

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2025-2026

N° 102

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Claire DUCRET

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19 NOVEMBRE 2025

**Etiologies, diagnostic et prise en charge de la prolifération bactérienne de
l'intestin grêle**

JURY

Président : Mme ENGUEHARD-GUEIFFIER Cécile, Pharmacien, Professeur, Faculté de Pharmacie - TOURS

Membres :

Mme GERMON Stéphanie, Pharmacien, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie - TOURS

M. BESSON Pierre, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie – TOURS

Mme HOUSSEAU-GIRARDEAU Elodie, Pharmacien titulaire – 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

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	Veronique	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
BESSION	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
OUDIN	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>
---------------	----------	-------------------------

1 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 - BACTERIOLOGIE

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 Maitres 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 : Mercredi 19 novembre 2025

L'étudiant

Mme DUCRET Claire

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements

Je dédie cette thèse à toutes les personnes qui m'ont encouragée, soutenue et guidée tout au long de mes études.

A Mme Cécile Enguehard-Gueiffier,

Je vous remercie sincèrement de me faire l'honneur de présider ce jury. Je tiens également à vous remercier pour votre accompagnement tout au long de ce travail, pour votre relecture attentive et rigoureuse, ainsi que vos conseils qui m'ont permis d'aller jusqu'au bout de la rédaction de cette thèse.

A Mme Stéphanie Germon et M. Pierre Besson,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Merci également pour le sens de la pédagogie dont vous faites preuve envers et les étudiants et qui a grandement contribué à mon apprentissage.

A Mme Elodie Housseau-Girardeau,

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de faire partie du jury et de me recevoir prochainement dans votre pharmacie pour mon stage de fin d'études. Je suis impatiente de pouvoir bénéficier de votre expérience et de vos conseils professionnels.

A M. François Barret et son équipe, à Mme Valérie Hairault et Mme Elodie Nowbahari et leur équipe,

Merci de m'avoir formée avec patience et bienveillance au comptoir. Votre encadrement et vos conseils m'ont beaucoup aidée à progresser.

A ma famille,

Vous avez été d'un soutien constant tout au long de ces années. Merci pour votre écoute et votre patience, en particulier dans les moments difficiles. Vous n'êtes jamais loin malgré la distance qui nous sépare et c'est grâce à vos encouragements que j'ai pu persévérer jusqu'au bout.

A mes amies,

Marie, Gaëlla, Lucile et Lucile, votre amitié et votre présence ont illuminé ces cinq années de pharmacie et les ont rendues bien plus agréables et riches en souvenirs. Merci d'avoir été là.

Table des matières

Remerciements	1
Table des matières	2
Table des illustrations	7
Table des tableaux	8
Liste des abréviations.....	9
Introduction	10
1. Appareil digestif et microbiote	12
1.1 Anatomie de l'appareil digestif	12
1.1.1 L'estomac.....	12
1.1.2 L'intestin grêle	13
1.1.3 Le gros intestin	14
1.2 Le microbiote intestinal	15
1.2.1 Etude du microbiote intestinal.....	16
1.2.2 Composition quantitative.....	17
1.2.3 Composition qualitative.....	18
1.2.3.1 Bactéries présentes dans le microbiote intestinal.....	19
1.2.3.2 Notion d'entérotype.....	21
1.2.3.3 Archées présentes dans le microbiote intestinal.....	22
1.2.3.4 Espèces fongiques présentes dans le microbiote intestinal.....	22
1.2.3.5 Virus présents dans le microbiote intestinal.....	23
1.2.4 Perturbations du microbiote	24
1.2.4.1 Impact des antibiotiques	25
1.2.4.2 Perturbations liées aux autres médicaments	26
1.2.4.3 Autres facteurs de perturbation du microbiote	26
1.2.5 Influence de l'alimentation sur le microbiote intestinal.....	27
1.2.6 Fonctions du microbiote	29
1.2.6.1 Fonctions métaboliques.....	29
1.2.6.2 Effet barrière et rôle dans l'immunité	31
1.2.7 Implication du microbiote dans les pathologies.....	32
2. Pullulation bactérienne de l'intestin grêle	36
2.1 Définition et physiopathologie	36
2.2 SIBO H ₂	38
2.2.1 Bactéries impliquées.....	38
2.2.1.1 Enterobacteriaceae.....	38

2.2.1.2	Streptococcus	39
2.2.2	Le dihydrogène	39
2.3	Intestinal Methanogen Overgrowth (SIBO CH ₄).....	40
2.3.1	Caractéristiques des archées méthanogènes.....	40
2.3.2	Le méthane.....	40
2.4	SIBO H ₂ S	41
2.4.1	Bactéries impliquées.....	41
2.4.2	Le sulfure d'hydrogène	42
2.5	Prolifération fongique de l'intestin grêle (SIFO).....	43
2.6	Symptômes.....	44
2.7	Diagnostic	45
2.7.1	Aspiration intestinale.....	46
2.7.1.1	Culture de l'échantillon	47
2.7.1.2	Séquençage de l'échantillon.....	48
2.7.2	Tests respiratoires.....	48
2.7.2.1	Déroulement du test	49
2.7.2.2	Interprétation des résultats	51
2.7.2.3	Sensibilité et spécificité en fonction des substrats utilisés	54
2.7.2.4	Limites des tests respiratoires	55
2.7.3	Orientation du diagnostic	56
2.7.4	Nouvelles approches diagnostiques	57
2.8	Proportions des différents phénotypes et forme mixte SIBO/IMO	57
3.	Etiologies et facteurs favorisant du SIBO	59
3.1	Troubles de la motilité	59
3.1.1	Motilité intestinale	59
3.1.1.1	Motilité post-prandiale.....	59
3.1.1.2	Motilité interdigestive	62
3.1.2	Troubles de la motilité et SIBO/IMO.....	63
3.1.3	Dysmotilité intestinale et pathologies en cause	63
3.1.3.1	Diabète sucré	64
3.1.3.2	Hypothyroïdie	64
3.1.3.3	Sclérodermie systémique (ScS)	65
3.1.3.4	Maladie de Parkinson	65
3.1.3.5	Médicaments opiacés.....	66
3.1.3.6	Frein iléal	66
3.2	Diminution de l'acidité gastrique	67
3.2.1	IPP	67

3.2.2	H. pylori et SIBO	69
3.2.3	Gastrite auto-immune	69
3.3	Maladies du foie et du pancréas	70
3.3.1	Pancréatite chronique	70
3.3.2	Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD).....	70
3.3.3	Cirrhose du foie	71
3.3.4	Encéphalopathie hépatique	71
3.4	Chirurgie et anomalies anatomiques.....	72
3.4.1	Chirurgie bariatrique et gastrectomie	72
3.4.2	Colectomie.....	73
3.5	Diverticulose	73
3.6	Troubles dysimmunitaires	74
3.7	Maladies intestinales.....	74
3.7.1	SIBO/IMO et syndrome de l'intestin irritable (SII)	74
3.7.1.1	Le SII	74
3.7.1.2	Relation entre SIBO et SII	75
3.7.2	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).....	76
3.7.3	Cancers gastro-intestinaux	77
3.8	Maladies extra-intestinales.....	77
3.8.1	Mucoviscidose	77
3.8.2	Insuffisance rénale chronique (IRC).....	78
3.9	Autres facteurs prédisposants.....	78
4.	Traitements du SIBO/IMO et rétablissement de l'équilibre du microbiote intestinal	80
4.1	Antibiothérapie	80
4.1.1	Rifaximine	81
4.1.1.1	Efficacité	82
4.1.1.2	Avantages de la rifaximine dans le SIBO/IMO	83
4.1.1.3	Effets indésirables et autres inconvénients.....	83
4.1.2	Néomycine.....	84
4.1.2.1	Effets indésirables	84
4.1.2.2	Efficacité	84
4.1.3	Amoxicilline-acide clavulanique	85
4.1.3.1	Résistance à l'amoxicilline	86
4.1.3.2	Effets indésirables	86
4.1.3.3	Efficacité	86
4.1.4	Métronidazole	87

4.1.4.1	Effets indésirables	88
4.1.4.2	Efficacité	88
4.1.5	Fluoroquinolones	89
4.1.5.1	Résistance aux fluoroquinolones	90
4.1.5.2	Effets indésirables	90
4.1.5.3	Efficacité	91
4.1.6	Colistine-gentamicine.....	91
4.1.6.1	Colistine	92
4.1.6.2	Gentamicine	92
4.1.6.3	Efficacité de l'association colistine-gentamicine	92
4.1.7	Les tétracyclines	93
4.1.7.1	Résistances	93
4.1.7.2	Effets indésirables	93
4.1.7.3	Efficacité	93
4.1.8	Triméthoprim-sulfaméthoxazole.....	94
4.1.8.1	Effets indésirables	95
4.1.8.2	Efficacité	95
4.1.9	Antibiorésistance	96
4.2	Antibiotiques naturels.....	97
4.2.1	Phytothérapie.....	97
4.2.2	Aromathérapie	98
4.2.2.1	Propriétés antibactériennes des huiles essentielles	99
4.2.2.2	Huiles essentielles actives contre les bactéries du SIBO	100
4.2.2.3	Précautions d'emploi et toxicité des huiles essentielles.....	102
4.3	Probiotiques	103
4.3.1	Aggravation du SIBO par les probiotiques	103
4.3.2	Amélioration du SIBO par les probiotiques	104
4.4	Alimentation pendant le traitement.....	105
4.4.1	Régime pauvre en FODMAPs	105
4.4.2	Intérêt du régime sans FODMAPs dans la prise en charge du SIBO	107
4.5	Traitement complet	108
4.6	Perspectives thérapeutiques.....	109
4.6.1	Statines.....	109
4.6.2	Transplantation de microbiote fécal	110
4.6.3	Phagothérapie	110
4.7	Prévention des récives	111
4.7.1	Restaurer la motilité intestinale	111

4.7.1.1	Médicaments prokinétiques	111
4.7.1.2	Autres substances prokinétiques	113
4.7.2	Probiotiques	114
4.7.3	Alimentation	115
4.8	Traitements symptomatiques et conseils à l'officine	117
4.8.1	Douleurs abdominales	117
4.8.2	Ballonnements, flatulences, éructations.....	118
4.8.3	Diarrhée motrice	118
4.8.4	Constipation.....	119
4.8.5	Nausées.....	120
4.8.6	Reflux gastro-œsophagien.....	121
4.8.7	Conseils généraux	121
Conclusion		122
Bibliographie		123

Table des illustrations

<i>Figure 1 : Graphique des résultats de la recherche « SIBO » dans la base de données Pubmed en fonction de l'année (6)</i>	10
Figure 2 : Morphologie interne et externe de l'estomac (12)	12
Figure 3: Duodénum, jéjunum et iléon (12)	13
Figure 4 : Le gros intestin (13)	15
Figure 5 : Genres bactériens dominants en fonction de la localisation dans l'appareil digestif (18)	20
Figure 6 : Représentation schématique de la structure d'un phage de l'ordre des Caudovirales (37).	24
Figure 7 : Fermentation des glucides non digestibles par le microbiote (17).....	30
Figure 8 : Physiopathologie et symptômes du SIBO (1).....	37
Figure 9 : Réduction du sulfate en sulfure d'hydrogène (93).....	41
Figure 10 : Sous-types de SIBO/IMO et micro-organismes associés (88)	43
Figure 11 : Déroulement d'un test respiratoire pour le diagnostic du SIBO/IMO (1) .	50
Figure 12 : Différents profils de production de méthane et dihydrogène obtenus par des tests respiratoires (113)	53
Figure 13 : Profil d'un test respiratoire normal (113).....	53
Figure 14 : Histologie de la paroi intestinale (121)	60
Figure 15 : Variations du potentiel de membrane et contraction musculaire de la paroi intestinale (122).....	60
Figure 16 : Contractions segmentaires (121)	61
Figure 17 : Contractions péristaltiques (13).....	61
Figure 18 : Mécanisme d'action des IPP (137).....	68
Figure 19 : Différence entre rifamycine et rifaximine (165).....	81
Figure 20 : Néomycine (173).....	84
Figure 21: A gauche, acide clavulanique; à droite, amoxicilline (178)	85
Figure 22 : Métronidazole (183)	87
Figure 23 : Ciprofloxacine (189).....	90
Figure 24 : A gauche, gentamicine ; à droite, colistine (195,196)	91
Figure 25 : Tétracycline (202)	93
Figure 26: A gauche, triméthoprim ; à droite, sulfaméthoxazole (204).....	94
Figure 27 : Composants antibactériens les plus puissants en aromathérapie (233) 99	

Table des tableaux

Tableau I : Conditions écologiques abiotiques et quantité de micro-organismes par portion du tube digestif (16,17).....	17
Tableau II : Principaux phyla bactériens retrouvés dans la flore intestinale (17,21,27)	19
Tableau III : Conséquences de l'administration d'antibiotiques sur la composition du microbiote intestinal (18)	25
Tableau IV : croissance des bactéries en fonction des fibres consommées (52)	28
Tableau V : Précision des tests respiratoires en fonction du substrat utilisé (106)...	54
Tableau VI : Comparaison de l'efficacité de la néomycine, de la rifaximine et de l'association des deux dans l'IMO (170).....	85
Tableau VII : Comparaison de l'efficacité du métronidazole et des quinolones, seuls ou en rotation (188).....	89
Tableau VIII : Principaux composés antibactériens dans les HE et spectre d'action contre les bactéries du SIBO (232–236)	100
Tableau IX : Composés responsables de l'activité antibactérienne dans les HE de menthe poivrée, mélisse et coriandre (237)	101
Tableau X : FODMAPs (252).....	105
Tableau XI : Aliments à privilégier et aliments à éviter dans le régime pauvre en FODMAPs (1).....	106
Tableau XII : Efficacité de la prise en charge globale du SIBO et de l'IMO (257) ...	108

Liste des abréviations

AGCC : Acide Gras à Courte Chaîne
AIEC : Adherent-Invasive Escherichia Coli
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ARNr : ARN ribosomal
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique
CH₄ : méthane
CMM : Complexe Moteur Migrant
FODMAPs : Fermentable by colonic bacteria Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols
FOS : Fructo-Oligo-Saccharides
H₂ : Dihydrogène
H₂S : Sulfure d'hydrogène
HE : Huile Essentielle
IC : Intervalle de confiance
IMO : Intestinal Methanogen Overgrowth
IPP : Inhibiteurs Pompe à Proton
IRC : Insuffisance rénale chronique
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LPS : Lipopolysaccharide
MC : Maladie de Crohn
MICI : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale
NASH : Non-Alcoholic Fatty Liver Disease= Stéatose hépatique non alcoolique
OCTT : Temps de Transit Oro-caecal
OR : Odd Ratio
PLP : Protéines liant la pénicilline
RCH : Rectocolite hémorragique
RGO : Reflux gastro-œsophagien
RYGB : Bypass gastrique en Y de Roux
ScS : Sclérodermie systémique
SIBO : Small Intestinal Bacterial Overgrowth
SIFO : Small Intestinal Fungal Overgrowth
SII : Syndrome de l'Intestin Irritable
TFI : Troubles Fonctionnels Intestinaux
TMF : Transplantation de microbiote fécal

Introduction

40% de la population générale souffre de troubles fonctionnels digestifs (1). Ceux-ci sont caractérisés par des symptômes digestifs chroniques sans cause morphologique, organique, ni biologique retrouvée (2).

Parmi les troubles fonctionnels digestifs sont retrouvés les troubles fonctionnels intestinaux (TFI), dont les symptômes évoquent un dysfonctionnement de la partie basse du tube digestif (2). D'après les critères de Rome IV, référence dans ce domaine, les TFI comprennent le syndrome de l'intestin irritable (SII), la constipation fonctionnelle, la diarrhée fonctionnelle, la distension abdominale fonctionnelle et le trouble fonctionnel intestinal non spécifié (3).

Dans certains cas, les symptômes digestifs sont accompagnés d'une pullulation bactérienne anormale au niveau de l'intestin grêle, aussi connu sous l'acronyme SIBO (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth*). Des bactéries, normalement présentes dans le côlon ou en faible quantité dans l'intestin grêle, prolifèrent de manière excessive dans les différentes portions de ce dernier. Cela a pour conséquence divers symptômes intestinaux et extra-intestinaux, qui peuvent impacter sévèrement la qualité de vie (1).

Au début des années 60, une pullulation anormale de bactéries dans l'intestin grêle est mise en évidence chez des sujets atteints de stéatorrhée après avoir subi une chirurgie digestive (1). Cette pathologie est alors appelée « syndrome de l'anse borgne ». Une prolifération de bactéries anaérobies gram-négatif dans le jéjunum proximal est mise en évidence par la culture de liquide d'aspiration intestinale. Le seuil de diagnostic est alors défini à 10^5 bactéries/mL de liquide aspiré dans le jéjunum proximal. Depuis il a été abaissé à 10^3 unités formant colonie (UFC) par mL (4).

Le terme de SIBO n'apparaît dans la littérature qu'à la fin des années 70 (5). A partir de ce moment, les tests respiratoires aux hydrates de carbone se propagent et le popularisent : il n'y a jamais eu autant de diagnostics de SIBO qu'aujourd'hui grâce à la simplicité de ce test, bien que sa fiabilité reste controversée (4).

La pullulation bactérienne intestinale fait l'objet de plus en plus d'études ces dernières années : le terme de « SIBO » entré dans la barre de recherche de la base de données Pubmed permet de constater une augmentation exponentielle de la recherche sur ce sujet ces vingt dernières années, comme le montre la figure 1 (6).

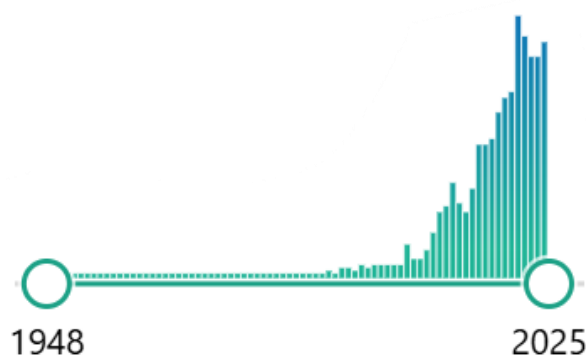


Figure 1 : Graphique des résultats de la recherche « SIBO » dans la base de données Pubmed en fonction de l'année (6)

Sur internet, le SIBO s'est aussi popularisé mais pas toujours sur la base de sources fiables et avec une tendance à surévaluer le nombre de personnes atteintes. Certains en profitent pour vendre des traitements dits « naturels » qui ne reposent sur aucune base scientifique.

Si le SIBO est de plus en plus étudié, c'est qu'il pourrait expliquer une partie des symptômes de patients atteints de TFI, et plus particulièrement dans le SII, une maladie qui associe douleurs abdominales chroniques et troubles du transit (7). Le diagnostic de SIBO chez ces patients pourrait donc être une piste pour les soulager de certains symptômes. De plus, une étude a trouvé une prévalence de 68,1% de SIBO parmi des patients présentant des TFI de cause inconnue (8).

Le SIBO est encore mal connu et l'enjeu est à la fois de le diagnostiquer chez les personnes atteintes en évitant les faux positifs, mais également de les traiter. Cela reste encore compliqué car la prise en charge repose en grande partie sur une antibiothérapie, avec le risque de résistance que cela implique (9,10). L'autre difficulté est le maintien à long terme du microbiote intestinal, car une rechute est fréquemment observée chez des patients traités au bout de quelques mois (11). Une étude a montré que le taux de rechute était de 43,7 % à 9 mois après traitement (1).

En résumé, le SIBO est un trouble encore peu connu mais responsable de nombreux troubles gastro-intestinaux qui altèrent considérablement la qualité de vie chez des patients qui ont souvent des comorbidités associées. Une meilleure connaissance des mécanismes à l'origine de son développement et des traitements appropriés pour son éradication permettrait de soulager de nombreux patients.

Ce travail expose les connaissances actuelles sur le SIBO à travers quatre grandes parties. Dans un premier temps, le microbiote et sa physiologie seront présentés, suivi des mécanismes physiopathologiques qui conduisent au SIBO et les méthodes disponibles pour le diagnostiquer. Les différentes étiologies possibles seront ensuite évoquées, avant de présenter la prise en charge pour l'éradiquer et prévenir les récurrences.

1. Appareil digestif et microbiote

1.1 Anatomie de l'appareil digestif

L'appareil digestif s'étend de la bouche à l'anus et mesure au total 7 à 8 mètres (m) de long. Il est constitué de la cavité buccale, du tube digestif et de glandes annexes. Il a pour fonction de transformer les aliments ingérés en nutriments utilisables par les cellules et d'éliminer tout ce qui n'a pas été absorbé (12).

Les glandes annexes (glandes salivaires, foie et pancréas) produisent des sucs digestifs qui sont déversés dans la lumière du tube digestif et sont essentiels à la digestion (12).

Le tube digestif comprend l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle et le gros intestin (13).

1.1.1 L'estomac

L'estomac est délimité par deux sphincters : le cardia et le pylore. Le cardia est une valve anti-reflux qui, lorsqu'elle fonctionne correctement, empêche le contenu gastrique de retourner dans l'œsophage. Au repos l'estomac est assez petit (20 centimètres (cm) de long) mais il a la capacité de se distendre lorsqu'il est rempli et peut accueillir un volume de 2 litres (14).

L'estomac est divisé en trois parties : le fundus, le corps et l'antrum comme il est indiqué sur la figure 2 (12).

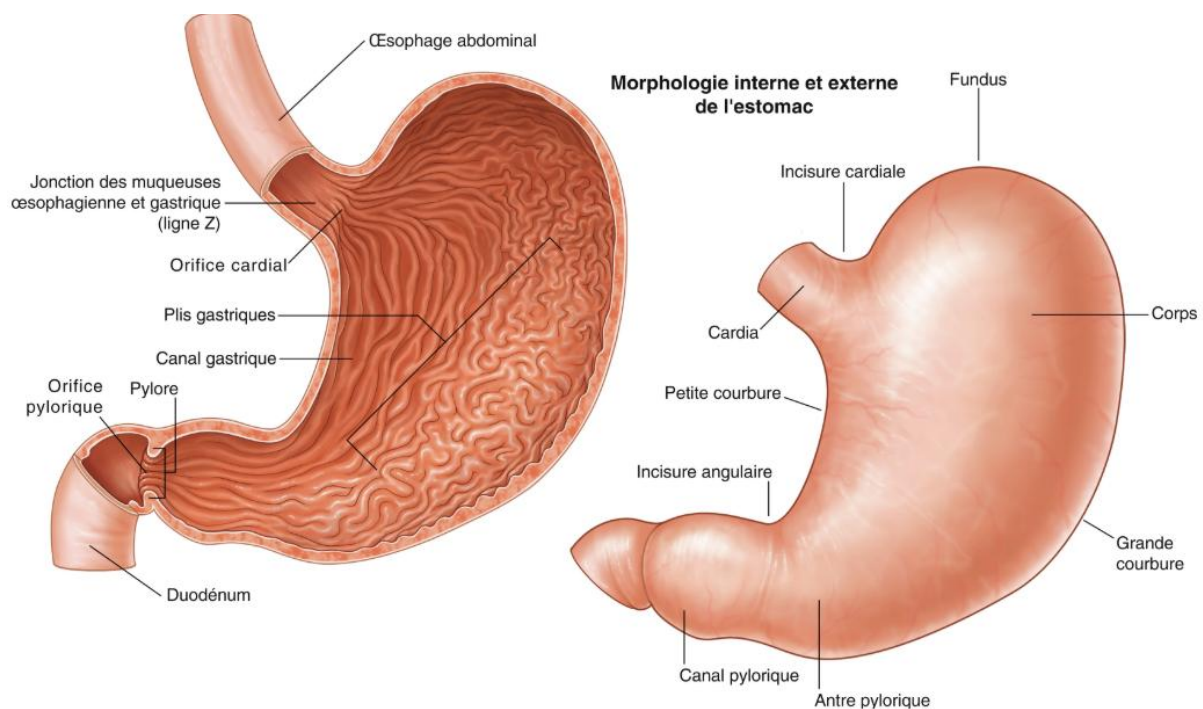


Figure 2 : Morphologie interne et externe de l'estomac (12)

L'estomac permet l'accumulation du bol alimentaire en attendant son passage dans le duodénum. Les contractions de la couche musculuse gastrique permettent de broyer les aliments ingérés et de continuer le travail commencé lors de la mastication. En parallèle, le processus de digestion entamé par les enzymes salivaires est poursuivi par le suc gastrique (12).

Ce dernier contient notamment de la lipase et de la pepsine, des enzymes qui dégradent respectivement les triglycérides et les protéines. Il contient également de l'acide chlorhydrique, responsable du pH très acide de l'estomac (pH = 1,5 à 3). Cette acidité complète l'action mécanique de dégradation par une action chimique et a un rôle de stérilisation des aliments (12,14).

L'estomac est suivi de l'intestin grêle.

1.1.2 L'intestin grêle

L'intestin grêle est la partie la plus longue du tube digestif. Il fait 3 à 5 m pour 3 à 4 cm de large et est divisé en trois portions indiquées par la figure 3 (12) : le duodénum, le jéjunum et l'iléon (12).

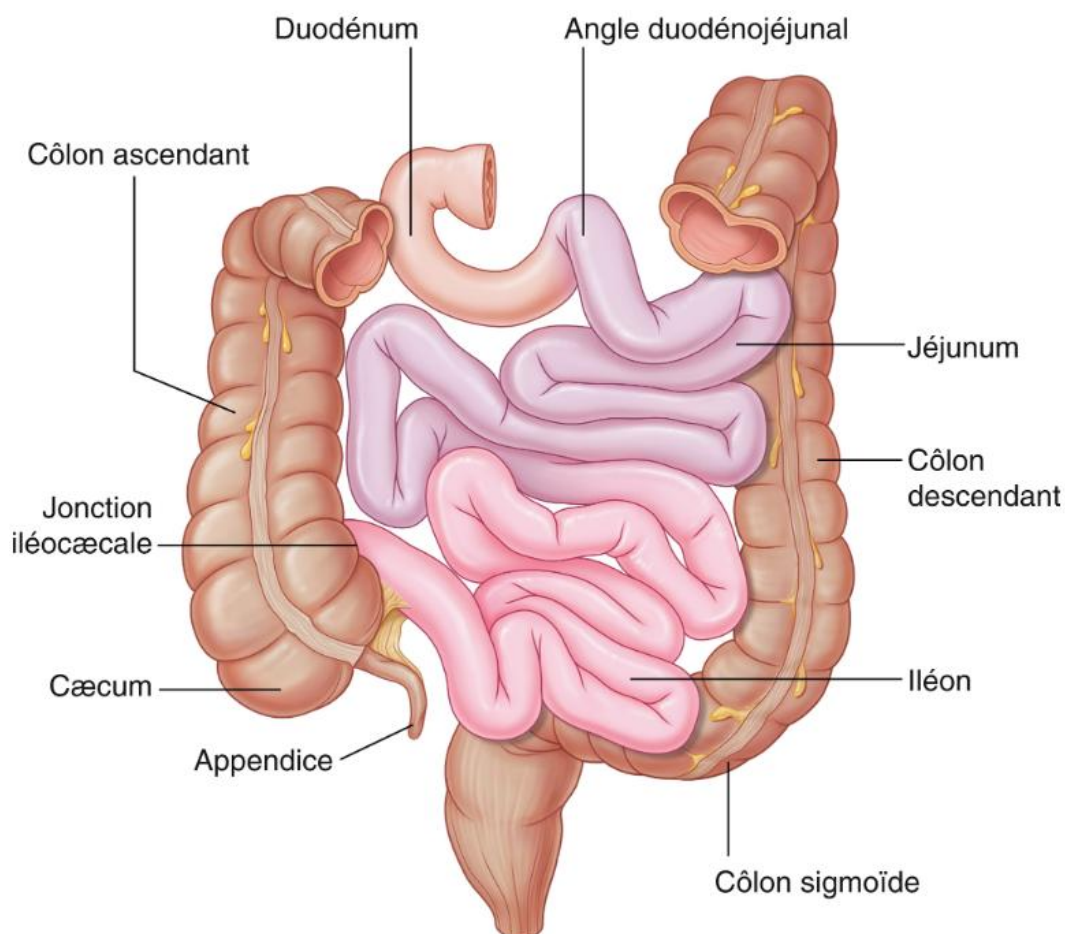


Figure 3: Duodénum, jéjunum et iléon (12)

Le duodénum est séparé de l'estomac par le pylore. C'est un segment de 25 cm dans lequel le chyme est mélangé avec la bile, sécrétée par le foie, et le suc pancréatique, sécrété par le pancréas. Son pH légèrement alcalin contraste avec l'acidité de l'estomac (15).

Le jéjunum est un tube de 1,5 m de long, tandis que l'iléon mesure un mètre de plus. La limite entre le duodénum et le jéjunum est marquée par l'angle duodéno-jéjunal (12). En revanche il n'y a pas de séparation claire entre le jéjunum et l'iléon. Les modifications anatomiques (notamment la diminution de l'épaisseur de la paroi de la muqueuse) et histologiques se font progressivement le long de l'intestin (15).

Jéjunum et iléon sont responsables d'une grande partie de l'absorption de l'eau, des électrolytes, des sucres, des lipides et des protéines (13). C'est dans le jéjunum que tous les nutriments sont absorbés, alors que les vitamines et les sels biliaires sont absorbés dans l'iléon (12).

Tout ce qui n'a pas été absorbé entre ensuite dans le gros intestin.

1.1.3 Le gros intestin

Long de 1 à 1,5 m pour un diamètre de 6 à 6,5 cm, le gros intestin abrite les dernières étapes de la digestion. Il est séparé de l'iléon par la valvule iléo-caecale. Il est divisé en 4 parties comme le montre la figure 4 (13) :

- Côlon ascendant
- Côlon transverse
- Côlon descendant
- Côlon sigmoïde

Le côlon sigmoïde est suivi du rectum (13).

Le gros intestin stocke les résidus d'aliments non absorbés et les achemine vers le rectum. Les mouvements y sont beaucoup plus lents que dans l'intestin grêle (15).

Le côlon est essentiel pour le contrôle du volume de l'eau et des électrolytes : il absorbe 400 à 1000 millilitres de liquide par jour et si il ne remplit pas son rôle une diarrhée se produit, avec un risque de déshydratation (14).

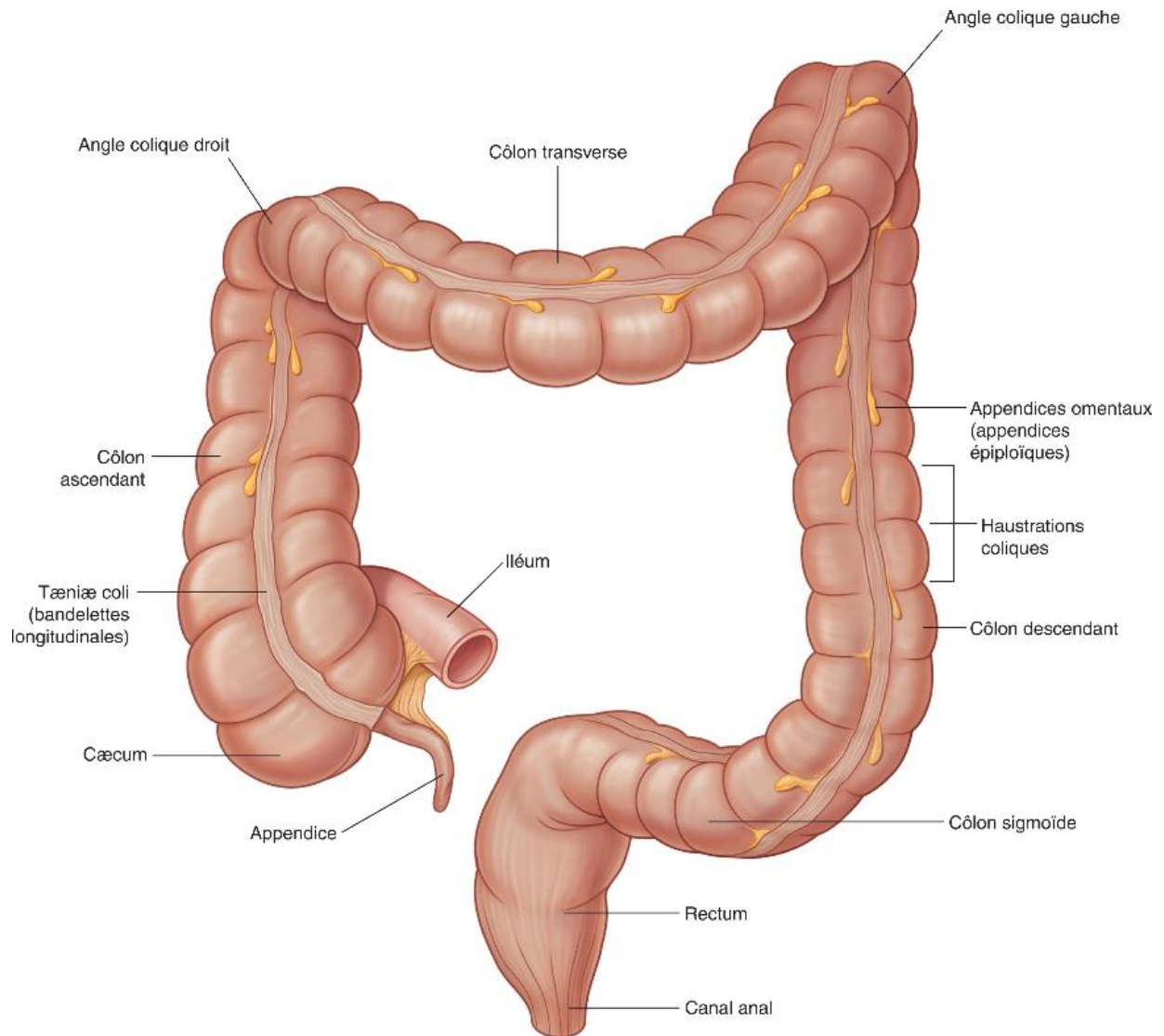


Figure 4 : Le gros intestin (13)

Le gros intestin abrite la quasi-totalité de la flore microbienne du tube digestif. Celle-ci a un rôle primordial dans la digestion, l'immunité et pour la santé du corps tout entier (16).

1.2 Le microbiote intestinal

Le tube digestif contient une flore microbienne complexe. Celle-ci est très largement constituée de bactéries, mais compte aussi d'autres micro-organismes tels que des archées, des champignons/levures, des virus et des parasites. Le microbiote représente en tout 2kg du poids corporel (14). Le tube digestif abrite plus de micro-organismes qu'il n'y a de cellules dans le corps entier (17).

3 millions de gènes différents ont été retrouvés au sein du microbiote intestinal. A titre de comparaison, il y en a 23 000 dans le génome humain (18).

La flore intestinale est découverte en 1681 par Antonie van Leeuwenhoek, un savant néerlandais qui a contribué à améliorer le système du microscope. Passionné d'observation microscopique, il observe dans ses propres selles des « animalcules vivants ». Il faut ensuite attendre le milieu du XIXe siècle pour que les recherches sur ces « animalcules » reprennent et pour que l'idée d'une flore commensale s'impose peu à peu (19).

Les moyens techniques pour l'étudier étant limités, il faut attendre les années 1980 et l'apparition de nouvelles technologies pour qu'il y ait une réelle avancée dans la connaissance du microbiote intestinal (20).

1.2.1 Etude du microbiote intestinal

Il est difficile d'étudier le microbiote intestinal car 90% des micro-organismes qui en font partie ne sont pas cultivables (21). Ils ont en effet besoin de conditions très spécifiques qu'il est difficile de reproduire en milieu de culture, et le développement de micro-organismes peu nombreux et à croissance lente peut être inhibé par d'autres micro-organismes abondants et de croissance rapide (20).

La technique la plus utilisée est donc celle du séquençage du gène qui code pour l'ARN ribosomal (ARNr) 16S, une sous-unité des ribosomes impliquée dans la synthèse des protéines (22). Ce gène présente des régions constantes et d'autres variables entre les espèces mais très conservées au sein d'une même espèce. Cela permet l'utilisation d'amorces PCR universelles qui se fixent sur les régions constantes. Des amplicons qui couvrent les régions hypervariables sont ainsi produits (20).

Ces amplicons sont séquencés et les résultats obtenus sont comparés avec des bases de données de référence. Cela permet d'identifier les différentes espèces de micro-organismes qui composent le microbiote à partir d'un échantillon (20).

En tout, environ un millier d'espèces différentes ont été retrouvées. La grande majorité sont des bactéries (16).

Cette étude des espèces présentes est complétée par des analyses métabolomiques (métabolites produits) et lipidomiques (composition lipidique) afin d'identifier les substances produites par la flore intestinale (16).

L'analyse du microbiote se fait le plus fréquemment sur un échantillon fécal du fait de sa facilité de collecte. Cependant ce type d'échantillon ne permet d'étudier que les bactéries présentes dans la lumière du tube digestif, au détriment du microbiote muqueux. Ce dernier forme un biofilm à la surface de l'épithélium intestinal et présente des fonctions différentes (fonctions métaboliques et immunitaires notamment) (21).

La concentration du microbiote augmente progressivement tout le long du tube digestif pour atteindre son maximum dans le côlon (23).

1.2.2 Composition quantitative

L'estomac contient assez peu de bactéries à cause de son acidité. La densité du microbiote est déjà plus élevée dans le jéjunum et encore plus dans l'iléon mais elle reste beaucoup moins importante que dans le côlon, comme cela est détaillé dans le tableau I (16,17).

Tableau I : Conditions écologiques abiotiques et quantité de micro-organismes par portion du tube digestif (16,17)

Portion du tube digestif	Conditions écologiques abiotiques	Quantité de micro-organismes
Estomac	- pH très faible (1 à 3) - Présence d'oxygène - Flore ingérée en transit	10 à 10 ² UFC/g
Jéjunum	- Le pH augmente et l'oxygène se raréfie - Présence d'acides biliaires - Transit rapide - Flore ingérée en transit	10 ² à 10 ³ UFC/g
Iléon	- Transit plus lent que dans le jéjunum - pH légèrement alcalin	10 ⁴ à 10 ⁶ UFC/g
Côlon	- Transit très lent - Conditions anaérobiques - Diminution des substrats exogènes	10 ⁸ à 10 ¹² UFC/g

Le pH acide de l'estomac inhibe la croissance de nombreuses bactéries. Cela limite la présence de bactéries bénéfiques mais permet de tuer la majorité des micro-organismes pathogènes ingérés *via* l'alimentation (24).

Il est difficile aussi pour les bactéries de se développer dans l'intestin grêle à cause des temps de transit relativement courts (entre 3 et 5h). La bile, présente en concentration élevée dans cette partie du tube digestif, est également un frein à la croissance de nombreuses espèces.

Le gros intestin, en revanche, présente des conditions idéales pour le développement des bactéries : son pH est neutre à légèrement acide, son débit est lent et il y a de nombreux résidus alimentaires métabolisables par les bactéries disponibles. Il accueille cependant exclusivement des bactéries anaérobies à cause de l'absence d'oxygène (18).

Le mucus présent dans le côlon est beaucoup plus stratifié que dans l'intestin grêle (24) :

- **La couche de mucus interne** exclut les bactéries et est le siège des effecteurs immunitaires qui sont tournés contre le microbiote
- **La couche de mucus externe** est propice à la colonisation microbienne. C'est donc également un facteur qui explique la forte concentration de bactéries dans le côlon contrairement à celle de l'intestin grêle.

Le long du tractus gastro-intestinal, le microbiote évolue également en termes d'espèces de bactéries et autres micro-organismes.

1.2.3 Composition qualitative

La composition du microbiote intestinal est propre à chacun. 15 à 20 espèces de bactéries sont retrouvées chez tous les êtres humains mais le reste des 160 espèces que contient la flore de chaque individu est une combinaison unique (16).

Le microbiote commence à se constituer lors de la naissance. Le mode d'accouchement (voie basse ou césarienne) et d'allaitement (au sein ou au lait maternisé) sont déjà des déterminants importants pour sa composition : un enfant né par voie basse a un tube digestif colonisé par des bactéries différentes que s'il était né par césarienne. Le microbiote est ensuite enrichi lors de la diversification alimentaire (17).

Les premières bactéries qui composent la flore intestinale du nouveau-né sont des bactéries aérobies, telles que des entérocoques ou des staphylocoques. Lorsque l'oxygène a été consommé, les bactéries anaérobies se multiplient. Les genres *Bifidobacterium*, *Bacteroides* ou encore *Clostridium* en sont quelques exemples (16).

La composition du microbiote diffère d'un individu à l'autre en fonction de sa génétique, son régime alimentaire, ses traitements médicaux, son niveau d'hygiène et son environnement (16).

99% des gènes séquencés à partir d'échantillons de matières fécales sont bactériens (25). Outre les bactéries, il est retrouvé dans la flore intestinale des champignons, des archées et des bactériophages (14). Les archées arrivent en deuxième position après les bactéries. Les champignons et les virus représentent à eux deux 0,1% du microbiote retrouvé dans les selles (25). Les bactéries et les archées sont des procaryotes. Ils n'ont pas de noyau ni d'organites contrairement aux champignons qui sont des eucaryotes (26).

1.2.3.1 Bactéries présentes dans le microbiote intestinal

La large majorité des bactéries de la flore intestinale sont classées dans 6 phyla qui contiennent chacun plusieurs genres. Des bactéries d'autres phyla sont présentes également mais en très faible quantité. Les *Bacillota* et les *Bacteroidota* sont les deux phyla dominants comme le montre le tableau II (17,21,27). A eux deux ils représentent 90% du microbiote (25).

Tableau II : Principaux phyla bactériens retrouvés dans la flore intestinale (17,21,27)

Phyla	Représentation dans le microbiote	Principaux genres
<i>Bacillota</i> (anciennement <i>Firmicutes</i>)	60-75%	- <i>Clostridioides</i> - <i>Lactobacillus</i> - <i>Ruminococcus</i> - <i>Streptococcus</i> - <i>Enterococcus</i> - <i>Veillonella</i> - <i>Lachnospiraceae</i> - <i>Bacillus</i> - <i>Faecalibacterium</i>
<i>Bacteroidota</i> (anciennement <i>Bacteroidetes</i>)	30-40%	- <i>Bacteroides</i> - <i>Prevotella</i>
<i>Pseudomonadota</i> (anciennement <i>Proteobacteria</i>)	<10%	- <i>Escherichia</i> - <i>Helicobacter</i> - <i>Enterobacter</i> - <i>Pseudomonas</i> - <i>Desulfovibrio</i>
<i>Actinomycetota</i> (anciennement <i>Actinobacteria</i>)		- <i>Bifidobacterium</i>
<i>Verrucomicrobiota</i>		- <i>Akkermansia</i>
<i>Fusobacteriota</i>		- <i>Fusobacterium</i> - <i>Leptotrichia</i>

Au sein des *Bacillota*, les *Clostridioides* représentent 95% des embranchements (18).

Les espèces de bactéries retrouvées dans la flore évoluent le long du tractus gastro-intestinal en fonction des conditions écologiques abiotiques, et notamment en fonction du pH et du taux d'oxygène.

Concernant la flore gastrique, sa composition dépend de la présence ou non de l'espèce *Helicobacter pylori*. Des études ont démontré que la présence de cette bactérie (qui est par ailleurs une cause possible d'ulcère gastrique) diminue très fortement la diversité des autres espèces de bactéries et représente 72 à 97% des séquences totales retrouvées. De plus, la présence d'*H. pylori* tout comme la prise d'inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) augmentent le pH intestinal et permettent à des bactéries non présentes physiologiquement de s'y implanter (28).

Dans l'intestin grêle, le pH augmente progressivement alors que l'oxygène diminue. Cela permet la croissance de genres tels que les *Enterobacter* (29).

C'est dans le gros intestin que la diversité des espèces est la plus élevée (17). Certaines bactéries telles que les *Ruminococcus*, les *Akkermansia* sont anaérobies strictes et métabolisent les mucines de la couche muqueuse. Elles ne peuvent donc être retrouvées qu'à cet endroit (30,31).

