellules immunocompétentes³⁷.

2.1.1 Classifications bactériennes des bactéries du microbiote intestinal

Une bactérie est un micro-organisme vivant, formé d'une seule cellule (=procaryote), qui ne possède pas de noyau, mais un ADN chromosomique. Plusieurs éléments permettent de classer ces micro-organismes.

- La morphologie

Les bactéries se différencient par des caractéristiques métaboliques et morphologiques. Elles peuvent être courtes et sphériques (cocci ou coques) ou allongées (bacilles), incurvées (les vibrions) ou spiralées (spirilles).

- La coloration de Gram

La coloration de Gram permet de distinguer les Gram positif et les Gram négatif en fonction de la structure de leur paroi qui est plus ou moins épaisse. Les bactéries Gram + sont colorées en violet alors que les bactéries Gram – sont colorées en rose dû à une décoloration du fait de leurs parois plus fines et donc plus perméables.

- Le mode respiratoire

Les bactéries peuvent être classées en fonction de leur besoin en oxygène pour vivre et se multiplier :

- Les bactéries aérobies ont besoin d'oxygène.
- Les bactéries anaérobies ne peuvent pas ou ont du mal à vivre en présence d'oxygène.
- Les bactéries aéro-anaérobies facultatives se développent avec ou sans oxygène.
- Les bactéries anaérobies strictes se développent seulement en présence d'oxygène.

- Taxonomie bactérienne phylogénétique

Il existe une classification composée de plusieurs niveaux : le règne, le domaine, le phylum, la classe, l'ordre, la famille, le genre et l'espèce.

D'autres méthodes de classification existent.

2.1.2 Composition et diversité du microbiote intestinal

Ces dernières années, le développement d'outils moléculaires a permis des études plus approfondies sur le microbiote intestinal. Auparavant, seules les techniques de culture étaient principalement utilisées. Cependant, le microbiote intestinal comprend plus de 90% de bactéries anaérobies strictes, qui ne sont donc pas cultivables au vu des propriétés physicochimiques difficiles à reproduire en laboratoire¹².

Des études génétiques et génomiques sont utilisées, telles que l'analyse des ARN ribosomaux (ARNr) 16S permettant le séquençage des gènes afin d'analyser les bactéries du microbiote. Le gène codant l'ARNs 16S présente des régions conservées, des régions variables ou des régions hypervariables permettant l'identification des bactéries du groupe à l'espèce bactérienne³⁹.

Les micro-organismes composant le microbiote intestinal vivent en symbiose avec l'hôte. Il y a une variabilité individuelle concernant la composition du microbiote. En effet, sa composition globale varie selon le temps et la localisation, il se diversifie avec l'âge et en fonction du segment du tube digestif. C'est au sein de l'intestin grêle et du côlon, que le microbiote est le plus dense.

La composition du microbiote varie selon divers facteurs tels que le type d'accouchement, l'allaitement, et l'environnement. Il se stabilise vers l'âge de deux à quatre ans et durant la vie adulte. Des éléments peuvent perturber son équilibre comme une infection, la prise d'antibiotiques, l'alimentation et certaines pathologies.

Le microbiote est constitué de deux types de flore : la flore résidente et la flore de transit. La flore résidente correspond à l'ensemble des micro-organismes présents de façon permanente au sein du tube digestif. Les souches qui la composent sont caractéristiques de chaque individu, et colonisent des sites spécifiques afin de s'y multiplier. La flore de transit quant à elle, constituent les micro-organismes qui sont seulement de passage dans le tube digestif.

Le microbiote intestinal est composé de 10^{14} micro-organismes dont 100 000 milliards de bactéries, appartenant à plus de 1 000 espèces réparties en 4 grands groupes (ou phyla) : *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* et *Proteobacteria*¹⁴(Tableau III). Les marqueurs moléculaires de groupes de bactéries avec l'analyse de l'ARN16S permettent d'observer la biodiversité des groupes et espèces du microbiote intestinal. Certains d'entre eux, sont 100 à

1000 fois plus nombreux⁴⁰. Les *firmicutes* et les *bacteroidetes* qui sont des bactéries anaérobies, constituent les deux phyla dominants du microbiote à 60–75 % (*firmicutes*) et 30–40 % (*bactéroïdetes*)^{38,39}. Contrairement aux groupes *protéobactéries*, *fusobactéries* et *actinobactéries* qui représentent environ 8, 11 et 5% du microbiote intestinal.

Tableau III - Phyla et genres bactériens dominants dans le tube digestif⁴⁰

Phyla	Genres
<i>Firmicutes</i>	<i>Ruminococcus</i>
	<i>Clostridium</i>
	<i>Peptostreptococcus</i>
	<i>Lactobacillus etc..</i>
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides</i>
<i>Proteobacteria</i>	<i>Escherichia</i>
	<i>Desulfovibrio</i>
	<i>Helicobacter..</i>
<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobacterium..</i>

Les mêmes groupes taxonomiques composent le microbiote intestinal mais à des concentrations différentes selon la localisation. En microbiologie, les quantités de cellules bactériennes ou de cellules fongiques sont exprimées en colony-forming units (CFU/UFC). Au niveau de l'estomac, le pH étant très acide, on retrouve 10^1 - 10^3 CFU/g (de micro-organisme par gramme), avec principalement une flore en transit contenant des Genres *Lactobacillus* et *Streptococcus*. Au sein du jéjunum, le transit est rapide, on retrouve des acides biliaires, et 10^2 - 10^4 CFU/g avec prédominance de Genre *Lactobacillus* et *Streptococcus*, l'iléon lui atteint 10^3 - 10^8 CFU/g de contenu avec des *Firmicutes* de genre *Clostridies*, *Lactobacillus-Streptococcus*, *Bacteroïdes*. Le côlon, lui atteint 10^9 à 10^{12} CFU/g de contenu avec des *Firminutes* de genre *Bacteroïdes*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Bifidobacterium*, ce sont des bactéries anaérobies. Plus on progresse dans le tube digestif, plus l'oxygène se rarifie, plus le taux bactérien augmente et plus il y a des bactéries anaérobies (figure 11).

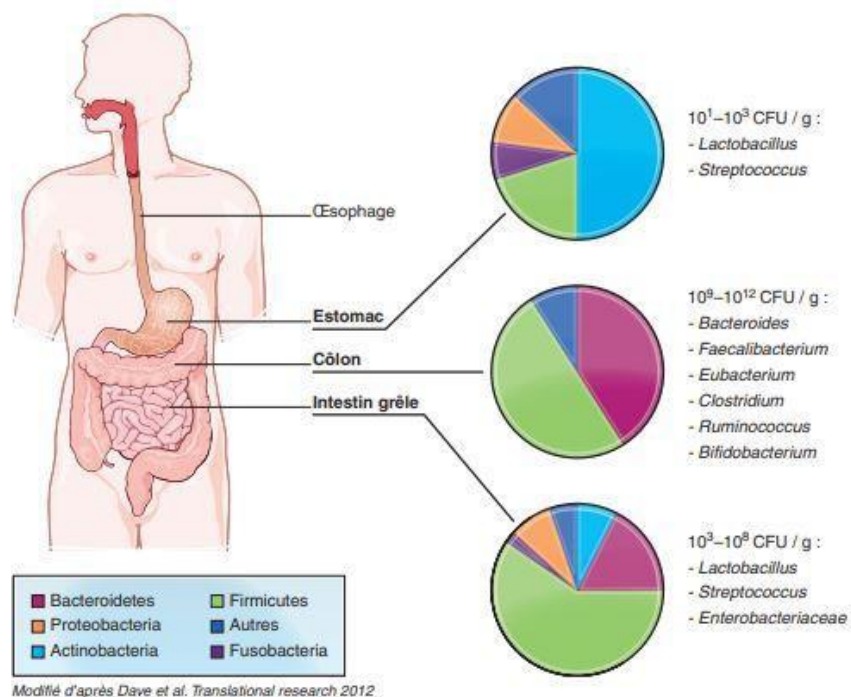


Figure 11 - Composition et densité du microbiote intestinal selon la localisation du tube digestif, Illustration de Carole FUMAT selon Dave et al. Translational Research 2012, 2014⁴¹

2.1.3 Implantation et mise en place du microbiote intestinal

De l'étape du fœtus au nouveau-né, l'intestin est dépourvu de microorganismes. Divers facteurs permettent la colonisation du tube digestif pour atteindre un équilibre vers l'âge de 3 ans. Dès que l'alimentation devient similaire à celle d'un adulte, la flore d'un enfant devient proche de celle d'un adulte sain^{42,43}.

2.1.3.1 L'accouchement

Dès l'accouchement, le nouveau-né acquiert des micro-organismes afin de construire sa flore. Lors d'un accouchement par voie basse, le nouveau-né est exposé aux flores maternelles fécales, vaginales et environnementales, contrairement aux nouveau-nés nés par césarienne, qui sont eux principalement exposés aux flores environnementales^{40,42}.

L'écosystème du nouveau-né est d'abord colonisé par des bactéries aérobies-anaérobies facultatives : les entérobactéries, des entérocoques et des staphylocoques, puis des bactéries anaérobies strictes du genre *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides* et des *Lactobacillus* qui viennent à leurs tours s'introduire dans la flore⁴².

2.1.3.2 L'environnement

Des études mettent en évidence des différences entre les flores des enfants liées aux conditions d'hygiène durant l'accouchement. Ces différences sont notamment importantes entre les pays industrialisés et les pays en voie de développement⁴².

Les enfants nés prématurément ont une implantation perturbée, un retard de colonisation et une diversité bactérienne moindre par rapport aux nouveau-nés nés à terme. Ces différences peuvent être expliquées par le fait que ces enfants sont plus souvent nés par césarienne, puis placés dans un environnement aseptisé en étant séparés de leur mère^{42,43}.

2.1.3.3 L'alimentation

Des études ont montré des différences entre les compositions et la densité des flores de nouveau-nés allaités ou non. Les nouveau-nés allaités ont une colonisation plus importante du genre *Bifidobacterium* que ceux nourri par lait artificiel, mais ils ont toutefois une flore moins diversifiée. Dès la mise en place d'une alimentation mixte, la flore des nouveau-nés nourri au lait maternel se rapproche de la composition de celle des nouveau-nés nourris au lait artificiel^{40,42-44}.

2.1.4 Fonctions du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal possède de nombreuses fonctions qui sont la plupart du temps, bénéfique pour l'hôte. Afin de pouvoir vivre et d'exécuter leurs fonctions, les bactéries composant le microbiote intestinal ont besoin de divers substrats provenant de l'alimentation. En retour, ces bactéries nous apportent des capacités que l'intestin ne possède pas. Toutefois, une rupture de l'équilibre du microbiote intestinal peut entraîner des désordres plus ou moins importants.

2.1.4.1 Fonctions métaboliques

- Métabolisme des glucides

Le microbiote intestinal permet de transformer les glucides non digestibles apportés par l'alimentation en éléments digestibles et absorbables par l'Homme, au niveau du côlon. En fonction du régime alimentaire des individus, 10 à 60 grammes de glucides fermentescibles parviennent au niveau du côlon par jour (figure 12). Ces glucides non digestibles sont principalement des polysides végétaux (amidon, cellulose..) contenus dans les parois végétales, et des oligosides, qui résistent aux enzymes alpha amylase de l'hôte^{38,45}.

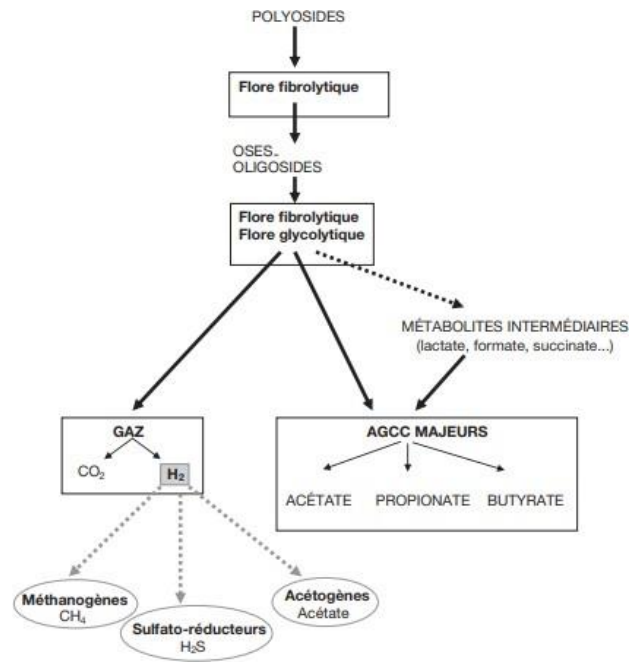


Figure 12⁴⁵ - Chaîne de dégradation et de fermentations au sein du côlon⁴⁵.

■ Métabolisme des acides gras à chaîne courte

La dégradation de ces éléments non digestibles est possible grâce à différents groupes microbiens qui, à l'aide de leurs activités métaboliques complémentaires vont former une chaîne de dégradation anaérobie des composés glucidiques en métabolites fermentaires absorbables (acides gras à chaîne courte et gaz) au sein du côlon.

En premier lieu, les polymères complexes sont dégradés en oses (sucres simples) par des enzymes des bactéries glycolytiques des genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia* et quelques espèces des genres *Enterococcus*, *Clostridium* et *Eubacterium*.^{38,45} Ces enzymes notamment les hydrolases provenant de ces bactéries, non produits par l'hôte, permettent cette hydrolyse des polymères, afin d'obtenir des oses utilisables comme source d'énergie et de carbone.

Malgré la diversité des espèces et des voies métaboliques intervenant dans la catabolisation des glucides complexes, la majorité des espèces microbiennes utilise la glycolyse afin de transformer les glucides en pyruvate. Par la suite, le pyruvate, métabolite central de ces processus de fermentation, est transformé selon les diverses voies métaboliques en produits finaux de fermentation (acétate, propionate et butyrate) et en gaz (hydrogène, gaz carbonique).

Néanmoins, certaines espèces bactériennes produisent des métabolites intermédiaires comme le succinate, le formate, le lactate, qui ne peuvent pas s'accumuler, ils sont donc métabolisés par d'autres espèces en produits finaux. Les produits finaux de fermentation sont majoritairement l'acétate, le propionate et le butyrate, ce sont des acides gras à chaînes courtes (AGCC). Une grande partie des espèces prédominantes du côlon (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*...) synthétise de

l'acétate lors de la fermentation des glucides, la voie principale de biosynthèse de l'acétate est la décarboxylation oxydative du pyruvate, qui induit la synthèse d'une molécule d'ATP. Le propionate est synthétisé par les bactéries du genre *Bacteroides*, *Propionibacterium* et *Veillonella*, principalement par décarboxylation du succinate en propionate. La biosynthèse du butyrate est réalisée par les espèces des genres *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*, par condensation de deux molécules d'acétyl-S-CoA et la synthèse d'une molécule d'ATP ^{38,40,45}. Les AGCC sont absorbés au sein de l'épithélium intestinal et sont métabolisés dans les organes.

Au sein des métabolites intermédiaires, on retrouve le lactate, obtenues grâce aux bactéries lactiques. Ces bactéries lactiques appartiennent aux genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* ainsi que *Streptococcus* et *Enterococcus*.

La voie de formation du lactate correspond à l'oxydation du pyruvate par la lactate déshydrogénase. Le lactate produit par fermentation dans le côlon est obtenu par différentes voies de fermentations selon les espèces bactériennes.

▪ Métabolisme des gaz

Comme vu précédemment, le pyruvate, qui est le métabolite central des processus de fermentation, est transformé en produits finaux de fermentation (acétate, propionate et butyrate) et en gaz que sont l'hydrogène et le gaz carbonique.

L'hydrogène est le gaz majoritairement formé lors des processus fermentaires chaque jour et en grande quantité au niveau du côlon. Son élimination, nécessaire pour le maintien de l'efficacité du processus fermentaire, est réalisée de différentes façons. La majeure partie de l'hydrogène est transformée *in situ* par des bactéries coliques hydrogénotrophes. Et une minorité d'hydrogène est excrétée par l'émission de gaz par voie anale ou par voie pulmonaire. Les micro-organismes hydrogénotrophes permettent la transformation de l'hydrogène en trois produits : le méthane, les sulfures et l'acétate (figure 13).

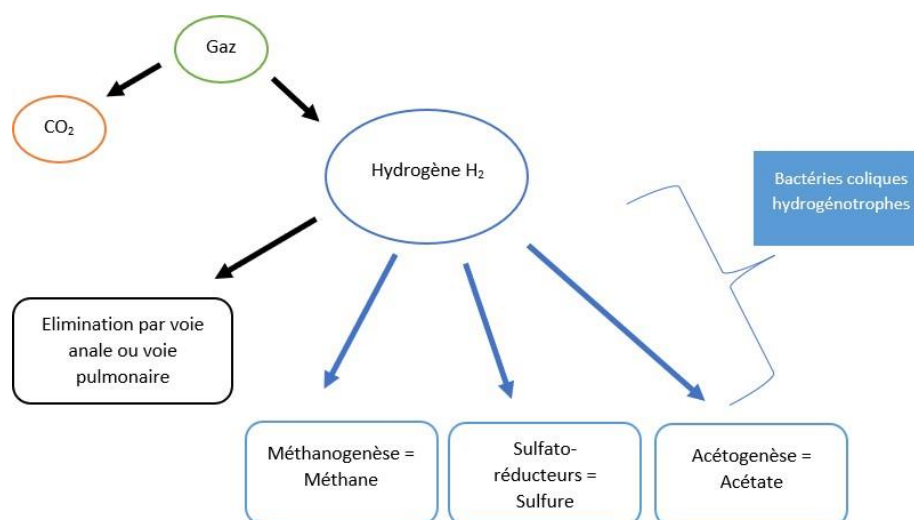


Figure 13 - Métabolisme de l'hydrogène issu des processus fermentaires au niveau du côlon

La méthanogenèse, consiste à l'obtention de méthane (CH_4) par des archées méthanogènes, l'espèce prédominante étant *Methanobrevibacter smithii*. Toutefois, la production de méthane est possible que pour 30 à 50% de la population adulte due à la présence ou non d'archée méthanogènes^{38,45}.

La sulfato-réduction, représente la réduction du sulfate en sulfure d'hydrogène (H_2S). Le genre prédominant des espèces sulfato-réductrices est *Desulfovibrio*. La sulfato-réduction dépend de la quantité de sulfate disponible dans l'écosystème, provenant soit de substrats alimentaires sulfatés soit de sécrétions endogènes^{38,45}. La présence de sulfate varie donc en fonction de l'alimentation, et des sécrétions du mucus, de ce fait, les bactéries sulfato-réductrices doivent s'adapter aux quantités de sulfate disponible dans l'écosystème.

