

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2025 - 2026

N° 121

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

Par Marie Chirez

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17 décembre 2025 à Tours

Équilibre de l'écosystème gastro-duodénal et intérêt des probiotiques dans
la dyspepsie fonctionnelle pour le soulagement des symptômes et la
restauration d'un microbiote gastrique sain

Cas de la souche *Lactobacillus gasseri* LG21 (OLL2716)

JURY

Présidente : Mme DIMIER-POISSON Isabelle - Pharmacien - Professeur des universités -
Faculté de pharmacie de Tours

Membres : Mr BESSON Pierre - Maître de conférences - Faculté de pharmacie de Tours
Mme Contentin Lisa - Pharmacien - La Ferté-Saint-Aubin
Mme Masson Louise - Pharmacien - Tours

ANNEE : 2025 - 2026

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Amélie FOUCAULT, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

LISTE DES ENSEIGNANTS

18 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Véronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

31 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANNOY	Damien	GALENIQUE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

2 EAST

CHOTTIN	Emilie	<i>Pharmacologie</i>
SENECHAL	Olivier	<i>Pharmacologie</i>

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & Épidémiologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

2 ATER

DUSSART	Romain	CHIMIE ANALYTIQUE
PIATELLI	Emma	MICROBIOLOGIE - BACTÉRIOLOGIE

1 PRAG

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

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

THIERNEY	Mégane	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 : 17 décembre 2025

*L'étudiant
Marie CHIREZ*

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

Remerciements

Je souhaite remercier sincèrement toutes les personnes qui m'ont accompagnée tout au long de mes études de pharmacie, ainsi que dans la réalisation et la soutenance de cette thèse. Leur soutien, leur présence et leurs encouragements ont compté à chaque étape de ce parcours.

Je tiens tout particulièrement à remercier Monsieur Pierre Besson, mon directeur de thèse, d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour son accompagnement attentif, ses conseils toujours pertinents, sa disponibilité constante et la qualité de ses retours constructifs. Son exigence scientifique et ses orientations précieuses m'ont permis de mener ce travail dans la bonne direction.

Je remercie également Madame Dimier-Poisson, présidente du jury, d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

Je souhaite aussi remercier l'ensemble des pharmaciens titulaires, maîtres de stage et équipes officinales qui m'ont accueillie au cours de ces années, m'ont permis d'apprendre mon futur métier sur le terrain et avec qui j'ai partagé de nombreux moments de travail et de convivialité.

Je remercie chaleureusement ma famille, et tout spécialement mes parents, pour m'avoir toujours soutenue dans chacun de mes projets, pour leur confiance et leur présence indéfectible. Un merci tout particulier à mon frère, pour son aide précieuse dans l'analyse de mes graphiques, sans qui cette partie du travail aurait été beaucoup plus compliquée.

Je remercie également mes amies de la faculté et mes amies d'enfance, Lisa, Noémie, Charlotte, Louise, Liliana, Victorine, Julie, Mansinie et Florine, avec qui j'ai partagé des années riches en apprentissages, en rires et en souvenirs inoubliables. Merci pour cette amitié qui m'a accompagnée toutes ces années et qui continuera encore longtemps.

Un clin d'œil tout particulier à Julie, pour notre parenthèse guadeloupéenne, une expérience lumineuse qui a accompagné les derniers mois de rédaction et restera un magnifique souvenir. Je remercie aussi Lisa et Louise d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de m'accompagner une fois encore dans cette dernière étape.

Enfin, je remercie Enzo, pour son soutien constant, sa patience, sa compréhension et tout son amour.

À toutes et à tous : merci pour ces moments passés ensemble, et pour tous ceux à venir.

Équilibre de l'écosystème gastro-duodénal et intérêt des probiotiques dans la dyspepsie fonctionnelle pour le soulagement des symptômes et la restauration d'un microbiote gastrique sain

Cas de la souche *Lactobacillus gasseri* LG21 (OLL2716)

Table des matières

LISTE DES ENSEIGNANTS	2
SERMENT DE GALIEN	5
Remerciements	6
Table des matières	7
Liste des figures	12
Liste des tableaux	13
Liste des abréviations	14
Chapitre 1 : Introduction.....	15
Chapitre 2 : Le système digestif	16
1. L'estomac	17
1.1. Anatomie de l'estomac.....	17
1.1.1. Les régions de l'estomac.....	17
1.1.2. Les autres éléments anatomiques	18
1.2. Histologie de l'estomac	18
1.2.1. Les couches de l'estomac.....	18
1.2.2. Les cellules épithéliales superficielles.....	20
1.2.3. Les glandes gastriques et leurs cellules épithéliales sécrétrices	20
2. L'intestin grêle	22
2.1. Anatomie de l'intestin grêle	22
2.1.1. Les segments de l'intestin grêle.....	23
2.1.2. Les modifications structurales	23
2.2. Histologie du duodénum	24
2.2.1. Les couches duodénales	24
2.2.2. Les cellules épithéliales duodénales	25
2.2.3. Les glandes duodénales	27
Chapitre 3 : La physiologie et les étapes de la digestion	28
1. La phase céphalique	28
2. La digestion chimique.....	28

2.1.	La digestion chimique buccale.....	28
2.1.1.	Les glandes salivaires	28
2.1.2.	Les cellules glandulaires.....	29
2.1.3.	La salive.....	29
2.1.4.	Les enzymes digestives salivaires	30
2.2.	La digestion chimique gastrique	30
2.2.1.	Le suc gastrique	30
2.2.2.	L'acide gastrique et le pH de l'estomac	30
2.2.3.	La pepsine	31
2.2.4.	La lipase gastrique.....	31
2.3.	La digestion chimique intestinale	32
2.3.1.	La sécrétion pancréatique des bicarbonates et le pH intestinal.....	32
2.3.2.	Le suc pancréatique	32
2.3.3.	La bile	33
2.3.4.	Les enzymes de la bordure en brosse.....	34
3.	La digestion mécanique.....	35
3.1.	La digestion buccale.....	35
3.2.	La digestion gastrique.....	35
3.2.1.	Le stockage des aliments	35
3.2.2.	La motilité gastrique	35
3.3.	La digestion intestinale.....	36
4.	Absorption des nutriments.....	36
Chapitre 4 : La dyspepsie		38
1.	Les différents types de dyspepsies.....	38
1.	Le diagnostic de la dyspepsie	39
1.1.	Présence de critères de gravité	39
1.2.	Absence de critère de gravité.....	39
2.	La dyspepsie fonctionnelle selon la classification de Rome.....	39
2.1.	Le syndrome de détresse post-prandiale	40
2.2.	Le syndrome de douleur épigastrique.....	40
2.3.	Le chevauchement des symptômes et des pathologies	41
2.4.	Les pictogrammes.....	41
3.	La prévalence mondiale de la dyspepsie fonctionnelle	42
4.	Les facteurs de risque.....	43

5. Approche physiopathologique	44
5.1. Les troubles de la motilité	45
2.2.4. Le retard de vidange gastrique	45
2.2.5. Diminution de l'accommodation de l'estomac.....	45
2.2.6. Augmentation du reflux duodénogastrique	46
2.2.7. Les autres troubles gastro-intestinaux	46
5.2. La relation entre inflammation, dysbiose, axe intestin-cerveau et hypersensibilité viscérale.....	47
2.2.8. L'altération de l'épithélium duodéal et la perturbation de la fonction immunitaire 48	48
2.2.9. Le dysfonctionnement de l'axe intestin-cerveau.....	48
2.2.10. L'hypersensibilité viscérale	49
2.2.11. L'altération de la composition du microbiote gastro-duodéal	50
Chapitre 5 : Les stratégies thérapeutiques actuelles.....	54
1. Les traitements médicamenteux.....	54
1.1. Les thérapies pharmacologiques	54
1.1.1. Les IPP et les anti-H2.....	54
1.1.2. Les prokinétiques	55
1.1.3. Les neuromodulateurs	55
1.2. Les thérapies alternatives non pharmacologiques ou complémentaires	56
1.2.1. Phytothérapie	57
1.2.2. Les autres approches thérapeutiques	59
2. Efficacité des traitements.....	59
Chapitre 6 : Le microbiote gastrique	60
1. Les méthodes d'analyses du microbiote gastrique	60
2. Profil bactérien du microbiote gastrique sain	61
2.1. Les études	61
2.2. Les facteurs de variabilité	64
2.2.1. Les technique d'analyses	64
2.2.2. La méthode de prélèvement.....	64
2.2.3. L'infection à Helicobacter pylori	65
2.2.4. Les sujets	65
2.3. Analyse de la composition des embranchements bactériens	65
2.4. Analyse de la composition des genres bactériens.....	66

2.5.	Les <i>Lactobacillus</i> dans le microbiote sain.....	68
2.6.	Analyse des microbiotes selon la localisation anatomique dans l'estomac.....	69
2.7.	Analyse du microbiote gastrique en fonction de l'âge.....	69
2.8.	Analyse des microbiotes du tractus gastro-intestinal	69
2.9.	Analyse de la diversité inter-individuelle	70
3.	Profil bactérien du microbiote gastrique dans la dyspepsie fonctionnelle.....	71
3.1.	Les études.....	71
3.2.	Analyse de la composition des embranchements bactériens	74
3.3.	Analyse de la composition des genres bactériens.....	74
3.4.	Détail des genres et espèces typiquement intestinaux retrouvés dans le microbiote gastrique.....	77
3.5.	Les <i>Lactobacillus</i> dans la dyspepsie fonctionnelle.....	78
3.6.	Paramètres physiopathologiques pouvant être associés à la dyspepsie fonctionnelle ..	79
3.7.	Etude des biopsies lavées ou non lavées.....	79
3.8.	Analyse de la diversité inter-individuelle	80
Chapitre 7 : Les probiotiques. Cas de <i>Lactobacillus gasseri</i> , un probiotique prometteur dans la dyspepsie fonctionnelle		81
1.	<i>Lactobacillus gasseri</i>	82
2.	Propriétés des probiotiques pouvant influencer la dyspepsie fonctionnelle	82
2.1.	Immunomodulation et inflammation.....	83
2.2.	Protection contre les agents pathogènes du tractus gastro-duodéal.....	84
2.3.	Renforcement de la fonction de la barrière muqueuse	84
2.4.	Autres propriétés des probiotiques pouvant influencer la dyspepsie fonctionnelle	86
3.	Caractéristiques de sélection de la souche de <i>Lactobacillus gasseri</i>	87
4.	Profil bactérien du microbiote gastrique dans la dyspepsie fonctionnelle après un traitement par <i>Lactobacillus gasseri</i> LG21 (OLL2716).....	88
4.1.	Les études.....	88
4.2.	Analyse de la composition des embranchements bactériens.....	91
4.3.	Analyse de la composition des genres bactériens.....	91
4.4.	Détails des genre et espèces typiquement intestinaux retrouvés dans le microbiote gastrique.....	93
4.5.	Les <i>Lactobacillus</i> après la supplémentation	93
4.6.	Paramètres physiopathologiques pouvant être associés à la dyspepsie fonctionnelle ..	93
5.	Efficacité de la souche LG21 sur l'évolution des symptômes de la dyspepsie fonctionnelle ...	94
5.1.	Evaluation des symptômes dyspeptiques par le score FSSG.....	94

5.2.	Evaluation globale des symptômes gastriques.....	95
5.3.	Evaluation individuelle des symptômes	96
5.4.	Les résultats cliniques de l'évaluation des symptômes dyspeptiques après supplémentation par <i>Lactobacillus gasseri</i> LG21	96
6.	Interprétation du profil bactérien gastrique et des résultats cliniques des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle après une supplémentation par <i>Lactobacillus gasseri</i> LG21	99
7.	Supplémentation par <i>Lactobacillus gasseri</i> LG21 sous la forme de yaourt	100
8.	Association de <i>Lactobacillus gasseri</i> LG21	100
9.	Evaluation critique et orientations futures	101
Chapitre 8 :	L'accompagnement diététique dans la dyspepsie fonctionnelle.....	102
1.	Influence de l'alimentation sur les symptômes et le microbiote gastrique.....	102
2.	Stratégie générale de prévention.....	105
3.	Stratégie adaptée	106
3.1.	En fonction des profils symptomatiques	106
3.1.1.	La dyspepsie fonctionnelle de type PDS	106
3.1.2.	La dyspepsie fonctionnelle de type EPS.....	106
3.1.3.	Le chevauchement de la dyspepsie fonctionnelle et du syndrome du côlon irritable 106	
3.2.	En fonction des nutriments	107
3.2.1.	Les lipides.....	107
3.2.2.	Les protéines	108
3.2.3.	Les glucides	109
3.3.	Les recommandations selon GRADE.....	112
4.	Lien entre l'apport alimentaire et le microbiote.....	112
Chapitre 9 :	Conclusion	114
Annexe 1 :	Autorisation de reproduction.....	116
Annexe 2 :	Organigramme du diagnostic de la dyspepsie fonctionnelle selon Rome IV	120
Annexe 3 :	Organigramme de l'accompagnement diététique dans la dyspepsie fonctionnelle	121
Références bibliographiques		122
SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN.....	Erreur ! Signet non défini.	
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT		139

Liste des figures

Figure 1. Représentation anatomique de l'appareil digestif.....	16
Figure 2. Représentation des régions de l'estomac.....	17
Figure 3. Représentation des couches de l'estomac et des cellules glandulaires	19
Figure 4. Schéma de la sécrétion d'acide chlorhydrique par la cellule pariétale	21
Figure 5. Représentation des segments de l'intestin grêle.....	22
Figure 6. Représentation des plis et villosités de la muqueuse intestinale ainsi que des microvillosités à l'apex des entérocytes.	23
Figure 7. Schéma des couches de la paroi duodénale	24
Figure 8. Représentation schématique des cellules de l'épithélium duodénal	25
Figure 9. Représentation des glandes salivaires	29
Figure 10. Pictogrammes représentant les différents symptômes de la dyspepsie fonctionnelle	42
Figure 11. Représentation schématique de mécanismes pouvant être impliqués dans la physiopathologie de la dyspepsie fonctionnelle.....	44
Figure 12. Relation entre l'altération de la barrière muqueuse, l'activation immunitaire, la dysbiose et le système nerveux central interagissant avec l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénale (HPA axis)	47
Figure 13. Répartition moyenne des principaux genres bactériens dans l'estomac humain sain parmi 5 études	68
Figure 14. Répartition moyenne des principaux genres bactériens dans l'estomac humain de patients atteints de dyspepsie fonctionnelle parmi 5 études	76
Figure 15. Organigramme des stratégies diététiques pour la prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle	104
Figure 16. La pyramide alimentaire standardisée du régime méditerranéen	105

Liste des tableaux

Tableau 1. Principales études caractérisant le microbiote gastrique sain.....	62
Tableau 2. Genres bactériens les plus observés dans l'estomac humain sain - synthèse des études n°1 à 5.....	67
Tableau 3. Principales études caractérisant le microbiote gastrique chez des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle	72
Tableau 4. Genres bactériens les plus observés dans l'estomac humain de patients atteints de dyspepsie fonctionnelle - synthèse des études n°1 à 5	75
Tableau 5. Principales études caractérisant les modifications du microbiote gastrique ou l'évolution des symptômes chez des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle après un traitement par <i>Lactobacillus gasseri</i> LG21	89
Tableau 6. Comparaison des proportions des principaux embranchements du microbiote gastrique entre sujets sains et patients atteints de dyspepsie fonctionnelle avant et après administration de <i>Lactobacillus gasseri</i> LG21	91
Tableau 7. Comparaison des proportions des principaux genres du microbiote gastrique entre sujets sains et patients atteints de dyspepsie fonctionnelle avant et après administration de <i>Lactobacillus gasseri</i> LG21	92
Tableau 8. Scores FSSG (EPS et PDS) avant et après supplémentation par <i>Lactobacillus gasseri</i> LG21.....	96
Tableau 9. Evaluation globale des symptômes gastriques après 12 semaines de supplémentation par <i>Lactobacillus gasseri</i> LG21 ou placebo	97
Tableau 10. Evolution des symptômes dyspeptiques après 4, 8 et 12 semaines de supplémentation par <i>Lactobacillus gasseri</i> LG21 ou placebo	97
Tableau 11. Taux d'élimination des symptômes dyspeptiques (les 4 principaux, PDS et EPS) après 12 semaines de supplémentation par <i>Lactobacillus gasseri</i> LG21 ou placebo	98
Tableau 12. Principales céréales et leurs protéines.....	108
Tableau 13. Les 4 grandes catégories de FODMAP : principaux glucides et aliments (riches et pauvres).....	110

Liste des abréviations

BPA : Bonnes pratiques agricoles
BPF : Bonnes pratiques de fabrication
BSH : Bile salt hydrolase (Hydrolase de sels biliaires)
DGCCRF : Direction générale de la concurrence de la consommation et de la répression des fraudes
EPS : Epigastric pain syndrome (Syndrome de douleur épigastrique)
EU : Endotoxin units (Unités d'endotoxines)
FAO : Food and agriculture organisation of the United Nations (Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture)
FD : Functional dyspepsia (Dyspepsie fonctionnelle)
FODMAP : Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (Oligo-, di-, monosaccharides et polyols fermentescibles)
FOS : Fructo-oligosaccharide
FSSG : Frequency scale for the symptoms of GERD (Echelle de fréquence des symptômes du RGO)
GERD : Gastroesophageal reflux disease (RGO : Reflux gastro-œsophagien)
GI : Gastro-intestinal
GOS : Galacto-oligosaccharide
GRADE : Grading of recommendations, assessment, development and evaluation (Gradation des recommandations, appréciation, développement et évaluation de la preuve)
IBS : Irritable bowel syndrome (Syndrome du côlon irritable)
ISAPP : International scientific association for probiotics and prebiotics (Association scientifique internationale pour les probiotiques et les prébiotiques)
HPA : Hypothalamic-pituitary-adrenal axis (Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien)
MALT : Mucosa-associated lymphoid tissue (Tissu lymphoïde associé aux muqueuses)
OMS : Organisation mondiale de la santé
OTU : Operational taxonomic unit (unité taxonomique opérationnelle)
PDS : Postprandial distress syndrome (Syndrome de détresse post-prandiale)
PGI, PGII : Pepsinogène I, Pepsinogène II
PPI : Proton-pump inhibitor (IPP : inhibiteur de pompe à proton)
PTL : Pancreatic triglyceride lipase (Lipase pancréatique (des triglycérides))
SAT : Stool antigen test (Test antigénique fécal)
SIBO : Small intestinal bacterial overgrowth (Prolifération bactérienne de l'intestin grêle)
T-RFLP : Terminal-restriction fragment length polymorphism (Polymorphisme de longueur des fragments de restriction terminaux)
UBT : Urea breath test (Test respiratoire à l'urée)
UFC : Unités formant des colonies

Chapitre 1 : Introduction

Les troubles digestifs fonctionnels constituent un enjeu majeur de santé publique, tant dans leur compréhension physiopathologique que dans leur diagnostic et leur prise en charge. C'est l'un des groupes d'affections digestives les plus fréquents, touchant plus de **40%** de la population mondiale selon une étude épidémiologique (1,2). Les maladies fonctionnelles digestives sont caractérisées par des symptômes digestifs chroniques en l'absence d'altération organique, d'infection ou de trouble métabolique. Le système de classification des critères de Rome permet d'identifier et de regrouper ces pathologies fonctionnelles selon le segment du tube digestif suspecté et le symptôme prédominant. Grâce à cette approche, on peut distinguer les maladies œsophagiennes, gastroduodénales, intestinales, gastro-intestinales, anorectales, ainsi que celles liées à la vésicule biliaire et au sphincter d'Oddi (1).

Une part importante de ces troubles concerne la région gastro-duodénale, notamment la **dyspepsie fonctionnelle**, qui figure parmi les maladies digestives chroniques les plus fréquentes. C'est une pathologie complexe en raison de l'hétérogénéité des symptômes, variant d'un patient à l'autre et pouvant se chevaucher avec d'autres affections, notamment le syndrome du côlon irritable. Les patients atteints de dyspepsie fonctionnelle voient une diminution de leur qualité de vie considérable et une détresse émotionnelle importante en raison de la persistance de leurs symptômes, du manque de reconnaissance de leur maladie, de l'absence de diagnostic et d'une réponse insuffisante aux traitements symptomatiques actuellement disponibles (2,3).

Bien que la physiopathologie de la dyspepsie fonctionnelle reste encore mal élucidée, la **dysbiose gastrique** semble désormais reconnue comme un élément potentiel de sa pathogenèse. Face aux limites des traitements conventionnels, l'exploration d'approches alternatives ou complémentaires, telles que l'utilisation de **probiotiques**, pourrait être intéressante, en particulier l'utilisation de probiotiques spécifiquement adaptés au milieu gastrique, offrant ainsi une nouvelle perspective thérapeutique (4,5). Les probiotiques sont définis de façon générale comme des micro-organismes vivants conférant un bénéfice pour la santé de l'hôte et seront développés au chapitre 7 (6). Le rôle du microbiote gastrique dans la physiologie humaine et les physiopathologies a longtemps été ignoré à cause de la charge bactérienne dans l'estomac, considérée comme trop faible pour exercer une influence significative. Cependant, les études récentes ont mis en évidence une véritable diversité microbienne dans l'estomac, suggérant un rôle clé dans la régulation de la physiologie gastrique, dans ses interactions avec le microbiote intestinal, ainsi que dans le développement de certaines pathologies, telles que la dyspepsie fonctionnelle (4,5).

Cette thèse se propose d'explorer le microbiote gastrique dans la santé et la dyspepsie fonctionnelle, ainsi que d'évaluer dans quelle mesure les compléments alimentaires à base de probiotiques, et plus spécifiquement la souche ***Lactobacillus gasseri* LG21**, peuvent constituer une option thérapeutique efficace dans la prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle. À travers l'analyse des différentes études disponibles, elle visera à évaluer la corrélation entre son administration, le rétablissement du microbiote gastrique ainsi que l'amélioration des symptômes de la dyspepsie fonctionnelle.

Chapitre 2 : Le système digestif

L'appareil digestif, comme représenté dans la figure 1, permet l'ingestion de la nourriture, sa digestion en nutriments, l'absorption de ces nutriments par les entérocytes pour être libérés dans le sang et l'élimination des parties indigestes dans les selles.

Le tube digestif ou tractus gastro-intestinal, qui s'étend de la bouche à l'anus, comprend :

- Bouche
- Œsophage
- Estomac
- Intestin grêle : duodénum → jéjunum → iléon
- Gros intestin : côlon et rectum
- Anus

L'appareil digestif comprend également des organes annexes situés hors du tube digestif :

- Glandes salivaires
- Foie
- Vésicule biliaire
- Pancréas

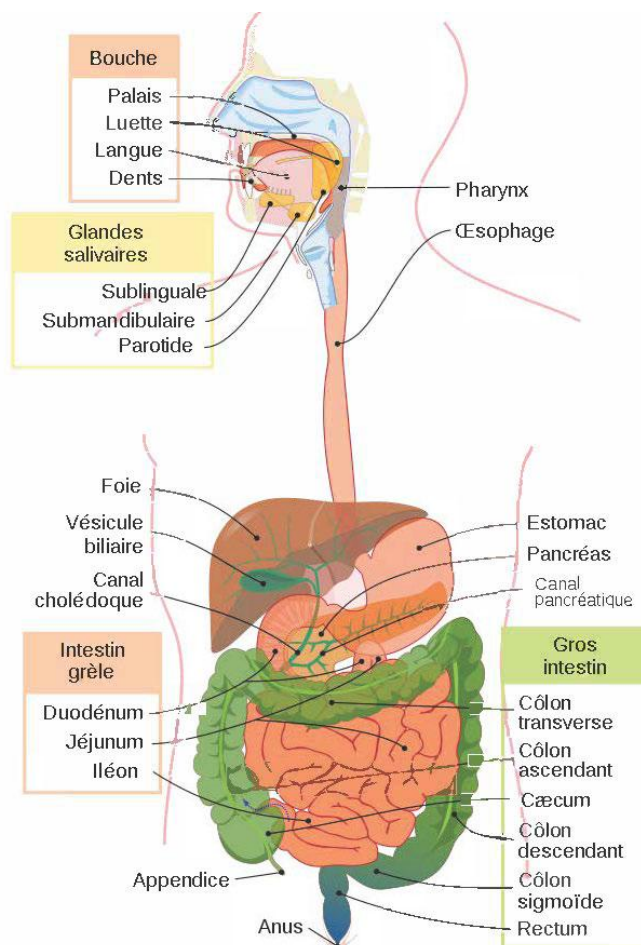


Figure 1. Représentation anatomique de l'appareil digestif

On distingue dans le tube digestif : la bouche, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le gros intestin, l'anus ainsi que les organes annexes avec les glandes salivaires, le foie, la vésicule biliaire et le pancréas (7).

1. L'estomac

1.1. Anatomie de l'estomac

L'estomac fait suite à l'œsophage et s'étend jusqu'au duodénum. Il est situé sous le diaphragme dans la partie supérieure de l'abdomen, appelée région épigastrique. C'est un grand organe musculaire creux en forme de haricot, représenté dans la figure 2.

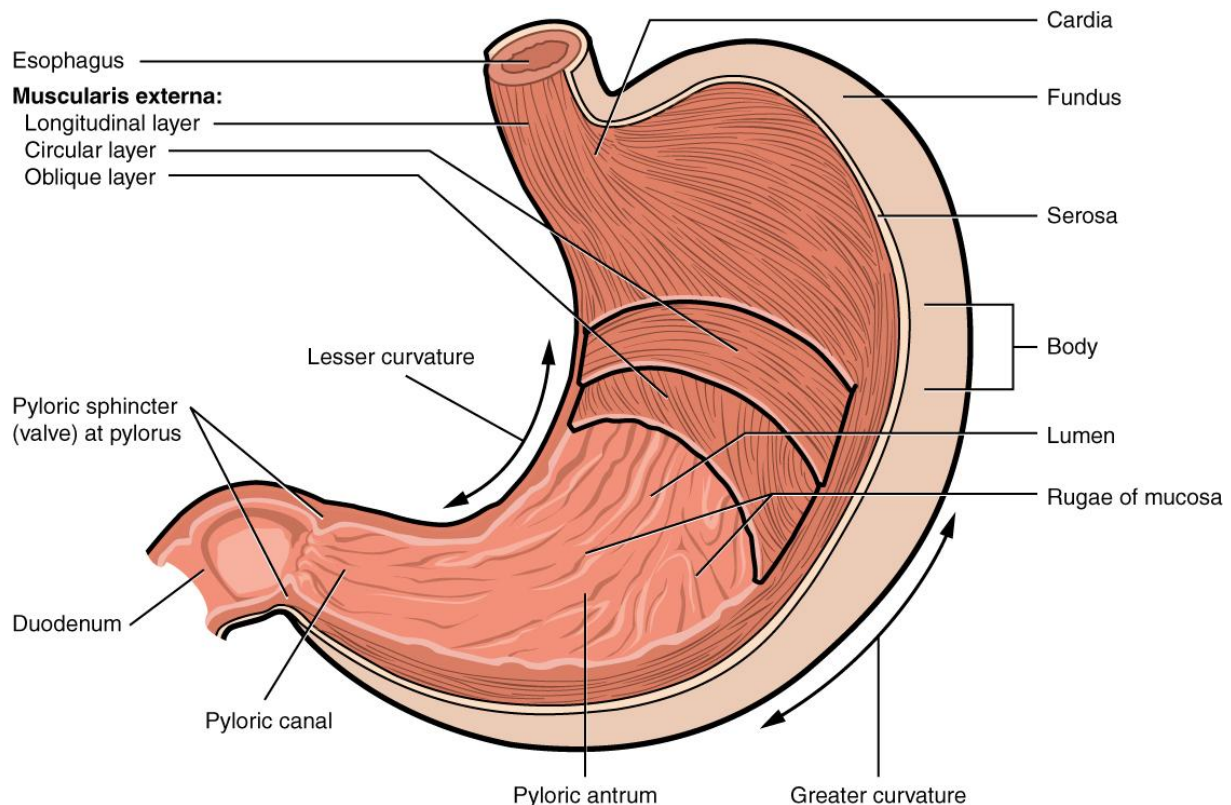


Figure 2. Représentation des régions de l'estomac

L'estomac comporte 4 régions principales : le cardia (région initiale), le fundus (région supérieure), le corps (région principale) et la partie pylorique (l'antré pylorique, le canal pylorique puis le sphincter pylorique qui contrôle le passage du contenu gastrique vers le duodénum) (8).

1.1.1. Les régions de l'estomac

Les 4 régions principales de l'estomac sont (8,9) :

- **Le cardia** (région initiale de l'estomac) : petite partie reliée à l'œsophage qui renferme le **sphincter œsophagien inférieur** ou sphincter cardia. Ce sphincter est un anneau musculaire qui entoure l'orifice du cardia, il s'ouvre pour laisser passer la nourriture dans l'estomac et se referme pour empêcher le contenu gastrique de remonter dans l'œsophage.
- **Le fundus** (région supérieure de l'estomac) : partie arrondie supérieure située à gauche du cardia, c'est une région de stockage temporaire des aliments.
- **Le corps** (région principale de l'estomac) : grande partie centrale sous le fundus, c'est la partie la plus importante de l'estomac.

- **La partie pylorique** (région inférieure de l'estomac), qui comprend :
 - **L'antre pylorique** : extrémité la plus large, reliée au corps de l'estomac. L'antre conserve les aliments digérés jusqu'à ce qu'ils puissent passer dans l'intestin grêle.
 - **Le canal pylorique** : extrémité la plus étroite, reliée au duodénum et fermée par le sphincter pylorique.
 - **Le sphincter pylorique** : anneau musculaire qui agit comme une valve pour réguler la vidange du contenu de l'estomac vers le duodénum par petits bolus et empêche la remontée du contenu du duodénum dans l'estomac.

1.1.2. Les autres éléments anatomiques

Les courbures (9,10) :

- **La grande courbure** : est la partie latérale convexe de l'estomac, elle est reliée au diaphragme par le ligament gastrophrénique, à la rate par le ligament gastrosplénique et au côlon par le grand omentum (mésentère).
- **La petite courbure** : est la partie médiale concave de l'estomac, elle est reliée au foie par le petit omentum (mésentère).

Les incisures (11) :

- **L'incisure cardiale** ou **l'angle de His** : c'est l'angle supérieur de l'estomac, il est formé par la pénétration de l'œsophage dans l'estomac.
- **L'incisure angulaire** : c'est l'angle inférieur de l'estomac qui résulte d'une inflexion dans la petite courbure.

Les plis gastriques sont des plis longitudinaux qui apparaissent sur la muqueuse et la sous-muqueuse de l'estomac lorsqu'il est vide et s'aplanissent progressivement à mesure qu'il se remplit de nourriture. À vide, l'estomac a un volume d'environ 50 mm et peut contenir jusqu'à 4 L de nourriture lorsqu'il est plein (9).

1.2. Histologie de l'estomac

1.2.1. Les couches de l'estomac

La paroi de l'estomac est constituée de 4 couches distinctes (figure 3), similaires dans le reste du tube digestif. Cependant, des modifications spécifiques sont présentes au niveau de la muqueuse et de la musculeuse de l'estomac pour lui permettre d'assurer ses fonctions (8).

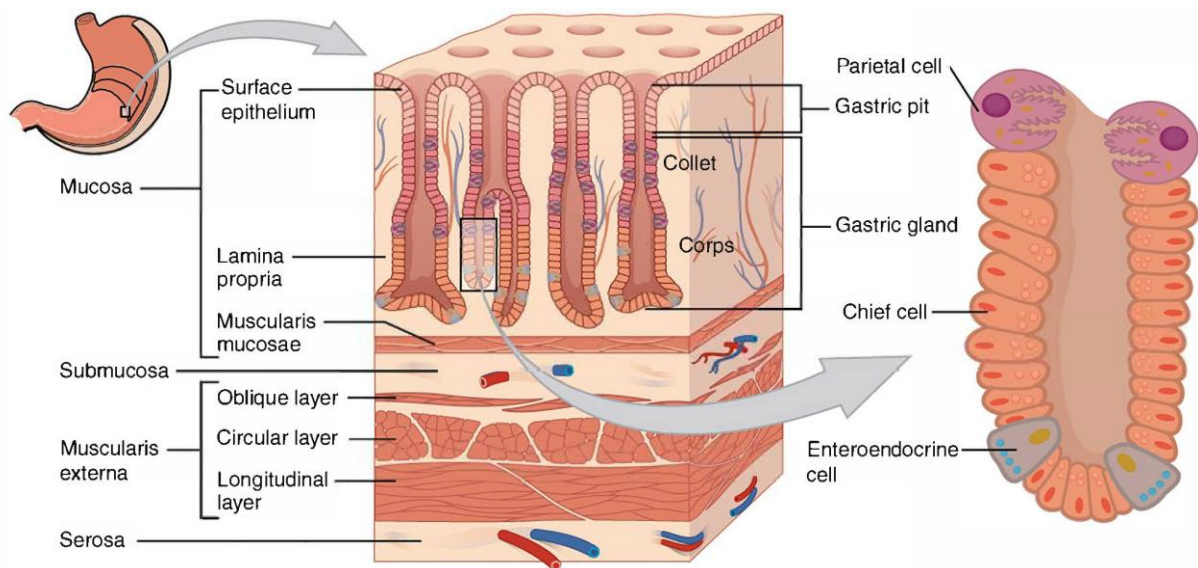


Figure 3. Représentation des couches de l'estomac et des cellules glandulaires

On distingue 4 couches : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculeuse et la séreuse. Dans l'épithélium, les cryptes gastriques (gastric pit) mènent aux glandes gastriques qui sécrètent le suc gastrique. Les glandes gastriques sont composées de différentes cellules dont les cellules pariétales, principales (chief cell) et entéroendocrines les plus profondes (8).

Les couches se succèdent de la lumière de l'estomac vers l'extérieur :

- **La muqueuse** : couche superficielle qui forme le revêtement interne de l'estomac ; elle est composée de 3 couches.
 - La surface de la muqueuse est un épithélium simple prismatique, aussi appelé simple cylindrique. Cet épithélium est parsemé de millions d'invaginations appelées fosses ou **cryptes gastriques** au fond desquelles se trouvent les **glandes gastriques** (9).
 - Le chorion ou *lamina propria* est un tissu conjonctif lâche entourant les glandes gastriques (12,13).
 - La lame musculaire de la muqueuse ou *muscularis mucosae* est une fine couche de muscle lisse (12,13).
- **La sous-muqueuse** : tissu conjonctif intermédiaire entre la muqueuse et la musculeuse, dans lequel se trouve de nombreuses fibres de collagène et de fibres élastiques. Elle est fortement vascularisée et comprend également des cellules nerveuses (12).
- **La musculeuse** : muscle principal de l'estomac possédant trois couches de fibres musculaires lisses (9,13) ;
 - Une couche oblique interne, c'est une tunique spécifique de l'estomac qui n'est pas retrouvée dans les autres parties du tube digestif.
 - Une couche circulaire moyenne.
 - Une couche longitudinale externe.

Les fibres musculaires circulaires et longitudinales permettent de remuer, brasser et déplacer la nourriture le long de l'estomac. Les fibres musculaires obliques qui s'ajoutent permettent de broyer la nourriture en petits fragments et de la repousser dans l'intestin grêle à travers le sphincter pylorique (9).

- **La séreuse ou péritoine viscéral** : couche externe de protection de la paroi constituée d'un épithélium pavimenteux simple, appelé mésothélium et d'un tissu conjonctif lâche sous-mésothélial (13).

1.2.2. Les cellules épithéliales superficielles

L'épithélium de surface et les parois des cryptes gastriques sont composées de cellules exocrines appelées cellules muqueuses superficielles (8,12) :

- **Les cellules muqueuses superficielles** sécrètent des mucines qui sont des glycoprotéines de haut poids moléculaires. Les mucines se combinent avec l'eau à la surface des cellules pour former un gel protecteur épais appelé **mucus**, composé de 5% de mucines et 95% d'eau. De nombreuses mitochondries dans ces cellules produisent des ions bicarbonate (HCO_3^-), qui augmente le pH du mucus et neutralisent le micro-environnement adjacent.

Le mucus recouvre la muqueuse de l'estomac, en formant une couche protectrice d'environ 100 μm d'épaisseur. Insoluble dans le liquide gastrique, il agit comme une **barrière protectrice**. Cette couche empêche le contact de la muqueuse gastrique avec l'acide chlorhydrique qui pourrait participer à son érosion ou avec les protéases qui pourraient participer à sa propre digestion (9).

1.2.3. Les glandes gastriques et leurs cellules épithéliales sécrétrices

Selon la région de l'estomac, les glandes gastriques sont composées de proportions différentes de cellules (8,9) :

- **Les glandes du cardia** sont majoritairement composées de cellules productrices de mucus.
- **Les glandes du fundus et du corps** sont composées de nombreuses cellules sécrétrices comme les cellules pariétales, les cellules principales, les cellules à mucus et les cellules entéro-endocrines. Ces glandes sont plus nombreuses et volumineuses et elles sont responsables de la majorité des sécrétions gastriques.
- **Les glandes de la partie pylorique**, en particulier dans l'antrum pylorique, sont principalement composées de cellules à mucus ainsi que de cellules entéro-endocrines à gastrine.

Parmi les cellules sécrétrices des glandes gastriques, on retrouve des cellules à sécrétions exocrines, comme les cellules principales, pariétales et à mucus, et des cellules à sécrétions endocrines, comme les cellules entéro-endocrines (9) :

- **Les cellules principales** aussi appelées **cellules à pepsine** prédominent dans la partie inférieure du corps des glandes gastriques. Elles sécrètent 2 enzymes :

- Le pepsinogène : forme inactive et précurseur de la pepsine, la principale enzyme de la digestion des protéines.
- La lipase gastrique : une enzyme de la digestion des triglycérides.
- **Les cellules pariétales** aussi appelées **cellules oxyntiques** ou **cellules bordantes**, prédominent dans la partie supérieure du corps des glandes gastriques. Elles sécrètent simultanément :
 - Le facteur intrinsèque : une glycoprotéine sécrétée au moment de la digestion, qui facilite l'absorption de la vitamine B12 dans la partie supérieure de l'intestin grêle.
 - L'acide chlorhydrique (HCl) : responsable du pH très acide de l'estomac, essentiel à l'activité de certaines enzymes, détaillées plus bas.

Les ions hydrogène H^+ et chlorure Cl^- de l'acide chlorhydrique sont sécrétés dans les cryptes puis arrivent dans la lumière de l'estomac (figure 4). Les ions H^+ sont sécrétés grâce à des pompes H^+/K^+ ATPase dans les cellules pariétales fundiques. Ces pompes réalisent un transport actif, donc nécessitant de l'énergie pour transporter les molécules dans le sens contraire du gradient de concentration. Les ions Cl^- viennent du sang par une pompe Cl^-/HCO_3^- et sont sécrétés grâce à des canaux ioniques perméables au chlore (10).

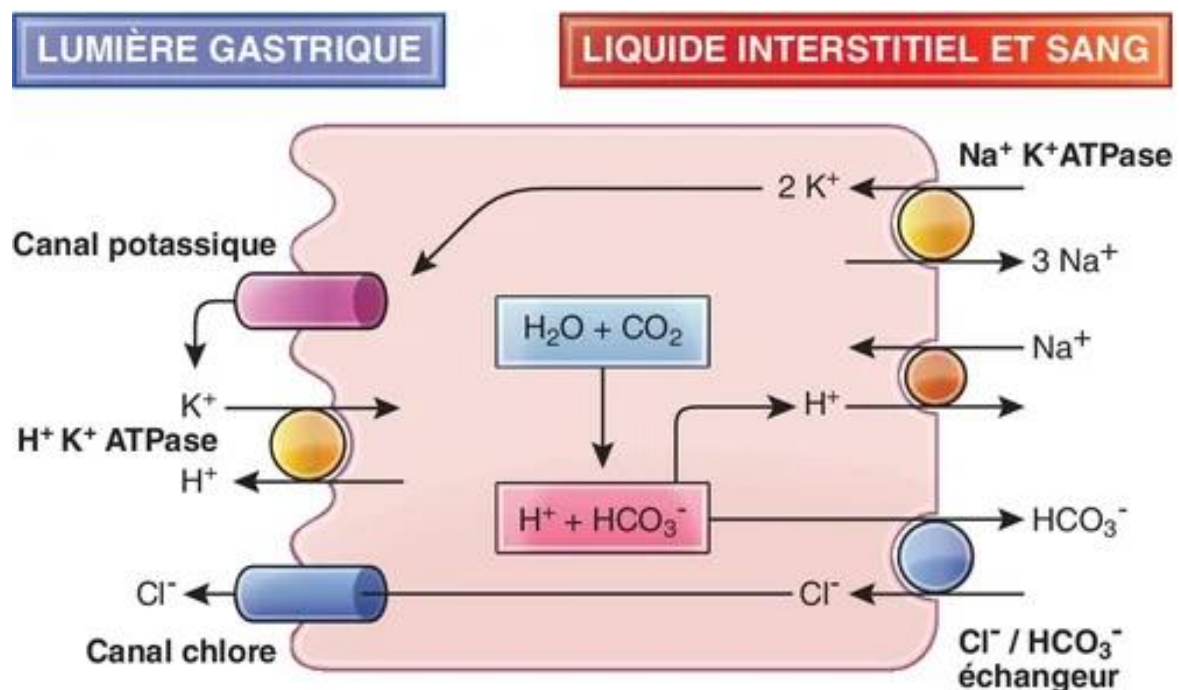


Figure 4. Schéma de la sécrétion d'acide chlorhydrique par la cellule pariétale

Sécrétion par les cellules pariétales des ions H^+ par des pompes H^+/K^+ ATPase et des ions Cl^- par des canaux ioniques, formant l'acide chlorhydrique (HCl) dans la lumière de l'estomac (10). Autorisation de reproduction de la figure par Permissions France, annexe n°1.

- **Les cellules à mucus** prédominent dans le « collet » des glandes gastriques. Elles produisent une fine couche de mucus acide et soluble dans l'eau, différent du mucus sécrété par les cellules muqueuses superficielles. La fonction précise de ce mucus reste encore inconnue.

- **Les cellules entéro-endocrines** prédominent dans la partie inférieure du corps des glandes gastriques. Elles libèrent diverses hormones directement dans le liquide interstitiel de la lamina propria. La principale hormone sécrétée est la **gastrine**, donnant leur nom aux **cellules G** ou **cellules à gastrine**. On retrouve d'autres cellules entéro-endocrines synthétisant de l'histamine, de la sérotonine ou de la somatostatine.

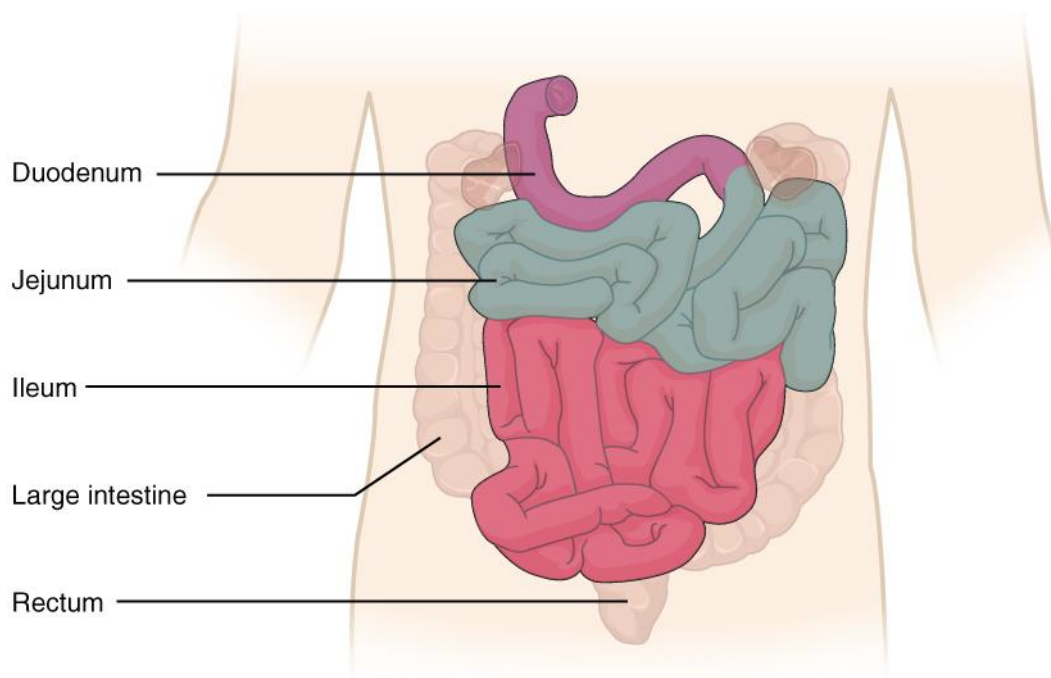
La sécrétion de gastrine est stimulée par la présence de protéines partiellement digérées dans l'estomac comme les peptides et les acides aminés. Son rôle principal est la stimulation de la production d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales. Elle va également favoriser la vidange gastrique, la contraction des muscles lisses intestinaux, les mouvements de masse du gros intestin et le relâchement de la valve iléocœcale (8,9).

Les glandes gastriques libèrent leurs sécrétions dans les cryptes puis dans la lumière de l'estomac, formant un liquide acide appelé **suc gastrique**.

2. L'intestin grêle

2.1. Anatomie de l'intestin grêle

L'intestin grêle, également appelé petit intestin, est situé au centre de l'abdomen (figure 5). Cet organe creux, en forme de tube, mesure environ 6 à 7 m de long déplié, ce qui en fait la plus longue partie de l'appareil digestif. C'est l'organe principal dans la digestion des aliments et dans l'absorption des nutriments (9,14).



*Figure 5. Représentation des segments de l'intestin grêle
On délimite 3 segments successifs dans l'intestin grêle : le duodénum, le jéjunum et l'iléon (14).*

2.1.1. Les segments de l'intestin grêle

Les 3 segments de l'intestin grêle sont (9) :

- **Le duodénum** : première partie de l'intestin grêle, faisant suite à l'estomac, juste après le sphincter pylorique. C'est le segment le plus court de l'intestin, il mesure environ 25 cm de long.
- **Le jéjunum** : partie centrale entre le duodénum et l'iléon, mesure environ 2,5 m de long.
- **L'iléum** ou **iléon** : dernière et plus longue partie de l'intestin grêle, il débouche ensuite sur le gros intestin par la valve iléo-caecale. Il mesure environ 3,6 m de long.

2.1.2. Les modifications structurales

La muqueuse de l'intestin grêle présente de nombreux plis circulaires ainsi que des villosités intestinales et les entérocytes possèdent des microvillosités (figure 6). Ces modifications structurales permettent à l'intestin, en plus de sa longueur, une absorption optimale des nutriments, grâce à l'augmentation de la surface d'exposition aux entérocytes (14).

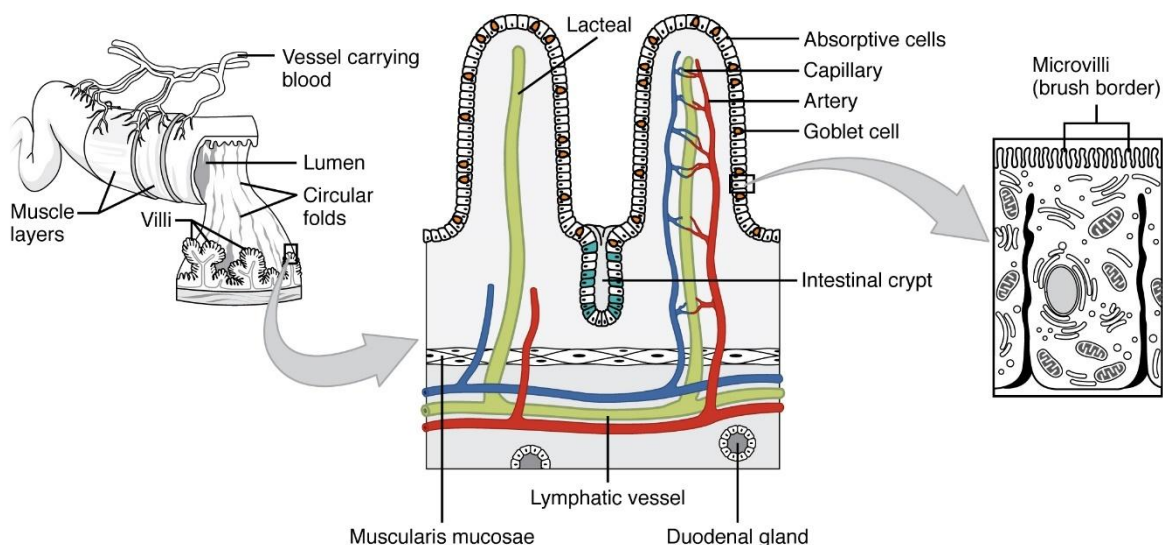


Figure 6. Représentation des plis et villosités de la muqueuse intestinale ainsi que des microvillosités à l'apex des entérocytes.

On observe premièrement les plis circulaires puis un agrandissement montre les villosités et enfin un dernier agrandissement montre un entérocyte avec les microvillosités apicales (14).

Les modifications structurales sont (9,14) :

- **Les plis circulaires** ou **valvules conniventes** : ces replis de la muqueuse et de la sous-muqueuse intestinale sont particulièrement proéminents dans le jéjunum où ils peuvent atteindre environ 1 cm de hauteur. Les plis circulaires ralentissent le passage du chyme dans l'intestin, optimisant ainsi les conditions de digestion et d'absorption des nutriments.