La figure 5 (18) montre les principaux genres bactériens retrouvés dans les différentes parties du tube digestif.

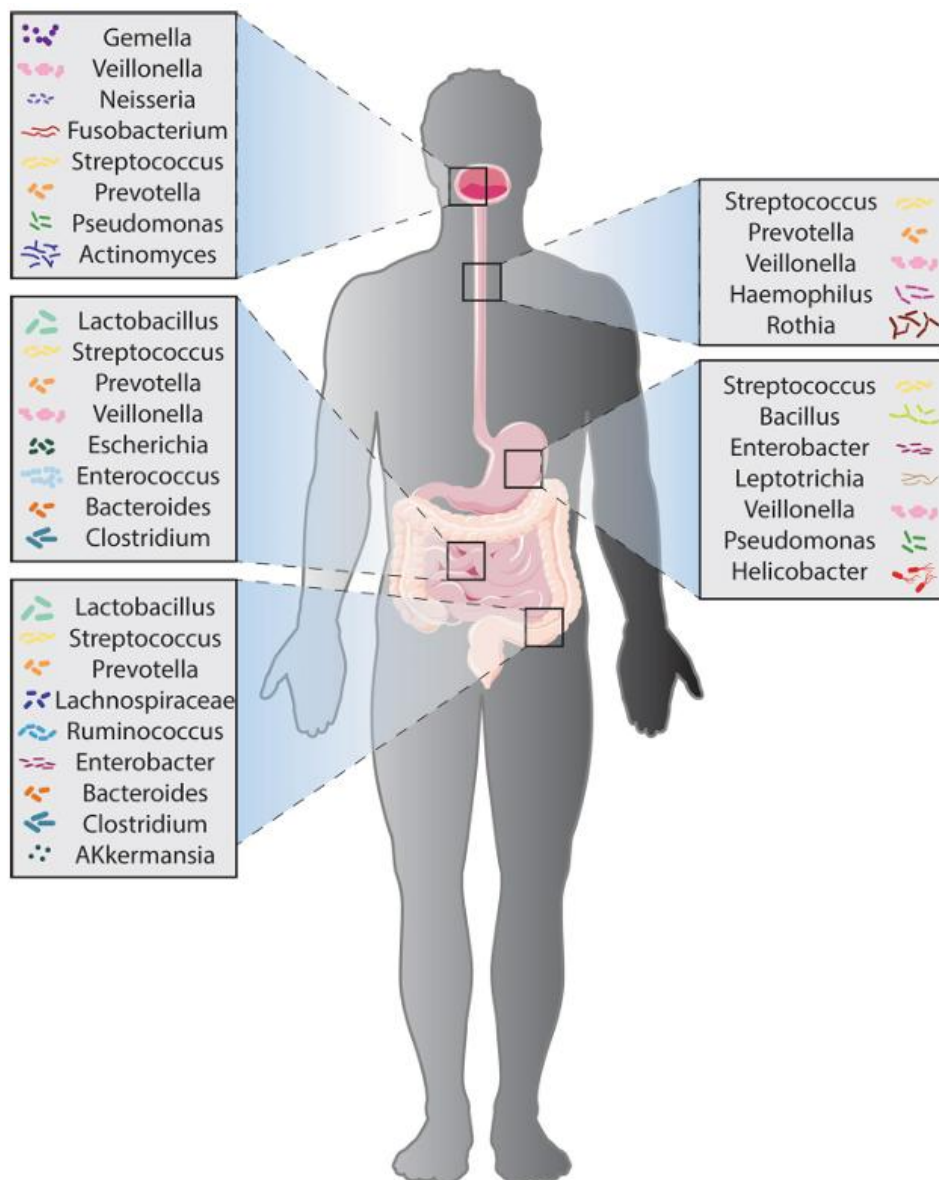


Figure 5 : Genres bactériens dominants en fonction de la localisation dans l'appareil digestif (18)

L'évolution des espèces de bactéries en fonction de la partie du tube digestif concernée est progressive. Les espèces retrouvées dans le duodénum sont similaires à celles de l'estomac, tandis que dans l'intestin grêle la diversité augmente au fur et à mesure que l'on se rapproche du côlon. La flore retrouvée dans l'iléon terminal est similaire à celle du côlon ascendant. Le microbiote est également un peu différent entre le côlon ascendant et le côlon descendant (24).

Il y a par ailleurs une organisation des bactéries sur un axe transversal : celles qui métabolisent l'amidon et les nutriments provenant de l'alimentation se trouvent dans la lumière du côlon, alors que celles qui utilisent les glycoprotéines mucines résident plutôt dans la couche de mucus externe (24).

Bien que beaucoup de bactéries varient selon les individus, une vingtaine sont retrouvées universellement et constituent un noyau microbien stable : les genres *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Alistipes*, *Clostridioides*, *Roseburia* et *Blautia* sont présents chez la plupart des individus (17,24).

Parmi eux, les 3 espèces les plus fréquemment retrouvées sont *Faecalibacterium prausnitzii*, *Oscillospira guilliermondii* (groupe clostridien (32)) et *Ruminococcus obeum* (24).

Différentes espèces de bactéries sont dominantes en fonction des individus : ce sont les entérotypes.

1.2.3.2 Notion d'entérotype

Un entérotype est un groupe de bactéries spécifique qui caractérise la flore intestinale d'un individu. Les entérotypes restent stables tout au long de la vie et ont la capacité d'être restaurés si ils ont été modifiés. Il semble que les entérotypes sont définis en fonction du régime alimentaire des individus (18).

Trois entérotypes principaux se distinguent, avec un genre de bactérie dominant pour chacun :

- ***Bactéroïdes*** pour l'entérotype I
- ***Prevotella*** pour l'entérotype II
- ***Ruminococcus*** pour l'entérotype III

Les autres genres, non dominants, diffèrent en fonction de l'entérotype.

Les bactéries d'un entérotype sont associées de manière harmonieuse et fonctionnelle. Chaque entérotype a une manière différente de produire de l'énergie à partir des substrats fermentescibles disponibles (18) :

- Entérotype I : utilisation des **glucides** via les voies de glycolyse et de pentose phosphate
- Entérotype II et III : dégradation des **glycoprotéines mucines** présentes dans la couche muqueuse intestinale

La connaissance de ces entérotypes et de leurs fonctions pourrait permettre de mieux cerner l'impact du microbiote sur la santé (18).

Les bactéries n'interagissent pas seulement entre elles : elles sont également en relation avec les archées présentes au sein de la flore intestinale.

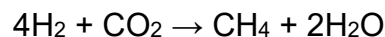
1.2.3.3 Archées présentes dans le microbiote intestinal

Les archées sont très différentes des bactéries et constituent un règne à part. La principale différence réside dans la composition de la paroi lipidique : celle des bactéries contient des peptidoglycanes contrairement à celle des archées. Par ailleurs, les archées sont plus proches des eucaryotes en ce qui concerne la transcription et la traduction de matériel génétique. Elles sont également capables de survivre dans des conditions de température, de pH et de salinité extrêmes (26).

L'espèce la plus importante qui a été mise en évidence au sein de la flore intestinale est méthanogène : il s'agit de *Methanobrevibacter smithii* (21). Cette espèce est la principale qui produit du méthane au sein du microbiote. Elle semble être présente chez la plupart des individus : *M. smithii* a été retrouvée dans les matières fécales de 95,7% des 700 sujets en bonne santé testés lors d'une étude (26).

Les données sur *M. smithii* proviennent principalement de l'étude des matières fécales. Il est donc difficile de la localiser précisément dans l'intestin mais des conditions favorables à sa croissance sont retrouvées dans le jéjunum : un pH proche du neutre et des conditions anaérobies. Le côlon est également propice à sa colonisation avec son épaisse couche de mucus. Entre les deux, l'iléon présente un pH un peu plus faible donc de moins bonnes conditions de développement pour cette espèce (29).

M. smithii a la capacité de transformer le dihydrogène (H₂) et le dioxyde de carbone (CO₂) en méthane (CH₄) et en eau (H₂O) selon la formule chimique suivante :



L'hydrogène provient de la fermentation des bactéries. Sa transformation en méthane sous forme gazeuse qui est ensuite expulsé, permet aux bactéries de continuer à se développer : une trop forte concentration d'hydrogène inhibe leur croissance. C'est notamment le cas de la bactérie *Bacteroides thetaiotaomicron* qui est l'une des bactéries les plus importantes en terme de fermentation dans l'intestin (29,34).

Le microbiote intestinal contient aussi des micro-organismes eucaryotes appartenant au règne fongique.

1.2.3.4 Espèces fongiques présentes dans le microbiote intestinal

Le mycobiote intestinal est encore peu connu et peu étudié car il représente un faible pourcentage du microbiote. Le core mycobiote digestif, c'est-à-dire l'ensemble de taxa fongiques retrouvés chez plus de 50% des individus, varie en fonction des niches digestives comme pour les bactéries. Ce sont principalement des levures, qui sont des champignons unicellulaires (35).

Plusieurs genres ont été identifiés :

- *Saccharomyces*
- *Candida*
- *Pichia*
- *Malassezia*

Une étude française a également retrouvé les espèces *Geotrichum candidum* et *Penicillium roqueforti* chez la majorité des personnes testées, mais il semble que celles-ci soient plutôt associées à la consommation de fromage qu'au core mycobiome général (35).

Contrairement à la flore bactérienne, le mycobiome n'est pas stable chez un individu. Il change régulièrement tout au long de la vie en fonction du niveau de stress, du régime alimentaire, du mode de vie et de l'environnement (35).

Les bactéries, archées et champignons peuvent être infectés par des virus spécifiques.

1.2.3.5 Virus présents dans le microbiote intestinal

Le virome (ensemble des virus présents dans le corps humain) ne peut être étudié par séquençage de l'ARN16S car il n'y en a pas dans les virus. C'est donc la technique du séquençage haut débit qui est utilisée. 99% des séquences retrouvées ne peuvent être classées car elles divergent trop avec les séquences des virus connus. Il y a donc beaucoup de progrès à faire sur la « matière noire » du virome (22).

Les virus infectent les cellules dans l'objectif de se multiplier. Ils se disséminent ensuite sous forme de particules virales à la recherche d'autres cellules car ils ne sont pas capables de se multiplier par eux-mêmes. Dans l'organisme, si certains sont responsables d'infections latentes ou chroniques, beaucoup sont commensaux et sont essentiels à l'homéostasie (22).

La classification des virus se fait en fonction de leurs hôtes : eucaryotes ou procaryotes. Ceux qui infectent les eucaryotes sont les moins nombreux. Ils s'attaquent aux cellules fongiques et aux cellules du corps humain. En revanche, les virus qui infectent les procaryotes sont très nombreux et constituent le phageome : les phages ont pour cibles les bactéries et les archées (22).

Les phages régulent la population microbienne et constituent même dans certains cas une alternative thérapeutique aux antibiotiques. Mais ils peuvent également transmettre aux bactéries des gènes de résistance au système immunitaire (22).

L'attribution d'hôtes aux différents phages a révélé que la diversité virale est la plus élevée chez les *Bacillota* et qu'environ 36 % des groupes viraux ne sont pas limités à une seule espèce. La conséquence de cela est la création de flux génétiques par transfert horizontal de gènes d'une espèce vers une autre espèce (36).

Une étude en 2021 a recensé 142 809 génomes de phages retrouvés dans l'intestin, ce qui montre leur diversité. Parmi eux, 80% n'ont pas pu être classés dans une

famille, mais pour le reste ce sont principalement les familles des *Myoviridae*, *Siphoviridae* et *Podoviridae* qui sont retrouvées.

Ces trois familles font partie de l'ordre des Caudovirales, qui sont reconnaissables par leur capsid icosaédrique et leur queue (tail) (36) comme l'illustre la figure 6 (37).

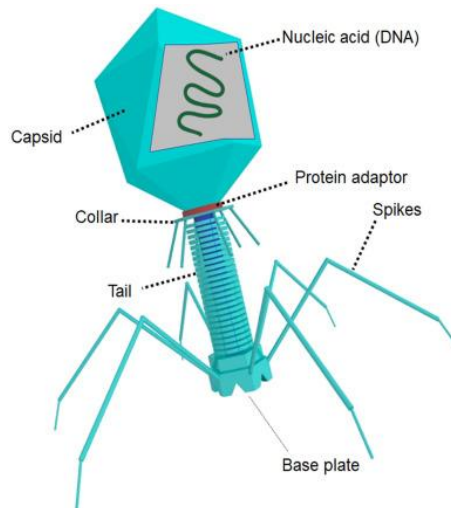


Figure 6 : Représentation schématique de la structure d'un phage de l'ordre des Caudovirales (37).

L'ensemble de cet écosystème repose sur un équilibre qui peut temporairement être perturbé.

1.2.4 Perturbations du microbiote

Le microbiote est relativement stable à partir de 3 ans et a la capacité de revenir à l'équilibre initial lorsqu'il est perturbé. C'est ce qui s'appelle la résilience (17).

Il y a trois cas de figure possibles de déséquilibre du microbiote (dysbiose) :

- Une diminution des micro-organismes bénéfiques à l'organisme
- Une augmentation du nombre de micro-organismes pathogènes
- Une diminution de la diversité des espèces vivant dans le tube digestif

L'apparition d'une dysbiose dépend des micro-organismes concernés : les variations qui touchent les embranchements des *Bacillota* et des *Bacteroidota* ont généralement moins de conséquences pathologiques qu'une augmentation du nombre d'*Enterobacteriaceae* (dont font partie les *Escherichia*) (38).

De nombreux facteurs peuvent modifier temporairement la composition du microbiote. Parmi eux, le plus important est la prise d'antibiotiques.

1.2.4.1 Impact des antibiotiques

Les traitements antibiotiques ont un impact très fort sur la composition du microbiote. En plus d'agir sur les bactéries pathogènes, ils perturbent l'équilibre des bonnes bactéries (39). Le microbiote met plusieurs semaines pour revenir à l'état initial. Malgré sa capacité de résilience, il peut garder en mémoire les perturbations dues à l'antibiothérapie. Ainsi, des antibiothérapies fréquentes peuvent entraîner à terme des modifications délétères définitives dans la composition de la flore (16,18).

Les conséquences d'une antibiothérapie sur le microbiote dépendent de son spectre d'action (un spectre large entraîne plus de perturbations), de sa dose, de la durée du traitement et surtout de sa classe, qui détermine son mode d'action. En effet, les bactéries ne sont pas toutes sensibles au même mode d'action (18).

Enfin, la forme galénique a un impact majeur sur l'exposition de la flore à l'antibiothérapie : par voie orale, cela dépend de la quantité qui a été absorbée dans le jéjunum. Le reste atteint le gros intestin et perturbe le microbiote. Par voie parentérale l'antibiotique ne passe pas directement dans la lumière du tube digestif, l'exposition de la flore dépend donc de son degré d'excrétion biliaire (la bile passe en partie dans le tube digestif pour être éliminée dans les selles) (40)

Ces perturbations de la flore non pathogène se font au profit des bactéries opportunistes (39). L'exemple le plus connu est celui de l'infection par *Clostridioides difficile* suite à une antibiothérapie. Les antibiotiques impliqués sont très nombreux, particulièrement ceux actifs sur les anaérobies (amoxicilline ou ampicilline, clindamycine, céphalosporine ou encore fluoroquinolones). L'administration de ces antibiotiques chez un porteur sain de la bactérie entraîne une inhibition de la fonction de défense du microbiote qui favorise sa croissance. Les conséquences sont plus ou moins graves, allant d'une diarrhée légère à un mégacôlon potentiellement mortel (41–43).

Le tableau III (18) montre les changements induits par quelques antibiotiques couramment utilisés sur le microbiote intestinal. Dans tous les cas, une diminution de la diversité des espèces est constatée.

Tableau III : Conséquences de l'administration d'antibiotiques sur la composition du microbiote intestinal (18)

	Gut Microbiota Abundance				Bacteria Diversity	
	Actinobacteria	Bacteroidetes	Firmicutes	Proteobacteria		
Antibiotic treatments	Macrolide	Actinobacteria *↓	Bacteroides↑	Firmicutes *↓	Proteobacteria *↑	↓
	Clarithromycin	Actinobacteria *↓	Bacteroides↑	Firmicutes *↓	Proteobacteria *↑	↓
	Vancomycin			Lactobacillus↓ Clostridium↓		↓
	Ciprofloxacin	Bifidobacterium↓	Alistipes↓ Bacteroides↑	Faecalibacterium↓ Oscillospira↓ Ruminococcus↓ Dialister↓		↓
	Clindamycin	Bifidobacteriaceae↓ Lactobacillus↓				↓

Il a également été démontré dans une étude que l'amoxicilline, un antibiotique très couramment prescrit, diminue les *Lactobacillus* et les *Bifidobacterium* et augmente les Entérobactéries (*Klebsiella* et *Escherichia*) chez les enfants (44).

Concernant les archées, l'espèce *M. smithii* est résistante à la plupart des antibiotiques, en particulier ceux qui ont pour cible le peptidoglycane puisque les archées n'en n'ont pas dans leur paroi (45).

Dans la lignée des antibiotiques, les antifongiques et les antiviraux ont des conséquences sur le microbiote (46).

Les antibiotiques ne sont pas les seuls médicaments à avoir des conséquences sur le microbiote intestinal.

1.2.4.2 Perturbations liées aux autres médicaments

Les IPP modifient le pH gastrique et donc les bactéries qui résident dans l'estomac. Ils partagent avec certains antibiotiques le risque de colonisation par *C. difficile* (46).

La metformine, un antidiabétique de la famille des biguanides, modifie la circulation des acides biliaires entre le foie et l'intestin. Les acides biliaires jouent un rôle dans la composition du microbiote. Une augmentation du nombre d'*Escherichia coli* ainsi qu'une diminution de certains *Clostridiaceae* a été constatée chez les patients sous metformine. Cela pourrait être à l'origine des diarrhées et douleurs abdominales qui sont rencontrées chez 30% des patients (46).

D'autres médicaments couramment prescrits tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les statines, les antipsychotiques atypiques, les inhibiteurs calciques, les hormones thyroïdiennes ou encore les opioïdes déséquilibrent le microbiote sans que le mécanisme à l'origine de cet effet soit encore bien connu (46).

De nombreux autres facteurs peuvent être à l'origine d'une dysbiose.

1.2.4.3 Autres facteurs de perturbation du microbiote

Les hormones sexuelles (œstrogènes et testostérone) sont impliquées dans la composition du microbiote. Un taux élevé d'œstrogènes chez une femme en bonne santé favorise l'abondance des *Bacteroidota* et la diversité des espèces de la flore. En revanche, une augmentation de la testostérone est corrélée à une augmentation du nombre de *Shigella* et *Escherichia spp.* Les femmes qui ont un déséquilibre du taux de testostérone par rapport aux œstrogènes (dans le syndrome des ovaires polykystiques par exemple) présentent un profil de microbiote différent des femmes en bonne santé (47).

Concernant les hommes, un taux plus élevé de testostérone est associé à une augmentation de l'abondance des *Ruminococcus* et *Acinetobacter* et favorise la diversité bactérienne (47).

Certaines maladies modifient transitoirement la composition du microbiote. C'est notamment le cas de la grippe. Celle-ci altère la composition quantitative et qualitative du microbiote du gros intestin, ainsi que sa capacité de métabolisme (48). La gastro-entérite aiguë est également un facteur de déséquilibre de la flore, qui peut même favoriser le développement de maladies inflammatoires intestinales (49).

La composition du microbiote est également modifiée dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) telles que la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique avec une diminution de la diversité des *Bacillota* au profit des *Bacteroidota* et des *Pseudomonadota* (50).

La consommation excessive de tabac, alcool ou drogue est également corrélée à des changements dans la composition de la flore intestinale.

Un changement soudain de régime alimentaire est également très impactant pour le microbiote.

1.2.5 Influence de l'alimentation sur le microbiote intestinal

L'alimentation a un impact déterminant dans la composition du microbiote. Un changement radical de régime entraîne un changement des micro-organismes abrités par le tube digestif (51).

Les bactéries utilisent comme principal substrat la cellulose, qui arrive intact dans le gros intestin. L'organisme humain n'est en effet pas capable de la dégrader. Les lipides sont l'autre source d'énergie majeure de la flore microbienne (15).

Une alimentation riche en fibres est un facteur de croissance et de diversité du microbiote. Ainsi, un régime pauvre en fibres, en gluten ou en FODMAPs (*Fermentable by colonic bacteria Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols*) diminue fortement la quantité d'espèces bénéfiques telles que *Bifidobacteria*, *Bacteroides* et *Prevotella*. Cela n'est pas bon pour l'organisme car un déficit de ces bactéries, ou plus largement une faible diversité des espèces, favorise l'apparition de nombreux troubles intestinaux et extra-intestinaux (51).

Par ailleurs, un régime trop pauvre en fibres pousse les bactéries à utiliser comme substrat les glycanes de la couche de mucus du côlon. Ce mode de production d'énergie est physiologique mais si il est trop important, l'intégrité de la couche de mucus est altérée et l'organisme devient plus sensible aux agents pathogènes (51).

Une alimentation riche en fibres fermentescibles est également bénéfique à *M. smithii* car la fermentation effectuée par les bactéries produit du dihydrogène et du dioxyde de carbone, sources d'énergie pour cette espèce (45).

Les fibres insolubles facilitent le transit intestinal en retenant l'eau dans les selles, ce qui augmente leur volume. Cela influe sur la composition de la flore.

Les effets de l'apport en fibres sur la diversité des espèces sont encore plus marqués lorsque les espèces végétales consommées sont diversifiées. Les sources de fibres provenant de différentes sources alimentaires entraînent la croissance de bactéries différentes comme le montre le tableau IV (52).

Tableau IV : croissance des bactéries en fonction des fibres consommées (52)

Type/source de fibre	Bactéries dont la croissance est favorisée
Inuline et Fructo-Oligosaccharides (FOS)	<i>Bifidobacteria</i> <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
Fibres de haricots	<i>Actinobacteria</i>
Fruits et légumes	<i>Clostridia</i>
Amidon	<i>Ruminococcus bromii</i>
Blé complet	<i>Lactobacilli</i> et <i>Enterococci</i>
Seigle	<i>Bacteroidetes</i>
Avoine	<i>Lactobacilli</i> et <i>Bifidobacteria</i>

Les aliments fermentés, comme la choucroute et le yaourt, contiennent des micro-organismes vivants qui contribuent à la diversité de la flore (53).

Concernant les protéines, si elles ne sont pas le substrat majoritaire, elles sont essentielles pour l'apport en azote. Certaines espèces utilisent même les acides aminés comme première source d'énergie. Elles sont donc favorisées en cas de régime riche en protéines, chez les sportifs par exemple. C'est le cas du genre *Veillonella* (21,51).

Un régime riche en lipides tend à diminuer la diversité et à augmenter le taux de lipopolysaccharides (LPS) dans le sang. Ces LPS sont contenus dans la paroi des bactéries à coloration Gram négatif et sont physiologiquement libérés lors de la lyse de ces bactéries. Une trop forte concentration de LPS dans le sang pourrait jouer un rôle dans les désordres métaboliques développés dans l'obésité (54).

Les polyphénols sont des microconstituants retrouvés dans certains végétaux et bénéfiques pour la santé. Ils sont présents notamment dans les céréales complètes, le thé, le cacao, le vin rouge, les fruits et légumes ou encore l'huile d'olive. Les polyphénols augmentent les *Faecalibacterium prausnitzii*, les *Roseburia*, les *Bifidobacterium*, les *Lactobacillus*, qui contribuent à la barrière intestinale. *F. prausnitzii* joue quant à lui un rôle anti-inflammatoire. Ils sont également anti-bactériens contre des bactéries opportunistes telles que *Enterococcus faecalis*, *Salmonella enterica* et *Escherichia coli* (52).

A contrario, trop de sel ou d'additifs dans l'alimentation altère la qualité du microbiote.

Concernant les divers régimes alimentaires, les personnes végétariennes ont une plus grande diversité dans leur microbiote que les personnes avec un régime omnivore car ils consomment une plus grande diversité de produits végétaux.

Les espèces de bactéries changent suivant les régimes alimentaires dans les différentes régions du monde : une étude a par exemple montré que *Bacteroidota* prédomine chez les enfants africains contre *Bacillota* chez les enfants italiens. Au sein des *Bacteroidota*, les *Prevotella* dominaient chez les enfants africains contre *Bacteroides* chez les enfants italiens. De telles variations sont observées dans toutes les régions du monde (52).

Enfin, le régime occidental avec de nombreux aliments gras et sucrés est associé à une baisse de la diversité de la flore intestinale (52).

La diversité du microbiote et la qualité des espèces qui en font partie sont importantes car le microbiote possède de nombreuses fonctions essentielles à la santé.

1.2.6 Fonctions du microbiote

La flore intestinale vit en symbiose avec le corps humain, c'est-à-dire dans une relation bénéfique à la fois pour l'organisme et le microbiote. Ce dernier remplit des fonctions métaboliques et immunitaires.

1.2.6.1 Fonctions métaboliques

La flore intestinale permet la fermentation des lipides et des glucides non digestibles par le corps humain, en particulier la cellulose contenue dans les végétaux (15).

1.2.6.1.1 Métabolisme des glucides

Les glucides sont transformés en acides gras à chaîne courte (AGCC) qui sont ensuite utilisés comme source d'énergie par les colonocytes (cellules du côlon) et stimulent l'absorption d'eau et de sodium. 3 types d'AGCC sont produits :

- **L'acétate** : produit par la plupart des bactéries (*Bacteroides*, *Clostridium*...) (17,21)
- Le **propionate**, produit par les genres *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Propionibacterium*, *Veillonella*. Il agit sur la production de cholestérol hépatique.
- Le **butyrate**, produit par les genres *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*. Il a des effets immunomodulateurs.

Cette fermentation entraîne aussi la formation de gaz, principalement l'hydrogène mais également le dioxyde de carbone. Ces gaz sont transformés par les bactéries acétogènes en acétate, par les archées en méthane tandis que les bactéries sulfatoréductrices (genre *Desulfovibrio*) en font du sulfure d'hydrogène. Le sulfure en trop grande quantité est délétère pour les cellules du côlon (21). Une étude a démontré une compétition pour le dihydrogène entre *M. smithii* et les bactéries sulfatoréductrices. *M. smithii* exerce une action inhibitrice sur ces bactéries (29).

Le métabolisme des glucides et la production de gaz est illustré par la figure 7 (17).

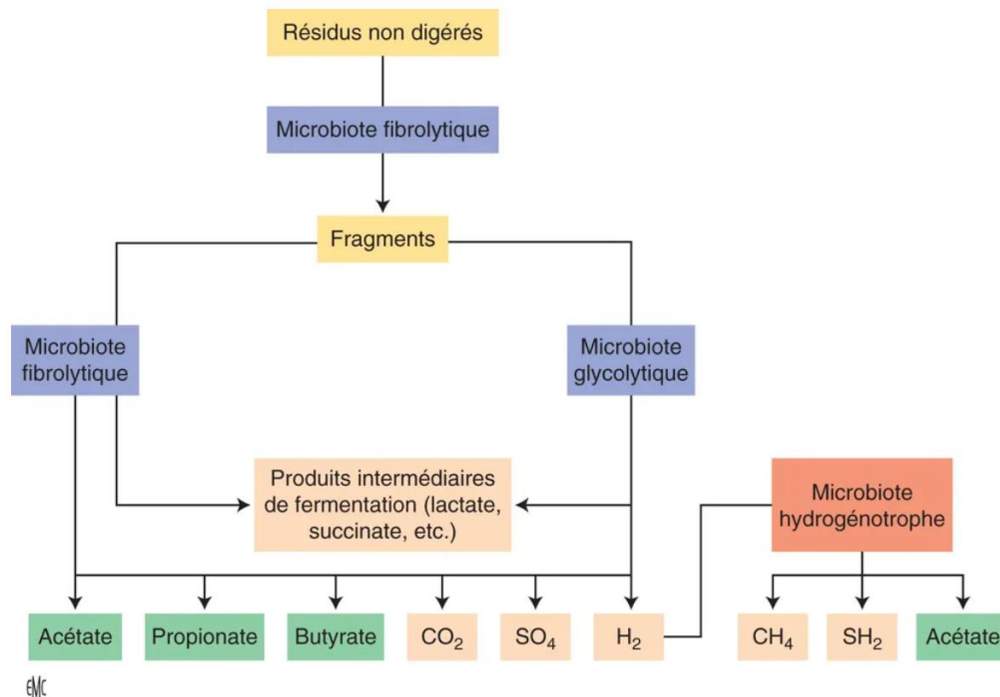


Figure 7 : Fermentation des glucides non digestibles par le microbiote (17)

1.2.6.1.2 Métabolisme des protéines

Certaines espèces de bactéries ne fermentent pas les glucides. Elles utilisent les acides aminés comme source d'énergie. Pour les autres bactéries, les protéines constituent la principale source d'azote. Les bactéries protéolytiques produisent, comme les bactéries fermentatrices, des AGCC. Elles relâchent aussi de l'ammoniac, source d'azote pour beaucoup de bactéries qui s'en servent pour synthétiser des acides aminés (21).

1.2.6.1.3 Métabolisme des lipides

La lumière colique contient des lipides provenant de la bile, de l'alimentation, des bactéries elles-mêmes ainsi que de la desquamation des colonocytes. Le cholestérol est transformé en coprostanol par les bactéries avant d'être éliminé dans les selles, tandis que les acides biliaires subissent une déconjugaison qui les rend hydrophobes et donc absorbables par les cellules coliques pour rejoindre la circulation sanguine (21). D'autres transformations peuvent être effectuées dont la déshydroxylation. Cette réaction est effectuée par des bactéries du genre *Clostridioides* qui produit des métabolites protecteurs et d'autres associés à un risque de cancer colique si ils sont en trop forte quantité (54).

Concernant la bilirubine, elle est dégradée en stercobilinogène qui donne la couleur des selles. Lors d'une diarrhée d'origine motrice, les bactéries n'ont pas le temps de la métaboliser et les selles sont alors jaunes (17).

1.2.6.1.4 Production de vitamines et autres composés

La flore intestinale synthétise différentes vitamines, notamment la vitamine K (ce qui explique la possible carence en vitamine K suite à une antibiothérapie), la thiamine (vitamine B1), la riboflavine (vitamine B2) et la cobalamine (vitamine B12, qui n'est toutefois pas absorbée par le côlon donc est éliminée) (15,17).

La production de précurseur de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central (SNC), influe sur les systèmes nerveux entérique et central (24).

En plus de son rôle métabolique, la flore intestinale joue un rôle majeur dans la lutte contre les pathogènes.

1.2.6.2 Effet barrière et rôle dans l'immunité

Les micro-organismes commensaux ont tout d'abord un rôle de barrière contre les potentiels pathogènes présents en faibles quantités dans l'intestin. Un déséquilibre peut d'ailleurs provoquer des infections. Par exemple, une antibiothérapie qui diminue la quantité et la qualité de la flore favorise les infections à *C. difficile* (17).

La lutte contre les pathogènes se fait par compétition pour les sites d'adhésion et les nutriments. Les bactéries sécrètent des bactériocines et stimulent la production de peptides antimicrobiens par les cellules du côlon. Elles stimulent la sécrétion de défensines et immunoglobulines (notamment IgA) par les cellules du système immunitaire. Enfin, elles modulent la sécrétion de mucus (dans lequel adhèrent de nombreux micro-organismes) et aident à la qualité des jonctions serrées, qui empêchent les pathogènes et leurs toxines de traverser l'épithélium pour rejoindre le sang (17,21).

La connaissance de ce rôle de barrière est exploitée dans la lutte contre *C. difficile*, grâce à des méthodes qui consistent à renforcer cette fonction *via* l'apport de micro-organismes commensaux : transplantation fécale et administration de micro-organismes probiotiques (levure *Saccharomyces boulardii* par exemple) (17).

Outre sa fonction de barrière, le microbiote est impliqué dans le développement du système immunitaire et sa maturation. Cela s'applique non seulement pour le système immunitaire intestinal mais également dans le reste du corps. Il a été démontré que les souris dépourvues de microbiote (dites axéniques) présentaient de nombreuses altérations du système immunitaire intestinal (déficit de lymphocyte T, de sécrétion d'IgA, Ig sériques et cytokines et diminution des plaques de Peyer). En dehors de l'appareil digestif, il a été observé des zones lymphocytaires réduites dans les ganglions lymphatiques et la rate, comparé à des souris conventionnelles. Le transfert de microbiote de ces dernières aux souris axéniques arrangeait les anomalies observées, ce qui confirme le rôle primordial du microbiote dans l'immunité (21).

Le rôle anti-inflammatoire de *F. prausnitzii* a également été mis en évidence. Une diminution de cette bactérie est associée aux MICI (50). A l'inverse, l'espèce *Fusobacterium nucleatum* favorise l'apparition du cancer colorectal par son effet inhibiteur du système immunitaire (55).

En ce qui concerne les allergies, une production diminuée d'AGCC par le microbiote a été associée à des allergies alimentaires dans une étude et à la dermatite atopique dans une autre étude (56,57).

Enfin, il a été démontré un lien entre la composition du microbiote et la réponse aux immunothérapies (58).

Le mycobiome est plus discret mais il semble jouer un rôle dans l'activation de l'immunité et de l'inflammation (35).

Les bactériophages ont également un impact sur la modulation du système immunitaire. Ils influencent la composition du microbiote en bactéries, archées et champignons mais ils interagissent aussi directement avec le système immunitaire en l'éduquant et en le stimulant. Certains sont impliqués dans la production d'interférons de type 1 (IFN1), des médiateurs de l'immunité antivirale qui jouent dans la prévention de l'apparition de maladies auto-immunes. D'autres activent la réponse inflammatoire contre les infections virales (22).

Il s'agit cependant d'un équilibre subtil : lorsqu'il est déséquilibré, le microbiote favorise le développement de certaines maladies.

1.2.7 Implication du microbiote dans les pathologies

Il y a trois types d'interactions entre l'organisme et les représentants de la flore microbienne dans le tube digestif :

- Symbiose

Il y a un bénéfice mutuel entre l'hôte et le micro-organisme, qui peut même être indispensable à la survie (59).

L'hôte fournit à la flore microbienne les nutriments nécessaires à leur croissance. En retour la flore remplit des fonctions métaboliques, protectrices contre les pathogènes et de maturation du SI que l'organisme ne peut assurer lui-même (60).

- Commensalisme

Le micro-organisme vit au contact de l'hôte sans lui apporter de bénéfice mais sans non plus lui causer de dommages (61).

- Opportunisme

Le micro-organisme vit au contact de l'hôte sans lui causer de dommages quand l'hôte est en bonne santé, mais lorsque les défenses de ce dernier diminuent, le micro-organisme devient pathogène (61).

Ainsi, les bactéries et champignons opportunistes se manifestent lors d'une dysbiose. *C. difficile* en est encore une fois un exemple. Présent chez des porteurs sains, il prolifère lorsque les bactéries commensales et symbiotiques ont été réduites quantitativement par une antibiothérapie et ne peuvent plus exercer efficacement leur effet barrière. Cela entraîne alors des dommages plus ou moins graves allant d'une simple diarrhée à un mégacôlon toxique (41).

Dans l'estomac, l'espèce *Helicobacter pylori* est la cause de 95% des ulcères gastriques quand elle prolifère de manière excessive. Physiologiquement elle est présente chez 30% de la population en France (17).

Enterococcus faecalis et *Enterococcus faecium* sont deux autres bactéries opportunistes. Elles ne causent pas de dommages tant qu'elles restent dans l'intestin mais il peut leur arriver de traverser l'épithélium intestinal et de rejoindre la circulation sanguine, notamment lors d'une immunodépression ou d'un cancer. Elles peuvent aussi contaminer différents organes en arrivant de l'extérieur de l'organisme (hospitalisation, intervention chirurgicale). Hors de leur habitat naturel, elles sont à l'origine d'infections urinaires, endocardites, bactériémie et jusqu'à la septicémie (62).

E. coli est une bactérie présente dans l'intestin de 90% des êtres humains. Il existe plusieurs pathovars de cette espèce qui correspondent à des souches avec des facteurs de virulence différents. *E. coli* reste silencieuse quand l'organisme est en bonne santé mais certaines souches prolifèrent rapidement lors d'une dysbiose (63). C'est le cas du pathovar AIEC (*E. coli* adhérent et invasif) qui participe au développement des MICI (60,64). Les *E. coli* peuvent aussi provoquer des infections urinaires si la flore fécale contamine l'urètre et d'autres infections extra-intestinales si les barrières anatomiques intestinales sont rompues (lors d'une MICI par exemple) (65).

Concernant la lignée fongique, une prolifération de *Candida albicans* a été observée chez des patients atteints de diarrhées post-antibiothérapie ainsi que chez des patients atteints du syndrome du côlon irritable (en association avec une prolifération de *Saccharomyces cerevisiae*) mais son rôle dans ces pathologies reste encore à approfondir (66).

Les virus du microbiote peuvent favoriser l'apparition de certaines pathologies telles que la sclérose en plaque et certains cancers. De plus, quand leur charge augmente ou que leur diversité diminue, l'intestin devient plus sensible aux maladies inflammatoires. Enfin, certains d'entre eux possèdent des antigènes impliqués dans le développement de maladies auto-immunes, en induisant la production d'anticorps tournés contre les éléments du soi (22).

Le lien avec la prolifération de micro-organismes opportunistes a été démontré pour de nombreuses maladies :

- **Maladies intestinales**

Le lien entre le déséquilibre de la flore microbienne et l'apparition de MICI ou du syndrome de l'intestin irritable (SII) a été bien établi. Il semble qu'il ne s'agit pas d'une espèce responsable en particulier mais plutôt d'un changement global de la composition de l'écosystème (60).

Dans les MICI, une diminution des bactéries anti-inflammatoires (*Faecalibacterium prausnitzii* et *Roseburia sp*) est observée. En parallèle, les bactéries et champignons pro-inflammatoires sont augmentés (AIEC, *Candida sp* et *Malassezia sp*). Le microbiote des patients atteints de ces maladies est instable au cours du temps et présente une diminution de la diversité des espèces ainsi qu'une augmentation des bactéries vivant dans la couche muqueuse (21,35,50).

Une amélioration du SII est observée lors de l'administration de probiotiques, qui améliore l'équilibre entre les bactéries (17).

- **Maladies métaboliques**

Le rôle du microbiote dans la prise de poids a été démontré, même si les personnes obèses ne présentent pas toutes le même profil microbiotique. L'inoculation à des souris axénique de flore microbienne prélevée chez des patients obèses a entraîné une prise de poids significativement plus importante que chez les souris recevant le microbiote de personnes minces pour des rations alimentaires identiques. Cela montre une capacité d'absorption d'énergie plus importante dans le microbiote des personnes atteintes d'obésité. De même, certaines bactéries telles que *Bacteroides faecalis* semblent associées au développement du diabète de type 2 (67).

Concernant les archées, il a été mis en évidence une forte diminution de la population de *M. smithii* chez les enfants atteints de malnutrition. A l'inverse, les personnes obèses ont une population augmentée de *M. smithii* par rapport à celles dont le poids est normal (29).

- **Maladies neuropsychiatriques**

De même que pour l'obésité, la transplantation de microbiote a démontré son rôle dans la régulation des émotions et dans certaines affections neuropsychiatriques (anxiété, dépression, maladies d'Alzheimer et autisme). Le microbiote communique en effet avec le système nerveux *via* la production de métabolites capables de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) : AGCC, GABA et ammoniac par exemple (17).

- **Cancers**

La dysbiose est un facteur de risque de cancer colorectal et de cancer gastrique. Les bactéries influent en effet sur les voies métaboliques et sur l'immunité inflammatoire et anti-tumorale (68).

- **Allergies**

Il a été démontré que le microbiote de nourrissons atteints d'eczéma atopique était différent du microbiote des témoins. De plus, l'administration de certains probiotiques au tout début de la vie ou à la mère durant la grossesse réduit de manière significative le risque d'en être atteint (17).

La différence de composition de la flore intestinale entre des enfants présentant des allergies alimentaires et un groupe témoins a également été mise en évidence.

Par ailleurs, une faible diversité microbienne au début de la vie a été associée à un risque augmenté d'allergies respiratoires dans les six premières années de vie (69).

C'est également une dysbiose qui est à l'origine des symptômes de la pullulation microbienne de l'intestin grêle.

2. Pullulation bactérienne de l'intestin grêle

2.1 Définition et physiopathologie

La pullulation bactérienne chronique de l'intestin grêle est définie par une quantité de bactéries excessive dans l'intestin grêle, plus particulièrement dans le jéjunum et l'iléon. Ces bactéries, qui font partie de la flore du gros intestin physiologiquement, jouent un rôle de pathogène du fait de leur quantité anormalement élevée dans le grêle. Elles sont à l'origine de symptômes digestifs principalement mais également extra-digestifs (1,70).

La prévalence du SIBO dans la population générale n'est pas connue (71), d'autant plus que les chiffres varient selon les études suivant le mode de diagnostic utilisé. En revanche de nombreuses études ont cherché la prévalence du SIBO chez des patients atteints de différentes pathologies (72). Celles-ci sont détaillées dans la partie 3.

Il n'y a pas non plus de données sur l'âge d'apparition de ce syndrome, bien que l'âge soit un facteur de risque.

A jeun, la concentration de bactéries dans le jéjunum est normalement de 10^2 à 10^3 UFC/mL. Cependant, elle peut augmenter en phase post-prandiale avec la flore en transit, ingérée en même temps que les aliments ou provenant de la flore buccale. L'intestin inhibe le processus de colonisation par ces micro-organismes de passage par plusieurs mécanismes :

- **Les sécrétions pancréatiques, d'acide gastrique (dans l'estomac) et de bile** inhibent leur croissance.
- **Le péristaltisme et le complexe moteur migrant (CMM)** sont à l'origine de mouvements de l'intestin pour évacuer son contenu vers le côlon et éviter la stase des aliments et des bactéries.
- **La valve iléo-caecale** s'oppose au reflux du contenu colique vers l'intestin.
- **Le système immunitaire intestinal** sécrète des IgA pour lutter contre l'invasion par les micro-organismes pathogènes.
- **Le microbiote intestinal** lui-même lutte contre la colonisation par les micro-organismes pathogènes.

Lors du SIBO, ces mécanismes sont insuffisants ou défectueux et les bactéries prolifèrent dans l'intestin grêle, dans lequel elles ne devraient pas se trouver en une telle quantité voire ne pas se trouver du tout (certaines espèces impliquées dans le SIBO proviennent de la flore colique). Le fonctionnement de l'intestin en est perturbé (73).

La valeur seuil de 10^5 UFC/mL a d'abord été adoptée pour le diagnostic du SIBO, mais une valeur aussi élevée est rare et principalement retrouvée chez les patients avec des antécédents de gastrectomie. Il est également rare de retrouver une concentration bactérienne supérieure à 10^3 UFC/mL chez des sujets sains. La valeur seuil a donc été abaissée à 10^3 UFC/mL de liquide jéjunal à jeun (70,73).

Les bactéries responsables du SIBO jouent le rôle qu'il leur est dévolu dans le gros intestin : la fermentation des glucides alimentaires. Ceci engendre une production accrue d'AGCC et de gaz qui déclenchent les symptômes. La présence en trop grande quantité de certains gaz ralentit le transit, à l'origine de constipation.

De plus, les lipopolysaccharides présents dans leur paroi sont reconnus par le système immunitaire qui s'active et entraîne une inflammation ainsi qu'une hyperperméabilité membranaire (1). A terme, ce phénomène entraîne une atrophie des villosités. Ces replis de l'intestin permettent normalement d'augmenter la surface d'absorption des nutriments (15), mais leur atrophie a pour conséquence une diminution de la surface d'échange, ce qui conduit à des carences. Les vitamines liposolubles (A, D, E, K), la vitamine B12 et le fer sont particulièrement touchés par ces problèmes de malabsorption.

Les lipides sont également moins bien assimilés. Cela est dû à la déconjugaison excessive des acides biliaires (qui permettent physiologiquement l'absorption des lipides et vitamines liposolubles) par les bactéries, et parce qu'il y a compétition pour l'absorption des nutriments entre elles et les entérocytes. Il en découle dans les cas sévères une anémie ou une stéatorrhée comme l'explique la figure 8 (1).