L'acétogenèse consiste à obtenir de l'acétate grâce aux bactéries acétogènes des genres *Bacteroides*, *Clostridium*.

- Métabolisme des protéines

La quantité totale de composés azotés située dans le côlon est de l'ordre de 6 à 18 g par jour, dont 1 à 2g qui proviendrait de l'effluent iléal⁴⁵. Le métabolisme des protéines est donc beaucoup moins abondant que celui des glucides (figure 14). Différentes espèces possédant des activités complémentaires (protéases, désaminases, transaminases...) interviennent au cours de la dégradation des protéines, cependant, cela entraîne la formation de métabolites toxiques (phénols, indoles, ammoniac, amines) pour le côlon.

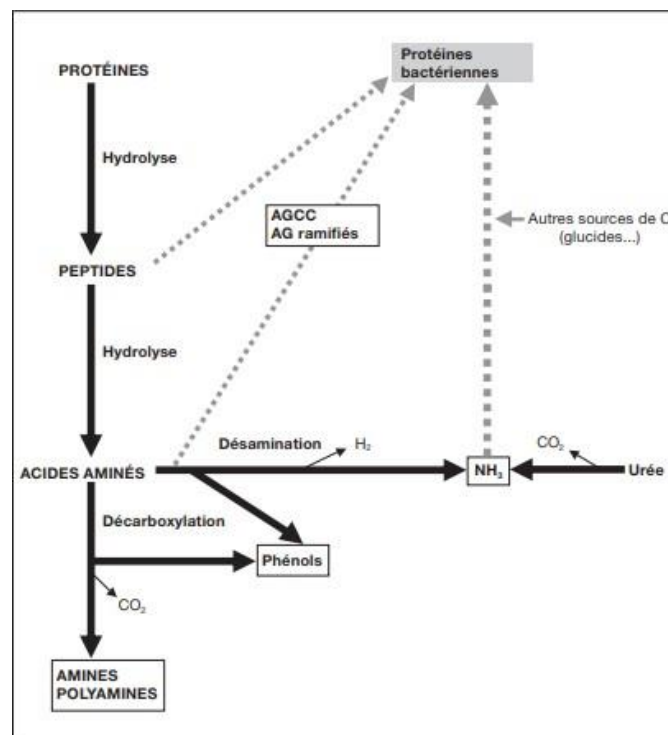


Figure 14⁴⁵ - Métabolisme des protéines, protéolyse et protéosynthèse bactérienne⁴⁵

- Métabolisme des lipides

En l'absence de pathologie, la quantité de lipides totaux retrouvés au sein du côlon chez l'homme est de 5 à 8 g par jour, à cela s'ajoute les lipides bactériens et les lipides provenant de la desquamation des cellules du côlon⁴⁵. Le microbiote intestinal exerce de nombreuses activités enzymatiques sur les lipides (hydrolyse, oxydation, réduction..). Plusieurs études ont permis de démontrer que pour une même quantité et qualité de lipides situé au niveau du côlon, les métabolites formés varient d'un individu à l'autre en fonction de la composition de son microbiote intestinal⁴⁶.

Les acides gras subissent diverses transformations (hydrolyse, oxydation, réduction, hydroxylation..) par les bactéries du microbiote colique. Certaines espèces bactériennes possédant des lipases permettent d'hydrolyser les triglycérides à longues chaînes. Toutefois, tous les acides gras ne subissent pas de bio-hydrogénation (ou réduction), en effet les acides gras insaturés à 18 carbones sont réduits par les bactéries coliques, contrairement aux acides gras à 20 à 22 carbones qui ne sont pas métabolisés^{45,46}.

- Métabolisme des stérols

Le microbiote intestinal permet de métaboliser le cholestérol, les acides biliaires, et les hormones stéroïdiennes. Le cholestérol est transformé en coprostanol, c'est un composé non absorbé par l'intestin et donc retrouvé dans les fèces. Concernant les acides biliaires primaires, une minorité est métabolisée en acides biliaires secondaires puis éliminés dans les fèces. Les hormones stéroïdiennes, sont-elles métabolisées par le microbiote intestinal.

La quantité de cholestérol reçu par le côlon par jour est de 1 g. Le cholestérol colique provient en grande majorité de la bile (70%), de l'alimentation (20%) et également de la desquamation des cellules intestinales (10%).

Des études réalisées dans les années 1970, ont mis en évidence une variabilité interindividuelle concernant le métabolisme du cholestérol, en effet, pour la majorité des sujets, plus de 70% du cholestérol est métabolisé par le microbiote, alors que pour une minorité, moins de 20% du cholestérol est converti et éliminé dans les selles³⁸. Il a été démontré que cette répartition bimodale était liée au nombre de bactéries coprostanoligènes, une conversion totale du cholestérol nécessite une population de bactéries coprostanoligènes supérieure ou égale à 10^8 /g, alors qu'une conversion partielle du cholestérol nécessite seulement 10^6 /g de bactéries coprostanoligènes. Par ailleurs, une étude a démontré que le taux de coprostanol retrouvé dans les selles est inversement corrélé avec le taux de cholestérol sanguin, ce qui suggère que le métabolisme du microbiote intestinal limite l'absorption du cholestérol, la cholestérolémie et donc le risque de maladies cardiovasculaires et de cancérologie colique^{38,46}.

Les acides biliaires primaires (acides cholique et chéno-désoxcholique), synthétisés par le foie à partir du cholestérol, sont conjugués à la glycine ou à la taurine. 85% des acides biliaires subissent le cycle entéro-hépatique, ils sont alors réabsorbés dans l'iléon terminal, puis transportés jusqu'au foie par la veine porte où ils sont à nouveau sécrétés dans la bile. Le rôle des acides biliaires étant d'aider à l'absorption des lipides alimentaires, ainsi que d'agir en tant que molécules signales pouvant ainsi influencer les métabolismes lipidique et glucidique. Seuls 5 % des acides biliaires qui échappent au cycle entérohépatique, parviennent au côlon,

où ils sont métabolisés par le microbiote intestinal en acides biliaires secondaires par diverses réactions (figure 15).

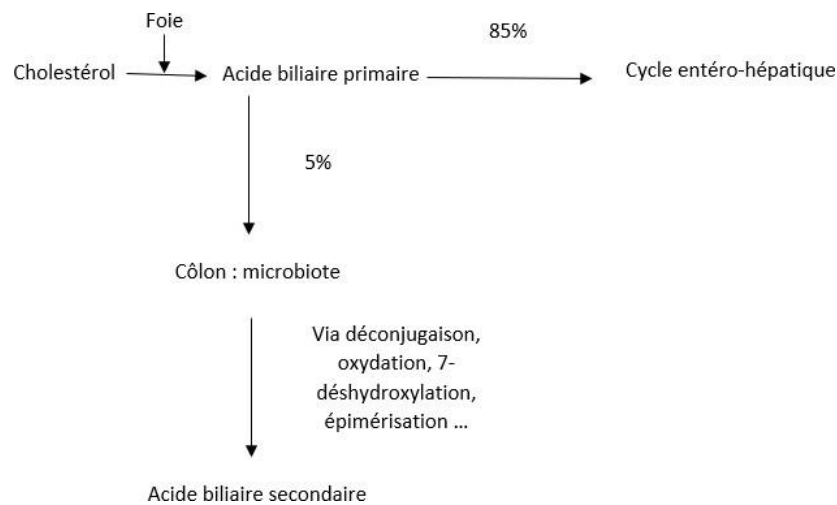


Figure 15- Les différentes voies du métabolisme des acides biliaires primaires

En fonction des bactéries présentes dans le microbiote intestinal, plusieurs réactions sont possibles telles que la déconjugaison, l'oxydation, la 7-déshydroxylation et l'épimérisation de groupements hydroxyles des acides biliaires primaires. La déconjugaison est réalisée par des lipases des espèces des genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Listeria* et *Streptococcus*. L'épimérisation est possible par de nombreux genres bactériens. Et la 7-déshydroxylation est réalisée principalement par des bactéries du genre *Clostridium*^{38,45,46}.

- Métabolisme des vitamines

Le microbiote intestinal joue un rôle important dans la synthèse de vitamines K et B notamment de la B12.

2.1.4.2 Fonctions immunitaires

2.1.4.2.1 Barrière physico-biochimique

Le microbiote intestinal permet d'effectuer un effet barrière contre les agents pathogènes. Il induit la production de mucus, assure l'intégrité de la muqueuse intestinale, il stimule les cellules immunitaires intestinales et entraîne la production de substances anti-microbiennes.

La première barrière est la couche épaisse de mucus. En effet le microbiote induit la production de mucus intestinal protecteur par les cellules productrices et sécrétrices de mucus. Ce mucus représente un gel visqueux constitué de glycoprotéines complexes (mucines). Ce mucus séquestre les bactéries pathogènes et les empêche d'atteindre les

cellules intestinales. Ajouté à cela, le mucus contient aussi des peptides anti-microbiens (défensines, lysozymes, cathélicidines) permettant de neutraliser les micro-organismes pathogènes situés dans la lumière intestinale. Parallèlement, les IgA fixent les antigènes dans la lumière intestinale.

Une seconde barrière intestinale imperméable est formée par les cellules épithéliales et les protéines formant les jonctions serrées afin d'assurer l'étanchéité de la membrane.

Concernant l'effet barrière du microbiote intestinal, il empêche les micro-organismes pathogènes de s'installer en occupant le terrain, en effet, les bactéries commensales luttent directement contre les agents pathogènes, par compétition, afin de saturer les sites d'ancrage pour limiter leur fixation et en utilisant les nutriments⁴⁷.

2.1.4.2.2 Système immunitaire intestinal

Le microbiote intestinal joue un rôle dans l'activation, la modulation et la régulation des réponses spécifiques ainsi que dans le développement et la maturation du système immunitaire.

Des observations sur des souris axéniques (dépourvues de microbiote intestinal) et des souris conventionnelles (pourvues de microbiote intestinal), ont permis de mettre en évidence l'impact du microbiote intestinal dans le développement et dans la maturation du système immunitaire. Chez les souris axéniques des anomalies ont été mise en évidence au niveau du système immunitaire intestinal (diminution des lymphocytes T, des IgA et de la production de cytokine, et une hypoplasie des plaques de Peyer). Ainsi, après avoir inoculé du microbiote intestinal aux souris axéniques, l'ensemble de ces anomalies a disparu³⁸.

L'immunité est constituée en deux composantes : l'immunité innée, que l'on possède depuis la naissance, qui fait intervenir des cellules immunitaires afin d'éliminer les agents pathogènes et qui permet l'activation si besoin d'une réponse adaptative. Cette réponse adaptative est nommée l'immunité adaptative, elle se développe au cours de la vie, et fait intervenir la production d'anticorps spécifiques des muqueuses.

Tout d'abord, le système immunitaire est constitué d'organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse et thymus) et périphériques (rate, ganglions et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses nommés MALT (Mucosal Associated Lymphoid Tissue)). Au sein de l'intestin, le tissu lymphoïde associé à la muqueuse est nommé GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue). Le GALT résulte de l'interaction entre les antigènes intestinaux et les cellules immunitaires⁴⁸.

Différentes structures et organes sont impliqués dans l'immunité, notamment plusieurs cellules composant l'épithélium intestinal :

- Les entérocytes qui absorbent les nutriments, et représentent la principale structure de la barrière intestinale via les jonctions intercellulaires et la production de substances antimicrobiennes. Le renouvellement fréquent de ces cellules empêche l'implantation et la multiplication de micro-organismes pathogènes.
- Les cellules calciformes sécrètent le mucus et les cellules de Paneth qui produisent les peptides antimicrobiens.

- Les cellules entéroendocrines et les cellules M permettent le transport des éléments immunitaires ou pathogènes de la lumière intestinale vers les tissus lymphoïdes.
- Les plaques de Peyer sont constituées de follicules lymphoïdes, c'est un site inducteur où les cellules M apportent les antigènes aux cellules présentatrices d'antigène (cellules dendritiques, macrophages), c'est ainsi qu'on entre dans l'immunité adaptative (figure 16).
- La lamina propria, composée de cellules immunitaires effectrices innées et adaptatives, on y retrouve des cellules présentatrices d'antigènes (des macrophages, des cellules dendritiques), des lymphocytes effecteurs différenciés (LT auxillaires et cytotoxiques) et des lymphocytes T régulateurs, ainsi que des plasmocytes qui sont producteurs d'immunoglobuline.

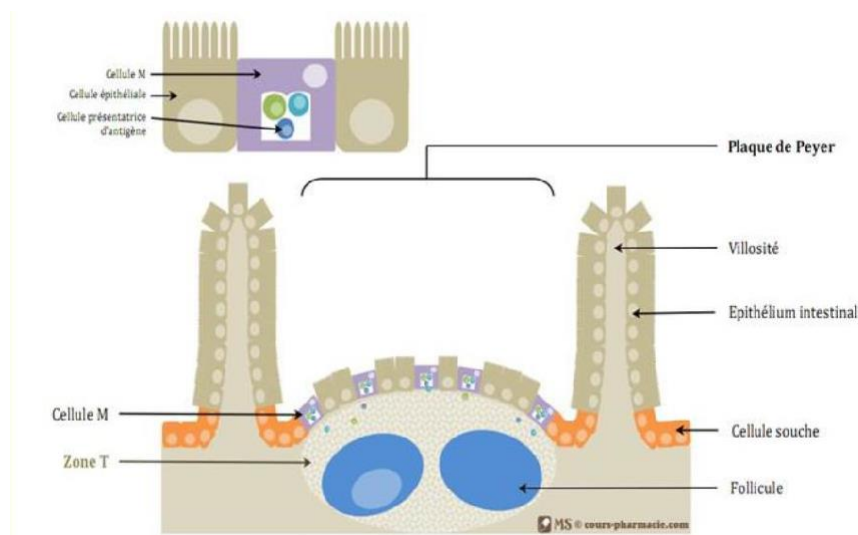


Figure 16 - Schéma simplifié de la structure tissulaire des plaques de Peyer⁴⁹

2.1.4.2.2.1 L'immunité innée

L'immunité innée fait intervenir des cellules immunitaires permettant d'éliminer les agents pathogènes. Toutefois si l'immunité innée ne suffit pas, une réponse adaptative est déclenchée. Elle implique l'activation de macrophages, polynucléaires neutrophiles, cellules dendritiques, des cellules NK ainsi que des cellules épithéliales intestinales.

L'immunité digestive dépend du microbiote intestinal, de la muqueuse intestinale et du système immunitaire notamment le système immunitaire inné dont les toll-like receptors (TLR) sont les principaux acteurs⁴⁴.

Nos cellules immunitaires possèdent des récepteurs transmembranaires de l'immunité innée (PRR), qui vont reconnaître des motifs bactériens universels PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns) qui diffèrent selon les bactéries. Ces récepteurs PRR sont majoritairement des récepteurs Toll-like receptors : TLR. L'activation de ces récepteurs induit une cascade de

signalisation qui active le système immunitaire. Cette cascade aboutit à une translocation nucléaire des facteurs de transcription et à la sécrétion de cytokines et/ou de chémokines.

2.1.4.2.2.2 La phagocytose

La phagocytose est une étape cruciale de l'immunité innée. Comme dit plus haut, elle permet d'éliminer l'agent pathogène mais aussi de déclencher une réponse adaptative si celle-ci n'a pas été efficace⁵⁰.

En effet lors de la rencontre entre l'agent pathogène et une cellule présentatrice d'antigène (CPA), celui-ci va être dégradé en peptides et en acides aminés. Ainsi, les CPA vont alors présenter les oligopeptides aux lymphocytes T via leur CMH (complexe majeur d'histocompatibilité).

2.1.4.2.2.3 L'immunité adaptative

L'immunité adaptative, consiste à sécréter des anticorps protecteurs (IgA) et activer des lymphocytes CD4⁺ et CD8⁺ cytotoxique, en réponse à la rencontre avec un agent pathogène. Elle démarre lors de la capture d'antigènes soit par les CPA, soit par les plaques de Peyer.

Les plaques de Peyer et les cellules M, acteurs majeurs du MALT, situés dans l'iléon et dans le côlon, vont permettre l'entrée des antigènes, les CPA vont alors les capter puis les présenter aux lymphocytes T CD4 ou CD8 cytotoxique via le CMH. De plus, lorsque les cellules dendritiques captent les antigènes, elles entraînent une production de cytokines telles que l'interleukine-10 (IL-10) et TGFβ, qui vont réguler la réponse immunitaire et permettre ainsi la différenciation des lymphocytes.

Les lymphocytes T CD4 vont produire des sous-populations de lymphocytes dont les lymphocytes helper qui eux vont activer les lymphocytes B. Les lymphocytes B qui vont se différencier en plasmocyte et sécréter des anticorps notamment des IgA sécrétoires. Ces IgA empêchent l'adhésion des agents pathogènes, la multiplication virale dans les cellules et neutralisent les entérotoxines.

Concernant les sous-populations de lymphocytes T CD4⁺ naïfs : on retrouve les lymphocytes Th1 (LTh1), les lymphocytes Th2 (LTh2), les lymphocytes Th17 (LTh17) et les lymphocytes régulateurs (LTreg). Chacune de ces sous-populations va sécréter des cytokines. Il y a un équilibre entre les populations, les LTh1, LTh2 et LTh17 sont des phénotypes effecteurs et les LTreg qui sont régulateurs⁵¹.

2.1.4.2.2.4 Tolérance orale

Toutes les bactéries commensales ou pathogènes possèdent des PAMPS. Toutefois, les cellules immunitaires jugent si une réaction immunitaire est nécessaire ou non. Cette tolérance envers nos bactéries commensales, et les antigènes exogènes alimentaires est minutieuse, toute perturbation du microbiote peut entraîner des conséquences importantes⁵², on parle de tolérance orale.

Ce phénomène de tolérance orale fait intervenir le système immunitaire digestif et le microbiote intestinal. Les antigènes endogènes n'induisent donc pas de réaction immunitaire grâce à un équilibre entre les mécanismes effecteurs et régulateurs. Cet équilibre est nommé l'homéostasie intestinale. Le GALT exerce une protection contre les agents pathogènes et une tolérance envers les antigènes commensaux. C'est au sein des ganglions lymphatiques mésentériques que l'induction de la tolérance se fait. Les lymphocytes T régulateurs sont responsables de ce phénomène de tolérance orale⁵³.