- **Les villosités intestinales** : ces structures en forme de « doigt de gant » sont des projections de la muqueuse dans la lumière intestinale. Elles sont plus longues dans le duodénum, atteignant plus d'1 mm et deviennent progressivement plus courtes, jusqu'à l'iléon où elles mesurent environ 0,5 mm.
- **Les microvillosités** : ces minuscules prolongements de la membrane plasmique au niveau apicale des entérocytes, donnent un aspect de « **bordure en brosse** » à la muqueuse. Elles mesurent environ 1 μm donc elles sont beaucoup plus petites que les villosités mais extrêmement denses (jusqu'à 3000 par cellule). Elles sont recouvertes d'un glycocalyx retenant les enzymes libérées par les entérocytes, appelées **enzymes de la bordure en brosse**.

2.2. Histologie du duodénum

2.2.1. Les couches duodénales

Dans la paroi du duodénum, on retrouve les 4 mêmes couches que dans l'estomac, soit la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculieuse et la séreuse ou péritoine (figure 7) (15).

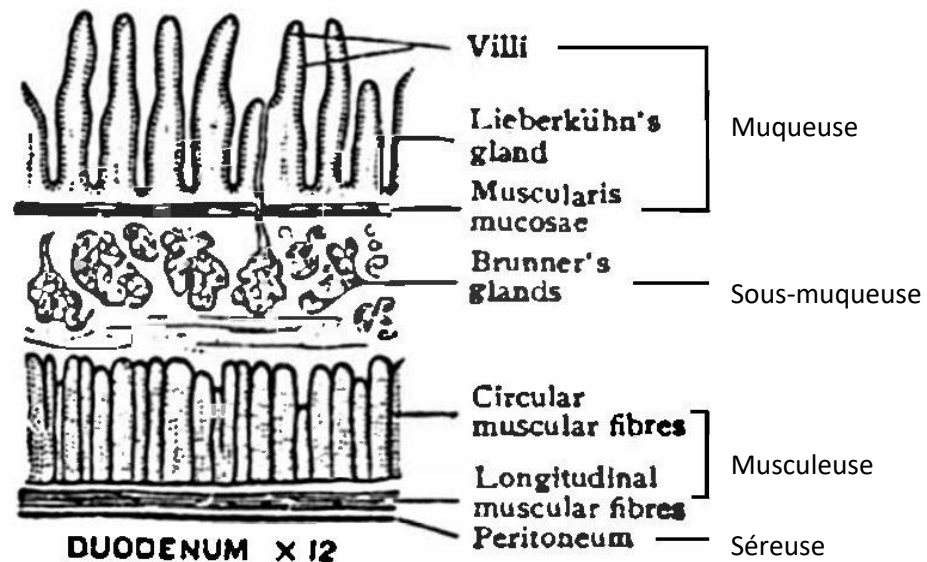


Figure 7. Schéma des couches de la paroi duodénale

On distingue 4 couches avec la muqueuse (comprenant les villosités (villi), les glandes de Lieberkühn et la musculaire muqueuse ou *muscularis mucosae*), la sous-muqueuse (comprenant les glandes de Brunner), la musculieuse (comprenant les fibres musculaires circulaires et longitudinales) et la séreuse (péritoine) (15).

Les couches duodénales sont (12) :

- **La muqueuse** : couche superficielle qui forme le revêtement interne du duodénum ; elle est composée de 3 couches :
 - Un épithélium simple prismatique qui recouvre les villosités et les parois des invaginations appelées **glandes (ou cryptes) de Lieberkühn**.
 - Le chorion ou la *lamina propria*, est une couche de tissu conjonctif lâche qui est situé sous les cellules épithéliales des villosités et des cryptes.
 - La lame musculaire de la muqueuse ou *muscularis mucosae* est une fine couche de muscle lisse.

- **La sous-muqueuse** : tissu conjonctif intermédiaire entre la muqueuse et la musculieuse, elle comprend des vaisseaux lymphatiques et sanguins, des nerfs ainsi que les **glandes de Brunner**.

Les glandes de Lieberkühn et les glandes de Brunner sont décrites plus bas.

- **La musculieuse** : bande de muscle lisse composée d'une couche interne de fibres musculaires circulaires (font un faisceau dans le sens de la section circulaire du tube) et d'une couche externe de fibres musculaires longitudinales (allongées dans la longueur du tube digestif). Ces fibres musculaires sont responsables de la segmentation des aliments et du péristaltisme tout au long de l'intestin grêle.
- **La séreuse ou péritoine viscéral** : couche externe de protection de la paroi constituée d'un mésothélium et d'un tissu conjonctif lâche sous-mésothélial. Elle est remplacée par une adventice sur les régions duodénales rétropéritonéales qui représentent la majorité du duodénum.

2.2.2. Les cellules épithéliales duodénales

L'épithélium des villosités (figure 8) est principalement composé d'entérocytes mais également de cellules caliciformes (dites en anglais les cellules en gobelet) et de cellules entéro-endocrines en moindre quantité (16). L'épithélium glandulaire de Lieberkühn est composé des même cellules (entérocytes, cellules caliciformes, cellules entéro-endocrines) mais aussi de cellules souches et de cellules de Paneth (9).

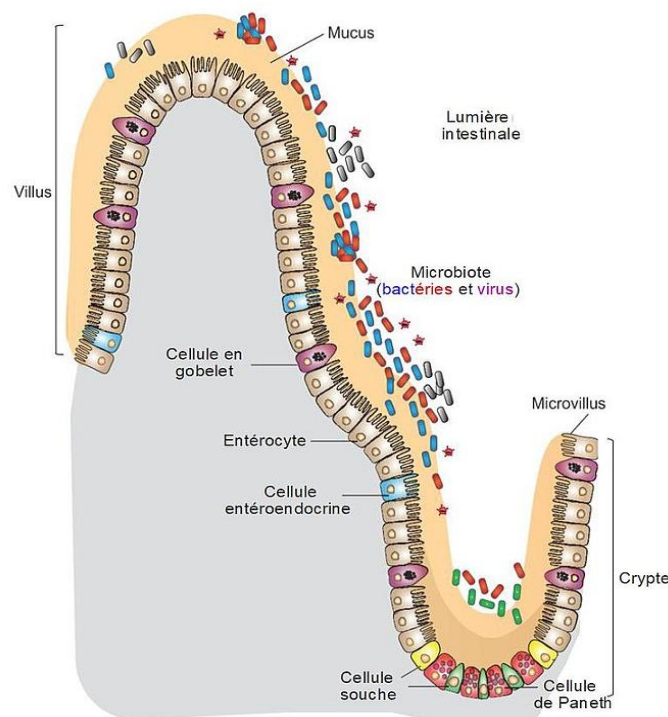


Figure 8. Représentation schématique des cellules de l'épithélium duodéal
 Muqueuse duodénale avec une crypte de Lieberkühn et une villosité (villus). L'épithélium est constitué, des cryptes aux villosités, de cellules souches indifférenciées (en vert, vers la base des cryptes) puis en division (en jaune), de cellules de Paneth, d'entérocytes et leurs microvillosités (microvilli), de cellules caliciformes (dites en anglais cellules en gobelet) et de cellules entéro-endocrines. Cette image est un schéma qui ne montre pas les structures à la bonne échelle ; les microvillosités étant beaucoup plus petites à l'échelle d'un entérocyte (16).

On retrouve 5 types de cellules dans l'épithélium duodénal (9,14) :

- **Les entérocytes** aussi appelés cellules absorbantes, sont les principales cellules de l'épithélium formant la bordure en brosse grâce à leurs microvillosités. Les entérocytes ont une fonction d'absorption des nutriments, optimisée grâce à leur grand nombre sur les villosités, mais aussi de digestion des nutriments grâce à la sécrétion des enzymes de la bordure en brosse.
- **Les cellules caliciformes** aussi appelées cellules en gobelet sont des cellules mucosécrétantes par leur domaine apical en forme de calice ou gobelet.
- **Les cellules entéro-endocrines** sont impliquées dans la sécrétion endocrine d'hormones, notamment la cholécystokinine (appelées cellules I) et la sécrétine (appelées cellules S), dans le sang.
 - La cholécystokinine est libérée en réponse au **chyme gras**. La cholécystokinine stimule la sécrétion et la libération de la bile par la contraction de la vésicule biliaire et le relâchement du sphincter d'Oddi, ainsi que la sécrétion du suc pancréatique par le relâchement du sphincter d'Oddi. Elle va également ralentir la vidange gastrique et potentialiser l'action de la sécrétine (9,12).
 - La sécrétine est libérée en réponse au **chyme acide** lorsque le pH duodénal est inférieur à 4,5. La sécrétine stimule la sécrétion d'un suc pancréatique riche en bicarbonate. Elle va également stimuler la production de la bile, inhiber la motilité gastrique et la sécrétion du suc gastrique et elle potentialise l'action de la cholécystokinine (9,12).
- **Les cellules de Paneth** se trouvent au fond des cryptes et sécrètent des substances antimicrobiennes qui renforcent les défenses intestinales à la surface de l'épithélium. Les 2 principales substances sont le lysozyme et les défensines.
 - Le lysozyme est une enzyme antibactérienne qui hydrolyse sélectivement la liaison β -(1,4) des peptidoglycanes de la paroi cellulaire bactérienne. Il est particulièrement efficace sur les bactéries Gram positives, tandis que les bactéries Gram négatives, protégées par une couche externe de lipopolysaccharides, y sont moins sensibles (17).
 - Les défensines sont des peptides antimicrobiens qui disloquent les membranes cellulaires des bactéries et des champignons ainsi que les enveloppes membranaires de certains virus, contribuant ainsi à la protection de l'intestin contre diverses infections (17).
- **Les cellules souches** se situent au fond des cryptes où elles se divisent puis se différencient continuellement car l'épithélium intestinal se renouvelle à grande vitesse. Elles migrent le long des villosités pour renouveler les différentes cellules épithéliales, à l'exception des cellules de Paneth qui se déplacent au fond des cryptes. Toutes les cellules de la couche épithéliale des villosités et des cryptes proviennent de ces cellules souches.

2.2.3. Les glandes duodénales

Le duodénum contient de 2 types de glandes :

- **Les glandes de Lieberkühn** sont des glandes endocrines et exocrines appartenant à la muqueuse de l'intestin grêle, bien que moins nombreuses au niveau de l'iléon. Ces glandes tubulaires simples sont présentes à la base de chaque villosité, dans les cryptes épithéliales. Comme illustré dans la figure 8, elles sont composées de cellules souches, de cellules de Paneth, de cellules caliciformes, de cellules entéro-endocrines et d'entérocytes. Elles sécrètent le suc intestinal, riche en enzymes et en mucus, permettant de poursuivre la digestion des aliments venant de l'estomac (9,18).
- **Les glandes de Brunner** sont des glandes exocrines, spécifiques à la sous-muqueuse du duodénum. Ces glandes tubulo-acineuses sécrètent un mucus alcalin riche en bicarbonates dans la lumière du duodénum. Ce mucus, avec un pH compris entre 8,8 et 9,3 neutralise l'acidité du chyme gastrique arrivant dans le duodénum et crée un environnement favorable à l'action des enzymes pancréatiques (9,12).

L'ensemble des sécrétions des glandes de Lieberkühn et Brunner forment le suc intestinal. Sa sécrétion est principalement déclenchée par la distension de l'intestin grêle ou la présence de chyme acide ou hypertonique. Environ 1 à 2 L de ce suc intestinal, au pH légèrement alcalin de 7,4 à 7,8, sont produits chaque jour (9,14).

Chapitre 3 : La physiologie et les étapes de la digestion

La digestion s'effectue tout le long du tractus gastro-intestinal et comprend 5 étapes :

- La phase céphalique qui prépare le système digestif à l'ingestion des aliments.
- La digestion buccale qui marque le début de la digestion mécanique par la mastication et de la digestion chimique par l'action des enzymes salivaires.
- La digestion gastrique qui est essentiellement chimique grâce à l'acidité gastrique et à la pepsine mais aussi mécanique grâce aux contractions musculaires de l'estomac. Cette phase transforme les aliments en une mixture appelée chyme.
- La digestion intestinale qui est essentiellement chimique grâce aux enzymes pancréatiques et à la bile mais aussi mécanique grâce aux contractions musculaires de l'intestin. Cette phase continue la digestion du chyme intestinal (riche en lipides), destiné à l'absorption des nutriments par les entérocytes.
- La digestion colique et l'évacuation des déchets dans le gros intestin.

1. La phase céphalique

Avant que les aliments n'atteignent l'estomac, la vue, l'odorat, le goût, la mastication ou même l'idée de la nourriture, déclenchent par réflexe des messages nerveux dirigés vers les glandes salivaires, l'estomac, l'intestin et le pancréas, grâce au système nerveux central. Cette réponse est médiée par l'activité parasympathique du nerf vague. C'est ce qu'on appelle la phase céphalique : une préparation à la digestion qui ne dure que quelques minutes avant l'arrivée des aliments dans l'estomac. Cette stimulation vagale favorise principalement la sécrétion de la salive, du suc gastrique et du suc pancréatique (9,19).

2. La digestion chimique

2.1. La digestion chimique buccale

2.1.1. Les glandes salivaires

La digestion chimique débute dans la bouche grâce à la salive. Elle est sécrétée par des glandes salivaires, qui la déverse directement dans la cavité buccale (figure 9) (20). Il existe différents types de glandes salivaires : les glandes salivaires mineures ou majeures. La majorité de la salive est produite par les 3 paires de glandes salivaires majeures, situées à l'extérieur de la muqueuse buccale. Environ 10% de la production totale de salive provient de plusieurs centaines de glandes salivaires mineures, disséminées dans toute la muqueuse buccale (9).

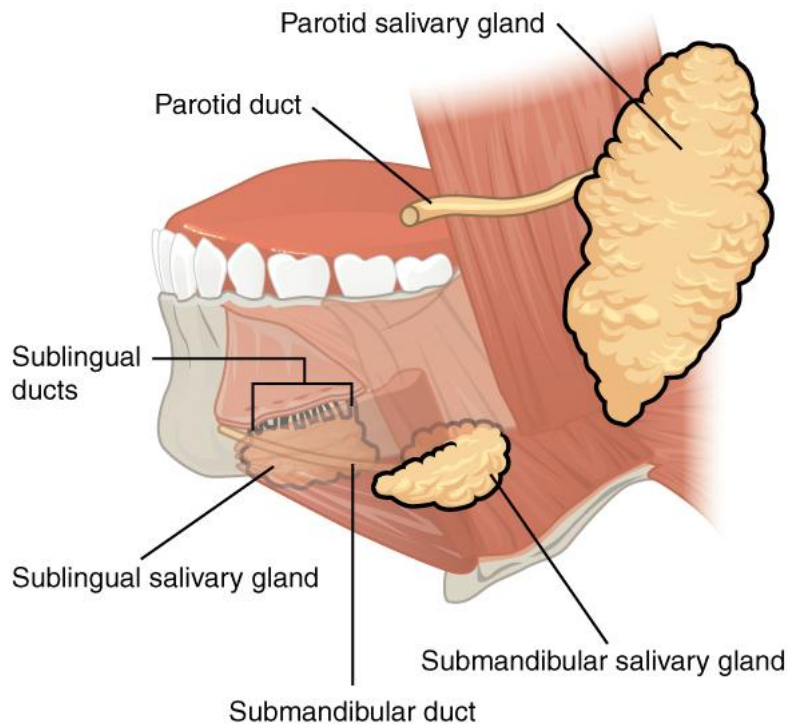


Figure 9. Représentation des glandes salivaires

On distingue les 3 principales paires de glandes salivaires avec les glandes parotides, submandibulaires et sublinguales ainsi que leurs canaux (20).

Les 3 paires de glandes majeures sont (19) :

- **Les glandes parotides** sont les plus grosses glandes. Elles sont situées entre l'arrière de l'angle de la mâchoire et de l'oreille et produisent environ 25% de la salive.
- **Les glandes submandibulaires** (ou sous-maxillaires) sont situées sous la mâchoire et produisent environ 70% de la salive.
- **Les glandes sublinguales** sont situées sous la langue et produisent environ 5%.

2.1.2. Les cellules glandulaires

Les glandes salivaires sont constituées de deux types de cellules sécrétrices : les **cellules muqueuses**, qui sécrètent un mucus épais, visqueux et riche en mucines, lubrifiant les aliments et protégeant la muqueuse buccale, et les **cellules séreuses**, qui sécrètent une salive aqueuse et riche en enzymes, permettant d'initier la digestion. Les proportions varient selon la glande : les glandes salivaires mineures sont constituées d'une proportion à peu près égale de cellules muqueuses et séreuses ; les glandes parotides et submandibulaires sont majoritairement constituées de cellules séreuses, et les glandes sublinguales sont majoritairement constituées de cellules muqueuses (9).

2.1.3. La salive

La salive joue également un rôle important dans l'hygiène buccale, l'humidification et la lubrification de la bouche et des aliments, facilitant ainsi la parole et la déglutition. La production moyenne quotidienne est d'environ 1 à 1,5 L par jour. Elle est composée

d'environ 97 à 99,5% d'eau, d'un mélange d'ions, d'enzymes (telles que l'amylase salivaire, la lipase linguale, le lysozyme et les défensines), d'autres protéines (comme la lactoferrine et les immunoglobulines A) et de glycoprotéines formant le mucus (les mucines). L'amylase salivaire et la lipase linguale sont les enzymes qui initient la digestion des aliments. Le lysozyme, les défensines, la lactoferrine et les immunoglobulines A sont des substances antimicrobiennes assurant la protection buccale (9,19).

2.1.4. Les enzymes digestives salivaires

L'amylase salivaire (α -amylase) est sécrétée en grande partie par les glandes parotides. Cette enzyme hydrolyse les liaisons α -1,4 glycosidiques de l'amidon, un mélange d'amylose et d'amylopectine, et le décompose en maltose (disaccharides), en maltotriose (trisaccharides) ou en polymère de glucose appelés dextrines (oligosaccharides). Elle poursuit son action dans l'estomac jusqu'à ce que l'acidité gastrique inhibe son activité (9,20).

La lipase linguale est sécrétée par les glandes linguales (de von Ebner), situées à la surface de la langue. Cette enzyme hydrolyse les liaisons esters des triglycérides en acides gras libres, monoglycérides et diglycérides. Son rôle dans la lipolyse reste mineur (9,20).

2.2. La digestion chimique gastrique

2.2.1. Le suc gastrique

Le suc gastrique sécrété par les glandes gastriques est composé d'eau, de sels minéraux, d'acide chlorhydrique, de mucus, d'enzymes digestives comme le pepsinogène et la lipase gastrique, d'hormones digestives comme la gastrine et le facteur intrinsèque. La production moyenne est de 2 à 3 L par jour. La sécrétion du suc gastrique a lieu lors de 3 phases pouvant se dérouler en même temps (9,19) :

- ➔ **La phase céphalique** (mentionnée précédemment) représente environ 30-35% de la sécrétion totale du suc gastrique.
- ➔ **La phase gastrique** est initiée principalement par la distension de l'estomac après l'arrivée des aliments, mais aussi par la présence de produits de digestion des protéines, tels que les peptides et les acides aminés. Cette phase est la plus importante et la plus longue, elle représente environ 60-65% de la sécrétion totale du suc gastrique et dure 3 à 4 heures.
- ➔ **La phase intestinale** débute lorsque le chyme entre dans le duodénum qui contient une faible quantité de cellules G. Cette phase représente environ 5% de la sécrétion totale du suc gastrique et ne dure que très peu de temps car elle est rapidement compensée par un réflexe entéro-gastrique inhibant l'activité sécrétoire gastrique.

2.2.2. L'acide gastrique et le pH de l'estomac

L'acide chlorhydrique du suc gastrique crée un **environnement hautement acide** dans l'estomac, avec un pH compris entre 1,5 et 3,5. Cette acidité joue un rôle antiseptique en détruisant la majorité des bactéries pathogènes présentes dans les aliments. L'acide

gastrique facilite ensuite la digestion chimique en créant un pH optimal pour plusieurs processus digestifs enzymatiques (8,9).

Dans l'estomac, ce pH acide est essentiel pour la **dénaturation des protéines**, modifiant leur structure tridimensionnelle sans rompre les liaisons peptidiques, les rendant ainsi plus linéaires et accessible pour la pepsine. De plus, l'acidité permet la conversion du pepsinogène en **pepsine** et conditionne l'activité de la **lipase gastrique** (9,19).

Cet environnement acide n'est pas constant et varie tout au long de la digestion. Chez un sujet sain, le pH gastrique est bas en période interprandiale, se situant en moyenne autour de 1,3 et 2 à jeun. Après le repas, les aliments entraînent une élévation transitoire du pH pouvant atteindre environ 5,8 à 7, avec une médiane comprise entre 3,9 et 5,6, ce qui correspond à la plage d'activité optimale de la lipase gastrique. Le pH diminue ensuite progressivement pour repasser en dessous de 3, généralement dans l'heure suivant la prise alimentaire (21,22).

2.2.3. La pepsine

La pepsine amorce la **digestion des protéines** dans l'estomac et possède une activité maximale lorsque le pH se situe entre 1,5 et 3,5. Elle est sécrétée sous la forme d'une proenzyme, appelée pepsinogène, par les cellules principales de l'estomac. La forme inactive empêche la digestion des propres protéines des cellules principales. Les premières molécules de pepsinogène sont converties en pepsine grâce à l'acidité gastrique de l'estomac, et la pepsine ainsi formée catalyse à son tour cette conversion (9,23).

La pepsine coupe de nombreuses liaisons peptidiques de protéines, c'est-à-dire la liaison entre le groupe carboxyle d'un acide aminé et le groupe amine de l'autre acide aminé. Elle agit préférentiellement sur la liaison entre la tyrosine et la phénylalanine, produisant des polypeptides et quelques acides aminés libres. Elle hydrolyse environ 10 à 15% des protéines ingérées dans l'estomac puis devient totalement inactive dans le duodénum, lorsque le pH devient neutre ou alcalin (9,23).

2.2.4. La lipase gastrique

La lipase gastrique poursuit dans l'estomac la **digestion des lipides** qui avait été initiée par la lipase linguale (9). Sa sécrétion par les cellules principales de l'estomac est stimulée par la gastrine. Elle possède une activité maximale lorsque le pH se situe entre 4,5 et 5,5 (23,24). La lipase gastrique hydrolyse les liaisons ester des triglycérides en acides gras libres et diglycérides et elle est plus active sur les liaisons esters sn-3 des triglycérides mais hydrolyse également les positions sn-1 et sn-2. Elle est responsable d'environ 15% de l'hydrolyse des lipides ingérés dans l'estomac (9,23).

Ainsi, pendant la première heure suivant la prise alimentaire, l'hydrolyse des lipides par la lipase gastrique débute précocement, au cours de la phase d'élévation du pH ; avant qu'il ne redescende en dessous de 3 pour permettre l'hydrolyse optimale des protéines par la pepsine.

2.3. La digestion chimique intestinale

L'intestin grêle est le principal site de digestion dans le tractus gastro-intestinal, grâce aux sécrétions d'enzymes et de bicarbonates pancréatiques ainsi qu'aux sels biliaires provenant du foie puis stockés et concentrés dans la vésicule biliaire. Le foie, la vésicule biliaire et le pancréas sont des organes annexes à l'intestin grêle. Leurs sécrétions riches en enzymes digestives sont déversées dans le duodénum au niveau de l'ampoule de Vater. Ces sécrétions sont essentielles car elles assurent la majorité de la digestion chimique intestinale. Les enzymes de la bordure en brosse complètent la digestion chimique intestinale après l'action des sécrétions des organes annexes (14).

2.3.1. La sécrétion pancréatique des bicarbonates et le pH intestinal

L'arrivée du chyme acide dans le duodénum joue également un rôle dans la digestion intestinale en stimulant la sécrétion pancréatique des bicarbonates. Ces bicarbonates neutralisent l'acidité du chyme et créent dans l'intestin grêle un nouvel environnement favorable à l'action des enzymes digestives pancréatiques (9,19).

Le pH passe rapidement d'un niveau très acide dans l'estomac à environ 6-6,1 dans le duodénum, puis augmente progressivement le long de l'intestin grêle. Il atteint en moyenne 7,1 dans le jéjunum et environ 7,4-7,5 dans l'iléon terminal. A l'entrée du gros intestin, au niveau du cæcum (première partie du côlon), il diminue transitoirement autour de 6 avant de remonter vers le rectum pour atteindre environ 7 (25,26).

2.3.2. Le suc pancréatique

Le suc pancréatique est un liquide clair, avec un pH alcalin se situant entre 7,1 et 8,2. La quantité sécrétée est d'environ 1,2 à 1,5 L par jour. C'est le suc digestif le plus important pour la digestion du chyme car il contient un très grand nombre d'enzymes, permettant la dégradation de tous les types de substances en plus petites molécules. Il est formé d'eau, de sels minéraux, de bicarbonates et d'enzymes qui ont une action sur les glucides, les protéines et les lipides (13,27). Le suc pancréatique est sécrété lors de 3 phases (9,19) :

- ➔ **La phase céphalique** : < 20% de la sécrétion totale du suc pancréatique.
- ➔ **La phase gastrique** : est déclenchée par la distension de l'estomac et représente < 10% de la sécrétion totale du suc pancréatique.
- ➔ **La phase intestinale** est déclenchée principalement par l'entrée acide du chyme dans le duodénum ainsi que la présence de produits de digestion des aliments, tels que les peptides et les acides gras. C'est la phase la plus importante et la plus longue, elle représente plus de 80% de la sécrétion totale du suc pancréatique.

Les principales enzymes pancréatiques sont (19,23) :

- **L'amylase pancréatique** (α -amylase) pour la digestion de l'amidon. Elle hydrolyse les liaisons α -1,4 glycosidiques de l'amidon en maltose, maltotriose et dextrines.
- **Les protéases** pour la digestion des protéines. On retrouve la trypsine, la chymotrypsine et la carboxypeptidase, sécrétées sous une forme initiale de proenzyme et activées dans le duodénum :

- Le trypsinogène (inactif) est activé en trypsine (active) par une entéropeptidase, aussi appelée entérokinase ou par la trypsine elle-même. L'entéropeptidase est présente à la surface des cellules de la muqueuse duodénale. La trypsine hydrolyse les liaisons peptidiques des polypeptides, au niveau des acides aminés basiques (lysine et arginine), en oligopeptides.
- Le chymotrypsinogène (inactif) est activé en chymotrypsine par la trypsine. La chymotrypsine hydrolyse les liaisons peptidiques des polypeptides, au niveau des acides aminés aromatiques (tyrosine, phénylalanine et tryptophane).
- La procarboxypeptidase (inactive) est activée en carboxypeptidase par la trypsine. Les carboxypeptidases hydrolysent les liaisons peptidiques de l'extrémité C-terminale des polypeptides et libèrent les acides aminés un à un. La carboxypeptidase A clive les acides aminés aromatiques, neutres ou acides et la carboxypeptidase B clive les acides aminés basiques.
- La proélastase (inactive) est activée en élastase par la trypsine. L'élastase hydrolyse les liaisons peptidiques principalement dans l'élastine, au niveau des petits acides aminés non chargés (tels que l'alanine, la glycine et la sérine).
- **Les lipases pancréatiques** pour la digestion des lipides. Le pancréas produit différentes lipases, dont la plus connue et la plus sécrétée est la triglycéride lipase pancréatique (pancreatic triglyceride lipase, PTL).
 - La PTL est responsable de l'hydrolyse des triglycérides au niveau des chaînes en position sn-1 et sn-3, libérant 2 acides gras libres et 1 monoglycéride. Elle est sécrétée sous forme active, mais nécessite un cofacteur appelé colipase pour fonctionner de manière optimale. Une fois liée à la colipase, on parle de lipase pancréatique dépendante de la colipase.
 - Les protéines apparentées à la lipase pancréatique, sécrétées en faible quantité, hydrolysent également les triglycérides en position sn-1 et sn-3, les galactolipides en sn-1 et sn-2, ainsi que les phospholipides en sn-1.
 - La phospholipase A2 hydrolyse les phospholipides en position sn-2.
 - La carboxyl ester lipase (ou cholestérol estérase) hydrolyse les triglycérides sur toutes les positions, les phospholipides en sn-1 et sn-2, les céramides ainsi que les esters de cholestérol et de vitamines liposolubles.
- **Les nucléases pancréatiques** pour la digestion des acides nucléiques. Elles l'hydrolysent les acides nucléiques en nucléotides.
 - Le ribonucléase, qui dégrade les ARN.
 - La désoxyribonucléase, qui dégrade les ADN.

2.3.3. La bile

La bile est produite en continu par les hépatocytes. En dehors des repas, elle est stockée et concentrée dans la vésicule biliaire puis lors des repas, elle est libérée dans le duodénum où elle se mélange aux sécrétions digestives. Elle est principalement composée d'eau, de sels minéraux, de sels biliaires qui constituent environ de 50% de sa composition, de

phospholipides et de cholestérol. La bile est liquide jaune-brun-vert, avec un pH alcalin d'environ 8. Le corps en sécrète environ 0,5 à 1 L par jour (12,27).

Les acides biliaires primaires, **l'acide cholique** et **l'acide chénodésoxycholique**, sont synthétisés à partir du cholestérol dans les hépatocytes. Ces acides biliaires sont ensuite conjugués à des acides aminés, la taurine ou la glycine, pour former les **sels biliaires**, essentiels à la digestion des lipides dans le duodénum (19). Les sels biliaires jouent 2 rôles principaux dans la digestion des lipides (9) :

- ➔ Ils permettent **l'émulsification des triglycérides**. En effet les triglycérides sont insolubles dans l'eau et s'agglomèrent en formant de grosses gouttelettes lipidiques. Les sels biliaires scindent ces grosses gouttelettes en petites gouttelettes lipidiques puis les enrobent pour diminuer l'attraction entre elles. La petite taille des gouttelettes permet d'augmenter leur surface d'exposition à la lipase pancréatique, facilitant leur transformation en acides gras libres et monoglycérides.
- ➔ Ils se mélangent aux acides gras libres et monoglycérides, formant des **micelles amphiphiles**. Ces micelles d'environ 0,001 à 3 µm de diamètre permettent l'absorption des acides gras et monoglycérides par diffusion dans les entérocytes.

Enfin, les sels biliaires conjugués peuvent être déconjugués par les **hydrolases des sels biliaires (BSH)** exprimées par diverses bactéries intestinales, telles que *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* et *Lactobacillus*. La déconjugaison libère des acides biliaires libres, qui peuvent ensuite subir d'autres transformations bactériennes, notamment la 7α-déshydroxylation, donnant des acides biliaires secondaires. L'acide cholique donne l'acide désoxycholique et l'acide chénodésoxycholique donne l'acide lithocholique (28)

La majorité des acides biliaires est réabsorbée dans l'intestin grêle : les acides biliaires non conjugués sont réabsorbés par diffusion passive dans tout l'intestin, les acides biliaires conjugués par transport actif dans l'iléon terminal et les acides biliaires secondaires hydrophobes peuvent aussi être réabsorbés passivement dans le côlon. Ils sont ensuite restitués au foie par la veine porte, où les hépatocytes les captent, les reconjuguent et les réexcrètent dans la bile, assurant la circulation entérohépatique (28,29).

2.3.4. Les enzymes de la bordure en brosse

Les enzymes de la bordure en brosse sont localisées à la surface des microvillosités des entérocytes. Elles sont responsables des dernières étapes enzymatiques de transformation des nutriments en monomères absorbables. Parmi les principales enzymes de la bordure en brosse, on retrouve (9) :

- **3 disaccharidases**, impliquées dans la digestion des disaccharides en monosaccharides :
 - La maltase transforme le maltose en glucose.
 - La sucrase transforme le saccharose en glucose et fructose.
 - La lactase transforme le lactose en glucose et galactose.

D'autres enzymes, comme l'isomaltase, participent à la digestion des oligosaccharides en hydrolysant les liaisons α-1,6 glycosidiques, notamment celles de l'amylopectine, et en hydrolysant l'isomaltose en glucose (12).

- **3 peptidases**, impliquées dans la digestion des peptides :
 - Les aminopeptidases catalysent le clivage des acides aminés de l'extrémité N-terminale des peptides.
 - Les dipeptidases coupent les liaisons peptidiques des dipeptides.
 - Les carboxypeptidases catalysent le clivage des acides aminés de l'extrémité C-terminale des peptides.
- **Les phosphatases**, impliquées dans la digestion des nucléotides, catalysent l'hydrolyse des liaisons phosphoriques des nucléotides, libérant les ions phosphate et les nucléosides. **Les nucléosidases**, impliquées dans la digestion des nucléosides, catalysent ensuite l'hydrolyse des nucléosides en base azotée et pentose.

3. La digestion mécanique

3.1. La digestion buccale

La digestion mécanique débute dans la bouche par la mastication, où les aliments sont broyés par les dents en petits morceaux et mélangés à la salive par la langue, formant ainsi le bol alimentaire. Après avoir avalé ce bol alimentaire par déglutition, il est propulsé par des contractions péristaltiques de l'œsophage jusqu'à l'estomac, traversant le sphincter cardiaal.

3.2. La digestion gastrique

3.2.1. Le stockage des aliments

Les aliments arrivent dans l'estomac et sont stockés temporairement, jusqu'à ce qu'ils puissent être traités dans les parties inférieures du tractus gastro-intestinal. Cette fonction de réservoir, assurée par le fundus et le corps de l'estomac, permet de contrôler progressivement le transfert des aliments vers le duodénum, facilitant ainsi une digestion progressive et efficace (9,19).

3.2.2. La motilité gastrique

De l'entrée à la sortie de l'estomac se propagent des ondes péristaltiques, grâce aux contractions des fibres musculaires, permettant la motilité gastrique. Lors de la digestion, environ 3 contractions par minute commencent au niveau du cardia et s'intensifient jusqu'au pylore en 20 secondes. Par conséquent, la digestion mécanique gastrique est plus intense à partir de l'antrum pylorique. Ces ondes péristaltiques résultent de la contraction coordonnée des 3 couches de fibres musculaires : longitudinales, obliques et circulaires. Ces contractions répétées permettent le **broyage** des aliments formant le chyme, ainsi que la **propulsion** des aliments vers le duodénum (19).

Quelques minutes après un repas, l'estomac commence à libérer une partie de son contenu vers le duodénum. Lorsque le chyme atteint le pylore, chaque contraction envoie quelques mL de chyme à travers le sphincter pylorique vers le duodénum. Le sphincter ne laisse passer que les liquides et les particules d'un diamètre inférieur à 2 mm et empêche le reflux du duodénum vers l'estomac. Chaque onde péristaltique éjecte au maximum 3 mL de chyme, tandis que le reste est repoussé vers le corps de l'estomac. Ce mouvement est appelé **rétropulsion** et permet de continuer la digestion gastrique des aliments.

L'alternance de la propulsion, du mélange et de la rétropropulsion se répète jusqu'à ce que les particules de nourriture soient suffisamment petites pour traverser le sphincter pylorique. La vidange gastrique complète se termine en général en **moins de 4 heures** (9).

3.3. La digestion intestinale

L'estomac libère progressivement de petites quantités de nourriture dans le duodénum par l'intermédiaire du sphincter pylorique. La digestion mécanique se poursuit dans l'intestin grêle grâce à 2 types de mouvements assurant la motilité (9) :

- **La segmentation** correspond à une alternance non coordonnée de contractions et de relaxations des fibres musculaires circulaires. Elle permet le mélange du chyme avec les enzymes pancréatiques et favorise l'exposition des produits de la digestion aux entérocytes, facilitant ainsi leur absorption (12,19).
- **Le péristaltisme** est une alternance coordonnée de contractions et de relaxations des fibres musculaires longitudinales et circulaires. Il assure la propulsion du chyme le long du tractus gastro-intestinal par vagues successives (12,19).

Ces mouvements sont déclenchés par l'arrivée du chyme et la distension de l'intestin grêle, et sont environ 4 fois plus fréquents dans le duodénum que dans l'estomac. Dans le duodénum, la segmentation se fait à un rythme d'environ 12 cycles par minute, tandis que le péristaltisme apparaît par vagues intermittentes coordonnées et assure la propulsion du chyme dans l'intestin grêle. Le transit du chyme dans l'intestin grêle dure généralement **entre 3 et 5 heures**, selon sa composition, la motilité intestinale, le volume et la concentration des aliments (13,19).

4. Absorption des nutriments

Chaque jour, environ 8 à 10 L de liquide transitent dans le tube digestif. Cette quantité inclut non seulement les liquides ingérés, mais aussi les sécrétions digestives produites par les différents organes du système digestif. Comme vu précédemment, cette répartition comprend environ 2 L provenant des boissons et aliments, 1 à 1,5 L de salive, 2 à 3 L de sécrétions gastriques, 1,2 à 1,5 L de sécrétions pancréatiques, 0,5 à 1 L de bile et 1 à 2 L de sécrétions intestinales (30).

L'intestin grêle est le principal site d'absorption des nutriments, où près de 90% de cette absorption a lieu, notamment dans sa partie proximale. Cette majorité s'explique par la présence de nombreuses villosités et microvillosités qui augmentent la surface d'exposition de contact entre les aliments et nutriments avec les entérocytes. Les nutriments sont ensuite libérés dans le sang et dans la lymphe (30).

Enfin le côlon est responsable d'environ 10% de l'absorption, principalement d'eau et d'électrolytes. Sur les 8 à 10 L de liquides quotidiens, l'intestin grêle absorbe environ 7 à 9 L de liquide, laissant environ 0,5 à 1,5 L à absorber par le côlon et 50 à 100 mL de liquide perdus dans les selles (19,30).

Les principaux nutriments absorbés sont les monosaccharides (glucose, fructose et galactose), les acides aminés et les petits peptides, les lipides, les vitamines hydrosolubles (groupe B et C), les vitamines liposolubles (groupe A, D, E, K) ainsi que divers minéraux et

métaux constituant les macro- et oligo-éléments comme sodium, potassium, calcium, fer, zinc, etc (30). L'absorption des nutriments dans les entérocytes peut se faire par transport actif ou passif. Le transport actif nécessite de l'énergie pour déplacer les nutriments dans le sens contraire du gradient de concentration, c'est-à-dire d'une zone de faible concentration à une zone de forte concentration. Cette énergie peut provenir de l'ATP ou d'un co-transport avec d'autres molécules. Par exemple (30–32) :

- Le glucose et le galactose sont principalement absorbés au pôle apical par le co-transporteur SGLT1, couplé au sodium, puis quittent l'entérocyte au pôle basolatéral par le transporteur GLUT2. En présence de fortes concentrations luminales de glucose, GLUT2 peut également être recruté dans la membrane apicale des entérocytes et contribuer à l'absorption de ces sucres.
- Les acides aminés sont également absorbés par des co-transporteurs dépendants du sodium au pôle apical et par des systèmes dépendants ou non du sodium au pôle basolatéral de l'entérocyte.
- Les acides nucléiques sont absorbés par plusieurs transporteurs membranaires spécifiques.

En revanche, le transport passif ne nécessite pas d'énergie. Il se produit lorsque les nutriments se déplacent selon leur gradient de concentration, c'est-à-dire d'une zone de haute concentration à une zone de faible concentration. Ce processus peut se faire par diffusion simple ou facilitée par des canaux ou transporteurs spécifiques. Par exemple (30–32) :

- Le fructose est absorbé par diffusion facilitée par le transporteur spécifique GLUT5, exprimé de façon constante dans la membrane apicale (et, selon certaines études, également basolatérale) des entérocytes. GLUT2 peut également participer au transport du fructose à travers la membrane basolatérale.
- Lipides et vitamines liposolubles sont absorbés par diffusion simple après leur incorporation dans les micelles.

Chapitre 4 : La dyspepsie

Le terme dyspepsie vient du grec ancien δυσπεψία, dyspepsia (« indigestion »), composé du préfixe dys- (difficulté, mauvais état, accident, défaut) et πέψη pepsè (« digestion ») (33). La dyspepsie est donc un syndrome d'une mauvaise digestion, désignant un ensemble de symptômes digestifs, liés à la douleur ou à l'inconfort, chronique ou récurrent, localisés dans la région gastroduodénale. Elle est définie comme présentant **au moins un des symptômes suivants** (34) :

- Une plénitude post-prandiale gênante
- Une satiété précoce gênante
- Une douleur épigastrique gênante
- Une brûlure épigastrique gênante

1. Les différents types de dyspepsies

Une fois les critères symptomatiques de la dyspepsie établis, on parle de dyspepsie « non étudiée », c'est-à-dire une dyspepsie pour laquelle aucun examen exploratoire n'a encore été réalisé. Après la réalisation de ces examens (détaillés dans la partie suivante), la dyspepsie peut être subdivisée en deux grandes catégories (34) :

La dyspepsie secondaire ou organique : les symptômes dépendent d'une **cause organique**, systémique ou métabolique identifiée par des procédures diagnostiques traditionnelles. Si la cause est éliminée, les symptômes disparaissent également. Parmi les formes de dyspepsie organique, on retrouve l'ulcère gastroduodénal, l'œsophagite, le cancer de l'œsophage ou de l'estomac, les troubles biliaires et pancréatiques, la prise de certains médicaments comme les AINS et l'aspirine ou encore certains troubles endocriniens comme les troubles de la thyroïde. En fonction de l'étiologie, la dyspepsie secondaire peut être aiguë ou chronique et un traitement ciblé sera alors mis en place (34).

La dyspepsie fonctionnelle : les symptômes, qui constituent le premier critère de définition, ne dépendent pas d'une cause apparente et aucune explication ne permet de prouver l'origine de la dyspepsie. Le deuxième critère de définition de la dyspepsie fonctionnelle, après la présence des symptômes, est donc **l'absence de signes de maladie organique**, lors de l'évaluation clinique de routine ainsi qu'à l'endoscopie haute. Ces deux critères doivent être présents sur les 3 derniers mois avec une apparition des symptômes depuis au moins 6 mois avant le diagnostic (34,35).

Plus récemment, on a créé une nouvelle distinction d'un sous-ensemble de patients atteints de dyspepsie associée à *Helicobacter pylori*. L'infection à *H. pylori* est officiellement reconnue comme une maladie infectieuse, figurant désormais comme entité pathologique dans la 11^{ème} révision de la classification internationale des maladies (CIM-11) de 2019. Les nouvelles recommandations mettent ainsi en évidence que l'infection entraîne systématiquement une gastrite chronique, indépendamment des symptômes ou des complications présentes (36).

1. Le diagnostic de la dyspepsie

Après l'évaluation des symptômes de la dyspepsie, le choix des investigations se base sur l'évaluation des critères de gravité et de l'âge du patient. En effet, il n'existe aucun biomarqueur permettant d'établir le diagnostic de dyspepsie fonctionnelle. Les recommandations actuelles proposent alors une **œso-gastro-duodénoscopie (OGD)** d'emblée pour les patients présentant au moins un critère de gravité ou âgés de 55 ans et plus. À l'inverse, en l'absence de critère de gravité ou pour les patients de moins de 55 ans, il est recommandé de procéder d'emblée à une **recherche de la bactérie *H. pylori*** (37,38).

1.1. Présence de critères de gravité

Les critères de gravité suggèrent une **dyspepsie d'origine organique**, qui sera confirmée ou non après réalisation d'une OGD rapide, sous 10 à 14 jours. Si l'endoscopie ne révèle aucune anomalie, la procédure diagnostique suivra alors celle de la dyspepsie sans critère de gravité. Les critères de gravité sont (38) :

- Une perte de poids involontaire
- Une dysphagie
- Une odynophagie
- Une anémie ferriprive inexpliquée
- Des vomissements persistants
- Une masse palpable ou lymphadénopathie
- Des antécédents familiaux de cancer gastro-intestinal supérieur
- Un âge supérieur à 55 ans

1.2. Absence de critère de gravité

L'absence de critère de gravité suggère soit une **dyspepsie fonctionnelle**, soit une **dyspepsie associée à *H. pylori***. Dans ce cas, le dépistage de l'infection repose sur des tests non invasifs tels que le test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C (Urea Breath Test, UBT), le test antigénique dans les selles (Stool Antigen Test, SAT) ou un test sérologique détectant les anticorps IgG anti-*H. pylori*. Si le test se révèle positif, la dyspepsie associée à *H. pylori* est diagnostiquée. Cette forme de gastrite peut entraîner des complications graves telles que l'ulcère gastroduodénal, l'adénocarcinome gastrique et le lymphome gastrique de type MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue), ce qui justifie une prise en charge spécifique de l'infection à *H. pylori*. Désormais, tous les patients infectés reçoivent un traitement, même en l'absence de manifestations cliniques. L'éradication de la bactérie peut non seulement atténuer les symptômes de la dyspepsie, mais aussi réduire les risques de complications graves et diminuer le risque de développer un cancer gastrique. Si l'infection est exclue, le diagnostic s'orientera vers une dyspepsie fonctionnelle (36).

2. La dyspepsie fonctionnelle selon la classification de Rome

La classification de Rome est utilisée pour l'évaluation des troubles fonctionnels gastro-intestinaux et permet de les caractériser en fonction des symptômes présentés. La première conférence a eu lieu en 1994, aboutissant à la classification de Rome I, suivie de Rome II en

2000, Rome III en 2006 et plus récemment Rome IV en 2016. La classification de Rome IV permet de subdiviser la dyspepsie fonctionnelle en deux syndromes distincts (1) :

- **Le syndrome de détresse post-prandiale** (Postprandial Distress Syndrome, PDS)
- **Le syndrome de douleur épigastrique** (Epigastric Pain Syndrome, EPS)

Le PDS fait référence à des symptômes post-prandiaux, tandis que l'EPS fait référence à des symptômes ne survenant pas uniquement après les repas. Les symptômes peuvent également se manifester pendant le jeûne ou même être soulagés par l'ingestion d'un repas (35).

2.1. Le syndrome de détresse post-prandiale

Le PDS doit inclure des **critères diagnostiques** comme une plénitude post-prandiale gênante et/ou une satiété précoce, au moins 3 jours par semaine (35).

- Plénitude post-prandiale gênante, c'est-à-dire suffisamment importante pour avoir un impact sur les activités habituelles.
- Satiété précoce, c'est-à-dire suffisamment importante pour empêcher de terminer un repas de taille normale.

La dyspepsie fonctionnelle de type PDS ne doit également présenter aucune preuve de maladie organique, systémique ou métabolique susceptible d'expliquer les symptômes lors des examens de routine, y compris à l'endoscopie haute. Ces symptômes doivent être présents sur les 3 derniers mois avec une apparition depuis au moins 6 mois avant le diagnostic. Pour accompagner les critères diagnostiques, on retrouve des **critères de soutien** (35) :

- Des douleurs ou brûlures épigastriques post-prandiales, des ballonnements épigastriques, des éructations excessives ou des nausées peuvent également être présents.
- Les vomissements justifient la prise en compte d'un autre trouble.
- Les brûlures d'estomac ne sont pas un symptôme dyspeptique mais peuvent souvent coexister.
- Les symptômes soulagés par l'évacuation de matières fécales ou de gaz ne doivent pas suggérer un diagnostic de dyspepsie fonctionnelle.
- D'autres symptômes digestifs individuels ou groupes de symptômes peuvent coexister avec ceux du PDS, comme les symptômes du reflux gastro-œsophagien ou du syndrome du côlon irritable.

2.2. Le syndrome de douleur épigastrique

L'EPS doit inclure des **critères diagnostiques** comme une douleur épigastrique gênante et/ou une brûlure épigastrique gênante, au moins 1 jour par semaine (35).

- Douleur épigastrique gênante, c'est-à-dire suffisamment importante pour avoir un impact sur les activités habituelles.

- Brûlure épigastrique gênante, c'est-à-dire suffisamment importante pour avoir un impact sur les activités habituelles.

La dyspepsie fonctionnelle de type EPS ne doit également présenter aucun signe de maladie organique, systémique ou métabolique susceptible d'expliquer les symptômes lors des examens de routine, y compris à l'endoscopie haute. Ces symptômes doivent être présents sur les 3 derniers mois avec apparition depuis au moins 6 mois avant le diagnostic. Pour accompagner les critères diagnostiques, on retrouve des **critères de soutien** (35) :

- La douleur peut être provoquée ou soulagée par l'ingestion d'un repas ou peut survenir en dehors des repas.
- Des ballonnements épigastriques post-prandiaux, des éructations ou des nausées peuvent également être présents.
- Des vomissements persistants suggèrent probablement un autre trouble.
- Les brûlures d'estomac ne sont pas un symptôme dyspeptique mais peuvent souvent coexister.
- La douleur ne répond pas aux critères de la douleur biliaire.
- Les symptômes soulagés par l'évacuation de matières fécales ou de gaz ne doivent pas suggérer un diagnostic de dyspepsie fonctionnelle.
- D'autres symptômes digestifs individuels ou groupes de symptômes peuvent coexister avec ceux de l'EPS comme les symptômes du reflux gastro-œsophagien ou du syndrome du côlon irritable (35).

2.3. Le chevauchement des symptômes et des pathologies

Un même patient peut répondre aux critères des deux sous-types de la dyspepsie fonctionnelle, c'est-à-dire présenter des critères du **PDS et EPS**. Ce chevauchement se caractérise par des symptômes dyspeptiques post-prandiaux accompagnés de douleurs et/ou de brûlures (34). D'autres pathologies digestives présentent des symptômes proches de la dyspepsie fonctionnelle et peuvent la chevaucher, comme le **reflux gastro-œsophagien**, le **syndrome du côlon irritable** et la **gastroparésie** (39,40). Par exemple, 41% des patients dyspeptiques présentent également des symptômes de reflux et vice versa, 31% des patients atteints de reflux gastro-œsophagien se plaignent de symptômes dyspeptiques. On retrouve également environ 27% à 49% des patients atteints du syndrome du côlon irritable présentant des symptômes dyspeptiques et 20% à 42% des patients dyspeptiques présentant des symptômes du syndrome du côlon irritable (39,40). Ces chevauchements de symptômes s'expliquent par des facteurs de risques et des mécanismes physiopathologiques communs, rendant le diagnostic de la dyspepsie fonctionnelle encore plus complexe.

2.4. Les pictogrammes

Les définitions des symptômes restent vagues et difficiles à interpréter tant pour les patients que pour les médecins. Afin de remédier en partie à ce problème, la commission de Rome a proposé l'élaboration de pictogrammes (figure 10), visant à faciliter l'évaluation des symptômes des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle (34,41).