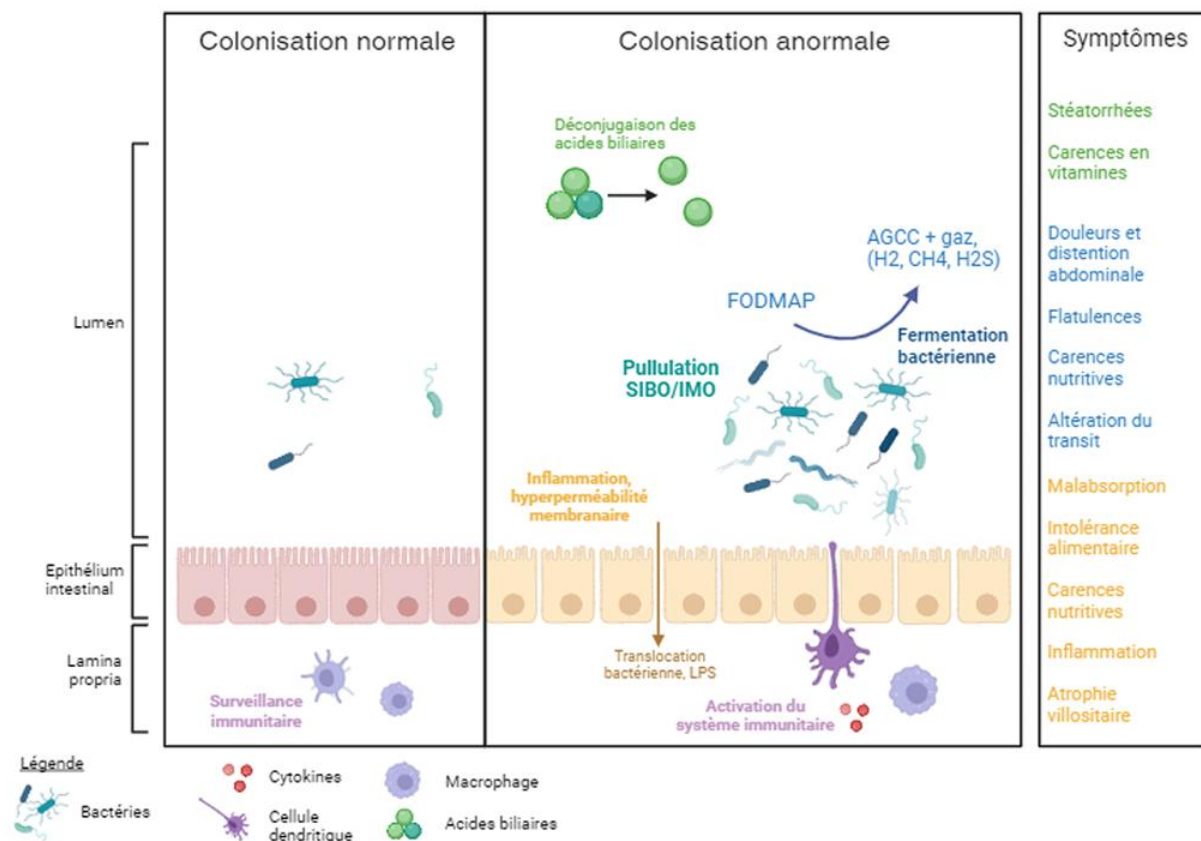


Figure 8 : Physiopathologie et symptômes du SIBO (1)

En plus d'une croissance microbienne excessive, des changements qualitatifs sont observés. La dysbiose du grêle n'a pas été retrouvée dans le microbiote fécal, ce qui indique qu'elle est bien localisée. Le SIBO est en outre associé à une diminution significative de la diversité des espèces du microbiote (74).

Par exemple, une diminution du nombre de *Lactobacillus* a été constatée chez les patients SIBO + par rapport aux témoins. Ces bactéries ont un rôle d'inhibition de la colonisation des agents pathogènes (75).

Le type de gaz produit (H_2 , CH_4 , H_2S) diffère selon les patients et les symptômes qui y sont liés également. Cela dépend des micro-organismes impliqués dans la prolifération. Plusieurs types de pullulation microbienne se distinguent.

2.2 SIBO H_2

Lors d'un SIBO H_2 , il y a prolifération de bactéries qui produisent du dihydrogène (H_2).

2.2.1 Bactéries impliquées

Beaucoup de bactéries différentes ont été retrouvées dans les cultures d'aspirations jéjunales des patients SIBO +. Toutefois, quelques-unes reviennent systématiquement : il s'agit de *E. coli*, du genre *Klebsiella* et du genre *Streptococcus*. Tous sont naturellement présents dans l'intestin grêle.

De plus, les genres *Enterococcus* et *Staphylococcus* ont été mentionnés à plusieurs reprises, tout comme *Clostridioides spp*, *Bacteroides spp*, *Enterobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et des *Enterobacteriaceae* (autres que *E. coli* et *Klebsiella*) : *Proteus spp*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens* (4,11,76–79).

D'une manière générale, les espèces cultivées varient en fonction de l'étiologie du SIBO. Une défaillance de l'effet barrière de l'acidité gastrique (prise d'IPP ou autres causes) semble favoriser un SIBO à bactéries Gram positif (Streptocoques, Staphylocoques, Enterocoques, *Fusobacterium*). En revanche, les anomalies anatomiques et la diminution de la motilité intestinale sont plutôt associées à la prolifération de bactéries Gram négatif (*E. coli*, *Klebsiella*, *Clostridioides*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Acinetobacter*). Un mélange des deux est aussi possible, tout comme un mélange de bactéries aéro-anaérobies facultatives et anaérobies (71).

2.2.1.1 Enterobacteriaceae

Les *Enterobacteriaceae*, appartenant au phylum des *Pseudomonadota*, sont donc les principaux responsables du SIBO. Une étude réalisée sur un groupe de 38 individus dont 17 atteints du SIBO a trouvé que 40,24% des gènes séquencés à partir de liquide d'aspiration duodénale appartenaient à des *E. coli* et des *Klebsiella*. Plus précisément, les souches BL21(DE3) et K-12 chez *E. coli* et les espèces *K. aerogenes* et *K. pneumoniae* pour les *Klebsiella*. En revanche, elles ne représentaient que 5,6% des séquences chez les témoins (80).

Ces bactéries sont des bacilles aéro-anaérobies facultatifs à Gram négatif. Les *E. coli* sont mobiles contrairement aux *Klebsiella*. Les deux sont des bactéries opportunistes (81,82).

- ***Escherichia coli***

90% de la population est porteuse d'*E. coli*. Elle fait partie des premières bactéries à coloniser l'intestin après la naissance. Bien qu'elle soit peu représentée comparée aux bactéries anaérobies, elle reste la première aéro-anaérobie facultative du microbiote intestinal et est présente tout le long de l'intestin grêle et du côlon.

Elle est capable de se diviser très rapidement : en 120 min dans les conditions offertes par le tube digestif. Cela est un avantage par rapport aux autres bactéries de son environnement et elle peut facilement se mettre à proliférer. Par ailleurs, si certaines souches sont inoffensives, d'autres contaminent l'alimentation et sont la source d'infections sévères (63). Les *E. coli* sont associés à des diarrhées et ballonnements (80).

- ***Klebsiella pneumoniae et aerogenes***

K. pneumoniae est une Klebsielle dont le taux de portage est variable selon les populations. Elle semble être plus fréquente dans les populations asiatiques (de 52,9% à 87,7% selon les pays) que dans les pays occidentaux (5 à 35%). Elle est à l'origine d'infections graves si elle se retrouve en dehors de l'intestin (83).

Les Klebsielles sont associées à des douleurs abdominales dans le SIBO. Ceci est corroboré par une étude qui a montré la capacité de *K. aerogenes* à produire de l'histamine, contribuant ainsi au phénomène d'hypersensibilité viscérale (80).

2.2.1.2 Streptococcus

Les streptocoques appartiennent quant à eux au phylum des *Bacillota*. De forme sphérique et de coloration Gram positif, il se développent en paires ou en chaîne (84). Ils sont présents tout le long du tractus digestif (24).

Les streptocoques et autres bactéries fermentatrices produisent le dihydrogène en même temps que les AGCC, à partir de la fermentation des glucides non digestibles. Il peut ensuite être expulsé, absorbé par la circulation sanguine et expiré par les poumons ou utilisé par les archées méthanogènes et les bactéries sulfatoréductrices (85).

2.2.2 Le dihydrogène

Le dihydrogène est un gaz incolore et inodore.

Il a des effets anti-antioxydants et anti-âge sur les cellules vasculaires et est administré par voie pulmonaire ou orale dans de l'eau potable dans certaines indications thérapeutiques (86). Cependant, en trop grande quantité dans l'intestin, il entraîne un inconfort. Il est de plus impliqué dans les MICI et l'obésité (87) et semble favoriser l'apparition de diarrhées (77).

Le méthane est un autre gaz qui peut être produit en excès dans l'intestin.

2.3 Intestinal Methanogen Overgrowth (SIBO CH₄)

Le SIBO CH₄ correspond à une pullulation d'archées méthanogènes qui produisent du méthane en quantité excessive. Les micro-organismes qui en sont responsables n'étant pas des bactéries, le terme approprié est plutôt « intestinal methanogen overgrowth (IMO) » (1). Celui-ci concerne 30% des pullulations microbiennes (77).

L'IMO est associé à une plus grande diversité microbienne que les autres types de SIBO. Une étude a trouvé une abondance relative plus élevée des familles bactériennes productrices d'H₂ *Christensenellaceae* et *Ruminococcaceae* lors de l'IMO. *Christensenellaceae* est connue pour sa relation syntrophique avec *M. smithii*. En effet, elle est capable de lui transférer du H₂, nécessaire pour la voie de méthanogenèse (88).

Le risque d'IMO augmente avec l'âge (88,89) et est associé à de la constipation contrairement au SIBO H₂, associé à de la diarrhée. Il y a également moins de carences en vitamine B12 dans l'IMO que dans le SIBO H₂ (89).

2.3.1 Caractéristiques des archées méthanogènes

Methanobrevibacter smithii est l'archée la plus connue impliquée dans l'IMO. Elle est accompagnée d'autres espèces d'archées méthanogènes : *Methanosphaera stadtmanae* et *Methanomassiliicoccus luminyensis* (88).

M. smithii est un anaérobie strict, d'aspect similaire aux coccobacilles et d'une taille allant de 1,5 à 2 µm. L'hydrogénase réductrice F420 qu'il contient, impliquée dans la production de méthane, est à l'origine d'une fluorescence bleu-vert. Cette archée est non mobile et sa paroi, composée de pseudomuréines, est à coloration Gram positif (29).

M. stadtmanae et *M. luminyensis* ont des caractéristiques similaires, à l'exception de leur forme sphérique (90,91).

M. smithii produit du méthane à partir du CO₂ et de l'H₂ qu'elle trouve dans son environnement (29).

2.3.2 Le méthane

Le méthane est un gaz inodore et incolore (92). Il est particulièrement connu pour être produit par les archées méthanogènes qui sont abritées par le tube digestif de nombreux ruminants (vaches, moutons) et pour son effet environnemental néfaste : c'est un gaz à effet de serre (29).

Le CH₄ ralentit le transit intestinal, à l'origine d'une augmentation de la stase alimentaire et bactérienne dans l'intestin et de constipation. Ce ralentissement pourrait être dû à l'action du méthane sur les muscles lisses de la paroi intestinale ou par une action directe sur les neurones entériques (88).

2.4 SIBO H₂S

Le SIBO H₂S correspond à une production excessive de sulfure d'hydrogène dans l'intestin à cause de la colonisation par des bactéries sulfatoréductrices (1).

2.4.1 Bactéries impliquées

Les genres *Fusobacterium* et *Desulfovibrio* ont été retrouvés de manière plus abondante en cas de SIBO H₂S que chez les témoins. Ils étaient corrélés positivement aux *Enterobacteriaceae*, bactéries productrices de dihydrogène qui agissent comme donneur au profit des sulfatoréductrices (88).

Le genre *Desulfovibrio* fait partie du phylum des *Pseudomonadota*. Ce sont des bactéries anaérobies strictes, Gram négatif, mobiles et en forme de bâtonnet. Physiologiquement, on les retrouve dans le gros intestin.

La synthèse de sulfure d'hydrogène se fait à partir du dihydrogène et du lactate qui jouent le rôle de donneurs d'électron, tandis que le sulfate sert d'accepteur d'électron. Ce dernier peut être apporté dans l'organisme par les conservateurs retrouvés dans les acides aminés soufrés (taurine, méthionine, cystéine) contenus dans les aliments riches en protéines et certains antioxydants (87,93). Des espèces appartenant au phylum des *Bacteroidota* (*Bacteroides fragilis* notamment (87)) sont capables de le rendre utilisable par les *Desulfovibrio*. Le sulfate est ensuite réduit en sulfite d'hydrogène, relargué dans l'environnement. Cette voie de synthèse est représentée par la figure 9 (93). Elle sert de source d'énergie pour ces bactéries (87).

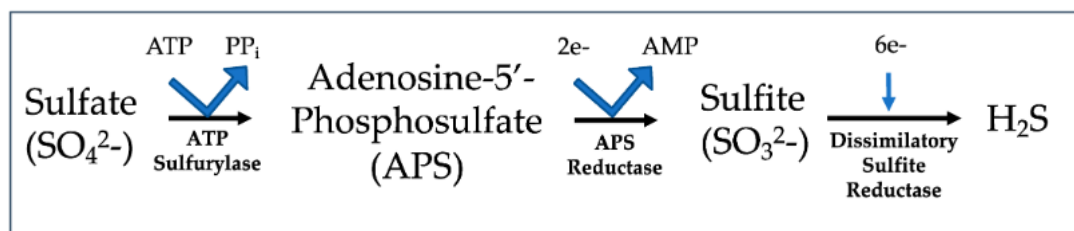


Figure 9 : Réduction du sulfate en sulfure d'hydrogène (93)

Concernant *Fusobacterium*, c'est l'espèce *F. nucleatum* qui est la plus connue dans le microbiote. Elle se retrouve plutôt au sein de la flore de la cavité buccale mais peut se propager dans l'intestin. Il s'agit d'une bactérie anaérobie, Gram négatif appartenant au phylum des *Fusobacteriota*. Elle utilise la L-cystéine, qui contient un atome de soufre, pour produire le sulfure d'hydrogène (94).

2.4.2 Le sulfure d'hydrogène

Le sulfure d'hydrogène est un gaz retrouvé dans le pétrole brut, les gaz volcaniques et les sources chaudes. Il est également produit par la décomposition bactérienne à partir de substrats organiques et par les déchets provenant d'êtres vivants. C'est également un gaz incolore mais contrairement aux deux autres il n'est pas inodore : il est connu pour sa forte odeur d'œufs pourris.

Contrairement au dihydrogène et au méthane, le sulfure d'hydrogène peut être produit pas les cellules humaines et pas seulement par le microbiote (87). Bien qu'il soit toxique à concentration élevée dans l'air, il a été démontré qu'il exerce des fonctions physiologiques de régulation. Il a notamment des fonctions de neuromodulation et de vasodilatation par relaxation des cellules musculaires lisses (95).

Le sulfure d'hydrogène est aussi impliqué dans la réparation de la couche de mucus intestinale et dans l'inflammation. Il est ce qu'on appelle un gazotransmetteur : un gaz qui agit comme molécule de signalisation dans l'organisme.

Une concentration sans danger pour l'organisme se situe entre 0,3 à 3,4 mmol/L (93). Au-delà, il a des effets délétères. Il est entre autres corrélé au cancer colorectal et à la rectocolite hémorragique (une MICI) (88). A l'instar du dihydrogène, il est corrélé lors des maladies intestinales à des diarrhées (88). Il entraîne également la destruction des colonocytes en agissant contre la fermentation du butyrate, leur principale source d'énergie (93).

La figure 10 (88) résume les bactéries impliquées dans les trois types de SIBO mentionnés ci-dessus et les gaz produits en fonction de la population microbienne impliquée. Les bactéries productrices d'H₂S sont associées à une augmentation des bactéries donneuses d'H₂ de la famille des *Enterobacteriaceae*. Ces dernières sont responsables du SIBO H₂. En revanche, les archées méthanogènes sont associées à des bactéries donneuses d'H₂ des genres *Ruminococcus* et *Christensenella*. L'H₂ produit par celles-ci est utilisé par les archées pour produire du méthane. C'est donc le méthane qui est retrouvé en grande quantité dans les tests respiratoires qui détectent les gaz.

On constate également que la diversité microbienne est plus élevée dans le SIBO CH₄. Les bactéries sulfatoréductrices sont associées à une faible diversité.

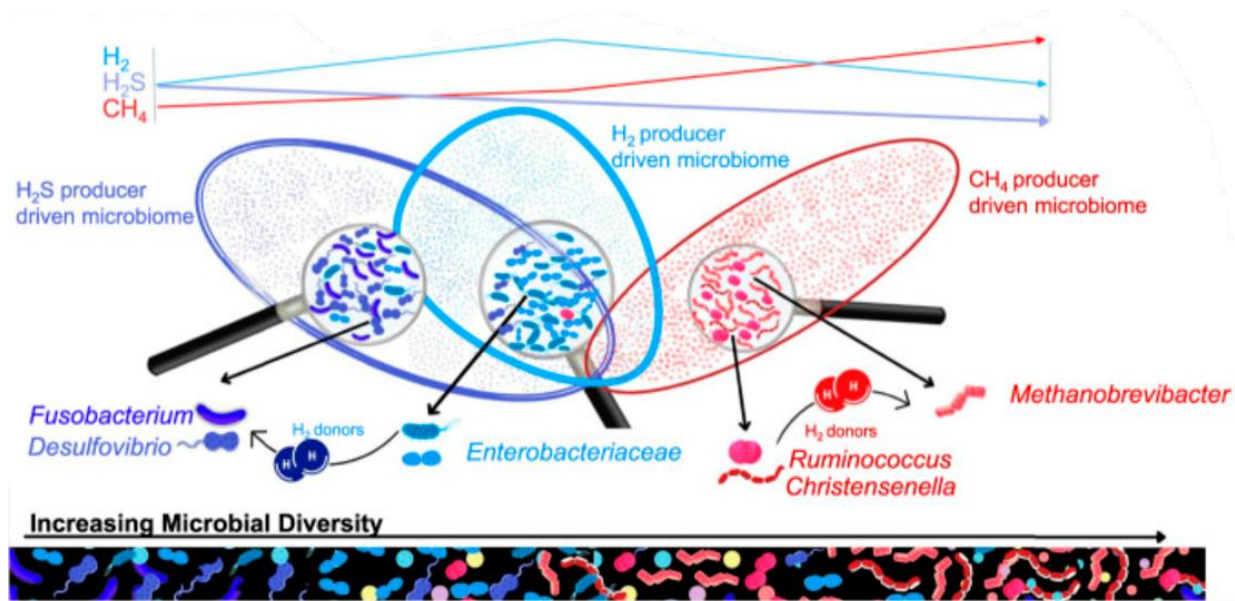


Figure 10 : Sous-types de SIBO/IMO et micro-organismes associés (88)

2.5 Prolifération fongique de l'intestin grêle (SIFO)

La prolifération fongique est également possible dans le grêle. Cependant, sa seule méthode de diagnostic est la culture de liquide jéjunal obtenu par aspiration. Cette méthode est invasive et difficile à mettre en pratique.

Les agents responsables sont des levures du genre *Candida*, lorsqu'elles sont en concentration supérieure à 10^3 UFC/mL(96). Les patients affectés souffrent de symptômes similaires à ceux provoqués par le SIBO, incluant des ballonnements, éructations, gaz, nausées et diarrhées (97).

Le SIFO est historiquement diagnostiqué chez des personnes immunodéprimées. Cependant, il semble être relativement fréquent : deux études portant sur des sujets atteints de TFI inexpliqués ont montré que 25,3% (38/150) et 26% (24/94) d'entre eux avaient un SIFO (97). Dans une autre étude, 21% des sujets (32/150) avaient simultanément un SIBO et un SIFO. Il n'y a cependant pas beaucoup de recherche sur ce sujet (96). Le SIFO et le SIBO ayant des facteurs de risque communs, les deux peuvent coexister (71).

2.6 Symptômes

Les symptômes découlent directement de la physiopathologie et sont variables en intensité d'un patient à l'autre. Les plus fréquents sont dus à la présence de gaz en excès :

- Douleurs abdominales
- Ballonnements
- Flatulences, éructations
- Nausées
- Diarrhée motrice, constipation ou alternance des deux
- Reflux gastro-œsophagien
- Distension abdominale

Ces symptômes sont décrits comme fréquents chez plus des deux tiers des patients SIBO. Il est toutefois difficile de les différencier de ceux d'autres maladies, souvent associées, car ils sont aspécifiques et communs avec d'autres pathologies. Parmi elles, la diarrhée fonctionnelle, le SII, les ballonnements ou encore la dyspepsie fonctionnelle (1,98).

Les symptômes dépendent en partie du type de pullulation microbienne. L'IMO entraîne plus de symptômes de constipation à cause de la grande quantité de méthane. A l'inverse les SIBO H₂ et H₂S sont plutôt à tendance diarrhéique (77).

Des symptômes plus graves mais heureusement plus rares peuvent se manifester dans certains cas.

- Stéatorrhée : une quantité anormalement élevée de graisse dans les selles (99)
- Perte de poids : elle peut être due à la malabsorption mais également aux restrictions alimentaires que s'imposent les patients pour limiter les symptômes.
- Carences en vitamines liposolubles
- Anémie par carence en vitamine B12 ou en fer (77)
- Inflammation de la muqueuse du grêle

Les patients dont le SIBO est dû à une intervention chirurgicale à type de résection d'une portion de l'intestin et ceux atteints de sclérodermie (maladie inflammatoire auto-immune (100)) sont plus à risque de subir ces symptômes.

De nombreux symptômes neuropsychiatriques ont également été évoqués. En premier lieu le « brouillard cérébral », caractérisé par les symptômes suivants (101):

- Altération de la mémoire à court terme
- Altération du jugement
- Difficultés de concentration
- Confusion mentale

Au brouillard cérébral s'ajoute la possibilité de développer un syndrome de fatigue chronique qui induit un état d'asthénie chronique et la survenue de malaises lors d'efforts modérés (102), ainsi que des troubles de l'humeur anxio-dépressifs (1).

Une étude a comparé le niveau de stress, d'anxiété et la personnalité d'un groupe de 26 patients atteints de SIBO avec un groupe témoin de 24 patients, tous âgés de 20 à 35 ans. Le groupe SIBO affichait un niveau de stress et d'anxiété plus élevé, associé à un niveau plus faible d'extraversion. Cela peut s'expliquer par la connexion entre le microbiote intestinal et le système nerveux, cependant les symptômes invalidants dus à la pullulation microbienne et son impact négatif sur le confort de vie peut aussi en être la cause. A l'inverse, il se pourrait que ce soit le stress qui ait favorisé l'apparition du SIBO (103).

De plus, les symptômes impactent directement la vie quotidienne et peuvent être à l'origine d'un retrait social et professionnel à cause des nombreux allers-retours aux toilettes qui sont occasionnés. Cela augmente le risque d'anxiété et de dépression (104).

Au même titre que le système nerveux, la santé de la peau est en relation avec celle de l'intestin. Ainsi, une étude a montré que la prévalence de SIBO chez les patients atteints de rosacée était significativement plus élevée que chez les témoins ; le traitement du SIBO par rifaximine entraînant une rémission des symptômes chez tous les sujets, et ce durant toute la période de suivi. La rosacée est caractérisée par des bouffées vasomotrices et un érythème persistant au niveau du visage chez les adultes entre 45 et 60 ans majoritairement. Cela peut s'accompagner de papules, pustules et télangiectasie. Le lien entre les deux reste à préciser. (105).

Le SIBO n'explique souvent qu'une partie des symptômes ressentis par le patient car il est très fréquemment associé à d'autres maladies. Il n'est pas potentiellement mortel mais aggrave l'état de santé des patients et leurs comorbidités et il peut se montrer extrêmement invalidant (77).

Il est difficile de distinguer une fermentation colique d'une fermentation du grêle (SIBO) à partir des symptômes cliniques. Le diagnostic s'appuie donc sur des données biologiques (70).

2.7 Diagnostic

La pullulation microbienne du grêle doit être recherchée chez les patients qui souffrent de diarrhées, constipation, douleurs/gênes/ballonnements abdominaux, de gaz et de malabsorption, et ce après avoir écarté d'autres causes possibles (106). Le SIBO/IMO doit être particulièrement évoqué s'il y a des troubles de la motilité associés ou des antécédents de chirurgie abdominale. Le collège américain de gastro-entérologie préconise également sa recherche chez les patients atteints de SII (98).

Deux méthodes de diagnostic sont actuellement possibles pour détecter un SIBO : la culture d'aspiration intestinale et les tests respiratoires, beaucoup plus fréquents en raison de leur simplicité d'utilisation (4).

2.7.1 Aspiration intestinale

La culture d'aspiration intestinale est actuellement la référence pour le diagnostic du SIBO. Cela implique de récupérer du liquide intestinal, prélevé entre le duodénum distal et le jéjunum proximal. Le liquide ou la biopsie sont obtenus grâce à un tubage ou une endoscopie. Il n'y a pas de standardisation de la quantité à prélever (72). Certains articles parlent de 3 à 5 mL (98), d'autres de 1 à 2 mL (80).

Concernant la biopsie, cela amène à analyser le microbiote de la couche de mucus intestinal plutôt que le microbiote luminal. Il semble y avoir des corrélations significatives entre les cultures d'aspiration luminale et celles des biopsies (107). En revanche, le séquençage indique le contraire avec des différences significatives entre les deux, à la fois dans la composition du microbiote et l'abondance microbienne (72). L'échantillon de biopsie reste de petite taille avec un rendement qui est le même que pour l'aspiration de liquide (106).

L'échantillon obtenu doit ensuite être rapidement envoyé en laboratoire et cultivé, avant de déterminer la quantité de bactéries présentes dans l'échantillon. Le seuil de diagnostic est de 10^3 UFC/mL : une quantité supérieure ou égale indique une prolifération excessive des bactéries intestinales (4). Le patient ne doit pas avoir pris d'antibiotiques durant les 4 à 6 semaines précédentes car cela pourrait fausser le résultat (108).

Cette technique est soumise à un risque d'erreurs :

- **Risque de faux positifs**

Le risque est dû à la possible contamination du cathéter par le microbiote oral : une étude a montré que 20% des échantillons étaient contaminés (80).

Différentes solutions sont possibles pour limiter cette contamination : utilisation d'antiseptiques oraux pour réduire la flore buccale avant l'intubation, la culture de salive en même temps que celle de l'aspiration jéjunale pour comparer, l'utilisation de gants et de cathéters stériles (107).

Différents dispositifs de prélèvement ont été conçus spécialement pour réduire ce risque, tel que le cathéter d'aspiration stérile à double lumière, qui est protégé par un capuchon de cire poussé par le cathéter interne vers la lumière intestinale lorsque le dispositif est prêt à être utilisé (80).

Il est aussi à noter que certains individus en bonne santé peuvent être diagnostiqués de SIBO à cause de leur régime riche en fibres mais sans avoir de symptômes (4).

- **Risque de faux négatifs :**

Pendant le prélèvement de l'échantillon, si de l'air est soufflé cela a un impact sur les bactéries anaérobies qui seront moins bien voire non détectées (106). D'une manière générale, la culture des anaérobies reste difficile et la culture n'est pas représentative de la composition et de l'abondance des différentes espèces dans l'intestin (4).

Le risque vient également du caractère hétérogène de la colonisation au sein de l'intestin grêle : il faudrait faire plusieurs prélèvements à intervalles réguliers pour obtenir un échantillon représentatif (72).

Il y a également certains inconvénients : le caractère invasif de cette méthode qui nécessite de mettre le sujet sous sédation (98), ainsi que son coût (72). En outre, l'endoscopie haute ne permet d'explorer que le duodénum et la partie proximale du jéjunum (12) alors que le SIBO n'est pas nécessairement homogène tout le long de l'intestin.

Une autre limite majeure est l'absence de standardisation de cette méthode. Il n'y a tout d'abord pas de standardisation au niveau de l'emplacement du prélèvement, or il y a des différences entre la composition du jéjunum et celle du duodénum (80). L'idéal serait de prélever des échantillons à intervalles réguliers tout le long de l'intestin. Il se pose également la question du prélèvement au niveau de la surface muqueuse ou au niveau luminal. Il y a en effet une différence significative de composition et d'abondance entre ces deux sites (72).

L'échantillon prélevé peut être cultivé ou séquencé.

2.7.1.1 Culture de l'échantillon

Le processus de culture n'est pas non plus standardisé. Celle-ci est fréquemment réalisée sur gélose MacConkey et gélose au sang simultanément. Toutefois, il semble que la gélose MacConkey soit suffisante. C'est d'ailleurs le milieu qui a été utilisé par le consensus nord-américain pour définir le seuil de 10^3 UFC/mL (80).

La gélose MacConkey est réalisée à partir de sels biliaires, peptone, lactose, chlorure de sodium et rouge neutre et permet la culture de bactéries aéro-anaérobies facultatives à coloration Gram négatif. Il est aussi possible de distinguer les bactéries qui fermentent le lactose ou non sur cette gélose : le rouge neutre est un indicateur de pH qui devient rose quand les colonies bactériennes le fermentent rendant ainsi le milieu acide. En revanche, les espèces qui ne le fermentent pas, forment des colonies incolores (109).

Concernant les bactéries responsables du SIBO, les *E. coli*, les Klebsielles et les *Enterobacter* forment des colonies lactose positives donc roses (110).

La gélose au sang incubée dans des conditions anaérobies permet de détecter un large panel de bactéries (79). Cependant, une étude qui a réalisé une culture sur gélose MacConkey et gélose au sang simultanément a trouvé une corrélation entre le SIBO et les cultures positives sur gélose MacConkey mais pas avec les géloses au sang (80). Cela appuie le rôle des *E. coli* et des Klebsielles dans les symptômes du SIBO. Dans une autre étude, une augmentation du nombre de bactéries sur les géloses MacConkey était prédictive d'une augmentation des bactéries cultivées sur gélose au sang (qui permet la culture de bactéries anaérobies) (79).

La culture des anaérobies reste difficile et expose à un risque de faux négatif. C'est particulièrement le cas pour les archées : le diagnostic de l'IMO n'est pas possible par culture (80).

Un avantage majeur de la culture d'aspiration jéjunale est de pouvoir réaliser un antibiogramme afin de mettre en place une antibiothérapie adaptée. Néanmoins, les bactéries responsables du SIBO sont encore peu définies et il est parfois difficile de distinguer celles qui ont un rôle dans les symptômes de celles qui sont bénéfiques. Dans ces conditions, un traitement qui cible certaines bactéries peut s'avérer inefficace (70).

Une autre approche possible est le séquençage.

2.7.1.2 Séquençage de l'échantillon

Plus précis que la culture qui ne reflète pas adéquatement la composition de la flore microbienne intestinale, le séquençage génétique augmente les capacités d'analyse, le nombre d'espèces analysées et permet une estimation de la charge microbienne (106).

Il peut y avoir séquençage du gène de l'ARN16S ou métagénomique. Les résultats sont pour l'instant hétérogènes et incohérents entre les différentes études mais le séquençage est une piste pour l'avenir dans le diagnostic du SIBO. Il est pour l'instant uniquement utilisé dans le cadre de la recherche (4).

Le séquençage d'échantillons de patients SIBO par rapport à des témoins montre une diminution de la diversité microbienne. En revanche, il y a une augmentation des voies de dégradation et de fermentation des glucides, notamment celles impliquées dans la production de pyruvate et de la réduction du sulfate. Il permet aussi d'identifier les espèces impliquées avec plus de précision que pour la culture (80).

Une antibiothérapie administrée avant prélèvement, affecte moins le séquençage que la culture de bactéries (111).

Les nombreuses contraintes de la culture d'aspiration duodénale/jéjunale en font une technique peu utilisée en pratique. Elle est généralement employée dans des centres de références ou dans le cadre de la recherche. En pratique clinique courante, ce sont les tests respiratoires qui sont utilisés (70).

2.7.2 Tests respiratoires

Les tests respiratoires pour le diagnostic du SIBO/IMO ont de nombreux avantages : ils sont non invasifs, moins coûteux et plus simples d'utilisation que la culture de liquide intestinal (4). Il existe même des kits de dépistage pour réaliser le test à domicile, ce qui le rend très accessible, peut-être même trop car les précautions à appliquer avant les tests et les prélèvements sont moins bien contrôlés qu'en laboratoire (98). De plus les échantillons respiratoires de gaz ont une durée de stabilité limitée dans le temps. L'hydrogène par exemple doit être mesuré dans les 6h. Au-delà il n'est pas stable et doit être congelé à -20°C pour être conservé (112).

La mesure des gaz dans l'haleine ne permet pas de faire la distinction entre les différentes espèces de bactéries, mais est utile pour distinguer une prolifération bactérienne d'une prolifération méthanogène. Ils sont d'ailleurs la seule possibilité de diagnostic de l'IMO, les archées n'étant pas cultivables. La distinction entre les deux est importante car les archées sont résistantes à un grand nombre d'antibiotiques et la rémission des symptômes est donc compromise si un antibiotique adapté n'est pas utilisé (113).

Les tests respiratoires s'appuient sur le fait que le dihydrogène et le méthane ne sont produits que par les bactéries pour le dihydrogène et les archées pour le méthane. La mesure de ces deux gaz en quantité excessive indique donc une prolifération par les bactéries fermentatrices et archées méthanogènes. Une fois produits, les gaz sont absorbés dans le sang puis excrétés par les poumons. Ce sont ces gaz expirés dans l'haleine qui sont mesurés lors des tests respiratoires (88).

2.7.2.1 Déroulement du test

Tout d'abord, certaines conditions sont à respecter pour pouvoir effectuer le test respiratoire :

- Le patient ne doit pas avoir subi de coloscopie ou d'hydrothérapie du côlon et ne doit pas avoir pris d'antibiotiques et de laxatifs durant le mois précédant le test.
- La semaine précédant le test, il ne doit pas non plus y avoir de prise de prokinétiques ou de ralentisseurs du transit.
- Un régime alimentaire particulier doit être appliqué 24 à 48h avant de réaliser le test avec exclusion de tout sucre fermentescible.
- Le patient doit être à jeun de tout aliment et boisson (exceptée l'eau claire) depuis 8 à 12h (1).
- Le jour du test, la réalisation d'un bain de bouche antiseptique est importante pour limiter l'interférence de la flore buccale avec le test.
- Il ne faut pas fumer le jour du test car cela augmente significativement le taux de méthane mesuré (9). Une période de 2h minimum sans fumer avant le test doit être respectée (112).
- Il en est de même pour l'activité sportive qu'il faut limiter 2h avant le test car la modification de la respiration durant un effort influe sur la quantité d'hydrogène expirée (112).

Si ces précautions ne sont pas respectées il y a un risque de faux positif ou faux négatif. En effet ces éléments sont susceptibles, soit de favoriser la prolifération ou la diminution transitoire de la population microbienne intestinale, soit d'influencer directement les quantités de gaz expirés.

Le patient ingère une solution d'hydrate de carbone : 50 à 75g de glucose (106) ou 10g de lactulose accompagnés d'une tasse d'eau d'environ 250 mL. Le sucre ingéré est ensuite fermenté par les bactéries et archées intestinales de manière relativement rapide. Celles-ci produisent respectivement du dihydrogène et du méthane (98). Ces

gaz sont expirés par les poumons et recueillis dans des tubes d'air expiré (114). La quantité produite est mesurée toutes les 20 minutes durant 120 à 180 minutes (1) par chromatographie en phase gazeuse (114). Le déroulement des tests respiratoires est illustré par la figure 11 (1).

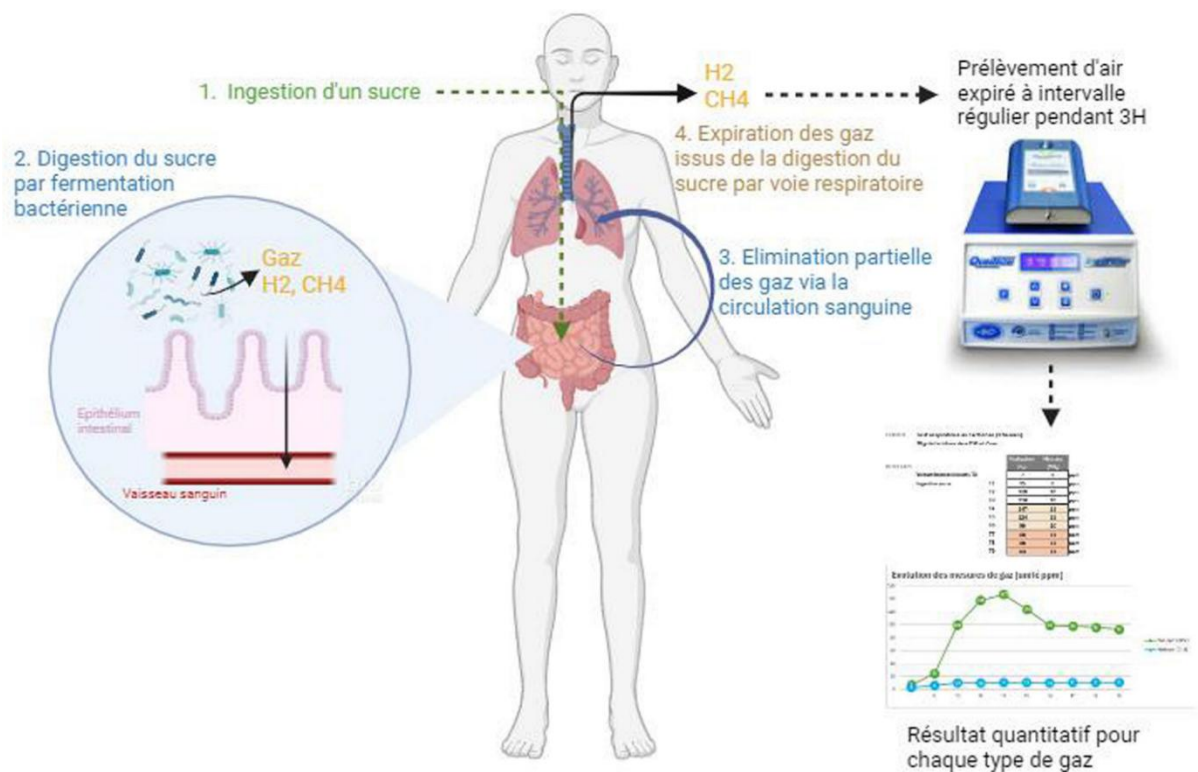


Figure 11 : Déroulement d'un test respiratoire pour le diagnostic du SIBO/IMO (1)

Concernant le régime alimentaire restrictif à appliquer avant le test, le consensus nord-américain et les directives européennes de 2022 préconisent tous deux de ne pas consommer d'aliments contenant des glucides fermentescibles un jour avant le test. Il faut également jeuner durant 8 heures au minimum avant qu'il ne soit réalisé.

Une étude s'est penchée sur l'impact du régime alimentaire avant la réalisation du test en prenant deux groupes : un avec régime sans fibres (A) et l'autre avec régime plus strict, sans FODMAPs (B). Elle a montré que le taux de positivité était significativement plus faible dans le groupe B (123 sur 316 soit 39%), que dans le groupe A (148 sur 269 soit 55%).

La moyenne de la valeur de base du groupe A était d'ailleurs plus élevée : 14 parties par million (ppm) contre 8 ppm dans le groupe B pour le méthane et 11 ppm contre 6 ppm dans le groupe B pour l'hydrogène. Cela met en évidence l'importance d'un régime restrictif pour éviter les faux positifs et donc éviter la mise en place inutile du traitement (9).

2.7.2.2 Interprétation des résultats

Selon la déclaration de consensus nord-américain, le test est considéré comme positif pour le dihydrogène si dans les 120 min après ingestion, la quantité de gaz expirée est augmentée de 20 ppm ou plus en comparaison au taux physiologique. Pour le méthane, l'augmentation doit être supérieure ou égale à 10 ppm dans les 180 minutes (1).

La différence de temps utilisé pour le dosage des deux gaz s'explique par la nécessité d'une fermentation préalable par les bactéries pour produire le dihydrogène essentiel aux archées dans leur métabolisme dont le produit final est le méthane. La quantité de dihydrogène dans l'intestin diminue alors, au profit de l'augmentation de méthane et la mesure de dihydrogène après le délai de 120 minutes exposerait à un risque de faux négatif (98).

Une augmentation de dihydrogène permet le diagnostic d'un SIBO H₂, une augmentation de la production de méthane oriente plutôt vers l'IMO et un test positif à ces deux gaz indique un SIBO mixte (1).

Les figures 12 et 13 (113) présentent plusieurs résultats possibles à un test respiratoire :

- **Graphique A** : le taux de dihydrogène est supérieur à 20 ppm avant la 120^{ème} minute, ce qui indique un résultat positif pour le SIBO H₂.
- **Graphique B** : c'est le méthane qui est augmenté, avec une valeur supérieure à 10 ppm dès le début du test. Il y a donc dans ce cas un IMO.

Une cohorte à grande échelle a trouvé que parmi les tests positifs pour le méthane, 86% avaient une valeur supérieure à 10 ppm dès le premier prélèvement. Cela a amené les auteurs à suggérer qu'une seule mesure était nécessaire pour le diagnostic de l'IMO (115). Une autre étude a trouvé des résultats similaires avec 77% (190 patients sur 246) de positivité au méthane sur des tests réalisés avant ingestion de glucose, chez les patients diagnostiqués IMO (9).

Une étude réalisée en 2023 sur une cohorte française de 331 patients, dont 111 positifs au méthane, a également montré que les niveaux de méthane chez les patients IMO+ étaient presque toujours élevés dès la 1^{ère} mesure et que l'augmentation après ingestion d'une solution d'hydrate de carbone était modeste (8).

- **Graphique C** : Il présente un profil en ligne plate, caractérisé par une faible production d'hydrogène (<3 ppm et pas d'augmentation malgré ingestion de la solution d'hydrate de carbone) et une absence de méthane (<1 ppm).

Ce profil est rare et observé surtout dans les cas de MICI. Malgré l'absence d'augmentation visible d'hydrogène et de méthane, 56% des patients testés lors d'une étude voyaient une amélioration de leurs symptômes digestifs avec la prise d'antibiotiques, suggérant ainsi une prolifération microbienne intestinale.

Cela a amené à se poser la question d'un excès de bactéries sulfatoréductrices, qui consomment l'hydrogène pour produire du sulfure de dihydrogène. Il n'existe cependant pas encore de test pour la mesure du taux de sulfure de dihydrogène disponible pour la pratique de routine. Par ailleurs ce profil pourrait aussi correspondre à la prise récente d'antibiotiques ou à une gastroparésie, caractérisée par une diminution de la vidange gastrique qui empêche alors la solution d'hydrate de carbone d'atteindre rapidement l'intestin grêle (113).

- **Graphique D** : ce profil montre un excès de la production d'hydrogène de manière basale (>20 ppm). Il n'y a pas d'augmentation du taux de méthane.

Lors d'une étude menée sur 14 847 patients, 107 d'entre eux soit 0,7% ont obtenu ce profil. Ils ont pourtant confirmé avoir suivi les conditions nécessaires à la bonne réalisation du test (régime faible en sucres fermentescibles, jeûne de 8h). L'administration d'antibiotiques a entraîné une réponse chez 52% d'entre eux, avec une efficacité prononcée de la rifaximine (couramment utilisée dans le SIBO). L'identification de ce profil est donc importante pour la bonne adaptation du traitement (113).

- **Graphique E** : les taux d'hydrogène et de méthane sont normaux et restent inférieurs aux valeurs seuils malgré l'ingestion d'hydrates de carbone. Il n'y a pas de SIBO/IMO (113).