Les CPA présentent les antigènes aux LT CD4+ qui se différencient en lymphocytes régulateurs (LTreg). Ces LTreg produisent ainsi deux cytokines que sont l'interleukine 10 (IL-10) et le TGF β (Transforming Growth Factor beta) et d'autres médiateurs qui régulent la production des autres populations effectrices (LTh1, LTh2, LTh17)⁵⁴.

Le système immunitaire influence donc la diversité et la composition du microbiote, et en retour, le microbiote active et influe sur le système immunitaire.

Physiologiquement le microbiote intestinal est relativement stable qualitativement et quantitativement, on parle « d'eubiose » ou de « normobiose ». Cependant, différents éléments peuvent venir perturber cet équilibre intestinal, que ce soit des médicaments, des infections virales, des infections bactériennes ou bien des infections parasitaires, des changements alimentaires ou même le stress, on parle alors de « dysbiose ».

Pour résumer, le microbiote intestinal exerce une activité catabolique vis-à-vis de substances exogène et endogène et favoriserait la production AGCC et de gaz via les diverses fermentations coliques. Ces AGCC et ces gaz modulent la motricité digestive et agissent sur le bon fonctionnement des cellules épithéliales et immunitaires intestinales⁵⁵.

2.1.5 Dysbiose dans le syndrome de l'intestin irritable

Le déséquilibre du microbiote intestinal pourrait avoir un impact dans différents mécanismes des symptômes du SII tels qu'une pullulation bactérienne, une altération de l'activité métabolique du microbiote, une altération du métabolisme des acides biliaires. Ainsi qu'une perméabilité accrue de la barrière intestinale, une inflammation de bas grade et une activation du système immunitaire, et qu'une altération de la sensibilité viscérale. La dysbiose intestinale a donc un rôle important dans la prévalence du syndrome de l'intestin irritable, et elle peut être accentuée par différents facteurs de risques. Toutefois, il reste à établir si la dysbiose est la cause de l'apparition de ses troubles digestifs ou l'inverse¹².

Physiologiquement les produits de la fermentation colique modulent la motricité digestive et influencent la sensibilité. En cas de dysbiose, l'activité métabolique est impactée. Certaines études ont démontré une pullulation bactérienne au cours du SII. La pullulation est une colonisation bactérienne chronique de tout ou d'une partie de l'intestin grêle, les micro-organismes sont présents en quantités anormalement élevée. Cette pullulation entraîne une production importante de gaz que sont l'hydrogène et le méthane, dans la mesure où la fermentation des glucides n'est plus limitée au côlon mais s'effectue dans l'iléon et le jéjunum⁵⁵. Cet excès de gaz favorise l'apparition d'une inflammation intestinale, d'une sensibilité et de troubles moteurs grêliques et coliques, de diarrhées, d'un inconfort abdominal, de douleurs abdominales ainsi qu'une malabsorption. L'augmentation de la présence de colonies bactériennes productrices de gaz et d'acide gras pourrait participer à une altération des

échanges d'eau et d'électrolytes et à des troubles de la sensibilité et de la motricité du côlon, favorisant l'apparition d'une diarrhée⁵⁵.

Le gaz produit influencerait le sous-type des patients atteints de SII, par exemple chez les patients SII constipés, il y aurait une corrélation entre une production importante de méthane et la sévérité du ralentissement du transit. De nombreuses études ont été controversées, toutefois, une méta-analyse récente a conclu que la pullulation bactérienne est environ trois fois plus importante qu'une population témoin^{55,56}.

Des modifications qualitatives du microbiote intestinal sont aussi évoquées. Le microbiote intestinal de chaque individu est unique, toutefois, certaines espèces bactériennes sont « fondatrices » comme *Faecalibacterium prausnitzii* ou *Akkermansia muciniphila* : on les retrouve en majorité. L'absence de ces deux bactéries semblent être associées à des pathologies⁵². Des études sur la culture de la flore bactérienne fécale ont mis en évidence une réduction des lactobacilles, des bifidobactéries et une augmentation des entérobactéries et des bactéroïdes. Or, certaines souches des genres *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium* possèdent un effet anti-inflammatoire, par conséquent, la diminution de ces populations dans le SII est en faveur d'une activation du système immunitaire avec production de cytokines pro-inflammatoires⁵⁷.

En fonction des sous-types de SII, les profils métaboliques, microbiens et physiologiques sont différents. Des études ont permis de démontrer que le microbiote intestinal des patients souffrant de diarrhée, de constipation et ceux qui alternent entre diarrhée et constipation possèdent tous un microbiote différent. Une étude a conclu que la composition du microbiote intestinal des patients atteints de SII avec constipation est similaire à celle des patients sains, toutefois, celle des patients atteints de SII avec diarrhée ou alternance diarrhée et constipation varie⁵⁸. Bien qu'une autre étude a démontré une diminution des *bifidobactéries* et une augmentation des *Bacteroïdètes* chez les patients atteints de SII avec constipation⁵⁹.

D'après une étude comparant des patients atteints de SII tous types confondus et des individus sains, le microbiote intestinal des patients malades aurait un rapport deux fois plus de *Firmicutes* à *Bactéroïdètes*, en effet il y aurait une augmentation du nombre de *Dorea*, *Ruminococcus* et de *Clostridium*, mais deux fois moins de *Bactéroïdètes*, et une diminution de 1,5 fois du nombre de *Bifidobacterium* et *Faecalibacterium*. Cette étude confirme aussi que le microbiote intestinal des patients atteints de SII est donc différent de celui des patients sains⁶⁰. Les bactéries mucolytiques notamment le genre *Ruminococcus* dégradent le mucus physiologiquement, cependant, l'augmentation de ce genre bactérien observé dans le SII entraîne une dégradation du mucus beaucoup plus importante, ce qui influence sa fonction de barrière intestinale épithéliale. Cela engendre une augmentation de la perméabilité intestinale et donc une hypersensibilité et une inflammation⁶¹.

Dans différentes études, il en est ressorti un nombre inférieur de *Firmicutes* et un nombre supérieur de *Bacteroïdètes* chez les patients atteints du SII (figure 17)^{62,63}. Contrairement à d'autres études qui elles, ont démontré l'inverse^{60,64}.

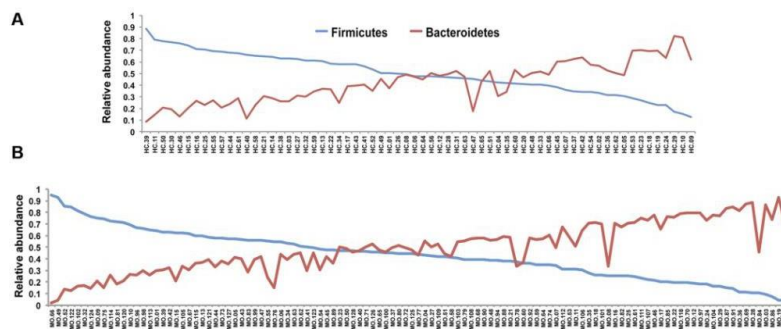


Figure 17 - Comparaison des Firmicutes et des Bacteroïdètes chez les sujets sains (A) et les patients atteints de SII (B)⁶³

Toutefois, d'autres études ont montré que le microbiote colique des patients atteints du SII à prédominance diarrhéique est différent de celui d'un patient sain. Un article de revue scientifique montre une diminution globale des *Firmicutes*, plus précisément des genres *Lachnospiraceae*, *Gammaproteobacteria*, *Enterobacteriaceae* et de l'espèce *Escherichia coli*. L'espèce *Faecalibacterium prausnitzii*, une espèce productrice de butyrate est retrouvée en quantité moindre, cette diminution est corrélée à une augmentation des ballonnements abdominaux. Les *Bacteroïdètes* sont augmentés, ainsi que les genres *Clostridium*, *Streptococcus* et *Bifidobacterium*. Le butyrate contribuant à l'imperméabilité de la barrière épithéliale, sa diminution et la diminution de bactéries méthanogènes justifierait l'excès de gaz et de diarrhée¹². Dans un autre article, il est également évoqué la diminution des *Firmicutes*, et une augmentation des *Bacteroïdètes*⁶⁵.

Concernant la dysbiose des patients atteints de SII avec constipation, dans un article de revue, une étude a permis de mettre en évidence une augmentation des *Bacteroïdètes*, une diminution des *Firmicutes*, plus précisément des *Lachnospiraea* et des *Ruminococcaceae* (*Ruminococcus*, *Faecalibacterium*). Ainsi qu'une diminution des *Lactobacillus*, *Enterococcus* et des *Bifidobacterium* (figure 18)⁶⁶.

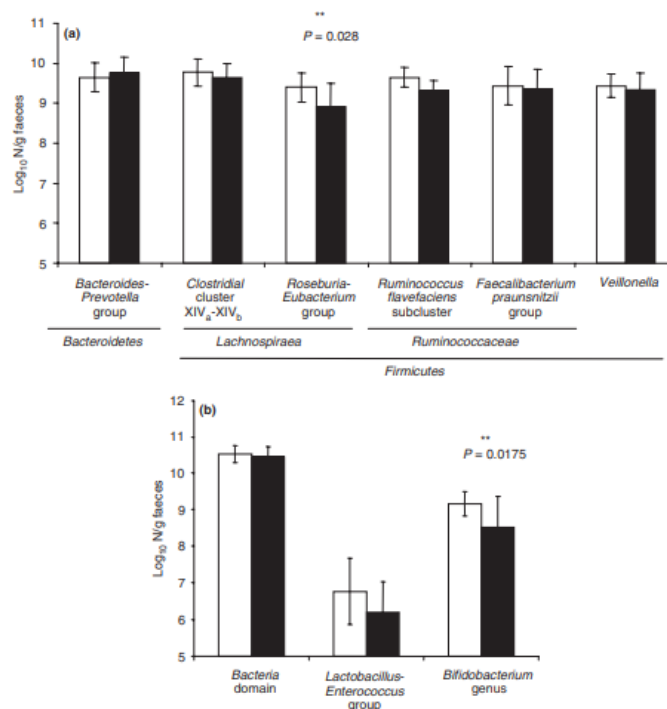


Figure 18 - Comparaison entre la flore des sujets sains (carré blanc) et les sujets atteints de SII avec constipation (carré noir)⁶⁶

Un article a regroupé les rapports de dysbiose dans le syndrome de l'intestin irritable avec constipation (figure 19). Malinen et al ont démontré des taux plus élevés de *Veillonella* et de *Lactobacille*. Maukonen et al ont mis en évidence une diminution des genres *Clostridium coccoides* et *Eubacterium rectale*. Rajilić-Stojanović et al. ont démontré un nombre plus élevé de *Firmicutes*, y compris les genres *Clostridium* et une diminution des phyla *Actinobactéries* et *Bacteroïdetes*. Chassard et al. ont conclu un niveau significativement plus élevés d'entérobactéries et de bactéries sulfato-réductrices, et des niveaux inférieurs de *Bifidobactéries* et des *Lactobacillus*. Durban et al. ont montré une augmentation accrue de *Bacteroïdetes* et d'entérobactéries. Parkes et al. ont mis en évidence un niveau plus élevé de *Bacteroïdetes*, *Bifidobacteria*, de *Clostridium coccoides* et de *Eubacterium rectale*⁵⁹.

Cet ensemble d'étude suggère que les patients atteints de SII avec constipation ont une diminution d'*Actinobactéries*, y compris des *bifidobactéries*, et un niveau plus élevé de *Bacteroïdetes*.

References	Methods	Materials	Patients	Controls	Outcome
Malinen et al. (10)	Quantitative RT-PCR	Feces	IBS-C (n = 9) (mean age 46.5 y)	HC (n = 22) (mean age 45 y)	IBS-C: <i>Veillonella</i> spp↑
Maukonen et al. (11)	DGGE and Quantitative RT-PCR	Feces	IBS-C (n = 6) (mean age 45 y)	HC (n = 16) (mean age 45 y)	IBS-C: <i>Clostridium coccoides</i> - <i>E. rectale</i> group↓
Rajilić-Stojanović et al. (12)	Phylogenetic 16S rRNA microarray & Quantitative RT-PCR	Feces	IBS-C (n = 18) (mean age 49 y)	HC (n = 46) (mean age 45 y)	IBS-C: Firmicutes (<i>Clostridium</i>)↑ Bacteroidetes↓ Actinobacteria↓
Chassard et al. (13)	Culture	Feces	IBS-C female (n = 14) (mean age 48 y)	HC female (n = 12) (mean age 30 y)	IBS-C: Enterobacteriaceae↑ Sulfate-reducing bacteria↑ Bifidobacteria↓ Lactobacilli↓
Durbán et al. (14)	16S rRNA gene sequencing (V1-V2)	Mucosa	IBS-C (n = 3) (mean age ND)	HC (n = 9) (mean age ND)	IBS-C: Bacteroidetes↑ Enterobacteriaceae↑
Parkes et al. (15)	FISH	Mucosa	IBS-C (n = 20) (mean age 32.4 y)	HC (n = 26) (mean age 46.1 y)	IBS-C: Bacteroidetes↑ Bifidobacteria↑ <i>C. coccoides</i> - <i>Eubacterium rectale</i> ↑

IBS-C, Constipation predominant irritable bowel syndrome; HC, Healthy control; RT-PCR, Real-time PCR; DGGE, Denaturing gradient gel electrophoresis analysis; FISH, Fluorescent in situ hybridization; ND, No description.

Figure 19 - Dysbiose dans le syndrome du côlon irritable avec constipation⁵⁹

Cette dysbiose intestinale reste en constante réflexion, au vu des nombreuses études parfois controversées. Ce déséquilibre intestinal est démontré dans de nombreux articles scientifiques chez les patients atteints du SII, c'est tout de même un élément important de recherche afin de guider les thérapies ciblées et de nouvelles perspectives thérapeutiques^{56,67}.

3 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE

En ce qui concerne le SII, il n'y a aucune recommandation française, la prise en charge thérapeutique a seulement pour but de diminuer l'intensité et la fréquence des symptômes, et d'améliorer la qualité de vie. Ainsi qu'en identifiant les facteurs et/ou les aliments déclenchant les symptômes.

3.1 Traitement classique de première intention dans le syndrome de l'intestin irritable

3.1.1 Antispasmodiques

La majorité des antispasmodiques a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour le syndrome de l'intestin irritable en raison des douleurs abdominales, des flatulences, des ballonnements ou des urgences fécales⁶⁸. Cependant les essais cliniques ne coïncident plus avec les critères actuels. Selon les méta-analyses, les antispasmodiques ont un effet supérieur au placebo⁶⁸⁻⁷⁰ tels que la trimébutine, la mébévérine et le bromure de pinavérium, mais des méta-analyses plus récentes n'ont pas démontré ces résultats sur le long terme⁶⁹ (Tableau IV).

Tableau IV - Les antispasmodiques utilisés pour les troubles fonctionnels intestinaux (TFI), d'après le Vidal⁷¹

Molécules	Spécialités
Antispasmodiques non atropiniques	
Phloroglucinol	SPASFON® SPASFON LYOC®
Phloroglucinol + siméticone	METEOXANE®
Trimébutine	DEBRIDAT® TRANSACALM®
Le Bromure de Pinavérium	DICETEL®
Antispasmodiques musculotropes muscariniques	
Chlorhydrate de Mébévérine	DUSPATALIN®

Le phloroglucinol est un antispasmodique musculotrope non atropinique, il agit contre les contractions douloureuses des muscles lisses de l'intestin et diminue la douleur lors d'épisode de douleur aiguë, c'est un antispasmodique d'action rapide. Dans le METEOXANE®, le phloroglucinol est associé au siméticone, qui n'a pas d'activité pharmacologique mais elle favorise la coalescence des bulles de gaz en modifiant leur tension superficielle⁷². On la retrouve dans d'autres spécialités, elle stimule la motricité intestinale en déclenchant des ondes de phase III propagées du complexe moteur migrant. Le bromure de pinavérium est un antispasmodique, c'est un antagoniste calcique qui inhibe l'entrée du calcium sélectivement au niveau de la cellule musculaire lisse intestinale⁷³. Le chlorhydrate de mébévérine est un antispasmodique musculotrope muscarinique, il permet une relaxation des muscles des intestins, sans effet secondaire anticholinergique⁷⁴.

Le bromure de clidinium est un antispasmodique anticholinergique qui permet une relaxation des muscles lisses de l'intestin et il inhibe également les sécrétions (Tableau V). Dans le LIBRAX®, il est associé avec le chlordiazépoxide qui est un anxiolytique appartenant à la classe des benzodiazépines, il a des propriétés anxiolytiques, sédatifs, hypnotiques, anticonvulsivantes, myorelaxantes et amnésiantes⁷⁵. Il est utilisé dans le traitement de l'anxiété accompagné de spasmes digestifs. Il faut être vigilant aux interactions médicamenteuses et aux contre-indications. Du fait de la présence de bromure de clidinium, il peut y avoir des effets indésirables cholinergiques tels que des confusions mentales, des troubles de l'accommodation, une sécheresse buccale, de la tachycardie, une constipation, et/ou une rétention urinaire. L'arrêt de ce traitement nécessite un avis médical afin de diminuer progressivement doses du fait d'un éventuel syndrome de sevrage possible avec la présence d'une benzodiazépine : Chlordiazépoxide.

Tableau V - Les antispasmodiques associés à d'autres molécules utilisées pour les troubles fonctionnels intestinaux (TFI), d'après le Vida⁷¹

Antispasmodiques atropiniques associés à un anxiolytique	
Bromure de clidinium + Chlordiazépoxide	LIBRAX®
Antispasmodiques associés à un pansement digestif ou à du charbon	
Chlorhydrate de papavérine + Charbon activé	ACTICARBINE®
Citrate d'alvérine + Siméticone	METEOSPASMYL® DOLOSPASMYL®

L'ACTICARBINE® contient le chlorhydrate de papavérine qui est un inhibiteur de la phosphodiesterase, qui permet de calmer les spasmes intestinaux en empêchant l'entrée de calcium afin d'inhiber la contraction des muscles lisses. Le charbon activé absorbe les gaz présents dans les intestins. Il est utilisé dans le traitement symptomatique des troubles du transit intestinal avec ballonnements.

Le METEOSPASMYL® et le DOLOSPASMYL® contiennent du citrate d'alvérine qui est un antispasmodique musculotrope qui permet la relaxation des muscles du tube digestif et le siméticone, qui ici forme un pansement qui protège le tube digestif en formant un film^{76,77}. Ces deux spécialités sont indiquées dans le traitement symptomatique des dérèglements chroniques de l'intestin avec ballonnement abdominal.