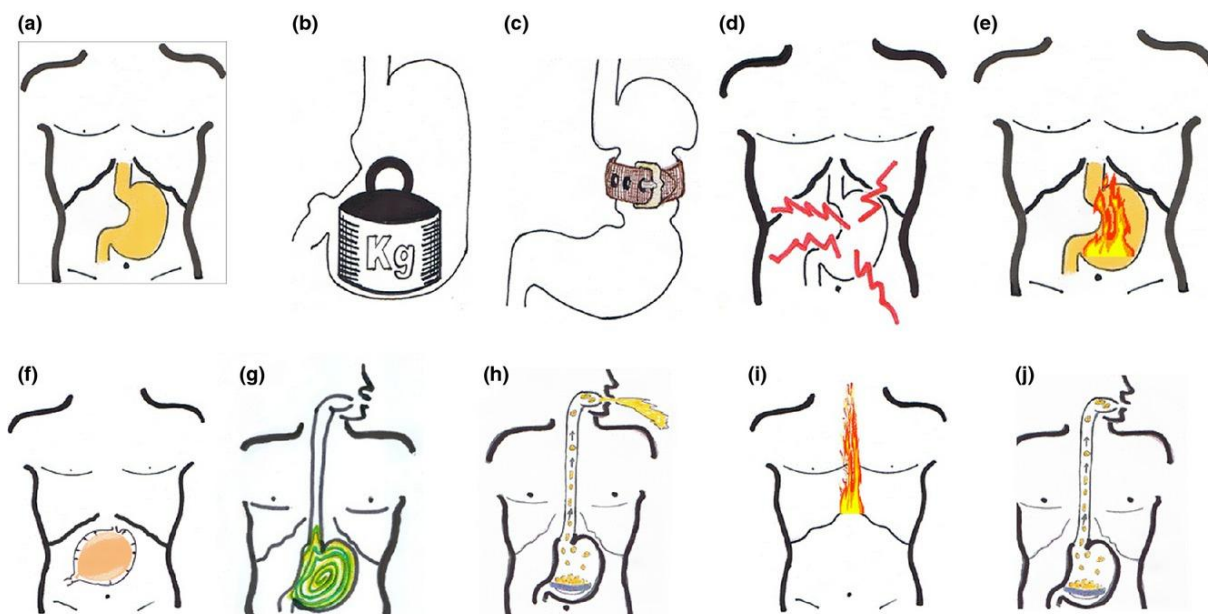


Figure 10. Pictogrammes représentant les différents symptômes de la dyspepsie fonctionnelle (a) l'emplacement de l'estomac, (b) la plénitude post-prandiale, (c) une satiété précoce, (d) des douleurs épigastriques, (e) des brûlures épigastriques, (f) des ballonnements abdominaux supérieurs, (g) des nausées, (h) des vomissements, (i) des brûlures d'estomac et (j) des régurgitations (41). Autorisation de reproduction de la figure par Copyright Clearance Center (CCC RightsLink), annexe n°2.

3. La prévalence mondiale de la dyspepsie fonctionnelle

Une évaluation de la prévalence de la dyspepsie fonctionnelle par une méta-analyse comptabilisant 256915 personnes, estime que la prévalence mondiale chez les adultes de plus de 18 ans, est de 7,3% sur une période allant de 2013 à 2020, et de 6,8% selon les critères de Rome IV appliqués à partir de 2016, soit environ **7%**. La prévalence de la dyspepsie fonctionnelle varie selon les pays, notamment car les critères diagnostiques utilisés pour définir la dyspepsie ne sont pas identiques ou encore en fonction de la situation économique du pays ou de la région géographique. Les pays développés montrent une prévalence plus faible que les pays en développement mais la dyspepsie fonctionnelle reste un trouble extrêmement courant dans le monde (42).

Concernant les sous-groupes EPS et/ou PDS, une étude a été réalisée entre 2017 et 2018 sur la prévalence mondiale des troubles fonctionnels gastro-intestinaux, incluant 73076 personnes et basée sur les critères de Rome IV. Elle estime qu'environ **59,5% à 66,6%** des dyspepsies fonctionnelles sont classées avec un syndrome **PDS**, environ **15,3% à 28,1%** avec un syndrome **EPS** et environ 12,4% à 18,1% avec un chevauchement des deux syndromes (2).

Bien que les personnes atteintes de dyspepsie aient une espérance de vie normale, l'impact sur la réduction de la qualité de vie est considérable, comme l'impact sur la productivité et la présence au travail, l'équilibre psycho-social et la diminution des activités personnelles (43).

4. Les facteurs de risque

La prévalence de la dyspepsie est significativement plus élevée chez (43–45) :

- **Les femmes** : le sexe féminin est un facteur de risque principal, probablement en raison des différences dans les hormones sexuelles, qui influencent la motilité gastro-intestinale. De plus les changements hormonaux au cours du cycle menstruel sont associés à des douleurs viscérales.
- **Les fumeurs** : le tabagisme est aussi un des facteurs les plus importants et peut s'expliquer par le fait que le tabac modifie le microbiome gastro-duodéal, augmente la production d'acide gastrique et altère la barrière muqueuse.
- **Les personnes prenant des anti-inflammatoires non stéroïdiens** : les AINS augmentent le risque de dyspepsie en raison du risque de fragilisation de la muqueuse et de gastrite.
- **Les sujets infectés par *H. pylori*** : l'infection par *H. pylori* est impliquée dans la dyspepsie en provoquant une inflammation et des perturbations du microbiote.

D'autres facteurs sont mentionnés dans plusieurs études, comme (44,45) :

- **La comorbidité psychologique** joue un rôle majeur dans le développement de la dyspepsie fonctionnelle avec une prévalence plus élevée chez les personnes souffrant d'**anxiété**, de **stress** ou de **dépression**. Des études australiennes ont mis en évidence une relation bidirectionnelle entre l'intestin et le cerveau. En effet, les personnes atteintes de dyspepsie fonctionnelle sont plus susceptibles de développer de l'anxiété ou une dépression, et inversement, les patients souffrant initialement de troubles anxieux ou dépressifs sont plus susceptibles de développer une dyspepsie fonctionnelle. Dans une étude suédoise, l'anxiété a conduit à une probabilité presque 8 fois plus élevée de développer une dyspepsie fonctionnelle, sur une période de 10 ans.
- **La gastro-entérite aiguë** est également associée à l'apparition d'une dyspepsie appelée dyspepsie fonctionnelle post-infection. Une méta-analyse de 19 études a révélé que le risque de développer une dyspepsie fonctionnelle était presque 3 fois plus élevé plus de 6 mois après l'infection.
- **L'âge avancé et les comorbidités** sont aussi associés à une prévalence accrue de la dyspepsie fonctionnelle, ces facteurs pouvant être interconnectés.
- **Un indice de masse corporelle anormal**, qu'il s'agisse d'obésité importante ou d'un sous-poids, est également un facteur de risque pour la dyspepsie fonctionnelle.
- **Le rôle de l'alimentation** dans le développement de la dyspepsie fonctionnelle, qui reste incertain. Jusqu'à 80% des patients rapportent des symptômes liés aux repas, tandis que pour d'autres, les symptômes s'atténuent après la prise alimentaire ou apparaissent en dehors des repas, ce qui dépend du sous-type de dyspepsie fonctionnelle. Les repas riches en matières grasses semblent induire plus de symptômes, tels que la satiété précoce et les ballonnements, par rapport à un régime riche en glucides. Une forte consommation de piment, ainsi que la consommation d'alcool ou de caféine, pourraient également avoir un effet potentiel dans la dyspepsie par l'augmentation de l'acidité gastrique.

5. Approche physiopathologique

Les connaissances sur la physiopathologie de la dyspepsie fonctionnelle restent limitées. Il s'agit d'une pathologie multifactorielle avec une symptomatologie hétérogène, pouvant être initiée par divers mécanismes physiopathologiques (figure 11). Bien que la compréhension de la physiopathologie reste floue, il est bien établi que l'on retrouve à la fois des altérations au niveau du tractus gastro-intestinal ainsi qu'au niveau du système nerveux central (44).

Récemment, les critères diagnostiques de Rome IV ont redéfini les « troubles fonctionnels gastro-intestinaux » en tant que « **troubles de l'interaction intestin-cerveau** », comprenant une physiopathologie commune. Cette nouvelle classification reconnaît l'influence bidirectionnelle entre le système nerveux central et le tractus gastro-intestinal dans le développement de ces troubles. La physiopathologie gastro-intestinale commune regroupe (1,46) :

- Troubles de la motilité.
- Perturbation de la fonction immunitaire et une altération de la barrière épithéliale.
- Altération de la composition du microbiote.
- Dysfonctionnement de l'axe intestin-cerveau.
- Hypersensibilité viscérale.

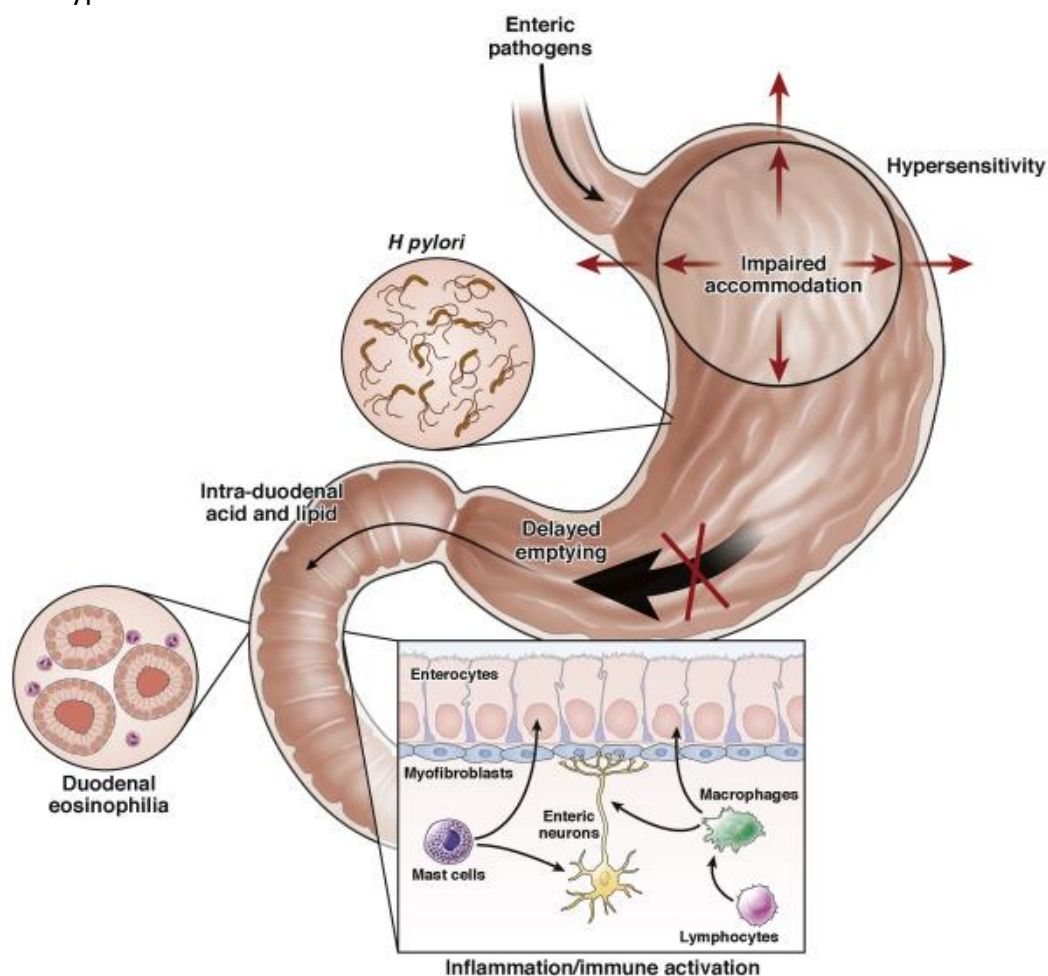


Figure 11. Représentation schématique de mécanismes pouvant être impliqués dans la physiopathologie de la dyspepsie fonctionnelle

Les mécanismes présentés sont l'altération de l'accommodation gastrique, le retard de la vidange gastrique, l'hypersensibilité viscérale et l'inflammation duodénale (47). Autorisation de reproduction de la figure par Copyright Clearance Center (CCC RightsLink), annexe n°3.

L'apparition des symptômes résulte d'une relation complexe entre la région gastro-duodénale, le cerveau et certains facteurs de risques. Il est également possible qu'un polymorphisme génétique soit associé à la susceptibilité de la dyspepsie fonctionnelle, en particulier dans les sous-groupes de type EPS (48).

5.1. Les troubles de la motilité

2.2.4. Le retard de vidange gastrique

Anciennement, le retard de la vidange gastrique était considéré comme le principal mécanisme physiopathologique de la dyspepsie fonctionnelle, en particulier en relation avec les symptômes du sous-groupe PDS. Dans plusieurs études, la vidange gastrique des solides était jusqu'à 1,5 fois plus lente que celle des sujets témoins sains et elle se trouvait retardée chez environ 23% à 40% des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle (49,50).

Mais une source de confusion majeure provient du chevauchement entre les symptômes du sous-groupe PDS et de la gastroparésie idiopathique, ce qui a été précisé dans les nouveaux critères diagnostiques de Rome IV. Actuellement, la relation entre le retard de la vidange gastrique dans la dyspepsie fonctionnelle reste incertaine car des patients présentant des symptômes similaires peuvent avoir une vidange gastrique normale (47).

De plus, une récente étude américaine a démontré qu'environ 40% des patients passaient d'une vidange gastrique normale à une vidange gastrique retardée, ou inversement, sur une période d'un an, alors que leurs symptômes restaient les mêmes. Ainsi, le diagnostic de la dyspepsie fonctionnelle en fonction de la modification de la vidange gastrique ne reflète pas de manière stable cette pathologie (51).

La relation entre le retard de vidange gastrique et la plupart des symptômes reste donc floue. La seule exception semble être pour des symptômes de **plénitude post-prandiale** et les reflux gastro-œsophagiens ; des études montrent une association notable entre l'apparition et la gravité de ces symptômes et un retard de vidange gastrique (47,52).

2.2.5. Diminution de l'accommodation de l'estomac

L'accommodation gastrique à un repas se caractérise par une relaxation de la partie proximale de l'estomac sans augmentation de la pression intragastrique. Ce phénomène est déclenché par l'ingestion de nourriture et repose sur un réflexe vago-vagal impliquant 2 fonctions motrices complémentaires, la relaxation réceptive et la relaxation adaptative (47,53).

Premièrement, la **relaxation réceptive** est initiée par la déglutition et le passage des aliments dans le pharynx et l'œsophage. Elle se manifeste par une dilatation immédiate du fundus et du corps de l'estomac grâce à la relaxation des fibres musculaires lisses, créant ainsi un réservoir pour les aliments ingérés. Ensuite, la **relaxation adaptative** permet au fundus de se dilater davantage en réponse à de petites augmentations de la pression intragastrique, permettant la continuité de la prise alimentaire sans élévation de la pression interne (47,53).

La diminution de l'accommodation gastrique à la relaxation, en réponse à un repas, est un élément principal de la physiopathologie de la dyspepsie fonctionnelle, affectant jusqu'à 37 à 40% des patients dans certaines études. Bien que cette altération ait été initialement

considérée comme prédictive de la dyspepsie fonctionnelle de type PDS, des études plus récentes ont montré que cette physiopathologie était présente de manière similaire dans les sous-types PDS, EPS et les formes mixtes PDS/EPS. Cependant, le symptôme de **satiété précoce** chez les patients atteints de dyspepsie fonctionnelle avec PDS s'est avéré prédictif des troubles de l'accommodation gastrique. En effet, dans une étude, ce symptôme était le seul à être corrélé à une altération de l'accommodation gastrique et la restauration de cette altération a permis une amélioration des symptômes de satiété précoce (54,55).

2.2.6. Augmentation du reflux duodénogastrique

Le reflux duodénogastrique, bien qu'il se produise de façon minime lors de la motilité gastrique, est limité et régulé chez les sujets sains grâce au complexe moteur migrant de phase III. Ce complexe favorise l'évacuation et le nettoyage gastro-duodénal en période de jeûne, grâce à un cycle de contraction périodiques. Cependant, une étude de manométrie duodénojunale a démontré que le nombre moyen de cycles du **complexe moteur migrant** était significativement **plus faible** chez les patients atteints de dyspepsie fonctionnelle, en particulier de type PDS. L'altération de l'activité de phase III entraîne des contractions plus fréquemment non propagées ou propagées de façon rétrograde chez ces patients (56,57).

En conséquence, les anomalies de la motilité gastro-intestinale ainsi que la diminution de l'activité des complexes moteurs migrants antraux, peuvent induire ou accélérer le reflux duodénogastrique. Ce reflux entraîne une augmentation de la concentration de diverses substances dans le liquide gastrique, notamment les sels biliaires, le suc pancréatique et les bactéries intestinales, dont certaines sont porteuses de lipopolysaccharides. Les lipopolysaccharides sont des composants structurels issus de la membranes externe des bactéries intestinales Gram –, particulièrement présents chez *Escherichia coli* (4,33,57).

Les lipopolysaccharides et les **sels biliaires** sont considérés comme des **composants intestinaux toxiques** et sont responsables d'effets délétères sur la muqueuse gastrique. Ils sont capables d'activer la réponse immunitaire et de provoquer une inflammation gastro-duodénale par la stimulation des leucocytes et leur sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Par la suite, ils pourraient altérer l'intégrité de la muqueuse, induire une inflammation systémique et perturber le système nerveux gastrique régulateur de la motilité gastrique, potentiellement en ralentissant la vidange gastrique. Enfin les sels biliaires sont susceptibles d'accélérer sélectivement la croissance de bactéries Gram –, comme *Escherichia* et *Shigella* (effet observé en culture bactérienne *in vitro*), tandis que d'autres bactéries y sont vulnérables, pourrait ainsi influencer la composition du microbiote gastroduodénal. Ces ensembles de mécanismes contribuent à la physiopathologie sous-jacente et aux symptômes de la dyspepsie fonctionnelle (4,57–59).

Enfin, le ralentissement de la vidange gastrique favorise la rétention de ces composants nocifs de l'estomac pendant des périodes prolongées, amplifiant leurs effets délétères et les divers troubles associés (4,57).

2.2.7. Les autres troubles gastro-intestinaux

D'autres troubles de la motilité sont également rapportés tels qu'un volume disproportionné dans l'estomac, une hypomotilité antrale, une augmentation de la motilité duodénale post-prandiale ou encore des motilités de l'antrum gastrique et du duodénum non

coordonnées (33). L'augmentation de la relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage peut être expliquée du fait du retard de la vidange gastrique et de la diminution de la relaxation du fundus. La fréquence accrue de ces relaxations pourrait être à l'origine des symptômes de brûlures et douleurs épigastriques du sous-type EPS. Cette physiopathologie peut créer une source de confusion diagnostique avec les reflux gastro-œsophagiens, mais peut expliquer leur chevauchement (60).

5.2. La relation entre inflammation, dysbiose, axe intestin-cerveau et hypersensibilité viscérale

Les physiopathologies gastro-duodénales telles que l'activation immunitaire et l'inflammation de bas grade, l'altération de la barrière muqueuse et sa perméabilité, la dysbiose, l'hypersensibilité viscérale et le dysfonctionnement de l'axe intestin-cerveau dans la dyspepsie fonctionnelle sont **étroitement liées**, comme illustré dans la figure 12. Ces perturbations aboutissent à des mécanismes moteurs et sensoriels incontrôlés dans la dyspepsie fonctionnelle (61,62). Cependant, il reste à déterminer quel mécanisme se manifeste initialement et déclenche les autres, ou s'il s'agit d'un processus complexe où plusieurs facteurs interagissent simultanément. De plus, ces événements se régulent les uns aux autres, rendant la compréhension du mécanisme physiopathologique encore plus complexe.

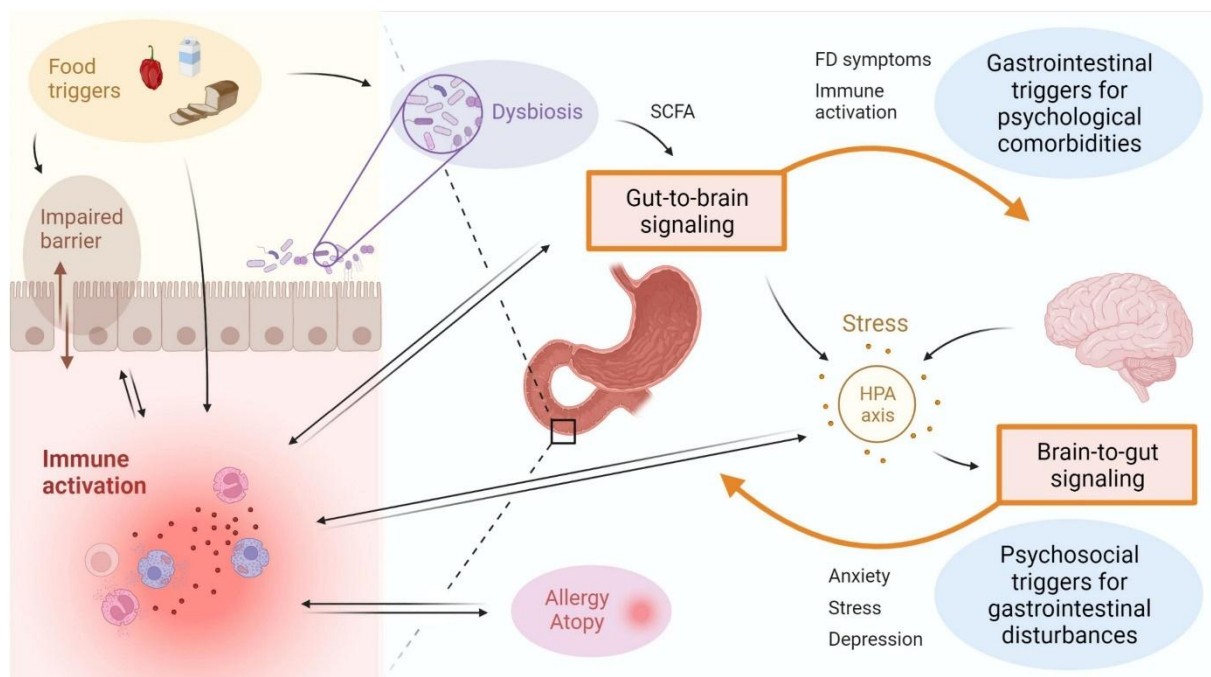


Figure 12. Relation entre l'altération de la barrière muqueuse, l'activation immunitaire, la dysbiose et le système nerveux central interagissant avec l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénale (HPA axis)

Cette figure illustre les interactions entre l'activation immunitaire, la perméabilité muqueuse, la dysbiose ainsi que l'axe intestin-cerveau, contribuant aux désordres moteurs et sensoriels de la dyspepsie fonctionnelle (61). Légende : SCFA = acides gras à chaîne courte, HPA = hypothalamus-pituitary-adrenal, = axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien.

Des facteurs induisant ou déclenchant rentrent en jeu dans ces interactions, comme vu précédemment avec le stress ou autres comorbidités psychologiques comme l'anxiété et la dépression, ou encore le microbiote, les atopies, les allergies et certains déclencheurs

alimentaires (51). En effet, le tube digestif et le système immunitaire sont particulièrement sensibles au stress, ce qui montre que les dysfonctionnements de l'axe intestin-cerveau peuvent contribuer à la physiopathologie de la dyspepsie fonctionnelle (63).

2.2.8. L'altération de l'épithélium duodénal et la perturbation de la fonction immunitaire

La barrière muqueuse constitue la première ligne de défense contre les agents pathogènes dans la lumière du duodénum. Dans la dyspepsie fonctionnelle, on retrouve une altération de la fonction de cette barrière duodénale entraînant une **perméabilité accrue** ainsi qu'une **inflammation de bas grade**. Cette inflammation résulte d'une activation immunitaire, caractérisée par une augmentation des macrophages et plus particulièrement une augmentation des **éosinophiles duodénaux** (34,40).

L'altération de l'intégrité de la muqueuse duodénale résulte d'une diminution de l'expression des protéines d'adhésion intracellulaire. Chez les patients atteints de dyspepsie fonctionnelle, une réduction de l'expression des protéines de jonctions serrées, telle que la Zonula occluden-1 (ZO-1), la claudine-2 et l'occludine, a été observée. Cette perméabilité accrue permet le passage de molécules luminales à travers l'épithélium duodénal, provoquant une réponse immunitaire et une inflammation de bas grade. Les macrophages et les éosinophiles sont activés et libèrent des médiateurs pro-inflammatoires par dégranulation, tel que l'histamine, la tryptase et diverses cytokines. Ces médiateurs aggravent davantage la perméabilité de la barrière épithéliale et peuvent également stimuler les nerfs afférents sous-muqueux, contribuant ainsi au dysfonctionnement de l'axe intestin-cerveau (64).

Plusieurs études ont mis en évidence une inflammation de bas grade de la muqueuse duodénale, caractérisée par une augmentation des lymphocytes CD8, des mastocytes et en particulier des éosinophiles (65–67). L'une d'elle rapporte que 57,1% des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle présentaient une éosinophilie duodénale, avec une prévalence très élevée dans le sous-groupe de type PDS (81,8%). De plus, les patients avec une éosinophilie duodénale ont environ 3 fois plus de chances de présenter une satiété précoce et 1,6 fois plus de chances de rapporter une plénitude post-prandiale (66). Une autre étude australienne confirme ces résultats, en montrant une augmentation significative de l'éosinophilie duodénale chez les patients atteints de satiété précoce ou de plénitude post-prandiale (65). Enfin, des modifications systémiques ont été observées dans la dyspepsie fonctionnelle, notamment une augmentation des lymphocytes T circulants, associés à divers symptômes gastro-intestinaux et à modification de la vidange gastrique. Cet état **d'inflammation systémique** pourrait entraîner un dysfonctionnement immunitaire gastrique, contribuant ainsi à la physiopathologie de la dyspepsie fonctionnelle (61).

2.2.9. Le dysfonctionnement de l'axe intestin-cerveau

L'axe intestin-cerveau repose sur une **communication bidirectionnelle** complexe entre le système nerveux entérique et le système nerveux central. Cette interaction est assurée par plusieurs voies de signalisation (61,68) :

- **Les voies neuronales**, principalement par le nerf vague, qui joue un rôle central dans la régulation parasympathique du système digestif

- **Les voies endocrines** avec la libération d'hormones comme le cortisol par l'axe hypothalamo-hypophysaire, en réponse au stress. Ces hormones influencent l'inflammation et la perméabilité gastro-intestinale, pouvant favoriser l'apparition ou l'aggravation des symptômes gastro-intestinaux.
- **Les voies immunitaires**, par la modulation des cytokines.

Plusieurs observations suggèrent une altération de l'activité vagale chez les patients atteints de dyspepsie fonctionnelle, avec une **diminution de la fonction vagale** pouvant être associée à un retard de vidange gastrique. Le nerf vague, qui assure la régulation parasympathique du système digestif, occupe une place centrale dans cette communication. Ses terminaisons nerveuses sensorielles sont impliquées dans l'initiation de la satiété, des nausées et des vomissements et il joue un rôle majeur dans le contrôle de la motilité gastro-intestinale supérieure (69). La stimulation transcutanée du nerf vague auriculaire semble montrer des effets bénéfiques sur les symptômes et la physiopathologie de la dyspepsie fonctionnelle. Elle améliore l'accommodation gastrique, réduit la sensation de plénitude post-prandiale et augmente le pourcentage d'ondes lentes gastriques normales. Après 2 semaines de traitement, une diminution significative des symptômes dyspeptiques ainsi que des scores d'anxiété et de dépression est observée. Ces améliorations semblent être liées à une augmentation de l'activité vagale, qui pourrait réduire l'hypersensibilité viscérale, le retard de vidange gastrique et améliorer la motilité gastrique (70).

Cette communication bidirectionnelle peut être influencée par divers facteurs. Les symptômes gastro-intestinaux et l'activation immunitaire peuvent agir comme des facteurs déclencheurs de comorbidités psychologiques, tandis que les facteurs psychosociaux tels que le stress, l'anxiété ou la dépression peuvent perturber la fonction gastro-duodénale. De plus, des altérations de la fonction gastro-intestinale et l'apparition de symptômes gastro-intestinaux sont fréquemment observées dans de nombreux troubles du système nerveux central. À l'inverse, les troubles des interactions cerveau-intestin se caractérisent souvent par des symptômes gastro-intestinaux associés à des manifestations psychologiques et à des diagnostics psychiatriques (61,68). Une étude d'un an a révélé qu'un tiers des patients atteints de troubles fonctionnels gastro-intestinaux présentaient initialement un trouble de l'humeur. Inversement, deux tiers des patients présentant un trouble de l'humeur ont développé un trouble fonctionnel gastro-intestinal au cours de l'année. De plus, les niveaux d'anxiété et de dépression étaient également liés à l'apparition et au développement de la dyspepsie fonctionnelle. Les patients qui présentaient initialement une dyspepsie fonctionnelle ont signalé des niveaux d'anxiété et de dépression plus élevés après 1 an et un niveau élevé d'anxiété et de dépression au début de l'étude constituait un facteur prédictif significatif au développement de la dyspepsie fonctionnelle (71).

2.2.10. L'hypersensibilité viscérale

L'hypersensibilité gastroduodénale à la distension peut être un symptôme de la dyspepsie fonctionnelle due à une **stimulation mécanique** par la distension de l'estomac (à jeun et après un repas) et la distension de l'intestin grêle (duodénum, jéjunum ou rectum). Elle peut également être due à une **stimulation chimique** par une sensibilité accrue à l'acidité et aux lipides au niveau duodénal, ou encore à la capsaïcine (33). L'hypersensibilité gastroduodénale dans la dyspepsie fonctionnelle concerne (47,72) :

- **Une hypersensibilité à la distension gastrique** → Provoque des inconforts et douleurs épigastriques post-prandiales, des éructations ou une perte de poids.
 - Une étude rapporte une hypersensibilité à la distension gastrique post-prandiale chez 34% des patients.
- **Une hypersensibilité à l'acidité au niveau du duodénum** → Induit des nausées.
 - Dans une étude, 59% des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle développent des nausées en réponse à l'apport d'acide dans le duodénum.
 - Ces patients présentent également une altération de la motricité duodénale, entraînant une neutralisation réduite de l'acidité et donc une exposition accrue du duodénum à l'acide, notamment après les repas. Cette exposition à l'acide est associée à une aggravation des symptômes, comme une satiété précoce.
- **Une hypersensibilité aux lipides au niveau du duodénum** → Provoque une plénitude post-prandiale, des inconforts épigastriques ou des nausées.
 - Les symptômes de la dyspepsie fonctionnelle peuvent être déclenchés par la consommation d'aliments gras.

L'hypersensibilité viscérale pourrait être liée aux troubles de l'interaction intestin-cerveau par des changements au niveau des mécanismes périphériques et centraux dans le processus de nociception viscérale. Les médiateurs inflammatoires du système digestif activent et sensibilisent les nerfs afférents en réduisant leur seuil de transduction et conduisent à l'expression et au recrutement de nocicepteurs, auparavant silencieux. Cette perception viscérale pourrait également être liée et modulée par d'autres facteurs physiopathologiques comme les réponses au stress, les facteurs génétiques et psychologiques et le microbiote gastroduodénal (73).

2.2.11. L'altération de la composition du microbiote gastro-duodénal

Le microbiote joue un rôle essentiel dans l'assimilation des nutriments, la protection contre la colonisation d'agents pathogènes, ainsi que la maturation de l'épithélium et du système immunitaire intestinal. L'utilisation récente des technologies de séquençage de nouvelle génération en gastroentérologie a démontré que la dysbiose microbienne constitue un facteur clé dans la pathogenèse des maladies gastro-intestinales, telles que la dyspepsie fonctionnelle. Cette dysbiose se caractérise par une altération qualitative et/ou quantitative du microbiote impliquant l'altération des fonctions bactériennes (40,74). Les composantes permettant d'évaluer la structure d'un microbiote, sont (75,76) :

- **L'abondance** : l'abondance absolue représente la quantité totale de bactéries présentes dans un échantillon, ou d'un taxon donné, exprimée en valeur réelle et l'abondance relative (ou proportion) est exprimée en pourcentage.
- **La richesse** : le nombre de taxons distincts observés dans un échantillon.
- **La composition** : l'ensemble des taxons présents et leurs abondances relatives.
- **La diversité** : combine la richesse et l'équilibre des abondances, soit combien de taxons sont présents et à quel point leurs abondances sont équilibrées ;

- Diversité intra-individuelle.
- Diversité inter-individuelle.

La dysbiose duodénale est largement documentée dans la dyspepsie fonctionnelle. Une récente étude basée sur le séquençage de 3^{ème} génération du gène de l'ARN 16S, décrit une corrélation positive entre la richesse bactérienne du microbiote duodénal et la gravité des symptômes de la dyspepsie fonctionnelle (77). Cette observation concorde avec d'autres études, rapportant des modifications significatives de l'abondance des bactéries associées à la muqueuse duodénale (74,77–79). Compte tenu du contexte gastro-duodénale de cette pathologie, il est pertinent d'explorer la possibilité d'une **dysbiose gastrique** et son rôle potentiel dans la dyspepsie fonctionnelle.

Cette dysbiose duodénale peut notamment s'expliquer par un **syndrome de surcroissance bactérienne dans l'intestin grêle** (Small Intestinal Bacterial Overgrowth, SIBO), caractérisé par une densité bactérienne anormalement élevée dans cette région. Le développement du SIBO est souvent associé à un ralentissement du transit intestinal, ce qui diminue l'élimination normale des bactéries de l'intestin grêle. Le SIBO est fréquemment observé chez les patients atteints de dyspepsie fonctionnelle, avec une prévalence estimée entre 35% à 53%, sans différences notables entre les sous-types (80,81). Par ailleurs, le risque de développer un SIBO chez les patients atteints de dyspepsie fonctionnelle est significativement plus élevé que chez les témoins, suggérant que ce syndrome pourrait soit contribuer à la physiopathologie de la dyspepsie fonctionnelle, soit en résulter. Le SIBO est déjà reconnu comme un facteur étiologique important dans le syndrome du côlon irritable (pouvant se chevaucher avec la dyspepsie fonctionnelle), ce qui en fait un élément à prendre en considération dans la physiopathologie la dyspepsie fonctionnelle (74,82). La présence d'un SIBO associé au reflux duodénogastrique, pourrait modifier la composition du microbiote gastrique. Cette hypothèse s'appuie sur la continuité et l'intercommunication des différents microbiotes du tractus gastro-intestinal, ainsi que sur le rôle du reflux duodénogastrique dans les mécanismes pathologiques. Ainsi, une abondance élevée de bactéries colonisant habituellement l'intestin au sein du microbiote gastrique pourrait résulter de ces altérations et contribuer à la physiopathologie de la dyspepsie fonctionnelle.

La dysbiose duodénale observée dans la dyspepsie fonctionnelle est également associée à des altérations de divers produits microbiens, tels que les métabolites ou les éléments structuraux des bactéries, notamment les **acides gras à chaîne courte**, les **sels biliaires** et les **lipopolysaccharides**. En effet, la dysbiose peut modifier les concentrations de ces composés, par exemple en entraînant une diminution des acides gras à chaîne courte bénéfiques ou une augmentation des sels biliaires et lipopolysaccharides potentiellement toxiques, perturbant ainsi l'équilibre et le transit gastro-duodéal. Ces altérations métaboliques, en retour, peuvent influencer la composition du microbiote et contribuer à la physiopathologie de la dyspepsie fonctionnelle (78,79).

Les acides gras à chaîne courte, tels que l'acétate, le butyrate ou le propionate, résultent de la fermentation bactérienne de l'amidon et d'autres glucides fermentescibles alimentaires. Lorsqu'ils ne proviennent pas directement de l'alimentation, leur présence dans la lumière intestinale reflète une activité bactérienne endogène. Ainsi, leur détection au niveau luminal constitue un marqueur clé de l'équilibre entre le microbiote intestinal et l'hôte chez lequel ils exercent de nombreux bénéfices, parmi lesquels figurent (83,84) :

- Une source d'énergie majeure, notamment le butyrate qui représente jusqu'à 70% de l'énergie utilisée par les cellules épithéliales intestinales.
- Une régulation du pH intestinal, favorable à l'absorption de minéraux tels que le calcium, le fer et le magnésium.
 - Dans le **duodénum**, les acides gras à chaîne courte présents en **faible concentration** peuvent stimuler la sécrétion de bicarbonates, contribuant ainsi à neutraliser le chyme acide provenant de l'estomac (85,86).
 - À l'inverse, dans le **cæcum** et le **côlon proximal**, la fermentation bactérienne des fibres alimentaires génère des **concentrations élevées** d'acétate, de propionate et de butyrate, ce qui accroît localement l'acidité luminale et abaisse le pH (87–89).
- Un renforcement de la barrière intestinale par l'augmentation de l'expression du gène MUC2 et la stimulation de la production de mucine.
- Des propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires.
- Des effets antibactériens par l'inhibition du développement de micro-organismes pathogènes, notamment *E. coli*.
- Un rôle supposé dans la communication intestin-cerveau.

L'acétate contribue à environ 60% du total des acides gras à chaîne courte, tandis que le propionate et le butyrate en représentent 20% chacun, et que le lactate est présent en quantité sensiblement inférieure. Ils sont produits par différentes communautés bactériennes complémentaires : par exemple *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* mais aussi *Staphylococcus* et *Streptococcus* produisent du lactate ; *Prevotella* et *Veillonella* aboutissent surtout à la formation de propionate ; *Bifidobacterium* produit également de l'acétate ; et les *Firmicutes*, notamment *Faecalibacterium* et *Roseburia spp*, produisent du butyrate (79,90).

Les sels biliaires interagissent également avec le microbiote intestinal et exercent une pression de sélection sur certaines communautés bactériennes. Des données suggèrent que des genres comme *Prevotella* sont particulièrement sensibles aux sels biliaires et peuvent diminuer lorsque la quantité luminale totale d'acides et de sels biliaires augmente, tandis que des genres plus tolérants, comme *Streptococcus*, résistent mieux. Les modifications de la quantité et de la composition des acides biliaires influencent également la barrière épithéliale, notamment par des altérations des jonctions serrées, pouvant accroître la vulnérabilité aux infections et l'inflammation des muqueuses. Enfin, l'activation des récepteurs tels que TGR5 et FXR sur des cellules épithéliales et entéro-endocrines, participe à la signalisation intestin-cerveau, notamment des voies de satiété par le nerf vague. L'ensemble de ces effets (dysbiose, hyperperméabilité, inflammation et neuromodulation), peut contribuer à l'installation ou au maintien des symptômes de la dyspepsie fonctionnelle (91,92).

Les lipopolysaccharides sont des endotoxines pro-inflammatoires et peuvent moduler le microbiote intestinal en particulier via le système immunitaire. Leur surproduction ou leur translocation (par exemple en cas d'altération de la barrière intestinale) peut conduire à une inflammation chronique de bas grade et à des altérations de la composition du microbiote et de la muqueuse intestinale (78,93).

La **composition** et le **développement du microbiote gastrique** sont également influencés par divers **facteurs environnementaux et interindividuels**. Par exemple, une rétention prolongée du contenu gastrique, provoquée par les troubles de la motilité gastro-intestinale comme le retard de vidange gastrique, peut modifier l'environnement local en agissant sur l'apport partiel en oxygène, l'acidité et la constitution du mucus. De plus, un pH gastrique supérieur à 4 permet la survie de certaines bactéries dans l'estomac, notamment celles d'origine buccale. Ainsi, une élévation du pH gastrique réduit l'action bactéricide de l'acidité, facilitant la persistance de ces bactéries dans l'estomac (4,94).

Enfin, des études récentes rapportent une amélioration significative des symptômes de la dyspepsie fonctionnelle de type PDS, après administration orale de l'antibiotique rifaximine. Ces résultats soutiennent l'implication de la dysbiose dans la physiopathologie de la dyspepsie fonctionnelle (95).

En résumé, la dysbiose est étroitement liée à la perturbation de la motilité gastro-intestinale, à l'altération de la barrière duodénale, à l'activation du système immunitaire, à l'hypersensibilité viscérale ainsi qu'à la perturbation du système nerveux central par l'axe intestin-cerveau. Ces interactions multiples contribuent à la physiopathologie de la dyspepsie fonctionnelle, faisant du microbiote une cible privilégiée pour le développement de stratégies thérapeutiques innovantes, comme les probiotiques à tropisme gastrique (44,64).

Chapitre 5 : Les stratégies thérapeutiques actuelles

En raison des connaissances limitées sur la physiopathologie de la dyspepsie fonctionnelle, son traitement reste difficile et les options thérapeutiques restreintes. Il n'existe pas encore de traitement spécifique, ce qui conduit à une prise en charge uniquement symptomatique. Pour la plupart des patients, cette pathologie reste chronique avec des symptômes fluctuants selon l'efficacité des traitements. L'objectif principal est alors un contrôle symptomatique adéquat et l'amélioration de la qualité de vie des patients (33,37).

La première mesure thérapeutique consiste à établir une relation médecin-patient solide, en fournissant une explication claire de la pathologie et de ses diverses causes et conséquences, tout en rassurant sur la nature bénigne et l'absence de maladie organique sous-jacente, potentiellement grave. Il est également important d'intégrer dès le départ des mesures hygiéno-diététiques pour la gestion des facteurs de risque modifiables comme l'alimentation, l'exercice physique, l'alcool et le tabagisme, d'informer le patient des différentes options thérapeutiques disponibles, adaptées à ses principaux symptômes. Enfin les alternatives ou accompagnements non médicamenteux actuellement recommandés peuvent également être présentés pour offrir un accompagnement global dans la prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle (33,37).

1. Les traitements médicamenteux

Le traitement médicamenteux est principalement préconisé comme mesure de soutien pendant les phases symptomatiques. En l'absence de traitement causal, la durée de la prise en charge doit rester limitée (généralement 8 à 12 semaines) et être adaptée en fonction des principaux symptômes, d'autant plus que le taux de réponse au placebo est parfois très élevé, jusqu'à 60% dans certaines études (33,96,97). On retrouve parmi eux (34) :

- Les antiacides : les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et les antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2 (anti-H2)
- Les prokinétiques
- Les neuromodulateurs centraux : les antidépresseurs tricycliques

1.1. Les thérapies pharmacologiques

1.1.1. Les IPP et les anti-H2

Bien qu'aucune étude n'ait démontré de surproduction d'acide gastrique dans la dyspepsie fonctionnelle, il existe bien une altération de la neutralisation de l'acidité au niveau duodénal et une hypersensibilité à l'acide gastrique dans le duodénum. La diminution de l'acidité par les IPP ou les anti-H2 trouve donc sa place dans la prise en charge symptomatique (64).

Les IPP sont souvent utilisés en **première intention** dans le traitement de la dyspepsie fonctionnelle, principalement en raison de leur effet antiacide. Une analyse des sous-groupes suggère que les IPP sont particulièrement efficaces pour les patients présentant des symptômes de brûlures d'estomac, sans différence significative d'efficacité entre les sous-groupes EPS ou PDS (98). Il reste néanmoins difficile d'exclure totalement un chevauchement avec le reflux gastro-œsophagien. Par ailleurs, les IPP pourraient également

améliorer la perméabilité duodénale et limiter l'inflammation locale, comme en témoigne une diminution de la numération des éosinophiles dans le duodénum. Plusieurs méta-analyses ont montré que les IPP sont supérieurs au placebo pour le soulagement des symptômes globaux et présentent une efficacité équivalente, voire légèrement supérieure, à celle des anti-H2 (60,99,100).

Cependant, les IPP peuvent être associés à des **effets indésirables à long terme**. Parmi les principaux risques identifiés, on retrouve une sensibilité accrue aux infections, notamment à *Clostridium difficile* et aux pneumonies, ainsi que des atteintes rénales, telles que la néphrite interstitielle aiguë. Les IPP peuvent également entraîner une malabsorption de la vitamine B12 et des minéraux, comme le fer, le magnésium et le calcium, pouvant augmenter le risque de fractures osseuses (jusqu'à 1,5 fois plus de risque de fracture de la hanche par rapport aux témoins). Il est recommandé d'interrompre le traitement si aucune amélioration n'est observée après 8 semaines et d'envisager un arrêt au bout de 6 à 12 mois, quelle que soit la réponse clinique (79,83).

1.1.2. Les prokinétiques

Étant donné que la dyspepsie fonctionnelle s'accompagne fréquemment d'anomalies de la motilité gastrique, d'une altération de l'accommodation gastrique et d'une hypersensibilité gastrique ; les agents prokinétiques qui améliorent la motilité gastro-duodénale et l'accommodation gastrique pourraient présenter un intérêt dans sa prise en charge. Toutefois, l'utilisation des prokinétiques tels que le métoclopramide et la dompéridone est restreinte, en raison d'une efficacité modérée et de leurs effets indésirables. Le métoclopramide expose à des effets secondaires neurologiques, tandis que la dompéridone expose à des troubles cardiaques, notamment un allongement du QT en particulier lors d'un usage prolongé (60,64). Par ailleurs, bien qu'une étude randomisée en double aveugle ait montré une amélioration des symptômes chez 77% des patients du sous-groupe EPS sous traitement prokinétique, le taux de réponse chutait à 47% seulement deux semaines après l'arrêt du traitement (103).

De nouveaux agents prokinétiques se sont révélés efficaces dans des études contrôlées, pour la réduction des symptômes du sous-groupe PDS, notamment la satiété précoce, la sensation de plénitude post-prandiale et les ballonnements abdominaux supérieurs (47,64) :

- **L'acotiamide**, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et antagoniste muscarinique.
- **L'itopride**, un antagoniste des récepteurs de la dopamine D2 et inhibiteur de l'acétylcholinestérase.
- **Le cinitapride**, un agoniste du récepteur à la sérotonine 5-HT4 et antagoniste du récepteur à la dopamine D2.
- **Le dexloxiglumide**, un antagoniste des récepteurs CCK-A, n'est pas commercialisé en France mais est étudié dans la dyspepsie fonctionnelle (104).

1.1.3. Les neuromodulateurs

La communication complexe et bidirectionnelle intestin-cerveau joue un rôle majeur dans le développement et la manifestation des symptômes de la dyspepsie fonctionnelle. Ainsi, les neuromodulateurs comme les antidépresseurs peuvent être recommandés à faible dose

dans la prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle, après échec des autres traitements. Les antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline, l'imipramine et la mirtazapine sont principalement utilisés en seconde intention. Parmi eux (64,98,105) :

- **L'amitriptyline** : inhibiteur non sélectif de la recapture des monoamines (sérotonine et noradrénaline), a permis un soulagement global des symptômes pour 53% des patients contre 40% sous placebo, selon une étude. Dans une autre étude portant sur un sous-ensemble de patients présentant des symptômes de type ulcère, 67% des patients sous amitriptyline observent une amélioration de leurs symptômes contre 39% sous placebo. Enfin, chez les patients présentant une vidange gastrique normale, l'amitriptyline améliore significativement la douleur abdominale. Elle serait donc à privilégier chez les patients présentant des douleurs abdominales, des symptômes de type ulcère et une vidange gastrique normale.
- **L'imipramine** : également inhibiteur non sélectif de la recapture des monoamines, montre un soulagement global des symptômes de la dyspepsie à 3 mois pour 63% des patients contre 36% dans le groupe placebo.
- **La mirtazapine** : antagoniste du récepteur à l'histamine H1, à la sérotonine 5-HT_{2C} et 5-HT₃ ainsi qu'à l'adrénaline α_2 , améliore les nausées, la satiété précoce et induit une prise de poids. La mirtazapine serait donc à privilégier chez les patients atteints de dyspepsie fonctionnelle avec une perte de poids.

Une méta-analyse a conclu que le bénéfice des antidépresseurs tricycliques ou des antipsychotiques est limité aux patients présentant également une comorbidité psychologique ; leur utilisation devrait donc être réservée à ces patients. De plus, les effets indésirables des antidépresseurs peuvent limiter leur utilisation ; la même méta-analyse rapporte que les effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement sont significativement plus fréquents sous antidépresseurs. Il faudrait ainsi traiter 21 patients pour qu'un seul interrompe le traitement en raison d'un effet indésirable. Par exemple, dans une étude, 18% des patients ont interrompu le traitement en raison d'effets secondaires tels qu'une sécheresse buccale, constipation, somnolence, insomnie, palpitations ou troubles de la vision (105,106).

D'autres molécules comme des anxiolytiques (tandospirone, buspirone), des anticonvulsivants (gabapentine, prégabaline), des antipsychotiques (sulpiride, lévosulpiride) ou des antibiotiques (rifaximine) font également l'objet d'études dans la dyspepsie fonctionnelle. Cependant, les données disponibles restent limitées et des recherches complémentaires sont nécessaires pour évaluer leur efficacité (64).

1.2. Les thérapies alternatives non pharmacologiques ou complémentaires

Il existe peu d'études et de preuves concernant l'efficacité des autres thérapies pour le traitement de la dyspepsie fonctionnelle. On estime qu'environ 50% des patients essayent ces thérapies pour soulager leurs symptômes en raison de l'absence de thérapies spécifiques ou l'efficacité limitée des thérapies actuelles (37,60).

1.2.1. Phytothérapie

La thérapie à base de plantes est utilisée depuis longtemps en médecine. Dans le traitement de la dyspepsie fonctionnelle, plusieurs études ont montré des effets significatifs de la phytothérapie par rapport au placebo :

- Spécialités à base d'huile de menthe (poivrée, menthol) et d'huile de carvi : on retrouve par exemple le **Carmenthin®** ou la **Menthacarin®**, préconisés dans le traitement de la dyspepsie fonctionnelle (107). Ces spécialités sont retrouvées sous forme de capsule, où une capsule contient 90 mg d'huile des feuilles de menthe poivrée (*Mentha piperita* folium) et 50 mg d'huile des fruits du carvi (*Carum carvi* fructus).