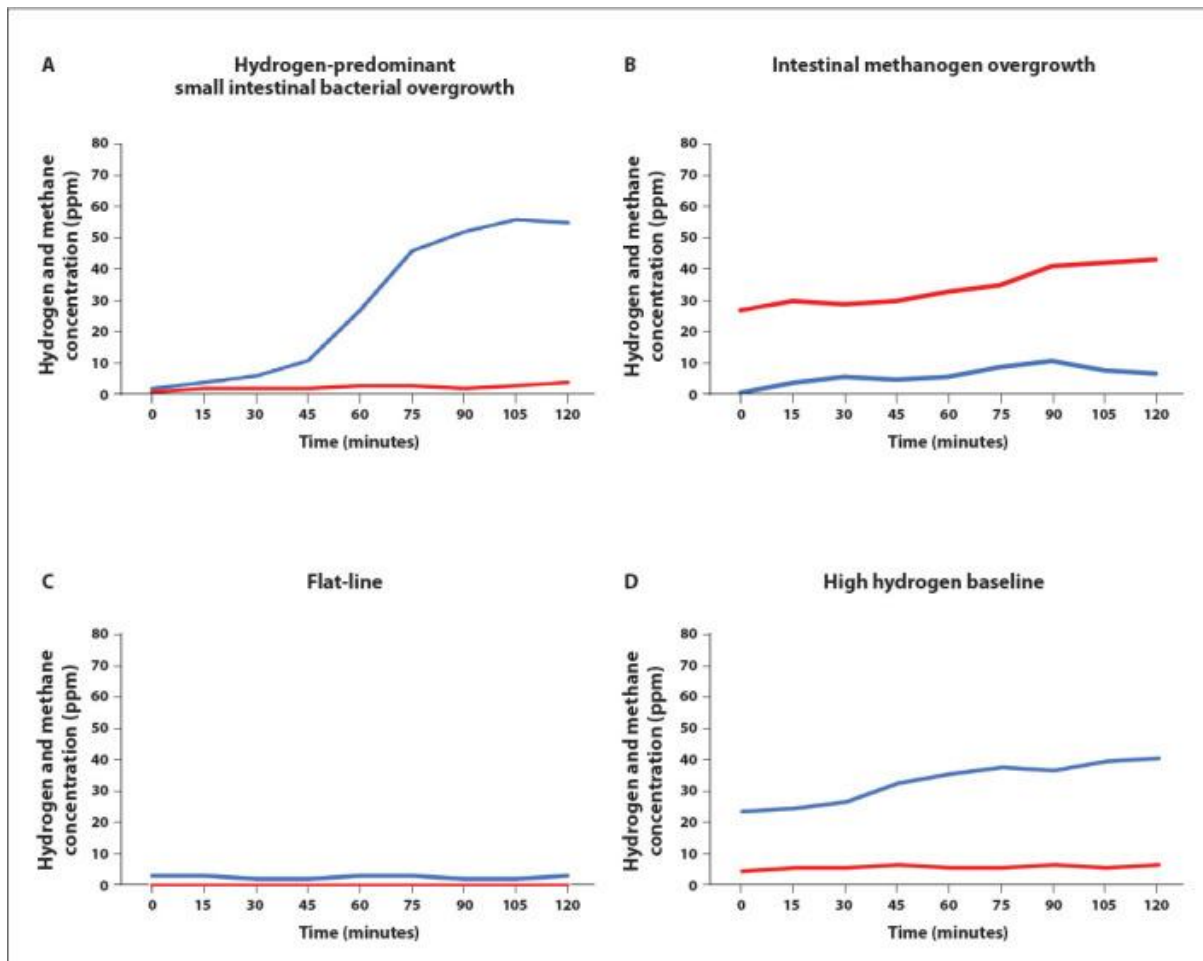


Figure 12 : Différents profils de production de méthane et dihydrogène obtenus par des tests respiratoires (113)

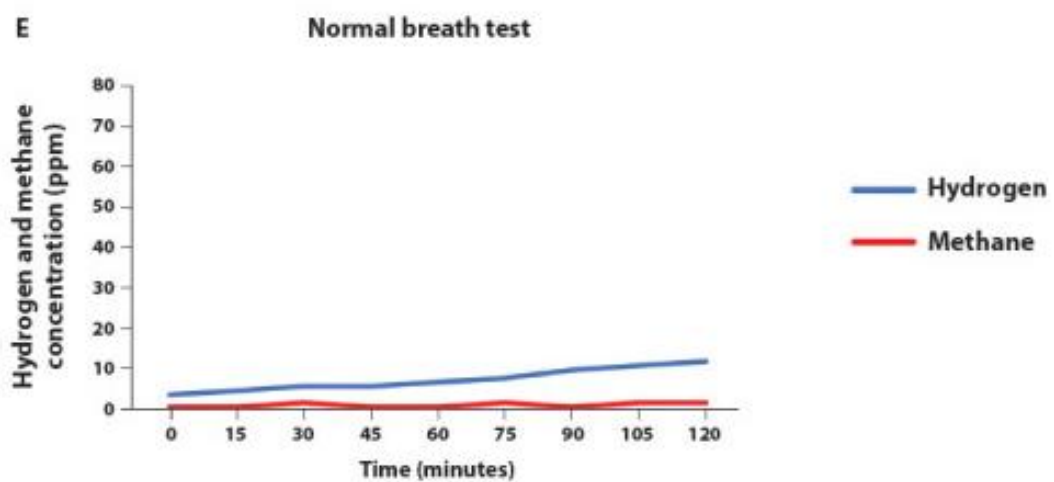


Figure 13 : Profil d'un test respiratoire normal (113)

2.7.2.3 Sensibilité et spécificité en fonction des substrats utilisés

Les substrats majoritairement utilisés sont le glucose et le lactulose. Une étude a également été menée pour évaluer la possibilité d'utiliser du fructose pour éviter les pics d'hyperglycémie chez les personnes diabétiques (98).

- Glucose

Le glucose est un monosaccharide. Il est absorbé au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle, ce qui diminue le risque de faux positifs obtenus à cause de la fermentation des bactéries du côlon. C'est un avantage particulièrement chez les patients qui ont un transit rapide (113).

Une méta-analyse dont les résultats sont présentés dans le tableau V, réalisée à partir de 14 études (116), a trouvé une sensibilité de 54,5% et une spécificité de 83,2% en comparaison avec l'aspiration jéjunale (valeur seuil de 10^3 UFC/mL) (106).

- Lactulose

Le lactulose est un disaccharide : il contient un galactose et un fructose. Lors des tests respiratoires, une quantité de 10g est ingérée (1). Il est non digestible et n'est pas absorbé par l'intestin donc en théorie il permet d'identifier un SIBO distal (113). En revanche, il favorise la fermentation dans le côlon qui peut être confondue avec la fermentation intestinale si le temps de transit est rapide (4). A cause de cela, un second pic d'hydrogène peut apparaître durant le test. Il a été admis que le premier pic doit apparaître durant les 90 premières minutes pour pouvoir considérer le test comme positif (98).

En pratique, certains experts déconseillent son utilisation en raison de la mauvaise sensibilité et spécificité en comparaison avec l'aspiration jéjunale (avec une valeur seuil de 10^3 UFC/mL). Ceci est appuyé par les résultats de la même méta-analyse que pour le glucose (tableau V (106)). Sa sensibilité est de 42% seulement et sa spécificité de 70,6% (106).

Malgré ses inconvénients, le lactulose reste utile pour rechercher un SIBO/IMO chez les diabétiques et chez les patients atteints de SII-D (prédominance diarrhéique) (113).

Tableau V : Précision des tests respiratoires en fonction du substrat utilisé (106)

Substrat utilisé	Sensibilité (IC à 95 %)	Spécificité (IC à 95 %)
Glucose	54,5 % (48,2 % - 60,7 %)	83,2 % (79,1 % - 86,9 %)
Lactulose	42 % (31,6 % - 53,0 %)	70,6 % (61,9 % - 78,4 %)

Il faut toutefois noter que la comparaison des tests respiratoires avec la technique invasive est biaisée par le risque de contamination lors de l'aspiration intestinale (113).

- **Fructose**

Le fructose n'est actuellement pas utilisé en pratique clinique mais son efficacité a été évaluée récemment chez des sujets diabétiques. En comparaison avec l'aspiration jéjunale, le fructose avait une sensibilité de 48% et une spécificité de 71%. La précision diagnostique était de 58%. Pour les patients diabétiques, le lactulose garde toutefois l'avantage de ne pas être absorbé du tout contrairement au fructose.

Les substrats utilisés ont chacun leurs avantages et leurs limites qui peuvent influencer sur les résultats des tests respiratoires.

2.7.2.4 Limites des tests respiratoires

Malgré le côté pratique des tests respiratoires, leurs nombreuses limites et les variations de sensibilité et spécificité calculées dans les différentes études les rendent controversés.

La pullulation microbienne est mesurée de manière indirecte et s'expose à de nombreux biais. Les précautions avant réalisation (temps de jeûne, régime strict, arrêt de certains médicaments) doivent être impérativement respectées et le résultat dépend de la rigueur du patient à les suivre. Dans le cas contraire, le résultat obtenu peut s'avérer être faux (113).

Une erreur de test se traduit par un faux positif ou un faux négatif.

- **Risques de faux positifs**

Concernant le glucose, il est absorbé précocement dans l'intestin. Ceci diminue le risque de fermentation colique mais il reste quand même élevé. Il peut même atteindre une très forte proportion chez les patients ayant subi une résection d'une partie de l'intestin : 65% contre 13% chez ceux sans antécédents de chirurgie digestive. Pour éliminer ce biais il faudrait tester le temps de transit des patients positifs pour déterminer ou exclure son rôle dans le résultat du test (106). A l'instar des variations du temps de transit, la malabsorption de glucose est un facteur de confusion avec la fermentation colique (72).

La quantité de glucose absorbée varie selon les pays. En Europe, elle est en général de 50g alors que le consensus Nord-américain préconise une dose de 75g. La dose utilisée impacte le résultat : plus elle est élevée, plus le risque de faux positifs est important (106).

Le lactulose à l'inverse du glucose n'est pas absorbé. Le risque de faux-positif est le même : il est dû à un temps de transit rapide qui favorise une fermentation colique précocement après ingestion du substrat. Le test ne fait ainsi pas la différence entre un SIBO et un temps de transit rapide (4).

La mesure du méthane n'est pas affectée par les variations du temps de transit oro-caecal entre les patients, quel que soit le substrat utilisé (113).

Outre les gaz produits par les substrats ingérés, ceux déjà présents dans l'intestin interfèrent avec les tests, en particulier ceux contenus dans les matières fécales. Lors de l'ingestion du substrat, des mouvements péristaltiques entraînent leur mouvement

et les font entrer en contact avec la muqueuse intestinale, provoquant ainsi leur absorption puis leur excrétion dans l'air expiré. Ce problème concerne les patients atteints de constipation (106).

L'ingestion du substrat provoque un réflexe gastro-iléal physiologique : le bol alimentaire retenu dans l'iléon passe dans le côlon, à l'origine de la fermentation bactérienne et de la production de gaz, faussant les résultats (106).

- Risques de faux négatifs

Le risque de faux négatif est principalement dû à un temps de transit oro-caecal trop lent qui entraîne un retard dans la fermentation intestinale. Les conséquences sont les mêmes lorsqu'une pathologie sous-jacente empêche le substrat d'atteindre sa cible dans l'intestin, notamment en cas de gastroparésie (retard de la vidange gastrique)(113).

Le dihydrogène produit est utilisé comme source d'énergie par d'autres bactéries et par les archées. Cette réaction abouti respectivement à la production de sulfure de dihydrogène et de méthane. Cela a pour conséquence de diminuer le niveau de dihydrogène et de risquer de passer à côté d'un diagnostic positif pour le SIBO H₂. Il est donc important de toujours mesurer simultanément la production de méthane (117).

Il n'y a en revanche pas de test disponible pour le sulfure de dihydrogène et pas de valeurs seuils pour diagnostiquer un SIBO H₂S alors que son rôle dans le SIBO a été démontré (98). Il en est de même pour le SIFO (113).

Certains paramètres, bien qu'ils ne suffisent pas à eux seuls, peuvent orienter le diagnostic.

2.7.3 Orientation du diagnostic

Parmi les conséquences biologiques retrouvées dans des cas sévères, une carence en vitamines A, D, E et en fer sont possibles. Une diminution de la vitamine B12 circulante est communément retrouvée car le nombre augmenté de bactéries accroît son utilisation. Enfin, le catabolisme de la tyrosine et du tryptophane est marqué au niveau urinaire par une augmentation des phénols et de l'indican (indoxyl sulfate urinaire) (70,118).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) de l'intestin peut montrer une stase intestinale, facteur favorisant l'apparition du SIBO.

Enfin, la méthode thérapeutique peut confirmer le diagnostic si l'administration d'antibiotiques entraîne une rémission des symptômes. La limite est le risque d'inefficacité des antibiotiques si ils n'agissent pas sur les souches responsables des symptômes (70).

Les différentes méthodes de diagnostic sont encore controversées et des recherches pour trouver des alternatives plus fiables sont en cours.

2.7.4 Nouvelles approches diagnostiques

Le diagnostic du SIBO/IMO par l'analyse des micro-organismes présents dans des échantillons de selles s'est avérée peu concluant, la population microbienne retrouvée ne reflétant pas celle de l'intestin grêle, d'autant plus que sa composition varie entre les différentes sections de ce dernier (106).

En revanche, une technique actuellement utilisée avec succès pour différencier le SII-D des MICI pourrait être une solution prometteuse pour le diagnostic du SIBO et de l'IMO. Il s'agit de mesurer les produits résultant du métabolisme microbien et le reflétant, en particulier les composés organiques volatils (COV) dont fait partie le méthane. Cela reste encore à développer mais le diagnostic pourrait se faire à partir d'échantillons d'urine, de selles, d'haleine ou encore de sérum. Les COV seraient par exemple détectés par chromatographie en phase gazeuse associée à la spectrométrie de masse (106).

L'alternative qui semble la plus prometteuse repose sur la capsule de détection de gaz. Celle-ci est ingérée, traverse le tube digestif avant d'être éliminée. Elle prélève des échantillons de gaz de manière déterminée durant son passage. Son temps de transit dans l'intestin est également contrôlé de manière à ne pas fausser les résultats (106). La capsule est capable de détecter différents gaz (hydrogène et dioxyde de carbone) ainsi que différents paramètres qui permettent de connaître l'état de fermentation de l'intestin ainsi que la capacité de transit de celui-ci. Comme les tests respiratoires, une source de glucide doit être administrée avant pour provoquer la fermentation (4). L'avantage est de connaître les gaz qui sont produits dans des sections bien spécifiques du tube digestif. Cette technique est encore en développement mais les résultats sont pour l'instant encourageants (106).

2.8 Proportions des différents phénotypes et forme mixte SIBO/IMO

Il n'existe pas de chiffre précis pour la prévalence de chaque type de SIBO/IMO. Le chiffre avancé est souvent de 30% de positivité au méthane parmi les sujets positifs aux tests respiratoires. Une proportion non négligeable de patients sont positifs à la fois au SIBO et à l'IMO (77,89).

Une étude transversale rétrospective sur une cohorte de 1461 patients, chez qui un test respiratoire au glucose a été effectué devant une suspicion de SIBO, a trouvé que 33,1% d'entre eux étaient positifs.

- 49,8% (soit 241 patients) d'entre eux étaient positifs à l'hydrogène seul,
- 38,8% (soit 188 patients) au méthane seul,
- 11,4% (soit 55 patients) était positifs aux deux gaz et donc atteints d'une prolifération à la fois bactérienne et archéenne (89).

Une étude plus modeste sur une cohorte française de 271 individus, dont 186 positifs (68,1%) au test respiratoire au lactulose, a montré une répartition différente entre les différents gaz : la positivité au méthane était cette fois-ci la plus fréquente. Le nombre de patients atteints de la forme mixte était en revanche du même ordre de grandeur.

- 40,3% (soit 75 patients) positifs à l'hydrogène seul,
- 47,3% (soit 88 patients) positifs au méthane seul,
- 12,4% (soit 23 patients) positifs à l'hydrogène et au méthane (119).

Le SIBO H₂S étant beaucoup moins étudié que les deux autres formes, il n'y a pas de données précises sur sa prévalence, d'autant plus que cette forme peut cohabiter avec la forme H₂.

Les sujets atteints de la forme mixte produisent une plus grande quantité de dihydrogène que les patients atteints de SIBO H₂ simple, alors que la production de CH₄ reste la même que pour l'IMO simple (89).

Concernant les symptômes ressentis en cas de forme mixte, les deux études citées ci-dessus s'accordent à dire qu'il y a moins de diarrhée dans la forme H₂+ / CH₄+ que dans la forme H₂+ seule mais il n'y a pas de différence significative pour les autres symptômes avec les autres phénotypes (89,119).

3. Etiologies et facteurs favorisant du SIBO

Le SIBO/IMO peut être dû à des anomalies anatomiques et physiologiques mais il est également très fréquemment associé à d'autres pathologies. Dans tous les cas, déterminer l'origine de ce syndrome permet d'agir sur la cause pour faciliter son éradication et éviter les récurrences (98).

Les troubles de la motilité sont un des facteurs principaux de la prolifération microbienne.

3.1 Troubles de la motilité

Le bon fonctionnement de la motilité intestinale est essentiel pour contrôler la colonisation du tube digestif par les micro-organismes (120).

3.1.1 Motilité intestinale

L'intestin est en mouvement non seulement lors de la digestion mais également lorsqu'il est vide.

3.1.1.1 Motilité post-prandiale

La progression du bol alimentaire le long du tractus digestif est coordonnée par un système de contractions musculaires très ordonnées (121). Les aliments ingérés sont d'abord stockés dans l'estomac puis libérés de manière pulsatile dans l'intestin (122).

Comme le montre la coupe histologique intestinale présentée par la figure 14 (121), la couche musculaire de la paroi intestinale est constituée de muscles lisses, organisés de deux manières distinctes : la couche la plus interne est circulaire alors que la couche externe est longitudinale. La couche musculaire est innervée par le système nerveux autonome, mais est également régulée par certaines hormones et par des facteurs provenant du tube digestif (121). Le système nerveux autonome exerce son action motrice grâce au regroupement des fibres nerveuses afférentes et efférentes au sein du plexus myentérique, situé entre la couche interne et la couche externe (122).

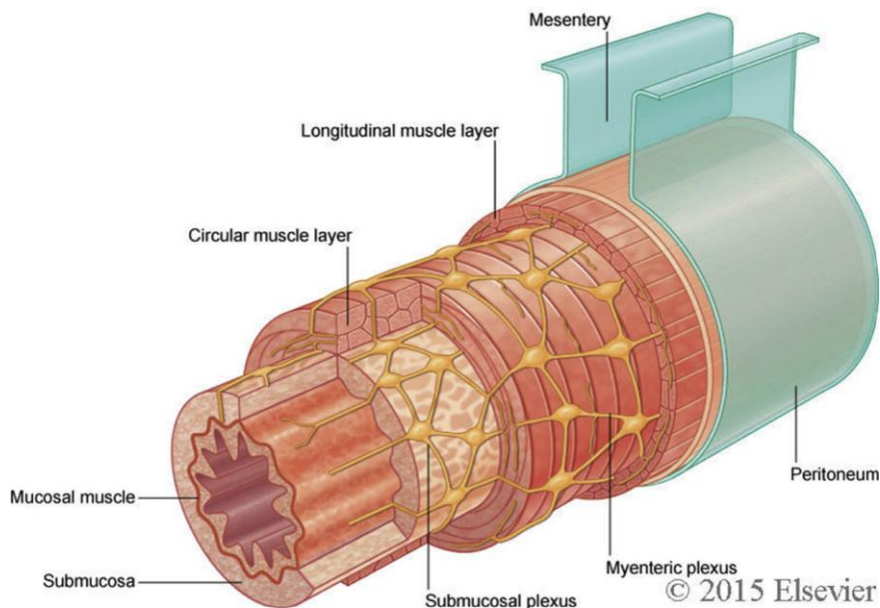


Figure 14 : Histologie de la paroi intestinale (121)

Ces cellules musculaires lisses fonctionnent de manière coordonnée et se transmettent les signaux électriques qu'elles reçoivent grâce à des jonctions communicantes (121).

Les jonctions communicantes permettent également aux cellules musculaires lisses de communiquer avec les cellules interstitielles de Cajal, qui génèrent une activité électrique spontanée. Cela engendre des ondes lentes de dépolarisation qui augmentent le potentiel de membrane et le rapprochent du seuil auquel se déclenche le potentiel d'action. Lorsque ce dernier est atteint, le muscle lisse se contracte. Le potentiel d'action est déclenché spontanément grâce au rythme induit par les cellules de Cajal ou suite à une stimulation nerveuse par les neurones excitateurs qui libèrent de l'acétylcholine. Le muscle lisse se relâche ensuite sous l'action de neurones inhibiteurs qui entraînent une hyperpolarisation. La figure 15 (122) illustre ce processus.

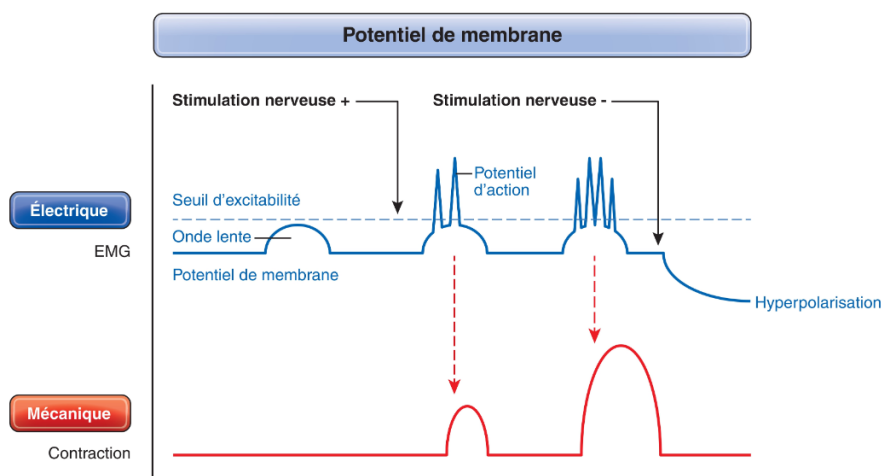


Figure 15 : Variations du potentiel de membrane et contraction musculaire de la paroi intestinale (122)

Physiologiquement, le rythme des contractions permet au bol alimentaire issu du dernier repas de sortir de l'iléon quand le repas suivant entre dans l'estomac (15).

2 types de contractions se distinguent :

- **Contractions segmentaires** (figure 16 (121))

Résultat de la contraction du muscle lisse circulaire, elles permettent le mélange du chyme aux sécrétions enzymatiques.

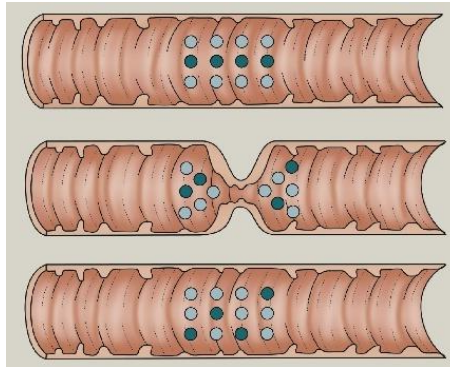


Figure 16 : Contractions segmentaires (121)

- **Contractions péristaltiques** (figure 17 (15))

Le muscle lisse circulaire positionné en arrière du chyme se contracte. Le chyme est alors propulsé vers l'avant, là où le muscle lisse circulaire est relâché. Conjointement, le muscle lisse longitudinal localisé en arrière du chyme est relâché, alors qu'il se contracte à l'avant. La coordination des mouvements du muscle lisse circulaire et du muscle lisse longitudinal permet de faire progresser le bol alimentaire le long de l'intestin (13).

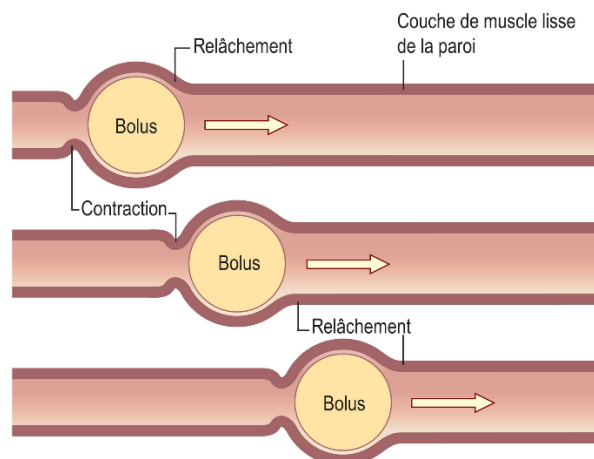


Figure 17 : Contractions péristaltiques (13)

Physiologiquement, le chyme traverse la totalité de l'intestin grêle en 3 à 5h grâce aux contractions des muscles lisses. Cependant, ils ne se contractent pas seulement durant la digestion (15).

3.1.1.2 Motilité interdigestive

En période interdigestive, l'intestin est traversé par une onde péristaltique cyclique, le complexe moteur migrant (CMM). Celui-ci est découpé en trois phases (122) :

- **Phase I : phase de repos moteur**
- **Phase II : phase d'activité péristaltique irrégulière.** La fréquence des ondes augmente progressivement jusqu'à atteindre la phase III.
- **Phase III : phase contractile régulière**

Phase la plus courte, la phase III ne dure que quelques minutes. Chez 70% des individus elle commence dans l'estomac. La fréquence des contractions atteint 2 à 3 par minute dans l'estomac et 11 à 12 par minute dans l'intestin grêle. Elles se propagent ensuite sous la forme d'une onde lente qui traverse l'intestin à la vitesse de 6 à 10 cm par minute (120). Les sphincters (notamment le pylore) sont ouverts durant cette phase pour permettre l'évacuation des déchets non digérés (120). C'est également à ce moment que peuvent se faire entendre les borborygmes, associés à la sensation de faim (123).

La phase III est suivie d'une nouvelle phase I. Le temps entre deux phases III est de 90 à 120 min (121), mais la durée peut augmenter si le pH gastrique est plus acide (120). L'onde traverse la totalité de l'intestin grêle en 1h30 à 2h (124).

Le complexe moteur migrant a un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie intestinale car il permet d'évacuer les bactéries, les résidus alimentaires non digérés et autres débris tels que les cellules desquamées et les sécrétions résiduelles (121). C'est pour cette raison qu'il est également connu sous le nom de « housekeeper » (123).

Le CMM est régulé par différents facteurs, hormonaux et nerveux. Le facteur hormonal principal est la motiline, une hormone sécrétée par les cellules endocrines du duodénum et du jéjunum (120).

La sécrétion de motiline augmente lors de repas riches en graisse, tandis qu'un régime riche en glucose a l'effet inverse. Une diminution du pH duodénal est également un facteur d'augmentation de la sécrétion de motiline (124). Concernant l'acidité duodénale, une étude a décrit la suppression de la phase III gastrique (le CMM trouvant alors son origine dans le duodénum) lors de l'administration intra-duodénale d'acide chlorhydrique. Cela renforce l'importance de la relation entre pH et CMM (120).

L'érythromycine est un agoniste des récepteurs à la motiline et a la capacité de déclencher les contractions de phase III. En revanche, si de l'atropine est administrée au préalable, cet effet est aboli. La voie cholinergique est donc également associée au CMM, probablement en lien avec le nerf vague (120).

Le CCM est interrompu lors de la prise de nourriture et le grignotage réduit son efficacité (11).

Les troubles de la motilité sont un facteur de risque de prolifération microbienne dans l'intestin.

3.1.2 Troubles de la motilité et SIBO/IMO

Lorsque les mouvements péristaltiques et le transit diminuent, le bol alimentaire reste plus longtemps dans l'intestin grêle. Le processus de fermentation est alors accru et entraîne la production excessive d'hydrogène et de méthane (11).

Il en est de même si le CCM ne peut pas faire son travail correctement. Si les bactéries et les aliments résiduels ne sont pas évacués, une fermentation excessive se produit et certains micro-organismes du microbiote se trouvent dans des conditions très favorables à leur croissance. Il est donc important de respecter un intervalle d'au moins 2 à 3h entre deux prises alimentaires (11).

Plusieurs études s'accordent à dire que le temps de transit intestinal est ralenti chez les patients atteints de SIBO/IMO (71,125–127).

De même, une diminution de la pression de la valve iléo-caecale favorise le développement du SIBO car son intégrité protège l'intestin grêle d'un reflux de bactéries provenant du gros intestin (125).

Plusieurs facteurs sont à l'origine d'une dysmotilité intestinale.

3.1.3 Dysmotilité intestinale et pathologies en cause

La motilité gastrique est plus lente lorsque ses différents systèmes de régulation sont perturbés. Cela peut se produire en cas de vagotomie ou de déficit en cellules de Cajal. Le SIBO est d'ailleurs associé à une diminution de leur densité (11).

Une dysbiose préexistante peut elle-même être à l'origine de ces troubles de la motilité. En effet, le microbiote intestinal influence le système neuroendocrinien intestinal en favorisant la production de sérotonine, qui module la contraction des muscles lisses *via* la stimulation des afférences vagues. Un microbiote inapproprié ne remplit pas ses fonctions de production de sérotonine correctement et cela conduit à une diminution de la motilité (11).

De nombreuses pathologies entraînent un ralentissement du transit intestinal par un mécanisme qui agit soit sur les muscles lisses, soit sur le système nerveux entérique :

- Diabète sucré
- Insuffisance rénale chronique
- Hypothyroïdie
- Sclérodermie systémique
- Amylose
- Gastroparésie
- Maladies neurodégénératives telles que la sclérose en plaque et la maladie de Parkinson
- Dystrophie musculaire

- Entéropathie radique
- Pseudo-obstruction intestinale chronique (CIPO)
- Syndrome paranéoplasique

La prise de certains médicaments inhibe également la motilité, en particulier les opiacés, les antidépresseurs tricycliques, les anticholinergiques et certains antidiarrhéiques (71).

3.1.3.1 Diabète sucré

Plusieurs études ont montré un allongement du temps de transit oro-caecal (OCTT) chez les patients diabétiques par rapport aux non diabétiques. De plus, il y a une augmentation significative de la prévalence de SIBO dans la population diabétique par rapport aux témoins (71).

Une méta-analyse réalisée à partir de 14 études a calculé une prévalence moyenne de 29% (IC à 95 %, 20-39 %). Ainsi, le risque de développer un SIBO pour un individu est multiplié par 2,91 si celui-ci est diabétique (128).

Le SIBO est associé au diabète de type I et II, mais également au diabète gestationnel (74).

L'hypomotilité intestinale est à l'origine de cette association. Celle-ci est induite par différents mécanismes (128).

D'abord, le diabète favorise l'apparition d'une neuropathie autonome qui diminue la motilité intestinale. Il a d'ailleurs été démontré que le risque de SIBO chez les patients diabétiques était encore plus élevé s'ils avaient développé une neuropathie.

Ensuite, l'état de stress oxydatif et le niveau de facteurs inflammatoires sont plus élevés lors d'un diabète. Cela accroît l'apoptose des neurones intestinaux impliqués dans la motilité et cette dernière est alors ralentie.

Enfin, l'hyperglycémie elle-même allonge le temps de transit gastro-intestinal.

L'apparition d'un SIBO chez un patient diabétique influe ensuite sur la maladie, provoquant ainsi un cercle vicieux : une étude portant sur 104 patients diabétiques de type 2 a montré que ceux qui étaient positifs au SIBO avaient un niveau d'insuline et un contrôle glycémique plus faible (128).

3.1.3.2 Hypothyroïdie

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans la régulation de la motilité intestinale. Aussi, lorsqu'elles sont sécrétées en trop faible quantité lors d'une hypothyroïdie, le transit intestinal se retrouve ralenti et favorise la prolifération microbienne (129). La prévalence du SIBO chez les patients hypothyroïdiens est supérieure à 50% (74,129).

3.1.3.3 Sclérodermie systémique (ScS)

La ScS est une maladie auto-immune qui se traduit par une fibrose, une inflammation et des troubles de la microcirculation. Tout cela entraîne des perturbations dans le fonctionnement des organes internes. Chez 90% des patients, le tractus digestif est touché avec une fibrose plus ou moins développée.

La fibrose touche l'intestin grêle dans 48% des cas. Associé à cela, des auto-anticorps qui ciblent les récepteurs muscariniques des cellules musculaires lisses intestinales sont produits. La conséquence de cette atteinte est la diminution de la motilité intestinale et les troubles gastro-intestinaux peuvent donc se compliquer d'un SIBO.

Une revue systématique de la littérature portant sur 7 études a trouvé une prévalence moyenne de 39% de SIBO chez les patients atteints de ScS (130). Son incidence est multipliée par 10 chez les patients atteints de ScS par rapport aux témoins. Une durée de la maladie supérieure à 5 ans est un facteur de risque de l'apparition du SIBO (74).

3.1.3.4 Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative provoquée par la destruction des neurones dopaminergiques de la substance noire. La maladie altère la motilité intestinale en affectant les nerfs qui la régulent. Cela entraîne divers symptômes, dont la constipation, et ralentit la vidange gastrique. Cette hypomotilité est propice à la prolifération microbienne (74).

Une méta-analyse a calculé à partir de 11 études une prévalence moyenne de 46 % (IC à 95 % 36–56%) du SIBO dans la maladie de Parkinson, les chiffres allant de 24 à 64% selon les études (131).

Plusieurs études ont également associé le SIBO chez les patients parkinsoniens à une détérioration de la fonction motrice, par rapport aux patients ayant la maladie de Parkinson sans prolifération microbienne associée. En effet, une réponse inflammatoire locale déclenchée par la prolifération microbienne altère l'intégrité de la barrière intestinale et la muqueuse se trouve exposée à des dérivés bactériens. La conséquence de cette exposition est la production accrue de l'alpha-synucléine, une protéine toxique pour la barrière hémato-encéphalique et la substance noire lorsqu'elle est produite en trop grande quantité. De plus, le mauvais repliement de cette protéine favorise l'apoptose des neurones dopaminergiques (131).

Un autre impact négatif du SIBO dans la maladie de Parkinson est la diminution de l'absorption de vitamine D et des lipides qui entraînent respectivement une aggravation de l'ostéoporose et une perte de poids (131).

L'altération du microbiote due au SIBO interfère également avec le traitement : l'absorption du lévodopa, un des traitements principaux de la maladie, est diminuée. Cela constitue une perte de chance pour le patient (74).

3.1.3.5 Médicaments opiacés

Les médicaments qui ont un effet inhibiteur sur la motilité intestinale constituent aussi un facteur de risque de prolifération microbienne, en particulier la famille des opiacés, des molécules utilisées pour soulager la douleur (98).

Les opiacés sont des agonistes des récepteurs μ , qui sont des récepteurs couplés à la protéine G exprimés par de nombreux neurones périphériques et centraux. Ils sont impliqués dans la régulation de la douleur. Les neurones du système nerveux entérique expriment aussi ces récepteurs, de manière plus ou moins prononcée suivant la localisation : ils sont principalement retrouvés au niveau de l'estomac et du côlon.

La liaison des opioïdes sur les récepteurs μ , a pour effet d'inhiber la libération des neurotransmetteurs excitateurs (acétylcholine) et inhibiteurs (dopamine et monoxyde d'azote) et de déstabiliser leur équilibre. Les cellules musculaires lisses voient leur activité motrice propulsive diminuée, tandis que le tonus musculaire des sphincters augmente. Les opiacés allongent l'OCTT et le temps de vidange gastrique et favorisent ainsi la fermentation et la prolifération microbienne (132).

La consommation de médicaments dérivés des opiacés est associée à une dysbiose. La morphine est notamment à l'origine d'une augmentation de l'abondance de plusieurs bactéries : Staphylocoques, Entérocoques, *Pseudomonadota spp.* Ce sont les mêmes genres que ceux impliqués dans le SIBO H₂ (133). Les opiacés sont corrélés significativement au SIBO (134).

La motilité intestinale est également diminuée lors de pathologies liées à l'activation du frein iléal.

3.1.3.6 Frein iléal

La présence de graisse non absorbée dans l'iléon entraîne un rétrocontrôle négatif sur la motilité intestinale, notamment au niveau du jéjunum. Cela est dû à la libération de glucagon, peptide YY et neurotensine.

L'activation de ce mécanisme favorise la prolifération microbienne. A leur tour, les bactéries qui pullulent ont un effet délétère sur l'absorption des graisses. Cela augmente la quantité de graisse non absorbée et induit un cercle vicieux (71).

Le frein iléal est notamment observé lors de la sprue tropicale, maladie rare contractée suite à une infection dans les pays tropicaux, et qui est à l'origine d'un syndrome de malabsorption (135). C'est également le cas dans la maladie cœliaque.

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune qui se déclenche lors de l'ingestion de gluten. La malabsorption fait partie des conséquences de cette maladie. Une méta-analyse incluant 14 études, 742 patients et 178 témoins a décrit une augmentation significative de la prévalence du SIBO chez les patients atteints de maladie cœliaque par rapport aux témoins avec un OR de 5,1 (IC à 95 % 2,1-12,4) (136).

En plus de cela, 95,6% des patients qui cumulaient maladie cœliaque et SIBO voyaient leurs symptômes améliorés et le test respiratoire normalisé après avoir suivi un traitement antibiotique dirigé contre le SIBO.

Toutefois, les résultats des différentes études incluses dans la méta-analyse étaient statistiquement hétérogènes et la possible prise d'IPP chez les patients n'a pas été contrôlée, alors qu'ils sont aussi associés au SIBO (136).

L'acidité gastrique est un autre élément essentiel dans la protection de l'intestin contre le SIBO.

3.2 Diminution de l'acidité gastrique

L'acidité gastrique est un moyen de protection essentiel contre un grand nombre de micro-organismes : 99% des bactéries ingérées sont anéanties par l'acidité en seulement quelques minutes. Aussi, une augmentation du pH est un facteur favorisant la colonisation bactérienne du grêle (71).

Les bactéries dont la croissance est avantagée dans ce cas sont celles à coloration de Gram positif (71).

Les causes à l'origine d'une augmentation du pH de l'estomac sont diverses. Cela peut être dû à une gastrectomie partielle ou totale, à une gastrite auto-immune ou une gastrite atrophique à *H. pylori* mais également à la consommation d'IPP. L'acidité gastrique diminue aussi avec l'âge (71,98).

3.2.1 IPP

Chez les patients qui ont des troubles digestifs préexistants, comme de la dyspepsie fonctionnelle, un reflux gastro-œsophagien ou des ulcères, les IPP sont couramment prescrits (98).

Les IPP (oméprazole, ésoméprazole, lansoprazole, rabéprazole et pantoprazole) agissent en bloquant les pompes à protons (H^+/K^+ ATPase) exprimées par les cellules pariétales de la paroi de l'estomac. Celles-ci sécrètent les ions H^+ dans la lumière gastrique en les échangeant avec des ions K^+ . Ce sont les ions H^+ qui sont responsables de l'acidité gastrique. Le blocage des pompes à protons augmente donc le pH gastrique. Ce mécanisme est illustré par la figure 18 (137).

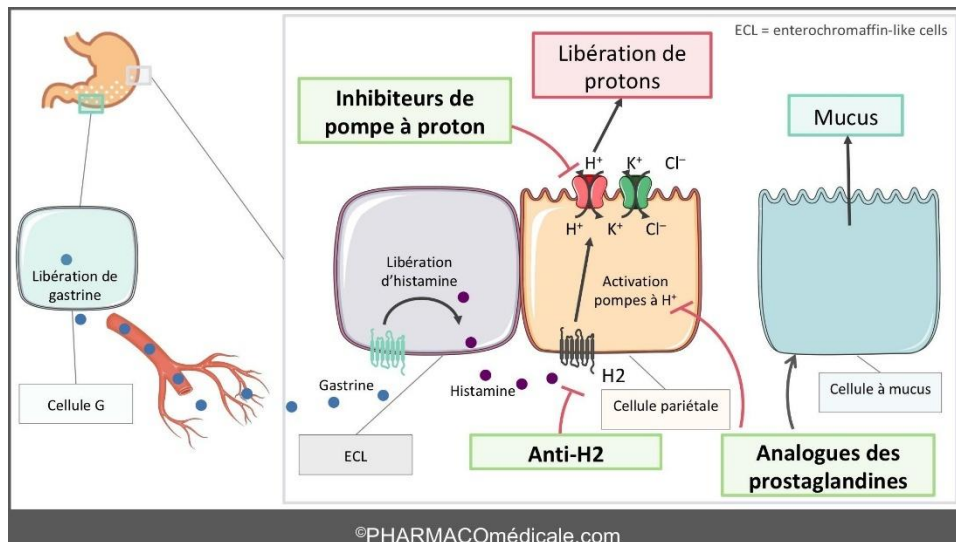


Figure 18 : Mécanisme d'action des IPP (137)

L'impact des IPP sur le microbiote a été démontré. Ils entraînent une diminution de la diversité bactérienne. En parallèle, des espèces du microbiote oral sont surreprésentées dans le microbiote fécal (107).

De nombreuses études ont montré une association entre la consommation d'IPP et le développement d'un SIBO. Cependant, il n'y pas encore de preuves suffisantes pour déterminer la dose et la durée de traitement qui entraînent ce risque. Par ailleurs d'autres études contredisent l'association entre IPP et SIBO (98).

Une méta-analyse (138) portant sur 19 études, soit un total de plus de 7 000 sujets, affirme que la prise d'IPP augmente le risque de SIBO de manière modérée (Odd Ratio (OR) = 1,71, intervalle de confiance (IC) à 95 % 1,20–2,43). Parmi les articles analysés, seuls 7 ont trouvé une association significative entre IPP et SIBO alors que les 12 autres contredisaient ce fait.

En rassemblant uniquement les études de haute qualité, le risque était toujours statistiquement significatif, bien qu'un peu moins élevé (OR = 1,31, IC à 95 % = 1,01, 1,69) et l'hétérogénéité des résultats était corrigée (138).

L'association significative a été démontrée à la fois par les tests respiratoires et la culture d'aspiration jéjunale, mais le seuil de diagnostic par la technique d'aspiration jéjunale utilisé dans cette méta-analyse était l'ancien, c'est-à-dire celui de 10⁵ UFC/mL. Or le seuil utilisé actuellement est celui de 10³ UFC/mL (138).

Les IPP sont couramment utilisés pour soulager les symptômes provoqués par l'infection par *H. pylori*, une bactérie qui entraîne elle-même une diminution de l'acidité gastrique.

3.2.2 *H. pylori* et SIBO

H. pylori est une bactérie Gram négatif qui colonise l'estomac et favorise l'apparition de maladies de l'estomac, notamment les ulcères gastriques et duodénaux, la gastrite atrophique ainsi que le cancer gastrique.

Pour se défendre contre l'acidité gastrique, *H. pylori* hydrolyse de l'urée en ammoniac et acide carbonique qui ont un effet tampon sur le pH acide de l'estomac. Cela aide les autres micro-organismes à survivre à leur passage dans l'estomac. Il en est de même pour l'atrophie de la muqueuse gastrique, qui favorise aussi leur prolifération (139).

H. pylori agit aussi sur le système neuro-endocrinien du tractus digestif, ce qui diminue la motilité et altère les sécrétions et l'activité des enzymes digestives. La qualité de la digestion est diminuée et cela augmente la fermentation intestinale (140).

Les études sur le lien entre SIBO et *H. pylori* sont contradictoires, mais une méta-analyse réalisée sur 8 études et totalisant 874 patients a constaté une prévalence de SIBO plus élevée chez les adultes infectés par *H. pylori*, indépendamment de l'utilisation d'IPP. L'association était significative chez les adultes d'un âge inférieur à 48 ans (OR = 2,68, IC à 95 % = 1,67 à 4,28, $p < 0,001$) mais ce n'était pas le cas chez les adultes plus âgés (OR = 1,15, IC à 95 % = 0,69 à 1,92, $p < 0,60$). Cette différence de résultat est certainement due aux comorbidités, qui ont elles-mêmes un impact sur le SIBO dans cette population (139).