3.1.2 Les régulateurs de transit

3.1.2.1 Les antidiarrhéiques

Le lopéramide (IMODIUM®) est un antidiarrhéique, c'est un analogue opioïde (Tableau VI). Il se fixe au récepteur μ des opioïdes au niveau du système nerveux entérique. Il ralentit le transit colique avec augmentation des contractions segmentaires¹⁶. Il a une activité antisécrétoire via une augmentation du flux hydro-électrolytique de la lumière intestinale vers l'entérocyte et induit une réduction du flux inverse. Le lopéramide a un effet rapide et durable⁷⁸. Il est efficace pour le traitement de la diarrhée, la réduction de la fréquence des selles et l'amélioration de leurs consistances⁷⁹.

Le racécadotril (TIORFAN®) est une prodrogue, qui doit être hydrolysée en métabolite actif : le thiorphan, c'est un inhibiteur de l'enképhalinase. L'enképhalinase est une enzyme responsable de la dégradation des enképhalines au niveau du tube digestif. Le racécadotril augmente les concentrations d'enképhalines, qui sont des peptides endogènes à activité antisécrétoire. Le racécadotril est un antisécrétoire intestinal pur. Il diminue l'hypersécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes, induite par la toxine cholérique ou l'inflammation, sans avoir d'effet sur la sécrétion basale. Il exerce une activité antidiarrhéique rapide, sans modification du temps de transit intestinal et sans entraîner de ballonnement abdominal⁸⁰.

Tableau VI - Les antidiarrhéiques utilisées pour les troubles fonctionnels intestinaux (TFI), d'après le Vidal⁷¹.

Molécules	Spécialité
Lopéramide	IMODIUM®
Racécadotril	TIORFAN®

3.1.2.2 Les laxatifs

Il existe différents types de laxatifs. Ils ont pour but de faciliter le transit et l'émission des selles par différents modes d'action. Les laxatifs osmotiques (sucres et macrogols) et les laxatifs de lest sont utilisés en première intention, aucune étude n'a démontré qu'une spécialité était plus efficace, aucune de ces molécules ne se démarquent⁸¹.

Il n'y a pas de recommandations thérapeutiques, le laxatif est adapté à la constipation du patient, l'objectif étant d'avoir une selle quotidienne ou tous les deux jours, de forme et de consistance normale (Tableau VII).

Tableau VII - Les laxatifs utilisés pour les troubles fonctionnels intestinaux (TFI), d'après le Vidal⁷¹.

Molécules		Spécialités
Laxatifs osmotiques		
Lactulose		DUPHALAC®, LAXARON®
Lactulose + Paraffine liquide + Vaseline		MELAXOSE®
Lactilol		IMPORTAL®
Sorbitol		HEPARGITOL®
Macrogol 4000		FORLAX®
Macrogol 3350		TRANSIPEG®, MOVICOL®
Laxatifs de lest		
Mucilage	Tégument de graine d'ispaghul	SPAGULAX®, TRANSILANE®
	Graine de psyllium	PSYLIA®
Gomme de Sterculia		NORMACOL®
Gomme de karaya + crospovidone		POLYKARAYA®
Laxatifs lubrifiants		
Cire + Paraffine liquide + Paraffine solide		LUBENTYL®
Paraffine liquide		LANSOYL®, LAXAMALT®, RESTRICAL®
Association de laxatifs		
Lactulose + paraffine liquide + vaseline		MELAXIB®, MELAXOSE®, TRANSULOSE®
Psyllium + paraffine liquide		PARAPSYLLIUM®
Ispaghul + Séné fruit (Sennosides B)		AGIOLAX®
Laxatifs stimulants		
Bisacodyl		CONTALAX®, DULCOLAX® cp
Dérivés anthracéniques : Aloès, Séné, Cascara, Bourdaine		BOLDOFLORINE®, MODANE®, PURSENNIDE®, SANTANE®..

Laxatifs de contact	
Bicarbonate de sodium + potassium tartrate	EDUCTYL®
Bile + bile de bœuf	RECTOPANBILINE®
Bisacodyl	DULCOLAX®suppo
Dihydrogénophosphate et hydrogénophosphate de sodium	NORMACOL® lavement
Docusate sodique	NORGALAX®
Glycérol	BEBEGEL®, CRISTAL®
Sodium citrate + sodium laurylsulfoacétate + sorbitol	MICROLAX®

Les laxatifs osmotiques ramollissent les selles par un appel d'eau dans l'intestin. C'est un mode d'action purement physique, les molécules ne sont pas absorbées par l'organisme et elles sont excrétées sous forme inchangées. Ils sont recommandés en 1^{re} intention en alternative aux laxatifs de lest. L'effet débute 24 à 48 heures après la prise médicamenteuse.

Les laxatifs polyols (lactilol, lactulose, mannitol, sorbitol) sont des disaccharides de synthèse non absorbables par l'intestin grêle, ce qui leur permet d'atteindre le côlon. Ces sucres se fragmentent, attirent l'eau, augmentent le volume des selles et entraînent la contraction de la paroi du côlon. Ils peuvent provoquer des douleurs abdominales et des ballonnements. Ces sucres peuvent être l'objet de fermentation par la flore bactérienne colique, entraînant des douleurs abdominales et des ballonnements^{71,81,82}. Les polyéthylène glycol (PEG) ou macrogol sont des mélanges de polymères de polyéthylène glycol de haut poids moléculaire. Ils entraînent un appel d'eau intra-intestinal, mais ne sont ni absorbés et ne font pas l'objet de fermentation par la flore bactérienne colique⁸¹.

Les laxatifs de lest (ispaghul, psyllium, gomme de sterculia, gomme de karaya) augmentent la fréquence des selles et modifient leurs consistances. Leur effet débute habituellement 48 heures après la prise du traitement. Les laxatifs de lest peuvent être des fibres solubles (psyllium, ispaghul,...) qui sont des mucilages très hydrophiles, qui vont former un gel visqueux, ou des fibres insolubles (son de blé) qui accélèrent le temps du transit colique⁸³.

Les laxatifs lubrifiants favorisent l'exonération d'une selle trop dure à l'aide d'une substance grasse. Ils sont utilisés en cas de douleur anale. La prise au long cours peut entraîner une réduction de l'absorption des vitamines liposolubles ADEK. Cependant, ce type de laxatif est contre-indiqué en cas de troubles de la déglutition, du fait d'un possible passage accidentel dans les bronches car il y a un risque de complications pulmonaires sérieuses^{81,83}.

On peut retrouver des associations de laxatifs, comme le MELAXIB® MELAXOSE® et le TRANSULOSE® qui contiennent tous les trois un laxatif osmotique (lactulose) et un laxatif lubrifiant (huile de paraffine). Le lactulose permet d'attirer l'eau dans l'intestin, d'augmenter le volume des selles et l'huile de paraffine ramollit les selles et facilite la progression dans le tube digestif. Le PARAPSYLLIUM® contient un laxatif de lest (psyllium) et un laxatif lubrifiant (paraffine liquide). Le psyllium s'imbibe d'eau et augmente le volume des selles et les rend moins fermes. Le AGIOLAX® contient un laxatif de lest (ispaghul) qui rend les selles plus volumineuses et un laxatif stimulant (séné) qui augmente les sécrétions et la motricité de l'intestin.

Les laxatifs stimulants (Huile de ricin, sels de magnésium, docusate de sodium, picosulfate de sodium, bisacodyl, laxatifs anthraquinoniques) stimulent la motricité intestinale et la sécrétion d'eau pour favoriser l'exonération⁸². Dans les laxatifs stimulants, on retrouve aussi les dérivés anthracéniques d'origine végétale tels que l'aloès, les feuilles de séné, la rhubarbe, la bourdaine, le cascara. Leur utilisation doit être brève pour éviter une éventuelle dépendance ainsi que des troubles hydro-électrolytiques, et une altération de l'épithélium colique. Il faut interrompre le traitement en cas de diarrhée ou de douleurs abdominales⁸⁴.

Les laxatifs de contact déclenchent le réflexe de défécation en stimulant la muqueuse rectale, par ailleurs, ils ne remédient pas à la cause de la constipation. En cas d'utilisation prolongée, ils risquent d'entraver le réflexe normal d'exonération en le rendant dépendant de la stimulation médicamenteuse et d'entraîner une irritation anale. Ils sont à utiliser de manière ponctuelle⁸⁵.

Pour les patients atteints de SII à prédominance de constipation, les laxatifs osmotiques peuvent être indiqués au long cours, contrairement aux laxatifs stimulants qui doivent être utilisés de manière ponctuelle pour éviter une dépendance. Les laxatifs contenant des fibres sont rarement indiqués en cas de SII du fait de leur fermentation qui peuvent provoquer des ballonnements et des gaz.

3.1.2.3 Les pansements gastro-intestinaux ou apparentés, argiles et absorbants intestinaux

Les pansements gastro-intestinaux ou apparentés, certains produits à base d'argile et/ou d'absorbants intestinaux disposent d'une AMM pour le traitement des troubles fonctionnels intestinaux (Tableau VIII).

Tableau VIII - Les pansements gastro-intestinaux ou apparentés, argiles et absorbants intestinaux utilisés pour les troubles fonctionnels intestinaux (TFI), d'après le Vidal⁷¹.

Molécules	Spécialités
Argiles	
Attapulgite de mormoiron	ACTAPULGITE®
Diosmectite (silicate de magnésium + aluminium)	SMECTA®
Montmorillonite beidellitique	BEDELIX®
Adsorbants intestinaux	
Charbon activé	ACTICARBINE®, CARBACTIVE®, CHARBON DE BELLOC®, FORMOCARBINE®, SPLENOCARBINE®
Diméticone	POLYSILANE®
Charbon + Oxyde de magnésium + Siméticone	CARBOSYMAG®
Charbon + Siméticone	CARBOSYLANE®
Diméticone + Gaïazulène	PEPSANE®
Crospovidone	BOLINAN®

L'argile est utilisée depuis des siècles pour traiter de nombreuses pathologies, que ce soit en application locale, ou en prise orale. L'argile possède de nombreuses vertus en raison de sa composition. Elle contient des silicates, ce sont des sels composés de silice associés à d'autres oxydes métalliques. Les silicates tels que l'attapulgite de mormoiron, le silicate de magnésium associé à de l'aluminium et du montmorillonite beidellitique sont retrouvés dans des spécialités indiqués dans le traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales chez l'adulte.

L'ACTAPULGITE® contient de l'attapulgite de Mormoiron activée, un pansement gastro-intestinal à base d'argile. Il ne modifie pas la coloration des selles^{86,87}.

Le SMECTA® contient du silicate d'aluminium et du magnésium, nommé la diosmectite. La diosmectite possède une structure en feuillets et une viscosité plastique élevée qui confère un pouvoir couvrant au niveau de la muqueuse digestive. Grâce à son interaction avec le mucus, elle augmente la résistance du gel muqueux face aux potentiels agresseurs. La diosmectite ne colore pas les selles et, aux doses usuelles, ne modifie pas le temps de transit intestinal physiologique^{88,89}.

Le BEDELIX® contient du montmorillonite beidellitique qui est une argile naturelle. Elle tapisse la muqueuse digestive, et à un pouvoir adsorbant puissant afin de lutter face aux divers agresseurs. Le BEDELIX® n'a pas d'effet sur le transit intestinal physiologique et ne colore pas les selles^{90,91}.

Concernant les adsorbants intestinaux, on retrouve le charbon activé, le diméticone et le siméticone. Le charbon activé est retrouvé dans plusieurs spécialités, seul ou associé à d'autres molécules. Il est principalement indiqué pour le traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme. Le diméticone lui, n'a pas d'activité pharmacologique. C'est un dérivé siliconé, associant du silicium et des radicaux organiques. Il permet de modifier la tension superficielle des bulles de gaz provoquant leur coalescence. Il forme un pansement adhérent sur la paroi des muqueuses digestives. On le retrouve notamment dans le POLYSILANE®, ou en association. On parle de siméticone quand le diméticone est associé à de la silice. Ils sont tous les deux indiqués dans le traitement d'appoint du météorisme intestinal.

Le BOLINAN® contient de la crosopovidone ; qui a un pouvoir couvrant et fixateur des toxines microbiennes. Il adsorbe les gaz intestinaux et réduit, de ce fait, le météorisme abdominal⁹². Il y a beaucoup de médicaments ou compléments alimentaires avec des associations de molécules. Les médicaments ou compléments alimentaires à base d'adsorbants intestinaux doivent être pris à distance d'autres médicaments, afin de ne pas interagir avec leur absorption. Ces traitements rentrent dans la prise en charge du SII mais ils sont souvent en association avec d'autres médicaments.

3.1.2.3.1 L'huile de menthe poivrée

L'huile de menthe poivrée dispose d'une AMM comme médicament à base de plante indiqué dans le soulagement symptomatique des spasmes mineurs des voies gastro-intestinales, des flatulences et des douleurs abdominales à partir de 8 ans⁷¹.

3.1.2.3.2 Antidépresseurs

Aucun antidépresseur ne dispose d'AMM pour le syndrome de l'intestin irritable. Des antidépresseurs à faible dose sont prescrits pour le SII, en effet même si les patients ne sont pas dépressifs ou anxieux, les recherches ont démontré l'efficacité de deux classes d'antidépresseurs : les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Ces deux classes d'antidépresseurs ont un effet antalgique à faible dose².

Des études ont démontré que les antidépresseurs permettent une amélioration globale des symptômes du SII^{93 94} dans environ 55% des cas contre 35% avec un placebo. Cependant des effets secondaires notamment pour les antidépresseurs tricycliques tels que des étourdissements et une sécheresse buccale ont été évoqués⁹⁵.

Les antidépresseurs tricycliques empêchent la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et la dopamine. Ils sont indiqués pour leurs effets sur l'hypersensibilité intestinale. Du fait de la présence de nombreux effets indésirables, il est recommandé de commencer le traitement à faible dose puis d'augmenter progressivement afin de limiter leurs apparitions. Les effets du traitement sont attendus vers la deuxième semaine de prise. L'efficacité des antidépresseurs est la même quel que soit le trouble du transit^{2,28}. Un suivi avec un professionnel de santé durant une période de 1 à 3 mois de traitement est nécessaire pour juger de son efficacité.

Les études concernant les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ont démontré une efficacité moindre comparé aux tricycliques^{2,28}.

3.1.2.3.3 Antibiotiques

Certains antibiotiques sont utilisés dans le syndrome de l'intestin irritable pour agir contre la pullulation bactérienne, grâce à leurs capacités à réduire la production d'hydrogène et de méthane. La production de méthane est associée à la constipation et à sa gravité dans le SII à constipation prédominante.

3.1.2.3.3.1 Néomycine

La néomycine est un antibiotique de la famille des aminosides. Des études cliniques ont mis en évidence une diminution de la pullulation bactérienne grâce à un traitement par la néomycine. Plusieurs études ont été réalisées sur des patients atteints de SII à constipation prédominante. Une étude contrôlée randomisée en double aveugle a démontré que la néomycine entraînait une amélioration la constipation et une réduction des douleurs abdominales. Ces améliorations dépendent de la présence et de l'élimination du méthane au test respiratoire⁹⁶.

3.1.2.3.3.2 Rifaximine

Les études sont plus nombreuses pour la rifaximine. Tout d'abord, la rifaximine est un antibiotique de la classe des rifamycines. Elle se lie irréversiblement à la sous-unité bêta de l'enzyme bactérienne ARN polymérase ADN-dépendante et inhibe ainsi la synthèse d'ARN bactérien. C'est un antibiotique oral, non systémique, à spectre large qui cible l'intestin et possède un faible risque de résistance bactérienne.

Pimentel *et al.* ont publié un article qui réunit les études TARGET 1 et 2 (figure 20). Ces deux études ont montré l'efficacité de la rifaximine sur les symptômes du SII non constipés, notamment en cas de pullulation bactérienne endoluminale du grêle. Ces études se sont déroulées pendant 10 à 14 jours avec différentes posologies. Les résultats ont prouvé que la diminution des symptômes était maintenue 2 mois et demi après l'arrêt de l'antibiotique.

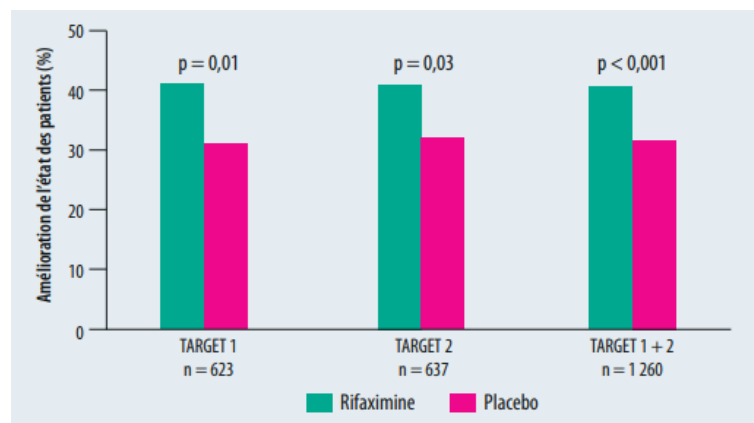


Figure 20 - Effet symptomatique de la rifaximine dans les études TARGET 1 et 2⁹⁷

Grâce à des études sur des murins souffrant d'hypersensibilité viscérale à cause d'un stress chronique, la rifaximine a diminué cette hypersensibilité viscérale par son effet bactérien (par réduction des clostridies, et par stimulation de la croissance de lactobacilles), et par un effet bénéfique sur la perméabilité intestinale et sur l'inflammation de bas grade^{97,98}.

Aux Etats-Unis et au Canada, la rifaximine est indiquée dans le traitement des adultes atteints du SII avec diarrhée prédominante. Des études randomisées et contrôlées par placebo ont mis en évidence l'efficacité et l'innocuité de 2 semaines de prise. La rifaximine entraîne des effets bénéfiques dans le SII-D grâce à son impact sur le microbiote intestinal mais aussi via d'autres mécanismes encore mal connus⁹⁹.

Il y a un intérêt croissant pour le lien entre le méthane et la constipation. Une étude a évalué 3 traitements d'antibiotiques différents chez les patients qui ont un effet respiratoire positif au méthane : la rifaximine seule, la néomycine seule et l'association de néomycine et de rifaximine. Le résultat a montré que la combinaison des deux antibiotiques est plus efficace que les antibiotiques seuls pour améliorer des symptômes chez les SII constipés et entraîne une réduction du méthane au test respiratoire^{100,101}.