Une étude a comparé l'efficacité de capsules d'huile de carvi et de L-menthol à un placebo chez 100 patients atteints de dyspepsie fonctionnelle. Chaque gélule contenait 25 mg d'huile de carvi et 20,75 mg de L-menthol, administrées à raison de 2 gélules, 2 fois par jour, 30 à 60 minutes avant le petit-déjeuner et le dîner, pendant 28 jours. Les résultats montrent une amélioration significative des symptômes globaux et des impressions cliniques globales chez 61% des patients prenant l'association contre 49% des patients prenant le placebo (108). Une autre étude, menée en double aveugle sur 114 patients atteints de dyspepsie fonctionnelle et suivant le même protocole d'administration, a évalué la réduction de la douleur abdominale et de l'inconfort. Elle rapporte une amélioration d'au moins 10% des symptômes chez 86,2% des patients prenant l'association contre 57,1% des patients prenant le placebo (109). Enfin, une troisième étude a évalué l'efficacité de 50 mg d'huile de carvi et 41,5 mg de menthe poivrée, comparée à un placebo pendant 28 jours, chez 73 patients atteints de dyspepsie fonctionnelle (34 de type PDS et 39 de type EPS). Une amélioration des symptômes globaux et impressions cliniques globales est observée chez 78% des patients du groupe PDS et 72% des patients du groupe EPS avec l'association, contre 50% (PDS) et 40% (EPS) dans le groupe placebo (110).

- **Le Rikkunshito** est un médicament à base de 8 plantes médicinales issues de la médecine traditionnelle japonaise pour le traitement des symptômes de la dyspepsie, dans lequel on retrouve (111,112) :
 - Rhizome d'atractyle (*Atractylodes lancea rhizoma*)
 - Sclérote de poria (*Poria cocos sclerotium*)
 - Racine de ginseng (*Panax ginseng radix*)
 - Racine de réglisse (*Glycyrrhiza uralensis radix*)
 - Rhizome de gingembre (*Zingiber officinale rhizoma*)
 - Écorce de mandarine (*Citrus unshiu pericarpium*)
 - Tubercule de pinellia (*Pinellia ternata tuber*)
 - Fruit de jujube (*Ziziphi jujuba fructus*)

Son action repose sur l'amélioration de l'accommodation gastrique et la réduction du retard de la vidange gastrique (113,114). Plusieurs études ont montré que le Rikkunshito permet une amélioration simultanée des symptômes de la dyspepsie fonctionnelle, notamment la plénitude post-prandiale, la satiété précoce, les ballonnements, ainsi que l'anxiété (113,115).

- **La capsaïcine**, principal composé actif du piment, est souvent évitée par les patients atteints de dyspepsie fonctionnelle en raison de la sensation de brûlure qu'elle peut induire. Cependant, il a été démontré qu'un traitement progressif à la capsaïcine, avec une titration croissante de la dose, peut avoir des effets bénéfiques sur les symptômes gastro-intestinaux localisés dans la partie supérieure du tube digestif chez ces patients (60,116).

Le mécanisme à l'origine de l'effet bénéfique de l'augmentation progressive des doses de capsaïcine reposerait sur la désensibilisation des récepteurs TRPV1 exprimés par les fibres nociceptives gastriques de type C. Cette désensibilisation contribuerait à atténuer l'hypersensibilité viscérale, caractéristique de la dyspepsie fonctionnelle. Une étude a montré qu'à partir de la 3^{ème} semaine de traitement, les scores globaux des symptômes ainsi que ceux des douleurs épigastriques, de la plénitude post-prandiale et des nausées étaient significativement plus faibles dans le groupe recevant une poudre de piment, comparé au groupe placebo. À la fin du traitement, 60% des patients du groupe piment rapportaient une réduction des symptômes, contre 30% dans le groupe placebo (117).

- Une formulation comprenant un mélange de 9 extraits de plantes pour une approche multible, appelé **STW5** ou **Iberogast®**, est largement utilisée en Allemagne pour ses effets bénéfiques dans la dyspepsie fonctionnelle. En Russie, c'est la seule préparation à base de plantes qui a été incluse dans les directives de l'Association gastro-entérologique russe pour le traitement de la dyspepsie fonctionnelle et du syndrome du côlon irritable. Le STW5 est composé de (118,119) :
 - Plante fraîche entière d'Ibérus amer (*Iberis amara totalis recens*)
 - Fleur de camomille (*Matricaria chamomilla flos*)
 - Herbe de chélidoine (*Chelidonium majus herba*)
 - Fruit de carvi (*Carum carvi fructus*)
 - Fruit de chardon-marie (*Silybum marianum fructus*)
 - Racine de réglisse (*Glycyrrhiza glabra radix*)
 - Feuille de mélisse (*Melissa officinalis folium*)
 - Feuille de menthe poivrée (*Mentha piperita folium*)
 - Racine d'angélique (*Angelica archangelica radix*)

Cette préparation exerce une action thérapeutique dite « multible », caractérisée par des effets thérapeutiques variés : elle améliore la motilité gastro-intestinale, notamment en augmentant l'accommodation gastrique et en stimulant la motilité antrale, présente une action spasmolytique, diminue l'hypersensibilité viscérale, exerce des effets anti-inflammatoires par la modulation des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , interleukines) ainsi qu'une activité antioxydante. De plus, elle possède également un effet antiacide en réduisant la sécrétion excessive d'acide gastrique et protège la muqueuse intestinale en stimulant la sécrétion d'ions chlorures. Enfin, le STW5 pourrait aussi avoir une influence bénéfique sur la composition du microbiote (118,120). Dans un essai randomisé en double aveugle d'une durée de 8 semaines, évaluant un score de symptômes gastro-intestinaux chez 315 patients atteints de dyspepsie fonctionnelle, le STW5 a permis une amélioration significative du score des symptômes (réduction moyenne de 6,9 points contre 5,9 points pour le placebo). Ce score évaluait plusieurs symptômes spécifiques comme les crampes abdominales, les douleurs épigastriques et abdominales supérieures, la satiété précoce, la

plénitude post-prandiale, la perte d'appétit, les vomissements, les nausées, les douleurs rétro-sternales, les éructations acides et les brûlures d'estomac (121).

1.2.2. Les autres approches thérapeutiques

La psychothérapie, notamment sous forme de thérapie cognitivo-comportementale ou d'hypnothérapie, peut être envisagée comme traitement de recours pour les patients souffrant de dyspepsie fonctionnelle sévère et réfractaire aux traitements conventionnels. Ces approches, ciblant l'axe intestin-cerveau, ont montré des bénéfices potentiels sur les symptômes digestifs, ainsi que les aspects psychologiques et physiologiques associés (34,64). Une étude a également démontré une amélioration significative de la qualité de vie chez les patients bénéficiant d'une prise en charge combinant la psychothérapie et un traitement médical, par rapport à ceux traités uniquement par médicaments (60).

Par ailleurs, l'utilisation d'enzymes digestives combinant des extraits de muqueuse gastrique et des chlorhydrates d'acides aminés s'est révélée efficace dans un essai croisé randomisé. De même, certaines pratiques comme les exercices de relaxation ou l'acupuncture ont montré une supériorité par rapport au placebo ou aux interventions standards dans le traitement de la dyspepsie fonctionnelle (47).

2. Efficacité des traitements

Les thérapies pharmacologiques ciblant les troubles sensori-moteurs gastriques les plus courants, comme le retard de la vidange gastrique, l'altération de l'accommodation gastrique et l'hypersensibilité à la distension, présentent une **efficacité limitée**. En effet, ces troubles physiologiques ne sont que faiblement corrélés à la gravité des symptômes dyspeptiques ressentis. Cette efficacité relative s'explique par la complexité du diagnostic clinique, l'hétérogénéité des symptômes, le chevauchement possible avec d'autres pathologies, ainsi que la diversité des étiologies impliquées (40,60).

Face à cette efficacité limitée, les recherches se tournent vers l'exploration de nouvelles cibles thérapeutiques, telles que l'altération de la perméabilité duodénale, les modifications de l'exposition aux acides biliaires, les déséquilibres du microbiote gastro-duodéal, ainsi que l'infiltration et l'activation des éosinophiles et des mastocytes. L'attention se porte également sur la régulation de l'activité neuronale du système nerveux entérique. Bien que les données sur les alternatives thérapeutiques soient limitées, il est établi qu'une prise en charge multidisciplinaire, réunissant l'expertise de gastro-entérologues, diététiciens, hypnothérapeutes, psychologues et physiothérapeutes comportementaux, procure de meilleurs résultats qu'une prise en charge uniquement gastro-entérologique (64).

Parmi ces nouvelles approches thérapeutiques prometteuses, l'étude approfondie du microbiote suscite un intérêt croissant, en raison de son rôle potentiel dans la physiopathologie et la prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle.

Chapitre 6 : Le microbiote gastrique

Un microbiote désigne l'ensemble des micro-organismes vivants commensaux tels que les bactéries, virus, champignons et parasites, colonisant un environnement spécifique du corps humain ou animal. Parmi les microbiotes les plus connus, on retrouve le microbiote cutané, vaginal, buccal, pulmonaire et le **microbiote intestinal** qui est le plus dense et le plus étudié. Ce dernier est constitué de plusieurs milliards de micro-organismes, principalement localisés dans le côlon, pouvant atteindre 10^{12} UFC (unités formant des colonies)/g de matières fécales (62,122). Le **microbiote gastrique**, en revanche, est moins connu.

L'environnement de l'estomac et le péristaltisme fréquent vers l'intestin créent un milieu peu favorable à l'activité, à la survie et au développement de nombreux micro-organismes. L'activité protéolytique du suc gastrique, le reflux des acides biliaires dans l'estomac, l'oxyde nitrique synthétisé à partir de la salive et surtout l'acidité très élevée contribuent à créer cet environnement particulièrement défavorable. En effet, l'estomac agit comme une barrière contre les pathogènes ingérés, contribuant ainsi à l'écologie microbienne du tractus gastro-intestinal. L'estomac a longtemps été considéré comme un organe stérile mais la découverte de la présence de *Helicobacter pylori* en 1980 a réfuté l'idée de stérilité de l'estomac. À la suite de cette découverte, d'autres recherches confirment la présence d'un microbiote gastrique spécifique, bien que limité, avec une densité bactérienne environ cent millions de fois inférieure à celle du côlon. Par conséquent, l'administration de probiotiques gastro-duodénaux dans le but de moduler localement son microbiote a longtemps été considéré comme une approche peu optimale (122–124).

Il faut distinguer les termes « microbiote » et « microbiome ». Le **microbiote gastrique** correspond aux bactéries capables de persister et adhérer durablement à la muqueuse gastrique, forment ainsi une communauté relativement stable. Le **microbiome gastrique** englobe l'ensemble des gènes microbiens présents dans l'estomac, qui comprend en plus des gènes du microbiote, ceux des bactéries transitoires, qui ne s'implantent pas de manière durable. Ainsi, lorsqu'une bactérie est détectée dans l'estomac, sa classification dépend de sa capacité à coloniser et à résister à l'environnement gastrique hostile. Si elle ne fait que transiter après un apport alimentaire, elle appartient au microbiome mais non au microbiote. La faible densité du microbiote gastrique le rend facilement vulnérable à l'influence de micro-organismes exogènes pouvant être nocifs, mais facilite en parallèle la mise en évidence d'une dysbiose et le ciblage thérapeutique par probiotiques adaptés pour le repeuplement de la flore (62,125).

1. Les méthodes d'analyses du microbiote gastrique

Bien que l'objectif soit de caractériser le microbiote gastrique (bactéries résidentes), les méthodes disponibles décrivent en pratique surtout le microbiome gastrique (ensemble de l'ADN bactérien présent). Les techniques microbiologiques classiques, basées sur la culture, manquent de sensibilité pour identifier et caractériser un microbiote complexe. En effet de nombreuses bactéries ne peuvent pas être cultivées en laboratoire à cause des conditions du milieu de culture ou atmosphériques. Ces techniques permettent de détecter seulement environ 10^3 UFC/g de tissu gastrique ou mL de liquide gastrique (62,126).

L'introduction des technologies modernes de séquençage, notamment le **séquençage du gène codant pour l'ARN ribosomique 16S**, a largement contribué à l'évolution de la recherche sur le microbiome. Cette méthode consiste à séquencer la portion d'ADNr bactérien correspondant à cet ARNr, en comparant ses régions conservées et variables. Elle est aujourd'hui largement utilisée dans l'étude des communautés bactériennes et permet de caractériser leur composition globale jusqu'à l'échelle du genre ou de l'espèce, même lorsque la densité bactérienne est faible ou que la diversité microbienne est limitée (4,126). L'ARNr 16S est hautement conservé entre les espèces, mais a l'inconvénient de persister longtemps dans l'environnement. Le séquençage du gène 16S ne permet donc pas de faire la différence entre les bactéries actives vivantes ou inactives mortes et entre les bactéries résidentes ou transitoires (125).

Le séquençage du gène de l'ARN 16S décrit ainsi au sens strict le microbiome gastrique, que nous utiliserons comme reflet du microbiote gastrique dans ce travail, tout en gardant à l'esprit que cette approche inclut également une fraction de bactéries transitoires.

2. Profil bactérien du microbiote gastrique sain

2.1. Les études

Plusieurs études ont permis de caractériser le microbiote gastrique dans des conditions dites "saines" ou en l'absence de facteurs influençant le microbiote comme l'infection à *Helicobacter pylori* ou l'utilisation d'AINS/IPP, résumées dans le tableau 1. Les premières analyses moléculaires ont mis en évidence une diversité bactérienne gastrique importante, au-delà de *H. pylori* (115). D'autres études ont ensuite précisé l'influence des inhibiteurs de la pompe à protons sur la composition du microbiote gastrique (94). Plus récemment, des études menées chez des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle et comparées à des sujets sains ont montré des altérations du microbiote gastrique (57,128,129).

Tableau 1. Principales études caractérisant le microbiote gastrique sain

Etude	Titre de l'étude	Population totale	Population étudiée et critères de sélection	Prélèvement	Méthode d'analyse	Réf.
N°1 Li et al. 2009	Bacterial microbiota profiling in gastritis without <i>Helicobacter pylori</i> infection or non-steroidal anti-inflammatory drug use	10 femmes chinoises d'âge similaire : 5 patients atteints de gastrite antrale et 5 témoins.	5 témoins : sans gastrite antrale ni maladie gastrique, négatifs pour <i>H. pylori</i> , aucun AINS dans les 6 derniers mois ni traitement antibiotique récent.	<u>Muqueuse gastrique</u> : biopsies du corps et de l'antrum gastrique par gastroscopie de routine, après lavage des biopsies.	Séquençage du gène de l'ARNr 16S.	(127)
N°2 Tsuda et al. 2015	Influence of proton-pump inhibitors on the luminal microbiota in the gastrointestinal tract	45 sujets : 18 patients traités par IPP et 27 témoins n'ayant jamais pris d'IPP (20 hommes, 7 femmes, âge moyen 37,8 ans).	27 témoins : sans lésion gastro-intestinale organique (ulcère, cancer), antécédent de chirurgie gastro-intestinale ou hépatobiliaire, ni antibiotique dans les 3 derniers mois.	<u>Liquide gastrique</u> : aspiration par sonde nasogastrique (+ salive et selles), après un jeûne nocturne.	Séquençage haut débit du gène de l'ARNr 16S.	(94)
N°3 Igarashi et al. 2017	Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia	45 sujets japonais : 24 patients atteints de dyspepsie fonctionnelle selon la classification de Rome III (12 hommes, 12 femmes, âge moyen 44 ans) et 21 témoins (14 hommes, 7 femmes, âge moyen 42 ans).	21 témoins sans symptômes dyspeptiques : aucun antibiotique ni antiacide dans les 3 derniers mois, sans infection à <i>H. pylori</i> , antécédent de chirurgie gastro-intestinale ou hépatobiliaire.	<u>Liquide gastrique</u> : aspiration par sonde nasogastrique, après un jeûne nocturne.	Séquençage haut débit du gène de l'ARNr 16S.	(57)

Etude	Titre de l'étude	Population totale	Population étudiée et critères de sélection	Prélèvement	Méthode d'analyse	Réf.
N°4 Soliman et al. 2025	Analysis of gastric mucosa associated microbiota in functional dyspepsia using 16S rRNA gene nest-generation sequencing	25 sujets : 15 patients avec dyspepsie fonctionnelle selon la classification de Rome III et 10 témoins.	10 témoins présentant des symptômes, sans les séquences d' <i>H. pylori</i> et ne répondant pas aux critères de dyspepsie fonctionnelle (tels que des varices œsophagiennes ou une anémie) : aucun antibiotique, probiotique ni IPP récemment, aucun antécédent d'œsophagite par reflux, d'ulcère gastroduodénal ou de chirurgie gastro-intestinale.	<u>Muqueuse gastrique</u> : biopsies du corps et de l'antrum gastrique par gastroscopie de routine.	Séquençage haut débit du gène de l'ARNr 16S.	(129)
N°5 Fukui et al. 2020	Higher Levels of Streptococcus in Upper Gastrointestinal Mucosa Associated with Symptoms in Patients with Functional Dyspepsia	18 sujets : 7 témoins (4 hommes, 3 femmes, âge moyen 52 ans) et 11 patients atteints de dyspepsie fonctionnelle selon la classification de Rome IV (6 hommes, 5 femmes, âge moyen 56 ans).	7 témoins sans <i>H. pylori</i> : aucun antibiotique, corticostéroïde, immunosuppresseur ni antiacide n'a été pris dans le mois, aucune inflammation de la muqueuse ou carcinome.	<u>Muqueuse gastrique</u> : brossage des surfaces muqueuses du corps et de l'antrum gastrique (+ cavité buccale, œsophage moyen et partie descendante du duodénum) par gastroscopie.	Séquençage haut débit du gène de l'ARNr 16S.	(128)

Ce tableau regroupe les principales études ayant caractérisé le microbiote gastrique en conditions dites « saines » grâce au séquençage du gène de l'ARN 16s. Sont indiqués : le titre de l'étude, la population totale, la population étudiée et les critères de sélection, la méthode de prélèvement, la technique d'analyse, du microbiote ainsi que la référence dans laquelle l'étude a été publiée. Remarque : pour l'étude n°2, n°3 et n°5, les valeurs sont estimées à partir du graphique original, au moyen d'un outil de lecture numérique et les valeurs ont été recalculées pour l'étude n°4 après exclusion des séquences d'*H. pylori*.

2.2. Les facteurs de variabilité

Des facteurs de variabilité liés aux études et aux sujets, comme les techniques d'extraction de l'ADN, les protocoles d'amplification par PCR ou encore les procédures d'échantillonnage, peuvent biaiser la détection de certains groupes ou organismes bactériens du microbiote (76).

2.2.1. Les technique d'analyses

Selon les études sélectionnées, toutes les techniques d'analyse reposent sur le séquençage du gène de l'ARNr 16S, avec des approches technologiques différentes.

L'étude n°1 utilise le **séquençage du gène de l'ARNr 16S** amplifié par PCR et utilise une banque de clones. Un clone bactérien représente une séquence 16S unique issue d'une bactérie de l'échantillon, copiée en grand nombre pour pouvoir être lue. En pratique, le nombre de clones correspond au nombre de séquence 16S obtenues, donc **1 clone = 1 séquence 16S**. Les clones sont ensuite catalogués au sein d'une banque de clones propre à chaque échantillon. Dans cette étude, l'approche de séquençage est complétée par une PCR quantitative en temps réel ciblant certains taxons (*Firmicutes* et *Streptococcus*) pour estimer leur abondance, ainsi que par des cultures bactériennes et des tests de lavage des biopsies, qui appuient la présence de bactéries vivantes et adhérentes, donc potentiellement résidentes. En effet, les lavages successifs éliminent principalement le contenu luminal et les bactéries faiblement adhérentes, tandis que les bactéries étroitement associées à la muqueuse persistent, suggérant que la majorité des bactéries identifiées par biopsie après lavage appartient à la population muqueuse résidente du microbiote gastrique (127).

L'étude n°2, 3, 4 et 5 utilisent le **séquençage haut débit du gène de l'ARNr 16S**, ciblant différentes régions hypervariables (ex : V1-V2 ou V3-V4) selon le protocole et permettant une meilleure profondeur et résolution taxonomique. En séquençage haut débit, le nombre de lectures correspond au nombre de séquences 16S obtenues, donc **1 lecture = 1 séquence 16S**. Ces lectures sont ensuite regroupées en OTU (Operational Taxonomic Unit) pour estimer les abondances (57,94,128,129).

2.2.2. La méthode de prélèvement

La méthode de prélèvement peut également influencer la diversité microbienne en fonction du type d'échantillon analysé.

La muqueuse gastrique obtenue par biopsies permet d'évaluer les bactéries adhérentes ou en contact étroit avec l'épithélium gastrique, ce qui la rend particulièrement pertinente pour la caractérisation du microbiote gastrique, malgré la faible quantité de bactéries généralement présente dans ces échantillons. Le microbiote associé à la muqueuse est ainsi considéré comme influençant la fonction épithéliale et muqueuse à un degré plus élevé que les bactéries luminales et pourrait être plus profondément impliqué dans la physiopathologie de la dyspepsie fonctionnelle (127–129).

Le liquide gastrique prélevé par aspiration à l'aide d'une sonde nasogastrique, reflète la population flottante du liquide gastrique. Il permet d'obtenir un volume plus important mais présente un risque de contamination. Le prélèvement s'effectue à jeun, ce qui permet de

minimiser la contamination par des bactéries issues de la salive ou de l'alimentation et de limiter les variations liées au régime alimentaire ou à la digestion (57,94).

L'analyse comparative des échantillons de muqueuse et de liquide gastrique prélevé à jeun révèle une **composition microbienne similaire**, suggérant une "interaction bidirectionnelle" entre ces compartiments et nous permettant de les étudier ensemble pour refléter la composition du microbiote gastrique (94).

2.2.3. L'infection à *Helicobacter pylori*

La présence de *H. pylori* peut conduire à une surreprésentation de son embranchement (*Proteobacteria*) chez les sujets infectés, pouvant influencer la représentation des autres genres.

Dans l'étude n°2, nous analyserons l'ensemble des 45 sujets car aucune différence significative de richesse ni de composition de la communauté bactérienne n'a été observée dans le liquide gastrique entre les utilisateurs et non-utilisateurs d'IPP. De plus, parmi ces 45 sujets, 6 étaient sérologiquement positifs pour *H. pylori*. Chez ces sujets, le ratio moyen de lectures attribuées à *H. pylori* est de 1,9% ; rapportée à l'ensemble des 45 sujets, il correspond à environ 0,25% des lectures. L'impact sur les abondances relatives est donc minime, ce qui permet d'inclure la totalité des sujets dans l'analyse du microbiote gastrique sain (94).

Dans l'étude n°4, nous analyserons l'ensemble des 10 sujets car les échantillons positifs et négatifs à *H. pylori* ne montrent aucune différence significative en termes de diversité intra-individuelle et de structure phylogénétique. Nous utiliserons donc les abondances relatives recalculées après exclusion des séquences de *H. pylori* pour décrire les taxons « non-*H. pylori* » permettant une meilleure interprétation de l'abondance bactérienne d'un microbiote gastrique chez des sujets sains, sans biais lié à l'infection de cette bactérie (129).

2.2.4. Les sujets

Certaines études sélectionnées suggèrent que les facteurs de variabilité interindividuelle tels que l'âge, le sexe, l'ethnie, la génétique, l'alimentation, le mode de vie, les pathologies ou les médicaments, pourraient influencer la diversité microbienne. Toutefois, ces observations reposent souvent sur de petits effectifs, ce qui limite la puissance des conclusions. De plus, l'interprétation doit être nuancée, car ces critères sont fréquemment interdépendants ; par exemple, l'alimentation et l'ethnie, ou encore l'âge et le mode de vie, sont étroitement liés, ce qui rend difficile l'attribution d'une influence spécifique à un facteur isolé par rapport à la variabilité interindividuelle globale (130).

2.3. Analyse de la composition des embranchements bactériens

Ces études, qui caractérisent le microbiote gastrique sain avec une résolution taxonomique allant jusqu'au genre, rapportent les proportions suivantes pour les principaux embranchements :

- Etude n°1 : *Proteobacteria* 37% > *Bacteroidetes* 28% > *Firmicutes* 22% > *Actinobacteria* 8% > *Fusobacteria* 4%.
- Etude n°2 : *Firmicutes* 53% > *Bacteroidetes* 21% > *Actinobacteria* 13% > *Proteobacteria* 8% > *Fusobacteria* 5%.
- Etude n°3 : *Firmicutes* 32% > *Proteobacteria* 30% > *Bacteroidetes* 14% > *Fusobacteria* 5% > *Acidobacteria* 4% et *Actinobacteria* 4%.
- Etude n°4 : *Firmicutes* 39% > *Bacteroidetes* 24% > *Proteobacteria* 19% > *Actinobacteria* 11% > *Fusobacteria* 5%.
- Etude n°5 : *Proteobacteria* 34% > *Bacteroidetes* 28% > *Firmicutes* 22% > *Fusobacteria* 8% > *Actinobacteria* 3%.

Les études reposant sur le séquençage du gène de l'ARNr 16S, montrent que malgré certaines limites, comme l'incapacité à distinguer les bactéries vivantes et mortes, il existe un socle taxonomique commun. Les embranchements dominants sont les ***Firmicutes***, ***Bacteroidetes*** et ***Proteobacteria***, suivis d'*Actinobacteria* et de *Fusobacteria*. On observe une variabilité inter-étude dans la proportion moyenne des 3 principaux embranchements à travers ces différentes études. Après le calcul de la médiane, le regroupement des résultats montre une prédominance des ***Firmicutes* 32%** suivis de ***Proteobacteria* 30%** puis des ***Bacteroidetes* 24%** avec des taux assez proches puis *Actinobacteria* 8% et *Fusobacteria* 5%. Les *Acidobacteria* n'apparaissent qu'en proportion notable et uniquement dans l'étude n°4 donc ne seront pas analysés par la suite.

Ces observations concordent avec des méta-analyses indiquant qu'environ deux tiers des études détectent, chez des individus sains, les mêmes taxons dominants du microbiote gastrique (5,75,94,127). D'autres études fondées sur le séquençage 16S confirment aussi un socle d'embranchement comparable dans l'estomac sain, notamment : Comparative Analysis of Human Gut Microbiota by Barcoded Pyrosequencing (131), Bacterial biogeography of the human digestive tract (132) et Effects of high doses of vitamin D3 on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract (99).

2.4. Analyse de la composition des genres bactériens

Parmi les principaux genres, les différences observées entre études peuvent s'expliquer par les divers facteurs de variabilité. Par ailleurs, chaque microbiote étant unique et évoluant au cours de la vie, la variabilité interindividuelle de l'écosystème gastrique rend difficile l'identification d'un profil bactérien « typique » et précis au niveau de l'espèce (75). Le tableau 2 et la figure 13 représentent les genres bactériens les plus fréquemment observés dans l'estomac humain sain, selon les 5 études retenues. Pour chaque étude, le pourcentage correspond à l'abondance relative du genre, calculée à partir du nombre de clones ou du nombre de lectures 16S. Une moyenne inter-études des pourcentages a également été calculée.

Tableau 2. Genres bactériens les plus observés dans l'estomac humain sain - synthèse des études n°1 à 5

Genres (embranchements) Etudes	Etude n°1 (612 clones) (N=5)	Etude n°2 (2615 lectures) (N=27)	Etude n°3 (37202 lectures) (N=21)	Etude n°4 (N=10)	Etude n°5 (N=7)	Médiane (N total =70)
<i>Streptococcus (Firmicutes)</i>	87 clones : 14,2%	977 lectures : 37,4%	16,6%	19,5%	4,8%	16,6%
<i>Prevotella (Bacteroidetes)</i>	115 clones : 18,8%	531 lectures : 20,3%	10,5%	14,3%	-	16,6%
<i>Neisseria (Proteobacteria)</i>	118 clones : 19,3%	163 lectures : 6,2%	7,2%	4,8%	-	6,7%
<i>Haemophilus (Proteobacteria)</i>	86 clones : 14,1%	-	6%	4,2%	-	6%
<i>Actinomyces (Actinobacteria)</i>	19 clones : 3,1%	182 lectures : 7%	-	-	-	5,1%
<i>Veillonella (Firmicutes)</i>	-	109 lectures : 4,2%	5,1%	8%	2,3%	4,7%
<i>Fusobacterium (Fusobacteria)</i>	20 clones : 3,3%	104 lectures : 4%	4,6%	2,6%	-	3,7%
<i>Rothia (Actinobacteria)</i>	16 clones : 2,6%	121 lectures : 4,6%	-	2,8%	-	2,8%
<i>Gemella (Firmicutes)</i>	-	119 lectures : 4,6%	-	2,4%	1%	2,4%
<i>Porphyromonas (Bacteroidetes)</i>	46 clones : 7,5%	47 lectures : 1,8%	0,4%	-	-	1,8%
<i>Granulicatella (Firmicutes)</i>	-	109 lectures : 4,2%	1,6%	-	0,7%	1,6%

Ce tableau regroupe les genres bactériens les plus observés dans l'estomac humain sain parmi 5 études. Pour chaque étude, sont indiqués : le nombre de sujets (N), la proportion des séquences bactériennes attribuées à chaque genre (accompagnée, lorsque disponible, du nombre de clones ou de lectures 16S), ainsi que la médiane inter-études. Les valeurs manquantes « - » correspondent à des données non rapportées ou très faibles dans l'étude d'origine.

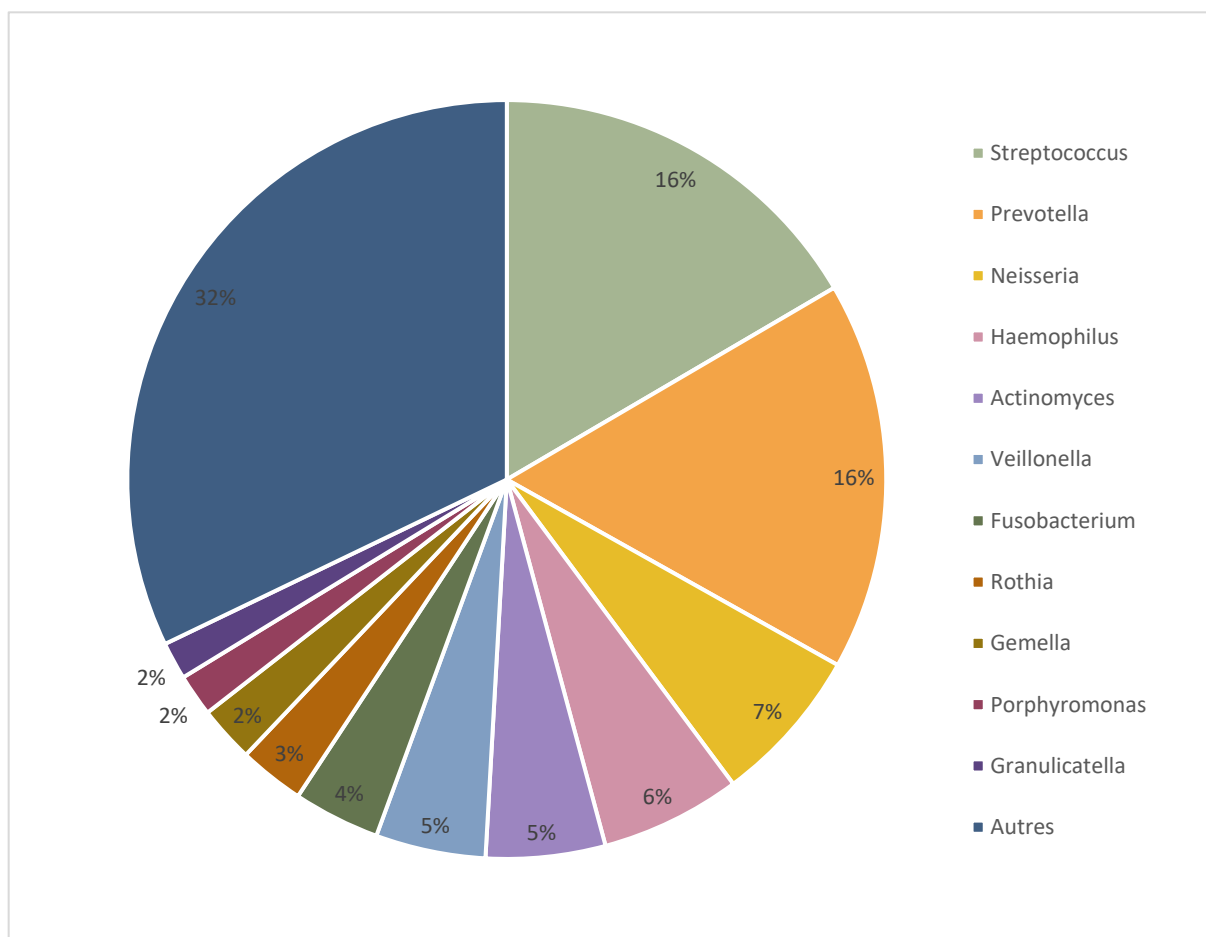


Figure 13. Répartition moyenne des principaux genres bactériens dans l'estomac humain sain parmi 5 études. Les abondances relatives correspondent au pourcentage des séquences bactériennes attribuées à chaque genre, puis combinées entre les études en utilisant la médiane. Les genres de faible abondance sont regroupés dans « Autres ».

Streptococcus et **Prevotella** sont les genres les plus fréquemment identifiés, aux côtés de *Neisseria*, *Haemophilus*, tandis qu'*Actinomyces*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Rothia*, *Gemella*, *Porphyromonas* et *Granulicatella* restent minoritaires.

Ce profil converge avec d'autres études ; Sur la muqueuse gastrique, *Prevotella* domine, suivie dans l'ordre décroissant de *Fusobacterium*, *Streptococcus*, *Neisseria* et *Porphyromonas*, avec une surreprésentation de *Fusobacterium* dans cette étude (134). Dans le Liquide gastrique : *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Prevotella* et *Gemella*, sont régulièrement observés, avec *Streptococcus* en tête dans une étude suivi de *Veillonella*, *Prevotella*, *Gemella* et *Actinomyces* sans détails dans leur abondance (131,135). Cette similitude entre les études suggère que l'environnement gastrique exerce une pression sélective sur la composition du microbiote.

2.5. Les *Lactobacillus* dans le microbiote sain

Dans la synthèse des 5 études retenues, *Lactobacillus* n'apparaît pas comme un genre dominant : environ 2,7% dans une étude (128) et 0,7% dans une autre (129). D'autres études basées sur le séquençage 16S et la culture détectent également des *Lactobacillus* dans le microbiote gastrique sain, parfois parmi les genres dominants. Les espèces de *Lactobacillus*

les plus observées incluent *Lactobacillus gasseri* comme la **souche la plus courante**, ainsi que *Lactobacillus fermentum*, *rhamnosus* et *reuteri* (136–138). Une étude observe 22,7% de *Lactobacillus* en culture (*L. gasseri* majoritaire), qui confirme que les souches isolées sont bien vivantes et présentes au sein du microbiote gastrique et 13,7% en séquençage. Cet écart reflète des biais méthodologiques car la culture ne récupère qu'une fraction cultivable et peut enrichir certains taxons, augmentant leur proportion relative (138).

La question de son statut de bactéries résidentes ou transitoires reste ouverte. Cependant, une étude ayant réisolé des souches apparentées à 4 ans d'intervalle chez plusieurs individus indique que, même en faible quantité, les *Lactobacillus* sont capables de coloniser durablement l'estomac, ce qui permet de dire que ce sont bien des **bactéries résidentes du microbiote gastrique** (136).

En résumé, même si le genre *Lactobacillus* n'est pas prédominant dans les 5 études retenues, il est régulièrement mis en évidence dans la littérature. Cela renforce l'intérêt d'envisager des probiotiques à base de *Lactobacillus* dans la restauration du microbiote gastrique.

2.6. Analyse des microbiotes selon la localisation anatomique dans l'estomac

L'évaluation du microbiote à différents sites anatomiques gastriques, au niveau du corps et de l'antrum, n'a pas montré de différences significative sur la composition globale de la communauté ni dans l'abondance relative des taxons identifiés (127,129).

2.7. Analyse du microbiote gastrique en fonction de l'âge

Une analyse statistique menée sur 45 sujets âgés de 40 à 87 ans, a révélé l'absence de corrélation entre l'âge du patient de *Firmicutes* et de *Streptococcus* dans le microbiote gastrique de l'antrum ou du corps, ce qui souligne la difficulté à isoler l'influence des facteurs individuels sur la diversité microbienne (127).

2.8. Analyse des microbiotes du tractus gastro-intestinal

Une étude analyse l'abondance, la richesse et la diversité de trois microbiotes différents, salivaire, gastrique et fécal (94) :

- **L'abondance totale**, ici la quantité totale de bactéries, a varié d'environ 1000 fois entre le liquide gastrique, la salive puis les selles, dans cet ordre croissant. Cela confirme la difficulté de la croissance bactérienne dans l'estomac en raison des facteurs environnementaux cités plus hauts (pH, concentration en oxygène et disponibilité des nutriments).
- **La richesse**, ici le nombre d'espèces distinctes, ne présente aucune différence significative entre les échantillons pour ces trois microbiotes. Ce résultat était inattendu, car l'hypothèse était que le microbiote du côlon soit le plus riche en espèces et suggère une communication étroite entre le microbiote buccal, gastrique et fécal.

Les facteurs environnementaux gastriques pourraient alors réduire uniformément la viabilité bactérienne sans éliminer d'espèces particulières dans l'estomac.

- **La composition** des microbiotes salivaire et gastrique sont proches et présentent une forte similarité. En revanche, ils diffèrent nettement du microbiote fécal. Cette ressemblance suggère une forte influence du microbiote salivaire sur le microbiote gastrique, principalement par l'afflux continu de salive et d'aliments mastiqués dans l'estomac.

Dans la même cohérence, des études incluant des prélèvements de gorge, d'estomac, de duodénum, de jéjunum et des selles montrent que les cinq principaux embranchements sont identiques d'un compartiment à l'autre, mais que leurs proportions varient sensiblement, notamment entre la gorge/l'estomac et les selles. La proximité anatomique des microbiotes comme la gorge et l'estomac, impliqués dans les premières étapes de la digestion, partagent des interactions directes, tandis que les selles reflètent la partie terminale du tube digestif. Ainsi, les microbiotes dans des compartiments voisins présentent des similarités et évoluent au fur et à mesure des processus digestifs et des conditions spécifiques des organes qu'ils colonisent (131,135).

Ces résultats révèlent un écosystème microbien à la fois **spécifique** de chaque région mais également **interconnecté** (62,94). Plus de 65% des groupes bactériens présents dans l'estomac ont également été retrouvés dans la cavité buccale, ce qui suggère que le microbiote gastrique pourrait largement être influencé par le microbiote buccal et, plus faiblement, par le microbiote duodénal en raison des reflux duodénogastriques (124,139).

2.9. Analyse de la diversité inter-individuelle

La diversité inter-individuelle dans une de nos études est beaucoup plus élevée dans les selles que dans la salive ou le liquide gastrique. Le microbiote fécal varie donc davantage entre les individus, alors que les microbiotes salivaire et gastrique apparaissent plus homogènes entre eux. Mais ces conclusions sur la diversité interindividuelle doivent être replacées dans le contexte de l'échantillonnage de l'étude ; ici les sujets appartiennent à un même groupe ethnique, ce qui peut réduire la variabilité observée (94). À l'inverse, des études incluant des populations différentes, y compris géographiquement distinctes, décrivent une forte variabilité interindividuelle dans la composition du microbiote gastrique (75,140).

Dans l'ensemble, la recherche moléculaire soutient l'existence d'un microbiote gastrique muqueux distinct des autres localisations, capable d'interagir avec l'hôte, de résister à l'acidité ou à l'érosion mécanique, et de persister dans un milieu aussi contraignant que l'estomac grâce à des mécanismes d'adhésion et d'adaptation, tel que les adhésines, protéines de surface permettant la liaison des bactéries aux cellules épithéliales (141,142). Il apparaît donc qu'un noyau de genres communs semble coexister avec des genres spécifiques à chaque individu, potentiellement non pathogènes. Cependant la frontière entre un microbiote « sain » et « pathologique » reste difficile à établir.

Malgré ces avancées, les connaissances restent limitées et fortement dépendantes des individus. Peu d'études suffisamment puissantes décrivent la composition du microbiote gastrique chez des personnes réellement « saines », et les fonctions précises de ce microbiote demeurent encore mal définies. Les avancées futures en métagénomique,

capables d'identifier non seulement les taxons mais aussi leurs gènes fonctionnels et voies métaboliques, devraient permettre une caractérisation plus fine pour une meilleure compréhension de l'impact du microbiote gastrique sur la santé humaine (143).

3. Profil bactérien du microbiote gastrique dans la dyspepsie fonctionnelle

3.1. Les études

Plusieurs travaux ont caractérisé le profil bactérien gastrique chez des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle, résumées dans le tableau 3. Les études récentes, fondées sur le séquençage haut débit du gène de l'ARNr 16S, mettent en évidence les altérations du microbiote gastrique dans ce contexte (129) et analysent les liens entre sa composition et l'utilisation d'inhibiteurs de pompe à proton et le statut *H. pylori* (76). Une étude comparative a distingué les communautés bactériennes transitoires de celles étroitement associées à la muqueuse, confirmant l'existence d'un microbiote résident chez ces patients (125). D'autres travaux rapportent une association de la dyspepsie fonctionnelle avec l'augmentation de genres tels que *Streptococcus* et la sévérité des symptômes (128). Enfin, certaines études ont évalué l'impact de l'administration de probiotiques, notamment *Lactobacillus gasseri* sur la composition du microbiote (57).

Tableau 3. Principales études caractérisant le microbiote gastrique chez des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle

Etude	Titre de l'étude	Population totale	Population étudiée et critères de sélection	Prélèvement	Méthode d'analyse	Réf.
N°1 Igarashi et al. 2017	Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia	45 sujets japonais : 24 patients atteints de dyspepsie fonctionnelle selon la classification de Rome III (12 hommes, 12 femmes, âge moyen 44 ans) et 21 témoins (14 hommes, 7 femmes, âge moyen 42 ans).	24 patients atteints de dyspepsie fonctionnelle : aucun antibiotique ni antiacide dans les 3 derniers mois, sans infection à <i>H. pylori</i> , antécédent de chirurgie gastro-intestinale ou hépatobiliaire.	<u>Liquide gastrique</u> : aspiration par sonde nasogastrique, après un jeûne nocturne.	Séquençage haut débit du gène de l'ARNr 16S.	(57)
N°2 Sterbini et al 2016	Effects of proton pump inhibitors on the gastric mucosa-associated microbiota in dyspeptic patients	24 patients dyspeptiques : - 12 traités par IPP dont 4 <i>H. pylori</i> positif et 8 <i>H. pylori</i> négatif. - 12 sans IPP dont 5 <i>H. pylori</i> positif et 7 <i>H. pylori</i> négatif.	7 patients dyspeptiques non traités par IPP et négatifs à <i>H. pylori</i> (3 hommes et 4 femmes, d'âge moyen de 42 ans) : aucun antibiotique dans les 3 derniers mois ni IPP dans les 6 derniers mois, aucun antécédent d'ulcère gastroduodénal, d'intervention chirurgicale gastrique, d'usage chronique d'AINS ou de traitement par d'autres médicaments antiacides.	<u>Muqueuse gastrique</u> : biopsies de l'antrum gastrique par gastroscopie pour des symptômes de dyspepsie, après un jeûne nocturne et lavage des biopsies.	Séquençage haut débit du gène de l'ARNr 16S.	(76)
N°3 Spiegelhauer et al. 2020	Transient and Persistent Gastric Microbiome: Adherence of Bacteria in Gastric Cancer and Dyspeptic Patient Biopsies after Washing	34 sujets : 22 patients atteints de dyspepsie fonctionnelle (18 femmes, 4 hommes, âge moyen 48,1 ans) et 12 patients atteints d'un cancer gastrique (5 femmes, 7 hommes, âge moyen 62,2 ans).	22 patients atteints de dyspepsie fonctionnelle : âgés de 18 ans ou plus, aucun IPP ni antibiotique au cours des 3 derniers mois, aucun antécédent d'éradication de <i>H. pylori</i> ou de traitement pour un cancer gastrique.	<u>Muqueuse gastrique</u> : biopsies de l'antrum gastrique par gastroscopie, après lavage des biopsies.	Séquençage haut débit du gène de l'ARNr 16S.	(125)

Etude	Titre de l'étude	Population totale	Population étudiée et critères de sélection	Prélèvement	Méthode d'analyse	Réf.
N°4 Soliman et al. 2025	Analysis of gastric mucosa associated microbiota in functional dyspepsia using 16S rRNA gene nest-generation sequencing	25 sujets : 15 patients avec dyspepsie fonctionnelle selon la classification de Rome III et 10 témoins.	15 patients dyspeptiques, sans les séquences de <i>H. pylori</i> : aucun antibiotique, probiotique ni IPP récemment, aucun antécédent d'œsophagite par reflux, ulcère gastroduodénal ou chirurgie gastro-intestinale.	<u>Muqueuse gastrique</u> : biopsies du corps et de l'antre gastrique par gastroscopie de routine.	Séquençage haut débit du gène de l'ARNr 16S.	(129)
N°5 Fukui et al. 2020	Higher Levels of Streptococcus in Upper Gastrointestinal Mucosa Associated with Symptoms in Patients with Functional Dyspepsia	18 sujets : 7 témoins (4 hommes, 3 femmes, âge moyen 52 ans) et 11 patients atteints de dyspepsie fonctionnelle selon la classification de Rome IV (6 hommes, 5 femmes, âge moyen 56 ans).	11 patients atteints de dyspepsie fonctionnelle sans <i>H. pylori</i> : aucun antibiotique, corticostéroïde, immunosuppresseur ni antiacide n'a été pris dans le mois, aucune inflammation de la muqueuse ou carcinome.	<u>Muqueuse gastrique</u> : brossage des surfaces muqueuses du corps et de l'antre gastrique (+ cavité buccale, œsophage moyen et partie descendante du duodénum) par gastroscopie.	Séquençage haut débit du gène de l'ARNr 16S.	(128)
N°6 Nakae et al. 2016	Gastric microbiota in the functional dyspepsia patients treated with probiotic yogurt	88 sujets : 44 témoins (30 hommes, 14 femmes, âge moyen 41,5 ans) et 44 patients atteints de dyspepsie fonctionnelle selon la classification de Rome III (22 hommes, 22 femmes, âge moyen 42,5 ans).	44 patients atteints de dyspepsie fonctionnelle : aucun antibiotique ni antiacide dans les 3 derniers mois, sans infection à <i>H. pylori</i> , aucune allergie aux produits à base de bactéries lactiques, antécédents de chirurgie gastro-intestinale ou hépatobiliaire.	<u>Liquide gastrique</u> : aspiration par sonde nasogastrique, après un jeûne nocturne.	Polymorphisme des fragments de restriction terminaux (T-RFLP).	(4)

Ce tableau regroupe les principales études ayant caractérisé le microbiote gastrique chez des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle. Sont indiqués : le titre de l'étude, la population totale, la population étudiée et les critères de sélection, la méthode de prélèvement, la technique d'analyse du microbiote ainsi que la référence dans laquelle l'étude a été publiée. Remarque : pour l'étude n°1 et n°5, les valeurs sont estimées à partir du graphique original, au moyen d'un outil de lecture numérique. Les valeurs ont été recalculées pour l'étude n°3 et n°4 après exclusion des séquences d'*H. pylori* ainsi que pour l'étude n°2 après exclusion des patients *H. pylori* positifs. L'étude n°6 ne sera pas intégrée à l'analyse détaillée du microbiote gastrique en raison de l'utilisation de la méthode T-RFLP à résolution limitée, mais elle est néanmoins discutée pour la cohérence des résultats cliniques et symptomatiques.

3.2. Analyse de la composition des embranchements bactériens

Les études analysant le microbiote gastrique chez des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle rapportent les proportions suivantes pour les principaux embranchements :

- Etude n°1 : *Firmicutes* 36% > *Bacteroidetes* 24% > *Proteobacteria* 15% > *Actinobacteria* 4% = *Fusobacteria* 4% > *Acidobacteria* 0,2%.
- Etude n°2 : *Bacteroidetes* 43% > *Firmicutes* 28% > *Proteobacteria* 18% > *Fusobacteria* 4% > *Actinobacteria* 2%.
- Etude n°4 : *Firmicutes* 40% > *Proteobacteria* 27% > *Bacteroidetes* 22% > *Fusobacteria* 4% = *Actinobacteria* 4%.
- Etude n°5 : *Firmicutes* 33% > *Proteobacteria* 28% > *Bacteroidetes* 23% > *Fusobacteria* 7% et *Actinobacteria* 5%.

L'analyse du microbiote gastrique par séquençage 16S ne révèle **pas de différence dans la composition taxonomique** entre les sujets atteints de dyspepsie fonctionnelle par rapport aux témoins sains. Les mêmes embranchements dominants sont observés dans les 2 groupes avec une majorité de *Firmicutes*, *Bacteroidetes* et *Proteobacteria* suivis de *Fusobacteria* et *Actinobacteria* (57,76,128). En revanche, les proportions des embranchements diffèrent : en calculant la médiane des principaux embranchements, on obtient *Firmicutes* 35% > *Bacteroidetes* 24% > *Proteobacteria* 23% > *Fusobacteria* 4% = *Actinobacteria* 4%. Par rapport aux sujets sains, on observe une diminution globale de la proportion des embranchements, notamment une **diminution nette des *Proteobacteria*** qui entraîne une inversion du rapport entre *Proteobacteria* et *Bacteroidetes*, ainsi qu'une **légère augmentation des *Firmicutes*** (57). Cela suggère qu'au-delà de la diversité, des modifications de proportions au sein des taxons "bénéfiques" pourraient intervenir chez les patients atteints de dyspepsie fonctionnelle avec une possible surreprésentation d'autres embranchements par rapport aux sujets sains.