Une autre maladie qui favorise l'apparition du SIBO est la gastrite auto-immune.

3.2.3 Gastrite auto-immune

La gastrite auto-immune est une pathologie dans laquelle les cellules pariétales de l'estomac, cellules responsables de la sécrétion d'ions H^+ , sont détruites. Des anticorps dirigés contre la pompe à protons sont produits et il résulte de cette maladie une atrophie du fundus et du corps. La destruction des cellules pariétales et des pompes à protons est à l'origine d'une hypochlorhydrie puis d'une achlorhydrie. En conséquence elle peut se compliquer d'un SIBO (71,98,141).

La gastrectomie, autre cause d'hypochlorhydrie est détaillée dans la partie 3.4.

Le foie et le pancréas sont en interaction avec la digestion par le biais de leurs sécrétions.

3.3 Maladies du foie et du pancréas

La bile et les sécrétions pancréatiques ont des propriétés bactériostatiques et jouent un rôle dans la protection contre la pullulation microbienne. L'altération de cette barrière favorise le SIBO. Plusieurs maladies en rapport avec le foie et le pancréas ont été rapportées comme étant associées au SIBO. C'est le cas de la stéatose hépatique non alcoolique, de la cirrhose du foie et de la pancréatite chronique (71).

3.3.1 Pancréatite chronique

La pancréatite chronique est caractérisée par une inflammation du pancréas, accompagnée de fibrose et d'une altération des fonctions endocrines et exocrines par destruction des cellules acineuses et des îlots. En plus des douleurs abdominales, elle peut se traduire par une perte de poids et une stéatorrhée.

La stéatorrhée n'est pas toujours résolue par un traitement substitutif en enzymes pancréatiques : une stéatorrhée persistante peut être le signe d'un SIBO sous-jacent.

Les mécanismes qui induisent l'apparition du SIBO sont soit dus à la pancréatite elle-même, soit aux moyens utilisés pour traiter la maladie : perturbations immunitaires, diminution de l'effet antibactérien des sécrétions pancréatiques, frein iléal dû à une malabsorption, neuropathie diabétique, prise d'opioïdes pour soulager la douleur ou encore chirurgie abdominale (134).

La prévalence de SIBO chez les patients atteints de pancréatite n'a été étudiée que sur des petits groupes et les résultats sont très hétérogènes. Ils sont beaucoup plus élevés si le patient a des antécédents de chirurgie gastro-intestinale haute. Les études montrent aussi que le SIBO est corrélé à la gravité de la pancréatite (74).

Deux méta-analyses, réalisées sur 9 et 13 études (336 et 518 patients), ont montré des prévalences groupées de 36% et 38,6% de SIBO respectivement. Dans la première la prévalence chutait à 21,7% en excluant les tests respiratoires au lactulose (71).

Comme le pancréas, le foie interagit avec le microbiote intestinal.

3.3.2 Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD)

Lors de la NAFLD, les lipides s'accumulent de manière excessive dans les hépatocytes (74).

Dix études représentant 1 093 patients ont été regroupées lors d'une méta-analyse. Celle-ci a décrit une association entre SIBO et NAFLD avec un OR de 3,82 en groupant tous les résultats (71).

Cette association s'explique par la dégradation de la barrière intestinale induite par la progression de la NAFLD, qui favorise la prolifération bactérienne.

A l'inverse, le SIBO favorise l'apparition du NAFLD : la perméabilité intestinale occasionnée permet le passage de différents produits microbiens pro-inflammatoires vers le foie. En parallèle, l'augmentation de la production d'AGCC (Acides Gras à Chaînes Courtes) accroît la gluconéogenèse et la synthèse lipidique hépatique.

Les bactéries inhibent aussi le facteur adipeux induit par le jeûne (Fiaf) qui, physiologiquement, inhibe la lipoprotéine lipase (LPL). Or cette dernière est à l'origine du stockage lipidique hépatique. L'inhibition du Fiaf entraîne donc une augmentation de l'activité de la LPL, donc du stockage lipidique (128).

Une des complications de la NAFLD est la cirrhose du foie, qui a également un lien avec le SIBO.

3.3.3 Cirrhose du foie

La cirrhose du foie a de nombreuses conséquences sur les autres organes : elle est à l'origine d'une insuffisance pancréatique exocrine et d'une diminution de la motilité et du système immunitaire intestinal. La cirrhose peut aussi être accompagnée de diabète, qui favorise lui-même le SIBO (74).

Une méta-analyse importante (142) portant sur 21 études (1 264 patients atteints de cirrhose et 306 témoins) a calculé une prévalence groupée de 40,8% de SIBO dans la cirrhose (10,7% chez les témoins) et un OR de 6,83.

Encore une fois, la méthode de diagnostic utilisée a un rôle déterminant dans les résultats : dans une autre méta-analyse réalisée qui incluait 19 études (143), la prévalence était de 68,3% pour les études qui utilisaient la culture (contre 7,94% chez les témoins) alors qu'elle était de 35,8% pour celles qui utilisaient les tests respiratoires (contre 8% chez les témoins).

La prévalence du SIBO est donc importante chez les patients cirrhotiques. Elle est également corrélée à la sévérité de la cirrhose, notamment avec des complications telles que l'encéphalopathie hépatique et l'ascite (142).

Comme pour la NAFLD, les bactéries produisent des facteurs pro-inflammatoires qui sont délétères pour le foie, dans lequel ils passent à cause de leur quantité augmentée et de l'altération de la barrière intestinale (142).

L'une des complications de la cirrhose est l'encéphalopathie hépatique.

3.3.4 Encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique survient quand un dysfonctionnement hépatique diminue sa fonction de détoxification et que des substances toxiques, notamment l'ammoniac, s'accumulent dans le sang. Cela entraîne des troubles neuropsychiatriques.

Une étude a trouvé une prévalence de 38,6% de SIBO chez des patients avec encéphalopathie hépatique, contre 8,9% chez les témoins (144).

De plus, la rifaximine est un antibiotique couramment prescrit dans la prévention des rechutes de l'encéphalopathie hépatique, car elle agit contre les bactéries qui ont un rôle dans la production d'ammoniac (145). Une étude a démontré son efficacité : seulement 21,1% des patients dans le groupe rifaximine a eu un épisode d'encéphalopathie hépatique, contre 45,9% des patients dans le groupe placebo.

En plus d'avoir un rôle dans la production d'ammoniac, les bactéries produisent des endotoxines. Le SIBO est donc un facteur favorisant de l'encéphalopathie hépatique chez les patients cirrhotiques, par aggravation de l'endotoxémie. La rifaximine agit aussi sur celle-ci pour diminuer son risque de provoquer une encéphalopathie hépatique (144).

Les opérations chirurgicales et les anomalies anatomiques sont un autre facteur d'altération de la barrière intestinale.

3.4 Chirurgie et anomalies anatomiques

Les premiers cas de SIBO ont été mis en évidence chez des patients chez qui une stéatorrhée survenait après opération du tractus digestif (1).

Ce sont chez ces patients que la concentration de bactéries cultivées à partir de liquide d'aspiration est la plus élevée, allant de 10^6 à 10^9 UFC/mL (4).

La chirurgie digestive entraîne des modifications anatomiques qui altèrent les mécanismes de protection contre la prolifération microbienne (146).

Les bactéries qui prolifèrent dans ces conditions sont à prédominance Gram négatif (71).

3.4.1 Chirurgie bariatrique et gastrectomie

La gastrectomie est une résection d'une partie de l'estomac, réalisée lors de cancer gastrique ou de chirurgie bariatrique (147,148).

La chirurgie bariatrique est une opération de réduction du volume de l'estomac chez les patients atteints d'obésité pour leur permettre de perdre du poids. Outre la gastrectomie, un bypass peut être réalisé, c'est-à-dire une dérivation entre le haut de l'estomac et l'intestin grêle. C'est le cas de l'opération bypass gastrique en Y de Roux (RYGB) ainsi que de la dérivation oméga (149).

Ces opérations altèrent les mécanismes de défense antimicrobiens à cause des troubles de la motilité, de l'augmentation du pH gastrique et des problèmes de stase intestinale qui font suite à la chirurgie bariatrique (148,149).

Les différents types de chirurgies bariatriques prédisposent de surcroît au traitement par IPP et peuvent favoriser l'apparition du SIBO par ce moyen également (149).

Les résultats des études de prévalence de SIBO après chirurgie bariatrique sont relativement hétérogènes selon les études. Toutefois une méta-analyse en a rassemblées 8, totalisant ainsi 893 patients opérés par le moyen d'un RYGB. Dans

les 3 premières années, 29% des patients étaient positifs au SIBO. Le nombre a augmenté jusqu'à 53% pour une durée de suivi supérieure à 3 ans (149).

Les résultats sont encore plus élevés pour la gastrectomie. Selon une étude cas-témoins, la prévalence de SIBO après la gastrectomie était de 77,6% contre 6,7% chez les témoins (71). Une étude de cohorte plus récente l'a évaluée à 61,6% (150).

L'intervention chirurgicale sur le côlon est un autre facteur de risque.

3.4.2 Colectomie

La colectomie est une opération qui consiste à retirer une partie du côlon. Bien que le côlon se trouve après l'intestin grêle, l'altération de son intégrité entraîne des modifications du fonctionnement en amont : la muqueuse de la partie terminale de l'iléon se transforme progressivement en muqueuse similaire à celle du côlon. Les glucides non digérés jusque-là et le mucus sont digérés par les bactéries dans l'iléon au lieu du gros intestin.

De plus, après une colectomie la pression de la valve iléo-caecale diminue, ce qui laisse aux bactéries coliques la possibilité de migrer dans l'iléon (146).

40% des patients souffrent de troubles gastro-intestinaux post-colectomie, qui évoquent les symptômes du SIBO.

La comparaison d'un groupe de 50 personnes subissant ces symptômes avec un groupe de 50 témoins présentant des symptômes similaires mais sans antécédant de colectomie, a montré que la prévalence était statistiquement supérieure dans le groupe colectomie (62% contre 32%). Il en était de même pour le SIBO/SIFO mixte (24% contre 8%) (146).

Le méthode diagnostique utilisée était la culture : les bactéries retrouvées étaient majoritairement aérobies (*Streptococcus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*). Concernant le SIFO, c'étaient les espèces *Candida albicans* et *Candida glabrata* (dans une moindre mesure) qui proliféraient de manière anormale.

Enfin, le traitement antibiotique et antifongique a amélioré significativement les symptômes de ces patients (146).

La chirurgie n'est pas la seule cause d'anomalie anatomique associée au SIBO.

3.5 Diverticulose

La diverticulose jéjunale se développe chez 0,07 à 2% de la population. Elle prédispose au SIBO par les troubles de la motilité qu'elle occasionne. Les diverticules qui se forment dans le jéjunum ont tendance à être multiples et plus grands que ceux de l'iléon. Cela explique qu'ils soient plus à risque de complications comme le SIBO. Les facteurs de risque de diverticulose sont l'âge supérieur à 60 ans et le sexe masculin : les diverticules intestinaux sont deux fois plus fréquents chez les hommes que chez les femmes (72).

Le système immunitaire contrôle lui aussi la prolifération des micro-organismes résidants de l'intestin.

3.6 Troubles dysimmunitaires

Les IgA salivaires ainsi que celles présentes dans les sécrétions intestinales, le système immunitaire de manière générale et les défensines sécrétées par les cellules de Paneth, permettent à l'organisme de garder le contrôle sur les micro-organismes qui colonisent l'intestin.

Quelques études portent sur le possible lien entre SIBO et pathologies qui altèrent le système immunitaire mais elles sont encore peu nombreuses (71).

Des études ont rapporté une prévalence allant de 30 à 50% de SIBO chez des patients qui présentaient un syndrome d'immunodéficience (71,151).

Il a également été mis en association avec différents troubles immunitaires, notamment le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'hypogammaglobulinémie congénitale et acquise (71,152) et le déficit en IgA (98).

Les micro-organismes développent différents moyens de contourner la reconnaissance par le système immunitaire. Par exemple, *M. smithii* synthétise des protéines de surface et possède des schémas de glycosylation qui sont uniques et qui diminuent la reconnaissance par les défenses immunitaires de son hôte (29).

De nombreuses autres pathologies favorisent la colonisation de l'intestin grêle par l'implication de nombreux mécanismes.

3.7 Maladies intestinales

Le SII et les MICI sont des maladies intestinales. Leur impact sur le microbiote est donc direct.

3.7.1 SIBO/IMO et syndrome de l'intestin irritable (SII)

C'est sans doute la maladie dont la relation avec le SIBO est la plus étudiée.

3.7.1.1 Le SII

Le SII est l'un des motifs de consultation les plus fréquents en gastro-entérologie. Sa prévalence en France est estimée à 5%, avec une forte prédominance féminine (70% de femmes) (7).

D'après les critères de Rome IV, cette affection est caractérisée par la coexistence de douleurs abdominales et de troubles du transit (diarrhées et constipation) survenant au moins 1 jour par semaine au cours des 3 derniers mois, et avec début des

symptômes il y a au moins 6 mois. Au moins deux des trois critères suivants associés aux douleurs abdominales doivent être retrouvés (3) :

- Douleurs abdominales soulagées par l'exonération
- Associées à une modification de la fréquence des selles
- Associées à une modification de leur apparence

Les douleurs abdominales sont spasmodiques, aggravées par le stress et surviennent fréquemment le matin ou après les repas. Elles sont souvent accompagnées de ballonnements. Des dyspepsies et reflux gastro-œsophagiens (RGO) sont aussi retrouvés chez certains patients ainsi que des troubles extra-digestifs tels que des céphalées, asthénies, douleurs articulaires et musculaires ou encore pollakiurie dans les cas les plus sévères (7).

Concernant la physiopathologie de la maladie, des troubles de la motilité associés à une hypersensibilité viscérale ont été mis en évidence chez les patients atteints de SII. La plupart d'entre eux présentent également des anomalies du microbiote. Une inflammation de bas grade est retrouvée dans un peu moins de 50% des cas de SII.

Les personnes qui en souffrent sont souvent atteintes de troubles psychologiques, allant de l'anxiété à la névrose, en passant par la dépression (7).

Le SII apparaît dans 5 à 20% des cas après un épisode de gastro-entérite aiguë, tandis qu'il est associé dans 30% des cas à une période de rémission post-poussée inflammatoire chez les patients atteints de MICI. Si il n'engage pas le pronostic vital, ce syndrome altère grandement la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes (7).

De nombreuses études l'associent au SIBO.

3.7.1.2 Relation entre SIBO et SII

Il existe plusieurs sous-types de SII :

- SII-C : à prédominance constipation
- SII-D : à prédominance diarrhéique
- SII-A : alternance de diarrhée et de constipation
- SII non classé : les critères du diagnostic de SII sont remplis mais ne peuvent être classés dans une des trois catégories citées ci-dessus (3).

Le SII-C est associé à l'IMO donc à une surproduction de méthane tandis que le SII-D est associé à un SIBO H₂ ou H₂S (88). Le SIBO serait présent chez 35,5% des patients souffrant de SII-D contre 22,5% pour l'IMO dans le SII-C (116).

Il n'existe pas de consensus sur la prévalence du SIBO dans le SII : les chiffres varient entre 4 et 78% selon les différentes publications (144).

Une récente méta-analyse avec 25 études cas-témoins et portant sur 3 192 sujets atteints du SII et 3 320 témoins a montré que la prévalence du SIBO dans le SII était de 31,0 % (IC à 95 % 29,4-32,6) avec un OR de 3,7 (IC à 95 % 2,3-6,0, p = 0,001) par rapport aux témoins.

Par ailleurs, il a été démontré que les tests respiratoires sont plus souvent positifs chez les patients atteints de SII que chez les témoins (72,144,153).

Le SIBO/IMO semble être fréquent dans le SII mais sans en aggraver fortement les symptômes. La quantité de gaz produite n'est pas corrélée à la sévérité de l'inconfort ressenti par les patients. En revanche, le type de gaz produit a un impact sur le transit : le méthane est associé à la constipation et l'hydrogène à la diarrhée (117).

Bien que le SIBO/IMO n'aggrave pas les symptômes, des études ont montré qu'une antibiothérapie agissant sur les bactéries du SIBO entraînait une amélioration des symptômes (72,78,144,153). Il est malgré tout possible que cela soit dû à l'effet des antibiotiques (en particulier la rifaximine) sur les bactéries coliques qui ont un rôle dans les symptômes du SII (72).

Plusieurs causes pourraient expliquer l'origine de cette association mais rien n'a encore été prouvé. Cela pourrait résulter d'une dysmotilité intestinale, notamment dans le SII post-infectieux, suite à l'altération du système neuromusculaire entérique par des bactéries responsables de l'infection (72). Une autre hypothèse est la prise d'IPP par un grand nombre de patients chez qui le SII est associé à de la dyspepsie (72,144).

Plusieurs facteurs prédictifs du SIBO/IMO chez les patients qui souffrent de SII ont été déterminés : l'âge avancé, le sexe féminin, des ballonnements importants, une stéatorrhée, la consommation de certains médicaments (IPP et dérivés des opiacés), le sous-type SII-D et un faible taux d'hémoglobine dans le sang (71).

Le lien entre SIBO et MICI fait aussi l'objet de nombreuses études.

3.7.2 Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Il existe deux types de MICI : la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Ces deux maladies se caractérisent par une inflammation chronique du tractus gastro-intestinal (154).

La MC entraîne souvent différentes anomalies anatomiques telles que des fistules (une communication anormale avec un autre organe) et des sténoses (altèrent le transit intestinal), qui prédisposent au SIBO (72,155). Dysbiose, stase du contenu de l'intestin, risque d'occlusion et d'autres troubles de la motilité s'ajoutent aux conditions qui permettent aux bactéries de proliférer anormalement (74).

En plus de cela, des interventions chirurgicales telles que la résection de la valve iléo-caecale, peuvent s'avérer nécessaires chez ces patients et sont un autre facteur de risque de prolifération microbienne (74).

La RCH est quant à elle plutôt localisée au niveau du côlon et du rectum. Le risque de SIBO réside plutôt dans la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires qui endommagent la barrière intestinale (74) et ont un effet délétère sur la motilité (153). Les symptômes du SIBO et ceux des MICI sont assez similaires et il se pourrait que la réactivation d'une MICI soit régulièrement confondue avec un SIBO ou que la réponse incomplète aux traitements soit due à ce dernier (144).

Concernant la prévalence, de nombreuses études montrent qu'elle est plus importante dans la MC que dans la RCH. Toutefois, le traitement du SIBO améliore les symptômes dans les deux maladies (156).

Une méta-analyse a inclus 11 études (1 175 adultes atteints de MICI et 407 témoins) pour déterminer la prévalence du SIBO dans ces maladies. La prévalence dans la MC était de 25,4% alors qu'elle était de 14,3% dans la RCH. Dans les deux cas, elle était significativement plus élevée que chez les témoins (154).

Les différents cancers qui touchent le tractus gastro-intestinal y modifient eux-aussi l'équilibre.

3.7.3 Cancers gastro-intestinaux

Peu d'études ont été réalisées sur le sujet pour l'instant mais il semble que le SIBO aggrave les symptômes des patients atteints de cancers gastro-intestinaux et que son éradication les améliore (74). Une étude qui a porté sur 112 patients atteints de cancer gastrique et 88 autres atteints de cancer colorectal, a montré une prévalence de 65,2% de SIBO pour le cancer gastrique et 60,2% pour le cancer colorectal, alors qu'elle était seulement de 16,3% chez les témoins (qui étaient au nombre de 80) (157).

La cause reste encore à élucider mais plusieurs choses pourraient l'expliquer telles que la perturbation de l'intégrité de la muqueuse intestinale par la chimiothérapie et la radiothérapie, les dégâts liés à l'augmentation de radicaux libres à cause de la maladie ou encore la diminution des défenses immunitaires de l'appareil digestif (157).

Encore une fois, c'est une population dans laquelle la chirurgie digestive peut intervenir ce qui constitue un risque également (74).

Les maladies extra-intestinales peuvent aussi favoriser la prolifération microbienne.

3.8 Maladies extra-intestinales

Outre les maladies citées dans les parties précédentes, différentes maladies systémiques influent sur le système digestif et le microbiote. C'est le cas de la mucoviscidose.

3.8.1 Mucoviscidose

La mucoviscidose est une maladie génétique causée par la mutation du gène CFTR, qui code pour une protéine transmembranaire ayant la fonction principale de canal chlorure. Cette maladie affecte fortement le système digestif car le mucus sécrété est épaissi, ce qui allonge l'OCTT. A cela s'ajoutent des lésions des cellules de Paneth, qui affectent la motilité intestinale, et un dysfonctionnement du pancréas (156).

Tous ces mécanismes ont pour conséquence la prédisposition au SIBO et IMO (96) : la prévalence atteint 30-50% des patients atteints de la mucoviscidose selon les études.

Il a également été montré que le traitement du SIBO dans cette population améliore la digestion, l'absorption des nutriments, l'appétit et la prise de poids (156).

Enfin, le fonctionnement des reins interfère avec le celui de l'intestin.

3.8.2 Insuffisance rénale chronique (IRC)

Les fonctions rénale et intestinale interagissent ensemble. Chez les patients atteints d'IRC, la paroi intestinale subit des modifications qui perturbent son fonctionnement et sont à l'origine de troubles intestinaux. Le microbiote est lui aussi modifié avec une prolifération de bactéries aérobies et protéolytiques (particulièrement des entérobactéries et entérocoques) dans la partie proximale de l'intestin.

Cela s'explique également par l'accumulation dans le sang de toxines urémiques non éliminées par le rein. Les toxines affectent le système nerveux autonome entérique et de ce fait la motilité intestinale se trouve ralentie (74).

Il existe très peu d'études qui ont été réalisées à ce jour sur le lien entre SIBO et IRC et celles qui existent font état d'une prévalence augmentée chez les patients atteints d'IRC mais elles ont été réalisées sur un nombre très faible de patients. Il y a donc encore de la recherche à faire sur le sujet (74,158).

Quelques autres facteurs prédisposent au SIBO mais ils ont une importance moindre par rapport aux différentes pathologies citées dans les parties précédentes.

3.9 Autres facteurs prédisposants

- Consommation chronique d'alcool

La consommation d'alcool de manière excessive et sur le long terme est corrélée positivement au SIBO. Cela s'explique par l'altération des muqueuses intestinales et du muscle lisse, ainsi que par l'action délétère qui est exercée sur le système immunitaire intestinal (71).

- Obésité

Plusieurs études ont décrit une forte association entre SIBO et obésité mais le lien de cause à effet n'a pas été démontré. Plusieurs mécanismes pourraient être à l'origine de cette association avec parmi eux, des perturbations du système immunitaire, de la régulation de la réponse inflammatoire, de l'intégrité de la muqueuse intestinale ainsi que des facteurs liés au métabolisme énergétique. Par ailleurs, la motilité intestinale est altérée en cas d'obésité (128).

La relation entre obésité et SIBO est en réalité un cercle vicieux : le SIBO favorise la perméabilité intestinale et donc l'inflammation causée par les LPS et les endotoxines bactériennes. A son tour, le LPS joue un rôle favorisant dans l'obésité (128).

L'obésité est également un facteur de risque indirect du SIBO car les patients obèses sont ceux chez qui une intervention de chirurgie bariatrique peut être réalisée, ce qui constitue un risque élevé de prolifération bactérienne (128).

- **Age**

Avec l'âge, une diminution de la production d'acide gastrique, l'apparition de maladies telles que le diabète, la prise de certains médicaments (IPP, opiacés) ou encore des modifications anatomiques intestinales (diverticules) sont des facteurs qui favorisent l'apparition du SIBO/IMO (71).

Cette relation a surtout été démontrée pour l'IMO, qui est corrélé positivement à un âge élevé (88,89).

- **Alimentation et fermentation**

En cas de consommation de sucre supérieure aux capacités d'absorption, une partie reste dans l'intestin et les bactéries l'utilisent comme substrat pour proliférer. Le même problème se pose en cas de mauvaise mastication car cela entraîne une diminution de l'absorption des nutriments.

Les crudités, l'alcool, la viande rouge, les boissons gazeuses et les graisses saturées sont également des aliments qui favorisent la fermentation (76).

- **Stress**

Dans le stress chronique, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est constamment activé et cela a un impact négatif sur le microbiote intestinal. De plus, le stress diminue le temps de transit intestinal et perturbe l'équilibre de sa barrière. Tous ces éléments favorisent la perturbation du microbiote et l'apparition du SIBO (74).

4. Traitements du SIBO/IMO et rétablissement de l'équilibre du microbiote intestinal

Pour éradiquer le SIBO/IMO, il convient tout d'abord de rechercher le ou les facteurs/pathologies qui ont favorisé cet état et de les prendre en charge si cela est possible. Les prescriptions d'opiacés et d'IPP doivent être réévaluées (1).

L'utilisation d'antibiotiques est préconisée pour éliminer les micro-organismes présents en quantité excessive. Néanmoins l'augmentation du phénomène d'antibiorésistance amène à s'interroger sur les alternatives possibles : aromathérapie, phagothérapie, transplantation fécale. En parallèle, un régime alimentaire adapté doit être mis en place pour contrôler la composition du microbiote intestinal (11).

Les récurrences après antibiothérapie sont très fréquentes. Il se pose donc la question des moyens qui permettent de maintenir l'équilibre du microbiote intestinal (98).

Enfin, il existe des traitements symptomatiques pour soulager le patient sur le court terme. Il faut également corriger les éventuelles carences nutritionnelles causées par le SIBO/IMO (71).

4.1 Antibiothérapie

L'antibiothérapie est depuis longtemps la base du traitement de la prolifération microbienne. Son utilisation se fait généralement de manière empirique à cause du manque de données (98). De plus, aucune molécule ne possède l'AMM pour le SIBO en Europe actuellement (159). L'objectif n'est pas d'éradiquer l'intégralité du microbiote mais plutôt de le rééquilibrer, afin de ne pas créer de déséquilibre dans l'autre sens (160).

L'utilisation d'antibiotiques implique d'explorer le type de prolifération (bactéries, archées) auquel le patient est confronté, afin de prescrire une molécule dont le spectre est adapté (77). Ce point est particulièrement important pour éviter une exposition inutile aux effets indésirables et au risque d'infection par *C. difficile* ou autres germes opportunistes. Il est également important de ne pas abuser des antibiotiques pour éviter la sélection de bactéries résistantes (98).

Plusieurs antibiotiques sont cités de manière récurrente dans les différents articles qui abordent la prise en charge de la prolifération microbienne (1,71,98,161) :

- Rifaximine
- Amoxicilline-acide clavulanique
- Ciprofloxacine, norfloxacine
- Triméthoprim-sulfaméthoxazole
- Colistine-gentamicine
- Néomycine
- Tétracyclines
- Métronidazole

Deux méta-analyses (162,163) ont réuni un grand nombre d'études réalisées avec plusieurs antibiotiques différents. Dans les deux cas la conclusion était la même : l'efficacité des antibiotiques (toutes molécules confondues) est supérieure au placebo et à l'absence de traitement antibiotique.

Dans la première méta-analyse (162), 51,1 % des patients sous antibiotiques avaient un test respiratoire normal à la fin du traitement contre 9,8 % des patients sous placebo.

Dans l'autre méta-analyse (163), la réponse symptomatique était de 49,5 % sous antibiotiques contre 13,7 % en l'absence de traitement antibiotique.

En revanche, l'efficacité trouvée dans les différentes études individuellement varie considérablement en fonction des molécules utilisées. La rifaximine est de loin l'antibiotique le plus étudié (71).

4.1.1 Rifaximine

La rifaximine est un dérivé de la rifamycine conçu pour être non absorbé par l'intestin. Cette propriété lui est conférée par son noyau imidazopyridine (164), représenté en rouge sur la figure 19 (165). L'appareil digestif n'a pas d'effet sur la molécule : elle est éliminée intacte dans les selles (145).

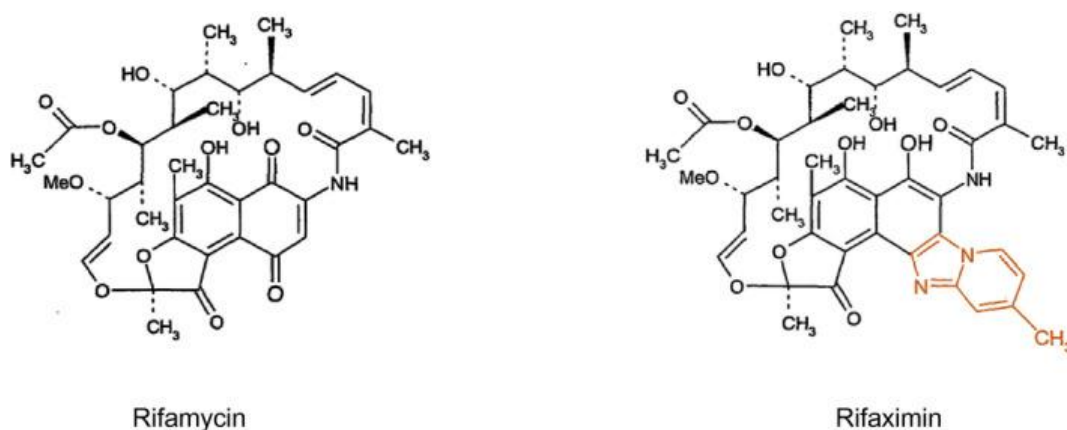


Figure 19 : Différence entre rifamycine et rifaximine (165)

La rifaximine exerce son action antibactérienne par inhibition de la synthèse d'ARN des bactéries intestinales. Plus précisément, elle se lie de manière irréversible à la sous-unité bêta de leur ARN polymérase ADN-dépendante, ce qui arrête la transcription (145,164).

Ce mécanisme fonctionne sur un large spectre de bactéries aérobies et anaérobies, qu'elles soient Gram positif ou négatif (145), et est associé à une bonne efficacité dans le traitement du SIBO.

4.1.1.1 Efficacité

Une revue systématique avec méta-analyse (160) a conclu à l'efficacité du traitement par rifaximine pour lutter contre le SIBO. Celle-ci a inclus 32 études, soit un total de 1331 patients.

Le taux d'éradication globale était de 70,8% (IC à 95 % = 61,4-78) pour l'analyse en intention de traiter. Selon l'analyse per protocole, il était de 72,9% (IC à 95 % = 65,5-79,8). Il faut toutefois souligner l'importante hétérogénéité entre les études analysées. De plus, seulement 8 études étaient randomisées. Or, les études non randomisées ont tendance à surestimer l'efficacité.

Le taux d'éradication était plus élevé quand le traitement par rifaximine était accompagné de probiotiques, méسالazine ou apport de fibres.

Par rapport à d'autres antibiotiques utilisés dans certaines de ces études, la rifaximine avait un faible taux d'effets indésirables : 4,6% des patients en ont ressenti (160).

Une autre méta-analyse qui a rassemblé 21 études observationnelles et 5 études contrôlées randomisées est arrivée à la même conclusion. Le taux d'éradication pour l'analyse en intention de traiter était de 59% avec un IC 95% compris entre 50 et 69%. Concernant l'analyse per protocole, le taux d'éradication était de 63% avec un IC 95% compris entre 53 et 72%. Encore une fois, l'hétérogénéité était importante entre les études (166).

Ces deux méta-analyses ont effectué une analyse de sous-groupe et ont conclu que l'efficacité de la rifaximine était dose-dépendante (160,166).

Une étude plus modeste a évalué l'efficacité de la rifaximine dans le traitement du SIBO H₂ chez des patients atteints de SII en comparaison avec des témoins. 53% des patients SII avaient un test respiratoire au lactulose positif contre 16,67% chez les témoins sains. Le traitement par rifaximine s'est montré significativement plus efficace que l'administration d'un placebo (167).

Concernant l'IMO, la rifaximine s'est également avérée efficace dans plusieurs études, à la fois quand elle était comparée au placebo (168) et quand elle était utilisée en combinaison avec la néomycine. La combinaison rifaximine/néomycine était meilleure que la rifaximine seule ou la néomycine seule (169,170).

A cette efficacité sont associés de nombreux avantages.

4.1.1.2 Avantages de la rifaximine dans le SIBO/IMO

La rifaximine est un antibiotique à large spectre. Etant quasiment non absorbée elle agit avec une biodisponibilité élevée sur les bactéries intestinales. Sa concentration fécale est largement supérieure aux valeurs de concentration minimale inhibitrice exercées *in vitro* sur de nombreux micro-organismes (160).

Le spectre d'action de la rifaximine comprend les bactéries retrouvées communément dans le SIBO H₂ : *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *E. faecalis*, *E. faecium* et *Staphylococcus aureus* (153) ainsi que les archées méthanogènes (106).

De plus, bien qu'elle modifie le microbiome intestinal puisque c'est le principe de son utilisation, la rifaximine n'induit que rarement des changements de composition globaux et de ce fait une dysbiose (165). Elle agit même comme eubiotique en favorisant l'augmentation de l'abondance relative des Bifidobactéries et Lactobacilles, des bactéries bénéfiques pour l'organisme (160).

Cette molécule a aussi un effet modulateur sur la réponse inflammatoire et contribue à restaurer l'effet barrière de la muqueuse intestinale par une diminution de sa perméabilité (171).

En ce qui concerne la flore colique, les effets sont beaucoup moins importants que dans l'intestin grêle. En effet, la solubilité de la rifaximine dépend des acides biliaires et ces derniers sont présents en plus forte concentration dans l'intestin grêle. Cela permet de préserver le microbiote du gros intestin et de focaliser l'action sur la portion digestive concernée par le SIBO (171).

Il est possible de développer une résistance à la rifaximine par mutation du gène *rpoB*, un des gènes qui codent pour l'ARN polymérase des bactéries, mais ces souches sont instables. Elles ne se propagent pas dans l'intestin et disparaissent à l'arrêt du traitement. Il n'y a pas non plus de risque de développement de résistance à la rifampicine chez les porteurs de *Neisseria meningitidis* ou *Mycobacterium tuberculosis*, agents de la méningite et de la tuberculose respectivement (145).

C'est également une molécule très bien tolérée, même à des doses élevées. Jusqu'ici, aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Ses deux seules contre-indications sont l'hypersensibilité à la molécule ou aux excipients et l'occlusion intestinale (145). En comparaison avec d'autres antibiotiques utilisés dans les SIBO, il s'est avéré qu'elle était à l'origine d'un nombre beaucoup moins important d'effets indésirables. Cela s'explique par l'absence d'absorption et donc d'effets systémiques (153).

Quelques inconvénients sont toutefois à prendre en compte.

4.1.1.3 Effets indésirables et autres inconvénients

Malgré sa bonne tolérance, quelques effets indésirables ont été rapportés avec la rifaximine tels que des nausées et troubles intestinaux, des étourdissements, des spasmes musculaires, de la fatigue et des œdèmes périphériques (164).

Au vu de ses nombreux avantages, son inconvénient majeur est son coût : la rifaximine ne possède pas l'AMM en France pour cette indication et n'est donc pas

remboursée (1). Les posologies sont variables selon les essais (de 600 à 1600mg par jour et de 5 à 28 jours de traitement) (98), il est donc difficile de calculer le coût total du traitement, mais en France le prix d'une boîte de 56 comprimés est de 195,45€ (172).

La rifaximine peut s'utiliser en association avec la néomycine.

4.1.2 Néomycine

La néomycine (figure 20 (173)) est un aminoside actif sur un grand nombre d'espèces aérobies Gram négatif, notamment les *E. coli* et les Klebsielles, et quelques espèces Gram positif (174). Elle exerce son effet antibiotique par inhibition de la synthèse protéique, en se liant à la sous-unité 30S des ribosomes bactériens (175).

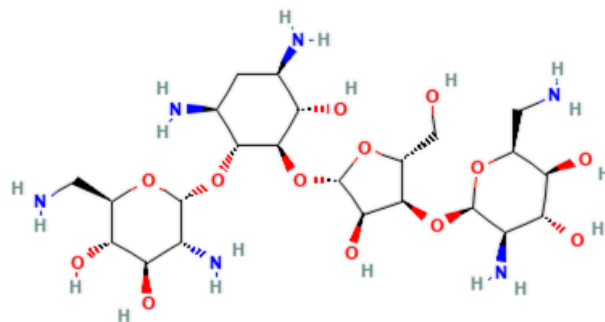


Figure 20 : Néomycine (173)

Comme la rifaximine elle est peu absorbée par la muqueuse digestive, ce qui en fait une molécule adaptée pour cibler le microbiote. La néomycine reste toutefois moins utilisée que la rifaximine car elle est moins bien tolérée (175).

4.1.2.1 Effets indésirables

Les effets indésirables associés à la prise de néomycine sont principalement des nausées, des diarrhées qui peuvent être associées à *C. difficile*. Elle est également néphrotoxique et ototoxique et peut dans les cas les plus graves induire un blocage musculaire qui entraîne une paralysie respiratoire (175).

4.1.2.2 Efficacité

Peu d'études ont été réalisées sur l'usage de la néomycine dans le SIBO. Elle semble particulièrement intéressante dans la prise en charge de l'IMO.

Une étude rétrospective (170) sur des patients positifs au méthane (avec un seuil de 3 ppm au lieu de celui de 10 ppm utilisé actuellement) a été réalisée avec trois schémas d'antibiothérapie différents :

- 500 mg de néomycine seule 2 fois par jour pendant 10 jours (8 patients),
- 400 mg de rifaximine seule 3 fois par jour pendant 10 jours (39 patients),
- association de néomycine et rifaximine pendant 10 jours (27 patients).

Les résultats en termes de réponse clinique et de normalisation du test respiratoire sont détaillés dans le tableau VI (170).

Tableau VI : Comparaison de l'efficacité de la néomycine, de la rifaximine et de l'association des deux dans l'IMO (170)

Antibiothérapie	Réponse clinique	Eradication du méthane
Néomycine seule	63% (p = 0,15)	33% (p = 0,001)
Rifaximine seule	56% (p = 0,01)	38% (p = 0,001)
Association	85%	87%

Pour la réponse clinique, la différence est non significative entre le groupe néomycine seule et le groupe rifaximine seule. Parmi les patients chez qui la monothérapie par rifaximine était inefficace, 66% de ceux qui ont poursuivi l'antibiothérapie avec l'association ont normalisé leur taux de méthane.

Au vu des résultats l'étude a conclu à une efficacité augmentée de la combinaison de rifaximine et de néomycine dans l'IMO en comparaison avec les deux antibiotiques utilisés séparément (170).

Cependant, le même problème que celui de la rifaximine se pose en France : l'absence d'AMM dans cette indication et de forme galénique adaptée (176).

Cela oblige à se tourner vers d'autres molécules plus faciles à obtenir. C'est le cas de l'amoxicilline/acide clavulanique.

4.1.3 Amoxicilline-acide clavulanique

Antibiotique très fréquemment prescrit, l'amoxicilline appartient à la famille des bêta-lactamines. Elle inhibe la biosynthèse des peptidoglycanes de la paroi bactérienne par inhibition des protéines liant la pénicilline (PLP), des enzymes impliquées dans cette voie (177).

Les bactéries peuvent développer une résistance à l'amoxicilline en produisant des enzymes appelées bêta-lactamases, qui la dégrade. Elle est donc souvent associée à l'acide clavulanique, un inhibiteur de bêta-lactamases (177). La figure 21 représente les deux molécules (178).

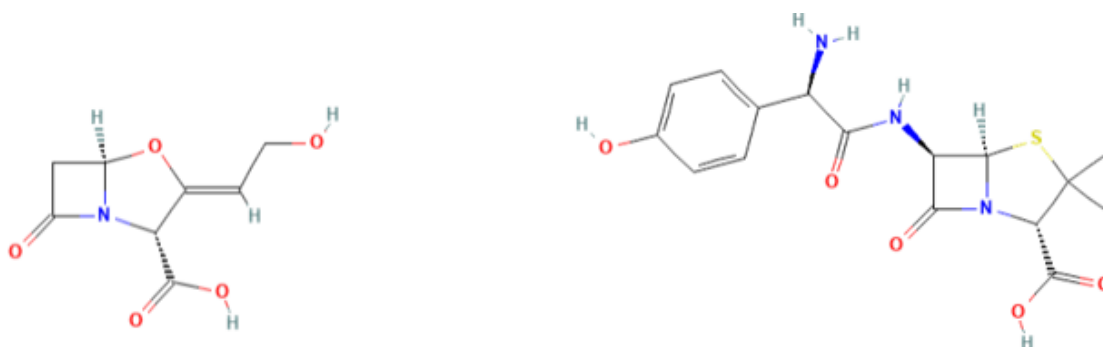


Figure 21: A gauche, acide clavulanique; à droite, amoxicilline (178)

4.1.3.1 Résistance à l'amoxicilline

L'acide clavulanique n'est pas efficace sur tous les types de bêta-lactamases. La molécule d'amoxicilline peut donc être inactivée par ces enzymes malgré la présence de l'inhibiteur de bêta-lactamases.

Un autre mécanisme de résistance possible est la modification des PLP. Cela entraîne une diminution de l'affinité de l'amoxicilline pour sa cible.

Les bactéries à Gram négatif développent aussi des systèmes de pompe d'efflux et de diminution de la perméabilité pour cette molécule.

Les bactéries impliquées dans le SIBO, et en particulier les *E. coli* et les Klebsielles, font partie des bactéries qui développent des mécanismes de résistance contre l'amoxicilline (177). Ce phénomène augmente de manière importante depuis les années 1990 (179).

4.1.3.2 Effets indésirables

Outre les résistances, cette association présente un risque de réaction allergique, de nausées, vomissements et diarrhées très fréquentes (dus à *C. difficile* dans certains cas), et d'infection fongique (178,180).

Les deux molécules sont absorbées par la muqueuse digestive avec une biodisponibilité de 70%. L'absorption est favorisée par la prise en début de repas (180). Ce passage systémique peut être à l'origine, lors d'un traitement prolongé, de modification de la numération sanguine et d'une augmentation des transaminases hépatiques (181).

4.1.3.3 Efficacité

Très peu d'études avec l'association amoxicilline-acide clavulanique seule ont été réalisées et leur qualité ainsi que le nombre de patients testés étaient trop faibles pour obtenir un niveau de preuve suffisant (153).

En résumé, bien que l'amoxicilline-acide clavulanique soit un antibiotique facile à prescrire et qu'il existe déjà une forme galénique adaptée, cette association présente de nombreux inconvénients : un faible niveau de preuve associé à une absorption importante, qui entraîne un risque élevé d'effets indésirables (notamment les diarrhées qui sont déjà un symptôme du SIBO H₂) et de résistances.

En revanche l'amoxicilline sans acide clavulanique semble être intéressante en association avec d'autres molécules, en particulier dans le traitement du SIBO associé à *H. pylori* (140,182).

Une étude (182) a comparé l'association amoxicilline 2 x 1g/métronidazole 2 x 500mg par jour pendant 10 jours (groupe 1 ; 30 sujets) à l'amoxicilline 2 x 1g/rifaximine 3 x 400mg par jour pendant 10 jours (groupe 2 ; 32 sujets). Le test respiratoire pour contrôler le résultat était réalisé 6 semaines après l'antibiothérapie.

Les résultats étaient concluants dans les deux groupes, avec 60% (18 patients) de normalisation du test respiratoire au lactulose dans le groupe 1 et 75% (21 patients) dans le groupe 2. La différence était non significative entre les deux groupes. L'intérêt était d'obtenir simultanément une éradication d'*H. pylori*, ce qui était le cas dans les deux groupes, avec également une différence d'efficacité non significative (182).

Une autre étude a montré l'efficacité de l'association amoxicilline et métronidazole chez les patients positifs au SIBO mais également chez les patients positifs à l'IMO (140).

Concernant l'IMO, ce n'est pas l'amoxicilline qui est à l'origine de son éradication puisque son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la synthèse des peptidoglycanes, et que la paroi des archées en est dépourvue.

En revanche il a été démontré que, malgré la possibilité de développer des résistances, *M. smithii* est en général sensible au métronidazole (29).