Malgré ses études positives, l'utilisation de ces antibiotiques seuls ou en associations ne sont pas encore autorisés dans l'indication du syndrome de l'intestin irritable.

3.2 Traitement utilisé en deuxième intention dans le syndrome de l'intestin irritable

3.2.1 Prébiotiques et probiotiques

Actuellement, de nombreux prébiotiques et probiotiques ont vu le jour sur le marché.

Deux notions différentes sont à distinguer : les prébiotiques et les probiotiques.

La notion de prébiotique est plus récente que celle des probiotiques, elle a fait son apparition en 1995 par Gibson et Roberfroid¹⁰².

Les prébiotiques sont des substances alimentaires non digestibles, qui stimulent de manière sélective la croissance et/ou l'activité d'une ou d'un nombre limité d'espèces bactériennes déjà présentes dans le côlon, et tentent ainsi d'améliorer la santé de l'hôte¹⁰³. Les prébiotiques ont pour but d'apporter un effet bénéfique à la santé de l'hôte en modulant significativement la composition du microbiote. Tous les prébiotiques sont des glucides, les plus communs sont l'oligofructose, l'inuline, les galacto-oligosaccharides (retrouvés dans le blé, les oignons, bananes, miel, ail, poireaux), le lactulose et les oligosaccharides du lait maternel¹⁰².

Les symbiotiques sont des produits qui contiennent une combinaison de prébiotiques et de probiotiques, qui produisent un effet bénéfique pour la santé.

Nous allons nous intéresser plus précisément aux probiotiques.

4 PROBIOTIQUES

4.1 Généralités et définitions

Il y a plus d'un siècle, un scientifique russe, Elie Metchnikoff, professeur à l'institut Pasteur à Paris ayant reçu un prix Nobel de 1908, a été le premier convaincu de l'intérêt des bactéries lactiques pour la santé. Il a mis en place un régime alimentaire à base de lait fermenté par une bactérie qu'il a nommé « Bacille bulgare ». Ce régime ayant pour but de modifier certains microorganismes produisant des éléments toxiques par des bactéries bénéfiques pour lutter contre « l'auto intoxication intestinale » et le vieillissement associé¹⁰².

En 1917, Alfred Nissle isole une souche non pathogène d'*Escherichia coli*, une souche étant un des rares exemples de probiotiques n'appartenant pas aux bactéries lactiques.

Henry Tissier isole un bifidobactérium : *Bacillus bifidus communis*, à partir d'un enfant nourri au sein avec l'intention de l'administrer aux enfants souffrant de diarrhée. Il a constaté une diminution du nombre de bifidobactéries dans les selles d'enfants atteints de diarrhée. Il a ainsi postulé que le *Bacillus bifidus communis* remplacerait l'agent protéolytique à l'origine de la diarrhée^{102,104}.

En 1921, le Dr Minoru Shirota reprend la théorie de Elie Metchnikoff et isole une souche capable d'arriver vivante dans les intestins afin de l'utiliser pour combattre les épidémies de diarrhées. Cette découverte a engendré la commercialisation depuis 1985, d'un produit probiotique utilisant cette souche.

En 1965 Lilly et Stillwell, ont introduit pour la première fois le terme « probiotique ». Ce terme vient s'opposer aux « antibiotiques » car les probiotiques sont définis comme des facteurs produits par des micro-organismes, stimulant la croissance des autres microorganismes¹⁰².

En 1989, Roy Fuller, microbiologiste britannique, insiste sur la nécessité de la survie des probiotiques et leur rôle bénéfique.

Au fur et à mesure des années les définitions des probiotiques ont évolué, c'est en 2001 que la FAO (Food and Agriculture Organization) et l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) ont établi une définition officielle des probiotiques : « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, produisent un effet bénéfique pour la santé de l'hôte. »

L'identité de la souche est importante, car d'une souche à l'autre au sein d'une espèce, les effets sont variables. La souche probiotique doit donc être identifiée par son genre, son espèce, sa sous-espèce et par des caractères alphanumériques qui permet d'identifier sa souche spécifique. Dans la communauté scientifique, il existe une nomenclature reconnue et acceptée pour les micro-organismes, par exemple, *Lactobacillus casei* DN-114 001 ou *Lactobacillus rhamnosus* GG¹⁰². La consultation FAO/OMS, a mis en place le Code International de nomenclature, et un registre national afin d'enregistrer les souches.

Les souches majoritairement utilisées dans les probiotiques sont des bactéries lactiques du genre *Lactobacillus*, et *Bifidobacterium*¹⁰⁵, ainsi que les levures *Saccharomyces cerevisiae* ou *boulardii*. *Saccharomyces boulardii* se différencie de *Saccharomyces cerevisiae* par des critères taxonomiques, génétiques et métaboliques, il s'agit d'un champignon apporté par l'alimentation.

Les bactéries lactiques et les bifidobactéries sont retrouvés dans l'alimentation, notamment dans de nombreux produits fermentés, afin d'acidifier le milieu et d'empêcher le développement de germes pathogènes.

4.2 Réglementation de mise sur le marché des probiotiques

A l'heure actuelle, en France, les probiotiques sont retrouvés dans les aliments et ils appartiennent à la catégorie des compléments alimentaires à l'exception de quelques médicaments possédant une AMM.

Les micro-organismes probiotiques ont de réels bénéfices pour l'hôte notamment sur les fonctions digestives, immunologiques et métaboliques, ainsi leur utilisation pourrait réduire les coûts liés à la santé¹⁰⁶.

Toutefois, l'AESA (Autorisation européenne de sécurité des aliments) ou l'EFSA (European Food Safety Authority) a refusé les allégations santé pour les aliments ou compléments alimentaires contenant des souches probiotiques.

Malgré les preuves thérapeutiques concernant les souches probiotiques, le cadre réglementaire est trop flou pour constituer un dossier de demande d'autorisation sur le marché ou pour obtenir une allégation de santé. Et l'EMA (Agence Européenne des médicaments) ne possède pas de protocole adapté pour évaluer les dossiers.

4.2.1 Compléments alimentaires

On entend par compléments alimentaires, « *les 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...* » (Directive 2002/46/CE du Parlement européen, transposée par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006).

La mise sur le marché des probiotiques en tant que compléments alimentaires nécessite une déclaration auprès de la DGCCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes. Cet organisme sous tutelle du ministère français de l'économie et des finances, vérifie la conformité du produit et la composition exacte du produit.

4.2.2 Etiquetage d'un complément alimentaire à base des probiotiques

Concernant les compléments alimentaires contenant des probiotiques, aucune allégation de santé n'est autorisée. A l'heure actuelle, les organismes jugent que les probiotiques n'ont pas d'intérêt dans l'alimentation humaine et n'entraînent pas de modifications physiologiques de l'organisme immunitaire ou digestif. De ce fait, pour le moment, les allégations sur les probiotiques ne sont pas autorisées. Cependant, les étiquettes des emballages doivent respecter certaines règles^{102,107-109} :

- Le nom de chaque souche de probiotiques : le contenu, le genre, l'espèce, la souche
- Le nombre minimum viable de chaque souche probiotique jusqu'à la date limite d'utilisation, exprimée en UFC
- La dose journalière recommandée et la quantité présente dans le produit
- La mise en garde et avertissement (Ne pas dépasser la dose journalière recommandée, tenir hors portée des enfants, ne se substitue pas à un régime alimentaire varié) recommandations d'utilisation, conservation du produit
- Les coordonnées de la société

4.3 Production des probiotiques

Les étapes de fabrication des produits contenant des probiotiques doivent être rigoureusement maîtrisées afin de garantir l'efficacité et l'innocuité des souches bactériennes.

Le processus de fabrication des probiotiques se déroulent en neuf étapes : la conservation des souches, la préparation de l'inoculum, l'inoculum industriel, la pré-fermentation et la fermentation, la centrifugation ou ultra-filtration, la lyophilisation, le broyage, le mélange puis le conditionnement.

Dans un premier temps, la souche que l'on souhaite isoler doit être retirée de la banque de cellules. Cette banque de cellules est conservée à une température de -80°C permettant la stabilité génétique sur le long terme. Une fois la souche prélevée, des contrôles de qualités sont effectués afin de garantir l'absence de contamination et de vérifier la caractérisation biochimique de la souche. Par la suite, un milieu de culture adapté, riche en nutriment, est préparé dans des conditions stériles. L'inoculum est introduit petit à petit dans un milieu de culture adapté où les bactéries commenceront à proliférer. De nouveaux contrôles sont effectués tels que la qualité et la pureté, suite à ces vérifications, l'inoculum est transféré dans des conditions stériles à un pré-fermenteur dont les conditions de croissance sont surveillées en permanence (pH, température, pression..). Puis, la culture est transférée à un fermenteur industriel. Après l'étape de fermentation, les bactéries vivantes sont isolées du milieu de culture par centrifugation ou ultra-filtration. La centrifugation permet de séparer les bactéries du milieu de culture via une force centrifuge et l'ultra-filtration le permet à l'aide de membranes semi-perméables. 75% de l'eau est éliminée à ce stade, ce qui augmente *in fine* la concentration des bactéries vivantes de 50 à 100 fois plus. Avant de passer à la lyophilisation, les bactéries sont mélangées avec une formule cryoprotectrice adaptée afin de permettre leur survie durant cette étape. En effet, la lyophilisation est une phase de déshydratation, au cours de laquelle la biomasse est soumise à une température très basse, où l'eau restante sera éliminée par sublimation (la sublimation est le passage de l'état solide à l'état gazeux sans passer par l'état liquide). Cette étape permet la formation d'un « bloc » de bactéries solides contenant 2 à 4% d'eau. Puis, celui-ci est ensuite broyé pour obtenir une poudre fine et homogène. Chaque grain de poudre peut contenir jusqu'à 1 milliard de bactéries. Afin d'obtenir la concentration désirée en bactéries dans le produit fini, la poudre de bactéries peut être mélangée avec divers ingrédients comme des agents de charge ou des diluants. L'étape ultime de la fabrication des produits contenant des probiotiques est le conditionnement, c'est une étape importante pour la survie des cultures sur le long terme¹¹⁰.

4.4 Caractéristique d'un probiotique

Un probiotique doit remplir les critères suivants¹⁰⁵ :

- Avoir un effet bénéfique pour la santé de l'hôte
- Etre non pathogène et sans effets indésirables importants
- Etre capable de survivre et de se multiplier
- Etre présent dans le produit dans un nombre adéquat pour conférer un avantage pour la santé
- Adhérer à la paroi de la muqueuse intestinale et résister au milieu digestif
- Réduire l'adhésion des agents pathogènes
- Rester stable et viable jusqu'à la date limite d'utilisation

Chaque souche possède des propriétés physiologiques différentes, de ce fait, les données ne peuvent pas être extrapolées aux autres souches de la même espèce¹¹¹.

En France, selon les recommandations de l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) de Février 2005, un probiotique doit¹⁰⁹ :

- Etre stable et viable jusqu'à la date d'utilisation optimum indiqué (DLUO)
- Avoir une parfaite innocuité pour l'hôte et l'environnement
- Etre en quantité suffisante pour survivre dans le tube digestif et proliférer au niveau de l'intestin

C'est ce que nous allons développer par la suite.

4.4.1 Classification et identification de la souche

La classification représente l'arrangement des organismes en groupes taxonomiques^{102,107}. L'identification permet de savoir à quels taxons de cette classification appartient une souche isolée.

La Consultation de la FAO et OMS a recommandé de nommer les probiotiques selon le Code International de nomenclature (nom du genre, espèce et sous-espèce/ caractères alphanumériques), et que les souches probiotiques soient déposées dans un registre de culture reconnue à l'échelle internationale^{102,107}. L'identification taxonomique est primordiale car chaque souche possède ses propriétés, elles ne peuvent pas être transposées d'une souche à l'autre même si elles appartiennent au même genre ou à la même espèce¹⁰⁶.

4.4.2 Viabilité et stabilité d'un probiotique

Les souches bactériennes étant fragiles, la stabilité et la viabilité des produits contenant des probiotiques sont cruciales durant le processus de fabrication ainsi que dans le produit fini.

La viabilité du probiotique doit être assurée par¹⁰⁹ :

- Une bonne méthode de dessiccation
- Un enrobage assurant la protection
- Des conditions de stockage adéquates
- Des bons procédés de réhydratation

De multiples contrôles sont effectués durant les étapes de production et sur le produit fini afin d'assurer une stabilité et une viabilité jusqu'à la date limitation d'utilisation.

4.4.3 Innocuité du probiotique pour l'hôte et l'environnement

Les probiotiques doivent être non pathogènes, non toxiques et avoir une innocuité parfaite pour l'hôte. Ces micro-organismes probiotiques ont été regroupés dans une liste de souches

probiotiques, on parle de souches à statut QPS (Qualified Presumption of Safety, présomption d'innocuité reconnue) en Europe ou GRAS (Generally Recognized As Safe) aux Etats-Unis.

L'innocuité est jugée en fonction de 4 critères^{106,109} :

- La définition du groupe taxonomique (l'identité du groupe)
- Les connaissances disponibles (résistance aux antibiotiques)
- Les inquiétudes en termes de sécurité (pathogénicité de l'espèce)
- L'utilisation finale prévue de l'agent biologique

Toutefois, une résistance aux antibiotiques parmi certaines souches probiotiques telles que les bactéries lactiques et les bifidobactéries a été découverte. Dorénavant, pour une souche probiotique sélectionnée, la FAO ou l'OMS recommandent de nouvelles recherches sur une potentielle résistance aux antibiotiques et sur une éventuelle transmission d'éléments génétiques néfastes aux bactéries intestinales et/ou alimentaires^{106,107}.

4.4.4 Dose suffisante

La dose de probiotique diffère d'une souche à l'autre. En effet, selon la souche, la quantité doit être habituellement comprise entre 10^9 et 10^{11} UFC par jour (unité formant colonie). Cette quantité est cruciale afin d'avoir une dose efficace pour que les souches probiotiques puissent survivre dans l'organisme digestif et proliférer au sein de l'intestin pour y exercer leur rôle bénéfique¹⁰⁹.

4.4.5 Résistance des probiotiques dans l'organisme

Afin d'accéder à l'intestin grêle et au côlon, pour exécuter leur effet bénéfique, les probiotiques doivent survivre à différents éléments au sein du tractus digestif. Cette capacité de survie varie en fonction des genres et des espèces, toute souche doit être étudiée auparavant.

De nombreux tests *in vitro* sur les souches probiotiques sont réalisés afin d'étudier leur viabilité et l'efficacité¹¹² :

- La résistance à l'acidité gastrique
- La résistance aux acides biliaires
- L'adhésion à la muqueuse intestinale et au mucus
- L'activité antimicrobienne contre les agents pathogènes
- La capacité à réduire l'adhérence des pathogènes
- La capacité à hydrolyser les sels biliaires

4.4.5.1 Résistance à la sécrétion d'acide gastrique

Une fois ingéré, les probiotiques se retrouvent dans l'estomac où ils doivent faire face à un pH acide et une forte activité enzymatique. Toutes les souches probiotiques n'y résistent pas, des études *in vitro* ont été réalisées dans le but de sélectionner des souches résistantes à cette acidité gastrique afin de pouvoir atteindre l'intestin grêle et au côlon. La protection contre l'acidité gastrique peut être la prise accompagnée de nourriture, ou bien pour certains souches la prise à jeun afin de permettre un passage rapide dans l'estomac¹¹³. Toutefois, une protection par un système galénique tel que l'enrobage ou la micro-encapsulation permettent aussi de protéger le probiotique de l'acidité gastrique.

4.4.5.2 Résistance à la sécrétion d'acides biliaires et capacité à hydrolyser les sels biliaires

Les acides biliaires ont un rôle dans la digestion mais aussi un rôle antimicrobien. De ce fait, les acides biliaires sécrétés par la bile dans l'intestin grêle influent sur la survie des probiotiques en perturbant leur paroi cellulaire, en induisant un mauvais repliement et une dénaturation des protéines et en endommagement de l'ADN. Face à cette sécrétion, certaines souches probiotiques ont développé des mécanismes de résistances aux sels biliaires, via l'enzyme BSH (Bile Salt Hydrolase), qui permet d'empêcher la conjugaison des acides biliaires et de favoriser leur survie¹¹³.

4.4.5.3 Adhésion à la muqueuse intestinale et au mucus

A la surface du tractus digestif, on retrouve la couche de mucus qui a une action de barrière. Le mucus est composé d'éléments antimicrobiens (IgA sécrétoires, lysozyme, protéines de défenses), ainsi les souches probiotiques doivent acquérir une résistance vis-à-vis de ce mucus¹¹³. Les probiotiques doivent avoir la capacité d'adhérer aux cellules épithéliales en résistant au mucus, afin de pouvoir se multiplier, augmenter leur durée de survie et leur efficacité.

4.4.5.4 Activité antimicrobienne des agents pathogènes

En plus de leur colonisation, l'adhésion aux cellules épithéliales et au mucus des probiotiques permet d'effectuer un effet barrière contre l'invasion de la muqueuse intestinale et le développement par les agents pathogènes.

De façon similaire au microbiote intestinal, les probiotiques interfèrent avec le système immunitaire intestinal. Ils ont des effets immunologiques tels que l'activation des macrophages locaux pour favoriser la présentation des antigènes aux lymphocytes B et augmenter la production d'IgA sécrétoires au niveau local et systémique, ainsi que l'augmentation des cytokines anti-inflammatoires et la diminution des cytokines pro-inflammatoires et la tolérance face aux antigènes alimentaires.

Toutefois, les probiotiques peuvent être responsables d'infections systémiques de ce fait, ils sont à éviter chez les sujets immunodéprimés. En Février 2018, un étude concernant la levure *Saccharomyces boulardii* a fait l'objet de l'ajout d'une contre-indication chez les patients en état critique ou immunodéprimés, en plus des contre-indications déjà présentes pour les patients porteurs d'un cathéter veineux central, en raison du risque de fongémie⁵⁷.

Même si les probiotiques sont considérés comme sûrs, ils peuvent tout de même entraîner une éventuelle infection notamment chez les patients immunodéprimés et/ou des translocations génétiques néfastes pour l'hôte, d'où l'importance des études de résistance sur les souches.