L'étude n°1 utilise le critère « ***Bacteroidetes* > *Proteobacteria*** » comme outil diagnostique de la dyspepsie fonctionnelle. Elle rapporte une sensibilité d'environ 79% (cas de dyspepsie fonctionnelle correctement détectés) et une spécificité d'environ 90% (sujets sains correctement identifiés). Si ce rapport est utilisé comme critère diagnostique, sa spécificité élevée pourrait limiter les faux positifs, mais sa sensibilité resterait insuffisante pour un usage clinique isolé ; probablement en raison des limites du séquençage 16S (mauvaise résolution taxonomique, biais d'amplification et de PCR, absence de distinction entre les bactéries vivantes ou mortes et variabilité interindividuelle du microbiote gastrique). Ce marqueur pourrait néanmoins constituer une piste importante et complémentaire d'aide au diagnostic (57).

De plus l'**augmentation des *Firmicutes*** chez les patients dyspeptiques est aussi relevée dans une étude sur le microbiote duodéal et corrélée à la **gravité des symptômes** (144).

3.3. Analyse de la composition des genres bactériens

Le tableau 4 et la figure 14 présentent les genres bactériens les plus fréquemment observés dans l'estomac de patients atteints de dyspepsie fonctionnelle, selon les 5 études retenues. Pour chaque étude, le pourcentage correspond à l'abondance relative du genre, calculée à partir du nombre de clones ou du nombre de lectures 16S.

Tableau 4. Genres bactériens les plus observés dans l'estomac humain de patients atteints de dyspepsie fonctionnelle - synthèse des études n°1 à 5

Genres (Embranchements) Etudes	Etude n°1 (N=24)	Etude n°2 (N=7)	Etude n°3 (N=22)	Etude n°4 (N=15)	Etude n°5 (N=11)	Médiane (N total =79)
<i>Prevotella</i> (<i>Bacteroidetes</i>)	14,2%	17,8%	16%	15,4%	-	15,7%
<i>Streptococcus</i> (<i>Firmicutes</i>)	14%	5,8%	14%	19,6%	12,1%	14%
<i>Veillonella</i> (<i>Firmicutes</i>)	5,6%	9,4%	4,9%	6,4%	3,3%	5,6%
<i>Neisseria</i> (<i>Proteobacteria</i>)	4,1%	4,6%	2,2%	5%	-	4,4%
<i>Haemophilus</i> (<i>Proteobacteria</i>)	4,3%	2,1%	4,7%	4,3%	-	4,3%
<i>Fusobacterium</i> (<i>Fusobacteria</i>)	3,3%	1,4%	6,3%	2,7%	-	3%
<i>Rothia</i> (<i>Actinobacteria</i>)	-	-	2,8%	2,9%	-	2,9%
<i>Porphyromonas</i> (<i>Bacteroidetes</i>)	0,5%	2%	2,3%	-	-	2%
<i>Granulicatella</i> (<i>Firmicutes</i>)	1,8%	-	1,6%	-	0,5%	1,6%
<i>Gemella</i> (<i>Firmicutes</i>)	-	0,2%	1,2%	2,4%	1,1%	1,2%
<i>Alloprevotella</i> (<i>Bacteroidetes</i>)	-	0,4%	2%	-	-	1,2%
<i>Leptotrichia</i> (<i>Fusobacteria</i>)	0,6%	0,5%	1,4%	-	-	0,6%

Ce tableau regroupe les genres bactériens les plus observés dans l'estomac humain de patients atteints de dyspepsie fonctionnelle parmi 5 études. Pour chaque étude, sont indiqués : le nombre de sujets (N), la proportion des séquences bactériennes attribuées à chaque genre, ainsi que la médiane inter-études. Les valeurs manquantes « - » correspondent à des données non rapportées ou très faibles dans l'étude d'origine.

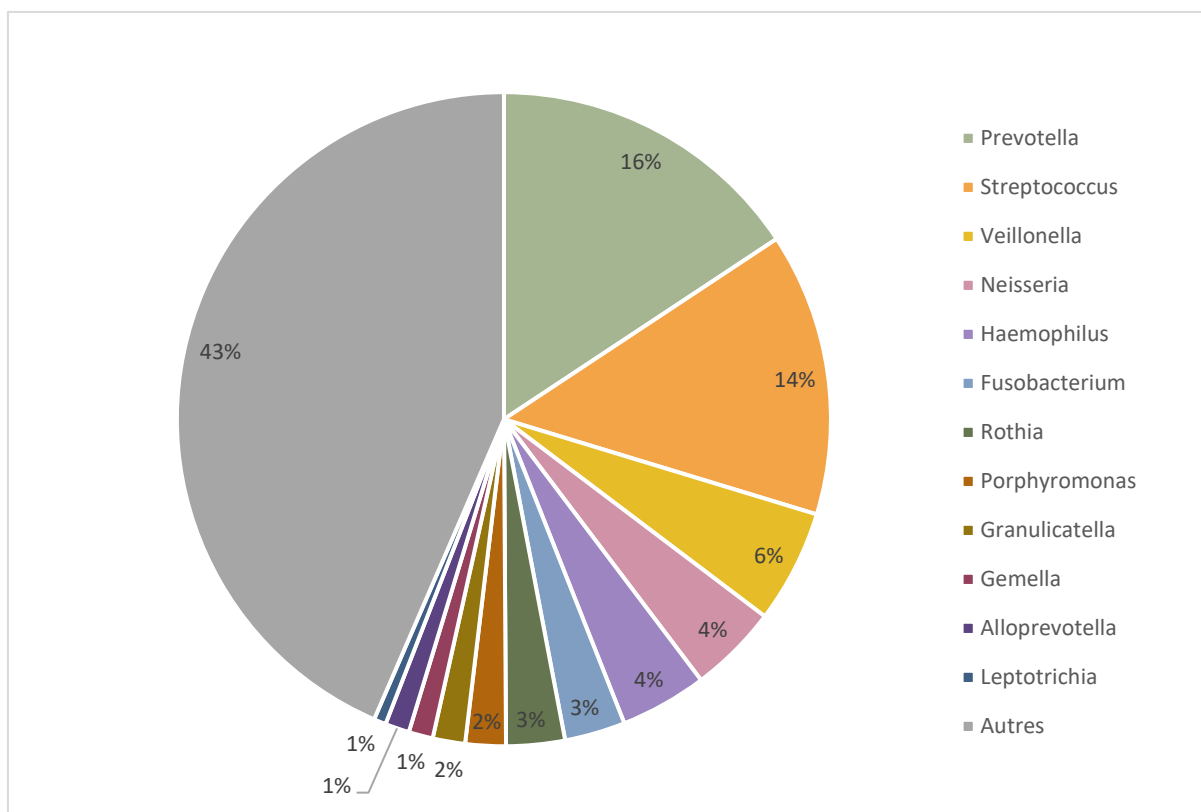


Figure 14. Répartition moyenne des principaux genres bactériens dans l'estomac humain de patients atteints de dyspepsie fonctionnelle parmi 5 études

Les abondances relatives correspondent au pourcentage des séquences bactériennes attribuées à chaque genre, puis combinées entre les études en utilisant la médiane. Les genres de faible abondance sont regroupés dans « Autres ».

On observe une **diminution globale des principaux genres**, mais *Prevotella* et *Streptococcus* restent dominants dans le microbiote gastrique des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle, comme chez les sujets sains :

- *Streptococcus* (15,7% contre 16,6% chez les sujets sains).
- *Prevotella* (14% contre 16,6%).
- *Neisseria* (4,4% contre 6,7%).
- *Haemophilus* (4,3% contre 6%).

La diminution globale de la proportion des embranchements et genres bactériens reflète une dysbiose caractérisée par une perte d'abondance absolue et pourrait en partie s'expliquer par une **inflammation de bas grade**, une **altération de la barrière muqueuse gastrique** et une **augmentation de la perméabilité**, par analogie avec ce qui est décrit au niveau duodénal.

Une exception apparaît toutefois pour *Streptococcus* dans l'étude n°3 ; bien que la proportion globale de bactéries soit diminuée, elle rapporte une augmentation des *Streptococcus* (*Firmicutes*) chez les patients dyspeptiques, positivement corrélée à l'intensité des symptômes gastro-intestinaux de type PDS et EPS. Ce genre bactérien comprend à la fois des espèces pathogènes, comme *S. pneumoniae*, et des espèces commensales, comme *S. thermophilus* ou *S. infantis*, présentes dans la peau, la bouche, l'intestin ou les voies respiratoires supérieures (128). Ces données suggèrent que *Streptococcus*, dont l'abondance peut être hétérogène selon les études et les espèces, est potentiellement liée à la sévérité

symptomatique, ce qui pourrait nécessiter une analyse au niveau de l'espèce plutôt qu'une lecture uniquement par genre.

Pour *Prevotella*, l'étude par T-RFLP rapporte une diminution significative, passant en moyenne de 37,4%, chez les sujets sains à 28,3% chez les sujets atteints de dyspepsie fonctionnelle. En intégrant cette observation aux autres études sélectionnées, on confirme qu'il existe une tendance globale à la baisse de *Prevotella* (4).

Streptococcus et *Prevotella* sont des bactéries productrices d'acides gras à chaîne courte. Leur diminution peut réduire la production de ces acides, bénéfiques pour divers processus physiologiques comme la régulation de l'inflammation (57,79).

En revanche, on observe une **augmentation de *Veillonella*** (5,6% contre 4,7%). *Veillonella* est une bactérie anaérobie stricte, fréquente dans la cavité buccale et l'intestin. Plusieurs études du microbiote duodénal montrent qu'une abondance accrue de *Veillonella* dans la muqueuse duodénale est inversement **corrélée au retard de vidange gastrique**, suggérant un lien entre cette bactérie et la régulation de la motilité gastrique dans la dyspepsie fonctionnelle (144–146). L'augmentation de *Veillonella* dans l'estomac pourrait aussi traduire une migration anormale des bactéries intestinales, possiblement liée à un **reflux duodénogastrique** (4,57). De plus, *Veillonella* fait partie de l'embranchement des Firmicutes, qui se voit augmenté chez les sujets atteints de dyspepsie fonctionnelle.

3.4. Détail des genres et espèces typiquement intestinaux retrouvés dans le microbiote gastrique

Le microbiote gastrique des patients dyspeptiques présente une **augmentation de genres et espèces typiques du microbiote intestinal**. La première étude recense les 15 espèces bactériennes les plus abondantes dans le microbiote gastrique de sujets sains et de patients atteints de dyspepsie fonctionnelle. Les espèces présentant une différence significative entre les 2 groupes sont : *Bacteroides dorei*, *Prevotella jejuni*, *Bacteroides uniformis*, *Escherichia/Shigella*, *Megamonas funiformis* et *Bifidobacterium longum*. Leur abondance est significativement plus élevée chez les patients dyspeptiques, où elles représentent **13,2%** des bactéries totales du microbiote, que chez les sujets sains, où elles représentent **3%** des bactéries totales du microbiote. Ces taxons correspondent à des bactéries appartenant au microbiote intestinal ; sauf *Shigella* qui est un pathogène opportuniste, susceptible de provoquer des infections gastro-intestinales (57) ; dont la présence pourrait refléter une dysbiose, signe d'un écosystème gastrique altéré.

Au-delà de ces espèces, plusieurs genres intestinaux sont retrouvés ou significativement augmentés chez les patients dyspeptiques par rapport au microbiote des sujets sains dans les études analysées (4,57,76,125) :

- *Alloprevotella* : 0,4% (76) et 2% (125).
- *Bacteroides* : de 1,2% à 7% chez les patients dyspeptiques (57).
- *Megasphaera* : 1% (76) et 0,7% (125).
- *Campylobacter* : 0,6% (76).
- *Escherichia/Shigella* : de 0,3% à 1,6% chez les patients dyspeptiques (57) et *Escherichia* seule observée à 15,1% (125).
- *Clostridium* du groupe XIII : 0,4% (76).

- *Clostridium* et *Bacteroides* montrent également une augmentation significative chez les patients atteints de dyspepsie fonctionnelle, sans détails dans leurs abondance (129).

Cette dernière étude observe qu'*E. coli* (en plus d'être une espèce prédominante dans le groupe dyspeptique), *Pseudomonas*, *Bifidobacterium* et *Enterobacteriaceae* figurent parmi les taxons les plus discriminants de la dyspepsie fonctionnelle par rapport aux témoins (129). L'étude par T-RFLP confirme également une augmentation gastrique des bactéries appartenant au microbiote intestinal avec une augmentation significative de *Bifidobactéries* et *Clostridium* des groupes IX, XI, XVIII, ainsi qu'une augmentation non significative pour le groupe IV et le sous-groupe XIVa (4).

L'augmentation des *Firmicutes* pourrait en partie refléter la hausse de *Megamonas funiformis*, *Megasphaera* et *Clostridium*. En revanche, la baisse ou la stagnation des autres embranchements, tels que *Proteobacteria* (*Escherichia*, *Shigella*, *Campylobacter*) ou *Bacteroidetes* (*Bacteroides*, *Prevotella jejuni*, *Alloprevotella*) ne peut être expliquée par cet enrichissement. Il faut donc distinguer la diminution de l'abondance des bactéries commensales liée à la dysbiose de l'augmentation des bactéries typiquement intestinales dans l'estomac.

L'hypothèse d'un **reflux duodénogastrique accru** dans la dyspepsie fonctionnelle peut être soutenue par la présence majorée de ces bactéries d'origine intestinale dans l'estomac (4). Par ailleurs, la détection de ces bactéries intestinales dans le compartiment gastrique pourrait également suggérer l'implication d'un **SIBO**, associé au reflux duodénogastrique, notamment en raison de l'augmentation de l'abondance d'*E. coli* (147). Enfin, la prolifération d'*E. coli* peut s'accompagner d'une hausse de l'exposition aux lipopolysaccharides, susceptibles d'induire un **retard de la vidange gastrique**, fréquemment observé dans la dyspepsie fonctionnelle (58).

3.5. Les *Lactobacillus* dans la dyspepsie fonctionnelle

Les *Lactobacillus* sont également retrouvés dans le microbiote gastrique des patients dyspeptiques :

- 3% par culture bactérienne (6^{ème} genre le plus abondant) mais seulement 0,02% par séquençage du gène de l'ARNr 16S après lavage (125).
- 2,8% par séquençage du gène de l'ARNr 16S (129).
- 1,2% par séquençage du gène de l'ARNr 16S (128).
- Dans l'étude par T-RFLP : une diminution de l'abondance relative des *Lactobacillales* chez les patients dyspeptiques est observée par rapport aux sujets sains, passant de 34,4% à 28% (4).

Ces résultats suggèrent que les *Lactobacillus* sont bien **présents** et **vivants**, mais en **faible quantité** dans le microbiote gastrique des patients dyspeptiques. De plus, la diminution des *Lactobacillales* chez ces patients, bien que non significative, étaye l'hypothèse d'un intérêt des probiotiques à base de *Lactobacillus* dans la prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle (4,125). La différence entre les résultats de culture et de séquençage peut s'expliquer par plusieurs biais. Le séquençage du gène de l'ARNr 16S n'est pas spécifique à un genre donné ; plusieurs gènes d'ARNr 16S peuvent être amplifiés simultanément, de

sorte que la faible abondance de *Lactobacillus* peut être masquée par la présence majoritaire d'autres ADN bactériens. À l'inverse, la culture utilisée dans cette étude est sélective pour les bactéries en croissance microaérobie, ce qui tend à mettre davantage en évidence les *Lactobacillus* (125).

3.6. Paramètres physiopathologiques pouvant être associés à la dyspepsie fonctionnelle

Les acides biliaires : la concentration d'acides biliaires dans le liquide gastrique, déterminée par ELISA, est **significativement plus élevée** chez les sujets atteints de dyspepsie fonctionnelle (35 μ M) que chez les sujets sains (0 μ M). Cependant, aucune corrélation significative n'a été observée entre cette concentration et l'abondance relative des bactéries d'origine intestinale dans l'estomac (57). L'augmentation des acides biliaires est susceptible de favoriser la prolifération des bactéries Gram –, telles qu'*Escherichia*, *Shigella*, ou encore *Veillonella*, augmentées de façon significative dans nos études (57,148). À l'inverse, les acides biliaires peuvent aussi réduire certaines bactéries sensibles, comme les *Prevotella*, dont l'abondance est diminuée dans nos études (4,128).

Le pH du liquide gastrique : la valeur de pH du liquide gastrique de 1,7 est identique chez les sujets atteints de dyspepsie fonctionnelle par rapport aux sujets sains dans une étude (57) et légèrement diminuée mais de façon non significative, de 1,65 à 1,58, dans une autre étude (4).

Le volume du liquide gastrique (à jeun) : le volume du liquide gastrique à jeun (aspiré par sonde nasogastrique après jeûne nocturne) est légèrement augmenté chez les sujets atteints de dyspepsie fonctionnelle, de 20,8 mL à 22,2 mL (57) ; tandis qu'une autre étude rapporte une **augmentation significative**, de 18,6 mL à 23,4 mL (4). Les troubles de la motilité, comme le retard de vidange gastrique, favorisent l'accumulation et la colonisation de bactéries, ce qui concorde avec l'augmentation du volume du liquide gastrique observée (4,57).

L'intégrité et l'inflammation de la muqueuse gastrique : tous les patients dyspeptiques présentent une **inflammation de la muqueuse gastrique** documentée histologiquement : légère pour 6 patients et modérée pour 1 patient (76). L'inflammation pourrait résulter d'une potentielle diminution des acides gras à chaîne courte, hausse des lipopolysaccharides, des acides biliaires ou du reflux duodénogastrique ; susceptibles de majorer l'inflammation et de perturber la motilité ainsi que la perméabilité gastro-duodénale. Dans l'étude par T-RFLP, les dosages sériques de pepsinogène I (PGI) et II (PGII) sont utilisés comme indicateurs de la fonction glandulaire gastrique, et leur ratio PGI/PGII comme marqueur indirect d'inflammation ou d'atrophie de la muqueuse gastrique. Aucune différence significative de PGI, PGII ni du ratio PGI/PGII n'est observée entre les sujets sains et les patients dyspeptiques (4,149).

3.7. Etude des biopsies lavées ou non lavées

Une étude compare la composition du microbiote sur des biopsies lavées ou non lavées; ce qui nous permet de revenir sur notre hypothèse suggérant que les bactéries éliminées par lavage n'adhèrent pas aux tissus et ne devraient pas être considérées comme faisant partie du microbiote gastrique. Dans cette étude, le lavage des biopsies a diminué la croissance bactérienne en culture, sans modifier significativement la diversité bactérienne, ni

l'abondance relative des principaux genres au séquençage 16S. Ainsi, si le lavage réduit la charge bactérienne cultivable, il n'affecte pas la structure globale du microbiote gastrique. Le séquençage 16S réalisé sur des biopsies non lavées constitue donc également un reflet fiable des bactéries résidentes du microbiote gastrique (125).

3.8. Analyse de la diversité inter-individuelle

Chez les sujets atteints de dyspepsie fonctionnelle, on retrouve les mêmes taxons principaux que chez les sujets sains, mais dans des **proportions différentes**, traduisant la dysbiose du microbiote gastrique. On observe également une **réduction de la diversité interindividuelle** du microbiote gastrique, suggérant un environnement gastrique moins propice à la colonisation et au maintien des communautés bactériennes (4).

L'identification d'un profil bactérien gastrique spécifique à la dyspepsie fonctionnelle pourrait affiner la caractérisation des patients et constituer un biomarqueur objectif d'aide au diagnostic et au traitement. Cependant, ce profil reste difficile à établir en raison des limites technologiques actuelles et d'une forte variabilité interindividuelle du microbiote gastrique, bien que celle-ci paraisse moindre chez les patients dyspeptiques. De plus, le nombre restreint d'études, la sélection des sujets et la petite taille des échantillons conduisent à des résultats hétérogènes, avec des données insuffisantes pour les méta-analyses robustes et des difficultés de normalisation des méthodes analytiques. Ainsi, seule une **tendance globale à des altérations du microbiote gastroduodénal**, dans la dyspepsie fonctionnelle, peut être affirmée à ce jour, sans preuves suffisantes pour identifier précisément les communautés microbiennes clés (57,79).

Les recherches futures devraient privilégier des études de meilleure qualité, menées sur des échantillons plus larges et des populations plus diversifiées. Il est essentiel de contrôler les facteurs pouvant influencer les modifications du microbiote gastroduodénal, comme les habitudes alimentaires, les IPP, les antibiotiques, les infections à *H. pylori*, les autres pathologies gastriques et les influences méthodologiques, comme le site d'échantillonnage (muqueuse ou lumière gastrique), la région 16S ciblée et la méthode d'analyse. L'harmonisation des protocoles et le développement des technologies de séquençage permettront une meilleure caractérisation des signatures gastro-duodénales et de leurs mécanismes physiopathologiques chez les patients atteints de dyspepsie fonctionnelle. Ces recherches approfondies pourraient offrir de nouvelles orientations stratégiques pour la prévention et le traitement de cette affection (79).

Chapitre 7 : Les probiotiques. Cas de *Lactobacillus gasseri*, un probiotique prometteur dans la dyspepsie fonctionnelle

La définition du terme « probiotique » a été proposée par Fuller en 1989, mettant l'accent sur le rôle intestinal. Il les décrit comme un supplément alimentaire contenant des bactéries vivantes, qui affecte de manière bénéfique l'hôte en améliorant son équilibre microbien intestinal (6).

Cette définition est ensuite reformulée et élargie en 2001 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), qui définissent un probiotique comme un « micro-organisme vivant qui, lorsqu'il est administré en quantité adéquate, confère un bénéfice pour la santé de l'hôte ». Depuis, les avancées scientifiques et cliniques se sont rapidement multipliées, parallèlement au développement de produits contenant des probiotiques. Toutefois, l'usage abusif du terme « probiotique » est devenu un problème majeur car de nombreux produits revendiquent cette appellation sans répondre aux critères requis. Face à cette situation, l'Association scientifique internationale pour les probiotiques et les prébiotiques (ISAPP) a réuni en 2013 un groupe d'experts afin de réexaminer le concept de probiotiques et d'élaborer une déclaration de consensus (5,150).

En France, cette clarification a conduit la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) à encadrer l'utilisation du terme « probiotiques » pour les compléments alimentaires. Ainsi, une dose minimale de 10^7 à 10^9 UFC/jour est requise pour qu'une quantité significative de micro-organismes vivants atteigne le tractus gastro-intestinal, s'y développe et exerce un effet bénéfique sur la santé de l'hôte, en contribuant à l'équilibre de la flore intestinale. De plus, les souches doivent être précisément caractérisées et ne présenter aucune résistance aux antibiotiques. Les souches les plus utilisées en tant que probiotiques sont celles des genres *Bifidobacterium* (*adolescentis*, *animalis*, *bifidum*, *breve* et *longum*) et *Lactobacillus* (*acidophilus*, *casei*, *fermentum*, *gasseri*, *johnsonii*, *paracasei*, *plantarum*, *rhamnosus* et *salivarius*) (62,150,151).

L'utilisation de probiotiques pour les affections gastro-duodénales reste moins développée que pour l'intestin. Cependant, le rapport de consensus de Maastricht 2 (2000) a été le premier à souligner le rôle potentiel des probiotiques gastriques dans la prise en charge de l'infection à *Helicobacter pylori*. En effet, il a été montré que certaines souches probiotiques exercent un effet inhibiteur contre *H. pylori* en réduisant sa charge, à la fois *in vitro* et *in vivo*, tout en diminuant l'inflammation de la muqueuse gastrique. Cette observation a marqué une étape importante dans la reconnaissance du microbiote gastrique et du rôle potentiel des probiotiques gastriques (5,62).

Au-delà du rôle propre de la souche, il apparaît que la structure du microbiome de l'hôte influence la réponse clinique aux probiotiques. Ainsi, certains microbiomes sont dits « **permissifs** », facilitant la colonisation muqueuse et une réponse clinique positive aux probiotiques, tandis que d'autres sont dits « **résistants** », limitant la colonisation et l'efficacité de la supplémentation (152). Cette notion souligne l'importance de l'écosystème de l'hôte dans la variabilité interindividuelle de la réponse aux probiotiques.

L'effet bénéfique des probiotiques a déjà été observé sur le microbiote intestinal, la consistance des selles, la motilité intestinale et le syndrome du côlon irritable. Étant donné que le syndrome du côlon irritable coexiste fréquemment avec la dyspepsie fonctionnelle,

on peut envisager un bénéfice des probiotiques dans ce trouble. La souche que nous analyserons par la suite dans le cadre de la prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle est ***Lactobacillus gasseri* LG21**, également appelé **OLL2716**. Il apparaît donc essentiel de déterminer si cette souche est impliquée dans l'amélioration des troubles gastro-intestinaux et d'en préciser l'efficacité dans la dyspepsie fonctionnelle (153).

1. *Lactobacillus gasseri*

- Domaine : bacteria
- Embranchement : Firmicutes
- Classe : Bacilli
- Ordre : Lactobacillales
- Famille : Lactobacillaceae
- Genre : *Lactobacillus*
- Espèce : *gasseri*

Le genre *Lactobacillus* est l'un des genres bactériens résidents les plus fréquemment isolés de l'estomac par culture, ce qui en fait un candidat pertinent pour l'apport de probiotiques gastriques. *L. gasseri* est une bactérie à Gram + commensale de la muqueuse colique ; mais elle a également été isolée à partir du liquide gastrique et de la muqueuse gastrique, suggérant une présence possible tout au long du tractus gastro-intestinal. De plus, *L. gasseri* appartient à l'embranchement des *Firmicutes*, l'un des groupes bactériens les plus abondants du microbiote gastrique (62,138).

Depuis avril 2020, une révision majeure de la taxonomie a été publiée et le genre *Lactobacillus* a été reclassé en 25 nouveaux genres, sans impact pour *L. gasseri* (154). Cependant, l'embranchement des *Firmicutes* est parfois désigné sous le nom de *Bacillota* dans les classifications récentes. La nomenclature classique utilisant toujours le terme *Firmicutes*, nous conserverons cette classification pour décrire *L. gasseri* (155).

2. Propriétés des probiotiques pouvant influencer la dyspepsie fonctionnelle

De manière générale, les probiotiques contribuent à un microbiote et à un environnement intestinal sains. Les mécanismes les plus documentés et observés dans de nombreux groupes taxonomiques incluent la résistance à la colonisation, la production d'acides organiques et d'acides gras à chaîne courte, la régulation du transit intestinal, la normalisation du microbiote perturbé, l'augmentation du renouvellement des entérocytes et l'exclusion compétitive des pathogènes (150). D'autres effets, plus spécifiques d'espèces, sont rapportés, comme la synthèse de vitamines hydrosolubles, telles que les folates (B9) par plusieurs espèces de *Bifidobacterium* et la cobalamine (B12) par certaines espèces de *Lactobacillus* (156) ; l'antagonisme direct exercé par des *Lactobacillus* contre des micro-organismes pathogènes tels que *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* (157) ; le renforcement de la barrière intestinale, par exemple par l'augmentation de la sécrétion de mucus par la muqueuse intestinale augmentée par des *Lactobacillus* ou l'induction par *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) de la production de peptides antimicrobiens (β -défensines) (158) ; la neutralisation d'agents cancérigènes par *Propionibacterium freudenreichii* ou *Lactobacillus johnsonii* (159,160) ; et les activités

enzymatiques impliquées dans le métabolisme des sels biliaires, notamment les hydrolases de sels biliaires, produites par *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* et *Lactobacillus* (28).

La revendication « probiotique » implique d'apporter la preuve d'au moins un effet bénéfique pour la santé ; selon la nature de l'effet, cette démonstration doit être conduite au niveau de la souche ou du groupe taxonomique (150). Les principaux effets étudiés des probiotiques sur l'hôte incluent notamment (62,161) :

- **L'inhibition de la fixation des bactéries pathogènes** sur la muqueuse gastro-intestinale, contribuant à la régulation du microbiote et à la suppression des agents pathogènes.
- **La production d'enzymes et de métabolites** à des concentrations efficaces, comme les acides organiques (acide lactique, acides gras à chaîne courte tels que l'acétate), permettant de rétablir l'acidité favorable à la croissance de certaines bactéries.
- **L'immunomodulation**, dépendante du contact avec la muqueuse gastro-intestinale, renforçant la défense contre les agents pathogènes et diminuant l'inflammation.
- **Le renforcement de la fonction de barrière gastro-duodénale** en réduisant l'hyperperméabilité.
- **La protection contre le stress physiologique** en modulant l'axe intestin-cerveau et certaines voies neurotransmettrices, avec des effets potentiels anxiolytiques, antidépresseurs et antinociceptifs.

2.1. Immunomodulation et inflammation

De nombreuses études montrent que les probiotiques modulent l'expression de gènes impliqués dans l'immunité, l'inflammation et les marqueurs immunitaires. Ces effets s'expliquent par l'activation de divers récepteurs et voies de signalisation, souvent dépendantes du contact. Dans certaines études, il a été démontré que les bactéries influencent l'expression génétique, ce qui suggère qu'elles peuvent moduler activement le transcriptome. Par exemple : certains *Lactobacillus* activent TLR2, augmentant la transcription du gène TNF, ce qui se traduit secondairement par une sécrétion accrue de TNF- α ; *Bifidobacterium longum* peut augmenter la transcription d'IL10 et réprimer celle de cytokines pro-inflammatoires (par les réponses Th17) ; enfin, *Lactobacillus rhamnosus* GG régule la transcription de gènes codant pour des cytokines telles que TNF- α , IL-6, IL-10 et IL-12 et des médiateurs impliqués dans l'interaction mucus-épithélium par une activation TLR2-dépendante (161).

L. gasseri LG21 présente des effets **anti-inflammatoires** susceptibles d'être gastro-protecteurs, notamment par la diminution de la production d'interleukine-8 (IL-8), une chimiokine pro-inflammatoire puissante impliquée dans le recrutement des neutrophiles et l'inflammation tissulaire. De nombreuses études ont mis en évidence le rôle de l'IL-8 dans la physiopathologie des lésions ou ulcères gastriques. *L. gasseri* LG21 réduit significativement la production d'IL-8 par la muqueuse (induite dans cette étude par *H. pylori*), non pas par cytotoxicité non spécifique, mais par une modulation ciblée des voies de signalisation qui

conduisent à la production d'IL-8 (162). Une autre étude a administré *L. gasseri* LG21 à des sujets atteints de gastrite atrophique afin d'évaluer l'inflammation gastrique induite par les lipopolysaccharides. Initialement, les valeurs à jeun de l'activité biologique des lipopolysaccharides étaient supérieures à 10 Endotoxin Units (EU)/mL. Après administration quotidienne de 10⁹ UFC de LG21, incorporé dans un yaourt pendant 3 mois, une diminution marquée, voire quasi-disparition de l'activité des lipopolysaccharides dans le liquide gastrique est observée chez 8 des 10 patients. Cette capacité potentielle de la souche à atténuer l'inflammation induite par les lipopolysaccharides suggère un rôle prometteur dans la dyspepsie fonctionnelle (62).

2.2. Protection contre les agents pathogènes du tractus gastro-duodéal

Les probiotiques peuvent inhiber la colonisation des agents pathogènes et limiter leur virulence grâce à différents mécanismes, dont les plus fréquemment décrits sont la compétition pour les sites de liaison sur la muqueuse et la production de métabolites antimicrobiens (62,161).

Blocage de l'adhésion à la muqueuse par compétition :

- *Lactobacillus acidophilus* LAP5 et *Lactobacillus fermentum* LF33 inhibent l'adhérence de *Salmonella* sur la muqueuse gastrique chez la souris.
- *Lactobacillus acidophilus* A4 favorise l'expression de molécules telles que MUC2 (mucine), IL-8, IL-1 β , et TNF- α , renforçant ainsi la barrière épithéliale et antagonisant l'adhésion d'*Escherichia coli* O157:H7 aux cellules intestinales.
- *Lactobacillus reuteri* inhibe la fixation de *H. pylori* à la surface des cellules épithéliales gastriques par liaison compétitive aux récepteurs de surface, notamment l'asialo-GM1. D'autres espèces telles que *Lactobacillus acidophilus*, *L. johnsonii*, *L. salivarius* et *L. gasseri* LG21, empêchent également la colonisation de *H. pylori* en **inhibant de manière compétitive** son adhésion aux cellules MKN45, une lignée de cellules épithéliales gastriques humaines utilisée comme modèle *in vitro*.

Production de métabolites antimicrobiens :

- Les acides organiques, tels que l'acide lactique produit par des bactéries lactiques comme *L. gasseri* LG21, exercent un **effet bactéricide** sur *H. pylori*.
- Les acides gras à chaîne courte, notamment l'acétate produit par les *Bifidobacterium spp.*, présentent également un effet bactéricide et inhibent la production des Shiga-toxines par *E. coli* O157:H7.
- Plus spécifiquement, certaines souches sécrètent des bactériocines, peptides antimicrobiens actifs, comme *Lactobacillus salivarius* UCC118 qui protège les souris de l'infection à *Listeria monocytogenes*.

2.3. Renforcement de la fonction de la barrière muqueuse

Les probiotiques stabilisent la fonction de barrière intestinale par différents mécanismes, tels que la régulation positive des protéines de jonction serrée (Claudine-1, Occludine, et ZO-1), la stimulation de la sécrétion de mucus par l'activation des gènes MUC2, MUC3, et MUC1,

l'élévation du taux de butyrate, ainsi qu'une modulation de la composition et de la diversité du microbiote intestinal, favorisant un écosystème plus équilibré et moins perméable aux agents pathogènes. Dans des modèles cellulaires *in vitro*, cette stabilisation s'accompagne d'une augmentation de la résistance électrique transépithéliale (outil d'évaluation de l'intégrité de la barrière), d'une diminution de la perméabilité épithéliale et d'une normalisation de l'expression des protéines de jonction serrée (161,163). Ces effets peuvent être médiés par des métabolites bioactifs sécrétés localement. Par exemple, *Lactobacillus rhamnosus* GG sécrète des protéines spécifiques (p40 et p75) qui préservent l'homéostasie épithéliale en inhibant l'apoptose induite par les cytokines. D'autres effets sont dépendants de l'adhésion à la muqueuse : l'adhérence de certaines souches de *Lactobacillus* induit l'expression de MUC3 et de MUC2 (161).

L. gasseri LG21 pourrait **préserver l'intégrité et la perméabilité de la muqueuse gastrique**. Une étude a utilisé le test d'excrétion urinaire de saccharose (USE) pour évaluer la protection de la muqueuse gastrique contre les effets indésirables de l'aspirine (164). L'USE est un marqueur non invasif de l'intégrité gastro-duodénale ; après une charge orale en saccharose, la présence de saccharose intact dans les urines traduit un passage anormal à travers l'épithélium gastrique ou duodénal, le saccharose étant normalement hydrolysé en glucose et fructose avant l'absorption. En condition normale, l'excrétion urinaire de saccharose est alors très faible voire indétectable ; tandis qu'en condition pathologique, si le saccharose franchit la barrière, il est filtré tel quel par le glomérule et il sera retrouvé dans les urines (165).

La première partie de l'étude inclut 29 volontaires recevant de l'aspirine à forte dose. Les tests d'USE sont réalisés avant puis après la dose d'aspirine, ainsi qu'avant puis après 4 semaines de supplémentation par LG21. La valeur de l'USE augmente après la prise d'aspirine, puis cette majoration diminue significativement après les 4 semaines de supplémentation. La deuxième partie de l'étude inclut 37 volontaires recevant de l'aspirine à faible dose au long cours. Les tests d'USE sont réalisés à deux moments distincts chez les mêmes sujets : au début et à la fin d'une période de 16 semaines sans LG21, puis au début et à la fin d'une période de 16 semaines avec LG21. La valeur d'USE diminue significativement au cours de la période avec LG21, tandis qu'aucune différence significative n'est observée pendant la période sans LG21. Cette partie de l'étude évalue également la présence de sang occulte dans les selles, utilisée comme indicateur indirect de microlésions gastriques : le nombre de tests positifs au sang occulte diminue au cours de la période de supplémentation par LG21, suggérant une réduction des épisodes de saignements muqueux. Ces résultats suggèrent que la prise régulière de LG21 contribue à préserver l'intégrité de la muqueuse gastrique en limitant l'hyperperméabilité gastrique, un mécanisme potentiellement pertinent pour la physiopathologie de la dyspepsie fonctionnelle (164).

Une autre étude montre **l'effet gastro-protecteur de *L. gasseri* LG21** contre les lésions gastriques aiguës et les ulcères antraux induits expérimentalement chez le rat. Les lésions aiguës étaient provoquées par une solution d'acide chlorhydrique (HCl) et les ulcères antraux par l'administration combinée de diéthylthiocarbamate et HCl après jeûne. Le yaourt fermenté par LG21, administré par voie orale avant ces traitements, a inhibé de manière significative et dose-dépendante la formation des lésions et des ulcères gastriques. Cet effet gastro-protecteur s'accompagne d'une augmentation significative de la prostaglandine E₂ dans la muqueuse gastrique, suggérant son implication dans le mécanisme de protection. En effet, les prostaglandines E₂ peuvent prévenir les lésions gastriques en

augmentant le flux sanguin muqueux, en accélérant la cicatrisation des ulcères ou en stimulant la sécrétion de bicarbonate. À l'inverse, le lait non fermenté utilisé comme contrôle n'a pas empêché la formation de lésions gastriques, ce qui indique que l'effet gastro-protecteur est spécifique au lait fermenté par *L. gasseri* LG21. Cet effet, confirmé par d'autres études, pourrait être lié à cette production accrue de prostaglandines E₂, laquelle pourrait également réduire la distension de la muqueuse gastrique pour renforcer la barrière (166,167).

Enfin, *L. gasseri* LG21 pourrait également protéger la muqueuse gastro-œsophagienne en **normalisant la vidange gastrique**, limitant ainsi le reflux gastro-œsophagien et l'exposition de la muqueuse à l'acide gastrique et aux acides biliaires, ce qui **réduirait l'inflammation et l'hypersensibilité œsophagienne** (153).

2.4. Autres propriétés des probiotiques pouvant influencer la dyspepsie fonctionnelle

On observe grâce à l'administration de la souche *L. gasseri* LG21, une **régulation du pH gastrique** par différents mécanismes. Une étude clinique menée sur des échantillons de liquide gastrique de 136 patients présentant une gastrite atrophique post-éradication de *H. pylori* a évalué le lien entre le pH gastrique et l'activité biologique des lipopolysaccharides, mesurée *in vitro*. Chez ces patients, la valeur moyenne du pH à jeun était initialement supérieure à 3, alors qu'en conditions physiologiques elle se situe autour de 1 à 2. Dans un sous-groupe de 10 patients ayant reçu quotidiennement *L. gasseri* LG21 pendant 3 mois, une diminution significative du pH est observée chez 8 de ces sujets, parallèlement à une baisse significative de l'activité des lipopolysaccharides. En effet, une forte activité des lipopolysaccharides est observée lorsque le pH est supérieur à 4, alors qu'elle devient faible voire nulle lorsque le pH est inférieur à 2. Ces résultats suggèrent que la sécrétion de l'acide lactique par la souche LG21 dans le liquide gastrique contribuerait à **abaisser le pH gastrique** à jeun et limiter l'inflammation en cas d'hypochlorhydrie, ici liée à la gastrite atrophique (62).

Dans un modèle murin gnotobiotique (souris initialement sans germes puis colonisées de façon contrôlée), la colonisation de *L. gasseri* LG21 ou *L. johnsonii* s'accompagne, dans l'antrum, d'une diminution de l'expression muqueuse du gène de la gastrine et d'une réduction du nombre de cellules G. Ces diminutions s'expliquent probablement par une inhibition de la différenciation de la lignée des cellules G (productrices de gastrine). Sur le plan fonctionnel, la baisse de la gastrine s'associe à une moindre stimulation des cellules pariétales, entraînant une réduction de la sécrétion d'acide chlorhydrique et une **élévation du pH intragastrique** (observées chez ces souris colonisées par les Lactobacilles). Elle s'accompagne également d'une moindre stimulation des cellules entérochromaffines, conduisant à une diminution de la libération d'histamine (62,168). Les souris colonisées par *L. gasseri* LG21 ou *L. johnsonii* présentent également une augmentation de l'expression des gènes impliqués dans le développement de la couche musculaire gastrique, comme la nébuline (protéine structurale des filaments fins, indispensable à la stabilité et à l'organisation du sarcomère) et la troponine (complexe régulateur du couplage excitation-contraction du muscle). Cette augmentation de l'expression de certains gènes s'accompagne significativement d'une **augmentation de l'épaisseur de la couche musculaire gastrique**, compatible avec un développement musculaire plus robuste favorable à la motilité. À

l'inverse, un microbiote défavorable par une diminution ou une absence de ces Lactobacilles, pourrait être associé à un mauvais développement de la couche musculaire, susceptible de diminuer la motilité gastrique et d'entraîner un retard de vidange gastrique, comme observé dans la dyspepsie fonctionnelle (168).

Enfin, *L. gasseri* est capable de produire et de libérer du **propionate**, un acide gras à chaîne courte bénéfique pour l'organisme (83,169).

3. Caractéristiques de sélection de la souche de *Lactobacillus gasseri*

Les souches probiotiques candidates à une utilisation gastrique doivent présenter une forte résistance à l'acidité afin de ne pas être éliminées par le suc gastrique, ainsi qu'une capacité à se rapprocher étroitement de la muqueuse gastrique pour ne pas être éliminées par le péristaltisme. Cette proximité est favorisée par l'affinité avec la couche de mucus et par une capacité d'adhésion aux cellules épithéliales (62).

Les *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* présentent généralement une bonne résistance à l'acidité, leur permettant de survivre à des conditions de pH d'environ 3 à 4. Cependant, cette résistance peut être insuffisante face à l'acidité maximale du liquide gastrique observée à jeun, qui est d'environ 1 à 2 (62). C'est pourquoi il est également nécessaire que les souches sélectionnées puissent persister localement grâce à leur affinité pour la couche de mucus et leur capacité d'adhésion aux cellules épithéliales (161). En effet, la muqueuse est beaucoup moins acide que le contenu luminal, grâce à la couche de mucus et de bicarbonate ; par exemple, pour un pH luminal de 2,25, la pH mesuré à la surface épithéliale est d'environ 6,96 (170). Ainsi il est essentiel de cribler les souches probiotiques présentant ces capacités pour assurer leur activité dans l'estomac.

L. gasseri LG21 a été sélectionnée parmi environ 200 souches de *Lactobacillus* en raison de sa remarquable **résistance à l'acidité gastrique**, supérieure aux autres souches, et de sa capacité à se développer à un pH faible. En effet, en phase de croissance stationnaire, elle survit à un pH de 2,5, valeur proche de celle du liquide gastrique (5,171). Parmi les mécanismes de défenses bactériens au stress acide observés chez *L. gasseri* LG21, on retrouve (5,171–173) :

- La régulation positive des gènes du transporteur à cassette liant l'ATP (ATP-binding cassette, ABC), favorisant l'expulsion des cations et le maintien de l'homéostasie ionique.
- La régulation positive des gènes de l'antiporteur arginine/ornithine, élément de la voie de l'arginine déiminase, maintenant le pH intracellulaire proche de la neutralité grâce à la production d'ammoniac, préservant ainsi l'activité enzymatiques malgré un milieu externe très acide.
- La régulation négative des gènes liés à la mécanique transcriptionnelle ainsi que des gènes impliqués dans la traduction protéique, traduisant une baisse globale des dépenses énergétiques sous stress acide, ce qui pourrait limiter les dommages induits par les protons (H⁺) sur la membrane cellulaire et l'ADN en ralentissant la prolifération cellulaire.
- L'induction marquée d'un **nouveau gène spécifique (#474)**, impliqué directement dans la résistance à l'acidité de la souche LG21. En effet, son expression est 10 fois

supérieure dans LG21 exposé à l'acide par rapport à LG21 témoin non exposé, dès les premières minutes d'exposition à l'acide ; la délétion du gène #474 réduit nettement la survie de LG21 à pH 2,5 et sa croissance à pH 4,25 à 4,5.

La réponse au stress acide est également essentielle chez les lactobacilles, car leur croissance et leur activité entraînent toujours une forte production et sécrétion d'acides organiques, notamment l'acide lactique, qui acidifient l'environnement, conduisant à l'arrêt de leur développement et pouvant mener à leur mort (5,62).

Le deuxième mécanisme de sélection repose sur la capacité de la souche à se **rapprocher** et **adhérer à la muqueuse gastrique**. Cette proximité avec l'épithélium est essentielle pour permettre la modulation du système immunitaire par contact direct entre les bactéries et les cellules épithéliales, la sécrétion locale de métabolites actifs par les bactéries, tel que l'acide lactique inhibant la croissance de *H. pylori*. ou le renforcement de la barrière muqueuse (161). Dans une étude sur des échantillons de biopsie de l'antrum et du corps de l'estomac, menée sur 2 volontaires sains consommant un yaourt supplémenté en *L. gasseri* LG21, l'ADN de la souche a été détecté au sein la couche muqueuse gastrique. Ces données indiquent que *L. gasseri* LG21 atteint et pénètre la couche de mucus pendant sa consommation, ce qui la place au contact rapproché de l'épithélium. Cette capacité d'accès au mucus constitue un prérequis mécanique pour ces effets locaux et soutient l'hypothèse de sa pertinence pour des essais cliniques gastriques (5,174).

4. Profil bactérien du microbiote gastrique dans la dyspepsie fonctionnelle après un traitement par *Lactobacillus gasseri* LG21 (OLL2716)

4.1. Les études

Plusieurs essais cliniques ont évalué l'effet de *Lactobacillus gasseri* LG21 chez des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle. Ces études, résumées dans le tableau 5, se sont intéressées à l'évolution du microbiote gastrique et/ou des symptômes après administration de la souche. Elles permettent d'appréhender les effets potentiels de *L. gasseri* LG21 sur la composition microbienne gastrique et le soulagement symptomatique.

Tableau 5. Principales études caractérisant les modifications du microbiote gastrique ou l'évolution des symptômes chez des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle après un traitement par *Lactobacillus gasseri* LG21

Etude	Titre de l'étude	Population totale	Population étudiée et critères de sélection	Prélèvement	Méthode d'analyse	Analyse	Réf.
N°1 Igarashi et al. 2017	Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia	45 sujets japonais dont 24 patients atteints de dyspepsie fonctionnelle selon la classification de Rome III (12 hommes, 12 femmes).	24 patients atteints de dyspepsie fonctionnelle, traités avec 118 g de yaourt enrichi de 10 ⁹ UFC de <i>L. gasseri</i> LG21, tous les jours pendant 12 semaines : aucun antibiotique ni antiacide dans les 3 derniers mois, sans infection à <i>H. pylori</i> , antécédent de chirurgie gastro-intestinale ou hépatobiliaire.	<u>Liquide gastrique</u> : aspiration par sonde nasogastrique, après un jeûne nocturne.	Séquençage haut débit du gène de l'ARNr 16S et étude ouverte non randomisé.	Microbiote gastrique et symptômes.	(57)
N°2 Nakae et al. 2016	Gastric microbiota in the functional dyspepsia patients treated with probiotic yogurt	88 sujets dont 44 patients atteints de dyspepsie fonctionnelle selon la classification de Rome III (22 hommes, 22 femmes).	44 patients atteints de dyspepsie fonctionnelle, traités avec 118 g de yaourt enrichi de 10 ⁹ UFC de <i>L. gasseri</i> LG21, tous les jours pendant 12 semaines : aucun antibiotique ni antiacide dans les 3 derniers mois, sans infection à <i>H. pylori</i> , allergie aux produits à base de bactéries lactiques, antécédent de chirurgie gastro-intestinale ou hépatobiliaire.	<u>Liquide gastrique</u> : aspiration par sonde nasogastrique, après un jeûne nocturne.	T-RFLP et étude ouverte non randomisé.	Microbiote gastrique et symptômes.	(4)

Etude	Titre de l'étude	Population totale	Population étudiée et critères de sélection	Prélèvement	Méthode d'analyse	Analyse	Réf.
N°3 Ohtsu et al 2017	The Ameliorating Effect of Lactobacillus gasseri OLL2716 on Functional Dyspepsia in Helicobacter pylori-Uninfected Individuals: A Randomized Controlled Study	106 patients japonais atteints de dyspepsie fonctionnelle, selon la classification de Rome III (27 hommes, 79 femmes). (Initialement 116 patients mais 4 n'ont pas terminé l'étude et 6 ont dû prendre des antibiotiques = population <i>per-protocole</i> de 106 patients). 68 appartenant au sous-groupe symptômes PDS, 13 au sous-groupe EPS et 25 avec un chevauchement des 2 sous-types.	106 patients atteints de dyspepsie fonctionnelle, traités avec 118 g de yaourt enrichi de 10 ⁹ UFC de <i>L. gasseri</i> LG21, tous les jours pendant 12 semaines : sans infection, antécédent de traitement à <i>H. pylori</i> ni suspicion de diabète, de troubles gastro-intestinaux ou d'insuffisance rénale sévère (ou consultation dans les 6 dernier mois pour ces troubles), aucun traitement de la dyspepsie, d'aspirine ni d'AINS au cours des 6 derniers mois, pas de symptômes modérés ou graves, de brûlure d'estomac ou reflux au cours des 3 derniers mois, pas d'ingestion de produits alimentaires contenant des bactéries lactiques (3 fois ou plus par semaine) au cours des 3 derniers mois.	Observation clinique	Essai clinique randomisé en double aveugle et contrôlé par placebo. Le yaourt placebo est fermenté avec des <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subs p. <i>bulgaricus</i> et des <i>Streptococcus thermophiles</i> .	Symptômes.	(153)

Ce tableau regroupe les principales études ayant évalué les modifications du microbiote gastrique ou l'évolution des symptômes chez des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle après un traitement par *Lactobacillus gasseri* LG21. Sont indiqués : le titre de l'étude, la population totale, la population étudiée et les critères de sélection, la méthode de prélèvement, la technique d'analyse du microbiote, le type d'analyse (microbiote gastrique et/ou des symptômes), ainsi que la référence dans laquelle l'étude a été publiée. Remarque : pour l'étude n°1, les valeurs sont estimées à partir du graphique original, au moyen d'un outil de lecture numérique. L'étude n°2 n'est pas intégrée à l'analyse détaillée du microbiote gastrique en raison de l'utilisation de la méthode T-RFLP à résolution limitée, mais elle est néanmoins discutée pour la cohérence des résultats cliniques et symptomatiques.