4.1.4 Métronidazole

Le métronidazole (figure 22 (183)) appartient à la famille des 5-nitroimidazolés. Il pénètre dans les micro-organismes et est métabolisé par la pyruvate-ferrédoxine oxydoréductase, une enzyme microbienne. Les radicaux nitroso qui résultent de ce processus forment des adduits avec les bases azotées qui constituent l'ADN. Il s'ensuit des cassures du brin d'ADN à l'origine de la mort cellulaire (184).

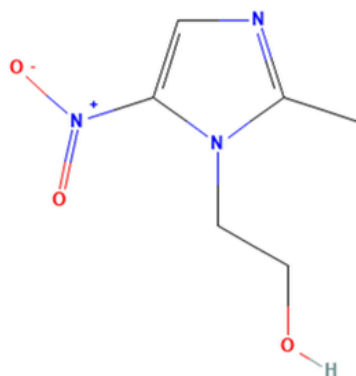


Figure 22 : Métronidazole (183)

Le métronidazole par voie orale est très rapidement absorbé : en 1 heure, 80% de la dose est déjà absorbée. Le reste finit également par être absorbé et la biodisponibilité est supérieure à 90% (185).

Comme la rifaximine, le métronidazole est efficace contre les archées, donc dans l'IMO (106). En dehors de *H. pylori*, le métronidazole n'est actif que contre les bactéries anaérobies obligatoires. Parmi ces bactéries, certaines sont résistantes.

Bien que les mécanismes de résistance ne soient pas entièrement compris, il a été démontré que certaines souches de *Bacteroides* codent pour des nitroimidazole réductases, enzymes qui rendent inefficace la molécule de nitroimidazole par sa conversion en aminoimidazole (186).

4.1.4.1 Effets indésirables

La consommation d'alcool doit être suspendue durant la durée d'administration du métronidazole pour éviter l'effet antabuse de cette molécule.

Le métronidazole est à l'origine de nombreux effets indésirables. Les patients sous traitement peuvent subir des nausées, vomissements, diarrhées, un goût métallique dans la bouche et un manque d'appétit. Une surinfection à *Candida* est également possible.

Il existe aussi un risque de troubles neurologiques allant de céphalées à des fourmillements, confusions voire convulsions, ainsi que de troubles psychiques qui se manifestent par des hallucinations et de la dépression. Des troubles visuels et des troubles du rythme cardiaque sont également possibles, tout comme une éruption cutanée grave.

Enfin, le métronidazole est responsable de réactions allergiques, de troubles hépatiques et d'anomalies de la numération de la formule sanguine (186).

4.1.4.2 Efficacité

Comme indiqué dans la partie 4.1.3.3, le métronidazole est efficace en association avec l'amoxicilline pour traiter le SIBO associé à *H. pylori*. Le métronidazole a également été testé chez des patients ayant subi une chirurgie bariatrique et a montré une efficacité de 58% utilisé seul (187). D'autres études trouvent des chiffres similaires : dans une étude comprenant des patients atteints de la maladie de Crohn et d'autres ayant simplement un SIBO, le taux de normalisation des tests respiratoires était de 51,2% (162). Dans une autre, l'efficacité obtenue était de 52% (188).

Cette dernière étude a comparé l'antibiothérapie par métronidazole seul avec l'utilisation de quinolones seules et avec une rotation de quinolone et azolé, l'un après l'autre. Les patients pouvaient être positifs à l'hydrogène, au méthane ou aux deux.

223 sujets ont été inclus dans l'étude et divisés en trois groupes, dont l'antibiothérapie administrée et les résultats sont présentés dans le tableau VII (188).

Tableau VII : Comparaison de l'efficacité du métronidazole et des quinolones, seuls ou en rotation (188)

Antibiotique administré	Posologie	Nombre de patients	Taux de normalisation du test respiratoire
Métronidazole ou ornidazole	500 mg 3 fois/j pendant 10 jours consécutifs par mois pendant 3 mois	69	52%
Ciprofloxacine 500mg ou norfloxacine 400mg ou ofloxacine 200mg	2 fois/j pendant 10 jours consécutifs par mois pendant 3 mois	124	50%
Métronidazole seul puis quinolone seule	Même posologie de métronidazole et de quinolone, en alternance : 10 jours consécutifs de métronidazole puis 10 jours consécutifs de quinolone par mois pendant 3 mois	30	70%

La prise d'antibiotiques en rotation s'est avérée plus efficace que les antibiotiques seuls, probablement en raison du spectre de micro-organismes impactés plus large. Cette différence est significative malgré le nombre inférieur de patients inclus dans le groupe avec rotation (188). Il aurait cependant été intéressant de connaître la proportion de patients positifs au méthane, à l'hydrogène et aux deux pour affiner l'efficacité dans les différents types de prolifération microbienne, étant donné le spectre antimicrobien limité du métronidazole.

Les fluoroquinolones ont un spectre antibactérien complémentaire du métronidazole.

4.1.5 Fluoroquinolones

Certaines fluoroquinolones telles que la ciprofloxacine (figure 23 (189)), la norfloxacine et l'ofloxacine sont utilisées dans quelques études (106).

Les antibiotiques de la famille des quinolones inhibent l'activité des topoisomérases de type II : l'ADN gyrase chez les bactéries Gram négatif et la topoisomérase IV chez les bactéries Gram positif. Ces enzymes sont impliquées dans le processus de désenroulement de l'ADN lors de la réplication. Les fluoroquinolones perturbent ce mécanisme, ce qui induit la mort cellulaire (190).

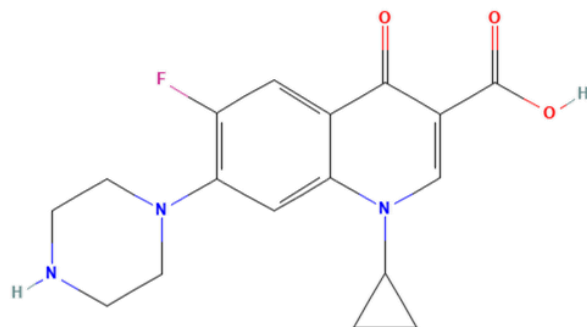


Figure 23 : Ciprofloxacin (189)

Comme le métronidazole, la biodisponibilité des fluoroquinolones est très élevée, allant de 50% à plus de 90% suivant les molécules (190).

Bien que les fluoroquinolones n'agissent pas sur les archées (106), leur spectre d'action est large et inclut les bactéries fréquemment retrouvées dans le SIBO. Ces mêmes bactéries sont cependant susceptibles de développer des résistances (191).

4.1.5.1 Résistance aux fluoroquinolones

La résistance aux fluoroquinolones est principalement due à des mutations qui affectent les sites cibles des molécules sur les topoisomérases de type II. Ces mutations rendent possible les résistances croisées entre les différentes fluoroquinolones mais pas avec d'autres classes d'antibiotiques (191).

Il existe également des mécanismes d'imperméabilité membranaire par diminution des porines, ainsi que des mécanismes de suractivation des pompes d'efflux comme pour d'autres antibiotiques (190,191).

4.1.5.2 Effets indésirables

En raison de la gravité des effets indésirables occasionnés chez certains patients, l'ANSM recommande d'évaluer précautionneusement la balance bénéfices/risques avant de les prescrire et de ne pas les utiliser si d'autres antibiotiques peuvent être efficaces dans l'indication.

La prise de fluoroquinolones entraîne un risque de tendinopathies et de neuropathies, de troubles cardiaques et neuropsychiatriques et de réaction de photosensibilité (192).

Les troubles digestifs, les troubles hématologiques et la présence de cristaux dans les urines sont également possibles (190).

4.1.5.3 Efficacité

L'efficacité des fluoroquinolones décrite dans l'étude comparative avec le métronidazole (détaillée dans la partie 4.1.4.2) est similaire au métronidazole, avec un taux de normalisation du test respiratoire de 50% parmi les 124 patients traités. Cependant, cette étude mélangeait les cas de SIBO et d'IMO (188), or les fluoroquinolones n'agissent pas contre les méthanogènes (106).

Pour la ciprofloxacine, trois études sur des patients positifs au SIBO avec une maladie associée (maladie de Crohn, mucoviscidose ou stéatose hépatique non alcoolique) ont été réalisées. Les résultats obtenus vont de 83 à 100% de normalisation du test respiratoire. Cependant le nombre de patients était extrêmement faible, de 6 à 29 sujets selon les études (1).

Concernant la norfloxacine, une étude réalisée sur 15 patients atteints de SIBO a comparé cette molécule avec un placebo. Sept des huit patients traités par norfloxacine (soit 87,5%) ont obtenu un résultat à 1 mois, alors qu'aucun des 7 patients sous placebo n'a obtenu une amélioration. Mais là encore le nombre de patients dans l'étude était très faible (193).

L'association de la colistine et de la gentamicine a également été étudiée comme traitement du SIBO.

4.1.6 Colistine-gentamicine

A cause de la difficulté de se traiter par la rifaximine en France, une étude française a évalué l'efficacité d'une association colistine-gentamicine par voie orale (194). Ces deux molécules sont représentées sur la figure 24 (195,196).

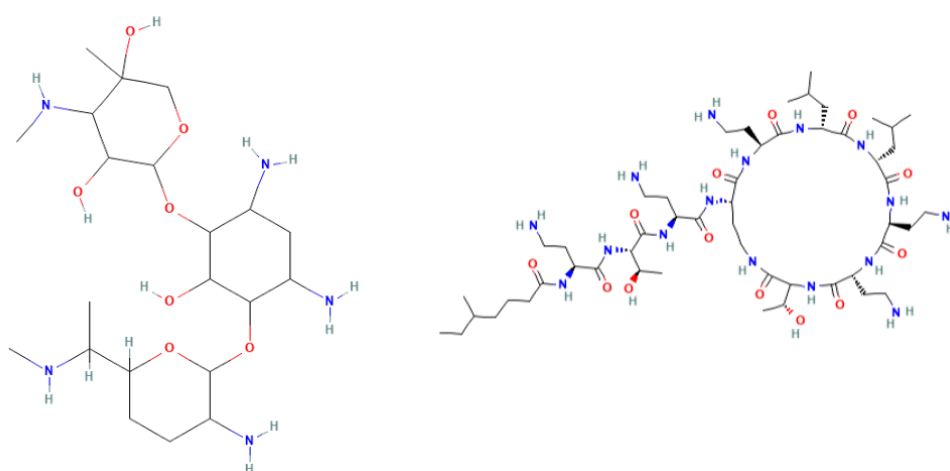


Figure 24 : A gauche, gentamicine ; à droite, colistine (195,196)

4.1.6.1 Colistine

La colistine est une molécule de la famille des polymyxines qui exerce son action antibactérienne par altération de la membrane cellulaire (197). Les bactéries aérobies à Gram négatif, comprenant de nombreux agents responsables du SIBO, y sont sensibles (198). Elle est inefficace contre les méthanogènes (29).

Elle a l'avantage d'être peu absorbée par la muqueuse intestinale et est éliminée sous forme inchangée dans les selles. Les effets indésirables sont principalement des troubles digestifs, un risque d'infections dû à l'apparition de souches résistantes et un risque d'insuffisance rénale et de troubles neuropsychiques à des doses élevées (198).

4.1.6.2 Gentamicine

La gentamicine est un aminoside. Elle inhibe la synthèse protéique bactérienne en se liant à la sous-unité 30S de leurs ribosomes. En plus des bactéries Gram négatif, quelques bactéries Gram positif y sont sensibles, telles que *Staphylococcus aureus*, une des bactéries possiblement retrouvées dans le SIBO H₂ (199). Comme pour la colistine, les archées sont résistantes à la gentamicine (29).

Elle est également peu absorbée par la muqueuse intestinale.

Les aminosides ont des effets néphrotoxiques et ototoxiques par voie systémique mais ils sont fortement réduits par la faible absorption par voie orale (200). Comme pour la colistine, la gentamicine induit un risque de résistance bactérienne mais ce risque est considéré comme acceptable (194).

4.1.6.3 Efficacité de l'association colistine-gentamicine

Durant l'étude réalisée avec cette association, 150 patients atteints de SIBO avec diarrhée ou constipation ont été inclus. Ils ont pris 3 gélules de colistine 135mg/gentamicine 100mg pendant 10 jours.

Les symptômes cliniques se sont améliorés chez 86% des patients tandis que le test respiratoire au lactulose s'est normalisé chez 42% d'entre eux. Cependant, seul l'hydrogène a été mesuré que ce soit avant ou après le traitement (194).

Concernant les effets indésirables, 48 patients (32%) ont signalé une augmentation de la diarrhée, qui a été sévère au point d'arrêter le traitement chez 2 d'entre eux.

Cette étude montre une forte amélioration clinique des symptômes du SIBO mais des essais supplémentaires sont à réaliser pour évaluer le risque de rechute et pour comparer l'efficacité avec un groupe témoin (194).

Les tétracyclines sont une autre famille d'antibiotique possible.

4.1.7 Les tétracyclines

Les tétracyclines sont une famille d'antibiotiques bactériostatiques. Elles inhibent la traduction par fixation sur la sous-unité 30S des ribosomes bactériens (201). La tétracycline est représentée sur la figure 25 (202).

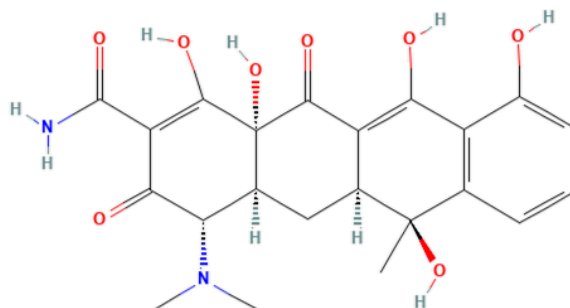


Figure 25 : Tétracycline (202)

Les tétracyclines ont un spectre d'action large mais qui se restreint à cause de l'apparition de résistances, y compris chez les entérobactéries, ce qui est problématique dans le traitement du SIBO.

4.1.7.1 Résistances

Les résistances sont souvent dues à des mécanismes d'efflux et de diminution du transport actif de la molécule à l'intérieur de la bactérie. Le site de fixation sur le ribosome peut aussi être modifié et les tétracyclines inactivées par réaction chimique dépendant de l'oxygène.

L'acquisition de résistance pour une molécule rend les autres antibiotiques de cette famille inefficaces (201).

4.1.7.2 Effets indésirables

Les tétracyclines sont fortement absorbées par la muqueuse digestive, ce qui explique leurs nombreux effets indésirables systémiques, qui varient selon les molécules. Elles sont à l'origine de troubles digestifs, coloration des dents et hypertension intracrânienne chez l'enfant, réactions allergiques et pigmentation de la peau et des ongles lors d'un traitement chronique. Elles sont également hépatotoxiques et la doxycycline présente un risque d'ulcération œsophagienne (201).

4.1.7.3 Efficacité

Les tétracyclines ont fait l'objet de peu d'études chez les patients atteints de SIBO et les études existantes sont anciennes.

Un essai contrôlé randomisé en double aveugle a comparé la rifaximine 1200 mg/j avec la chlortétracycline 1g/j pendant 7 jours chez 21 patients. La quantité

d'hydrogène produite s'est normalisée chez 70% des patients sous rifaximine contre 27% des patients sous chlortétracycline. La rémission clinique était également plus importante chez les patients sous rifaximine. Cependant, l'échantillon très faible de patients testés est une limite majeure pour l'interprétation des résultats dans cette étude (203).

Une autre étude (98) a évalué l'efficacité de la tétracycline 1g/j pendant 7 jours sur 24 patients. La méthode de diagnostic utilisée était cette fois la culture jéjunale positive à *E. coli*. Le traitement a permis la négativation de la culture jéjunale chez 87,5% des patients. Le nombre réduit de patients est encore une limite importante à l'interprétation des résultats. L'ancienneté de cette étude augmente également le risque qu'il y ait eu des faux positifs lors du diagnostic, dus à une contamination lors du prélèvement.

L'association triméthoprim-sulfaméthoxazole est également citée parmi les antibiotiques utilisables dans le SIBO par différents articles (1,71,98).

4.1.8 Triméthoprim-sulfaméthoxazole

L'association du triméthoprim (famille des diaminopyrimidines) et du sulfaméthoxazole (famille des sulfamides antibactériens) prend le nom de cotrimoxazole (figure 26 (204)). Le cotrimoxazole inhibe la synthèse de l'acide folique, essentiel à la synthèse des bases azotées qui constituent l'ADN (205).

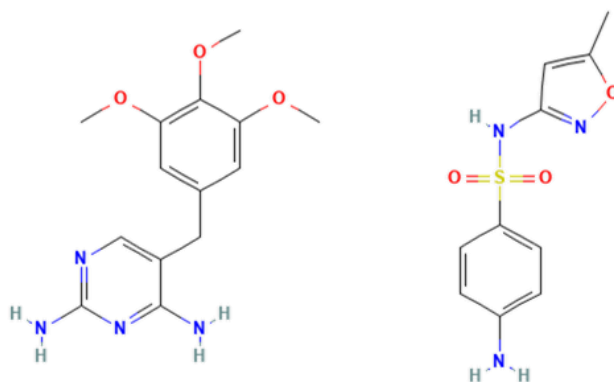


Figure 26: A gauche, triméthoprim ; à droite, sulfaméthoxazole (204)

Le cotrimoxazole est absorbé à 90% par la muqueuse digestive (206). Son spectre d'action est très large mais le problème d'émergence de résistances d'origine chromosomique et plasmidique restreint son utilisation : 25 à 40% des entérobactéries sont concernées (205).

4.1.8.1 Effets indésirables

Du fait de son mécanisme d'action, un traitement prolongé par cotrimoxazole entraîne un risque de carence en acide folique. Une supplémentation peut être réalisée en prévention.

Le cotrimoxazole est également photosensibilisant et occasionne des troubles digestifs, hématologiques, rénaux (cristallurie) et un risque d'hyperkaliémie.

Au vu de tous ces effets indésirables, la balance bénéfices/risques doit être évaluée soigneusement avant d'utiliser le cotrimoxazole pour éradiquer le SIBO (206).

4.1.8.2 Efficacité

Comme pour les tétracyclines, très peu de données sur son utilisation dans le SIBO sont disponibles.

Une étude a été réalisée chez 20 enfants brésiliens vivant dans un bidonville et positifs au SIBO. Le cotrimoxazole 30 mg/kg/j était administré en association avec le métronidazole 20 mg/kg/j durant 14 jours. Le taux de normalisation du test respiratoire était de 95%.

Les enfants inclus dans l'étude étaient asymptomatiques. Le seul critère de diagnostic reposait sur le test respiratoire au lactulose. Sur 84 enfants testés, 20 étaient positifs (les 20 qui ont suivi l'antibiothérapie par cotrimoxazole). Cependant il se peut que certains d'entre eux étaient faussement positifs, et que cela ait surestimé l'efficacité de cette antibiothérapie.

Ces résultats ne peuvent être transposés dans la population générale puisqu'il s'agissait d'enfants entre 6 et 10 ans, asymptomatiques et vivant dans des conditions de pauvreté importante. L'intérêt de cette étude était donc de diagnostiquer et traiter le SIBO dans cette population spécifique. En effet, une prolifération microbienne chez ces enfants risque d'aggraver les carences et l'état de malnutrition dans lequel ils se trouvent (207).

Très peu d'études ont donc été réalisées sur les antibiotiques et celles qui existent portent principalement sur la rifaximine. Or cet antibiotique n'est pas disponible en France dans cette indication et son prix conséquent le rend difficile à prescrire.

Les antibiotiques utilisables sont encore plus restreints en cas de positivité au méthane.

L'utilisation d'antibiotiques expose au risque d'émergence de bactéries résistantes.

4.1.9 Antibiorésistance

Du fait de la prescription excessive d'antibiotiques, les bactéries sont de plus en plus nombreuses à développer des résistances par l'acquisition de diverses stratégies de défense. L'antibiorésistance pose un problème majeur de santé publique à cause du risque d'impasse thérapeutique auquel elle expose (208).

A cause de ce problème, des infections courantes et actuellement bien soignées pourront être une cause de décès dans quelques années. Cette situation ébranle tous les progrès qui ont été réalisés depuis l'arrivée de ces médicaments il y a moins d'un siècle, au point qu'il est estimé que 238 000 personnes en France mourront à cause de l'antibiorésistance d'ici à 2050 (209).

Les effets qu'exercent les antibiotiques sur le microbiote intestinal favorisent la sélection de bactéries résistantes. Les antibiotiques n'étant pas sélectifs des bactéries pathogènes, les bactéries bénéfiques pour l'organisme peuvent être tuées également. L'effet barrière n'est donc plus assuré et les bactéries résistantes peuvent s'implanter dans le microbiote. Ces bactéries peuvent se disséminer et provoquer des infections qu'il est alors difficile de soigner (40).

De plus, elles ont la capacité de se transmettre les informations génétiques responsables des mécanismes de résistance entre espèces et ainsi de les diffuser et d'accroître ce phénomène (209).

L'ensemble des gènes de résistance retrouvés chez les micro-organismes du microbiote forment le résistome. Il faut différencier le résistome endogène, constitué par la flore résidente, et le résistome exogène qui varie en fonction des bactéries en transit dans l'intestin. Chez les nouveau-nés, dès la première semaine de vie un résistome est détecté, et ce même s'ils n'ont jamais eu de traitement antibiotique. Il est en partie transmis par la mère, notamment par le lait maternel (39).

L'apparition de résistances dépend du type d'antibiotique, de la dose administrée et de la durée du traitement. Un antibiotique est plus à risque de faire émerger des résistances au niveau intestinal si il est peu absorbé par le jéjunum et qu'il se trouve en contact avec le microbiote (40). Le risque est également augmenté pour les antibiotiques qui ont une élimination importante par les sels biliaires, car cela favorise le contact avec le microbiote, et pour les antibiotiques à large spectre (63).

Outre les infections graves difficilement soignables, le problème de résistance peut directement impacter le traitement du SIBO. En effet, *E. coli* et *Klebsiella spp* sont parmi les bactéries les plus à risque de mettre en place des stratégies d'échappement aux antibiotiques (63,210).

Il est donc essentiel de restreindre l'usage des antibiotiques aux cas pour lesquels il est nécessaire d'en prendre, et de limiter l'utilisation d'antibiotiques à spectre large (211). La connaissance du type de micro-organisme impliqué dans la prolifération microbienne est indispensable pour choisir un antibiotique adapté.

Que ce soit pour des raisons d'antibiorésistance ou pour une question de préférence personnelle, il est possible de se tourner vers des alternatives dites « naturelles » pour traiter le SIBO et l'IMO.

4.2 Antibiotiques naturels

Les antibiotiques ne sont pas les seules substances à avoir une activité antibactérienne : de nombreuses plantes sont traditionnellement utilisées dans cette indication, que ce soit en phytothérapie ou en aromathérapie (212).

4.2.1 Phytothérapie

Certaines plantes contiennent des substances antibactériennes intéressantes pour l'Homme. Des études existantes (212,213) qui portent sur leur utilisation dans le traitement du SIBO ont obtenu des résultats concluants. Néanmoins, les essais ayant été réalisés avec des mélanges constitués de nombreuses plantes, il est difficile de savoir quelle est l'efficacité de chacune indépendamment des autres. Les plantes décrites ci-dessous sont les plus fréquemment citées dans le cadre du SIBO.

- Ail (*Allium sativum*)

L'ail contient de l'allicine, un composé soufré qui lui sert de molécule de défense. La production d'allicine augmente lorsque l'ail est écrasé. En effet, de l'allinase est libérée et catalyse la conversion de l'alliine en allicine.

Il a été démontré que cette molécule a une activité antimicrobienne marquée contre *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas spp*, *S. aureus* ou encore *Streptococcus spp*, des bactéries du SIBO (11).

L'allicine réduit également la production de méthane chez les herbivores (214).

La biodisponibilité de l'allicine est la même en ingérant de l'ail cru qu'en prenant des compléments alimentaires à base d'ail. La biodisponibilité est en revanche plus faible pour l'ail cuit, ce qui oblige à en consommer une plus grande quantité pour obtenir les mêmes effets (215).

- Oignon (*Allium cepa*)

L'oignon est également connu pour ses propriétés antibactériennes contre *E. coli*, *S. aureus*, *Enterococcus faecalis* et *P. aeruginosa*, y compris des souches résistantes aux antibiotiques (216–218).

Cette action est due aux dérivés soufrés contenus dans l'oignon (le propyl-propane-thiosulfinate et le propyl-propane-thiosulfonate) (219) et à la quercétine, un flavonoïde qui a la capacité de perturber l'intégrité des membranes bactériennes et d'inhiber la synthèse des acides nucléiques, la formation de biofilm et l'expression des facteurs de virulence (220).

- **Curcuma (*Curcuma longa*)**

Le rhizome du curcuma, connu pour ses propriétés anti-inflammatoires agit contre *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. faecalis* et *S. aureus*.

Le curcuma contient en effet de la curcumine, qui perturbe la membrane des bactéries et leurs fonctions métaboliques. Cette molécule peut aussi induire un stress oxydatif dans la cellule bactérienne. Comme la quercétine, elle inhibe la formation de biofilm et l'expression des facteurs de virulence bactériens (221).

- **Epine vinette (*Berberis vulgaris*)**

L'épine-vinette contient de la berbérine, un alcaloïde isoquinoléique pentacyclique connu pour son action antioxydante et antimicrobienne (11).

La berbérine est efficace contre *E. coli* et contre *K. pneumoniae* (222,223). Son activité repose sur la dégradation de la membrane bactérienne et sur l'inhibition de la synthèse de l'ADN et des protéines (224). Elle empêche également la formation de biofilm (222). Des essais sont en cours pour évaluer son intérêt dans le SIBO (225).

Elle est également intéressante en adjuvant des antibiotiques pour augmenter leur efficacité et réduire les résistances (226).

- **Olivier (*Olea europaea*)**

La feuille d'olivier contient des composés phénoliques actifs contre les bactéries (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*), mais également contre certains champignons, dont *C. albicans*, souvent à l'origine du SIFO (227).

Parmi les composés phénoliques responsables de cet effet, l'hydroxytyrosol interfère avec des enzymes bactériennes impliquées dans la réplication de l'ADN et le maintien de l'intégrité cellulaire (228).

Beaucoup plus concentrées en molécules actives, les huiles essentielles ont également des propriétés antibactériennes (229).

4.2.2 Aromathérapie

D'après la pharmacopée européenne, les huiles essentielles (HE) sont « des produits odorants, généralement de composition complexe, obtenus à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement par la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, ou par un procédé mécanique approprié sans chauffage » (230). L'utilisation d'huiles essentielles à des fins médicales porte le nom d'aromathérapie (231).

Les HE sont constituées de métabolites secondaires, des molécules synthétisées par les plantes qui sont primordiales à leur survie. De nombreuses HE ont une activité antibactérienne.

4.2.2.1 Propriétés antibactériennes des huiles essentielles

Les HE sont lipophiles. Cela leur permet de pénétrer facilement à travers la paroi des bactéries, d'endommager leurs membranes et de provoquer des fuites d'ions et autres composants qui constituent le cytosol (232). Elles ont aussi la capacité d'inhiber la formation de biofilm et les processus enzymatiques bactériens (233).

Les HE ont un grand potentiel en raison de leur efficacité contre certaines bactéries, en particulier les entérobactéries productrices de BLSE (Béta-lactamases à spectre étendu) et donc résistantes à de nombreux antibiotiques. Leur activité contre *E. coli* et les Klebsielles a été évaluée dans de nombreuses études (232).

Parmi tous les composés qui peuvent être retrouvés dans les HE, les phénols sont ceux qui ont l'activité antibactérienne la plus puissante, et ce sur un large spectre de bactéries. Les phénols comprennent le carvacrol et le thymol (des phénols monoterpéniques), ainsi que l'eugénol (un propylphénol). Le cinnamaldéhyde (aldéhyde aromatique) a également des propriétés anti-infectieuses à large spectre marquées.

L'ensemble de ces molécules sont représentées sur la figure 27 (233).

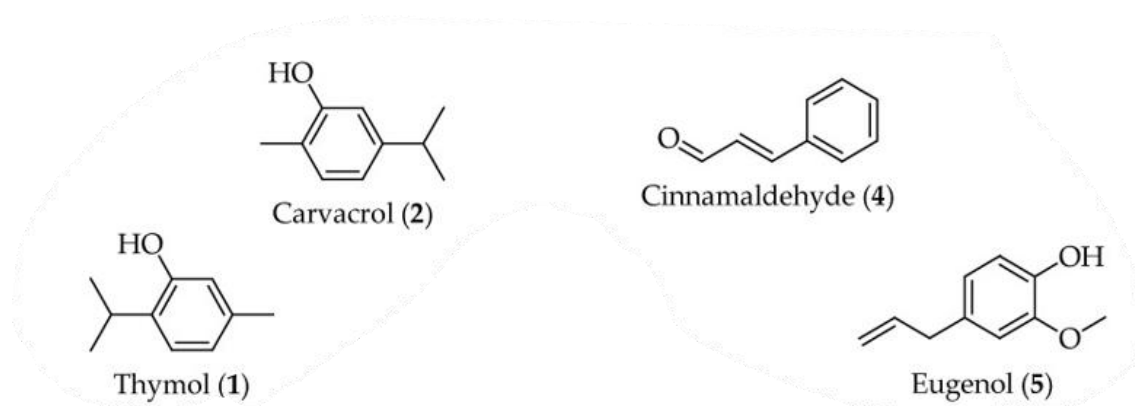


Figure 27 : Composants antibactériens les plus puissants en aromathérapie (233)

Plusieurs HE qui contiennent ces composés ou d'autres sont actives contre les bactéries responsables du SIBO.

4.2.2.2 Huiles essentielles actives contre les bactéries du SIBO

Le carvacrol, le thymol, l'eugénol, le menthol et le cinnamaldéhyde sont tous actifs contre certaines des bactéries les plus fréquemment cultivées chez les patients positifs au SIBO. L'activité bactéricide de chacun de ces composés ainsi que les HE dans lesquelles ils peuvent être retrouvés sont détaillés dans le tableau VIII (232–236).

Tableau VIII : Principaux composés antibactériens dans les HE et spectre d'action contre les bactéries du SIBO (232–236)

Composé	Activité antibactérienne	% du composé dans les HE qui en contiennent
Carvacrol	• <i>E. coli</i> • <i>K. pneumoniae</i> • <i>Staphylococcus spp</i> • <i>Streptococcus spp</i> • <i>Proteus mirabilis</i> • <i>Enterobacter spp</i> • <i>Serratia spp</i> • <i>P. aeruginosa</i>	Origan d'Espagne (65-75%) (<i>Corydothymus capitata</i>) Origan vulgaire (50%) (<i>Origanum vulgare</i>) Origan compact (35-40%) (<i>Origanum compactum</i>) Sarriette des montagnes (25-40%) (<i>Satureja montana</i>) Thym à carvacrol (1-13%) (<i>Thymus vulgaris</i> CT carvacrol)
Thymol	• <i>E. coli</i> • <i>Klebsiella spp</i> • <i>Enterococcus spp</i> • <i>Staphylococcus spp</i> • <i>P. aeruginosa</i>	Thym à thymol (40-50%) (<i>Thymus vulgaris</i> CT thymol) Sarriette des montagnes (5-15%) (<i>Satureja montana</i>)
Eugénol	• <i>E. coli</i> • <i>K. pneumoniae</i> • <i>S. aureus</i>	Cannelier (70-90%) (<i>Cinnamomum zeylanicum</i>) Giroflie (70-80%) (<i>Eugenia caryophyllata</i>) Laurier noble (3%) (<i>Laurus nobilis</i>)
Cinnamaldéhyde	• <i>E. coli</i> • <i>K. pneumoniae</i> • <i>S. aureus</i> • <i>P. aeruginosa</i>	Cannelier de Ceylan (50-75%) (<i>Cinnamomum cassia</i>)

Dans une étude *in vitro* qui a comparé l'activité de nombreuses HE avec un témoin négatif, l'huile de pépin de raisin (*Vitis vinifera*), les HE de mélisse (*Melissa officinalis*), menthe poivrée (*Mentha piperita*) et coriandre (*Coriandrum sativum*) avaient également une action puissante contre *E. coli*. Elles ont d'ailleurs montré une activité antibactérienne supérieure à la rifaximine dans le test de diffusion sur disque (237).

En plus de l'activité antibactérienne, la mélisse a une action bénéfique contre le stress et la menthe poivrée agit sur les récepteurs sérotoninergiques, ce qui pourrait permettre d'améliorer le fonctionnement de l'axe intestin-cerveau. Cette propriété est intéressante dans le SIBO puisque l'anxiété fait partie de ses symptômes.

De nombreuses autres molécules que celles citées précédemment ont une activité antibactérienne contre *E. coli*. Les composés qui sont responsables de cette action dans les HE de menthe poivrée, mélisse et coriandre sont détaillés dans le tableau IX (237).

Tableau IX : Composés responsables de l'activité antibactérienne dans les HE de menthe poivrée, mélisse et coriandre (237)

HE	Menthe poivrée (<i>Mentha piperita</i>)	Mélisse (<i>Melissa officinalis</i>)	Coriandre (<i>Coriandrum sativum</i>)
Composés antibactériens	· Eucalyptol · Menthol · Menthone · Caryophyllène	· Géraniol · Citronellal · Citronellol · Isopulégol · Limonène · Caryophyllène · Citral	· Camphre · Pinène · Cymène · Linalol · Limonène

Les auteurs préconisent l'utilisation des HE en mélanges plutôt que seules pour agir sur un spectre élargi de micro-organismes et réduire le risque d'apparition de résistances. Il faut également être attentif au type de comprimé utilisé. A titre d'exemple, certains comprimés à base d'HE de menthe poivrée sont enrobés, afin de traverser la majeure partie de l'intestin grêle intact et d'agir comme antispasmodiques au niveau du côlon. Ces comprimés ne sont pas adaptés dans le SIBO : il faut privilégier ceux qui libèrent l'HE dans la partie haute de l'intestin grêle (237).

Des extraits de feuilles de coriandre, mélisse et menthe verte préparés avec de l'éthanol et du méthanol se sont également montrés efficaces pour tuer *E. coli* (237).

Toutes ces huiles essentielles restent encore à tester chez des patients atteints de SIBO pour évaluer leur efficacité. Malgré leurs très bons résultats *in vitro* contre les bactéries responsables du SIBO, il ne faut pas oublier leurs nombreuses précautions d'emploi et contre-indications.

4.2.2.3 Précautions d'emploi et toxicité des huiles essentielles

L'utilisation d'HE doit impérativement se faire en respectant certaines règles afin de limiter le risque de toxicité.

Tout d'abord, il est important de les acheter en pharmacie afin de garantir leur qualité. Sur l'emballage, il doit être inscrit le nom de la plante en français et en latin, l'organe producteur de l'HE, le chémotype, l'origine de la plante. Une HE « bio » doit être certifiée Ecocert. De plus, la mention « 100% pure et naturelle » garantit que l'HE n'a pas été mélangée avec d'autres substances (238). Les HE vendues en pharmacies ont également les mentions HEBBD (HE Botaniquement et Biochimiquement Définie) et HECT (HE Chémotypée) (239). Le chémotype désigne une variante chimique d'une espèce végétale. En effet, toutes les plantes d'une espèce ne contiennent pas les mêmes molécules dans les mêmes quantités (240).

Une fois achetées, les HE doivent être conservées correctement, c'est-à-dire à l'abri de la lumière et de l'humidité.

En ce qui concerne leur usage, plusieurs contre-indications sont à respecter : les HE ne doivent pas être administrées chez les femmes enceintes et allaitantes et les enfants. La majorité d'entre elles doivent être évitées chez les personnes épileptiques, asthmatiques, allergiques et avec des troubles thyroïdiens et des problèmes d'ulcères gastriques. Il faut également prendre en compte les interactions médicamenteuses possibles (239).

La voie d'administration doit également être respectée : les voies possibles sont différentes pour chaque HE. Elles ne doivent pas non plus être utilisées pures (elles sont à diluer dans une huile végétale), et leur utilisation doit se faire sur le court terme.

Les huiles essentielles citées dans la partie précédente ont également différents risques de toxicité qui leur sont propres (241).

- **Allergies**

Concernant les allergies, il faut être particulièrement vigilant avec les HE de cannelle de Ceylan, de giroflier et de mélisse. Elles contiennent des composants allergisants : linalol, limonène, géraniol, citronellol, eugénol et isoeugénol.

- **Convulsions**

L'HE de menthe poivrée entraîne un risque de convulsions à cause des cétones qu'elle contient.

- **HE phénolées**

Les HE qui contiennent des phénols (origan, giroflier, sarriette, cannelle, thym) sont dermocaustiques et hépatotoxiques (241). Pour protéger le foie, elles doivent être utilisées avec un hépatoprotecteur, tel que l'HE de citron (*Citrus limon*) et sur le court terme (242). L'HE de citron n'est elle-même pas dénuée de toxicité : elle est photosensibilisante (241).

En complément des antimicrobiens, des probiotiques peuvent être administrés pour combattre les micro-organismes surabondants par des bonnes bactéries.

4.3 Probiotiques

Les probiotiques sont des espèces microbiennes bénéfiques pour la santé. Ils comptent parmi les compléments alimentaires les plus consommés au monde et sont aussi retrouvés dans certains aliments comme le yaourt et le fromage.

Les souches les plus commercialisées sont les Bifidobactéries, les Lactobacilles, *Streptococcus thermophilus* et *Saccharomyces boulardii*, une levure. Leurs effets connus sont nombreux : modulation du microbiote, amélioration de la digestion et du métabolisme du lactose, amélioration du transit et des douleurs abdominales, synthèse de vitamines ou encore effet barrière contre les pathogènes.

Concernant leur impact sur le microbiote, les probiotiques agissent selon plusieurs mécanismes différents :

- Interactions trophiques : ils stimulent la croissance d'autres bactéries par l'apport de différents métabolites
- Altération directe par compétition et production de bactériocines
- Altération indirecte par modification de l'environnement de l'intestin

L'administration de probiotiques n'est toutefois pas entièrement dénuée de risque et peut parfois perturber le microbiote plutôt que de l'améliorer. Cela dépend de la tolérance individuelle et du microbiote déjà en place (243). De plus, les probiotiques ne doivent pas être administrés chez les patients atteints de neutropénie ou d'immunodéficience sévère pour éviter tout risque infectieux (244).

L'administration de probiotiques entraîne un apport conséquent de bactéries dans un intestin qui en contient déjà trop. Cette idée semble donc contre-intuitive mais elles semblent pourtant pouvoir être efficaces (98). Les différentes études réalisées jusqu'à maintenant sont discordantes.

4.3.1 Aggravation du SIBO par les probiotiques

D'un côté, une étude a montré que les probiotiques peuvent induire le SIBO et que leur arrêt associé à un traitement antibiotique entraîne la résolution des symptômes (101).

Une autre étude a constaté que chez des patients avec des symptômes qui évoquaient le SIBO, le test respiratoire était significativement plus susceptible d'être positif au méthane chez ceux qui prenaient des probiotiques durant le mois précédant le test (245).

Des résultats similaires ont été démontrés chez des sujets sains : un test respiratoire a été réalisé avant et après l'administration de probiotiques (*Bifidobacterium infantis*). Le taux de méthane était significativement augmenté lors du deuxième test (246).

D'un autre côté, plusieurs études ont montré un impact positif de la prise de probiotiques dans l'éradication du SIBO.

4.3.2 Amélioration du SIBO par les probiotiques

Une méta-analyse récente qui a totalisé 496 patients soignés par des probiotiques et 480 témoins a constaté un effet favorable des probiotiques pour normaliser les taux d'hydrogène (OR = 0,3, IC à 95 % : 0,3-1,0), mais avec une grande hétérogénéité entre les études et un risque de biais important (247).

Une autre méta-analyse (248) avait précédemment conclu à un taux important de décontamination du SIBO grâce aux probiotiques (taux groupé de 62,8 %, avec des valeurs allant de 51,5 % à 72,8 % suivant les études), significativement plus élevé que chez les témoins (RR = 1,61 ; IC à 95 % : 1,19-2,17 ; $P < 0,05$). Les douleurs abdominales étaient améliorées par les probiotiques mais pas la fréquence des selles.

Parmi les souches étudiées, la levure *Saccharomyces boulardii* s'est avérée efficace dans plusieurs études (249,250). Dans l'une d'entre elles, cette souche s'est montrée plus efficace que le métronidazole pour éradiquer le SIBO. L'association des deux améliorait l'efficacité du métronidazole. Quelques effets indésirables ont toutefois été relevés avec *S. boulardii* : certains patients se sont plaint d'une augmentation des flatulences et des diarrhées (250).

Il semble qu'à l'inverse de *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus reuteri* (une bactérie connue pour améliorer le transit intestinal), diminue significativement la production de méthane (251).

La synergie de souches semble également efficace. Une étude a comparé l'administration de probiotiques chez des patients atteints de SII avec SIBO à des patients atteints de SII sans SIBO. Après un mois de traitement avec l'association *S. boulardii*/*Bifidobacterium lactis*/*Lactobacillus acidophilus*/*Lactobacillus plantarum*, 71,3% des patients avec SII + SIBO avaient une amélioration de leurs symptômes contre 10,6% des patients avec SII seul. Le faible nombre de patients positifs au SIBO en comparaison avec ceux qui souffraient de SII seul constitue cependant une limite majeure (244).

La majorité des études montrent un effet positif des probiotiques dans le SIBO mais leur utilisation doit rester prudente. En outre, les données existantes ne sont pas suffisantes pour établir des recommandations pour la durée du traitement, les souches utilisées et la posologie adaptée (106).

Outre les traitements antimicrobiens et probiotiques, la prise en charge du SIBO passe aussi par l'alimentation.

4.4 Alimentation pendant le traitement

Changer son alimentation ne suffit souvent pas pour réduire les troubles gastro-intestinaux mais il ne faut pas pour autant négliger cet aspect. En effet, les aliments jouent un rôle déterminant dans la composition du microbiote et il faut y être particulièrement vigilant dans les dysbioses.

En cas de prolifération microbienne, le régime pauvre en oligosaccharides fermentescibles, disaccharides, monosaccharides, et polyols (FODMAPs) est le plus étudié (11).

4.4.1 Régime pauvre en FODMAPs

Les FODMAPs sont des glucides à chaînes courtes et des polyols peu absorbés dans l'intestin. Ils sont très fermentés par les bactéries et constituent pour elles une source d'énergie qui accroît leur prolifération. De plus, la fermentation augmente la quantité de gaz produits et aggrave les symptômes du SIBO/IMO. Les chaînes carbonées les plus courtes (oligo et disaccharides) sont celles qui sont fermentées le plus rapidement (252).

Dans un régime alimentaire équilibré, l'apport en FODMAPs est normalement de 15 à 30g par jour. Le régime pauvre en FODMAPs consiste à diminuer au maximum cet apport journalier. Le patient doit d'abord observer une phase de restriction globale durant 4 à 8 semaines, puis réintroduire progressivement différents aliments en fonction de sa tolérance. Il est important d'être accompagné dans ce régime par un nutritionniste (253).

Le tableau X (252) présente les catégories d'aliments dont certains représentants contiennent des FODMAPs.

Tableau X : FODMAPs (252)

Fructo-oligosaccharides (fructane, inuline, galacto-oligosaccharides)	Céréales, fruits à coques, légumineuses, légumes
Disaccharides (lactose)	Produits laitiers,
Monosaccharides (fructose)	Fruits, légumes, miel
Polyols (xylitol, sorbitol, maltitol, mannitol)	Fruits, légumes, édulcorants

Chaque groupe alimentaire (fruits, légumes, céréales etc) contient différents aliments plus ou moins riches en FODMAPs. Aucune catégorie n'est donc à évincer totalement, à part les légumineuses qui sont toutes riches en fructo-oligosaccharides.

Le tableau XI (1) détaille les aliments à privilégier et ceux à éviter dans chaque catégorie lors d'un régime pauvre en FODMAPs. Il faut bien noter que tous les FODMAPs ne sont pas forcément mauvais pour un patient donné. Ce sont des déclencheurs potentiels des symptômes : leur impact chez un individu dépend de sa tolérance personnelle (253).