Malgré les mécanismes d'action peu élucidés, les probiotiques ont une action protectrice sur la barrière intestinale dû à sa production de mucus, et à la réduction de la perméabilité, une action antimicrobienne avec la production de substances et un effet immunomodulateur via la stimulation du système immunitaire intestinale. L'efficacité d'un probiotique dans une indication donnée dépend de la souche, de la dose et de la galénique utilisée⁵⁷.

4.5 Utilisation des probiotiques dans le syndrome de l'intestin irritable

Comme vu précédemment, le SII est la conséquence de l'altération de plusieurs mécanismes. Notamment un déséquilibre du microbiote intestinal, cette dysbiose intestinale est observée chez deux tiers des patients atteint du SII⁶, elle se caractérise par une diminution de la diversité des populations microbiennes intestinales.

De manière générale, une diminution des coliformes, des *Lactobacillus* et des *Bifidobacterium* et de *Colinsella* et une augmentation des *Bacteroides* et de *Escherichia coli* est observé chez les patients SII¹¹⁴. Cependant, en fonction des types de SII, la diversité microbienne est différente, en effet, chez les patients à prédominance diarrhéique, on retrouve un nombre de bactéries des genres *Bifidobacterium* faible comparé aux patients à alternance diarrhée-constipation qui eux, présentent une plus grande proportion de *Bacteroidetes*.

Cette dysbiose favorise le développement de bactéries pro-inflammatoires et des profils de fermentations différents. Ces bactéries possèdent une plus grande capacité à produire des gaz et des acides gras et sont plus aptes à déconjuger les acides biliaires, entraînant des ballonnements intestinaux¹¹⁴. La déconjugaison des acides biliaires altère les transferts d'eau et d'électrolytes, la sensibilité et la motricité du colon engendrant des diarrhées. L'usage des souches probiotiques a démontré un réel soulagement général des troubles digestifs (ballonnements, gaz, douleurs) et améliore la qualité de vie des patients.

4.5.1 Les probiotiques utilisés en médecine humaine indépendamment du syndrome de l'intestin irritable

Pour rappel, des probiotiques sont des « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, produisent un effet bénéfique pour la santé de l'hôte ». Les probiotiques utilisés dans les produits à usage humain sont divisés en trois groupes (Tableau IX).

Tableau IX - Micro-organismes les plus utilisés dans les produits probiotiques à usage humain^{115,116}.

Groupe	Bactéries lactiques			Bactéries non lactiques	Levures
Genre	<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	Autres		<i>Saccharomyces</i>
Espèces	<i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. paracasei</i> <i>L. brevis</i> <i>L. crispatus</i> <i>L. fermentum</i> <i>L. gasseri</i> <i>L. johnsonii</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>L. salivarius</i> <i>L. lactis</i> <i>L. delbrueckii subsp. Bulgaris</i> <i>L. helveticus</i>	<i>B. infantis</i> <i>B. adolescentis</i> <i>B. animalis</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. breve</i> <i>B. longum</i> <i>B. lactis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus lactis</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Lactococcus lactis</i>	<i>Bacillus cereus</i> <i>Bacillus subtilis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Nissle 1917</i>	<i>S. boulardii</i> <i>S. cerevisiae</i>

Les probiotiques sous forme de complément alimentaire sont utilisés dans différentes situations, en post-antibiothérapie, en cas de troubles fonctionnels intestinaux dont le SII, dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI : Rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), des maladies auto-immunes (psoriasis...), d'allergies, de candidoses ainsi que dans les cas de dépressions et/ou anxiété.

4.5.2 Critères d'éligibilité d'un probiotique dans le syndrome de l'intestin irritable

Les critères d'éligibilité d'un probiotique dans le syndrome de l'intestin irritable sont⁵⁷ :

- Les études doivent porter sur le produit commercialisé : même souche ou association de souches, même dosage et galénique similaire

- Des études contrôlées randomisées : placebo versus traitement de référence doivent être mises en place pour évaluer l'efficacité de la souche ou de l'association de souches
- L'identification et le dosage des souches, le nombre de patients, la durée du traitement minimale de sept jours et pour le suivi doivent être pris en considération pour apprécier le niveau de preuve
- Les patients inclus dans les études doivent disposer d'un diagnostic de SII établi par un médecin sur la base de symptômes et après avoir exclu toute pathologie organique
- La réponse au traitement sur les symptômes du SII (symptômes globaux, douleurs abdominales, ballonnement) doit être évaluée de façon dichotomique à un temps donné, ou sous la forme de données continues sur la durée

4.5.3 Souches probiotiques disponibles sur le marché pour le syndrome de l'intestin irritable

Actuellement, il n'est pas possible d'établir une liste des probiotiques indiqués dans le SII. Concernant leur efficacité, les probiotiques n'ont pas été comparés entre eux, de ce fait la littérature médicale ne permet pas d'indiquer lequel serait plus efficace pour le SII.

Il n'y a pas toujours d'étude positive pour les probiotiques seuls ou en association contenus dans les compléments alimentaires. Les posologies retrouvées dans les études sont différentes des posologies utilisées une fois le produit commercialisé. Les études cliniques sont très variées, elles diffèrent par rapport à plusieurs paramètres : le type d'étude (en double aveugle, randomisées...), les effectifs, la période de traitement et les types de souches probiotiques. Malgré la concordance de certaines études, les résultats ne sont pas cohérents voire même parfois contradictoires.

Avant de prescrire un probiotique, il est utile que le prescripteur en choisisse un en toute connaissance de cause et dont une étude clinique a démontré l'efficacité. Néanmoins, si un patient utilise un probiotique et que celui-ci diminue ses symptômes, malgré l'absence d'étude clinique, il est conseillé de l'encourager à le poursuivre.

4.5.4 Les différentes classes de probiotiques

Les bactéries lactiques (LAB) sont principalement utilisées pour la conservation des produits fermentés, ainsi que pour développer la saveur et la texture des aliments. Ce sont des bactéries à Gram positif. Les bactéries lactiques regroupent les *Lactobacillus*, les *Bifidobacterium*, ainsi que certains *Enterococcus*, des *Streptococcus* et *Lactococcus*. Les LAB produisent de l'acide lactique à partir de la fermentation des glucides, cet acide lactique permet d'abaisser le pH entraînant un effet antimicrobien.

Les *Lactobacillus* sont des bactéries Gram +, non sporulée, anaérobie, en forme de bâtonnet. Ce genre de bactéries possède deux types de métabolisme : homofermentaire qui produit

majoritairement de l'acide lactique, ou hétérofermentaire qui produit de l'acide lactique, de l'éthanol, de l'acétate et du succinate.

Les *Bifidobacterium* sont des bactéries Gram +, en forme de bacilles, anaérobies stricts. Elles produisent des AGCC lors de la digestion des fibres alimentaires, entraînant ainsi un effet positif.

Les levures du genre *Saccharomyces* sont un genre des ascomycètes ne donnant pas de mycélium. *Saccharomyces boulardii* est utilisé comme probiotique puisqu'elle permet de maintenir et de restaurer la flore de l'intestin grêle et du côlon.

4.5.5 Etudes des souches probiotiques dans le syndrome de l'intestin irritable

De nombreuses études ont été effectuées depuis des années afin d'étudier au mieux les différentes souches probiotiques (Tableau X).

Tableau X - Effet symptomatique de différentes souches probiotiques dans le syndrome de l'intestin irritable¹¹⁴

Tableau 1. Effet symptomatique de différentes souches probiotiques au cours du SII

Auteurs	N	Probiotiques	Effet symptomatique
Nobaek 2000	60	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Amélioration de la douleur abdominale et des flatulences
O'Sullivan 2000	25	<i>Lactobacillus GG</i>	Aucun effet symptomatique
Niedzielin 2001	20	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Amélioration de la douleur abdominale
Sen 2002	12	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Aucun effet symptomatique
Kim 2003	25	VSL#3 (5 probiotiques)	Amélioration du ballonnement dans le sous-groupe SII diarrhéique
Kim 2005	48	VSL#3 (5 probiotiques)	Amélioration du ballonnement
Kajander 2005	103	4 souches probiotiques	Amélioration de l'ensemble des symptômes
Niv 2005	54	<i>Lactobacillus reuterii</i>	Aucun effet symptomatique
O'Mahony 2006	77	<i>Bifidobacterium infantis</i> <i>Lactobacillus salivarius</i>	Amélioration de l'ensemble des symptômes avec <i>Bifidobacterium infantis</i> Aucun effet symptomatique avec <i>Lactobacillus salivarius</i>
Whorwell 2006	362	<i>Bifidobacterium infantis</i>	Amélioration de l'ensemble des symptômes avec <i>Bifidobacterium infantis</i>
Guyonnet 2007	274	<i>Bifidobacterium animalis</i>	Amélioration de l'inconfort abdominal, du ballonnement et de la qualité de vie Amélioration de la constipation dans le sous-groupe SII avec constipation

Dans cet article de 2007, ce tableau regroupe les effets symptomatiques de différentes souches probiotiques dans le SII. *Lactobacillus plantarum* améliorerait la douleur abdominale et les flatulences lors de deux études : Nobeak 2000 et Niedzielen en 2001, toutefois aucun effet n'a été démontré dans l'étude de Sen en 2002. Kim en 2003, a démontré que l'association de plusieurs souches probiotiques : VSL#3 contenant 4 souches de *Lactobacillus*, 3 souches de *Bifidobacterium* et 1 souche de *Streptococcus* diminuait les ballonnements de patients à prédominance diarrhéique¹¹⁴.

Dans un autre article, différentes études ont été évoquées. Brigidi *et al.* ont mise en évidence une amélioration clinique et une modification de la flore microbienne fécale ainsi qu'une augmentation significative des 5 souches présentent composant VSL#3, ce qui prouvent leur capacité à coloniser l'intestin¹¹⁷. Deux autres études ont étudié *Lactobacillus plantarum*, chacune a émis la diminution des douleurs abdominales. Une autre étude a comparé des espèces des genre *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* mais sans préciser leur nom exact, ce n'est

donc pas exploitable. Les deux espèces diminuent les douleurs abdominales et améliorent la qualité de vie, et l'espèce du genre *Bifidobacterium* entrainerait en plus une réduction des ballonnements et de la constipation. Des études concernant *Lactobacillus reuteri* démontrent une amélioration des symptômes diarrhéiques¹¹⁷.

La souche *Lactobacillus gasseri* BNR17 isolée du lait maternel humain a été étudiée dans plusieurs études chez les SII diarrhéiques, cette souche améliore de manière significative les symptômes de diarrhée^{118,119}.

Malgré le manque d'études, seulement deux souches ont démontré leur efficacité, la souche *Lactobacillus plantarum* et notamment la souche *Bifidobacterium infantis* 35624⁴.

Concernant la souche *Bifidobacterium infantis* 35624, un nombre important d'étude publiées dans des revues scientifiques sont disponibles, mais le niveau de preuves n'est pas assez élevé pour établir des recommandations. Ces études chez les patients atteints du SII ont démontré une réelle amélioration des douleurs abdominales, de la distension (ballonnements, flatulences) et du transit intestinal contrairement aux patients sous placebo. De ce fait, la souche *Bifidobacterium infantis* 35624 reste supérieure aux autres concernant le SII. L'apport de cette souche probiotique est préconisée au niveau national par la SNFGE (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie) et au niveau international par la WGO (World Gastroenterology Organisation)^{102,120,121}.

Au sujet de la notion de dosage, certaines études prouvent que des doses de lactobacilles et bifidobactéries supérieures aux doses pour lesquelles le probiotique a démontré un effet, est sans intérêt dans le cas du SII et pourrait entraîner une dysbiose. Cet effet dose-réponse des probiotiques a un effet dans la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques mais pas dans d'autres pathologies. Aucun argument scientifique n'est en faveur d'un dosage supérieur des souches de probiotiques dans le traitement du SII¹¹⁴.

Il existe des compléments alimentaires comportant des associations de plusieurs souches probiotiques. Seize études comparant des produits mono et multi-souches ont vu le jour. Ces associations seraient en faveur d'une augmentation des chances de succès thérapeutique, entraînant un spectre plus large, et des effets additionnels voire synergiques entre chaque souche. Douze de ces études ont prouvé un spectre d'efficacité plus large des souches multiples pour le SII⁵⁷.

Une méta-analyse publiée en 2020 regroupant 35 essais contrôlés randomisés, dans le but de comparer des probiotiques multi-souches au placebo, conclut d'un effet bénéfique des symptômes globaux et des douleurs abdominales pour les probiotiques multi-souches¹²².

Par exemple une étude réalisée sur 103 patients atteints du SII, a testé l'efficacité d'un mélange de probiotiques (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus rhamnosus* LC705, *Bifidobacterium breve* Bb99 et *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS), qui a seulement montré une amélioration des bruits intestinaux¹²¹.

Une méta-analyse incluant 14 essais contrôlés-randomisés a démontré que l'association de lactobacilles et de bifidobactéries à la dose quotidienne de 10^9 à 10^{10} CFU soulagerait plus les symptômes du SII que l'utilisation individuelle des souches. Ces deux genres de probiotiques pourraient avoir des effets complémentaires voire synergiques. Toutefois, certaines études et

méta-analyses ont contredits ces résultats car, elles démontrent une absence d'effet des associations par rapport à des souches isolées⁵⁷.

La WGO (World Gastroenterology Organisation) juge juste les associations de souches à condition que les souches probiotiques associées possèdent des modes d'action responsables de bénéfices prouvés dans l'indication pour laquelle ils sont utilisés.

Actuellement les probiotiques recommandés par la WGO dans la prise en charge du SII sont¹⁰² :

- *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75, à 1×10^9 , une fois par jour avec une amélioration globale des symptômes et de la qualité de vie
- *Bifidobacterium infantis* 35624 à 10^8 CFU, une fois par jour pour une amélioration globale des symptômes
- *Lactobacillus plantarum* 299v, 10 milliards CFU, une fois par jour avec une amélioration de la sévérité de la douleur abdominale
- *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, 250mg deux fois par jour ou 5×10^9 CFU/capsule avec une amélioration du score de la qualité de vie.
- L'association *Lactobacillus rhamnosus* NCIMB 30174, *Lactobacillus plantarum* NCIMB 30173, *L. acidophilus* NCIMB 30175, et *Enterococcus faecium* NCIMB 30176 à 10 milliards de bactérie avec une amélioration des scores du SII, notamment au niveau de la douleur et la fréquence des selles

Au vu des résultats encourageants, les probiotiques sont en plein essor, cependant, des études plus approfondies concernant l'identification exacte des souches et les modalités d'administration optimales seraient intéressantes¹¹⁴.

Pour les modalités de prise, les probiotiques doivent être pris pendant au moins 4 semaines pour être efficace dans le SII, aucune recommandation sur la durée du traitement n'est évoquée à ce jour⁵⁷. Il est conseillé de prendre un probiotique 30 minutes avant le repas ou 2 heures après afin de limiter son temps de contact avec l'acidité gastrique. Un probiotique se prend avec une boisson froide pour éviter d'être détruit sous la chaleur d'une boisson chaude.

4.6 La place du pharmacien d'officine dans la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable

Le syndrome de l'intestin irritable est une problématique courante à l'officine. Etant donné l'absence de traitement spécifique, une association de plusieurs médicaments et /ou de compléments alimentaires sont disponibles dans le but de soulager les symptômes désagréables du syndrome de l'intestin irritable.

Le syndrome de l'intestin irritable étant une pathologie multifactorielle, plusieurs cibles de traitements sont possibles afin de soulager les différents symptômes évoqués par le patient. Il est très important de poser de nombreuses questions pour cibler les symptômes de chaque patient, afin de lui délivrer le traitement qui répond le plus à ces attentes. Cependant, un traitement peut être efficace pour un patient mais pas forcément pour un autre.

Plusieurs situations peuvent se présenter à l'officine, il peut s'agir d'un patient atteint de SII diagnostiqué par un professionnel de santé, ou bien un patient qui vient sans évoquer le SII ou encore un patient qui sans avis médical, estime qu'il souffre du SII.

Dans ces deux derniers cas de figure, en fonction de la fréquence des symptômes et des types de symptômes, on conseille au patient de prendre rendez-vous avec un médecin afin d'avoir un réel diagnostic, et surtout d'éliminer d'éventuelles pathologies plus ou moins graves. Ainsi pour commencer, à l'issue de ces rendez-vous, le patient aura des réponses à ces questions, et sera mieux informé sur ce syndrome.

Toutefois, les signes d'alarme doivent faire l'objet d'une consultation médicale afin de rechercher une pathologie organique. (Age supérieur à 50 ans, sang dans les selles, anémie, symptômes nocturnes, amaigrissement, apparition ou modifications récentes des symptômes)

Quelque soit la situation, le pharmacien se doit d'être à l'écoute des besoins du patient. Il est important de rappeler que cette maladie n'engendre pas plus de risque d'avoir des cancers digestifs ou autres pathologies par rapport à un patient lambda.

L'équipe officinale peut aussi informer le patient de l'existence d'une association pour le syndrome de l'intestin irritable : APSSII (Association de Patients souffrant du Syndrome de l'Intestin Irritable) qui peut être une aide cruciale. Cette association permet d'informer sur la maladie, et de promouvoir les recherches.

Concernant l'alimentation, les aliments tolérés ou non sont patients-dépendants, le pharmacien peut conseiller aux patients de noter dans un petit carnet les aliments qui favorisent les symptômes. Tout en rappelant qu'il est nécessaire de maintenir une alimentation équilibrée et variée. Il peut conseiller au patient de consulter une diététicienne et/ou une nutritionniste. Depuis quelques années, le régime pauvre en FODMAP (Fermentable Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides And Polyols) a fait son apparition, il consiste à réduire l'apport d'aliments responsable de la fermentation intestinale, par conséquent, il entraîne une réduction des ballonnements, des douleurs et des gaz intestinaux.

Le pharmacien d'officine et l'équipe officinale rappellent des règles hygiéno-diététiques basiques :

- Manger lentement et bien mastiquer les aliments pour favoriser la bonne digestion
- Manger dans un endroit calme
- Boire 1 à 2 litres d'eau par jour
- Fractionner les repas pour éviter de surcharger le système digestif
- Ne pas manger trop gras et/ou trop épicé
- Eviter la caféine et les boissons alcoolisées et gazeuses
- Privilégier les aliments non fermentescibles
- Pratiquer une activité physique régulière

En fonction du trouble du transit, l'équipe officinale conseille les aliments adaptés. Il existe de nombreux produits contenant des probiotiques seuls ou en association, en fonction des produits, le ou les probiotiques sont à prendre 30 minutes avant le repas ou 2 heures après afin de limiter son temps de contact avec l'acidité gastrique. La prise de probiotique se fait avec une boisson froide pour éviter d'être détruit sous la chaleur d'une boisson chaude.