4.2. Analyse de la composition des embranchements bactériens

Les variations des principaux embranchements du microbiote gastrique observées avant et après administration de *Lactobacillus gasseri* LG21 chez des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle sont résumées dans le tableau 6.

Tableau 6. Comparaison des proportions des principaux embranchements du microbiote gastrique entre sujets sains et patients atteints de dyspepsie fonctionnelle avant et après administration de *Lactobacillus gasseri* LG21

Embranchements	Sujets sains	Dyspepsie fonctionnelle		
		Avant le traitement par LG21	Après le traitement par LG21	Variation absolue
<i>Firmicutes</i>	32%	35%	30%	- 5%
<i>Proteobacteria</i>	30%	23%	21%	- 2%
<i>Bacteroidetes</i>	24%	24%	19%	- 5%
<i>Fusobacteria</i>	5%	4%	4%	0%
<i>Actinobacteria</i>	8%	4%	4%	0%

Ce tableau regroupe les pourcentages des proportions des principaux embranchements du microbiote gastrique chez des sujets sains et des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle, avant et après un traitement de 12 semaines par *Lactobacillus gasseri* LG21. Les données des sujets sains et des patients avant traitement proviennent de notre précédent regroupement de résultats et les données après traitement sont issues de l'étude n°1 (57). Sont indiquées : les proportions pour les sujets sains et pour les patients avant et après le traitement, ainsi que la variation absolue entre les valeurs des patients.

Après 12 semaines de supplémentation, l'analyse du microbiote gastrique ne montre **pas de changement dans la composition taxonomique** des embranchements. Les mêmes embranchements dominants sont observés avant et après le traitement, avec une majorité de *Firmicutes*, *Proteobacteria* et *Bacteroidetes*, suivis de *Fusobacteria* et d'*Actinobacteria*. En revanche, les proportions de ces embranchements diffèrent ; par rapport aux sujets atteints de dyspepsie fonctionnelle avant la supplémentation, on observe une **diminution de la proportion des trois principaux embranchements** (*Firmicutes*, *Bacteroidetes* et *Proteobacteria*). Les *Firmicutes* restent néanmoins majoritaires, tandis qu'une baisse plus marquée des *Bacteroidetes* par rapport aux *Proteobacteria* entraîne un basculement du rapport entre ces deux embranchements, désormais en faveur de ***Proteobacteria* > *Bacteroidetes*** (57).

Toutefois, les variations observées entre les groupes ne peuvent être interprétées comme significatives car les différences restent faibles et les données inter-études ne permettent qu'une description globale des tendances.

4.3. Analyse de la composition des genres bactériens

Les variations des principaux genres du microbiote gastrique observées avant et après administration de *Lactobacillus gasseri* LG21 chez des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7. Comparaison des proportions des principaux genres du microbiote gastrique entre sujets sains et patients atteints de dyspepsie fonctionnelle avant et après administration de *Lactobacillus gasseri* LG21

Genres	Sujets sains	Dyspepsie fonctionnelle		
		Avant le traitement par LG21	Après le traitement par LG21	Variation absolue
<i>Prevotella</i> (<i>Bacteroidetes</i>)	16,6%	15,7%	14,3%	- 1,4%
<i>Streptococcus</i> (<i>Firmicutes</i>)	16,6%	13,4%	11,3%	- 2,1%
<i>Veillonella</i> (<i>Firmicutes</i>)	4,7%	5,6%	5,9%	+ 0,3%
<i>Neisseria</i> (<i>Proteobacteria</i>)	6,7%	4,4%	5%	+ 0,6%
<i>Haemophilus</i> (<i>Proteobacteria</i>)	6%	4,3%	3,9%	+ 0,4%
<i>Fusobacterium</i> (<i>Fusobacteria</i>)	3,7%	3%	3,1%	+ 0,1%
<i>Porphyromonas</i> (<i>Bacteroidetes</i>)	1,8%	2%	0,7%	- 1,3%
<i>Granulicatella</i> (<i>Firmicutes</i>)	1,6%	1,6%	1,8%	+ 0,2%
<i>Leptotrichia</i> (<i>Fusobacteria</i>)	-	0,6%	0,6%	0%

Ce tableau regroupe les pourcentages des proportions des principaux genres du microbiote gastrique chez des sujets sains et des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle, avant et après un traitement de 12 semaines par *Lactobacillus gasseri* LG21. Sont indiquées : les proportions pour les sujets sains et pour les patients avant et après le traitement, ainsi que la variation absolue entre les valeurs des patients. Les données des sujets sains et des patients avant traitement proviennent de notre précédent regroupement de résultats, et les données après traitement sont issues de l'étude n°1 (57). Seules les espèces rapportées par cette étude sont présentées.

Après 12 semaines de supplémentation, la composition des genres bactériens reste globalement stables avec *Prevotella* et *Streptococcus* comme genres dominants du microbiote gastrique. Les variations des proportions restent modestes (toutes < 2,1%).

Pour *Prevotella*, l'étude par T-RFLP rapporte une augmentation significative, passant en moyenne de 28,3% avant le traitement à 39,8% après 12 semaines de traitement par *L. gasseri* LG21 (4). Cette divergence par rapport au résultat issu du séquençage 16S pourrait refléter des différences de résolution entre les méthodes et/ou une forte variabilité inter-individuelle du microbiote gastrique. Dans l'ensemble, aucune tendance particulière n'est observée concernant *Prevotella*, ce qui suggère que son évolution n'est pas directement liée à la supplémentation par LG21.

L'analyse d'une unique étude portant sur le microbiote gastrique de patients atteints de dyspepsie fonctionnelle constitue une limite majeure et expose à un biais d'interprétation. **Les résultats ne permettent pas de conclure à une modification significative des principales bactéries composant le microbiote gastrique.** La souche *L. gasseri* LG21 ne semble donc pas restaurer le microbiote gastrique de manière démontrée. Des études supplémentaires, incluant des effectifs plus importants et une analyse standardisée du microbiote, sont nécessaires pour conclure quant à son effet.

4.4. Détails des genre et espèces typiquement intestinaux retrouvés dans le microbiote gastrique

Les études avant la supplémentation ont mis en évidence une augmentation significative des bactéries d'origine intestinale dans l'estomac des sujets atteints de dyspepsie fonctionnelle. Après la supplémentation par *L. gasseri* LG21, une **diminution notable des bactéries typiquement intestinales** est observée (4,57) :

- *Bacteroides* passant de 7% à 2,2%, dont *Bacteroides dorei* (de 3% à 0,3%) et *Bacteroides uniformis* (de 2,5% à 1,2%) (57).
- *Escherichia/Shigella* de 1,6% à 0,8% (57).
- *Megamonas funiformis* de 1,4% à 0,6% (57).
- *Bifidobacterium* passant de 2,5% à 0,4% (4) et *Bifidobacterium longum* passant de 1,3% à 0,7% (57).
- *Clostridium* du groupe XI, de 0,4% à 0% (4).
- Aucune variation notable pour *Prevotella jejuni* à 3,4% (57) ni pour *Clostridium* des groupes IV, IX et XVIII (de 1%, 4,3%, et 1,1% à 1,1%, 4,3% et 1,8% respectivement) et une diminution non significative pour le groupe XIVa, de 12,3% à 10,2% (4).

L'abondance cumulée des bactéries d'origine intestinale représente 7% du microbiote gastrique après supplémentation, contre 13,2% avant (57) ; ce qui pourrait contribuer au rééquilibrage des embranchements et du rapport *Proteobacteria* > *Bacteroidetes*, sans qu'un genre unique puisse être responsable. Ces variations pourraient également être compatibles avec une **réduction d'un SIBO ou d'un reflux duodénogastrique** après supplémentation. Ces hypothèses mériteraient d'être explorées dans le contexte de la dyspepsie fonctionnelle et de sa prise en charge. Enfin, la baisse des espèces *Escherichia* et *Shigella* pourrait réduire la production de lipopolysaccharides toxiques et contribuer à **normaliser la vidange gastrique** (57).

4.5. Les *Lactobacillus* après la supplémentation

On pourrait s'attendre à ce qu'après une supplémentation par *Lactobacillus*, son abondance augmente dans le microbiote gastrique. Pourtant, dans nos 2 études, la supplémentation ne s'accompagne pas d'une augmentation mesurable des *Lactobacillus* ou des *Lactobacillales* (4,57). Dans l'étude n°2, l'ordre des *Lactobacillales* à même diminué, passant de 28% chez les patients atteints de dyspepsie fonctionnelle à 21% après l'administration probiotique, bien que cette diminution ne soit pas significative (4). Cependant ces études évaluent le microbiote dans le liquide gastrique ; or, la souche LG21 présente une forte adhérence à la muqueuse. Ce tropisme muqueux pourrait expliquer l'absence d'augmentation détectable dans le liquide gastrique sans exclure sa présence ni son activité (4,57).

4.6. Paramètres physiopathologiques pouvant être associés à la dyspepsie fonctionnelle

Les acides biliaires : le traitement au yaourt enrichi en LG21 n'a exercé aucun effet significatif sur la concentration d'acides biliaires dans le liquide gastrique des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle, qui reste à 35 μ M (57).

Le pH du liquide gastrique (à jeun) : le pH du liquide gastrique voit une **augmentation significative** après le traitement par probiotiques par rapport aux patients atteints de dyspepsie fonctionnelle sans probiotiques, avec une hausse de 1,7 à 1,9 (57) ou de 1,58 à 1,84 (4).

Le volume du liquide gastrique : le volume de liquide gastrique à jeun (aspiré par sonde nasogastrique après jeûne nocturne) diminue légèrement après le traitement probiotique, de manière non significative, de 22,2 mL à 18,7 mL (57). Cependant, on observe une **diminution significative**, de 23,4 mL à 19,7 mL, dans une autre étude (4).

➔ La diminution du volume du liquide gastrique et l'élévation du pH gastrique suggèrent une **normalisation de l'environnement gastrique** susceptible de réduire les troubles moteurs, notamment la normalisation du **retard de vidange gastrique** observé dans le sous-type PDS. Étant donné que l'hypersensibilité de la muqueuse gastroduodénale constitue une des physiopathologies sous-jacente à la dyspepsie fonctionnelle, il est plausible que la légère hausse du pH induite par le traitement LG21 contribue à atténuer la sensibilité et les anomalies motrices gastriques, participant ainsi à l'amélioration clinique observée (4,57,62).

L'intégrité et l'inflammation de la muqueuse gastrique : on observe une **augmentation significative** du taux de PGI après le traitement probiotique, sans modification du rapport PGI/PGII. Le traitement par *L. gasseri* LG21 pourrait traduire une amélioration de la fonction sécrétoire des glandes gastriques, comme en témoigne l'augmentation de PGI, principalement produit par les cellules principales. Enfin, le pourcentage d'excrétion urinaire de saccharose, marqueur de l'intégrité de la barrière muqueuse, ne diffère significativement pas entre les groupes (4).

5. Efficacité de la souche LG21 sur l'évolution des symptômes de la dyspepsie fonctionnelle

L'évaluation de l'efficacité clinique de la supplémentation par *L. gasseri* LG21 repose sur les résultats rapportés par les patients, essentiels dans la dyspepsie fonctionnelle en raison de l'absence d'anomalies mécaniques visibles et de biomarqueurs clairement établis. Les symptômes de type EPS et PDS sont évalués par différents questionnaires. Parmi eux, on retrouve un questionnaire mesurant un score basé sur les questions de **l'échelle de fréquence des symptômes du reflux gastro-œsophagien** (score FSSG, ou Frequency scale for the symptoms of gastroesophageal reflux disease), en comparant les réponses des sujets sains, les réponses des sujets atteints de dyspepsie fonctionnelle avant supplémentation et les réponses des mêmes sujets après une supplémentation probiotique de 12 semaines. Un autre questionnaire permet d'apprécier **l'évaluation globale des symptômes**, en comparant des sujets traités par placebo ou par LG21, par rapport à une période de référence de 2 semaines avant le début de l'étude. Enfin, un dernier questionnaire évalue le **score des symptômes individuels**, par rapport à cette même période de référence.

5.1. Evaluation des symptômes dyspeptiques par le score FSSG

Ce questionnaire est composé de 12 questions, dont 7 questions liées au reflux gastro-œsophagien ou aux douleurs épigastriques (EPS) et 5 questions liées à une dyspepsie de type dysmotilité ou des symptômes de type détresse post-prandiale (PDS) (175) :

➤ **EPS**

- (1) Avez-vous des brûlures d'estomac ?
- (2) Vous frottez-vous parfois inconsciemment la poitrine avec la main ?
- (3) Avez-vous des brûlures d'estomac après les repas ?
- (4) Avez-vous une sensation inhabituelle (par exemple une sensation de brûlure) dans la gorge ?
- (5) Est-ce que certaines choses restent coincées lorsque vous avalez ?
- (6) Avez-vous des régurgitations acides ou amères ?
- (7) Avez-vous des brûlures d'estomac si vous vous penchez ?

➤ **PDS**

- (8) Votre estomac est-il gonflé ?
- (9) Est-ce que votre estomac est parfois lourd après les repas ?
- (10) Vous sentez-vous parfois malade après les repas ?
- (11) Vous sentez-vous rassasié lorsque vous mangez vos repas ?
- (12) Avez-vous beaucoup d'éructions ?

Le patient a le choix entre 5 réponses, notées de 0 à 4 points : « jamais » = 0 point, « occasionnellement » = 1 point, « parfois » = 2 points, « souvent » = 3 points ou « toujours » = 4 points. Le score maximal pour ces 12 questions est de 48 points avec un seuil, de 28 points pour les symptômes de types EPS et 20 points pour ceux de type PDS (175).

5.2. Evaluation globale des symptômes gastriques

Ce critère constitue le **critère d'évaluation principal** de l'étude. Il s'agit d'un questionnaire mesurant la perception globale des participants quant à l'effet de l'apport du yaourt probiotique sur leurs symptômes gastriques. Le questionnaire est complété à la 12^{ème} semaine et pose la question suivante : « Comment ont évolué vos symptômes gastriques globaux au cours de la semaine écoulée, par rapport à vos symptômes pendant la période de référence précédant la consommation du produit alimentaire ? » (153).

La réponse est recueillie sur une échelle de Likert à 7 points, un outil psychométrique couramment utilisé pour quantifier un gradient de ressenti. Elle permet aux patients d'indiquer à quel degré ils sont en accord ou en désaccord, ou dans notre cas, à quel point leurs symptômes ont changé. Les 7 niveaux de points par rapport à la période de référence sont (153,176) :

- 1 = extrêmement amélioré
- 2 = amélioré
- 3 = légèrement amélioré
- 4 = aucun changement
- 5 = légèrement aggravé
- 6 = aggravé
- 7 = extrêmement aggravé

5.3. Evaluation individuelle des symptômes

Ces critères constituent les **critères d'évaluation secondaires** de l'étude. Ils permettent d'établir des scores de gravité pour les **symptômes principaux** de la dyspepsie fonctionnelle, soit la plénitude post-prandiale, la satiété précoce, les douleurs épigastriques et les brûlures épigastriques, ainsi que les **symptômes concomitants**, soit les ballonnements épigastriques ou abdominaux, les nausées, les éructations, le pyrosis et la sensation de reflux acide gastrique. L'intensité de ces 10 symptômes sont évalués individuellement à l'aide d'un questionnaire utilisant une échelle de Likert à 7 points. Le questionnaire est complété aux semaines 4, 8 et 12 de l'étude et porte sur la semaine écoulée. Les 7 niveaux de points pour les symptômes sont (153) :

- 1 = aucun (absence de symptôme)
- 2 = extrêmement léger (symptôme pouvant être entièrement ignoré)
- 3 = léger (symptôme facilement toléré)
- 4 = modéré (symptôme remarqué mais sans impact sur les activités quotidiennes)
- 5 = modéré à sévère (symptôme limitant occasionnellement les activités quotidiennes)
- 6 = sévère (symptôme limitant souvent les activités quotidiennes)
- 7 = extrêmement sévère (interférence considérable avec les activités quotidiennes, nécessitant souvent du repos).

La disparition complète d'un symptôme est définie par un score de 1 (« aucun »), c'est-à-dire l'absence du symptôme considéré, correspondant au premier niveau de l'échelle de Likert. Un taux d'élimination est ensuite calculé pour la disparition simultanée des 4 symptômes principaux ainsi que pour la disparition simultanée des symptômes des 2 sous-types (PDS et EPS) (153).

5.4. Les résultats cliniques de l'évaluation des symptômes dyspeptiques après supplémentation par *Lactobacillus gasseri* LG21

L'évaluation des symptômes dyspeptiques a été réalisée à l'aide du score FSSG, permettant de quantifier les symptômes de type EPS et PDS. Les résultats des études sont présentés dans le tableau 8 (4,57).

Tableau 8. Scores FSSG (EPS et PDS) avant et après supplémentation par Lactobacillus gasseri LG21

EPS (0-28 points)	Etude n°1	Etude n°2	Moyenne inter-étude
Sujets sains	0	1	0,5
Avant LG21	12,5	12	12,25
Après LG21	4	4	4
PDS (0-20 points)	Etude n°1	Etude n°2	Moyenne inter-étude
Sujets sains	1	2	1,5
Avant LG21	15	15	15
Après LG21	7,2	7,3	7,25

Ce tableau présente les résultats des scores FSSG, échelle de fréquence des symptômes du reflux gastro-œsophagien en 12 questions : 7 questions représentant un maximum de 28 points pour EPS (syndrome de douleur épigastrique) et 5 questions représentant un maximum de 20 points pour PDS (syndrome de détresse post-prandiale). Les données proviennent de l'étude n°1 (57) et l'étude n°2 (4).

Avant la supplémentation, les patients atteints de dyspepsie fonctionnelle présentaient des scores FSSG significativement plus élevés que les sujets sains (EPS : 12–13 contre 0–1 et PDS : 15 contre 1–2). Après 12 semaines de supplémentation par LG21, une diminution significative des scores est observée chez les patients (EPS : de 12,25 à 4 et PDS : de 15 à 7,25), indiquant une **amélioration symptomatique** des sous-type **EPS et PDS** (4,57).

Ensuite, l'évaluation globale des symptômes gastriques a été réalisée à l'aide d'une échelle de Likert à 7 points, mesurant la variation perçue par les patients, de « très aggravés » à « très améliorés ». Les résultats sont présentés dans le tableau 9 (153).

Tableau 9. Evaluation globale des symptômes gastriques après 12 semaines de supplémentation par Lactobacillus gasseri LG21 ou placebo

	Placebo	<i>L. gasseri</i> LG21
Très aggravés	0%	0%
Aggravés	0%	0%
Légèrement aggravés	1,9%	0%
Inchangés	13,5%	7,4%
Légèrement améliorés	53,8%	46,3%
Améliorés	23,1%	35,2%
Très améliorés	7,7%	11,1%

Ce tableau présente les résultats de l'évaluation globale des symptômes, fondée sur l'échelle de Likert à 7 points, mesurant la perception globale des participants quant à l'évolution de leurs symptômes gastriques après 12 semaines de supplémentation par LG21 ou placebo. Les résultats sont exprimés en pourcentage de participant pour chaque catégorie de réponse et les données proviennent de l'étude n°3 (153).

L'impression globale des participants est plus favorable dans le **groupe LG21** que dans le groupe placebo : 46% rapportent une amélioration marquée (« améliorés » ou « très améliorés ») contre 31% dans le groupe placebo. Aucune aggravation des symptômes n'est rapportée dans le groupe probiotique. Cependant, la différence intergroupe n'est pas significative (153).

Enfin, l'évaluation individuelles des symptômes a permis de mesurer le taux d'élimination des 4 symptômes principaux, ainsi que des sous-groupes PDS et EPS. Ces taux correspondent à la disparition complète du symptôme, définie par un score de 1 sur l'échelle de Likert, reflétant l'efficacité clinique du traitement. Les résultats sont présentés dans les tableaux 10 et 11 (153).

Tableau 10. Evolution des symptômes dyspeptiques après 4, 8 et 12 semaines de supplémentation par Lactobacillus gasseri LG21 ou placebo

Symptômes (médiane de l'échelle de Likert de 1 à 7)	Groupe	Semaine 0	Semaine 4	Semaine 8	Semaine 12
Plénitude postprandiale	Placebo	3,0	3	2,5	2
	LG21	4,0	2	2	2
Satiété précoce	Placebo	4,0	3	2,5	2
	LG21	4,0	2	2	1
Douleur épigastrique	Placebo	2,0	2	1	1
	LG21	2,0	2	2	1
Brûlures épigastriques	Placebo	1,0	1	1	1
	LG21	1,5	1	1	1

Symptôme (médiane de l'échelle de Likert de 1 à 7)	Groupe	Semaine 0	Semaine 4	Semaine 8	Semaine 12
Ballonnements épigastriques	Placebo	3	3	2	2
	LG21	3	2	2	1
Pyrosis (brûlure rétrosternale)	Placebo	2	1,5	1	1
	LG21	1,5	1	1	1
Sensation de reflux d'acide gastrique	Placebo	1	1	1	1
	LG21	1	1	1	1
Nausées	Placebo	1	1	1	1
	LG21	1	1	1	1
Eructations	Placebo	2	1	1	1
	LG21	2	2	1	1
Ballonnements abdominaux	Placebo	3	2,5	2	2
	LG21	3	2,5	2	2

Ce tableau présente les résultats de l'évolution des symptômes dyspeptiques, fondée sur l'échelle de Likert à 7 points, après 4, 8 et 12 semaines de supplémentation par LG21 ou placebo. Les données proviennent de l'étude n°3 (153).

Tableau 11. Taux d'élimination des symptômes dyspeptiques (les 4 principaux, PDS et EPS) après 12 semaines de supplémentation par *Lactobacillus gasseri* LG21 ou placebo

	Placebo	<i>L. gasseri</i> LG21
4 symptômes principaux : disparition simultanée de la plénitude post-prandiale, de la satiété précoce, de la douleur épigastrique et de la brûlure épigastrique.	17,3%	35,2%
PDS : disparition simultanée de la plénitude post-prandiale et de la satiété précoce.	17,8%	37,5%
EPS : disparition simultanée de la douleur épigastrique et de la brûlure épigastrique.	31,6%	36,8%

Ce tableau présente les résultats des taux d'élimination des 4 principaux symptômes, des symptômes type PDS (syndrome de détresse post-prandiale) et type EPS (syndrome de douleur épigastrique), après 12 semaines de supplémentation par LG21 ou placebo. Les résultats sont définis par un score de 1 sur l'échelle de Likert, correspondant à leur disparition complète et sont exprimés en pourcentage de participant pour chaque catégorie. Les données proviennent de l'étude n°3 (153).

Une réduction significative des 4 symptômes principaux de la dyspepsie fonctionnelle (35,2% contre 17,3%) et des **symptômes du groupe PDS** (37,5% contre 17,8%) est observée pour le groupe probiotique par rapport au groupe placebo. Parmi les 4 symptômes, une amélioration significative de la plénitude postprandiale dès 8 semaines, ainsi qu'une amélioration des brûlures épigastriques et de la satiété précoce est mise en évidence avec LG21, alors qu'aucune amélioration n'est observée pour la douleur épigastrique. Les symptômes de type PDS, notamment de la plénitude postprandiale, se sont significativement améliorés, tandis qu'aucune différence significative n'est observée pour le groupe EPS (36,8% contre 31,6%). Néanmoins, une diminution modeste des scores de

douleur et de brûlures épigastriques est tout de même observée au sein du groupe probiotique après supplémentation. Cette absence de différence significative pour le sous-type EPS peut s'expliquer par le niveau initialement faible des médianes pour ces symptômes (douleur : 2,0 et brûlure : 1,5), nettement inférieur à celui des symptômes de type PDS (plénitude postprandiale et satiété précoce : médianes de 4,0). Ainsi, la faible sévérité initiale des symptômes de type EPS réduit la marge d'amélioration mesurable et peut contribuer à l'absence de différence significative par rapport au placebo, bien une amélioration clinique reste observable (153).

Plusieurs symptômes accompagnant la dyspepsie fonctionnelle montrent également une **amélioration significative** dans le groupe probiotique par rapport au groupe placebo (153) :

- Les ballonnements épigastriques sont améliorés dès 8 semaines puis disparaissent à 12 semaines.
- Le pyrosis disparaît à 4 semaine.
- Les reflux gastro-œsophagiens sont améliorés dès 8 semaines.

6. Interprétation du profil bactérien gastrique et des résultats cliniques des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle après une supplémentation par *Lactobacillus gasseri* LG21

La supplémentation par *L. gasseri* LG21 semble surtout s'accompagner d'une **diminution de la proportion de bactéries typiquement intestinales** présentes dans l'estomac, plutôt que d'une normalisation de la composition globale du microbiote gastrique vers un profil sain. En effet les modifications observées restent modestes et hétérogènes selon les études. De plus, l'absence d'augmentation de la diversité intra-individuelle confirme qu'il n'y a pas de restauration complète du microbiote et ne permet pas d'identifier un taxon causal. Cette variabilité limite donc toute conclusion définitive sur l'impact précis de LG21 sur la composition bactérienne (57).

Dans l'ensemble, les études rapportent aussi une **amélioration des symptômes dyspeptiques**, par la réduction des 4 symptômes principaux et l'amélioration des syndromes EPS et surtout **PDS** (4,57,153). Ces améliorations symptomatiques sont également confirmées dans un essai contrôlé randomisé en double aveugle, démontrant l'efficacité du yaourt LG21 dans l'atténuation significative des symptômes de détresse postprandiale chez des sujets infectés par *H. pylori* (177).

Les agents prokinétiques utilisés actuellement pour la dyspepsie fonctionnelle améliorent la motilité gastro-intestinale et sont bénéfiques sur le syndrome PDS. De façon cohérente, les effets de *L. gasseri* LG21 pourraient cibler les troubles de la motilité gastrique impliqués dans le syndrome PDS, notamment le **retard de vidange gastrique** et **l'altération de la relaxation gastrique**. Ce point est important car des études antérieures ont montré qu'il était plus difficile d'obtenir une amélioration du PDS que de l'EPS. Pour étayer cette hypothèse, une étude rapporte une diminution du retard de vidange gastrique chez des sujets atteints de dyspepsie fonctionnelle traités par yaourt probiotique LG21 par rapport au placebo. Cette diminution n'est pas significative mais l'estimateur d'association (odds ratio) est en faveur du groupe probiotique, suggérant une tendance compatible avec une accélération de la vidange gastrique. Le retard de vidange gastrique semble par ailleurs associé à la plénitude post-prandiale et au reflux gastro-œsophagien. En effet, une étude a

rapporté que les reflux gastro-œsophagiens étaient plus graves chez les patients présentant une vidange gastrique retardée par rapport à ceux ayant une vidange gastrique normale. Ainsi, la normalisation de la vidange gastrique grâce aux probiotiques LG21 pourraient également contribuer à l'atténuation des reflux gastro-œsophagiens et agir sur l'inflammation et l'hypersensibilité œsophagienne (153,178).

7. Supplémentation par *Lactobacillus gasseri* LG21 sous la forme de yaourt

L'administration de *Lactobacillus gasseri* dans un yaourt pourrait également influencer la réponse clinique, le yaourt lui-même semblant apporter un léger soulagement propre des troubles digestifs. Cette observation renforce l'idée que *L. gasseri* LG21 administré dans un yaourt fermenté, pourrait nécessiter une **consommation régulière et prolongée** pour optimiser la prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle. Le yaourt s'intègre facilement à l'alimentation quotidienne, ce qui constitue un atout potentiel pour pouvoir maintenir un confort gastro-intestinal (153). Néanmoins, la durée optimale et l'efficacité à long terme restent indéterminées. Si *L. gasseri* colonise la muqueuse gastrique, rien ne prouve que cette colonisation soit persistante, qu'elle corrige durablement la dysbiose ou que les 3 mois de supplémentation suffisent à maintenir le soulagement des symptômes après l'arrêt de la consommation. Enfin, la nécessité d'une prise régulière et prolongée de yaourts enrichis avec *L. gasseri* LG21 pourrait représenter un **coût important**, susceptible de freiner leur utilisation ou d'entraîner une mauvaise observance. Il serait intéressant d'envisager cette supplémentation en complément des traitements pharmacologiques actuels pour faciliter une réduction progressive de ces traitements, limitant ainsi leurs effets indésirables et le risque d'effet rebond de l'acidité dans le cas de l'arrêt des IPP. En effet, les probiotiques sont généralement bien tolérés et dépourvus d'effets indésirables graves, ce qui offre une alternative sécuritaire intéressante face aux traitements pharmacologiques actuels lors de leur utilisation prolongée (179).

8. Association de *Lactobacillus gasseri* LG21

L'efficacité de la souche LG21 pourrait aussi être renforcée par son association avec d'autres probiotiques, prébiotiques ou extraits végétaux : des souches de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces* ou des probiotiques sporulés à base de *Bacillus* montrent des résultats bénéfiques dans la prise en charge des symptômes de la dyspepsie fonctionnelle (180). Une méta-analyse observe un effet plus net d'une combinaison de certaines de ces bactéries, notamment *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* et *Bacillus*, pour restaurer le microbiote gastro-intestinal et améliorer les symptômes de la dyspepsie fonctionnelle (179). De plus, un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, a évalué l'efficacité de combinaisons de probiotiques et/ou de nutriments végétaux (jus d'herbe d'orge, d'avoine, minéraux végétaux, champignons, algues). Les deux combinaisons associant probiotiques et nutriments végétaux ont présenté les effets cliniques les plus marqués, avec une amélioration constante et appréciable des symptômes gastro-intestinaux (181). Ces observations suggèrent que des combinaisons thérapeutiques pourraient être envisagées afin d'amplifier les effets bénéfiques des traitements. On pourrait notamment envisager une association de *L. gasseri* avec l'**Iberogast®**, pour ses effets bénéfiques rapportés dans la dyspepsie fonctionnelle (121,182,183).

9. Evaluation critique et orientations futures

Les études disponibles suggèrent que les probiotiques pourraient représenter une option thérapeutique prometteuse dans la prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle. Cependant, plusieurs limites méthodologiques et conceptuelles freinent l'interprétation des résultats et leur généralisation (180).

Tout d'abord, la définition même de la dyspepsie fonctionnelle n'est pas uniforme selon les études, ce qui complique la comparaison des résultats. L'évolution des critères de Rome (de Rome III à Rome IV) et la diversité des approches diagnostiques rendent les populations incluses difficilement comparables (180). Il est donc probable que certaines études aient inclus des patients présentant des dyspepsies avec chevauchement d'une autre pathologie ou des causes organiques non identifiées, limitant la portée des conclusions.

Ensuite, le statut relatif à l'infection par *Helicobacter pylori* est souvent mal précisé, alors qu'il s'agit d'un facteur clinique majeur, pouvant influencer le microbiote, les symptômes et la réponse au traitement. Selon les lignes directrices actuelles, un dépistage systématique de cette bactérie est nécessaire pour les patients présentant des symptômes de dyspepsie et seuls les patients symptomatiques non infectés par *H. pylori* ou ceux présentant encore des symptômes après éradication (6 à 12 mois), devraient être considérés comme atteints de dyspepsie fonctionnelle. L'absence de cette distinction contribue à la variabilité inter-études et fragilise l'interprétation des effets des probiotiques (180).

Par ailleurs, une hétérogénéité méthodologique importante est observée dans les protocoles expérimentaux. Les études peuvent différer par les souches probiotiques administrées, les doses, la durée des traitements et la période de suivi, rendant difficile l'établissement de recommandations précises sur la dose optimale et la durabilité des effets observés, notamment en raison du manque de réévaluation à distance de la supplémentation (180). À cela s'ajoutent plusieurs limites expérimentales, ici retrouvées dans nos études : la taille souvent limitée des échantillons et la sélection restreinte des participants, qui diminuent la puissance statistique ; l'analyse des résultats sur la population per-protocole, excluant les sujets non observants et introduisant un biais de sélection ; l'absence de groupe témoin placebo, rendant l'interprétation de l'effet probiotique moins robuste ; et l'absence de double aveugle, exposant les résultats à un biais d'attente. De plus, les valeurs d'abondance bactérienne issues du séquençage sont parfois trop faibles pour permettre une analyse approfondie, ce qui limite l'évaluation précise des changements microbiens (4).

Enfin, les critères d'évaluation des symptômes constituent une autre limite importante. Les études reposent essentiellement sur l'auto-évaluation des patients, ce qui introduit une part de subjectivité et rend délicate la comparaison entre études utilisant des échelles différentes, telles que Likert ou FSSG (180).

Malgré ces limites, l'ensemble des données converge vers un potentiel **effet bénéfique de *Lactobacillus gasseri* LG21**, notamment sur la diminution de la migration des **bactéries typiques intestinales** et sur les **symptômes de type PDS**. Ces observations ouvrent la voie à des recherches futures nécessitant des protocoles mieux standardisés, des cohortes plus larges, et des essais contrôlés en double aveugle intégrant des groupes témoins recevant un yaourt placebo afin de distinguer les effets propres de la souche probiotique de ceux du support alimentaire.

Chapitre 8 : L'accompagnement diététique dans la dyspepsie fonctionnelle

1. Influence de l'alimentation sur les symptômes et le microbiote gastrique

L'alimentation peut **influencer le microbiote gastrique** et contribuer au développement de la dyspepsie fonctionnelle en tant que facteur favorisant. Par exemple, les souris nourries avec un régime non purifié, composé d'aliments d'origine naturelle non raffinés (maïs, son de blé ou de riz, soja et huile de soja, lait, farine de poisson, levure de bière), présentent une quantité significativement plus élevée de bactéries associées au tissu gastrique, notamment *Lactobacillus*, par rapport aux souris recevant un régime purifié, composé d'aliments raffinés. L'analyse du séquençage de l'ARNr 16S montre que *L. gasseri* et *L. johnsonii* sont les espèces dominantes de *Lactobacillus* avec le régime non purifié, alors que le régime purifié s'accompagne d'une diminution marquée des *Lactobacillus*, sans identification d'espèces. Les mêmes observations ont été confirmées 2 ans plus tard (184,185). Des résultats similaires sont observés au niveau intestinal, où les régimes non purifiés favorisent notamment les genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* (186). Ainsi, la nature du régime, purifié ou non, semble moduler la composition du microbiote gastrique et les régimes non purifiés semblent plus favorables à l'implantation de certaines bactéries bénéfiques (185).

Des études ayant évalué l'influence des aliments et de certains composants alimentaires chez des adultes atteints de dyspepsie fonctionnelle montrent qu'une proportion importante de ces patients rapportent une induction ou une aggravation des symptômes après avoir mangé. Chez ces patients, une **modification ciblée du régime alimentaire** peut réduire, voire éliminer leurs troubles. Les aliments fréquemment impliqués incluent notamment (187,188) :

- Les aliments riches en blé ou en gluten.
- Les aliments naturellement riches en amines, glutamates ou salicylates.
- Les glucides fermentescibles (FODMAP : Fermentable Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides and Polyols).
- Les graisses.
- Les aliments et boissons à base de caféine (café, thé, sodas) : la caféine a été associée à la dyspepsie fonctionnelle dans plusieurs études et pourrait provoquer des brûlures épigastriques ou un pyrosis chez les patients atteints de dyspepsie fonctionnelle (189).
- Les données concernant l'alcool restent incertaines.

Chez les personnes atteintes de **dyspepsie fonctionnelle de type PDS**, si l'alimentation est perçue comme un facteur aggravant ou soulageant les symptômes, ou si la taille et la fréquence des repas influencent les symptômes, il est logique d'envisager une modification alimentaire. Ainsi, une réduction temporaire du volume des repas et/ou augmentation de leur fréquence, sur une période de quelques semaines, peut constituer une stratégie diététique pertinente. Lorsque des aliments ou nutriments spécifiques sont identifiés comme déclencheurs, ils orienteront la prise en charge. En revanche, chez les patients présentant une **dyspepsie fonctionnelle de type EPS**, la modification de la taille et/ou de la fréquence des repas ne constitue pas une priorité dans la prise en charge nutritionnelle mais d'autres adaptations alimentaires peuvent être mises en place en fonction des symptômes spécifiques et des facteurs déclenchants rapportés. Différentes stratégies diététiques sont proposées pour prendre en charge les symptômes liés à l'alimentation et sont présentées

dans la figure 15 sous la forme d'un organigramme d'orientation diététique de la dyspepsie fonctionnelle (188).

Quelle que soit la stratégie choisie, il est recommandé au patient de tenir un journal alimentaire détaillé, associé à un relevé des symptômes. L'utilisation d'outils numériques partagés avec un professionnel de santé, tel qu'un diététicien, peut faciliter le suivi, l'analyse et l'ajustement personnalisé des recommandations (188). Par exemple, des applications sur smartphone permettent de consigner en temps réel les prises alimentaires avec horodatage, d'ajouter des photos/rappels et d'exporter les données pour un suivi partagé avec le diététicien (190).

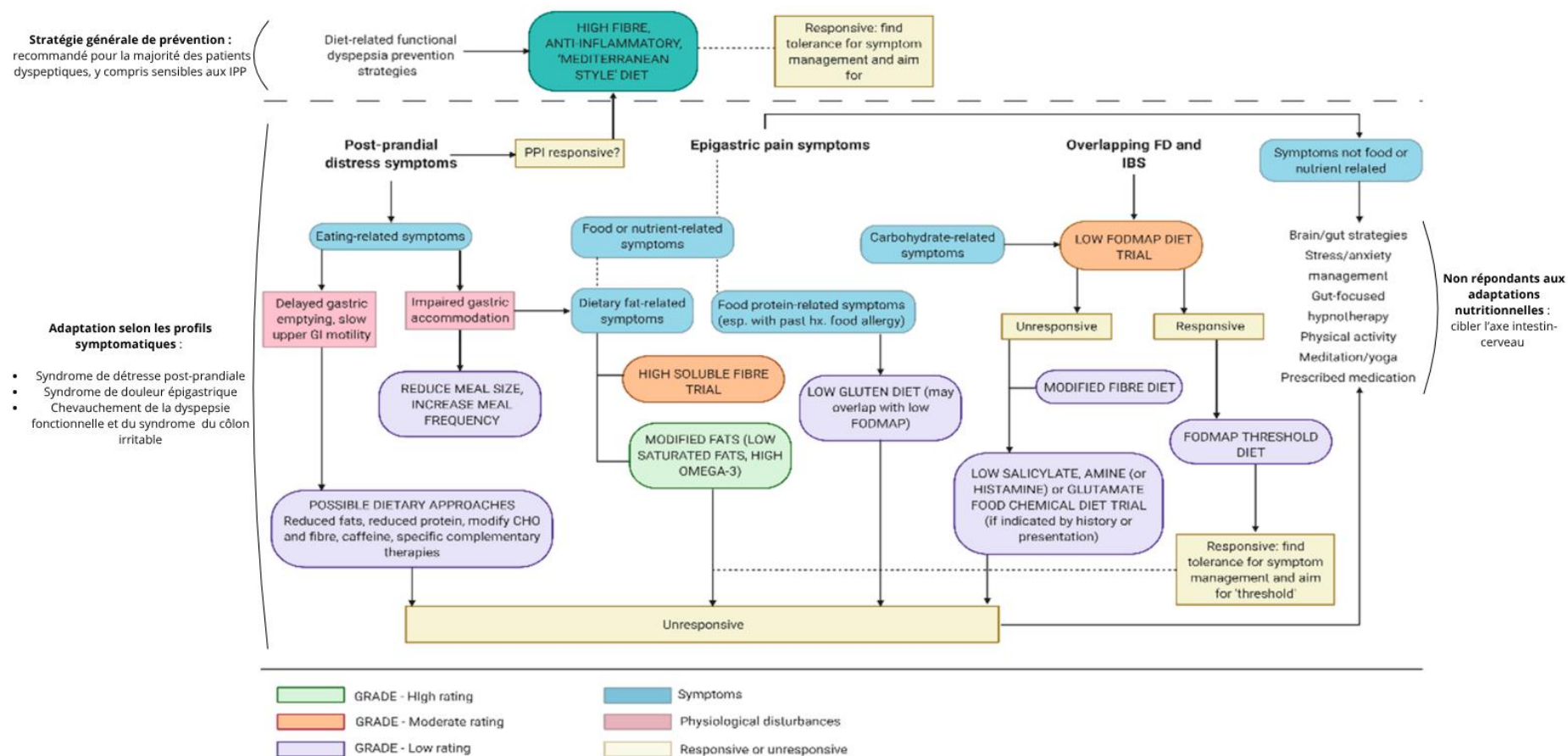


Figure 15. Organigramme des stratégies diététiques pour la prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle

Les traits en pointillés séparent la phase de prévention diététique initiale (partie haute) de la phase d'adaptation selon les symptômes (partie basse). L'organigramme illustre l'orientation de la prise en charge en fonction des profils symptomatiques (PDS, EPS ou chevauchement entre dyspepsie fonctionnelle et syndrome du côlon irritable), selon les symptômes, aliments et nutriments. Il inclut également des stratégies non alimentaires pour les patients ne répondant pas aux adaptations nutritionnelles. Ces recommandations s'appuient sur le cadre GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) pour la pratique clinique (188). Le système GRADE, créé par des groupes internationaux de développement de lignes directrices, permet d'évaluer la qualité des preuves scientifiques et la force des recommandations (191). FD : functional dyspepsia (dyspepsie fonctionnelle), GI : gastro-intestinal, IBS : irritable bowel syndrome (syndrome de l'intestin irritable), PPI : proton-pump inhibitors (IPP).

2. Stratégie générale de prévention

Une **stratégie générale de prévention diététique** peut être proposée pour la majorité des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle, comme un **régime de type méditerranéen**. Ce régime est basé sur la consommation quotidienne ou hebdomadaire de groupes d'aliments spécifiques selon la pyramide alimentaire standardisée, représentée dans la figure 16 (192) :



Figure 16. La pyramide alimentaire standardisée du régime méditerranéen

Cette image représente la pyramide des groupes d'aliments selon leur fréquence de consommation recommandée, de la base (quotidienne) au sommet (occasionnelle) (192) : Activité physique quotidienne et repas partagés en famille ; Consommation quotidienne : céréales complètes, pain, légumineuses, fruits secs, graines > fruits et légumes > huile d'olive ; Quelques fois par semaine : poissons et fruits de mers ; À consommer avec modération chaque semaine : produits laitiers, œufs et volaille ; Limiter aux occasions spéciales ou en très petites quantités : viandes rouges et produits sucrés.

Le régime méditerranéen est un régime principalement « anti-inflammatoire » : riche en fibres, prébiotiques (fibres fermentescibles servant de substrat aux bactéries bénéfiques), probiotiques, antioxydants et acides gras insaturés (notamment oméga-3 comme les poissons gras) ; et pauvre en graisses saturées, viandes rouges, sucres et alcool (188). Ses bénéfices, particulièrement documentés dans les maladies cardiovasculaires, peuvent être attribués à un apport lipidique modéré, où les graisses représentent moins de 35% des calories totales, ainsi qu'à une consommation importante de fruits et légumes, sources de fibres et d'antioxydants (193). Il a été démontré que le régime méditerranéen réduit la production de facteurs pro-inflammatoires (194), a un effet potentiellement positif sur le microbiote intestinal et augmente les niveaux d'acides gras à chaîne courte (195,196).

À ce jour, peu d'études ont examiné spécifiquement la relation entre les symptômes dyspeptiques et le régime méditerranéen. Toutefois, une étude a évalué l'association entre le niveau d'adhésion à ce régime et la survenue de symptômes gastro-intestinaux, dont la dyspepsie fonctionnelle. Une mauvaise observance à ce régime est corrélée à une fréquence

plus élevée de symptômes gastro-intestinaux, surtout chez les jeunes adultes, montrant une relation inverse entre l'adhésion au régime méditerranéen et la prévalence des symptômes gastro-intestinaux (193,197).

Ce modèle alimentaire peut alors être conseillé pour prévenir ou atténuer les principaux symptômes de la dyspepsie fonctionnelle, susceptible de favoriser une meilleure motilité gastro-intestinale. Si le patient répond favorablement, il sera important d'adapter progressivement les apports, en fonction du profil symptomatique dominant (comme décrit dans la partie suivante), pour trouver un seuil de tolérance stabilisant les symptômes et optimiser l'efficacité du régime (188,192).

3. Stratégie adaptée

3.1. En fonction des profils symptomatiques

3.1.1. La dyspepsie fonctionnelle de type PDS

Si l'alimentation est liée aux symptômes (188) :

- ➔ **Vidange gastrique ou motilité gastrique haute retardée** (reflétée principalement par la plénitude post-prandiale) : il est recommandé de réduire l'apport total en graisses et protéines, augmenter les aliments à indice glycémique élevé et riches en fibres solubles, réduire la consommation de caféine, envisager des thérapies complémentaires spécifiques, telles que les thérapies à base de plantes : huile de menthe poivrée et de carvi, gingembre ou mélange de plantes comme Iberogast®.
- ➔ **Altération de l'accommodation gastrique** (reflétée principalement par la satiété précoce) : il est recommandé d'adapter la taille et la fréquence des repas en privilégiant les repas plus petits mais plus fréquents, avec une texture plus fine facilitant la digestion mécanique par l'estomac.

Si l'alimentation n'est pas liée aux symptômes et que le patient répond aux IPP : il est recommandé d'envisager un régime riche de type méditerranéen (188).

3.1.2. La dyspepsie fonctionnelle de type EPS

Pour les dyspepsies fonctionnelles de type EPS, l'induction des symptômes après l'alimentation n'étant pas une caractéristique dominante, il est recommandé de s'orienter sur des stratégies ciblant les symptômes non liés à l'alimentation ou résistants aux adaptations nutritionnelles. La prise en charge repose alors sur la gestion du stress et de l'anxiété (méditation, relaxation, yoga), les thérapies orientées sur l'axe intestin-cerveau (hypnothérapie), l'activité physique régulière et si nécessaire des traitements médicamenteux. Si des symptômes sont néanmoins associés à certains aliments ou nutriments, il est possible d'adapter l'alimentation aux besoins, présentés prochainement (188).

3.1.3. Le chevauchement de la dyspepsie fonctionnelle et du syndrome du côlon irritable

Pour les dyspepsies fonctionnelles en chevauchement avec le syndrome du côlon irritable, il est recommandé de tester un régime pauvre en FODMAP, qui seront développés

à la page 118 (188). De plus, ce régime s'est déjà avéré efficace chez les patients atteints du syndrome du côlon irritable, ce qui suggère son efficacité dans le chevauchement de ces pathologies (198,199).

3.2. En fonction des nutriments

3.2.1. Les lipides

Si une sensibilité pour les lipides est détectée, il est recommandé de tester **l'apport en fibres solubles** et de **diminuer l'apport en graisses totales**, tout en favorisant un profil lipidique plus équilibré, de **type méditerranéen**, incluant davantage de graisses insaturées (notamment les huiles riches en acides gras oméga-3) et limitant les graisses saturées (viande rouge, charcuterie, fritures, etc) (188,192).

Les fibres solubles dans l'eau regroupent principalement : les pectines, abondantes dans les fruits et les légumes, principalement dans la betterave et les agrumes, les légumineuses et présentes en moindre quantité dans la pomme de terre ; les gommes et mucilages, issus notamment des graines de légumineuses (gomme de guar, caroube), du psyllium, des algues (carraghénane, alginates) et en moindre quantité dans les noix ; les β -glucanes, retrouvés principalement dans l'avoine et l'orge (200–203).

Une étude menée chez 50 patients atteints de dyspepsie non ulcéreuse observe que les aliments lipidiques les plus fréquemment rapportés comme déclencheurs de symptômes après ingestion étaient : la mayonnaise (80%), les fruits à coque (70%), le poisson (66%), le chocolat (62%) et les aliments frits (52%) (204). De même, d'autres études identifient particulièrement les aliments frits et une étude rapporte également la viande rouge, les saucisses, le lait et les fromages (189,205). Bien qu'aucune étude ne distingue encore clairement le rôle de la saturation des graisses dans la dyspepsie fonctionnelle, des données suggèrent qu'un régime de type méditerranéen, pauvre en graisses saturées, semble préférable pour maintenir l'intégrité de la muqueuse gastro-intestinale supérieure, le microbiote, ainsi qu'une signalisation métabolique optimale. De plus, les études actuelles sur les troubles gastro-intestinaux portent principalement sur la quantité totale en lipides, sans distinction de leur saturation (188). Il est donc probable que ces effets reflètent surtout l'impact d'un apport lipidique global élevé et de modes de consommation déséquilibrés, plutôt qu'une toxicité propre aux graisses saturées.

En effet, les lipides sont considérés comme de puissants modulateurs de la motilité gastro-intestinale, notamment le **retard de la vidange gastrique** par la stimulation de la libération de **cholécystokinine** par les cellules entéro-endocrines du duodénum, de manière dose-dépendante. Cette hormone agit sur les récepteurs CCK-A sur les fibres vagues afférentes, augmentant la **sensibilité de l'estomac à la distension** (188,206). Plusieurs études observent une augmentation du taux plasmatique de cholécystokinine corrélée à l'augmentation des lipides duodénaux chez des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle (104,207,208). L'une d'elles confirme l'implication des récepteurs : elle observe, après une perfusion duodénale de lipides, une augmentation de la cholécystokinine et du volume gastrique, une hypersensibilité à la distension gastrique ainsi que des symptômes dyspeptiques ; puis après blocage des récepteurs par un antagoniste des récepteurs CCK-A (le dexloxiglumide, un prokinétique), ces effets sont diminués ou supprimés, confirmant le rôle de la voie CCK-A (104).