Tableau XI : Aliments à privilégier et aliments à éviter dans le régime pauvre en FODMAPs
(1)

	Aliments riches en FODMAP À éviter	Aliments pauvres en FODMAP À favoriser
Fruits	Pomme, mangue, pastèque, conserve de fruits, abricot, kaki, cerise, figue, mûre, nectarine, pêche, poire, prune	Banane, myrtille, canneberge, citron, fraise, framboise, fruit de la passion, papaye, kiwi, melon, mandarine, pamplemousse, orange, rhubarbe, noix de coco
Légumes	Artichaut, brocoli, asperge, betterave, chou de Bruxelles, aubergine, fenouil, poireau, ail, oignon, échalote, chou-fleur, poivron, champignon, maïs, petit pois, topinambour	Épinard, carotte, endive, olives, gingembre, céleri, pomme de terre, patate douce, courgette, concombre, laitue
Légumineuses	Pois chiche, haricot rouge, lentille, fève de soja, flageolet, gourgane, pois vert sec	Ne pas en consommer
Céréales	Blé sous toutes ses formes (pain, pâte, biscuit, viennoiserie, etc.), seigle, semoule, orge	Sarrasin, farine sans-gluten, riz, polenta, millet, amarante, quinoa, tapioca, pâtes sans gluten
Fruits à coques	Noix de cajou, pistache	Amande, chia, macadamia, pécan, noisette, cacahuète, sésame, noix
Lait	Lait de vache, lait concentré, poudre de lait	Lait sans lactose & boisson végétale (lait de coco, soja, amande, riz)
Yaourt	Yaourt avec lactose	Sans lactose (yaourt végétal)
Fromage	Pâte molle non affinée, crème fraîche, fromage blanc	Pâte dure affinée, brie, camembert, cheddar, feta, mozzarella, parmesan
Beurre	Beurre, margarine	Sans lactose, beurre végétal
Huile		Huile d'olive
Sirop	Sirop de maïs, fructose	Sirop de sucre, sirop d'érable, la mélasse
Sucre	Fructose	Sucre blanc, sucre roux, cassonade
Crèmes glacées	Glace / crème glacé avec lactose	Sorbet, glace sans gluten, glace sans lactose
Édulcorants	Sorbitol (E420), mannitol (E421), isomaltulose hydrogéné (E953), maltitol (E965), xylitol (E967)	

Autre	Gomme, menthe, sucette, bonbon, dessert à base de lait de vache, miel, confiture	Herbes aromatiques (coriandre, basilic, thym, etc.)
Protéines	Plat préparé avec sauce et bouillon	Bœuf, porc, poulet, œuf, poisson, tofu
Boissons	Jus de fruits du commerce, concentré de jus de fruits	Café, thé, jus de fruits frais maison

Ce régime ne permet pas seulement d'atténuer les symptômes. Il est aussi utile au diagnostic de possibles intolérances à certains aliments qui peuvent déclencher ou aggraver certains symptômes. Cela s'observe en réintroduisant les aliments un par un pour identifier ceux qui déclenchent les symptômes et ceux qui sont bien tolérés (253).

Ce régime est très contraignant. Il est souvent décrit comme étant coûteux et fade (253). Il est donc nécessaire de connaître son intérêt dans le SIBO avant de le conseiller aux patients.

4.4.2 Intérêt du régime sans FODMAPs dans la prise en charge du SIBO

La majorité des articles qui concernent le régime pauvre en FODMAPs portent sur son impact dans le SII (254). Dans cette catégorie de patients, il a été observé une diminution significative de la production d'hydrogène après avoir suivi ce type de régime.

De plus, une méta-analyse réalisée à partir de 7 essais cliniques randomisés, avec un total de 397 patients, a conclu à une diminution des symptômes globaux chez les patients sous régime en comparaison avec les témoins. Mais la qualité des données étant faible, les auteurs ont conclu à des preuves insuffisantes de l'efficacité de ce régime dans le SII (255).

Les données sont encore plus faibles pour le SIBO seul mais un essai clinique randomisé en double aveugle a montré que l'association de la rifaximine avec le régime sans FODMAPs était plus efficace que le régime sans FODMAPs seul. Cela montre que l'éviction des aliments fermentescibles ne suffit pas à éradiquer un SIBO (11,256).

L'impact de ce régime sur le SIBO n'ayant pas encore été étudié, il est seulement possible de s'appuyer sur les données récoltées pour le SII qui est souvent relié au SIBO et à un profil de microbiote similaire (254).

Ce régime permet souvent de soulager une partie des symptômes, en particulier les ballonnements, flatulences et diarrhées. Cependant l'éviction des FODMAPs est néfaste pour certaines bonnes bactéries et pour la diversité du microbiote (11). Il y a également un risque de carences en fibres, glucides, fer, calcium et certaines vitamines du groupe B (252).

Il est donc recommandé de suivre ce régime en complément du traitement antibiotique et de ne pas le prolonger au-delà de 6 semaines. Il en est de même pour des régimes

restrictifs plus ciblés (gluten, lactose) qui ont les mêmes effets néfastes sur le microbiote et qui ne doivent donc pas être suivis en l'absence d'indication valable (11).

Le régime alimentaire s'inscrit donc dans une prise en charge du SIBO plus complète.

4.5 Traitement complet

L'utilisation combinée d'antibiotiques, régime alimentaire, probiotiques et aromathérapie pour éradiquer le SIBO/IMO a été étudiée sur 179 patients. 31,3% d'entre eux étaient positifs à l'hydrogène et 68,7% au méthane (257).

Tous ont pris de la rifaximine, associée à de la néomycine dans le cas des patients IMO. En plus du traitement antibiotique, les patients ont suivi un régime pauvre en FODMAPs, ainsi que de la berbérine, de l'HE d'origan et de l'HE de menthe poivrée. Des probiotiques étaient ensuite administrés (*B. longum* ES1, *Bifidum* BB47, *L. rhamnosus* CBI accompagné de L-glutamine).

Le traitement a été suivi 30 jours, puis un nutritionniste a fait réintroduire à chaque patient les aliments contenant des FODMAPs de manière progressive. Un test respiratoire a été réalisé 6 semaines après la fin du traitement.

Les résultats sont présentés dans le tableau XII (257).

Tableau XII : Efficacité de la prise en charge globale du SIBO et de l'IMO (257)

	SIBO	IMO	Total
Normalisation du test respiratoire	33,9 %	44,7 %	41,3%
Amélioration des signes cliniques	71,4 %	73,2 %	72,6 %

La réponse à ce protocole était meilleure dans le cas des patients atteints d'IMO. Dans les deux cas, la qualité de vie a été nettement améliorée chez la majorité des patients. Outre les symptômes digestifs, une amélioration de l'anxiété et de la dépression a été constatée.

Cela met en évidence l'importance d'un traitement complet et l'intérêt d'associer les différentes approches (alimentation, antibiotiques, plantes, probiotiques) pour lutter au mieux contre la prolifération microbienne (257).

A cause des problèmes de malabsorption générés par les bactéries en excès, les cas de SIBO les plus sévères ont pour conséquence des carences en vitamines liposolubles, ainsi qu'un risque d'anémie due à une carence en vitamine B12 ou en fer. Un bilan des carences doit donc être effectué pour faire les suppléments nécessaires (258).

D'autres pistes thérapeutiques sont explorées et constituent des perspectives d'amélioration de la prise en charge du SIBO et de l'IMO à l'avenir.

4.6 Perspectives thérapeutiques

Médicaments très fréquemment prescrits, les statines pourraient voir leur indication élargie au traitement de l'IMO dans le futur.

4.6.1 Statines

Les statines inhibent l'HMG-CoA réductase, une enzyme responsable de la synthèse de cholestérol au niveau hépatique. Elles sont indiquées dans les dyslipidémies et la prévention des maladies cardio-vasculaires (259).

Parmi les molécules qui appartiennent à cette famille, la mévastatine et la lovastatine ont fait l'objet d'études pour le traitement de l'IMO. En effet, elles inhibent également l'HMG-CoA réductase chez les archées. Or, cette dernière est responsable de la production d'archéol, l'un des composants principaux de leur membrane cellulaire. La croissance des archées se trouve donc diminuée par ces molécules.

Il semble également que les statines soient capables d'inhiber directement la voie de production du méthane chez les archées (260).

En revanche, cela n'affecte pas la flore bactérienne car les bactéries utilisent majoritairement une autre voie de biosynthèse pour la production des composants de leur membrane cellulaire : la voie méthylérythritol 4-phosphate (MEP) (261).

En raison des troubles musculaires et hépatiques que peuvent provoquer les statines (259), des comprimés de lovastatine ont été mis au point avec une formulation dont l'objectif est de diminuer son métabolisme, de la rendre disponible dans l'intestin afin qu'elle puisse atteindre sa cible (les archées) et de limiter sa concentration sanguine pour éviter les effets indésirables systémiques (262).

Des essais cliniques de phase IIa ont ensuite été réalisés et ont montré qu'à une dose de 42 mg pendant 12 semaines, les paramètres hépatiques n'ont pas été modifiés par le traitement. Concernant l'efficacité du médicament, à la même posologie il y a eu une diminution de la production de méthane dans l'air expiré ainsi qu'une amélioration significative des signes cliniques, notamment de la constipation, chez les patients testés (262,263).

Les statines constituent donc une perspective de traitement de l'IMO pour l'avenir (261).

Couramment réalisée dans certaines indications, la transplantation de microbiote fécal est un moyen de rétablir l'équilibre du microbiote intestinal.

4.6.2 Transplantation de microbiote fécal

La transplantation de microbiote fécal (TMF) est une méthode de traitement des troubles associés à une dysbiose. Elle consiste à transférer les matières fécales d'un donneur sain à un receveur atteint de ces troubles. La TMF est actuellement principalement utilisée pour éradiquer *C. difficile* chez les patients qui souffrent d'infections récurrentes à cette bactérie (171).

Plusieurs voies d'administration des selles du donneur sont possibles : endoscopie digestive haute, sonde nasogastrique ou nasoduodénale, coloscopie, lavement ou encore capsules. La coloscopie et les capsules sont les moyens qui permettent la meilleure efficacité pour *C. difficile*. Le SIBO étant localisé dans les voies digestives hautes, les techniques qui passent par voie basse (lavement et coloscopie) sont moins adaptées.

Dans une étude réalisée sur 55 patients, 28 d'entre eux ont été transplantés avec des gélules de microbiote fécal et les 27 autres avec des gélules placebo. La posologie était d'une prise par semaine pendant 1 mois. La TMF a significativement amélioré les symptômes du SIBO et diminué la quantité d'hydrogène produite, alors qu'aucune amélioration n'a été constatée dans le groupe placebo. Concernant les effets indésirables, seul un patient du groupe TMF a eu une courte diarrhée bénigne après le traitement (264).

La TMF n'est pas anodine et expose à des risques qui peuvent s'avérer graves dans certains cas. Il est arrivé que des *E. coli* multirésistants soient transférés par ce moyen, allant jusqu'à causer le décès d'un patient receveur. De plus, certaines pathologies qui touchent une partie du corps autre que l'intestin sont liées au microbiote. Or ce lien n'est pas toujours connu et la trace de ces pathologies contenue dans le microbiote transféré est suffisante pour faire apparaître les mêmes troubles chez le receveur. La TMP doit donc être strictement réglementée (51).

Une autre perspective de traitement du SIBO est la phagothérapie.

4.6.3 Phagothérapie

La phagothérapie consiste à administrer des bactériophages, qui agissent comme agents thérapeutiques antimicrobiens (265).

Les phages ont un rôle majeur dans la régulation de l'écosystème intestinal et il a été prouvé qu'un déséquilibre de leur population est impliqué dans de nombreux troubles liés à une dysbiose (MICI et cancer colorectal par exemple). Il se pose donc la question de l'utilisation de phages pour rééquilibrer le microbiote (266).

A ce jour, aucune étude spécifique de la phagothérapie dans le traitement du SIBO n'a été réalisée. En revanche, des études sont en cours pour d'autres maladies, notamment la maladie de Crohn, et ciblent les *E. coli*, une espèce également impliquée dans le SIBO H₂. Il a été démontré que la colonisation par cette bactérie était réduite après l'administration de phages chez des souris (171). Il existe également des preuves de leur efficacité contre *K. pneumoniae*, une autre espèce de bactérie du SIBO H₂ (267).

Un enjeu important pour l'avenir de la phagothérapie est de les modifier génétiquement pour les rendre spécifiques d'une souche et ainsi agir uniquement sur les bactéries problématiques (171).

Il faut également prendre en compte que, comme pour les antibiotiques, les bactéries développent des mécanismes de résistance qui pourraient compromettre à long terme l'efficacité de la phagothérapie. Ce risque est diminué par l'utilisation simultanée de plusieurs souches pour limiter l'apparition de ces résistances (267).

La phagothérapie est donc un domaine prometteur mais beaucoup de recherches et d'essais cliniques sont encore nécessaires pour l'utiliser dans le traitement du SIBO (171).

Un SIBO/IMO est difficile à éradiquer définitivement et le risque de récurrences est élevé.

4.7 Prévention des récurrences

Les récurrences de SIBO/IMO sont malheureusement très fréquentes après un traitement antibiotique. D'après une étude, les risques de rechute dans les 3, 6 et 9 mois qui suivent le traitement sont respectivement de 12,5 %, 27,5 % et 43,7 % (268).

Il est d'usage de répéter les cures d'antibiotiques en cas de rechute. Cependant cela expose le patient de manière répétée au risque d'effets indésirables et de sélection de souches résistantes. La prévention est donc un axe essentiel de la suite de la prise en charge après une cure d'antibiotiques (98).

La première étape de la prévention est de restaurer la motilité intestinale.

4.7.1 Restaurer la motilité intestinale

Les troubles de la motilité intestinale sont en partie à l'origine de la prolifération microbienne. Rétablir une motilité correcte est donc un moyen de prévenir les récurrences. Les mouvements intestinaux sont en effet essentiels pour limiter la fermentation des résidus alimentaires non digérés et la croissance excessive des bactéries dans l'intestin grêle (11).

4.7.1.1 Médicaments prokinétiques

La sérotonine, la motiline et la ghréline sont trois molécules physiologiques inductrices du CMM de phase III. Les médicaments qui agissent dessus ont donc des propriétés prokinétiques (161). Les prokinétiques stimulent les contractions des muscles lisses intestinaux et de ce fait augmentent le tonus du sphincter gastroœsophagien, accélèrent la vidange gastrique et diminuent le temps de transit oro-caecal (269).

- **Agonistes des récepteurs à la motiline**

L'érythromycine est un antibiotique de la famille des macrolides. Elle a également des propriétés similaires à la motiline sur les neurones myentériques et les muscles lisses du tractus digestif. Ainsi, à faible dose, l'érythromycine favorise la motilité œsophagienne, gastrique et duodénale (269).

Cependant, bien que la dose soit plus faible lorsqu'elle est utilisée comme prokinétique que comme antibiotique, il y a un risque de sélection de bactéries résistantes et d'effets indésirables torsadogènes. Il semble que l'azithromycine, un autre macrolide, ait des effets prokinétiques similaires mais avec moins d'effets indésirables (269).

- **Agoniste des récepteurs 5-HT4**

D'autres molécules favorisant l'activité motrice sont des agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT4. C'est notamment le cas du cisapride et du tégasérod (270). Cependant ils ont tous les deux été retirés du marché en France à cause de la survenue d'effets indésirables cardiovasculaires.

Le prucalopride, un agoniste des récepteurs 5-HT4 hautement sélectif (contrairement au cisapride et au tégasérod) est en revanche disponible (271), mais il n'est pas remboursé. Ses effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont les céphalées, vertiges, dyspepsie, nausées, flatulences et une diminution de l'appétit (272).

Pour prouver l'efficacité des prokinétiques dans la prévention des récurrences, une étude a été réalisée sur 64 patients atteints de SII-C ou SII-D avec SIBO associé, divisés en 3 groupes : un groupe sans traitement (6 sujets), un groupe sous érythromycine (42 sujets) et un groupe sous tégasérod (16 sujets) (270).

Dans le groupe sans traitement, les patients ont rechuté en moyenne au bout de 59,7 jours, contre 138,5 jours dans le groupe traité par érythromycine et 241,6 jours dans le groupe tégasérod. De plus, après un nouveau traitement antibiotique, le passage de l'érythromycine au tégasérod a augmenté le nombre de jours sans symptômes, tout comme le passage de l'absence de traitement à l'un de ces deux prokinétiques. Il semble donc que l'érythromycine multiplie la durée de la période de rémission par 2 et que le tégasérod la multiplie par 4 comparé à l'absence de prokinétiques (270).

Il y a cependant une forte hétérogénéité du nombre de patients dans chaque groupe. De plus, le tégasérod n'est plus commercialisé en France et il y a peu de données concernant le prucalopride.

- **Antagoniste des récepteurs D2**

La dompéridone régule également la motricité par antagonisme des récepteurs dopaminergiques D2 périphériques. Elle améliore le tonus du sphincter gastro-œsophagien ainsi que la motilité duodénale. Elle accélère également la vidange gastrique (273).

La dompéridone semble considérablement diminuer le risque de SIBO chez les patients cirrhotiques avec ascite en comparaison avec un placebo d'après un essai clinique croisé en double aveugle. 16 patients ont reçu un placebo et 18 de la dompéridone. La motilité a été améliorée dans le groupe dompéridone, tandis qu'elle s'est aggravée chez les autres patients cirrhotiques sous placebo. A la fin de l'étude, 61,8% des patients sous placebo étaient positifs au SIBO alors qu'ils n'étaient que 2,9% dans le groupe sous dompéridone (274).

Néanmoins, en raison du risque de troubles du rythme cardiaque de type torsades de pointe, l'ANSM recommande de restreindre autant que possible son utilisation et de ne pas dépasser 1 semaine de traitement (275)

Les prokinétiques semblent également être un moyen de prévention contre le SIBO efficace chez les patients sous IPP (276).

Concernant les troubles de la motilité induits par l'administration d'opioïdes, il se pose la question de donner en parallèle du bromure de méthyl-naltrexone, un antagoniste des récepteurs μ dont le passage de la BHE est limité. Cela permettrait de restaurer la motilité durant le traitement par opioïdes sans empêcher ceux-ci d'agir au niveau du système nerveux qui est leur cible (277). Il n'y a cependant pas encore de données suffisantes pour prouver l'efficacité de cette association pour prévenir le SIBO et ses récurrences.

Au vu des nombreux effets indésirables des médicaments prokinétiques, il est intéressant de se pencher sur les alternatives possibles.

4.7.1.2 Autres substances prokinétiques

Les données disponibles sont encore moins nombreuses pour les autres substances prokinétiques mais elles sont une piste intéressante à étudier dans le futur.

- **Gingembre (*Zingiber officinale*)**

Le rhizome du gingembre, utilisé comme épice dans le monde entier, a un effet bénéfique sur la motilité intestinale. Ses effets d'accélération de la vidange gastrique ont été prouvés et sont significativement supérieurs à l'usage d'un placebo. Le gingembre améliore également la composition du microbiote intestinal : il favorise la croissance des *Faecalibacterium prausnitzii*, des bactéries bénéfiques pour la santé intestinale, tandis que la croissance des *Ruminococcus* pro-inflammatoires est inhibée (11).

- **Butyrate**

Le butyrate fait partie des AGCC produits lors de la fermentation des glucides par le microbiote. Il a un rôle essentiel dans le bon fonctionnement de la motilité intestinale (11). Chez les souris, le butyrate en perfusion accélère le péristaltisme par l'intermédiaire de la libération de sérotonine et de peptide YY (278).

Une supplémentation en butyrate est possible par voie orale. Comparé à un placebo, le butyrate est significativement plus efficace pour diminuer la prévalence du SIBO (279).

Les fibres solubles permettent la production de butyrate et donc l'amélioration du transit. Toutefois, elles sont également source d'énergie pour le microbiote et sont à utiliser prudemment tant que la concentration microbienne intestinale est excessive afin de ne pas augmenter les symptômes (11).

- **Fibres non solubles**

Les fibres non solubles sont également efficaces pour améliorer le péristaltisme intestinal. Leur avantage par rapport aux fibres solubles est qu'elles sont beaucoup moins fermentées. Les fibres insolubles stimulent le péristaltisme mécaniquement et aident à améliorer les problèmes de constipation chez les personnes atteintes de SII (11).

Les fibres insolubles non fermentées sont la cellulose et la lignine. Elles se trouvent dans les légumes en feuilles (salade, épinards), ainsi que dans le son de blé (280,281).

Les fibres non solubles pourraient être intéressantes pour soulager les symptômes de la constipation chez les patients positifs à l'IMO et pour améliorer la motilité chez les patients positifs au SIBO, après son éradication. En effet, elles doivent être évitées tant que les patients souffrent de diarrhées en raison de leur effet laxatif (282).

- **Tryptophane**

Le tryptophane est un acide aminé précurseur de la sérotonine. Du fait du rôle de cette dernière dans la motilité, il représente également une piste de traitement prokinétique pour le SIBO (11).

- **Probiotiques**

Le microbiote lui-même peut améliorer la motilité. Cela implique que les bonnes bactéries soient présentes, et ce en quantité suffisante. C'est notamment le cas des souches *Lactobacillus reuteri* et *Bifidobacterium spp*, qui agissent *via* l'axe intestin-cerveau (11).

4.7.2 Probiotiques

Outre leurs effets sur la motilité, les probiotiques pourraient permettre de réintroduire de bonnes bactéries après un traitement antimicrobien, et ainsi de prévenir les récurrences de SIBO. Cependant, leur usage dans cette indication n'a quasiment jamais été étudié jusqu'à ce jour.

Parmi le très faible nombre d'articles publiés sur ce sujet, l'un rapporte un effet bénéfique sur la prévention des récurrences en comparaison avec un placebo (283) alors

que les deux autres n'ont pas permis de montrer de différence significative entre le groupe traité par probiotiques et le groupe témoin (248,284).

Cela pourrait cependant être une piste intéressante à étudier. Certaines souches ont en effet des propriétés intéressantes. Par exemple, certaines souches de Bifidobactéries et de Lactobacilles ont des propriétés antibactériennes, notamment contre *E. coli* (285). Elles améliorent la motilité (11), diminuent l'inflammation, la perméabilité et renforcent l'effet barrière du microbiote (286,287). Tous ces éléments sont impliqués dans la physiopathologie du SIBO (1).

La glutamine est parfois retrouvée dans les formules de probiotiques. En synergie avec *Bacillus subtilis* elle améliore la production de butyrate et augmente les espèces qui en produisent, notamment *F. prausnitzii*, connu pour ses effets anti-inflammatoires (288). La glutamine a d'ailleurs elle-même des effets anti-inflammatoires et inhibiteurs du stress oxydatif (288). Mais surtout, elle améliore l'intégrité de la barrière intestinale, renforce l'action du système immunitaire et réduit la prolifération bactérienne. Des propriétés particulièrement intéressantes chez les patients sujets au SIBO (289).

Si l'effet des probiotiques dans la prévention des récides du SIBO n'est pas encore prouvé, il est en revanche certain qu'une alimentation saine et équilibrée est l'un des points les plus importants pour le maintien de la santé du microbiote.

4.7.3 Alimentation

Tout d'abord les repas doivent être pris dans le calme et à des heures régulières. La mastication doit être suffisante pour assurer une bonne digestion (254). Le grignotage doit également être évité pour respecter le passage du complexe moteur migrant qui élimine les bactéries et déchets alimentaires résiduels de l'intestin (121).

- FODMAPs, fibres solubles et insolubles

Les aliments fermentescibles doivent faire partie de l'alimentation : ils sont importants pour la diversité du microbiote et la motilité intestinale. Les fibres solubles, l'amidon et les FODMAPs ont un effet prébiotique : ils améliorent la croissance des micro-organismes et aident au bon fonctionnement des cellules épithéliales de l'intestin (11).

Bien qu'il soit nécessaire de limiter cette croissance pour prévenir les récides, le microbiote doit pouvoir se développer de manière suffisante. Il ne faut pas non plus négliger le microbiote du côlon, dans lequel la fermentation est un processus normal. Elle permet la production d'AGCC, qui sont une source d'énergie pour les colonocytes. Les aliments prébiotiques doivent donc être consommés mais avec modération (253).

Leur effet positif sur le transit permet de limiter la stagnation des résidus alimentaires dans l'intestin grêle et de ce fait la prolifération microbienne dans cette portion du tube digestif. Les fruits riches en sorbitol (abricots, pêches, prunes...) sont particulièrement adaptés pour améliorer le transit.

Les fibres solubles ont un effet sur le transit grâce à la production d'AGCC, qui améliorent le péristaltisme. Les fibres solubles modérément fermentées sont capables de retenir de grandes quantités d'eau et d'agir comme des laxatifs de lest.

Il existe également des fibres insolubles, moins fermentescibles (son de blé) qui stimulent la sécrétion d'eau et de mucus dans la lumière intestinale et améliorent également le transit (290).

La consommation d'un grand nombre de végétaux différents permet d'apporter des types de fibres différents et de favoriser la diversité du microbiote, donc d'améliorer sa santé (52).

- **Acides gras saturés et sucres simples**

Le régime alimentaire de plus en plus adopté dans les pays industrialisés est riche en graisses saturées et sucres simples. Ils se trouvent notamment dans les plats préparés et transformés, la crème fraîche, le beurre et les boissons sucrées (291,292).

Ce type d'alimentation déséquilibre le microbiote. De plus, les graisses saturées et sucres augmentent la perméabilité intestinale et la synthèse de lipopolysaccharides, qui sont proinflammatoires et diminuent la production des AGCC.

Tous ces éléments favorisant les récives de SIBO, les graisses saturées et sucres simples doivent être consommés de manière limitée (11).

- **Acides gras insaturés**

Les acides gras insaturés (oméga-3 et oméga-6) ont en revanche un effet bénéfique sur le microbiote lorsqu'ils sont consommés en quantité raisonnable. A l'inverse des acides gras saturés, leur consommation est en faveur d'un microbiote plus équilibré (11).

Les poissons gras (saumon, sardines, maquereau, hareng), l'huile d'olive ou de colza et les noix sont à privilégier pour cet apport en graisses insaturées (293).

- **Polyphénols**

Les polyphénols ont de nombreux bienfaits pour la santé. Ils agissent comme prébiotiques et favorisent la croissance des Bifidobactéries, Lactobacilles et de *F. prausnitzii*. Les polyphénols améliorent également le transit intestinal (11) et sont antioxydants et anti-inflammatoires.

Les polyphénols se trouvent dans le thé vert, le vin, le raisin, les fruits rouges, les légumes et le café (294).

- **Aliments ayant une activité anti-bactérienne**

Il peut également être souhaitable d'intégrer des plantes (citées dans la partie 4.2.1) qui ont une activité antibactérienne au régime alimentaire pour aider à prévenir les

récidives. Par exemple, l'ail, l'oignon et le curcuma sont des aliments faciles à ajouter dans la cuisine de tous les jours (11).

En parallèle de l'alimentation, il faut évidemment maintenir un mode de vie sain : pratiquer de l'exercice physique et éviter le tabac, l'alcool et les drogues qui ont un effet néfaste sur le microbiote.

En plus de toutes les possibilités citées dans les parties précédentes, des traitements symptomatiques et la correction des potentielles carences induites par le SIBO/IMO peuvent s'avérer nécessaires.

4.8 Traitements symptomatiques et conseils à l'officine

Le pharmacien d'officine doit systématiquement réorienter vers un médecin un patient qui se plaint de troubles gastro-intestinaux fréquents : les ballonnements, flatulences, l'alternance de diarrhées et de constipation qui durent dans le temps malgré l'application de conseils hygiéno-diététiques sont évocateurs du SIBO, du SII ou d'autres pathologies (295).

Concernant le SIBO, l'orientation vers le médecin permettra un diagnostic et une prise en charge complète. En effet, les traitements symptomatiques ne permettent pas de guérir du SIBO (296).

Par ailleurs, un patient déjà diagnostiqué qui se plaint de la présence de glaires ou de sang dans les selles ou d'une perte de poids involontaire, doit consulter son médecin rapidement (295)

En attendant l'éradication du SIBO/IMO par les antimicrobiens, des traitements symptomatiques permettent le soulagement temporaire des symptômes.

4.8.1 Douleurs abdominales

En cas de douleurs, le pharmacien peut conseiller un antispasmodique tel que le phloroglucinol ou la trimébutine.

- Phloroglucinol (Spasfon®)

Le phloroglucinol exerce un effet spasmolytique sur les muscles lisses, accompagné d'un effet anti-nociceptif au niveau viscéral.

La posologie est de 2 comprimés de 80 mg à prendre en cas de douleurs abdominales, avec possibilité de renouveler la prise au bout de 2 heures et dans la limite de 6 comprimés par 24 heures (297).

- **Trimébutine (Débridat®)**

La trimébutine est un agoniste enképhalinergique. Elle déclenche les ondes de phase III du CMM et de ce fait stimule la motilité intestinale.

Il est possible d'en prendre jusqu'à 300 mg par jour pendant 3 jours (298).

L'application d'une bouillote chaude sur le ventre aide également à soulager les douleurs abdominales.

Pour les patients adeptes d'homéopathie, le *Cuprum metallicum* 7CH est indiqué dans les crampes abdominales (299).

4.8.2 Ballonnements, flatulences, éructations

Le charbon et la siméticone aident à soulager les ballonnements, flatulences et éructations.

Le charbon a des propriétés adsorbantes sur les gaz, tandis que le siméticone modifie la tension superficielle des bulles de gaz, ce qui induit leur coalescence. Cela permet d'expulser les gaz plus facilement et de diminuer l'inconfort associé.

Une association des deux est également possible. Par exemple, le CARBOSYLANE®, à prendre avant ou après les principaux repas durant 10 jours. Une unité de prise est constituée de 2 gélules à prendre simultanément : l'une est gastrorésistante et l'autre non, permettant la libération des composés à plusieurs endroits du tractus digestif (300).

Certaines spécialités (Meteospasmyl®, Meteoxane®) associent des antispasmodiques à du siméticone pour agir à la fois sur les ballonnements et les spasmes abdominaux.

Il est important de rappeler au patient que les spécialités à base de charbon doivent impérativement être prises à 2h de distance des autres médicaments pour ne pas affecter leur efficacité.

En outre, il faut éviter la consommation de boissons gazeuses et de chewing-gums, qui favorisent l'aérophagie et l'accumulation de gaz dans le tube digestif (295).

4.8.3 Diarrhée motrice

Il existe plusieurs classes d'antidiarrhéiques.

- **Analogues structurels des opiacés**

Le lopéramide (Imodium®) est couramment dispensé en pharmacie contre les diarrhées. Cependant, en raison de son mécanisme d'action qui consiste à inhiber la motricité gastrique, il n'est pas adapté dans le SIBO. En effet, c'est un analogue des opiacés, qui favorise la stagnation des résidus alimentaires et des bactéries dans l'intestin grêle. Il est donc préférable d'éviter de l'utiliser ou alors de s'en servir de manière très ponctuelle afin de ne pas aggraver les symptômes (301).

- **Antisécrétoires intestinaux**

Le racécadotril (Tiorfan®), un antisécrétoire intestinal, semble plus adapté car son mode d'action n'implique pas de diminuer la motilité. Il inhibe l'enképhalinase, une enzyme responsable de la dégradation des enképhalines (302).

Le racécadotril se prend 3 fois par jour, de préférence au cours des repas et sans dépasser 7 jours de traitement (303).

- **Topiques absorbants**

Il existe également les topiques absorbants, dont fait partie la diosmectite (Smecta®). Leur pouvoir adsorbant s'exerce non seulement sur l'eau mais également sur les gaz, contribuant ainsi à soulager les ballonnements et les douleurs abdominales. Un intervalle de 2 heures est nécessaire entre la prise de diosmectite et la prise de tout autre médicament par voie orale, ce qui peut être un inconvénient en cas de traitement antibiotique concomitant (302).

La diosmectite peut être prise 3 fois par jour pendant 7 jours, avec possibilité de doubler la dose en début de traitement (304).

En parallèle du traitement, maintenir une bonne hydratation est essentiel pour prévenir toute complication liée à une perte hydrosodée trop importante. Pour cela il faut favoriser les boissons riches en électrolytes (eau, potages et bouillons, thé sucré) et en boire 2 litres par jour au minimum. En ce qui concerne l'alimentation, il faut privilégier les féculents, ainsi que les bananes et la compote de pommes ou de coings (295).

4.8.4 Constipation

Pour lutter contre la constipation il est généralement conseillé d'avoir une alimentation riche en fibres. Cela peut être compliqué chez un patient atteint de SIBO/IMO car les fibres (notamment les fibres solubles) ont tendance à aggraver les ballonnements et autres symptômes. Une augmentation progressive de l'apport en fibres permet de diminuer les ballonnements par rapport à un apport rapide et important (302).

Certains aliments qui favorisent le transit sont pauvres en FODMAPs. C'est notamment le cas des courgettes et des épinards. En revanche, les aliments qui ralentissent le transit doivent être évités (sauces, friture, viande grasse, riz, pommes de terre, choux, céleri, bananes...) (302).

Boire au moins 1,5 litre d'eau par jour est essentiel pour réhydrater les selles. Il faut privilégier les eaux riches en magnésium comme l'eau Hépar. L'exercice physique améliore également la constipation.

Par ailleurs, il faut aller à la selle à heure régulière et ne pas se retenir en cas d'envie (295).

- **Laxatifs**

Les laxatifs ont des impacts sur le microbiote non souhaités lors d'un SIBO/IMO.

Les laxatifs de lest (psyllium par exemple) sont constitués de fibres solubles qui sont fermentées par les bactéries. Les ballonnements et les flatulences font donc partie de leurs effets indésirables et cela rend leur utilisation inadaptée dans le SIBO/IMO, ou alors de manière ponctuelle selon la balance bénéfice/risque.

Les laxatifs osmotiques comprennent le lactulose, l'un des substrats utilisés dans les tests respiratoires. Le lactulose est fermenté par les bactéries et risque d'aggraver les symptômes du SIBO/IMO. Le polyéthylène glycol est un autre laxatif osmotique, qui comprend également les ballonnements parmi ses effets indésirables.

Les laxatifs stimulants et lubrifiants ainsi que les laxatifs administrés par voie rectale sont également peu appropriés en raison de leur effet irritant sur une muqueuse déjà fragilisée et de leur impact sur le microbiote. De plus ils ne peuvent être utilisés sur le long terme (305).

- **Aromathérapie**

L'huile essentielle de gingembre pourrait en revanche être une bonne alternative. Le gingembre a une action bénéfique sur la motilité, ce qui contre le mécanisme physiopathologique à l'origine de la constipation dans le SIBO ou l'IMO (306).

Elle peut s'utiliser

- soit par voie orale : 1 goutte diluée dans ½ cuillère à café (2,5 mL) d'huile d'olive, 3 fois par jour durant 2 à 3 jours
- soit en massage sur le ventre en association avec de l'HE de poivre noir : 1 goutte de chaque HE à diluer dans 1 cuillère à café (5 mL) d'huile végétale. Masser dans le sens des aiguilles d'une montre en appuyant légèrement.

En ce qui concerne l'homéopathie, le *Lycopodium* 9CH a pour indication la constipation associée à des ballonnements et flatulences (306).

En cas de constipation importante, une occlusion intestinale peut survenir. Ainsi, en cas de constipation associée à l'impossibilité d'émettre de gaz il faut consulter très rapidement un médecin (295).

4.8.5 Nausées

Les nausées peuvent être soulagées par le gingembre, qui a en plus un effet bénéfique pour la motilité.

La métopimazine (antiémétique) et le dimenhhydrate (antihistaminique) peuvent également aider sur une très courte durée de traitement, en l'absence d'antécédent d'adénome prostatique et de glaucome à angle fermé.

En homéopathie, *Sepia* 9CH est adapté en cas de sensation de pesanteur sur l'estomac.

Il est également recommandé de fractionner les repas, de boire régulièrement et par petites quantités, de ne pas s'allonger immédiatement après les repas et de ne pas rester sans manger trop longtemps pour ne pas accentuer les nausées (295).

4.8.6 Reflux gastro-œsophagien

Les médicaments destinés à soulager le RGO par augmentation du pH intestinal sont à utiliser très ponctuellement pour ne pas aggraver le SIBO/IMO.

Il peut être intéressant de se tourner plutôt vers des produits qui ont un effet mécanique, comme le NéoBianacid® qui contient notamment de la mauve, de la guimauve et de l'aloé vera. Ces plantes renforcent l'action du mucus protecteur naturellement présent sur la paroi gastrique (307).

En homéopathie, *Lycopodium* 9CH est indiqué dans les RGO associés à des ballonnements (306).

Pour réduire les RGO, l'hygiène alimentaire et les conseils donnés dans la partie 4.8.7 sont très importants. En plus de cela, il faut éviter de s'allonger durant les 2h qui suivent un repas, surélever la tête du lit de quelques centimètres, réduire le surpoids s'il est présent et ne pas porter de vêtement serrés au niveau du ventre (295).

4.8.7 Conseils généraux

Les repas doivent être pris lentement et dans le calme, avec une mastication suffisante des aliments. Il faut éviter les repas riches en graisses et copieux, ainsi que l'alcool, le café, les épices. Limiter également les aliments les plus fermentescibles en attendant que le microbiote revienne à un état normal : féculents, crudités, pain, fromage, chou-fleur, légumineuses...

Il peut également être intéressant de rechercher une potentielle intolérance au gluten et au lactose en les retirant chacun à son tour de l'alimentation pour voir si les symptômes s'améliorent.

En cas de consommation de tabac, se tourner vers un tabacologue pour entamer un sevrage tabagique.

Respecter son rythme de sommeil, connaître les techniques qui permettent de gérer le stress (yoga, sophrologie, sommeil, sport) est bénéfique pour la santé intestinale (295), tout comme la pratique d'un exercice physique régulier (au minimum 30 minutes 5 fois par semaine) (308).

Il faut également éviter le port de vêtements serrés au niveau du ventre (295).

Conclusion

Le SIBO est un trouble connu depuis les années 60, mais dont l'existence est encore ignorée par beaucoup de professionnels de santé. Il est pourtant à l'origine de nombreux cas de troubles gastro-intestinaux inexpliqués, qui peuvent s'avérer très handicapants au quotidien. Une meilleure connaissance des mécanismes à l'origine de son apparition et des traitements appropriés pour son éradication permettrait d'améliorer la qualité de vie de ces patients.

Un grand nombre d'articles ont été écrits sur le sujet, mais de nombreuses lacunes subsistent encore dans sa connaissance. Les études publiées sur le SIBO sont marquées par une grande hétérogénéité, à la fois dans les protocoles suivis et dans les résultats obtenus.

Le manque de preuves établies empêche la standardisation de recommandations, tant sur la manière d'effectuer le diagnostic que sur la prise en charge à mettre en place. Le traitement est encore instauré de manière empirique et dépend du prescripteur. Il y a également très peu de données sur les moyens de maintenir à long terme l'équilibre du microbiote, qui est pourtant un enjeu primordial pour la qualité de vie des patients. L'enjeu dans les années à venir est donc de trouver des réponses à ces questions.

Le SIBO survient lorsqu'un défaut de motilité, des anomalies anatomiques post-chirurgicales, une diminution de l'acidité gastrique ou d'autres perturbations de la physiologie intestinale (souvent secondaires à d'autres pathologies) déséquilibrent le microbiote. Certaines espèces microbiennes se mettent à proliférer de manière anormale dans l'intestin grêle et produisent de l'hydrogène, du méthane ou encore du sulfure d'hydrogène en excès.

Les symptômes qui en résultent sont majoritairement intestinaux (ballonnements, flatulences, diarrhées, constipation, stéatorrhée...) mais peuvent s'étendre à des carences nutritionnelles, de la perte de poids ainsi qu'à des troubles de type fatigue chronique, dépression et anxiété.

Le diagnostic s'appuie actuellement majoritairement sur l'utilisation de tests respiratoires faciles à réaliser et non invasifs. Ils ont néanmoins de nombreuses limites et tendent à surestimer le nombre de patients positifs au SIBO. A l'inverse, l'ignorance de son existence par de nombreux professionnels de santé prive les patients d'un diagnostic qui, pour certains, mettrait fin à de nombreuses années d'errance médicale.

Il semble qu'une prise en charge s'appuyant sur un traitement antimicrobien, accompagné d'un régime alimentaire approprié et de probiotiques associés à de la glutamine soit la meilleure manière d'éradiquer le SIBO. L'hygiène de vie, en particulier sur le plan alimentaire, doit être maintenue sur le long terme pour prévenir les potentielles récives. Le pharmacien d'officine intervient tout le long de la prise en charge en dispensant les différents traitements possibles (traitements symptomatiques, antibiotiques, huiles essentielles, probiotiques) et par les conseils qui leurs sont associés.

Enfin, de nouvelles options thérapeutiques sont de plus en plus explorées et offrent des perspectives optimistes pour l'avenir de la prise en charge du SIBO.

Bibliographie

1. Escoda T, Retornaz F, Plauzolles A, Halfon P. SIBO, quand un mythe devient réalité. *Rev Médecine Interne*. 2024; DOI: 10.1016/j.revmed.2024.08.002
2. Ducrotté P. Physiopathologie et traitement des troubles fonctionnels intestinaux. *EMC - Hépatogastroentérol.* 2005;2(4):400-12. DOI: 10.1016/j.emchg.2005.07.002
3. Rome Foundation [En ligne]. Rome IV Criteria [cité le 5 janv 2025]. Disponible: <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>
4. Suárez Terán J, Guarner Aguilar F. Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO), a clinically overdiagnosed entity? *Gastroenterol Hepatol Engl Ed.* 2024;47(9):502190. DOI: 10.1016/j.gastre.2024.502190
5. King CE, Toskes PP. Small Intestine Bacterial Overgrowth. *Gastroenterology*. Elsevier; 1979;76(5):1035-55. DOI: 10.1016/S0016-5085(79)91337-4
6. PubMed [En ligne]. Search « SIBO » [cité le 8 janv 2025]. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=sibo>
7. Louvet A, Silvain C. Hépatogastro-entérologie - Chirurgie digestive, 4e édition - ClinicalKey Student. Elsevier Masson; 2018.
8. Plauzolles A, Uras S, Pénaranda G, Bonnet M, Dukan P, Retornaz F, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowths and Intestinal Methanogen Overgrowths Breath Testing in a Real-Life French Cohort. *Clin Transl Gastroenterol.* 2023;14(4):e00556. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000556
9. Mattio N, Pradat P, Machon C, Mialon A, Roman S, Cuerq C, et al. Glucose breath test for the detection of small intestine bacterial overgrowth: Impact of diet prior to the test. *Neurogastroenterol Motil.* 2024;36(6):e14801. DOI: 10.1111/nmo.14801
10. Suárez Terán J, Guarner Aguilar F. Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO), a clinically overdiagnosed entity? *Gastroenterol Hepatol Engl Ed.* 2024;47(9):502190. DOI: 10.1016/j.gastre.2024.502190
11. Knez E, Kadac-Czapska K, Grembecka M. The importance of food quality, gut motility, and microbiome in SIBO development and treatment. *Nutrition.* 2024;124:112464. DOI: 10.1016/j.nut.2024.112464
12. Drake RL, Wayne Vogl A, Mitchell AWM, Tibbitts RM, Richardson PE. Gray's Atlas d'anatomie humaine. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2017
13. Lacour Bernard, Belon Jean-Paul. Physiologie du système digestif - Physiologie humaine - ClinicalKey Student. Elsevier Masson; 2016.
14. Belon Jean-Paul. Physiologie digestive : œsophage, estomac, intestin grêle et côlon - Biochimie - Physiologie - Physiopathologie - ClinicalKey Student. Elsevier Masson; 2023.