Ajouté à cela, un certain nombre de traitements symptomatiques peut être conseillé (Tableau XII).

- Spasmes / douleurs abdominales

Lorsqu'un patient atteint de SII ou non, se plaint de douleurs abdominales de type spasmes, on conseille l'utilisation de phloroglucinol (SPASFON®), ainsi que du phloroglucinol associé à du siméticone (METEOXANE®) ou bien de la trimébutine (DEBRICALM®) si les molécules précédentes ne sont pas assez efficaces.

- Ballonnements/gaz

En cas de ballonnement et/ou de gaz, on oriente le patient vers un traitement de type adsorbants intestinaux à prendre à distance des repas tels que le charbon activé, ou des spécialités contenant du siméticone ou du diméticone. Certains médicaments sont composés de plusieurs molécules présentant d'agir sur les ballonnements et/ou les gaz comme le CARBOSYLANE®, ou encore le CARBOSYMAG®.

On peut aussi conseiller le BEDELIX®, une argile naturelle, qui contient du montmorillonite beidellitique indiqués dans le traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales chez l'adulte.

Pour limiter les ballonnements et/ou les gaz, on rappelle de :

- Eviter les boissons gazeuses, les plats trop gras, trop épicés afin de limiter les aliments fermentescibles
- Bien mastiquer les aliments, prendre son temps pour manger
- Eviter les chewing-gums
- Faire de l'activité physique

- Patients atteints de SII à prédominance diarrhéique

Pour commencer, on rappelle les règles hygiéno-diététiques et les règles alimentaires associées :

- Privilégier les féculents (pâtes, riz), ainsi que les légumes bien cuits (carottes, pommes de terre), et certains fruits (bananes, poires, pommes, crus ou en compotes)
- Limiter la consommation de laitage, viandes ou poissons gras
- Eviter les légumes crus, les boissons gazeuses et les plats épicés
- Bien s'hydrater avec diverses boissons (salée, sucrée) afin de compenser les pertes liquidiennes

En première intention, on conseille une argile comme le SMECTA® puis en deuxième intention le lopéramide (IMODIUM®).

Le CARBOLEVURE® peut être intéressant dans ce cas afin de limiter la diarrhée avec ou sans ballonnement grâce au charbon, et la levure favorise l'équilibre de la flore digestive.

- Patients atteints de SII à prédominance constipation

On rappelle les règles hygiéno-diététiques et les règles alimentaires associées concernant la constipation qui sont :

- Avoir une bonne hydratation
- Diminuer les aliments difficiles à digérer
- Consommer des fibres solubles de préférence sur l'ensemble de la journée

Pour traiter la constipation, on privilégiera des laxatifs osmotiques tels que ceux contenant du lactulose (DUPHALAC®...) et/ou macrogol (FORLAX®, TRANSipeg®) ou des laxatifs de lest tels que l'ispaghul (SPAGULAX®) ou du psyllium (PSYLIA®) ou la gomme de Sterculia ou gomme de karaya (NORMACOL® sachets, POLYKARAYA®)

Il faut éviter les laxatifs stimulants, les lavements et les laxatifs émollients trop agressifs qui pourraient accentuer les symptômes du syndrome de l'intestin irritable et entraîner une dépendance. Les laxatifs contenant des fibres sont rarement indiqués en cas de SII du fait de leur fermentation qui peuvent provoquer des ballonnements et des gaz.

- Patients atteints de SII à alternance diarrhée-constipation

On favorise les laxatifs de lest (SPAGULAX®, TRANSILANE®).

Tableau XI - Résumé des traitements symptomatiques du syndrome de l'intestin irritable en conseils à l'officine

Spasmes	<ul style="list-style-type: none"> - Phloroglucinol : SPASFON® - Phloroglucinol associé à du siméticone : METEOXANE® - Trimébutine : DEBRICALM®
Ballonnements / Gaz	<ul style="list-style-type: none"> - Charbon activé - Charbon activé + Siméticone : CARBOSYLANE®, CARBOSYMAG® - Charbon activé + Levure déshydratée vivante : CARBOLEVURE® - Siméticone + citrate d'alvéine : METEOSPASYL® - Diméticone : POLYSILANE® - Montmorillonite beidellitique : BEDELIX®
Diarrhées	<ul style="list-style-type: none"> - Régime alimentaire adapté - Hygiène ++ - Lopéramide : IMODIUM® - Diosmectite : SMECTA® - Charbon activé + Levure déshydratée vivante : CARBOLEVURE®
Constipation	<ul style="list-style-type: none"> - Régime alimentaire adapté - Laxatifs osmotiques <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lactulose (DUPHALAC®...) ▪ Macrogol (FORLAX®, TRANSipeg®...) - Laxatifs de lest

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ispaghul (SPAGULAX®, TRANSILANE® ...) ▪ Psyllium (PSYLIA® ...)
Alternance constipation/diarrhée	<ul style="list-style-type: none"> - Laxatifs de lest <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ispaghul (SPAGULAX®, TRANSILANE® ...)

Des produits homéopathiques, d'aromathérapies, de phytothérapies peuvent aussi être conseillés.

La majorité des patients ayant le syndrome de l'intestin irritable étant anxieuse, on conseille aux patients de faire par exemple de la relaxation, du yoga et on peut évoquer les thérapies alternatives non médicamenteuses (ostéopathie, hypnose...) afin d'aider le patient.

Le rôle de l'équipe officinale est donc de soutenir le patient dans le bon choix de traitement, dans son observance et d'être empathique au vu des éléments perturbants la vie quotidienne du patient.

4.7 Thérapies alternatives

4.7.1 Régime alimentaire

Plusieurs régimes alimentaires peuvent être mis en place au cours du SII. Comme dit plus haut, les aliments qui favorisent les symptômes varient en fonction des individus. Les patients sont demandeurs de conseils diététiques. Toutefois, il y a un risque que les patients décident d'exclure certains aliments de leur régime alimentaire, ce qui peut entraîner des carences. Une consultation auprès d'une nutritionniste ou d'une diététicienne est à privilégier. Une hypersensibilité au gluten sans maladie cœliaque a été décrite récemment chez certains patients atteints de SII, cependant, le régime sans gluten ne doit pas être mis en place en première intention¹²³.

Le régime le plus adapté est le régime pauvre en FODMAP (Fermentescible Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides And Polyols), c'est l'ensemble des glucides et des sucres qui sont fermentés par les bactéries de la flore intestinale. Les FODMAP's sont présents dans de nombreux aliments, notamment ceux contenant du galacto-oligosaccharides, des fructanes, du lactose, du fructose, et des polyols (sucres d'alcool). Les essais randomisés et contrôlés comparant les régimes de différentes régions du monde montrent une amélioration des douleurs, des ballonnements et de la qualité du vie du patient ayant un SII²⁸.

Lorsqu'on mange un aliment il est digéré par la bouche, l'estomac et par l'intestin grêle. Puis une partie sera absorbée par l'intestin grêle, tandis qu'une autre partie non absorbée rejoint le côlon où elle sera évacuée sous forme de selles. Concernant les FODMAP's non absorbés par l'intestin grêle, ils se retrouvent au niveau du côlon où ils vont entraîner une modification de la sécrétion d'eau et une production de gaz suite à leur fermentation par les bactéries du microbiote. Chez les patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable, cela entraîne des douleurs abdominales, des ballonnements, des flatulences et des modifications du transit (constipation et/ou diarrhée). L'alimentation pauvre en FODMAP's a donc pour but de

diminuer la production de gaz et de réguler les mouvements d'eau au sein des intestins pour limiter l'inconfort digestif.

Dans la prise de soin diététique, un diagnostic du syndrome de l'intestin irritable par un médecin traitant ou un gastro-entérologue est indispensable.

La mise en place du régime pauvre en FODMAP's se déroule en trois phases¹²⁴ :

- La phase 1 qui est la phase courte d'élimination, où on élimine les aliments riches en FODMAP's afin de supprimer les symptômes digestifs pendant 2 à 8 semaines
- La phase 2 est la phase de réintroduction – d'élargissement, on réintroduit les aliments petit à petit afin d'identifier les aliments déclencheurs et de tester la tolérance du patient aux FODMAP's
- La phase 3 est la phase d'autogestion à long terme des symptômes, le patient continue à inclure les FODMAP jusqu'à leur seuil de tolérance

En globalité, les diététiciens et/ou nutritionnistes encouragent donc la consommation de fruits et légumes à faible teneur en fructose, de produits laitiers pauvres en lactose, de céréales digestes et de produits contenant peu de sucres. Le régime pauvre en FODMAP permet de garder une alimentation variée et équilibrée (Tableau XIII).

Tableau XII - Démarche du régime pauvre en FODMAP¹²⁴



Bien que ce régime ait des effets bénéfiques, des études supplémentaires sont nécessaires pour étudier son effet sur le long terme. En effet, les glucides fermentescibles permettent

d'augmenter le volume des selles, aident à l'absorption de certains électrolytes, et sont indispensables à la croissance et aux fonctionnements de certains groupes bactériens composant le microbiote. Ainsi les conséquences du retrait de ces glucides sur une longue période doivent être étudiées.

4.7.2 Hypnose

Le syndrome de l'intestin irritable est une affection multifactorielle entraînant des troubles de la sensibilité viscérale et un trouble des relations bidirectionnelles entre le cerveau et le tube digestif. L'hypnose est un état de conscience modifiée. La mise en place de l'hypnose dans le SII est connue depuis 1984 ². L'utilisation de l'hypnose dans le SII a été évaluée par l'équipe de Peter Whorwell qui a prouvé son efficacité, on parle d'hypnose dirigée sur le tube digestif « Gut directed hypnosis », composée d'une douzaine de séance d'une heure. Ce type d'hypnose permet une amélioration significative des symptômes du SII, des symptômes extradiigestifs et du bien-être général du patient. Cette technique alternative est donc intéressante dans la prise en charge du SII¹²⁵, bien que, tous les patients n'y sont pas réceptifs.

4.7.3 Ostéopathie

Les techniques varient selon les ostéopathes. Il est donc difficile de comparer les résultats des études disponibles. Deux essais randomisés français comparant une ostéopathie vraie à une ostéopathie placebo, mettent en évidence que cette technique est efficace. Un essai randomisé allemand a prouvé que l'efficacité de l'ostéopathie supérieure à une prise en charge standard (68% contre 17%)². L'ostéopathie agit par diminution des ballonnements, des douleurs abdominales, et réduit les troubles du transit.

4.7.4 Acupuncture

Les études concernant l'acupuncture sont faibles. Une étude comparant l'acupuncture thérapeutique et l'acupuncture placebo n'a pas montré d'efficacité sur les symptômes. L'acupuncture est donc jugée inefficace pour le SII².

5 CONCLUSION

Le syndrome de l'intestin irritable est une pathologie dont la physiopathologie est toujours mal connue, bien qu'elle représente 20% des consultations gastroentérologiques. Le SII est une pathologie plurifactorielle qui met en jeu une perméabilité accrue de la barrière intestinale, une hypersensibilité viscérale, des troubles de la motricité, des troubles de l'immunité intestinale et une inflammation intestinale, ainsi qu'une dysbiose intestinale. Des études et des essais sont en cours afin de mieux cibler la provenance des symptômes dans le

but de trouver des alternatives thérapeutiques adaptées. Le SII est toujours considéré comme un diagnostic d'exclusion, de nombreux examens complémentaires sont nécessaires afin d'exclure des pathologies digestives et/ou organiques. Les recherches et l'évolution de la biologie moléculaire permettent d'effectuer des travaux plus approfondis sur la physiopathologie et sur des critères de diagnostic plus spécifiques à ce syndrome.

A ce jour, seuls des traitements pour soulager les symptômes sont disponibles afin d'améliorer la qualité de vie du patient. La prise en charge du patient atteint de SII à l'officine doit être globale, en effet les règles hygiéno-diététiques adaptées et les conseils du pharmacien concernant les traitements sont indispensables. Parmi les hypothèses concernant la physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable, le microbiote intestinal aurait un impact important, il est cependant impossible de déterminer si la dysbiose intestinale est une cause ou une conséquence du syndrome. La connaissance du microbiote intestinal reste encore assez vaste mais l'usage de produits naturels notamment les probiotiques est de plus en plus réputé. Malgré les prix élevés, les probiotiques prennent une grande place sur le marché et sont en constante évolution. Cependant, l'enjeu majeur pour les professionnels de santé est de délivrer un produit contenant la bonne souche probiotique au bon dosage pour les besoins du patient. Au vu des profils métaboliques, microbiens et physiologiques différents entre chaque sous-type de SII, une stratégie thérapeutique unique ne peut pas être proposée. Les probiotiques sont un domaine en plein essor, beaucoup de choses sont encore à découvrir notamment sur le microbiote intestinal ainsi que sur les bienfaits des multiples souches probiotiques existantes en mono ou en association. Afin de pouvoir mieux conseiller et adapter une demande, des formations professionnelles seraient indispensables pour les équipes officinales. Malgré les nombreuses études déjà publiées, celles-ci sont souvent controversées, il est donc difficile de comparer les résultats

Au vu de l'impact de cette pathologie sur la qualité de vie des patients, les thérapies alternatives peuvent être une aide pertinente pour les patients. Malgré le manque de recul concernant ces thérapies alternatives, les patients atteints du SII sont pour la plupart prêts à essayer de nombreuses médecines douces pour améliorer leur vie quotidienne. Le régime pauvre en FODMAP's reste un régime alimentaire de plus en plus convoité, un suivi nutritionnel reste intéressant dans cette pathologie afin de limiter les symptômes. Cette pathologie nécessite un suivi global incluant la gestion des facteurs déclenchants, les traitements, et l'alimentation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Prof. Eamonn Quigley, Prof. Michael Fried, Prof. K.A. Gwee *et al.* Syndrome de l'intestin irritable : Une approche globale, 2009
2. Coffin B. Post'U FMC-HGE, Syndrome de l'intestin irritable : traitements conventionnels et alternatifs (85-94), 2011
3. Lugli Andrea, Ventrigli Giuseppe. *COLITE Quel Est Le Problème ? Comment s'orienter Sur Le Syndrome de l'intestin Irritable*, 2018
4. Ducrotté P. Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie (FMCgastro), Physiopathologie des TFI (troubles fonctionnels intestinaux) et implications thérapeutiques, 2013
5. Dapoigny M. Gastroentérologie Clinique et Biologique, Syndrome de l'intestin irritable : épidémiologie/poids économique, 2009
6. Joubert H., Juanati O. SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive, Syndrome de l'intestin irritable (SII), 2018
7. Société canadienne du cancer, L'intestin grêle, 2009
8. Gtaf. Tunique du tube digestif, Layers of the Gastrointestinal Tract french, 2020
9. Marieb E. N., Hoehn K., Moussakova L., Lachaine R. Anatomie et physiologie humaines : Adaptation de la 9e édition américaine, 2014
10. Wong, Vanhove, Watnick. The interplay between intestinal bacteria and host metabolism in health and disease : lessons from *Drosophila melanogaster*, Disease Models & Mechanism, les types de cellules épithéliales intestinales chez l'homme, 2016
11. Netter FH, CO JS. Atlas d'anatomie humaine, Elsevier Health Sciences, 2019.
12. Lajoie Frédérique, Rousseau Guy, Blanquet-Diot Stéphanie, Etienne-Mesmin Lucie. Médecine/sciences, Syndrome de l'intestin irritable - Rôle du microbiote intestinal, 2021
13. Le Gros Intestin, Gray's Anatomy for Students, Second Edition, 2009
14. Dr. Schär Institute, Pathogenèse de l'intestin irritable
15. Defrees Dean Nathaniel, Bailey Justin. Irritable Bowel Syndrome : Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment, 2017
16. Ducrotté P. EMC-Hépatogastroentérologie, Pathophysiology and treatment of functional bowel disorders, 2005

17. Coffin B. Diagnosis of irritable bowel syndrome, 2009.
18. Jouët P. Les scores utilisés pour la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*. 2017;24(3):93-96. doi:10.1684/hpg.2017.1517
19. Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997 Apr;11(2):395-402. doi: 10.1046/j.1365-2036.1997.142318000.x. PMID: 9146781.
20. Sabaté-Bobigny J-M. CNPHGE : Conseil National Professionnel d'Hépto-Gastroentérologie, Syndrome de l'intestin irritable
21. Charline D. Santé sur le net, Syndrome du côlon irritable : définition, symptômes et traitement, 2018
22. Bueno L. Cahiers de Nutrition et de Diététique Volume 45, Regulatory mechanisms of tight junctions permeability of gut epithelial cells, 2010
23. Bueno L. Colon Rectum, Syndrome de l'intestin irritable (SII) : nouvelles pistes physiopathologiques (230-235), 2007
24. Coffin B. Gastroentérologie Clinique et Biologique, Douleurs et syndrome de l'intestin irritable (761-771), 2005.
25. CDU-HGE : Collégiale des universitaires en hépto-gastro-entérologie. Les fondamentaux de la pathologie digestive, Motricité digestive (Chapitre 10), 2014.
26. Collégiale des Universitaires en Hépto-Gastro-Entérologie (CDU-HGE). UMVF - Université Médicale Virtuelle Francophone 2010, Colopathies fonctionnelles, 2011
27. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2009 May;136(6):1979-88. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.074. Epub 2009 May 7. PMID: 19457422.
28. Duboc H, Dior M, Coffin B. La Revue de Médecine Interne, Le syndrome de l'intestin irritable : nouvelles pistes physiopathologiques et conséquences pratiques. 2016;37(8):536-543. doi:10.1016/j.revmed.2015.12.030
29. Ducrotté P. Syndrome de l'intestin irritable post-infectieux. In: Greff M, Barthet M, Beaugerie L, et al., eds. *Post'U FMC-HGE*. Springer Paris; 2010:89-94. doi:10.1007/978-2-8178-0097-4_11
30. Labow B., Souba W. World Journal of Surgery, Glutamine, 2014
31. Coëffier M, Déchelotte P, Ducrotté P. Intestinal Permeability in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome : Is There a Place for Glutamine Supplementation ? *Gastroenterology*. 2015;148(5):1079-1080. doi:10.1053/j.gastro.2015.02.057