L'hypersensibilité à la distension gastrique est rapportée dans une étude portant sur 160 patients dyspeptiques, où elle est retrouvée chez environ un tiers d'entre eux (72). Plusieurs études confirment le rôle déclencheur des lipides dans cette hypersensibilité, car ils sont impliqués de manière dose-dépendante dans l'intensité significative des symptômes, en particulier la **plénitude post-prandiale**, mais aussi la gêne, les nausées, les éructations, la douleur et l'inconfort gastrique lors de la distension (104,207–211). Une diminution de l'apport lipidique total, associée à un profil alimentaire de type méditerranéen, pourrait alors être bénéfique dans la dyspepsie fonctionnelle.

3.2.2. Les protéines

Un régime axé sur le choix des protéines peut être envisagé principalement chez les personnes ayant des antécédents d'allergie ou de sensibilité au **blé** ou au **lait**. En effet, le blé contient 2 familles de composés pouvant être impliquées dans son intolérance : un ensemble de protéines, communément regroupées sous le terme de « **gluten** », et les glucides fermentescibles avec les FODMAP (dont les principales catégories sont présentées dans le tableau 12 ci-après). Il est donc important d'évaluer laquelle de ces familles explique les symptômes, souvent en commençant par un régime pauvre en FODMAP puis en intégrant un test de provocation au gluten. Il est alors recommandé d'envisager un régime pauvre en gluten si cette protéine est incriminée. De même, le lait peut entraîner des troubles soit à cause du lactose, soit à cause des protéines. Si une réponse aux protéines du lait de vache est suspectée, notamment à la **β -caséine A1**, il est nécessaire de la différencier d'une intolérance au lactose en testant séparément : du lait sans lactose, du lait de vache à protéine β -caséine A2 ou du lait de vache classique (188).

Le gluten désigne un complexe de centaines de protéines de réserve du blé, dont les principales sont les gliadines et les gluténines, immunogènes. On le trouve donc dans tous les produits alimentaires à base de farine de blé comme les pâtes, le pain, les gâteaux, les pâtisseries et les biscuits, mais il est aussi utilisé comme liant ou agent de texture dans de nombreux aliments transformés (212,213). Des protéines similaires sont retrouvées dans d'autres céréales comme l'orge, le seigle et, dans une moindre mesure, l'avoine, qui contiennent également des prolamines immunogènes regroupées sous le terme « gluten », présentées dans le tableau 12 (214).

Tableau 12. Principales céréales et leurs protéines

Céréales	Prolamines	Autres protéines
Blé	Gliadines	Gluténines
	Gluten = Gliadines + Gluténines	
Orge	Hordéines	Glutélines (« Hordénines »)
Avoine	Avénines	Globulines
Maïs	Zéines	Glutélines (« Zéanine »)
Riz	Oryzines	Glutélines (« Orzénine »)
Seigle	Sécalines	Glutélines (« Sécalinine »)
Millet	Kafirines	Glutéines
Sorgho	Kafirines	Glutéines

Ce tableau présente les principales familles de céréales et leurs protéines de réserve. Les protéines majoritaires (indiquées en gras dans le tableau) sont les prolamines pour la plupart des céréales, sauf pour l'avoine et le riz, où les globulines et glutélines dominent respectivement. Les noms pour certaines glutéines entre guillemets sont rares ou désuets mais peuvent encore être retrouvés dans la littérature (215,216).

Ces antigènes alimentaires, en particulier les gliadines et les gluténines, sont susceptibles de contribuer à l'augmentation des éosinophiles duodénaux, des lymphocytes T intraépithéliaux et des lymphocytes T systémiques à tropisme duodéal, comme observé dans la dyspepsie fonctionnelle. La gliadine pourrait stimuler la sécrétion de zonuline, ce qui désorganiserait les jonctions serrées de la muqueuse et augmenterait la perméabilité épithéliale (188). Dans une étude sur des cellules immunitaires duodénales de patients dyspeptiques, la gliadine a stimulé une réponse des lymphocytes Th2, impliqués dans les **réactions allergiques et inflammatoires**, tandis que l'exposition au gluten était associée à une augmentation des lymphocytes pro-inflammatoires Th17 et à une diminution de l'expression d'un récepteur aux lymphocytes T (TRAV26-2), suggérant une réactivité immunitaire au blé (217).

Le blé semble problématique pour certains patients atteints de dyspepsie fonctionnelle. Dans une étude portant sur 3542 participants sélectionnés aléatoirement dans la population et évalués par un questionnaire, 14,9% des participants ont rapporté une sensibilité autodéclarée au blé, qui a été associée de manière significative à la dyspepsie fonctionnelle selon les critères de Rome III (218). Chez 134 patients atteints de troubles gastro-intestinaux fonctionnels (dont 22 avec dyspepsie fonctionnelle), après 3 semaines de régime sans gluten, environ 75% des patients présentaient une diminution significative des symptômes typiques comme la plénitude post-prandiale, la satiété précoce et la douleur épigastrique ainsi que la douleur abdominale et les ballonnements ; puis, lors d'une provocation au gluten, 30% de ces patients rechutaient (219). Enfin, dans une étude spécifique des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle, une consommation plus fréquente de blé était liée à la **satiété précoce** et s'accompagnait d'une altération de la barrière duodénale (diminution de la protéine de jonction claudine-1) ainsi qu'une activation immunitaire de la muqueuse duodénale (infiltration de lymphocytes intra-épithéliaux) (220). Ces résultats suggèrent qu'un sous-groupe important de patients atteints de dyspepsie fonctionnelle pourrait être sensible au gluten ; ainsi, une provocation au gluten ou à défaut l'évaluation de la réponse symptomatique à un régime sans gluten semble une approche raisonnable (221).

D'autres acides aminés ont des effets gastro-intestinaux bénéfiques, comme la **L-glutamine**. Plusieurs études ont montré que sa supplémentation réduit la perméabilité intestinale et préserve l'intégrité de la barrière épithéliale. Bien qu'elle n'ait pas encore été spécifiquement évaluée dans la dyspepsie fonctionnelle, une supplémentation orale de 5 g de glutamine 3x/jour, a été associée à une diminution de la perméabilité intestinale (188,222).

3.2.3. Les glucides

Les glucides diffèrent par leur digestibilité et leur absorption intestinale. Les **FODMAP** sont des glucides caractérisés par une **mauvaise absorption ou digestion** due à leur structure (longueur de chaîne, type de liaison glycosidique, solubilité), ainsi qu'un **effet osmotique** en attirant l'eau dans la lumière intestinale. Ils sont ensuite rapidement fermentés en acides gras à chaîne courte par les bactéries intestinales et entraînent une production accrue de gaz (188,223).

Parmi ces glucides, la digestion du lactose nécessite l'action enzymatique de la lactase, déficiente chez une partie des adultes et des enfants (variable selon l'ethnie). Lorsqu'il reste non digéré, le lactose exerce un effet osmotique important et augmente le volume du

contenu digestif. Les polyols, comme le sorbitol et le mannitol, sont naturellement peu absorbés chez tous les individus, en raison de l'absence d'un transport actif spécifique et d'une diffusion passive limitée par leur taille, contribuant ainsi à la charge osmotique et à la fermentation. Les FOS (fructo-oligosaccharides) et GOS (galacto-oligosaccharide), sont quant à eux systématiquement non digérés car l'intestin ne possède pas les enzymes nécessaires pour hydrolyser leur liaison glycosidique et sont donc hautement fermentescibles. Enfin l'absorption du fructose dans l'intestin grêle est très variable selon les individus et peut être limitée par des mécanismes de transport lents et de faible capacité de passage à travers l'épithélium, en particulier lorsque le fructose est présent en excès par rapport au glucose (224).

L'induction de symptômes gastro-intestinaux dans la dyspepsie fonctionnelle, peut donc être due à une **hypersensibilité viscérale à la charge osmotique** et/ou à la **production de gaz**, entraînant principalement **ballonnements, distension abdominale**, ainsi que des douleurs et parfois des diarrhées (188,223). Tester un régime faible en FODMAP est alors recommandé chez les personnes rapportant une exacerbation des symptômes après ingestion d'aliments riches en FODMAP (188). Les 4 grandes catégories, ainsi que leurs principaux glucides et aliments correspondants sont présentées dans le tableau 13 (192,223,225,226) :

Tableau 13. Les 4 grandes catégories de FODMAP : principaux glucides et aliments (riches et pauvres)

FODMAP	Principaux glucides	Aliments riches	Aliments pauvres
Monosaccharides	Fructose (en excès)	Fruits : pommes (+ compote), poires, pastèque, mangue, figues, abricots, mûres, cerises, nectarines, pêche, prune. Autre : miel, confiture, maïs doux, fruits secs (pruneau)	Fruit : banane (non mûre), fraise, framboise, myrtille, orange, mandarine, melon cantaloup, raisins, melons, citron, citron vert, kiwi, ananas, fruit de la passion
Disaccharides	Lactose	Lait de vache, de chèvre et de brebis, babeurre, crème de fromage à pâte molle, crème glacée	Beurre, yaourt et lait sans lactose, laits végétaux (amande, coco, riz, soja), fromage à pâte dure, fromage à faible teneur en lactose
Oligosaccharides	FOS ou Fructanes et GOS ou Galactanes	FOS : blé, seigle, orge, oignons, ail, échalotte, artichauts, asperges, poireau, choux, brocoli (plus dans le pied). GOS : pois, lentilles, haricots, pistache et noix de cajou,	FOS : riz, avoine, quinoa, épeautre, oignon nouveau (plus dans la partie verte), brocoli (plus dans la tête), carotte, maïs non doux, poivron, concombre, aubergine, laitue, pomme de terre, épinard, navet, haricot vert, tomate. GOS : fèves germées, cacahuètes, graines de sésames et de tournesol, noix

FODMAP	Principaux glucides	Aliments riches	Aliments pauvres
Polyols	Sorbitol et mannitol	Sorbitol : fruits à noyaux cités plus haut + pommes/poires, avocat. Mannitol : champignons, chou-fleur, betterave, patate douce	Sorbitol : courgette. Mannitol : céleri, potiron

Ce tableau présente les 4 grandes catégories de FODMAP (monosaccharides, disaccharides, oligosaccharides et polyols), leurs principaux glucides et aliments, riches et pauvres (192,223,225,226). FOS : fructo-oligosaccharides et GOS : galacto-oligosaccharides.

On peut déterminer si un FODMAP spécifique est impliqué dans l'induction des symptômes. Par exemple, l'intolérance au **lactose**, qui peut exercer principalement un **effet osmotique**, suggère une **hypersensibilité viscérale** ; à l'inverse, l'intolérance aux **oligosaccharides** principalement **fermentescibles** évoque plutôt une implication du **microbiote duodénal**. Cette distinction permet d'adapter le régime alimentaire et d'éviter les restrictions inutiles. L'évaluation de l'absorption individuelle des glucides peut être réalisée à l'aide de tests respiratoires à l'hydrogène. Une augmentation significative de l'hydrogène expiré après ingestion d'un sucre témoigne d'une mauvaise absorption suivie d'une fermentation intestinale ; tandis que des résultats négatifs suggèrent une absorption complète et la possibilité de consommer ce sucre sans conséquence digestive. En l'absence de ces tests, un essai de 2 à 4 semaines de régime pauvre en FODMAP peut être mis en place. Le protocole repose sur une phase initiale de restriction, suivie d'une phase de réintroduction progressive et individualisée des différents FODMAP ou d'une provocation contrôlée avec des glucides bien absorbés (comme le fructose ou le lactose), afin d'établir les seuils de tolérance propres à chaque patient. Pour les patients répondant au régime, on adopte ensuite un régime de maintien, en ajustant les apports à un seuil compatible avec la tolérance des symptômes. Les polyols peuvent être testés mais leur absorption reste incomplète chez la plupart des individus et les FOS et GOS, systématiquement mal absorbés et mal digérés, ne sont donc pas testés et sont d'emblée considérés comme des déclencheurs potentiels, souvent classés parmi les « fibres » fermentescibles (188,223).

Un essai randomisé a montré une amélioration significative des symptômes sous régime pauvre en FODMAP, avec un bénéfice particulier chez les patients PDS et ceux présentant des ballonnements ; bien que l'avantage global par rapport aux conseils diététiques standards ne soit pas significatif (227). Une autre étude a évalué la réponse des symptômes épigastriques à un régime pauvre en FODMAP, qui s'est révélé plus efficace chez les patients atteints de dyspepsie fonctionnelle. Ce régime a significativement amélioré les symptômes épigastriques et gastro-intestinaux globaux par rapport aux conseils diététiques standards, bien que la majorité des participants (81%) présentent également un syndrome du côlon irritable associé (228). À l'inverse, d'autres études n'observent pas de bénéfice, voire une association défavorable, parmi lesquelles une alimentation pauvre en FODMAP était associée à un risque accru de dyspepsie non étudié et à une plénitude post-prandiale plus fréquente (229). Le régime pauvre en FODMAP peut être envisagé mais doit être réévalué rapidement en cas d'absence d'amélioration. En effet, certains FODMAP comme les FOS et GOS, possèdent un effet prébiotique bénéfique, favorisant la production d'acides gras à chaîne courte. Ainsi, une restriction prolongée de l'ensemble des FODMAP n'est pas recommandée en raison du risque de dysbiose et d'une diminution de la diversité

nutritionnelle pouvant entraîner des carences en nutriments. Leur réintroduction progressive à un niveau toléré est donc fortement conseillée. De plus, ils ne sont pas tous responsables de symptômes chez tous les patients, leur impact dépendant du degré d'absorption individuelle (188,223).

Enfin, comme la réduction des FODMAP s'accompagne en conséquence d'une diminution de l'apport en fibres, il est pertinent d'ajouter progressivement des **fibres bien tolérées** (solubles et peu fermentescibles), afin de préserver leurs bénéfices. Un apport suffisant en fibres est associé à des effets prébiotiques et post-biotiques (métabolites bénéfiques issus de la fermentation microbienne, tels que les acides gras à chaîne courte) favorables pour le microbiote, ainsi qu'à une amélioration de l'état de santé global. Cependant, la plupart des sources de fibres solubles apportent aussi des FODMAP, de sorte que leur augmentation doit rester progressive et individualisée. Un régime pauvre en FODMAP mais relativement riche en fibres solubles peu fermentescibles reste tout à fait envisageable grâce à une sélection rigoureuse de céréales, fruits et légumes, complétés par des sources naturelles de fibres comme les graines de chia ou des suppléments à base de gomme de guar. Il est essentiel de trouver un équilibre optimal dans la quantité et la nature des fibres, tout en évitant les excès susceptibles d'induire des symptômes, afin d'améliorer la prise en charge à long terme (188).

3.3. Les recommandations selon GRADE

Les recommandations par le cadre international GRADE classent la certitude des preuves en 4 niveaux (élevée, modérée, faible et très faible), allant de recommandations fondées sur une confiance très peu susceptible d'être modifiée par de nouvelles recherches à des estimations de l'effet jugées très incertaines (191). Ainsi, le profil lipidique **limitant les graisses totales en favorisant les oméga-3** est celui pour lequel le niveau de preuve est actuellement le plus élevé. En comparaison les régimes pauvres en FODMAP ou enrichis en fibres solubles disposent d'un niveau de preuves intermédiaire mais peuvent également montrer des bénéfices selon les patients (187,188).

4. Lien entre l'apport alimentaire et le microbiote

Comme rappelé plus haut, l'alimentation est un facteur influençant directement la composition du microbiote gastro-intestinal et des modifications diététiques entraînent des changements dans la communauté bactérienne (188).

Ainsi, **le régime occidental**, riche en protéines animales, en graisses saturées et pauvre en fibres est principalement associé à une **prédominance des *Bacteroides*** et à une diversité microbienne potentiellement plus faible. Ce type de régime peut aussi ralentir le transit intestinal, réduire la production d'acides gras à chaînes courtes d'origine glucidique, augmenter les lipopolysaccharides circulants, élever les quantités totales d'acides biliaires fécaux (notamment l'acide désoxycholique) en lien avec une plus forte expression des hydrolases des sels biliaires et favoriser la croissance de bactéries pro-inflammatoires (*Bilophila*, *Alistipes*). De même, **le régime méditerranéen**, riche en glucides complexes et fibres végétales, est principalement associé à une **prédominance des *Prevotella***, accompagnés de *Firmicutes* spécialisés dans la dégradation des polysaccharides végétaux, comme *Roseburia*, *Eubacterium rectale*, et *Ruminococcus bromii*. Ce type d'alimentation favorise la production d'acides gras à chaîne courte, notamment le butyrate, augmente la

diversité microbienne, soutient le développement de bactéries bénéfiques pour l'intestin et accélère le transit intestinal en augmentant le volume et la fréquence des selles (230–232).

Le type de régime alimentaire peut alors favoriser ou freiner la croissance de certaines bactéries. Ces effets pourraient s'expliquer par une compétition pour les substrats nutritifs disponibles dans l'intestin : la prédominance d'un certain type de nutriment dans l'alimentation crée un environnement favorable à certaines espèces bactériennes au détriment d'autres espèces. Des modifications de la composition du microbiote sont détectables dès 24 heures après le début d'un régime alimentaire et peuvent rester stables durant toute la période de suivi. Ces observations montrent alors l'impact de l'alimentation sur la composition du microbiote et son rôle potentiel dans la gestion des symptômes de la dyspepsie fonctionnelle (188).

De plus, le **temps de transit intestinal** exerce également une influence sur la composition du microbiote. Un transit ralenti favorise la prolifération d'espèces à croissances lentes comme les archées méthanogènes. Cette surcroissance peut elle-même aggraver le ralentissement du transit par une augmentation de la production de méthane, entraînant des symptômes digestifs. À l'inverse, un transit accéléré réduit la proportion de ces espèces à croissance lente et stimule la production d'acides gras à chaîne courte, ce qui diminue le pH intestinal et renforcent la motilité intestinale, créant une boucle de rétroaction positive accélérant davantage le transit. Cette baisse du pH limite la croissance de bactéries pathogènes telles que les *entérobactéries* (par exemple *E. coli* et *Salmonella*) tout en favorisant les bactéries bénéfiques productrices de butyrate comme *Eubacterium rectale* et *Faecalibacterium prausnitzii*. D'autres bactéries commensales, telles que *Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Firmicutes* et *Proteobacteria*, peuvent également être impactées par ces variations de pH, soulignant la complexité de l'équilibre microbien intestinal (230).

L'influence de l'alimentation sur l'induction des symptômes et la prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle n'est pas encore clairement établie et reste complexe. Cependant, il semble essentiel de considérer l'impact global du régime alimentaire sur le microbiote gastro-intestinal et les fonctions digestives (188). À l'exception des graisses, les données d'essais randomisés ne permettent pas de formuler de recommandations spécifiques. Des **conseils de bon sens** peuvent être fournis aux patients, comme une prise alimentaire lente, fractionnée et régulière, une diminution de l'apport en graisses, la possibilité de tester sur de courtes périodes un régime sans gluten ou pauvre en FODMAP (principalement blé, orge, seigle), de limiter le café et l'alcool et d'adopter un régime plus proche du type méditerranéen (192,233). Il convient toutefois de rester prudent avec les régimes d'exclusion au long cours, car ceux-ci peuvent augmenter l'hypervigilance face aux aliments et l'anxiété par anticipation des symptômes (234).

Chapitre 9 : Conclusion

La dyspepsie fonctionnelle constitue aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique en raison de sa prévalence élevée, de sa chronicité et de son impact potentiel sur la qualité de vie. Ses mécanismes physiopathologiques sont multiples et encore mal compris. Parmi eux, l'écosystème gastro-duodénal semble jouer un rôle important, interagissant avec l'hypersensibilité viscérale, l'axe intestin-cerveau, l'altération de l'épithélium et l'inflammation. L'étude du microbiote gastrique, longtemps mise à l'écart au profit du microbiote intestinal, révèle pourtant un écosystème présent, structuré et capable de contribuer au développement ou au maintien des symptômes dyspeptiques.

Les données disponibles montrent que le microbiote gastrique sain est caractérisé par une diversité relativement faible mais stable, dominée par quelques embranchements majeurs tels que *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* et *Actinobacteria*. Dans la dyspepsie fonctionnelle, il n'y a pas de changements dans la composition taxonomique, mais des variations dans les proportions apparaissent : une diminution globale des proportions des embranchements et des espèces dont certaines potentiellement bénéfiques, une inversion du rapport entre *Proteobacteria* et *Bacteroidetes*, une augmentation des *Firmicutes*, dont *Veillonella*, ainsi que la présence accrue des bactéries typiquement intestinales dans l'estomac. Ces variations, même subtiles, peuvent suffire à influencer les mécanismes physiopathologiques et contribuer à la symptomatologie.

Dans ce contexte et compte tenu de l'efficacité limitée des traitements pharmacologiques actuels pour la prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle, l'exploration de nouvelles approches thérapeutiques, notamment les probiotiques, est une perspective prometteuse et logique.

Parmi les souches étudiées pouvant jouer le rôle de probiotiques améliorant les troubles des dyspepsies fonctionnelles, *Lactobacillus gasseri* LG21 se distingue par sa capacité à survivre en milieu acide et à adhérer à la muqueuse gastrique. Au-delà de son influence sur le microbiote, *L. gasseri* LG21 pourrait présenter des effets anti-inflammatoires et gastro-protecteurs, réguler le pH gastrique, réduire l'hypersensibilité œsophagienne, normaliser la vidange gastrique, empêcher la colonisation par *H. pylori*, préserver l'intégrité et la perméabilité de la muqueuse gastrique.

Pour l'étude du microbiote, *L. gasseri* montre un effet bénéfique sur la dysbiose, notamment par la diminution de bactéries typiquement intestinales au niveau de l'estomac, ainsi que sur les symptômes dyspeptiques, en particulier pour le sous-type PDS (syndrome de détresse post-prandiale). Un lien peut ainsi être envisagé entre les modifications du microbiote gastrique et la présence de symptômes dyspeptiques, ainsi que leur amélioration après une supplémentation probiotique, suggérant un rôle potentiel de *L. gasseri* LG21 dans la physiopathologie et la prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle.

Cependant, la réponse aux probiotiques demeure hétérogène car la structure globale du microbiote gastrique conditionne en partie leur efficacité. Les caractéristiques liées à l'individu (âge, sexe, ethnie, génétique, alimentation, mode de vie, pathologies, médicaments), ainsi que les paramètres de l'environnement gastrique (pH, concentration en oxygène, disponibilité des nutriments), influencent la composition du microbiote gastrique. Cela peut expliquer qu'une même supplémentation aboutisse à des résultats variables selon

les individus, soulignant la nécessité de mieux caractériser les profils microbiotiques associés à une réponse favorable.

Les preuves sont encore insuffisantes pour recommander avec précision les probiotiques dans la dyspepsie fonctionnelle ainsi que la souche la mieux adaptée, mais l'étude du microbiote gastrique et des probiotiques ouvre de nouvelles pistes prometteuses. Le renforcement des données, grâce à des essais mieux standardisés et méthodologiquement plus robustes, permettra de préciser le rôle et l'efficacité des probiotiques. À terme, une meilleure compréhension des interactions entre les probiotiques, le microbiote gastro-duodéal et les mécanismes physiopathologiques devrait permettre d'identifier les souches ou associations les plus efficaces pour soulager les symptômes de la dyspepsie fonctionnelle et conduire à des recommandations thérapeutiques plus ciblées et personnalisées.

Annexe 1 : Autorisation de reproduction

Autorisation de reproduction 1 (10) :



Bonjour,

Suite à votre demande, nous vous accordons l'autorisation de reproduire le contenu mentionné ci-dessous **dans votre thèse**, et ce gratuitement, sous réserve que les conditions suivantes soient remplies :

1. Si une partie du contenu (par exemple des figures) que vous souhaitez réutiliser est apparue dans notre publication comme issue ou adaptée d'une autre source, vous devez également obtenir une autorisation de cette source. Si l'autorisation n'est pas obtenue, le contenu ne doit pas être inclus dans votre publication.
2. Toute modification du contenu d'origine est susceptible de porter atteinte au droit moral du ou des auteur(s) et devra par conséquent faire l'objet de son (leur) autorisation préalable et écrite.
3. Les références bibliographiques de la source d'origine doivent être dûment mentionnées, soit sous forme de note de bas de page soit au niveau des références bibliographiques à la fin de votre publication, sur le modèle suivant:

«Extrait de : Noms des auteurs. Titre de l'ouvrage, page. Copyright © année Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés »
4. Votre thèse pourra être soumise auprès de votre établissement universitaire, soit sous forme papier soit sous forme électronique.
5. L'autorisation est donnée à titre non exclusif pour l'utilisation que vous avez décrite dans votre demande uniquement, en langue **française** uniquement, pour le monde entier. L'utilisation dans toute autre langue devra faire l'objet d'une nouvelle demande d'autorisation. L'autorisation exclut l'utilisation en format électronique en dehors de la soumission à votre établissement universitaire. Toute autre utilisation électronique envisagée doit faire l'objet d'une nouvelle demande d'autorisation.
6. Toute publication de votre thèse à des fins commerciales devra faire l'objet d'une nouvelle demande d'autorisation.

Bien cordialement,
Permissions France

Autorisation de reproduction 2 (35):

CONTENT LICENSE AGREEMENT

This **LICENSE AGREEMENT** ("**Agreement**"), effective as of the date of the last signature ("**Effective Date**"), by and between the Rome Foundation, Inc. ("**ROME**" or "**Licensors**"), an organization with offices at 14460 Falls of Neuse Rd. Ste. 149-116 Raleigh, NC 27614, USA and **Marie Chirez** ("**Licensee**");

RECITALS

WHEREAS, ROME owns or has the right to license certain images, tables, and related ancillary materials ("**Content**");

WHEREAS, Licensee uses the Rome IV content in *Exhibit A*.

WHEREAS, Licensee desires to license Content from ROME;

WHEREAS, ROME is willing to provide Licensee with a license, pursuant to the terms and conditions of this Agreement; and

NOW THEREFORE, the parties agree as follows:

AGREEMENT

ROME FOUNDATION WIRE TRANSFER INSTRUCTIONS

Bank Name: **Pinnacle Bank**

International Wires: 150 3rd Avenue South Nashville, TN 37201

Bank Phone: 866-755-5428

Incoming Wire Routing/ABA: 064008637

Beneficiary Account Number: 800108337197

SWIFT Code: **PNFPUS44**

ACH PAYMENTS DOMESTIC ONLY

Rome Foundation

Routing number: 064008637

Account number: 800108337197

IN WITNESS WHEREOF, each of the parties has caused a duly authorized officer or agent to execute this Agreement as of the dates set forth below.

ROME FOUNDATION, INC.

By(Signature):: 

Print Name: **Mark Schmitter**

Title: **Copyright & Licensing Director**

Date: **November 24, 2025**

Marie Chirez

By (Signature): 

Print Name: Marie Chirez

Title: Doctor of Pharmacy Student

Date: 24/11/2025

EXHIBIT A

[LIST/DESCRIBE LICENSED CONTENT]

This contract covers the licensing of the Rome Foundation's Rome IV instruments: **Gastroduodenal Module (Functional dyspepsia, Belching disorders, Nausea and vomiting disorders, Rumination syndrome) in French for France**

Autorisation de reproduction 3 (41) :

JOHN WILEY AND SONS LICENSE

TERMS AND CONDITIONS

Nov 13, 2025

This Agreement between Marie CHIREZ ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	6147150492541
License date	Nov 13, 2025
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Alimentary Pharmacology & Therapeutics
Licensed Content Title	The use of pictograms improves symptom evaluation by patients with functional dyspepsia
Licensed Content Author	J. Tack, F. Carbone, L. Holvoet, et al
Licensed Content Date	Jul 22, 2014
Licensed Content Volume	40
Licensed Content Issue	5
Licensed Content Pages	8
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	1
Will you be translating?	Yes, without English rights
Number of languages	1
Title of new work	Les compléments alimentaires à base de probiotiques peuvent-ils soulager les symptômes gastriques de la dyspepsie fonctionnelle et favoriser la restauration d'un microbiote gastrique sain ? Cas de la souche Lactobacillus gasseri LG21 (OLL2716)
Institution name	Université François Rabelais pharmacie Tours
Expected presentation date	Dec 2025
Portions	Figure 1
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Marie CHIREZ
Specific Languages	Français Mrs. Marie Chirez
Requestor Location	5 rue Lapeyrère Paris, 75018 France
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 EUR

Autorisation de reproduction 4 (47) :

ELSEVIER LICENSE

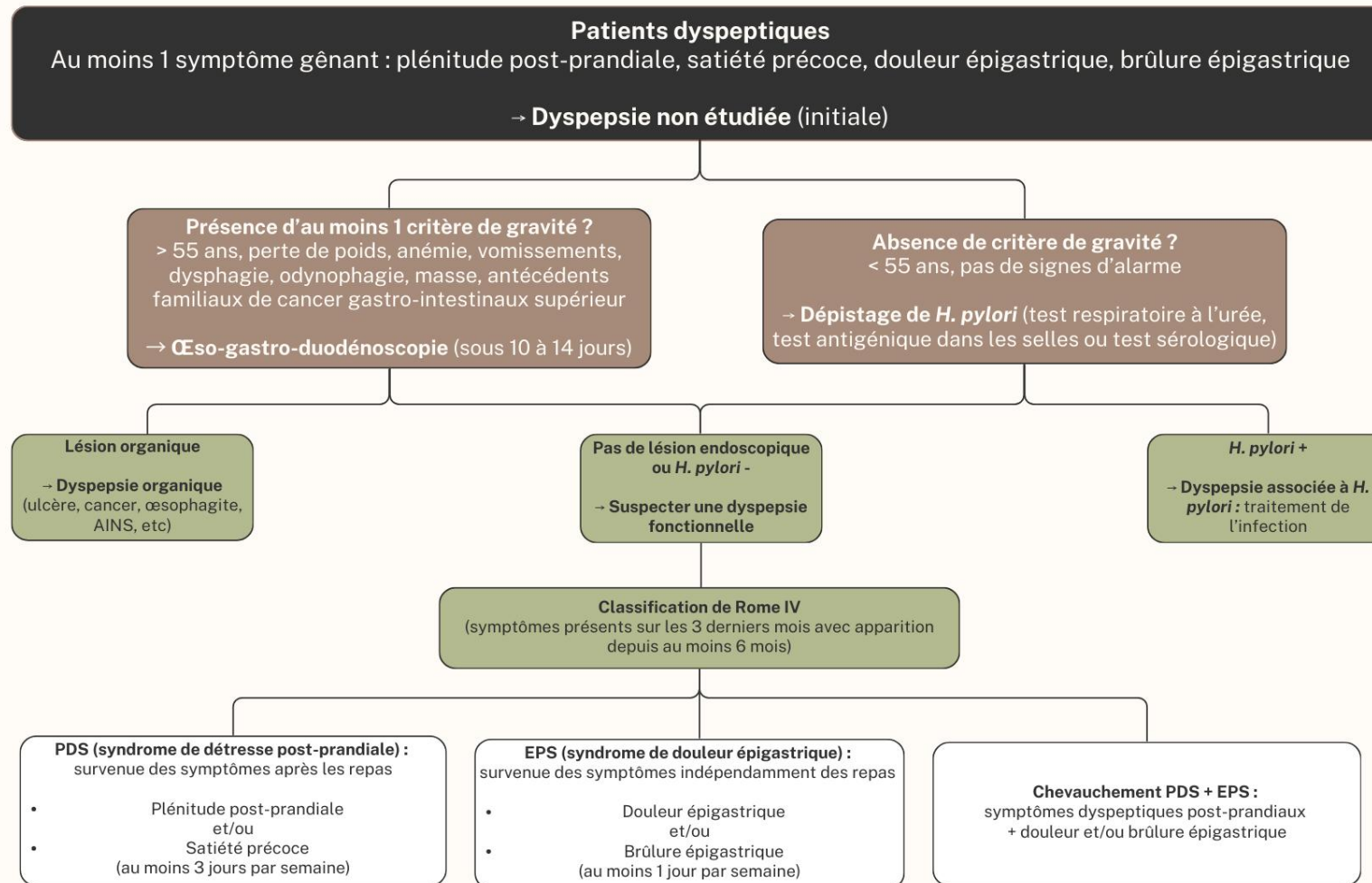
TERMS AND CONDITIONS

Nov 13, 2025

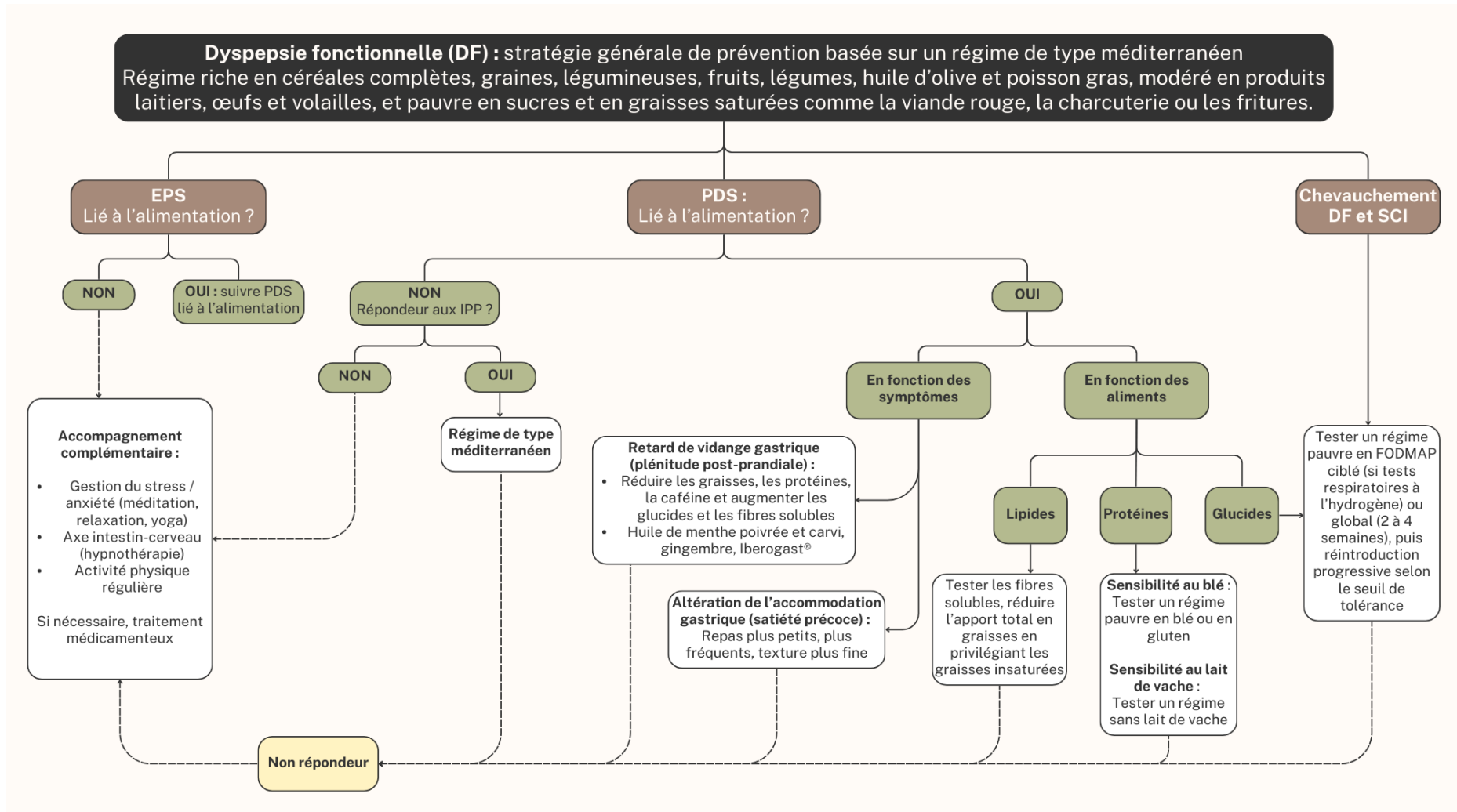
This Agreement between Marie CHIREZ ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	6147150297304
License date	Nov 13, 2025
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Clinical Gastroenterology and Hepatology
Licensed Content Title	Definition, Pathogenesis, and Management of That Cursed Dyspepsia
Licensed Content Author	Pramoda Koduru, Malcolm Irani, Eamonn M.M. Quigley
Licensed Content Date	Apr 1, 2018
Licensed Content Volume	16
Licensed Content Issue	4
Licensed Content Pages	13
Start Page	467
End Page	479
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes, without English rights
Number of languages	1
Title of new work	Les compléments alimentaires à base de probiotiques peuvent-ils soulager les symptômes gastriques de la dyspepsie fonctionnelle et favoriser la restauration d'un microbiote gastrique sain ? Cas de la souche Lactobacillus gasseri LG21 (OLL2716)
Institution name	Université François Rabelais pharmacie Tours
Expected presentation date	Dec 2025
Portions	Figure 1
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Marie CHIREZ
Specific Languages	Français
Requestor Location	Mrs. Marie Chirez 5 rue Lapeyrère Paris, 75018 France
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Total	0.00 EUR

Annexe 2 : Organigramme du diagnostic de la dyspepsie fonctionnelle selon Rome IV



Annexe 3 : Organigramme de l'accompagnement diététique dans la dyspepsie fonctionnelle



Références bibliographiques

1. Marx M, Maye H, Abdelrahman K, Hessler R, Moschouri E, Aslan N, et al. Maladies fonctionnelles digestives: mise au point concernant la classification Rome IV. *Rev Med Suisse*. 29 août 2018;616(14):1512-1516p. DOI : 10.53738/REVMED.2018.14.616.1512.
2. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 1 janv 2021;160(1):99-114.e3. DOI : 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
3. Barry S, Dinan TG. Functional dyspepsia: Are psychosocial factors of relevance. *World J Gastroenterol WJG*. 7 mai 2006;12(17):2701-2707p. DOI : 10.3748/wjg.v12.i17.2701.
4. Nakae H, Tsuda A, Matsuoka T, Mine T, Koga Y. Gastric microbiota in the functional dyspepsia patients treated with probiotic yogurt. *BMJ Open Gastroenterol*. 16 sept 2016;3(1):e000109p. DOI : 10.1136/bmjgast-2016-000109.
5. Koga Y, Ohtsu T, Kimura K, Asami Y. Probiotic *L. gasseri* strain (LG21) for the upper gastrointestinal tract acting through improvement of indigenous microbiota. *BMJ Open Gastroenterol*. 12 août 2019;6(1):e000314p. DOI : 10.1136/bmjgast-2019-000314.
6. Dupont C. probiotiques et prébiotiques. *J Pédiatrie Puériculture*. 1 mars 2001;14(2):77-81p. DOI : 10.1016/S0987-7983(01)80015-3.
7. LadyofHats. Digestive system diagram fr. Public domain via Wikimedia Commons. 2006; Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Digestive_system_diagram_fr.svg
8. J. Gordon Betts, Kelly A. Young, James A. Wise, Eddie Johnson, Brandon Poe, Dean H. Kruse, Oksana Korol, Jody E. Johnson, Mark Womble, Peter DeSaix. *Anatomy and Physiology*. Chapter 23.4 The Stomach. CC BY-SA 4.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>>. 2 ed. Houston, Texas: OpenStax; 2013. 1301p. ISBN : 978-1711494067.
9. Marieb E, Hoehn K. *Anatomie et physiologie humaines*. Chapitre 23 Le système digestif. 11^e éd. Montréal, Canada: Pearson Education (ERPI); 2019. 1370p. ISBN 978-2-7613-9939-5.
10. Aubé C, Bardou M, Beaugier L, Cardiot G, Delchier JC, Dray X, Ducrotté P, Durand F, Faucheron JL, Karoui M, Lévy P, Louvet A, Lucidarme O, Mallet V, Mion F, Portier G, Saurin JC, Siproudhis L, Sokol H, Soyer P, Vaillant JC, Wendum D sous l'égide de la Collégiale des universitaires en Hépatogastro-Entérologie (CDU-HGE). *Les fondamentaux de la pathologie digestive*. chapitre 2 : Estomac - Duodénum. 1^{re} éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson SAS; 2014. 288p. ISBN : 978-2-294-73118-1.
11. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AHG, Duparc F, Duparc J. *Gray's Anatomie - Le Manuel pour les étudiants*. Chapitre 4 Abdomen. 4^e éd. France: Elsevier Masson SAS; 2020. 1266p. ISBN : 978-2-294-76223-9.
12. Kierszenbaum AL. *Histologie et biologie cellulaire : Une introduction à l'anatomie pathologique*. Chapitre 15 & 16. 1er éd. Bruxelles: De Boeck Université; 2006. 648p. ISBN : 2-8041-4910-2.
13. Tortora GJ, Derrickson B. *Anatomie et physiologie*. Chapitre 24 Le système digestif. 5^e éd. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur; 2018. 1243p. ISBN : 978-2-8073-0805-3.
14. Betts JG, Young KA, Wise JA, Johnson E, Poe B, Kruse DH, et al. *Anatomy and Physiology*. Chapter 23.5 The Small and Large Intestines. CC BY-SA 4.0

- <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>>. 2 ed. Houston, Texas: OpenStax; 2013. 1301p. ISBN : 978-1711494067.
15. Cunningham, A. Birmingham. Alimentary Canal Fig. 2.—Structure of small and large intestine and duodenum from Encyclopædia Britannica. Public domain, via Wikimedia Commons. 1 janv 1911; Disponible sur:
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:EB1911_Alimentary_Canal_Fig._2.%E2%80%94Structure_of_small_and_large_intestine_and_duodenum.jpg
 16. Salsero35. Les types de cellules épithéliales intestinales chez l’homme, CC BY 3.0
<<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0>>, via Wikimedia Commons. 22 mars 2018;
Disponible sur:
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cellules_intestinales_chez_l%27homme.jpg
 17. Janeway CA, Murphy K, Weaver C. Immunobiologie de Janeway. Chapitre 2 : Immunité innée : les premières lignes de défense. 4^e éd. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur; 2018. 922p. ISBN : 978-2-8073-0612-7.
 18. Ghosh SK. Johannes Nathanael Lieberkühn (1711-1756): luminary eighteenth century anatomist and his illuminating discovery of intestinal glands. *Anat Cell Biol.* 31 mars 2023;56(1):25-31p. DOI : 10.5115/acb.22.211.
 19. Pocock G, Richards CD, Richards DA. Physiologie humaine et physiopathologie: Les fondements de la médecine. Partie 10 : Le système digestif. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson SAS; 2019. 990p. ISBN : 978-2-294-75819-5.
 20. Betts JG, Young KA, Wise JA, Johnson E, Poe B, Kruse DH, et al. Anatomy and Physiology. Chapter 23.3 The Mouth, Pharynx, and Esophagus. CC BY-SA 4.0
<<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>>. 2 ed. Houston, Texas: OpenStax; 2013. 1301p. ISBN : 978-1711494067.
 21. Dressman JB, Jarvenpaa KM, Russell TL, Barnett JL, Berardi RR, Dermentzoglou LC, et al. Upper Gastrointestinal pH in Seventy-Nine Healthy, Elderly, North American Men and Women. *févr 1993*;187-96p. DOI : 10.1023/A:1018970323716.
 22. Russell TL, Dressman JB, Barnett JL, Dermentzoglou LC, Jarvenpaa KM, Schmaltz SP, et al. Upper Gastrointestinal (GI) pH in Young, Healthy Men and Women. *juill 1990*;756-61p. DOI : 10.1023/a:1015827908309.
 23. Whitcomb DC, Lowe ME. Human Pancreatic Digestive Enzymes. *Dig Dis Sci.* 5 janv 2007;52(1):1-17p. DOI : 10.1007/s10620-006-9589-z.
 24. Secretion of human gastric lipase from dispersed gastric glands. *Biochim Biophys Acta BBA - Lipids Lipid Metab.* 22 août 1985;836(1):67-72p. DOI : 10.1016/0005-2760(85)90221-8.
 25. Fallingborg J. Intraluminal pH of the human gastrointestinal. *Dan Med Bull.* juin 1999;46(3):183-196p. PMID : 10421978.
 26. Yamamura R, Inoue KY, Nishino K, Yamasaki S. Intestinal and fecal pH in human health. *Front Microbiomes.* 26 juill 2023;2:1-12p. DOI : 10.3389/frmbi.2023.1192316.
 27. Betts JG, Young KA, Wise JA, Johnson E, Poe B, Kruse DH, et al. Anatomy and Physiology. Chapter 23.6 Accessory Organs in Digestion: The Liver, Pancreas, and Gallbladder. CC BY-SA 4.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>>. 2 ed. Houston, Texas: OpenStax; 2013. 1301p. ISBN : 978-1711494067. 20 avr 2022;

28. Ridlon JM, Harris SC, Bhowmik S, Kang DJ, Hylemon PB. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes*. 3 mars 2016;7(1):22-39p. DOI : 10.1080/19490976.2015.1127483.
29. Dawson PA, Karpen SJ. Intestinal transport and metabolism of bile acids. *J Lipid Res*. juin 2015;56(6):1085-1099p. DOI : 10.1194/jlr.R054114.
30. Kiela PR, Ghishan FK. Physiology of Intestinal Absorption and Secretion. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1 avr 2016;30(2):145-159p. DOI : 10.1016/j.bpg.2016.02.007.
31. Betts JG, Young KA, Wise JA, Johnson E, Poe B, Kruse DH, et al. *Anatomy and Physiology*. Chapter 23.7 Chemical Digestion and Absorption: A Closer Look. CC BY-SA 4.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>>. 2 ed. Houston, Texas: OpenStax; 2013. 1301p. ISBN : 978-1711494067. 20 avr 2022;
32. Koepsell H. Glucose transporters in the small intestine in health and disease. *Pflüg Arch - Eur J Physiol*. 1 sept 2020;472(9):1207-1248p. DOI : 10.1007/s00424-020-02439-5.
33. Madisch A, Andresen V, Enck P, Labenz J, Frieling T, Schemann M. The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int*. mars 2018;115(13):222-232p. DOI : 10.3238/arztebl.2018.0222.
34. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology*. 1 mai 2016;150(6):1380-1392p. DOI : 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
35. Rome IV Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. B1 : functional dyspepsia. Rome Found [Internet]. Disponible sur: <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>
36. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 8 août 2022;71(9):1-39p. DOI : 10.1136/gutjnl-2022-327745.
37. Carmona-Sánchez R, Gómez-Escudero O, Zavala-Solares M, Bielsa-Fernández MV, Coss-Adame E, Hernández-Guerrero AI, et al. Consenso mexicano sobre la dispepsia. *Rev Gastroenterol México*. 1 oct 2017;82(4):309-327p. DOI : 10.1016/j.rgmx.2017.01.001.
38. Mbadu Mbuzi E, Weber IP, Humair JP, Gillabert C, Bastid C. Dyspepsie: une approche plus complexe. *Rev Med Suisse*. 28 sept 2022;797(18):1784-1787p. DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.797.1784.
39. Wang C, Fang X. Inflammation and Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 30 avr 2021;27(2):153-164p. DOI : 10.5056/jnm20175.
40. Vanuytsel T. Novel insights in the pathophysiology and management of functional dyspepsia - AGEBA Article. *Acta Gastro-Enterol Belg*. 2023;86(1):68-73p. DOI : 10.51821/86.1.11629.
41. J. Tack, F. Carbone, L. Holvoet, H. Vanheel, T. Vanuytsel, A. Vandenberghe. The use of pictograms improves symptom evaluation by patients with functional dyspepsia - *Pharmacologie et thérapeutique alimentaires* 22 July 2014. 2014;40(5):523-530p. DOI : 10.1111/apt.12855.
42. Lee K, Kwon C il, Yeniova AÖ, Koyanagi A, Jacob L, Smith L, et al. Global prevalence of functional dyspepsia according to Rome criteria, 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 20 févr 2024;14(1):4172p. DOI : 10.1038/s41598-024-54716-3.

43. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia : a meta-analysis. *Gut*. juill 2015;64(7):1049-1057p. DOI : 10.1136/Gutjnal-2014-307843.
44. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. *The Lancet*. 21 nov 2020;396(10263):1689-1702p. DOI : 10.1016/S0140-6736(20)30469-4.
45. Arnaout AY, Alhejazi TJ, Nerabani Y, Hamdan O, Arnaout K, Arnaout I, et al. The prevalence and risk factors of functional dyspepsia among adults in low- and middle-income countries: An international cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 6 oct 2023;102(40):e35437p. DOI : 10.1097/MD.00000000000035437.
46. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 1 mai 2016;150(6):1262-1279.e2p. DOI : 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
47. Koduru P, Irani M, Quigley EMM. Definition, Pathogenesis, and Management of That Cursed Dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 1 avr 2018;16(4):467-479p. DOI : 10.1016/j.cgh.2017.09.002.
48. Du L, Kim JJ, Chen B, Zhang Y, Ren H. Gene Polymorphisms and Susceptibility to Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019(1):3420548p. DOI : 10.1155/2019/3420548.
49. Quarter AO, De Wit NJ, Lodder AC, Numans ME, Smout AJPM, Hoes AW. Disturbed Solid-Phase Gastric Emptying in Functional Dyspepsia (A Meta-Analysis). *Dig Dis Sci*. 1 sept 1998;43(9):2028-2033p. DOI : 10.1023/A:1018803129779.
50. Sarnelli G, Caenepeel P, Geypens B, Janssens J, Tack J. Symptoms Associated With Impaired Gastric Emptying of Solids and Liquids in Functional Dyspepsia. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. avr 2003;98(4):783p. DOI : 10.1111/j.1572-0241.2003.07389.x.
51. Pasricha PJ, Grover M, Yates KP, Abell TL, Bernard CE, Koch KL, et al. Functional dyspepsia and gastroparesis in tertiary care are interchangeable syndromes with common clinical and pathological features. *Gastroenterology*. mai 2021;160(6):2006-2017p. DOI : 10.1053/j.gastro.2021.01.230.
52. Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, Taniguchi K, Shimizu T, Yamane T, et al. Gender Difference of Gastric Emptying in Healthy Volunteers and Patients with Functional Dyspepsia. *Digestion*. 5 janv 2017;95(1):72-78p. DOI : 10.1159/000452359.
53. Febo-Rodriguez L, Chumpitazi BP, Sher AC, Shulman RJ. Gastric accommodation: Physiology, diagnostic modalities, clinical relevance, and therapies. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(12):e14213p. DOI : 10.1111/nmo.14213.
54. Vanheel H, Carbone F, Valvekens L, Simren M, Tornblom H, Vanuytsel T, et al. Pathophysiological Abnormalities in Functional Dyspepsia Subgroups According to the Rome III Criteria. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. janv 2017;112(1):132p. DOI : 10.1038/ajg.2016.499.
55. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 1 déc 1998;115(6):1346-1352p. DOI : 10.1016/S0016-5085(98)70012-5.
56. Jebbink HJ, vanBerge-Henegouwen GP, Akkermans LM, Smout AJ. Small intestinal motor abnormalities in patients with functional dyspepsia demonstrated by ambulatory manometry. *Gut*. mai 1996;38(5):694p. DOI : 10.1136/gut.38.5.694.