32. Zhou Q, Souba WW, Croce CM, Verne GN. MicroRNA-29a regulates intestinal membrane permeability in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2010;59(6):775. doi:10.1136/gut.2009.181834
33. Zhou Q, Verne ML, Fields JZ, Lefante JJ, Basra S, Salameh H, Verne GN. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*. 2019 Jun;68(6):996-1002. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315136. Epub 2018 Aug 14. PMID: 30108163.
34. Schaub N, Schaub N. Forum Médical Suisse, Syndrome du côlon irritable (505-513), 2012
35. PiLeJe. L'intestin, notre second cerveau ?
<https://www.pileje.fr/revue-sante/intestin-second-cerveau>
36. Gomez Francisca Joly. L'intestin notre deuxième cerveau, 2014.
37. Inserm. La science pour la santé, Microbiote intestinal (flore intestinale), 2021
38. Landman C., Quévrain E. Le Microbiote Intestinal: Description, Rôle et Implication Physiopathologique, 2015
39. Cherbuy, Claire & Thomas, Muriel & Langella, Philippe. (2013). Le microbiote intestinal: une composante santé qui évolue avec l'âge. 10.13140/2.1.2936.8964.
40. Marteau Philippe, Doré Joël. Le microbiote intestinal, 2017
41. Fumat Carole. Les Fondamentaux de la pathologie digestive, 2014
42. Campeotto Florence, Waligora-dupriet Anne-Judith, Doucet-Populaire Florence, Nicolas Kalach Nicolas, Dupont Christophe, Butel Marie-José. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né, 2008
43. Filleron A, Jumas-Bilak E. Implantation du microbiote intestinal chez l'enfant : ontogénèse d'une niche écologique. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2015;2015(469):27-35. doi:https://doi.org/10.1016/S1773-035X(15)72819-4
44. Goulet O. La flore intestinale : un monde vivant à préserver. *Journal de pédiatrie et de puériculture*. 2009;1533(3):93-144. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jpp.2009.03.007
45. Gérard P, Bernalier-Donadille A. Les fonctions majeures du microbiote intestinal. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2007;42:28-36. doi:https://doi.org/10.1016/S0007-9960(07)91318-8
46. Gérard P. Les relations entre microbiote intestinal et lipides. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2014;49(5):213-217. doi:https://doi.org/10.1016/j.cnd.2014.07.002
47. Inserm. Corpus : Au cœur des organes. Le microbiote intestinal - YouTube.
<https://www.youtube.com/watch?v=42UgTEpRIpc>

48. Lecerf Jean-Michel, Delzenne Nathalie. Microbiote Intestinal Et Santé Humaine, Fonctions de barrière et fonction immunitaire de l'intestin et du microbiote intestinal (Chapitre 13), 2021
49. Jallouli Mariam (bel abdelfeteh). TP HISTOLOGIE système lymphoïde - <https://slideplayer.fr/slide/3495891/>
50. Bongrand P. Physiologie des cellules monocytaïres, macrophagiques et dendritiques. *Hématologie*. Published online 2014. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1984\(13\)60100-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1984(13)60100-4)
51. Gilles Boschetti, Stéphane Nancey, Reem Kanjarawi, Thibaut Almeras, Karine Ruel, Dominique Kaiserlian, Bernard Flourie. Réponses immunitaires au cours des MICI : implication de l'axe IL-23/Th17. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*. 2012;19(6):446-454. doi:10.1684/hpg.2012.0742
52. Cassard Anne-Marie, Thomas Muriel. Encyclopédie de l'environnement, Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé, 2019
53. Apoil. Bases immunologiques de la tolérance orale. Published online April 2013:Rev Fr Allergol, pp. 239-42.
54. Walker WA. Initial intestinal colonization in the human infant and immune homeostasis. *Ann Nutr Metab*. Published online 2013;63 Suppl 2:8-15.
55. Ducrotté P. Flore et syndrome de l'intestin irritable. :Gastroentérologie Clinique et Biologique (2010) 34, 56—60.
56. Frédéric Barbut, Francisca Joly. The intestinal microbiota : equilibrium and dysbiosis, 2010
57. Véronique Vitton, Henri Damon. Hépatogastro oncologie & digestive, Probiotiques en pratique dans le syndrome de l'intestin irritable : des réponses scientifiques à des questions pratiques, 2020
58. GMFH Editing Team. Les patients atteints du syndrome de l'intestin irritable avec diarrhée auraient un microbiote moins diversifié, 2016
59. Ohkusa T, Koido S, Nishikawa Y, Sato N. Gut Microbiota and Chronic Constipation: A Review and Update. *Frontiers in Medicine*. 2019;6:19. doi:10.3389/fmed.2019.00019
60. Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, de Vos WM. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011 Nov;141(5):1792-801. doi: 10.1053/j.gastro.2011.07.043. Epub 2011 Aug 5. PMID: 21820992.
61. Png CW, Lindén SK, Gilshenan KS, Zoetendal EG, McSweeney CS, Sly LI, McGuckin MA, Florin TH. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. *Am J Gastroenterol*. 2010 Nov;105(11):2420-8. doi: 10.1038/ajg.2010.281. Epub 2010 Jul 20. PMID: 20648002.

62. Jalanka-Tuovinen J, Salojärvi J, Salonen A, Immonen O, Garsed K, Kelly FM, Zaitoun A, Palva A, Spiller RC, de Vos WM. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*. 2014 Nov;63(11):1737-45. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305994. Epub 2013 Dec 5. PMID: 24310267.
63. Pozuelo M, Panda S, Santiago A, et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep*. 2015;5(1):12693. doi:10.1038/srep12693
64. Krogius-Kurikka L, Lyra A, Malinen E, Aarnikunnas J, Tuimala J, Paulin L, Mäkituokko H, Kajander K, Palva A. Microbial community analysis reveals high level phylogenetic alterations in the overall gastrointestinal microbiota of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome sufferers. *BMC Gastroenterol*. 2009 Dec 17;9:95. doi: 10.1186/1471-230X-9-95. PMID: 20015409; PMCID: PMC2807867.
65. Carroll IM, Ringel-Kulka T, Siddle JP, Ringel Y. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2012 Jun;24(6):521-30, e248. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01891.x. Epub 2012 Feb 20. PMID: 22339879; PMCID: PMC3975596.
66. Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(7):828-838. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05007.x
67. Wang L, Alammari N, Singh R, et al. Gut Microbial Dysbiosis in the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2020;120(4):565-586. doi:10.1016/j.jand.2019.05.015
68. Jeegar Jailwala, MD; Thomas F, Imperiale, MD; and Kurt Kroenke, MD. Pharmacologic Treatment of the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review of Randomized, Controlled Trials, 2000
69. Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, Fried M, Beglinger C, Blum AL. Meta-analysis: The treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Dec;20(11-12):1253-69. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02267.x. PMID: 15606387.
70. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001 Mar;15(3):355-61. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x. PMID: 11207510.
71. Recommandations Troubles fonctionnels intestinaux (TFI) - VIDAL.
<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/troubles-fonctionnels-intestinaux-tfi-2499.html#prise-en-charge>
72. Résumé des caractéristiques du produit - PHLOROGLUCINOL ARROW 80 mg, comprimé orodispersible - Base de données publique des médicaments.

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66105571&typedoc=R>

73. Résumé des caractéristiques du produit - MEBEVERINE ZENTIVA 200 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61896847&typedoc=R>

74. Pinavérium bromure : substance active à effet thérapeutique - VIDAL.
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/pinaverium-bromure-2791.html>

75. Résumé des caractéristiques du produit - LIBRAX, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67627992&typedoc=R>

76. Siméticone : substance active à effet thérapeutique. VIDAL.
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/simeticone-1275.html>

77. Résumé des caractéristiques du produit - METEOSPASYL, capsule molle - Base de données publique des médicaments. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61204836&typedoc=R>

78. Résumé des caractéristiques du produit - IMODIUM 2 mg, gélule - Base de données publique des médicaments. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61651634&typedoc=R>

79. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome, Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM, Talley NJ, Quigley EM. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2009 Jan;104 Suppl 1:S1-35. doi: 10.1038/ajg.2008.122. PMID: 19521341.

80. Racécadotril : substance active à effet thérapeutique - VIDAL.
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/racecadotril-147.html>

81. Coffin B. Colon Rectum (35-37), Laxatifs doux, 2009

82. P Jouët, JM Sabaté. Recommandations pour La pratique clinique de La prise en charge de La constipation

83. Les traitements de la constipation chez l'adulte - Vidal
<https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/constipation-adulte/traitements.html>

84. Piche T, Dapoigny M, Bouteloup C, et al. Recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge et le traitement de la constipation chronique de l'adulte. *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* 2007;31(2):125-135. doi:10.1016/S0399-8320(07)89342-0

85. Huile de paraffine Cooper - VIDAL.
<https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/huile-de-paraffine-cooper-4689.html#36556>

86. Attapulgate : substance active à effet thérapeutique - VIDAL.
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/attapulgate-435.html>
87. Résumé des caractéristiques du produit - ACTAPULGITE 3 g, poudre pour suspension buvable en sachet - Base de données publique des médicaments. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62448875&typedoc=R>
88. Diosmectite : substance active à effet thérapeutique - VIDAL.
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/diosmectite-1280.html>
89. Résumé des caractéristiques du produit - SMECTA 3 g ORANGE-VANILLE, poudre pour suspension buvable en sachet - Base de données publique des médicaments. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69584073&typedoc=R>
90. Notice patient - BEDELIX, poudre pour suspension buvable en sachet - Base de données publique des médicaments. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60397122&typedoc=N>
91. Montmorillonite beidellitique : substance active à effet thérapeutique - VIDAL.
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/montmorillonite-beidellitique-2412.html>
92. Résumé des caractéristiques du produit - BOLINAN 2 g, comprimé - Base de données publique des médicaments. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62990185&typedoc=R>
93. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2009 Mar;58(3):367-78. doi: 10.1136/gut.2008.163162. Epub 2008 Nov 10. PMID: 19001059.
94. Fritsch Paul, Michael R. Kolber, Korownyk Christina. The College of Family Physicians of Canada, La Médecin de famille canadien, Des antidépresseurs pour le syndrome du côlon irritable, 2020
95. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jan;114(1):21-39. doi: 10.1038/s41395-018-0222-5. PMID: 30177784.
96. Pimentel M, Chatterjee S, Chow EJ, Park S, Kong Y. Neomycin improves constipation-predominant irritable bowel syndrome in a fashion that is dependent on the presence of methane gas: subanalysis of a double-blind randomized controlled study. *Dig Dis Sci*. 2006 Aug;51(8):1297-301. doi: 10.1007/s10620-006-9104-6. Epub 2006 Jul 11. PMID: 16832617.
97. Ducrotté P. La Lettre de l'Hépatogastroentérologue, Volume XVIII, N°3, Les nouvelles options thérapeutiques pharmacologiques, 2015
98. Ducrotté P. Microbiote et syndrome de l'intestin irritable, 2011

99. Chey WD, Shah ED, DuPont HL. Mechanism of action and therapeutic benefit of rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: a narrative review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020 Jan 23;13:1756284819897531. doi: 10.1177/1756284819897531. PMID: 32047534; PMCID: PMC6984424.
100. Pimentel M, Chang C, Chua KS, Mirocha J, DiBaise J, Rao S, Amichai M. Antibiotic treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2014 Jun;59(6):1278-85. doi: 10.1007/s10620-014-3157-8. Epub 2014 May 1. PMID: 24788320.
101. Low K, Hwang L, Hua J, Zhu A, Morales W, Pimentel M. A combination of rifaximin and neomycin is most effective in treating irritable bowel syndrome patients with methane on lactulose breath test. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Sep;44(8):547-50. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181c64c90. PMID: 19996983.
102. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotiques et prébiotiques, 2017
103. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995 Jun;125(6):1401-12. doi:10.1093/jn/125.6.1401. PMID: 7782892.
104. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, Kiely B, Shanahan F, Quigley EM. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jul;101(7):1581-90. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x. PMID: 16863564.
105. Fontana L, Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Muñoz-Quezada S, Gil A. Sources, isolation, characterisation and evaluation of probiotics. *Br J Nutr*. 2013;109(S2):S35-S50. doi:10.1017/S0007114512004011
106. Pot B, Grangette C. Les probiotiques : définition, sécurité et réglementation. *Pratiques en nutrition*. 2015;11(43):10-16. doi:10.1016/j.pranut.2015.06.003
107. Organisme mondiale de la santé, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture. Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes, 2001
108. Dr Mary Ellen Sanders. Association scientifique internationale pour les probiotiques et les prébiotiques (ISAPP), Probiotic Product Labels, 2017
109. Thimoleon Brigitte. SCL - Laboratoire de Rennes, Contrôle des probiotiques, 2011
110. Lallemand Solutions Santé. Usines probiotiques certifiées, Le secret de la production de probiotiques de qualité supérieur, 2021
<https://lallemand-health-solutions.com/fr/procede-de-fabrication>

111. PiLeJe. Notre vision d'une solution santé renfermant des probiotiques.
<https://www.pileje.fr/expertises/microbiotes/vision>
112. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food , Report of a Joint FAO/WHO Working Group of on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food, 2002
113. Papadimitriou, K., Zoumpopoulou, G., Foligné, B., Alexandraki, V., Kazou, M., Pot, B., & Tsakalidou, E. (2015). Discovering probiotic microorganisms: in vitro, in vivo, genetic and omics approaches. *Frontiers in microbiology*, 6, 58.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00058>
114. Ducrotté P. Colon Rectum (237-241), Syndrome de l'intestin irritable : rôle de la flore et intérêt potentiel des probiotiques, 2007
115. Huys G, Botteldoorn N, Delvigne F, et al. Microbial characterization of probiotics—Advisory report of the Working Group “8651 Probiotics” of the Belgian Superior Health Council (SHC). *Mol Nutr Food Res*. 2013;57(8):1479-1504.
doi:10.1002/mnfr.201300065
116. Zadi Amel. Pharmacocinétique des probiotiques d'origine humaine, 2010
117. Akkermans Louis M.A., Livestro D.P. L'impact de la nutrition sur la santé, Les probiotiques et le Syndrome du Côlon Irritable (SCI), 2002
118. Shin SP, Choi YM, Kim WH, Hong SP, Park JM, Kim J, Kwon O, Lee EH, Hahm KB. 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*. 2018 Mar;62(2):179-186. doi: 10.3164/jcbrn.17-73. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29610559; PMCID: PMC5874236.
119. Kim JY, Park YJ, Lee HJ, Park MY, Kwon O. Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial. *Food Sci Biotechnol*. 2017 Dec 12;27(3):853-857. doi: 10.1007/s10068-017-0296-7. PMID: 30263811; PMCID: PMC6049675.
120. Lavoisier. Côlon Rectum, La souche *Bifidobacterium infantis* 35624® permet d'optimiser prise en charge du syndrome de l'intestin irritable (202-203), 2017
121. Société Canadienne de recherche Intestinale, Les probiotiques pourraient soulager les symptômes du SII, 2020
122. Niu HL, Xiao JY. The efficacy and safety of probiotics in patients with irritable bowel syndrome : Evidence based on 35 randomized controlled trials. *International Journal of Surgery*. 2020;75:116-127. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.01.142>
123. Jean-Marc Sabaté, Pauline Jouët. Prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII), 2016

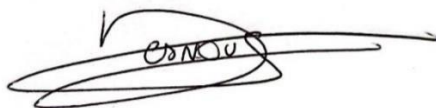
124. Dr Schär Institute. Le régime pauvre en FODMAP dans les colopathies fonctionnelles ou dans le syndrome de l'intestin irritable, 2019
125. Bonaz, B. (2014). Intérêt de l'hypnose dans la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable. *Hegel*, 4, 432-433. <https://doi.org/10.3917/heg.044.0432>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) **Desnous Chloé**

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.



Signature :

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21402177

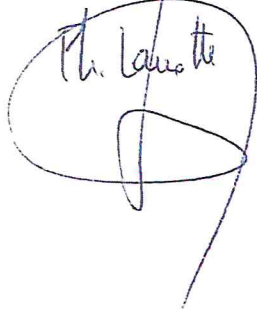
N° Thèse : 11

Nom et Prénom : DESNOUS Chloé

Sujet : Microbiote intestinal et syndrome de l'intestin irritable.

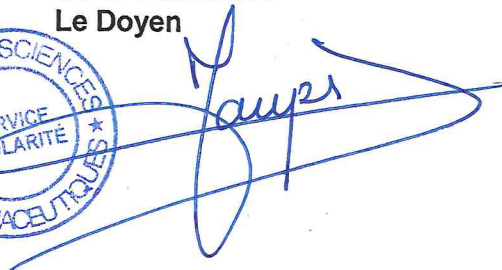
Tours, le : 20/01/2022

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :
Le Doyen





NOM, PRÉNOM de l'étudiant **Desnous Chloé**

N° 11

TITRE DE LA THÈSE

Microbiote intestinal et syndrome de l'intestin irritable.....

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est un trouble fonctionnel plurifactoriel avec une physiopathologie encore mal connue à ce jour. Diverses hypothèses sont évoquées mais aucune d'entre-elles ne suffit à être une preuve de diagnostic de cette pathologie. Parmi ces hypothèses, le microbiote intestinal aurait un impact important, mais il reste encore difficile de déterminer précisément quels en sont les liens de causalités. Cette thèse fait un point sur les différents éléments physiopathologiques, les traitements classiques et les traitements de seconde intention tels que les probiotiques, qui représentent un domaine en pleine expansion. Quel que soit le traitement, les conseils du pharmacien lors de la dispensation sont primordiaux afin de s'assurer de l'observance du traitement, en s'assurant de transmettre les règles hygiéno-diététiques adaptés aux différents sous-types de SII. De nombreuses études sont en cours afin d'approfondir les connaissances sur la physiopathologie du SII et sur les traitements qui rétabliraient l'homéostasie intestinale, afin d'obtenir des alternatives thérapeutiques adaptées.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Microbiote intestinal, dysbiose intestinale, syndrome de l'intestin irritable, probiotique

JURY

PRÉSIDENT : Pr Philippe LANOTTE - PU-PH, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Tours et CHRU de Tours

MEMBRES :

Dr FALLIK David, Médecin gastro-entérologie et hépatologie, Centre Gastro-Loire de Gien et Cosne-sur-Loire

Dr JOIRE Cécile, Docteur en Pharmacie, Pharmacie Turmeau, La Roche-Clermault et Pharmacie Berthelot, Gizeux

Dr MARSANNE Catherine, Docteur en Pharmacie, Pharmacie Spire, Saint-Benoit-sur-Loire

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Mercredi 9 Mars 2022, Faculté Pharmacie
Tours.....