57. Igarashi M, Nakae H, Matsuoka T, Takahashi S, Hisada T, Tomita J, et al. Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia. *BMJ Open Gastroenterol.* 1 mai 2017;4(1):e000144p. DOI : 10.1136/bmjgast-2017-000144.
58. Collares EF. Effect of bacterial lipopolysaccharide on gastric emptying of liquids in rats. *Braz J Med Biol Res.* févr 1997;30:207-211p. DOI : 10.1590/S0100-879X1997000200014.
59. Leifson E. New culture media based on sodium desoxycholate for the isolation of intestinal pathogens and for the enumeration of colon bacilli in milk and water. *J Pathol Bacteriol.* 1935;40(3):581-599p. DOI : 10.1002/path.1700400310.
60. Harer KN, Hasler WL. Functional Dyspepsia: A Review of the Symptoms, Evaluation, and Treatment Options. *Gastroenterol Hepatol.* févr 2020;16(2):66-74p. PMID: 34035704.
61. Ceulemans M, Jacobs I, Wauters L, Vanuytsel T. Immune Activation in Functional Dyspepsia: Bystander Becoming the Suspect. *Front Neurosci.* 26 avr 2022;16:831761p. DOI : 10.3389/fnins.2022.831761.
62. Koga Y. Microbiota in the stomach and application of probiotics to gastroduodenal diseases. *World J Gastroenterol.* 21 déc 2022;28(47):6702p. DOI : 10.3748/wjg.v28.i47.6702.
63. Ilchmann-Diounou H, Menard S. Psychological Stress, Intestinal Barrier Dysfunctions, and Autoimmune Disorders: An Overview. *Front Immunol.* 25 août 2020;11:1823p. DOI : 10.3389/fimmu.2020.01823.
64. Oshima T. Functional Dyspepsia: Current Understanding and Future Perspective. *Digestion.* 18 août 2023;105(1):26-33p. DOI : 10.1159/000532082.
65. Walker MM, Aggarwal KR, Shim LS, Bassan M, Kalantar JS, Weltman MD, et al. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia: Confirmation of a positive association in an Australian cohort. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(3):474-479p. DOI : 10.1111/jgh.12419.
66. Sarkar MAM, Akhter S, Khan MR, Saha M, Roy PK. Association of duodenal eosinophilia with *Helicobacter pylori*-negative functional dyspepsia. *Arab J Gastroenterol.* 1 mars 2020;21(1):19-23p. DOI : 10.1016/j.ajg.2020.03.001.
67. Kim SH, Choi Y, Oh J, Lim EY, Lee JE, Song EJ, et al. Associations among the Duodenal Ecosystem, Gut Microbiota, and Nutrient Intake in Functional Dyspepsia. *Gut Liver.* 15 juill 2024;18(4):621-631p. DOI : 10.5009/gnl23196.
68. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology.* avr 2021;160(5):1486-1501p. DOI : 10.1053/j.gastro.2020.10.066.
69. Wauters L, Dickman R, Drug V, Mulak A, Serra J, Enck P, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United Eur Gastroenterol J.* 2021;9(3):307-331p. DOI : 10.1002/ueg2.12061.
70. Zhu Y, Xu F, Lu D, Rong P, Cheng J, Li M, et al. Transcutaneous auricular vagal nerve stimulation improves functional dyspepsia by enhancing vagal efferent activity. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 24 févr 2021;320(5):G700p. DOI : 10.1152/ajpgi.00333.2020.
71. Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(6):592-600p. DOI : 10.1111/apt.13738.

72. Tack J, Caenepeel P, Fischler B, Piessevaux H, Janssens J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 1 sept 2001;121(3):526-535p. DOI : 10.1053/gast.2001.27180.
73. Medić B, Babić Ž, Banić M, Ljubičić L. Modern Approach to Dyspepsia. *Acta Clin Croat*. 1 déc 2021;60.(4.):731-738p. DOI : 10.20471/acc.2021.60.04.21.
74. Shah A, Talley NJ, Holtmann G. Current and Future Approaches for Diagnosing Small Intestinal Dysbiosis in Patients With Symptoms of Functional Dyspepsia. *Front Neurosci*. 6 mai 2022;16:830356p. DOI : 10.3389/fnins.2022.830356.
75. Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, Nelson KE, Purdom EA, Francois F, et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 4 janv 2006;103(3):732p. DOI : 10.1073/pnas.0506655103.
76. Sterbini FP, Palladini A, Masucci L, Cannistraci CV, Pastorino R, Ianaro G, et al. Effects of Proton Pump Inhibitors on the Gastric Mucosa-Associated Microbiota in Dyspeptic Patients. *Appl Environ Microbiol*. 27 oct 2016;82(22):6633p. DOI : 10.1128/AEM.01143-16.
77. Tziatzios G, Stylianakis E, Damoraki G, Gkolfakis P, Leite G, Mathur R, et al. Third generation sequencing analysis detects significant differences in duodenal microbiome composition between functional dyspepsia patients and control subjects. *Neurogastroenterol Motil*. n/a(n/a):e14955p. DOI : 10.1111/nmo.14955.
78. Tziatzios G, Gkolfakis P, Papanikolaou IS, Mathur R, Pimentel M, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Gut Microbiota Dysbiosis in Functional Dyspepsia. *Microorganisms*. 8 mai 2020;8(5):691p. DOI : 10.3390/microorganisms8050691.
79. Zhang X, Chen L, Zhang T, Gabo R, Wang Q, Zhong Z, et al. Duodenal microbiota dysbiosis in functional dyspepsia and its potential role of the duodenal microbiota in gut–brain axis interaction: a systematic review. *Front Microbiol*. 6 août 2024;15:1409280p. DOI : 10.3389/fmicb.2024.1409280.
80. Kucheryavyy YA, Александрович КЮ, Andreev DN, Николаевич АД, Maev IV, Вениаминович МИ. Prevalence of small bowel bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia: a meta-analysis. *Ter Arkh*. 15 déc 2020;92(12):53-58p. DOI : 10.26442/00403660.2020.12.200433.
81. Gurusamy SR, Shah A, Talley NJ, Koloski N, Jones MP, Walker MM, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. mai 2021;116(5):935p. DOI : 10.14309/ajg.0000000000001165.
82. Efremova I, Maslennikov R, Poluektova E, Vasilieva E, Zharikov Y, Suslov A, et al. Epidemiology of small intestinal bacterial overgrowth. *World J Gastroenterol*. 14 juin 2023;29(22):3400-3421p. 935p. DOI : 10.3748/wjg.v29.i22.3400.
83. Markowiak-Kopeć P, Śliżewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*. 16 avr 2020;12(4):1107p. DOI : 10.3390/nu12041107.
84. Kaji I, Iwanaga T, Watanabe M, Guth PH, Engel E, Kaunitz JD, et al. SCFA transport in rat duodenum. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 1 févr 2015;308(3):G188-G197p. DOI : 10.1152/ajpgi.00298.2014.

85. Akiba Y, Inoue T, Kaji I, Higashiyama M, Narimatsu K, Iwamoto K ichi, et al. Short-chain fatty acid sensing in rat duodenum. *J Physiol.* 1 févr 2015;593(Pt 3):585-599p. DOI : 10.1113/jphysiol.2014.280792.
86. Kuwahara A, Kuwahara Y, Inui T, Marunaka Y. Regulation of Ion Transport in the Intestine by Free Fatty Acid Receptor 2 and 3: Possible Involvement of the Diffuse Chemosensory System. *Int J Mol Sci.* 5 mars 2018;19(3):735p. DOI : 10.3390/ijms19030735.
87. Rivière A, Selak M, Lantin D, Leroy F, De Vuyst L. Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut. *Front Microbiol.* 28 juin 2016;7:979p. DOI : 10.3389/fmicb.2016.00979.
88. Jiang M, Bianchi F, van den Bogaart G. Protonophore activity of short-chain fatty acids induces their intracellular accumulation and acidification. *Febs Lett.* août 2025;599(15):2157-2166p. DOI : 10.1002/1873-3468.70064.
89. Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, Macfarlane GT. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut.* 1 oct 1987;28(10):1221-1227p. DOI : 10.1136/gut.28.10.1221.
90. Fusco W, Lorenzo MB, Cintoni M, Porcari S, Rinninella E, Kaitsas F, et al. Short-Chain Fatty-Acid-Producing Bacteria: Key Components of the Human Gut Microbiota. *Nutrients.* 6 mai 2023;15(9):2211p. DOI : 10.3390/nu15092211.
91. Joyce SA, O'Malley D. Bile acids, bioactive signalling molecules in interoceptive gut-to-brain communication. *J Physiol.* 1 juin 2022;600(11):2565-2578p. DOI : 10.1113/JP281727.
92. Keely S, Talley NJ. Duodenal bile acids as determinants of intestinal mucosal homeostasis and disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(5):e13854p. DOI : 10.1111/nmo.13854.
93. Di Lorenzo F, De Castro C, Silipo A, Molinaro A. Lipopolysaccharide structures of Gram-negative populations in the gut microbiota and effects on host interactions. *FEMS Microbiol Rev.* 1 mai 2019;43(3):257-272p. DOI : 10.1093/femsre/fuz002.
94. Tsuda A, Suda W, Morita H, Takanashi K, Takagi A, Koga Y, et al. Influence of Proton-Pump Inhibitors on the Luminal Microbiota in the Gastrointestinal Tract. *Clin Transl Gastroenterol.* 11 juin 2015;6(6):e89p. DOI : 10.1038/ctg.2015.20.
95. Tan VPY, Liu KSH, Lam FYF, Hung IFN, Yuen MF, Leung WK. Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* mars 2017;45(6):767-776p. DOI : 10.1111/apt.13945.
96. Holtmann G, Talley NJ. Functional Dyspepsia. *Drugs.* 1 juin 1993;45(6):918-930p. DOI : 10.2165/00003495-199345060-00005.
97. Talley NJ, Ford AC. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med.* 5 nov 2015;373(19):1853-1863p. DOI : 10.1056/NEJMra1501505.
98. Gabbard S, Vijayvargiya N. Functional dyspepsia: How to manage the burn and the bloat. *Cleve Clin J Med.* 1 mai 2024;91(5):301-307p. DOI : 10.3949/ccjm.91a.23062.
99. Wauters L, Ceulemans M, Frings D, Lambaerts M, Accarie A, Toth J, et al. Proton Pump Inhibitors Reduce Duodenal Eosinophilia, Mast Cells, and Permeability in Patients With Functional Dyspepsia. *Gastroenterology.* 1 avr 2021;160(5):1521-1531.e9p. DOI : 10.1053/j.gastro.2020.12.016.

100. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 21 nov 2017;2017(11):CD011194p. DOI : 10.1002/14651858.CD011194.pub3.
103. Fumagalli I, Hammer B. Cisapride versus Metoclopramide in the Treatment of Functional Dyspepsia: Un essai comparatif en double aveugle. *Scand J Gastroenterol*. 1 janv 1994;29(1):33-37p. DOI : 10.3109/00365529409090434.
104. Feinle-Bisset C, Meier O, Otto B, D'Amato M, Fried M. Role of duodenal lipid and cholecystokinin A receptors in the pathophysiology of functional dyspepsia. *Gut*. 1 mars 2001;48:347-55p. DOI : 10.1136/gut.48.3.347.
105. Cheong PK, Ford AC, Cheung CKY, Ching JYL, Chan Y, Sung JJY, et al. Low-dose imipramine for refractory functional dyspepsia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. déc 2018;3(12):837-844p. DOI : 10.1016/S2468-1253(18)30303-0.
106. Ford AC, Luthra P, Tack J, Boeckxstaens GE, Moayyedi P, Talley NJ. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 1 mars 2017;66(3):411-420p. DOI : 10.1136/gutjnl-2015-310721.
107. Mahboubi M. Caraway as Important Medicinal Plants in Management of Diseases. *Nat Prod Bioprospecting*. 1 févr 2019;9(1):1-11p. DOI : 10.1007/s13659-018-0190-x.
108. Chey WD, Lacy BE, Cash BD, Epstein M, Shah SM. Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy & Safety of Caraway Oil/L-Menthol Plus Usual Care Polypharmacy vs. Placebo Plus Usual Care Polypharmacy for Functional Dyspepsia. *Gastroenterology*. avr 2017;152(5):S306p. DOI : 10.1016/S0016-5085(17)31313-6.
109. Rich G, Shah A, Koloski N, Funk P, Stracke B, Köhler S, et al. A randomized placebo-controlled trial on the effects of Menthacarin, a proprietary peppermint- and caraway-oil-preparation, on symptoms and quality of life in patients with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(11):e13132p. DOI : 10.1111/nmo.13132.
110. Chey WD, Lacy BE, Cash BD, Epstein M, Shah SM. Efficacy of Caraway Oil/L-Menthol Plus Usual Care vs Placebo Plus Usual Care, in Functional Dyspepsia Patients with Post-Prandial Distress (PDS) or Epigastric Pain (EPS) Syndromes: Results from a us RCT. *Gastroenterology*. avr 2017;152(5):S307p. DOI : 10.1016/S0016-5085(17)31314-8.
111. Kito Y, Suzuki H. Properties of Rikkunshi-to (TJ-43)-induced relaxation of rat gastric fundus smooth muscles. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. mai 2010;298(5):G755-G763p. DOI : 10.1152/ajpgi.00333.2009.
112. Ko S, Park J, Kim M, Kim J, Park J. Effects of the herbal medicine Rikkunshito, for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. janv 2021;36(1):64-74p. DOI : 10.1111/jgh.15208.
113. Shiratori M, Shoji T, Kanazawa M, Hongo M, Fukudo S. Effect of rikkunshito on gastric sensorimotor function under distention. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(4):323-e156p. DOI : 10.1111/j.1365-2982.2010.01648.x.
114. Tominaga K, Arakawa T. Clinical application of kampo medicine (rikkunshito) for common and/or intractable symptoms of the gastrointestinal tract. *Front Pharmacol*. 30 janv 2015;6:7p. DOI : 10.3389/fphar.2015.00007.

115. Tominaga K, Sakata Y, Kusunoki H, Odaka T, Sakurai K, Kawamura O, et al. Rikkunshito simultaneously improves dyspepsia correlated with anxiety in patients with functional dyspepsia: A randomized clinical trial (the DREAM study). *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(7):e13319p. DOI : 10.1111/nmo.13319.
116. Hammer J, Führer M. Clinical characteristics of functional dyspepsia depending on chemosensitivity to capsaicin. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(10):e13103p. DOI : 10.1111/nmo.13103.
117. Bortolotti M, Coccia G, Grossi G, Miglioli M. The treatment of functional dyspepsia with red pepper. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(6):1075-1082p. DOI : 10.1046/j.1365-2036.2002.01280.x.
118. Allescher HD, Abdel-Aziz H. Mechanism of Action of STW 5 in Functional Dyspepsia and IBS: The Origin of Multi-Target. *Dig Dis.* 8 févr 2018;35(Suppl. 1):18-24p. DOI : 10.1159/000485456.
119. Ottillinger B, Storr M, Malfertheiner P, Allescher HD. STW 5 (Iberogast®)—a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr.* 1 févr 2013;163(3):65-72p. DOI : 10.1007/s10354-012-0169-x.
120. Lapina TL, Trukhmanov AS. Herbal Preparation STW 5 for Functional Gastrointestinal Disorders: Clinical Experience in Everyday Practice. *Dig Dis.* 8 févr 2018;35(Suppl. 1):30-35p. DOI : 10.1159/000485411.
121. von Arnim U, Peitz U, Vinson B, Gundermann KJ, Malfertheiner P. STW 5, a Phytopharmakon for Patients With Functional Dyspepsia: Results of a Multicenter, Placebo-Controlled Double-Blind Study. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* juin 2007;102(6):1268p. DOI : 10.1111/j.1572-0241.2006.01183.x.
122. Dominique Gauguier, Michel Neunlist, Harry Sokol, Laurence Zitvogel. Microbiote intestinale (flore intestinale) : Une piste sérieuse pour comprendre l'origine de nombreuses maladies. 18 oct 2021; Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
123. Rosenvinge EC von, Song Y, White JR, Maddox C, Blanchard T, Fricke WF. Immune status, antibiotic medication and pH are associated with changes in the stomach fluid microbiota. *ISME J.* 7 mars 2013;7(7):1354p. DOI :10.1038/ismej.2013.33.
124. Rajilic-Stojanovic M, Figueiredo C, Smet A, Hansen R, Kupcinskas J, Rokkas T, et al. Systematic review: gastric microbiota in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(6):582-602p. DOI : 10.1111/apt.15650.
125. Spiegelhauer MR, Kupcinskas J, Johannesen TB, Urba M, Skieceviciene J, Jonaitis L, et al. Transient and Persistent Gastric Microbiome: Adherence of Bacteria in Gastric Cancer and Dyspeptic Patient Biopsies after Washing. *J Clin Med.* 16 juin 2020;9(6):1882p. DOI : 10.3390/jcm9061882.
126. Shahi SK, Zarei K, Guseva NV, Mangalam AK. Microbiota Analysis Using Two-step PCR and Next-generation 16S rRNA Gene Sequencing. *J Vis Exp JoVE.* 15 oct 2019;(152):e59980p. DOI : 10.3791/59980.
127. Li XX, Wong GLH, To KF, Wong VWS, Lai LH, Chow DKL, et al. Bacterial Microbiota Profiling in Gastritis without *Helicobacter pylori* Infection or Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use. *PLoS ONE.* 24 nov 2009;4(11):e7985p. DOI : 10.1371/journal.pone.0007985.

128. Fukui A, Takagi T, Naito Y, Inoue R, Kashiwagi S, Mizushima K, et al. Higher Levels of *Streptococcus* in Upper Gastrointestinal Mucosa Associated with Symptoms in Patients with Functional Dyspepsia. *Digestion*. 21 nov 2019;101(1):38-45p. DOI : 10.1159/000504090.
129. Soliman NS, Soliman MS, Elhossary W, El-Kholy AA. Analysis of gastric mucosa associated microbiota in functional dyspepsia using 16S rRNA gene next-generation sequencing. *BMC Microbiol*. 26 juin 2025;25(1):368p. DOI : 10.1186/s12866-025-04095-0.
130. Zhang L, Zhao M, Fu X. Gastric microbiota dysbiosis and *Helicobacter pylori* infection. *Front Microbiol*. 30 mars 2023;14:1153269p. DOI : 10.3389/fmicb.2023.1153269.
131. Andersson AF, Lindberg M, Jakobsson H, Bäckhed F, Nyrén P, Engstrand L. Comparative Analysis of Human Gut Microbiota by Barcoded Pyrosequencing. *PLoS ONE*. 30 juill 2008;3(7):e2836p. DOI : 10.1371/journal.pone.0002836.
132. Stearns JC, Lynch MDJ, Senadheera DB, Tenenbaum HC, Goldberg MB, Cvitkovitch DG, et al. Bacterial biogeography of the human digestive tract. *Sci Rep*. 25 nov 2011;1:170p. DOI : 10.1038/srep00170.
133. Bashir M, Prietl B, Tauschmann M, Mautner SI, Kump PK, Treiber G, et al. Effects of high doses of vitamin D3 on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract. *Eur J Nutr*. 1 juill 2015;55:1479p. DOI : 10.1007/s00394-015-0966-2.
134. Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, Freeman CM, Schmidt TM, Young VB, et al. Analysis of the Upper Respiratory Tract Microbiotas as the Source of the Lung and Gastric Microbiotas in Healthy Individuals. *mBio*. 3 mars 2015;6(2):e00037p. DOI : 10.1128/mBio.00037-15.
135. Seekatz AM, Schnizlein MK, Koenigskecht MJ, Baker JR, Hasler WL, Bleske BE, et al. Spatial and Temporal Analysis of the Stomach and Small-Intestinal Microbiota in Fasted Healthy Humans. *mSphere*. 13 mars 2019;4(2):e00126p. DOI : 10.1128/mSphere.00126-19.
136. Engstrand L, Lindberg M. *Helicobacter pylori* and the gastric microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1 févr 2013;27(1):39-45p. DOI : 10.1016/j.bpg.2013.03.016.
137. Yu G, Torres J, Hu N, Medrano-Guzman R, Herrera-Goepfert R, Humphrys MS, et al. Molecular Characterization of the Human Stomach Microbiota in Gastric Cancer Patients. *Front Cell Infect Microbiol*. 6 juill 2017;7:302p. DOI : 10.3389/fcimb.2017.00302.
138. Delgado S, Cabrera-Rubio R, Mira A, Suárez A, Mayo B. Microbiological Survey of the Human Gastric Ecosystem Using Culturing and Pyrosequencing Methods. *Microb Ecol*. 1 avr 2013;65(3):763-772p. DOI : 10.1007/s00248-013-0192-5.
139. Nardone G, Compare D. The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? *United Eur Gastroenterol J*. juin 2015;3(3):255-260p. DOI : 10.1177/2050640614566846.
140. Wurm P, Dörner E, Kremer C, Spranger J, Maddox C, Halwachs B, et al. Qualitative and Quantitative DNA- and RNA-Based Analysis of the Bacterial Stomach Microbiota in Humans, Mice, and Gerbils. *mSystems*. 20 nov 2018;3(6):DOI : 10.1128/msystems.00262-18.
141. Lawson RD, Coyle WJ. The Noncolonic Microbiome: Does it Really Matter? *Curr Gastroenterol Rep*. 1 août 2010;12(4):259-262p. DOI : 10.1007/s11894-010-0111-6.

142. Lin Q, Lin S, Fan Z, Liu J, Ye D, Guo P. A Review of the Mechanisms of Bacterial Colonization of the Mammal Gut. *Microorganisms*. 19 mai 2024;12(5):1026p. DOI : 10.3390/microorganisms12051026.
143. Nam NN, Do HDK, Loan Trinh KT, Lee NY. Metagenomics: An Effective Approach for Exploring Microbial Diversity and Functions. *Foods*. 25 mai 2023;12(11):2140p. DOI : 10.3390/foods12112140.
144. Shanahan ER, Kang S, Staudacher H, Shah A, Do A, Burns G, et al. Alterations to the duodenal microbiota are linked to gastric emptying and symptoms in functional dyspepsia. *Gut*. 1 mai 2023;72(5):929-938p. DOI : 10.1136/gutjnl-2021-326158.
145. Zhang SM, Huang SL. The Commensal Anaerobe *Veillonella dispar* Reprograms Its Lactate Metabolism and Short-Chain Fatty Acid Production during the Stationary Phase. *Microbiol Spectr*. 11(2):e03558-22p. DOI : 10.1128/spectrum.03558-22.
146. Shanahan ER, Shah A, Do A, Fairlie T, Ghasemi P, Hansen TJ, et al. 146 - Microbiote associée à la muqueuse duodénale (MAM) et vidange gastrique : *Veillonella* dans la MAM duodénale liée à une vidange gastrique lente. *Gastroenterology*. 1 mai 2018;154(6, Supplement 1):S-40p. DOI : 10.1016/S0016-5085(18)30604-8.
147. Takakura W, Pimentel M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome – An Update. *Front Psychiatry*. 10 juill 2020;11:664p. DOI : 10.3389/fpsyt.2020.00664.
148. Kim YS, Unno T, Park SY, Chung JO, Choi YD, Lee SM, et al. Effect of bile reflux on gastric juice microbiota in patients with different histology phenotypes. *Gut Pathog*. 7 mai 2024;16:26p. DOI : 10.1186/s13099-024-00619-7.
149. Di Mario F, Crafa P, Barchi A, Franzoni L, Franceschi M, Russo M, et al. Pepsinogen II in gastritis and *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2022;27(2):e12872p. DOI : 10.1111/hel.12872.
150. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. août 2014;11(8):506-514p. DOI : 10.1038/nrgastro.2014.66.
151. Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF). Lettre pour l'emploi du terme « probiotique » en tant que nom de catégorie de substances caractérisant les compléments alimentaires. 2023. Disponible sur: <https://files.constantcontact.com/5f4b6300301/ffed1faa-8c48-4597-9054-88b354d5a298.pdf>
152. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell*. 6 sept 2018;174(6):1388-1405.e21p. DOI : 10.1016/j.cell.2018.08.041.
153. Ohtsu T, Takagi A, Uemura N, Inoue K, Sekino H, Kawashima A, et al. The Ameliorating Effect of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on Functional Dyspepsia in *Helicobacter pylori*-Uninfected Individuals: A Randomized Controlled Study. *Digestion*. 29 juill 2017;96(2):92p. DOI : 10.1159/000479000.
154. Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, Franz CMAP, Harris HMB, Mattarelli P, et al. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2020;70(4):2782-2858p. DOI : 10.1099/ijsem.0.004107.

155. Panda A, Islam ST, Sharma G. Harmonizing Prokaryotic Nomenclature: Fixing the Fuss over Phylum Name Flipping. *mBio*. 13(3):e00970-22p. DOI : 10.1128/mbio.00970-22.
156. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, Sesma F, van Sinderen D, Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol*. 1 avr 2013;24(2):160-168p. DOI : 10.1016/j.copbio.2012.08.005.
157. Xu HY, Tian WH, Wan CX, Jia LJ, Wang LY, Yuan J, et al. Antagonistic Potential against Pathogenic Microorganisms and Hydrogen Peroxide Production of Indigenous Lactobacilli Isolated from Vagina of Chinese Pregnant Women. *Biomed Environ Sci*. 1 oct 2008;21(5):365-371p. DOI : 10.1016/S0895-3988(08)60056-2.
158. Ohland CL, MacNaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. juin 2010;298(6):G807-G819p. DOI : 10.1152/ajpgi.00243.2009.
159. Kumar M, Nagpal R, Verma V, Kumar A, Kaur N, Hemalatha R, et al. Probiotic metabolites as epigenetic targets in the prevention of colon cancer. *Nutr Rev*. 1 janv 2013;71(1):23-34p. DOI : 10.1111/j.1753-4887.2012.00542.x.
160. Gianotti L, Morelli L, Galbiati F, Rocchetti S, Coppola S, Beneduce A, et al. A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol WJG*. 14 janv 2010;16(2):167-175p. DOI : 10.3748/wjg.v16.i2.167.
161. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med*. mai 2019;25(5):716-729p. DOI : 10.1038/s41591-019-0439-x.
162. Ushiyama A, Tanaka K, Aiba Y, Shiba T, Takagi A, Mine T, et al. Lactobacillus gasseri OLL2716 as a probiotic in clarithromycin-resistant Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(8):986-991p. DOI : 10.1046/j.1440-1746.2003.03102.x.
163. Miyamoto J, Mizukure T, Park SB, Kishino S, Kimura I, Hirano K, et al. A Gut Microbial Metabolite of Linoleic Acid, 10-Hydroxy-cis-12-octadecenoic Acid, Ameliorates Intestinal Epithelial Barrier Impairment Partially via GPR40-MEK-ERK Pathway. *J Biol Chem*. 30 janv 2015;290(5):2902-2918p. DOI : 10.1074/jbc.M114.610733.
164. Akama F, Nishino R, Makino S, Kobayashi K, Kamikaseda K, Nagano J, et al. The effect of probiotics on gastric mucosal permeability in humans administered with aspirin. *Scand J Gastroenterol*. 1 juill 2011;46(7-8):831-836p. DOI : 10.3109/00365521.2011.574730.
165. Wegh CAM, de Roos NM, Hovenier R, Meijerink J, Besseling-van der Vaart I, van Hemert S, et al. Intestinal Permeability Measured by Urinary Sucrose Excretion Correlates with Serum Zonulin and Faecal Calprotectin Concentrations in UC Patients in Remission. *J Nutr Metab*. 1 avr 2019;2019:2472754p. DOI : 10.1155/2019/2472754.
166. Takeuchi K, Nishiwaki H, Hara N, Okabe S. Effects of gastric distension and prostaglandin on acid ethanol-induced mucosal lesions in the rat. *Dig Dis Sci*. 1 déc 1988;33(12):1569-1577p. DOI : 10.1007/BF01535948.
167. Uchida M, Kurakazu K. Yogurt containing Lactobacillus gasseri OLL2716 exerts gastroprotective action against [correction of agaisnt] acute gastric lesion and antral ulcer in rats. *J Pharmacol Sci*. sept 2004;96(1):84-90p. DOI : 10.1254/jphs.fpj04027x.
168. Takahashi H, Nakano Y, Matsuoka T, Kumaki N, Asami Y, Koga Y. Role of Indigenous Lactobacilli in Gastrin-Mediated Acid Production in the Mouse Stomach. *Appl Environ Microbiol*. oct 2011;77(19):6964-6971p. DOI : 10.1128/AEM.05230-11.

169. LeBlanc JG, Chain F, Martín R, Bermúdez-Humarán LG, Courau S, Langella P. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microb Cell Factories*. 8 mai 2017;16:79p. DOI : 10.1186/s12934-017-0691-z.
170. Bahari HM, Ross IN, Turnberg LA. Demonstration of a pH gradient across the mucus layer on the surface of human gastric mucosa in vitro. *Gut*. juin 1982;23(6):513-516p. DOI : 10.1136/gut.23.6.513.
171. Sasaki Y, Sasaki Y, Ito Y, Ito Y, Sasaki T, Sasaki T. Genes involved in acid tolerance of lactic acid bacteria and acid-inducible promoters [乳酸菌の酸耐性に関わる遺伝子および酸誘導プロモーター] . JP2005278405A; 2005. Disponible sur : <https://patents.google.com/patent/JP2005278405A/ja>. 2005.
172. Papadimitriou K, Alegría Á, Bron PA, de Angelis M, Gobbetti M, Kleerebezem M, et al. Stress Physiology of Lactic Acid Bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR*. 27 juill 2016;80(3):837-890p. DOI : 10.1128/MMBR.00076-15.
173. Rallu F, Gruss A, Ehrlich SD, Maguin E. Acid- and multistress-resistant mutants of *Lactococcus lactis* : identification of intracellular stress signals. *Mol Microbiol*. 2000;35(3):517-528p. DOI : 10.1046/j.1365-2958.2000.01711.x.
174. Fujimura S, Kato S, Oda M, Miyahara M, Ito Y, Kimura K, et al. Detection of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 strain administered with yogurt drink in gastric mucus layer in humans. *Lett Appl Microbiol*. 1 nov 2006;43(5):578-581p. DOI : 10.1111/j.1472-765X.2006.02017.x.
175. Kusano M, Shimoyama Y, Sugimoto S, Kawamura O, Maeda M, Minashi K, et al. Development and evaluation of FSSG: frequency scale for the symptoms of GERD. *J Gastroenterol*. 1 sept 2004;39(9):888-891p. DOI : 10.1007/s00535-004-1417-7.
176. Jebb AT, Ng V, Tay L. A Review of Key Likert Scale Development Advances: 1995–2019. *Front Psychol*. 4 mai 2021;12:DOI : 10.3389/fpsyg.2021.637547.
177. Takagi A, Yanagi H, Ozawa H, Uemura N, Nakajima S, Inoue K, et al. Effects of *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on *Helicobacter pylori*-Associated Dyspepsia: A Multicenter Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Gastroenterol Res Pract*. 11 juill 2016;2016:7490452p. DOI : 10.1155/2016/7490452.
178. Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, Taniguchi K, Shimizu T, Yamane T, et al. Gender Difference of Gastric Emptying in Healthy Volunteers and Patients with Functional Dyspepsia. *Digestion*. 5 janv 2017;95(1):72-78p. DOI : 10.1159/000452359.
179. Zhang J, Wu HM, Wang X, Xie J, Li X, Ma J, et al. Efficacy of prebiotics and probiotics for functional dyspepsia. *Medicine (Baltimore)*. 14 févr 2020;99(7):e19107p. DOI : 10.1097/MD.00000000000019107.
180. Tziatzios G, Gkolfakis P, Leite G, Mathur R, Damoraki G, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Probiotics in Functional Dyspepsia. *Microorganisms*. 31 janv 2023;11(2):351p. DOI : 10.3390/microorganisms11020351.
181. S. Kim L, Hilli L, Orlowski J, Kupperman JL, Baral M, F. Waters R. Efficacy of Probiotics and Nutrients in Functional Gastrointestinal Disorders: A Preliminary Clinical Trial. *Dig Dis Sci*. 1 déc 2006;51(12):2134-2144p. DOI : 10.1007/s10620-006-9297-8.

182. Aguilar A, Alcala-Gonzalez L, Barber C, Santos J, Lobo B, Malagelada C, et al. Effect of STW 5-II (Iberogast-N) on Tolerance to Gastric Gas in Patients With Functional Dyspepsia. The IBO-2 Study. *Neurogastroenterol Motil.* nov 2025;37(11):e70123p. DOI : 10.1111/nmo.70123.
183. Andresen V, Shah A, Fink C, Rabini S, Wargenau M, Holtmann G. Efficacy and Safety of STW 5-II for Functional Dyspepsia Treatment: A Patient Data-Based Meta-Analysis. *Digestion.* juin 2024;105(3):166-174p. DOI : 10.1159/000535672.
184. Sahasakul Y, Takemura N, Sonoyama K. Gastric emptying is involved in *Lactobacillus* colonisation in mouse stomach. *Br J Nutr.* août 2014;112(3):408-415p. DOI : 10.1017/S0007114514000968.
185. Sahasakul Y, Takemura N, Sonoyama K. Different impacts of purified and nonpurified diets on microbiota and toll-like receptors in the mouse stomach. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2012;76(9):1728-1732p. DOI : 10.1271/bbb.120334.
186. Zhang L, Li X, Liu X, Wang X, Li X, Cheng X, et al. Purified diet versus whole food diet and the inconsistent results in studies using animal models. *Food Funct.* 20 avr 2022;13(8):4286-4301p. DOI : 10.1039/D1FO04311K.
187. Duncanson KR, Talley NJ, Walker MM, Burrows TL. Food and functional dyspepsia: a systematic review. *J Hum Nutr Diet.* 2018;31(3):390-407p. DOI : 10.1111/jhn.12506.
188. Duncanson K, Burns G, Pryor J, Keely S, Talley NJ. Mechanisms of Food-Induced Symptom Induction and Dietary Management in Functional Dyspepsia. CC BY-SA 4.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>>. *Nutrients.* avr 2021;13(4):1109p. DOI : 10.3390/nu13041109.
189. Carvalho RVB, Lorena SLS, de Souza Almeida JR, Mesquita MA. Food Intolerance, Diet Composition, and Eating Patterns in Functional Dyspepsia Patients. *Dig Dis Sci.* 1 janv 2010;55(1):60-65p. DOI : 10.1007/s10620-008-0698-8.
190. Gioia S, Vlasac IM, Babazadeh D, Fryou NL, Do E, Love J, et al. Mobile Apps for Dietary and Food Timing Assessment: Evaluation for Use in Clinical Research. *JMIR Form Res.* 16 juin 2023;7(1):e35858p. DOI : 10.2196/35858.
191. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 26 avr 2008;336(7650):924-926p. DOI : 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
192. Corsello A, Pugliese D, Gasbarrini A, Armuzzi A. Diet and Nutrients in Gastrointestinal Chronic Diseases. CC BY-SA 4.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>>. *Nutrients.* 3 sept 2020;12(9):2693p. DOI : 10.3390/nu12092693.
193. Zito FP, Polese B, Vozzella L, Gala A, Genovese D, Verlezza V, et al. Good adherence to mediterranean diet can prevent gastrointestinal symptoms: A survey from Southern Italy. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 6 nov 2016;7(4):564-571p. DOI : 10.4292/wjgpt.v7.i4.564.
194. The chronic intake of a Mediterranean diet enriched in virgin olive oil, decreases nuclear transcription factor κ B activation in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *Atherosclerosis.* 1 oct 2007;194(2):e141-e146p. DOI : 10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.033.
195. Filippis FD, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, Stora AL, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut.* 1 nov 2016;65(11):1812-1821p. DOI : 10.1136/gutjnl-2015-309957.

196. Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, Santoro A, Neto M, Capri M, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut*. juill 2020;69(7):1218-1228p. DOI : 10.1136/gutjnl-2019-319654.
197. Ashoorion V, Hosseinian SZ, Rezaei N, Hajhashemi P, Zare-Farashbandi E, Adibi P. Effect of dietary patterns on functional dyspepsia in adults: a systematic review. *J Health Popul Nutr*. 23 avr 2025;44:132p. DOI : 10.1186/s41043-025-00884-5.
198. Goyal O, Batta S, Nohria S, Kishore H, Goyal P, Sehgal R, et al. Low fermentable oligosaccharide, disaccharide, monosaccharide, and polyol diet in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A prospective, randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(8):2107-2115p. DOI : 10.1111/jgh.15410.
199. Masuy I, Van Oudenhove L, Tack J, Biesiekierski JR. Effect of intragastric FODMAP infusion on upper gastrointestinal motility, gastrointestinal, and psychological symptoms in irritable bowel syndrome vs healthy controls. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(1):e13167p. DOI : 10.1111/nmo.13167.
200. Dhingra D, Michael M, Rajput H, Patil RT. Dietary fibre in foods: a review. *J Food Sci Technol*. juin 2012;49(3):255-266p. DOI : 10.1007/s13197-011-0365-5.
201. Shen RL, Dang XY, Dong JL, Hu XZ. Effects of Oat β -Glucan and Barley β -Glucan on Fecal Characteristics, Intestinal Microflora, and Intestinal Bacterial Metabolites in Rats. *J Agric Food Chem*. 14 nov 2012;60(45):11301-11308p. DOI : 10.1021/jf302824h.
202. Mao G, Li S, Orfila C, Shen X, Zhou S, Linhardt RJ, et al. Depolymerized RG-I-enriched pectin from citrus segment membranes modulates gut microbiota, increases SCFA production, and promotes the growth of *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. and *Faecalibaculum* spp. *Food Funct*. 11 déc 2019;10(12):7828-7843p. DOI : 10.1039/c9fo01534e.
203. Guan ZW, Yu EZ, Feng Q. Soluble Dietary Fiber, One of the Most Important Nutrients for the Gut Microbiota. *Molecules*. 11 nov 2021;26(22):6802p. DOI : 10.3390/molecules26226802.
204. Kaess H, Kellermann M, Castro A. Food intolerance in duodenal ulcer patients, non ulcer dyspeptic patients and healthy subjects. *Klin Wochenschr*. 1 mars 1988;66(5):208-211p. DOI : 10.1007/BF01728198.
205. Friedlander PH. Food and Indigestion. *Br Med J*. 26 déc 1959;2(5164):1454-1458p. DOI : 10.1136/bmj.2.5164.1454.
206. Feinle-Bisset C. Upper gastrointestinal sensitivity to meal-related signals in adult humans – relevance to appetite regulation and gut symptoms in health, obesity and functional dyspepsia. *Physiol Behav*. 1 août 2016;162:69-82p. DOI : 10.1016/j.physbeh.2016.03.021.
207. Fried M, Feinle C. The role of fat and cholecystokinin in functional dyspepsia. *Gut*. 1 juill 2002;51(suppl 1):i54-i57p. DOI : 10.1136/gut.51.suppl_1.i54.
208. Pilichiewicz AN, Feltrin KL, Horowitz M, Holtmann G, Wishart JM, Jones KL, et al. Functional Dyspepsia Is Associated With a Greater Symptomatic Response to Fat But Not Carbohydrate, Increased Fasting and Postprandial CCK, and Diminished PYY. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. oct 2008;103(10):2613p. DOI : 10.1111/j.1572-0241.2008.02041.x.
210. Barbera R, Feinle C, Read NW. Abnormal sensitivity to duodenal lipid infusion in patients with functional dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. nov 1995;7(11):1051p. DOI : 10.1097/00042737-199511000-00010.

211. Barbera R, Feinle C, Read NW. Nutrient-specific modulation of gastric mechanosensitivity in patients with functional dyspepsia. *Dig Dis Sci.* 1 août 1995;40(8):1636-1641p. DOI : 10.1007/BF02212683.
212. Tuck CJ, Biesiekierski JR, Schmid-Grendelmeier P, Pohl D. Food Intolerances. *Nutrients.* 22 juill 2019;11(7):1684p. DOI : 10.3390/nu11071684.
213. Biesiekierski JR. What is gluten? *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(S1):78-81p. DOI : 10.1111/jgh.13703.
214. Schalk K, Lexhaller B, Koehler P, Scherf KA. Isolation and characterization of gluten protein types from wheat, rye, barley and oats for use as reference materials. *PLOS ONE.* 24 févr 2017;12(2):e0172819p. DOI : 10.1371/journal.pone.0172819.
215. Bouchard J, Malalgoda M, Storsley J, Malunga L, Netticadan T, Thandapilly SJ. Health Benefits of Cereal Grain- and Pulse-Derived Proteins. *Molecules.* 10 juin 2022;27(12):3746p. DOI : 10.3390/molecules27123746.
216. Marco Gobetti, M. Gänzle. *Handbook on Sourdough Biotechnology.* 2013. ISBN : 978-1-4614-5424-3.
217. Burns GL, Potter M, Mathe A, Bruce J, Minahan K, Barnes JL, et al. TRAV26-2 T-Cell Receptor Expression Is Associated With Mucosal Lymphocyte Response to Wheat Proteins in Patients With Functional Dyspepsia. *Clin Transl Gastroenterol.* 27 sept 2023;14(12):e00638p. DOI : 10.14309/ctg.0000000000000638.
218. Potter MDE, Walker MM, Jones MP, Koloski NA, Keely S, Talley NJ. Wheat Intolerance and Chronic Gastrointestinal Symptoms in an Australian Population-based Study: Association Between Wheat Sensitivity, Celiac Disease and Functional Gastrointestinal Disorders. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* juill 2018;113(7):1036p. DOI : 10.1038/s41395-018-0095-7.
219. Elli L, Tomba C, Branchi F, Roncoroni L, Lombardo V, Bardella MT, et al. Evidence for the Presence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Functional Gastrointestinal Symptoms: Results from a Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Gluten Challenge. *Nutrients.* 8 févr 2016;8(2):84p. DOI; 10.3390/nu8020084.
220. Du L, Shen J, Kim JJ, He H, Chen B, Dai N. Impact of gluten consumption in patients with functional dyspepsia: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(1):128-133p. DOI : 10.1111/jgh.13813.
221. Shahbazkhani B, Fanaeian MM, Farahvash MJ, Aletaha N, Alborzi F, Elli L, et al. Prevalence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Refractory Functional Dyspepsia: a Randomized Double-blind Placebo Controlled Trial. *Sci Rep.* 12 févr 2020;10:2401p. DOI : 10.1038/s41598-020-59532-z.
222. Rao R, Samak G. Role of Glutamine in Protection of Intestinal Epithelial Tight Junctions. *J Epithel Biol Pharmacol.* janv 2012;5(Suppl 1-M7):47-54p. DOI : 10.2174/1875044301205010047.
223. Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals? *Ther Adv Gastroenterol.* juill 2012;5(4):261-268p. DOI : 10.1177/1756283X11436241.
224. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(2):252-258p. DOI : 10.1111/j.1440-1746.2009.06149.x.

225. Lucas Zapata P, García Navarro E, Ribes Koninckx C. The low-FODMAP diet. *An Pediatría Engl Ed.* 1 juill 2024;101(1):36-45p. DOI : 10.1016/j.anpede.2024.06.005.
226. Molina-Infante J, Serra J, Fernandez-Bañares F, Mearin F. The low-FODMAP diet for irritable bowel syndrome: Lights and shadows. *Gastroenterol Hepatol Engl Ed.* 1 févr 2016;39(2):55-65p. DOI : 10.1016/j.gastre.2016.01.004.
227. Goyal O, Nohria S, Batta S, Dhaliwal A, Goyal P, Sood A. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols diet versus traditional dietary advice for functional dyspepsia: a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022;37(2):301-309p. DOI : 10.1111/jgh.15694.
228. Staudacher HM, Nevin AN, Duff C, Kendall BJ, Holtmann GJ. Epigastric symptom response to low FODMAP dietary advice compared with standard dietetic advice in individuals with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(11):e14148p. DOI : 10.1111/nmo.14148.
229. Adibi P, Esmailzadeh A, Daghighzadeh H, Hassanzadeh Keshteli A, Feizi A, Haghighatdoost F, et al. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols diet is associated with increased risk of uninvestigated chronic dyspepsia and its symptoms in adults. *Minerva Gastroenterol.* sept 2023;69(3):335-343p. DOI : 10.23736/S2724-5985.21.02852-7.
230. Frame LA, Costa E, Jackson SA. Current explorations of nutrition and the gut microbiome: a comprehensive evaluation of the review literature. *Nutr Rev.* 1 oct 2020;78(10):798-812p. DOI : 10.1093/nutrit/nuz106.
231. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science.* 7 oct 2011;334(6052):105-108p. DOI : 10.1126/science.1208344.
232. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 11 déc 2013;505(7484):559p. DOI : 10.1038/nature12820.
233. Duboc H, Latrache S, Nebunu N, Coffin B. The Role of Diet in Functional Dyspepsia Management. *Front Psychiatry.* 5 févr 2020;11:23p. DOI : 10.3389/fpsyt.2020.00023.
234. Pesce M, Cargiolli M, Cassarano S, Polese B, De Conno B, Aurino L, et al. Diet and functional dyspepsia: Clinical correlates and therapeutic perspectives. *World J Gastroenterol.* 7 févr 2020;26(5):456-465p. DOI : 10.3748/wjg.v26.i5.456.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Marie Chirez

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 : Marie Chirez



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21504351

N° Thèse : 121

Nom et Prénom : Chirez Marie

Sujet : Équilibre de l'écosystème gastro-duodénal et intérêt des probiotiques dans la dyspepsie fonctionnelle pour le soulagement des symptômes et la restauration d'un microbiote gastrique sain. Cas de la souche *Lactobacillus gasseri* LG21 (OLL2716).

Tours, le : 17 décembre 2025

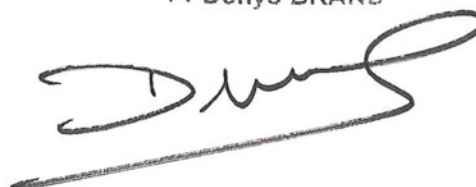
Le(s) Directeur(s) de Thèse : Isabelle DIMIER-POISSON
Nom(s) et signature(s)



Vu et Transmis :

Le Doyen Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



Marie CHIREZ	N°121
TITRE DE LA THÈSE Équilibre de l'écosystème gastro-duodénal et intérêt des probiotiques dans la dyspepsie fonctionnelle pour le soulagement des symptômes et la restauration d'un microbiote gastrique sain Cas de la souche <i>Lactobacillus gasseri</i> LG21 (OLL2716)	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE Cette thèse s'articule autour de l'étude du microbiote gastrique et de son rôle potentiel dans la dyspepsie fonctionnelle, ainsi que de l'intérêt des probiotiques dans sa prise en charge. La première partie présente les bases anatomiques et histologiques du tube digestif, ainsi que la physiologie et les principales étapes de la digestion. La deuxième partie décrit la dyspepsie fonctionnelle selon la classification de Rome, en distinguant ses deux sous-type (le syndrome de détresse post prandiale et le syndrome de douleur épigastrique), sa prévalence, ses critères diagnostiques, ses facteurs de risque, ainsi que les mécanismes physiopathologiques et les stratégies thérapeutiques actuelles. La troisième partie est consacrée au microbiote gastrique, avec une analyse de sa composition chez le sujet sain et de ses altérations dans la dyspepsie fonctionnelle. Enfin, la dernière partie explore l'intérêt d'utiliser des probiotiques, en particulier <i>Lactobacillus gasseri</i> LG21, dans la modulation du microbiote gastrique et l'amélioration des symptômes digestifs. Une partie complémentaire aborde également l'importance de l'accompagnement hygiéno-diététique dans la prise en charge globale de la dyspepsie fonctionnelle.	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY Estomac - Ecosystème gastro-duodénal - Microbiote gastrique - Bactéries - Probiotiques - <i>Lactobacillus gasseri</i> LG21 - OLL2716 - Dyspepsie fonctionnelle - Syndrome de détresse post-prandiale (PDS) - Syndrome de douleur épigastrique (EPS) - Séquençage ARNr 16S	
<u>JURY</u> PRÉSIDENTE : Mme DIMIER-POISSON Isabelle - Pharmacien - Professeur des universités – Faculté de pharmacie de Tours MEMBRES : Mr BESSON Pierre - Maître de conférences - Faculté de pharmacie de Tours Mme Contentin Lisa - Pharmacien à La Ferté-Saint-Aubin Mme Masson Louise - Pharmacien à Tours	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : le 17 décembre 2025, Université de Tours	