15. Pocock, Gillian. Le tractus gastro-intestinal - Physiologie humaine et physiopathologie - ClinicalKey Student. Elsevier Masson; 2019.
16. Dominique Gauguier, Michel Neunlis, Harry Sokol, Laurence Zitvogel. Inserm [En ligne]. 18 oct 2021. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé [cité le 19 janv 2025]. Disponible: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
17. Marteau P, Seksik P. Microbiote intestinal. EMC - Gastro-Entérologie. 2021;38(2):1-8. DOI: 10.1016/S1155-1968(20)43948-3
18. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiaro GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2019;7(1):14. DOI: 10.3390/microorganisms7010014
19. Schlienger J-L. Histoire du microbiote, déterminant des maladies métaboliques. *Médecine Mal Métaboliques*. 2024;18(2):162-9. DOI: 10.1016/j.mmm.2023.09.003
20. Andréas Hiergeist, Joachim Gläsner, Udo Reischl, André Gessner. Analyses of Intestinal Microbiota: Culture versus Sequencing | ILAR Journal | Oxford Academic. 2015-08-31. ILAR. 2015.
21. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Médecine Interne*. 2016;37(6):418-23. DOI: 10.1016/j.revmed.2015.12.012
22. Michèle O. Le virôme humain : un écosystème viral dans notre corps. *Rev Francoph Lab*. 2024;2024(563):29-36. DOI: 10.1016/S1773-035X(24)76115-2
23. Miazga A, Osiński M, Cichy W, Żaba R. Current views on the etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SIBO. *Adv Med Sci*. 2015;60(1):118-24. DOI: 10.1016/j.advms.2014.09.001
24. Ruan W, Engevik MA, Spinler JK, Versalovic J. Healthy Human Gastrointestinal Microbiome: Composition and Function After a Decade of Exploration. *Dig Dis Sci*. 2020;65(3):695-705. DOI: 10.1007/s10620-020-06118-4
25. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. Nature Publishing Group; 2010;464(7285):59-65. DOI: 10.1038/nature08821
26. Besse A. Interactions microbiennes et adaptations en milieu extrême : peptides antimicrobiens d'archées halophiles [phdthesis]. Museum national d'histoire naturelle - MNHN PARIS; 2016.
27. Oren A, Garrity GM. Valid publication of the names of forty-two phyla of prokaryotes. *Int J Syst Evol Microbiol*. Microbiology Society; 2021;71(10):005056. DOI: 10.1099/ijsem.0.005056

28. Noto JM, Jr RMP. The gastric microbiome, its interaction with *Helicobacter pylori*, and its potential role in the progression to stomach cancer. PLOS Pathog. Public Library of Science; 2017;13(10):e1006573. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006573
29. Malat I, Drancourt M, Grine G. *Methanobrevibacter smithii* cell variants in human physiology and pathology: A review. Heliyon. Elsevier; 2024;10(18). DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e36742
30. Crost EH, Coletto E, Bell A, Juge N. *Ruminococcus gnavus*: friend or foe for human health. FEMS Microbiol Rev. 2023;47(2):fuad014. DOI: 10.1093/femsre/fuad014
31. Kobayashi Y, Kawahara T, Inoue S, Kohda N. *Akkermansia biwaensis* sp. nov., an anaerobic mucin-degrading bacterium isolated from human faeces. Int J Syst Evol Microbiol. Microbiology Society;; 2023;73(1):005697. DOI: 10.1099/ijsem.0.005697
32. Konikoff T, Gophna U. *Oscillospira* : un composant central et énigmatique du microbiote intestinal humain. Trends Microbiol. 2016;24(7):523-4. DOI: 10.1016/j.tim.2016.02.015
33. Dridi B, Henry M, El Khéchine A, Raoult D, Drancourt M. High prevalence of *Methanobrevibacter smithii* and *Methanosphaera stadtmanae* detected in the human gut using an improved DNA detection protocol. PloS One. 2009;4(9):e7063. DOI: 10.1371/journal.pone.0007063
34. Catlett JL, Carr S, Cashman M, Smith MD, Walter M, Sakka Z, et al. Metabolic Synergy between Human Symbionts *Bacteroides* and *Methanobrevibacter*. Microbiol Spectr. 10(3):e01067-22. DOI: 10.1128/spectrum.01067-22
35. Angebault C, Botterel F. Le rôle du mycobiome en santé. Rev Francoph Lab. 2024;2024(563):16-28. DOI: 10.1016/S1773-035X(24)76114-0
36. Camarillo-Guerrero LF, Almeida A, Rangel-Pineros G, Finn RD, Lawley TD. Massive expansion of human gut bacteriophage diversity. Cell. 2021;184(4):1098-1109.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2021.01.029
37. García-Anaya MC, Sepúlveda DR, Rios-Velasco C, Zamudio-Flores PB, Sáenz-Mendoza AI, Acosta-Muñiz CH. The role of food compounds and emerging technologies on phage stability. Innov Food Sci Emerg Technol. 2020;64:102436. DOI: 10.1016/j.ifset.2020.102436
38. Yin Q, da Silva AC, Zorrilla F, Almeida AS, Patil KR, Almeida A. Ecological dynamics of Enterobacteriaceae in the human gut microbiome across global populations. Nat Microbiol. Nature Publishing Group; 2025;10(2):541-53. DOI: 10.1038/s41564-024-01912-6
39. Aires J. Microbiote intestinal du nouveau-né : impact des antibiotiques. Arch Pédiatrie. 2017;24:S1-4. DOI: 10.1016/S0929-693X(18)30036-8

40. Etienne R. Le microbiote intestinal et l'impact des antibiotiques. Rev Francoph Lab. 2024;2024(563):37-42. DOI: 10.1016/S1773-035X(24)76116-4
41. Piccioni A, Rosa F, Manca F, Pignataro G, Zanza C, Savioli G, et al. Gut Microbiota and Clostridium difficile: What We Know and the New Frontiers. Int J Mol Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2022;23(21):13323. DOI: 10.3390/ijms232113323
42. Lee HS, Plechot K, Gohil S, Le J. Clostridium difficile: Diagnosis and the Consequence of Over Diagnosis. Infect Dis Ther. 2021;10(2):687-97. DOI: 10.1007/s40121-021-00417-7
43. Quévrain E, Seksik P. Microbiote intestinal : de la diarrhée post-antibiotiques aux maladies inflammatoires intestinales. Presse Médicale. 2013;42(1):45-51. DOI: 10.1016/j.lpm.2012.09.017
44. Schwartz DJ, Langdon A, Sun X, Langendorf C, Berthé F, Grais RF, et al. Effect of amoxicillin on the gut microbiome of children with severe acute malnutrition in Madarounfa, Niger: a retrospective metagenomic analysis of a placebo-controlled trial. Lancet Microbe. Elsevier; 2023;4(11):e931-42. DOI: 10.1016/S2666-5247(23)00213-6
45. Malat I, Drancourt M, Grine G. *Variantes cellulaires de Methanobrevibacter smithii* dans la physiologie et la pathologie humaines : une revue. Heliyon. 2024;10(18):e36742. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e36742
46. Laroche M-L. Perturbation du microbiote intestinal par les médicaments. Actual Pharm. 2022;61(613):43-4. DOI: 10.1016/j.actpha.2021.12.026
47. d'Afflitto M, Upadhyaya A, Green A, Peiris M. Association Between Sex Hormone Levels and Gut Microbiota Composition and Diversity—A Systematic Review. J Clin Gastroenterol. 2022;56(5):384. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001676
48. Robas M, Presa J, Arranz-Herrero J, Yildiz S, Rius-Rocabert S, Llinares-Pinel F, et al. Influenza A virus infection alters the resistance profile of gut microbiota to clinically relevant antibiotics. Microbiol Spectr. American Society for Microbiology; 2023;12(1):e03635-22. DOI: 10.1128/spectrum.03635-22
49. Kamdar K, Khakpour S, Chen J, Leone V, Brulc J, Mangatu T, et al. Genetic and metabolic signals during acute enteric bacterial infection alter the microbiota and drive progression to chronic inflammatory disease. Cell Host Microbe. 2016;19(1):21-31. DOI: 10.1016/j.chom.2015.12.006
50. Altwegg R, Michon AL. La dysbiose intestinale dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Rev Francoph Lab. 2020;2020(527):47-54. DOI: 10.1016/S1773-035X(20)30357-9
51. Quigley EMM, Gajula P. Recent advances in modulating the microbiome. F1000Research. 2020;9:F1000 Faculty Rev-46. DOI: 10.12688/f1000research.20204.1

52. Lecerf J-M, DELZENNE N. Microbiote intestinal et santé humaine. Elsevier Health Sciences; 2021.
53. Schneider E, Balasubramanian R, Ferri A, Cotter PD, Clarke G, Cryan JF. Fibre & fermented foods: differential effects on the microbiota-gut-brain axis. *Proc Nutr Soc.* 2024;1-16. DOI: 10.1017/S0029665124004907
54. Gérard P. Les relations entre microbiote intestinal et lipides. *Cah Nutr Diététique.* 2014;49(5):213-7. DOI: 10.1016/j.cnd.2014.07.002
55. Harris C. Le rôle du microbiote intestinal dans la santé humaine : mécanismes, implications et potentiel thérapeutique. *Public Health Spectr Ed Fr.* 2024;1(1).
56. Goldberg MR, Mor H, Magid Neriya D, Magzal F, Muller E, Appel MY, et al. Microbial signature in IgE-mediated food allergies. *Genome Med.* 2020;12:92. DOI: 10.1186/s13073-020-00789-4
57. Song H, Yoo Y, Hwang J, Na Y-C, Kim HS. *Dysbiose au niveau de la sous-espèce Faecalibacterium prausnitzii* dans le microbiome intestinal humain à l'origine de la dermatite atopique. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(3):852-60. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.021
58. Lu Y, Yuan X, Wang M, He Z, Li H, Wang J, et al. Gut microbiota influence immunotherapy responses: mechanisms and therapeutic strategies. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol.* 2022;15:47. DOI: 10.1186/s13045-022-01273-9
59. Dictionnaire de français Larousse [En ligne]. Définitions : symbiose - Dictionnaire de français Larousse [cité le 16 févr 2025]. Disponible: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/symbiose/76048>
60. Lepage P. Le microbiome digestif humain : interactions avec l'hôte et dysfonctions. *Rev Mal Respir.* 2017;34(10):1085-90. DOI: 10.1016/j.rmr.2016.11.003
61. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [En ligne]. Définition « Germe opportuniste » [cité le 16 févr 2025]. Disponible: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=opportuniste%20%28infection%29>
62. Krawczyk B, Wityk P, Gałęcka M, Michalik M. The Many Faces of Enterococcus spp.—Commensal, Probiotic and Opportunistic Pathogen. *Microorganisms.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2021;9(9):1900. DOI: 10.3390/microorganisms9091900
63. Massot M, Picard B, Denamur E. Diversité des populations d'*Escherichia coli* et leurs variations au cours du temps au sein du microbiote intestinal. *Rev Francoph Lab.* 2016;2016(486):35-43. DOI: 10.1016/S1773-035X(16)30326-4
64. Rahmouni O, Dubuquoy L, Desreumaux P, Neut C. Microbiote intestinal et développement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. médecine/sciences. Éditions EDK, Groupe EDP Sciences; 2016;32(11):968-73. DOI: 10.1051/medsci/20163211012

65. Édition professionnelle du Manuel MSD [En ligne]. Infections par *Escherichia coli* - Maladies infectieuses [cité le 16 févr 2025]. Disponible: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bacilles-gram-négatifs/infections-par-escherichia-coli>
66. Chin VK, Yong VC, Chong PP, Amin Nordin S, Basir R, Abdullah M. Mycobiome in the Gut: A Multiperspective Review. *Mediators Inflamm.* 2020;2020(1):9560684. DOI: 10.1155/2020/9560684
67. Auger S, Chatel J-M. Rôle de la dysbiose du microbiote intestinal dans les maladies métaboliques. *Médecine Mal Métaboliques.* 2025; DOI: 10.1016/j.mmm.2025.01.003
68. Ben-Mehrez C, Chérif D, Dabbebi H, Yacoub H, Hassine H, Kchir H, et al. Relation entre microbiote gastrique et cancer de l'estomac. *Presse Médicale Form.* 2024;5(6):385-90. DOI: 10.1016/j.lpmfor.2024.10.001
69. Loussaief J. Rôle du microbiote intestinal dans les allergies. 2024;85.
70. Limousin W, Roche M, Marteau P. Colonisation bactérienne chronique du grêle. *EMC - Traité Médecine AKOS.* 2021;24(2):1-6. DOI: 10.1016/S1634-6939(20)80353-6
71. Ghoshal UC, Sachdeva S, Ghoshal U, Misra A, Puri AS, Pratap N, et al. Asian-Pacific consensus on small intestinal bacterial overgrowth in gastrointestinal disorders: An initiative of the Indian Neurogastroenterology and Motility Association. *Indian J Gastroenterol.* 2022;41(5):483-507. DOI: 10.1007/s12664-022-01292-x
72. Bushyhead D, Quigley EMM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth—Pathophysiology and Its Implications for Definition and Management. *Gastroenterology.* 2022;163(3):593-607. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.04.002
73. Bushyhead D, Quigley EMM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth—Pathophysiology and Its Implications for Definition and Management. *Gastroenterology.* 2022;163(3):593-607. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.04.002
74. Roszkowska P, Klimczak E, Ostrycharz E, Rączka A, Wojciechowska-Koszek I, Dybus A, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) and Twelve Groups of Related Diseases—Current State of Knowledge. *Biomedicines. Multidisciplinary Digital Publishing Institute;* 2024;12(5):1030. DOI: 10.3390/biomedicines12051030
75. Li J, Zhang R, Ma J, Tang S, Li Y, Li Y, et al. Mucosa-Associated Microbial Profile Is Altered in Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Front Microbiol. Frontiers;* 2021;12. DOI: 10.3389/fmicb.2021.710940
76. Donatini B. Pullulation bactérienne du grêle. Intérêt des nouvelles technologies ambulatoires : test respiratoire couplé à l'élastométrie hépatique, à la recherche des herpès virus dans la salive ou de l'échographie gastro-intestinale. *Principes*

- thérapeutiques. Hegel. Association pour la revue HEGEL; 2015;2(2):92-9. DOI: 10.3917/heg.052.0092
77. Wielgosz-Grochowska JP, Domanski N, Drywień ME. Identification of SIBO Subtypes along with Nutritional Status and Diet as Key Elements of SIBO Therapy. *Int J Mol Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2024;25(13):7341. DOI: 10.3390/ijms25137341
 78. Takakura W, Pimentel M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome – An Update. *Front Psychiatry*. 2020;11:664. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00664
 79. Leite G, Morales W, Weitsman S, Celly S, Parodi G, Mathur R, et al. The duodenal microbiome is altered in small intestinal bacterial overgrowth. *PLOS ONE. Public Library of Science*; 2020;15(7):e0234906. DOI: 10.1371/journal.pone.0234906
 80. Leite G, Rezaie A, Mathur R, Barlow GM, Rashid M, Hosseini A, et al. Defining Small Intestinal Bacterial Overgrowth by Culture and High Throughput Sequencing. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(2):259-70. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.06.001
 81. Rahi P, Rodrigues C, Brisse S. *Klebsiella*. Dans: *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria*. John Wiley & Sons, Ltd; 2024. DOI: 10.1002/9781118960608.gbm01150.pub2
 82. Aires J. *Escherichia coli - Bactériologie - Virologie 2024-2025 - ClinicalKey Student*. Elsevier Masson; 2024.
 83. Russo TA, Marr CM. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(3):e00001-19. DOI: 10.1128/CMR.00001-19
 84. Whiley RA, Hardie JM. *Streptococcus*. Dans: *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria*. John Wiley & Sons, Ltd; 2015. DOI: 10.1002/9781118960608.gbm00612
 85. Campbell A, Gdanetz K, Schmidt AW, Schmidt TM. H₂ generated by fermentation in the human gut microbiome influences metabolism and competitive fitness of gut butyrate producers. *Microbiome*. 2023;11(1):133. DOI: 10.1186/s40168-023-01565-3
 86. PubChem. [En ligne]. Hydrogen [cité le 22 févr 2025]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/783>
 87. Smith NW, Shorten PR, Altermann EH, Roy NC, McNabb WC. Hydrogen cross-feeders of the human gastrointestinal tract. *Gut Microbes*. Taylor & Francis; 2019;
 88. Villanueva-Millan MJ, Leite G, Wang J, Morales W, Parodi G, Pimentel ML, et al. Methanogens and Hydrogen Sulfide Producing Bacteria Guide Distinct Gut Microbe Profiles and Irritable Bowel Syndrome Subtypes. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(12):2055. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001997

89. Madigan KE, Bundy R, Weinberg RB. Distinctive Clinical Correlates of Small Intestinal Bacterial Overgrowth with Methanogens. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(7):1598-1605.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.09.035
90. Miller TL, Wolin MJ. Methanosphaera stadtmaniae gen. nov., sp. nov.: a species that forms methane by reducing methanol with hydrogen. Arch Microbiol. 1985;141(2):116-22. DOI: 10.1007/BF00423270
91. Dridi B, Fardeau M-L, Ollivier B, Raoult D, Drancourt M. Methanomassiliicoccus luminyensis gen. nov., sp. nov., a methanogenic archaeon isolated from human faeces. Int J Syst Evol Microbiol. Microbiology Society; 2012;62(Pt_8):1902-7. DOI: 10.1099/ijs.0.033712-0
92. PubChem. [En ligne]. Methane [cité le 22 févr 2025]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/297>
93. Singh SB, Carroll-Portillo A, Lin HC. Desulfovibrio in the Gut: The Enemy within? Microorganisms. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2023;11(7):1772. DOI: 10.3390/microorganisms11071772
94. Wang M, Wang Z, Lessing DJ, Guo M, Chu W. Fusobacterium nucleatum and its metabolite hydrogen sulfide alter gut microbiota composition and autophagy process and promote colorectal cancer progression. Microbiol Spectr. American Society for Microbiology; 2023;11(6):e02292-23. DOI: 10.1128/spectrum.02292-23
95. PubChem. [En ligne]. Hydrogen Sulfide [cité le 22 févr 2025]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/402>
96. Banaszak M, Górna I, Woźniak D, Przysławski J, Drzymała-Czyż S. Association between Gut Dysbiosis and the Occurrence of SIBO, LIBO, SIFO and IMO. Microorganisms. 2023;11(3):573. DOI: 10.3390/microorganisms11030573
97. Erdogan A, Rao SSC. Small intestinal fungal overgrowth. Curr Gastroenterol Rep. 2015;17(4):16. DOI: 10.1007/s11894-015-0436-2
98. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. Off J Am Coll Gastroenterol ACG. 2020;115(2):165. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000501
99. Dictionnaire de français Larousse [En ligne]. Définitions : stéatorrhée, stéarrhée [cité le 20 févr 2025]. Disponible: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/st%C3%A9atorrh%C3%A9/74564>
100. Édition professionnelle du Manuel MSD [En ligne]. Sclérodémie - Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif [cité le 20 févr 2025]. Disponible: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/maladies-rhumatismales-systémiques/sclérodémie>
101. Rao SSC, Rehman A, Yu S, Andino NM de. Brain fogginess, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. Clin Transl Gastroenterol. 2018;9(6):162. DOI: 10.1038/s41424-018-0030-7

102. Ameli [En ligne]. Un cas particulier : le syndrome de fatigue chronique [cité le 20 févr 2025]. Disponible: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/asthenie-fatigue/un-cas-particulier-le-syndrome-de-fatigue-chronique>
103. Kossewska J, Bierlit K, Trajkovski V. Personality, Anxiety, and Stress in Patients with Small Intestine Bacterial Overgrowth Syndrome. The Polish Preliminary Study. *Int J Environ Res Public Health*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2023;20(1):93. DOI: 10.3390/ijerph20010093
104. Costil Clotilde. Handicap.fr [En ligne]. 11 mai 2022. Maladie des pets : le Sibo, véritable handicap social [cité le 21 févr 2025]. Disponible: <https://informations.handicap.fr/a-maladie-des-pets-sibo-veritable-handicap-social-32867.php>
105. Sánchez-Pellicer P, Eguren-Michelena C, García-Gavín J, Llamas-Velasco M, Navarro-Moratalla L, Núñez-Delegido E, et al. Rosacea, microbiome and probiotics: the gut-skin axis. *Front Microbiol*. Frontiers; 2024;14. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1323644
106. Alcedo González J, Estremera-Arévalo F, Cobián Malaver J, Santos Vicente J, Alcalá-González LG, Naves J, et al. Common questions and rationale answers about the intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBO). *Gastroenterol Hepatol Engl Ed*. 2025;48(2):502216. DOI: 10.1016/j.gastre.2024.502216
107. Shah A, Talley NJ, Holtmann G. Current and Future Approaches for Diagnosing Small Intestinal Dysbiosis in Patients With Symptoms of Functional Dyspepsia. *Front Neurosci*. Frontiers; 2022;16. DOI: 10.3389/fnins.2022.830356
108. Karunaratne TB, Sharma A, Rao SSC. Small-bowel aspiration during upper esophagogastroduodenoscopy: Rao technique. *VideoGIE*. 2021;6(4):152-4. DOI: 10.1016/j.vgie.2020.11.008
109. Harrigan WF, McCance ME. COMPOSITION OF CULTURE MEDIA. Dans: Harrigan WF, McCance ME, directeurs. *Laboratory Methods in Microbiology*. Academic Press; 1966. DOI: 10.1016/B978-1-4832-3205-8.50015-5
110. Jung B, Hoilat GJ. MacConkey Medium. Dans: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
111. Villmones HC, Svanevik M, Ulvestad E, Stenstad T, Anthonisen IL, Nygaard RM, et al. Investigating the human jejunal microbiota. *Sci Rep*. 2022;12:1682. DOI: 10.1038/s41598-022-05723-9
112. Hammer HF, Fox MR, Keller J, Salvatore S, Basilisco G, Hammer J, et al. European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition consensus. *United Eur Gastroenterol J*. 2022;10(1):15-40. DOI: 10.1002/ueg2.12133

113. Lim J, Rezaie A. Pros and Cons of Breath Testing for Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Intestinal Methanogen Overgrowth. *Gastroenterol Hepatol*. 2023;19(3):140-6.
114. Mendieta E JL, Dominguez VM, Lucendo IP, Cremades IG, Martínez RF, Malé TÁ, et al. Detection capacity of small intestine bacterial or methanogen overgrowth by lactose and fructose breath testing in the adult population. *Adv Lab Med Av En Med Lab. De Gruyter*; 2024;5(3):327-32. DOI: 10.1515/almed-2024-0115
115. Takakura W, Pimentel M, Rao S, Villanueva-Millan MJ, Chang C, Morales W, et al. A Single Fasting Exhaled Methane Level Correlates With Fecal Methanogen Load, Clinical Symptoms and Accurately Detects Intestinal Methanogen Overgrowth. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2022;117(3):470. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001607
116. Losurdo G, Leandro G, Ierardi E, Perri F, Barone M, Principi M, et al. Breath Tests for the Non-invasive Diagnosis of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Systematic Review With Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020;26(1):16-28. DOI: 10.5056/jnm19113
117. Onana Ndong P, Boutallaka H, Marine-Barjoan E, Ouizeman D, Mroue R, Anty R, et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome (IBS): Correlating H₂ or CH₄ production with severity of IBS. *JGH Open*. 2023;7(4):311-20. DOI: 10.1002/jgh3.12899
118. Laboratoire Barbier [En ligne]. Indican - Indoxyl Sulfate urinaire [cité le 8 mars 2025]. Disponible: https://www.laboratoirebarbier.bio/bilans_specialises/indican/
119. Plauzolles A, Uras S, Pénaranda G, Bonnet M, Dukan P, Retornaz F, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowths and Intestinal Methanogen Overgrowths Breath Testing in a Real-Life French Cohort. *Clin Transl Gastroenterol*. 2023;14(4):e00556. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000556
120. DeLoose E, Tack J. Redefining the functional roles of the gastrointestinal migrating motor complex and motilin in small bacterial overgrowth and hunger signaling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;310(4):G228-233. DOI: 10.1152/ajpgi.00212.2015
121. McQuilken SA. Gut motility and its control. *Anaesth Intensive Care Med*. 2021;22(5):339-42. DOI: 10.1016/j.mpaic.2021.04.002
122. Beaugerie L, Sokol H. Motricité digestive - Les fondamentaux de la pathologie digestive - ClinicalKey Student. Elsevier Masson; 2014.
123. Alcalá-González LG, Malagelada Prats C, Azpiroz Vidaur F, Accarino AM. Evaluación de la motilidad del intestino delgado mediante manometría intestinal de alta resolución. 2022.
124. Murtaja Z. Al-Missri, Ishwarlal Jialal. *Physiologie, Motiline - StatPearls - Bibliothèque NCBI*. 2022 [cité le 7 avr 2025]; Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545309/>

125. Chander Roland B, Mullin GE, Passi M, Zheng X, Salem A, Yolken R, et al. A Prospective Evaluation of Ileocecal Valve Dysfunction and Intestinal Motility Derangements in Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Dig Dis Sci*. 2017;62(12):3525-35. DOI: 10.1007/s10620-017-4726-4
126. Roland BC, Ciarleglio MM, Clarke JO, Semler JR, Tomakin E, Mullin GE, et al. Small Intestinal Transit Time Is Delayed in Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(7):571. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000257
127. Rana SV, Malik A, Bhadada SK, Sachdeva N, Morya RK, Sharma G. Malabsorption, Orocecal Transit Time and Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Type 2 Diabetic Patients: A Connection. *Indian J Clin Biochem*. 2017;32(1):84-9. DOI: 10.1007/s12291-016-0569-6
128. Yao Q, Yu Z, Meng Q, Chen J, Liu Y, Song W, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in obesity and its related diseases. *Biochem Pharmacol*. 2023;212:115546. DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115546
129. Xu G-M, Hu M-X, Li S-Y, Ran X, Zhang H, Ding X-F. Thyroid disorders and gastrointestinal dysmotility: an old association. *Front Physiol*. 2024;15. DOI: 10.3389/fphys.2024.1389113
130. Polkowska-Pruszyńska B, Gerkowicz A, Szczepanik-Kulak P, Krasowska D. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis: a review of the literature. *Arch Dermatol Res*. 2019;311(1):1-8. DOI: 10.1007/s00403-018-1874-0
131. Li X, Feng X, Jiang Z, Jiang Z. Association of small intestinal bacterial overgrowth with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Gut Pathog*. 2021;13(1):25. DOI: 10.1186/s13099-021-00420-w
132. Boilève A, Desprez C, Scotté F, Coffin B, Gervais C, Soliman H. Constipation induite par les opioïdes : état des lieux et modalités de prise en charge. *Bull Cancer (Paris)*. 2025;112(4):425-34. DOI: 10.1016/j.bulcan.2025.01.007
133. Akbarali HI, Dewey WL. Gastrointestinal motility, dysbiosis and opioid-induced tolerance: is there a link? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(6):323-4. DOI: 10.1038/s41575-019-0150-x
134. Lee AA, Baker JR, Wamsteker EJ, Saad R, DiMagno MJ. Small Intestinal Bacterial Overgrowth is Common in Chronic Pancreatitis (CP) and Associates with Diabetes, CP Severity, Low Zinc Levels and Opiate Use. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(7):1163-71. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000200
135. Bonnefoy S, Chauvin A, Galéano-Cassaz C, Camilleri-Broet S, Jacquet S-F, Carmoi T, et al. Sprue tropicale chez un expatrié. *Rev Médecine Interne*. 2012;33(5):284-7. DOI: 10.1016/j.revmed.2012.01.015
136. Shah A, Thite P, Hansen T, Kendall BJ, Sanders DS, Morrison M, et al. Links between celiac disease and small intestinal bacterial overgrowth: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(10):1844-52. DOI: 10.1111/jgh.15920

137. Collège National de Pharmacologie Médicale [En ligne]. Inhibiteurs de la pompe à proton [cité le 16 avr 2025]. Disponible: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-la-pompe-a-proton>
138. Su T, Lai S, Lee A, He X, Chen S. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol.* 2018;53(1):27-36. DOI: 10.1007/s00535-017-1371-9
139. Liao L, Su B-B, Xu S-P. Helicobacter pylori infection and small intestinal bacterial overgrowth: a systematic review and meta-analysis. *BMC Microbiol.* 2023;23(1):386. DOI: 10.1186/s12866-023-03063-w
140. Wang X, Zhu D, Li S, Dai Y, Teng G, Wang W. Influence of Helicobacter pylori Infection and Eradication on Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Abdominal Symptoms. *Dig Dis Sci.* 2024;69(4):1293-301. DOI: 10.1007/s10620-024-08279-y
141. Orgler E, Dabsch S, Malfertheiner P, Schulz C. Autoimmune Gastritis: Update and New Perspectives in Therapeutic Management. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2023;21(1):64-77. DOI: 10.1007/s11938-023-00406-4
142. Maslennikov R, Pavlov C, Ivashkin V. Small intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis: systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2018;12(6):567-76. DOI: 10.1007/s12072-018-9898-2
143. Shah A, Shanahan E, Macdonald GA, Fletcher L, Ghasemi P, Morrison M, et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Chronic Liver Disease. *Semin Liver Dis.* 2017;37(4):388-400. DOI: 10.1055/s-0037-1608832
144. Losurdo G, D'Abramo FS, Indellicati G, Lillo C, Ierardi E, Di Leo A. The Influence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Digestive and Extra-Intestinal Disorders. *Int J Mol Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute;* 2020;21(10):3531. DOI: 10.3390/ijms21103531
145. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - TIXTAR 550 mg, comprimé pelliculé [cité le 26 avr 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63467355&typedoc=R#RcpIndicTherap>
146. Rao SSC, Tan G, Abdulla H, Yu S, Larion S, Leelasinjaroen P. Does colectomy predispose to small intestinal bacterial (SIBO) and fungal overgrowth (SIFO)? *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9(4):e146. DOI: 10.1038/s41424-018-0011-x
147. Lyo V, Plescia T, Chirco AR. The Impact of Bariatric Surgery on the Development of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO). *J Am Coll Surg.* 2021;233(5, Supplement 2):e9-10. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.08.028
148. Paik CN, Choi M-G, Lim CH, Park JM, Chung WC, Lee K-M, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in postgastrectomy patients.

Neurogastroenterol Motil. 2011;23(5):e191-6. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01686.x

149. Kitaghenda FK, Hong J, Shao Y, Yao L, Zhu X. The Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth After Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB): a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2024;34(1):250-7. DOI: 10.1007/s11695-023-06974-9
150. Pérez Aisa A, García Gavilán MC, Alcaide García J, Méndez Sánchez IM, Rivera Irigoin R, Fernández Cano F, et al. Small intestinal bacterial overgrowth is common after gastrectomy but with little impact on nutritional status. *Gastroenterol Hepatol Engl Ed. Elsevier*; 2019;42(1):1-10. DOI: 10.1016/j.gastre.2019.01.007
151. Grace E, Shaw C, Whelan K, Andreyev HJN. Review article: small intestinal bacterial overgrowth – prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(7):674-88. DOI: 10.1111/apt.12456
152. Quigley EMM. The Spectrum of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO). *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(1):3. DOI: 10.1007/s11894-019-0671-z
153. Pimentel M. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(S1):37-49. DOI: 10.1111/apt.13437
154. Shah A, Morrison M, Burger D, Martin N, Rich J, Jones M, et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(6):624-35. DOI: 10.1111/apt.15133
155. VIDAL [En ligne]. 14 sept 2023. Les complications de la maladie de Crohn [cité le 27 avr 2025]. Disponible: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/maladie-crohn/complications.html>
156. Sroka N, Rydzewska-Rosołowska A, Kakareko K, Rosołowski M, Głowińska I, Hryszko T. Show Me What You Have Inside—The Complex Interplay between SIBO and Multiple Medical Conditions—A Systematic Review. *Nutrients.* 2022;15(1):90. DOI: 10.3390/nu15010090
157. Liang S, Xu L, Zhang D, Wu Z. Effect of probiotics on small intestinal bacterial overgrowth in patients with gastric and colorectal cancer. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol.* 2016;27(3):227-32. DOI: 10.5152/tjg.2016.15375
158. Chung S, Barnes JL, Astroth KS. Gastrointestinal Microbiota in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2019;10(5):888-901. DOI: 10.1093/advances/nmz028
159. Rao SSC, Bhagatwala J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical Features and Therapeutic Management. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(10):e00078. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000078

160. Gatta L, Scarpignato C, McCallum RW, Lombardo L, Pimentel M, D'Incà R, et al. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(5):604-16. DOI: 10.1111/apt.13928
161. Rezaie A, Pimentel M, Rao SS. How to Test and Treat Small Intestinal Bacterial Overgrowth: an Evidence-Based Approach. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18(2):8. DOI: 10.1007/s11894-015-0482-9
162. Shah SC, Day LW, Somsouk M, Sewell JL. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(8):10.1111/apt.12479. DOI: 10.1111/apt.12479
163. Takakura W, Rezaie A, Chey WD, Wang J, Pimentel M. Symptomatic Response to Antibiotics in Patients With Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2024;30(1):7-16. DOI: 10.5056/jnm22187
164. PubChem. [En ligne]. Rifaximin [cité le 4 mai 2025]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6436173>
165. Caraceni P, Vargas V, Solà E, Alessandria C, de Wit K, Trebicka J, et al. The Use of Rifaximin in Patients With Cirrhosis. *Hepatology* Baltim Md. 2021;74(3):1660-73. DOI: 10.1002/hep.31708
166. Wang J, Zhang ,Lei, and Hou X. Efficacy of rifaximin in treating with small intestine bacterial overgrowth: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* Taylor & Francis; 2021;15(12):1385-99. DOI: 10.1080/17474124.2021.2005579
167. Yu X, Li Y, Xiang F, Feng J. Correlation between small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome and the prognosis of treatment. *Ann Palliat Med.* AME Publishing Company; 2021;10(3):3364370-3363370. DOI: 10.21037/apm-21-427
168. Ghoshal UC, Srivastava D, Misra A. A randomized double-blind placebo-controlled trial showing rifaximin to improve constipation by reducing methane production and accelerating colon transit: A pilot study. *Indian J Gastroenterol.* 2018;37(5):416-23. DOI: 10.1007/s12664-018-0901-6
169. Pimentel M, Chang C, Chua KS, Mirocha J, DiBaise J, Rao S, et al. Antibiotic Treatment of Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci.* 2014;59(6):1278-85. DOI: 10.1007/s10620-014-3157-8
170. Low K, Hwang L, Hua J, Zhu A, Morales W, Pimentel M. A combination of rifaximin and neomycin is most effective in treating irritable bowel syndrome patients with methane on lactulose breath test. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(8):547-50. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181c64c90
171. Airola C, Severino A, Porcari S, Fusco W, Mullish BH, Gasbarrini A, et al. Future Modulation of Gut Microbiota: From Eubiotics to FMT, Engineered Bacteria, and

Phage Therapy. Antibiotics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2023;12(5):868. DOI: 10.3390/antibiotics12050868

172. HAS. Avis relatif aux prix d'une spécialité pharmaceutique.
173. PubChem. [En ligne]. neomycin b, sulfate (1:3) (salt) [cité le 18 mai 2025]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24978553>
174. VIDAL [En ligne]. Néomycine : substance active à effet thérapeutique [cité le 17 mai 2025]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/neomycine-2476.html>
175. Veirup N, Kyriakopoulos C. Neomycin. Dans: StatPearls. [En ligne]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité le 23 juin 2025]. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560603/>
176. ANSM [En ligne]. Autorisation - Accueil - Search « Neomycin » [cité le 17 mai 2025]. Disponible: <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result>
177. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - AMOXICILLINE/ACIDE CLAVULANIQUE SANDOZ 1 g/200 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion (I.V.) [cité le 18 mai 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62096413&typedoc=R#RcpPropPharmacologiques>
178. PubChem. [En ligne]. Amoxicillin mixture with Clavulanate [cité le 18 mai 2025]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6435924>
179. Vora S, Auckenthaler R. Que signifie « bêtalactamases à spectre élargi » en pratique ? Rev Med Suisse. 2009;220(36):1991-4.
180. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg, comprimé pelliculé (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) [cité le 24 mai 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63565244&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
181. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - AMOXICILLINE SANDOZ 1 g, comprimé dispersible [cité le 31 mai 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64672103&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
182. Konrad P, Chojnacki J, Gąsiorowska A, Rudnicki C, Kaczka A, Chojnacki C. Therapeutic efficacy of amoxicillin and rifaximin in patients with small intestinal bacterial overgrowth and Helicobacter pylori infection. Przegląd Gastroenterol. 2018;13(3):213-7. DOI: 10.5114/pg.2018.74228
183. PubChem. [En ligne]. Metronidazole [cité le 28 mai 2025]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4173>

184. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - METRONIDAZOLE ARROW 500 mg, comprimé pelliculé sécable [cité le 29 mai 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60416081&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
185. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - FLAGYL 500 mg, comprimé pelliculé [cité le 28 mai 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61659061&typedoc=R>
186. ANSM [En ligne]. Résumé des Caractéristiques du Produit [cité le 31 mai 2025]. Disponible: <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0362385.htm>
187. Mouillot T, Rhyman N, Gauthier C, Paris J, Lang A-S, Lepers-Tassy S, et al. Study of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in a Cohort of Patients with Abdominal Symptoms Who Underwent Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2020;30(6):2331-7. DOI: 10.1007/s11695-020-04477-5
188. Richard N, Desprez C, Wuestenberghs F, Leroi A, Gourcerol G, Melchior C. The effectiveness of rotating versus single course antibiotics for small intestinal bacterial overgrowth. *United Eur Gastroenterol J*. 2021;9(6):645-54. DOI: 10.1002/ueg2.12116
189. PubChem. [En ligne]. Ciprofloxacin [cité le 1 juin 2025]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2764>
190. Collège National de Pharmacologie Médicale [En ligne]. Quinolones [cité le 31 mai 2025]. Disponible: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/quinolones>
191. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - LEVOFLOXACINE ACCORD HEALTHCARE 500 mg, comprimé pelliculé sécable [cité le 31 mai 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69602023&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
192. ANSM [En ligne]. Dossier thématique - Fluoroquinolones [cité le 11 mai 2025]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/les-antibiotiques/fluoroquinolones>
193. Ghoshal UC, Srivastava D, Misra A, Ghoshal U. A proof-of-concept study showing antibiotics to be more effective in irritable bowel syndrome with than without small-intestinal bacterial overgrowth: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(3):281. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000557
194. Bouchoucha M, Fysekidis M, Lekhal C, Bejou BD, Sabate J-M, Benamouzig R. COLIGENTA treatment of small intestinal bacterial overgrowth. Results of an open study. *Dig Liver Dis*. 2021;53(1):66-71. DOI: 10.1016/j.dld.2020.10.032

195. PubChem. [En ligne]. Gentamicin [cité le 18 mai 2025]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3467>
196. PubChem. [En ligne]. Colistin [cité le 18 mai 2025]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44144393>
197. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - COLISTIMETHATE SODIQUE PANPHARMA 1.000.000 U.I., poudre pour solution injectable [cité le 11 mai 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61836184&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
198. ANSM [En ligne]. agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60582904&typedoc=R&ref=R0126712.htm [cité le 11 mai 2025]. Disponible: <https://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60582904&typedoc=R&ref=R0126712.htm>
199. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - GENTAMICINE PANPHARMA 80 mg, solution injectable [cité le 11 mai 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67796693&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
200. ANSM [En ligne]. Résumé des Caractéristiques du Produit GENTAMICINE B. BRAUN 1 mg/ml, solution pour perfusion [cité le 11 mai 2025]. Disponible: <https://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213305.htm>
201. Collège National de Pharmacologie Médicale [En ligne]. Cyclines [cité le 1 juin 2025]. Disponible: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/cyclines>
202. PubChem. [En ligne]. Tetracycline [cité le 1 juin 2025]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54675776>
203. Di Stefano M, Malservisi S, Veneto G, Ferrieri A, Corazza GR. Rifaximin versus chlortetracycline in the short-term treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(5):551-6. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00751.x
204. PubChem. [En ligne]. Sulfamethoxazole; Trimethoprim [cité le 1 juin 2025]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/358641>
205. Collège National de Pharmacologie Médicale [En ligne]. Sulfamides antibactériens [cité le 1 juin 2025]. Disponible: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/sulfamides-antibacteriens>
206. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - COTRIMOXAZOLE TEVA 800 mg/160 mg, comprimé

- [cité le 1 juin 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67891013&typedoc=R>
207. Tahan S, Melli LCFL, Mello CS, Rodrigues MSC, Bezerra Filho H, de Moraes MB. Effectiveness of trimethoprim-sulfamethoxazole and metronidazole in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth in children living in a slum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(3):316-8. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182952e93
 208. ANSM [En ligne]. Dossier thématique - L'antibiorésistance [cité le 11 mai 2025]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/lantibioresistance>
 209. DGS_Céline.M. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles [En ligne]. L'antibiorésistance : pourquoi est-ce si grave ? [cité le 4 juin 2025]. Disponible: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/l-antibioresistance-pourquoi-est-ce-si-grave>
 210. Santé publique France [En ligne]. Résistance aux antibiotiques [cité le 4 juin 2025]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>
 211. ANSM [En ligne]. Actualité - Recommandations pour le bon usage des antibiotiques [cité le 4 juin 2025]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/actualites/recommandations-pour-le-bon-usage-des-antibiotiques>
 212. Min M, Nadora D, Chakkalakal M, Afzal N, Subramanyam C, Gahoonia N, et al. An Oral Botanical Supplement Improves Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) and Facial Redness: Results of an Open-Label Clinical Study. *Nutrients. Multidisciplinary Digital Publishing Institute;* 2024;16(18):3149. DOI: 10.3390/nu16183149
 213. Chedid V, Dhalla S, Clarke JO, Roland BC, Dunbar KB, Koh J, et al. Herbal Therapy Is Equivalent to Rifaximin for the Treatment of Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Glob Adv Health Med.* 2014;3(3):16-24. DOI: 10.7453/gahmj.2014.019
 214. Ma T, Chen D, Tu Y, Zhang N, Si B, Deng K, et al. Effect of supplementation of allicin on methanogenesis and ruminal microbial flora in Dorper crossbred ewes. *J Anim Sci Biotechnol.* 2016;7(1):1. DOI: 10.1186/s40104-015-0057-5
 215. Lawson LD, Hunsaker SM. Allicin Bioavailability and Bioequivalence from Garlic Supplements and Garlic Foods. *Nutrients. Multidisciplinary Digital Publishing Institute;* 2018;10(7):812. DOI: 10.3390/nu10070812
 216. Anyaegbunam KZ, Amaechi LO, AnyaegbunamTito C, Wisdom OO, Henrietta CO, Cosmas S, et al. Antibacterial Activity of Fresh Red and White Onion (*Allium cepa*) Extract against Some Drug Resistant Bacteria. *J Adv Microbiol.* 2019;1-8. DOI: 10.9734/jamb/2019/v16i430127

217. Bozinou E, Pappas IS, Patergiannakis I-S, Chatzimitakos T, Palaiogiannis D, Athanasiadis V, et al. Evaluation of Antioxidant, Antimicrobial, and Anticancer Properties of Onion Skin Extracts. *Sustainability. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2023;15(15):11599. DOI: 10.3390/su151511599
218. Oyawoye OM, Olotu TM, Nzekwe SC, Idowu JA, Abdullahi TA, Babatunde SO, et al. Antioxidant potential and antibacterial activities of *Allium cepa* (onion) and *Allium sativum* (garlic) against the multidrug resistance bacteria. *Bull Natl Res Cent.* 2022;46(1):214. DOI: 10.1186/s42269-022-00908-8
219. Maroto-Tello A, Ayllón T, Aguinaga-Casañas MA, Ariza JJ, Penelo S, Baños A, et al. In Vitro Activity of *Allium cepa* Organosulfur Derivatives against Canine Multidrug-Resistant Strains of *Staphylococcus* spp. and *Enterobacteriaceae*. *Vet Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2024;11(1):26. DOI: 10.3390/vetsci11010026
220. Nguyen TLA, Bhattacharya D. Antimicrobial Activity of Quercetin: An Approach to Its Mechanistic Principle. *Molecules. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2022;27(8):2494. DOI: 10.3390/molecules27082494
221. Dai C, Lin J, Li H, Shen Z, Wang Y, Velkov T, et al. The Natural Product Curcumin as an Antibacterial Agent: Current Achievements and Problems. *Antioxidants. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2022;11(3):459. DOI: 10.3390/antiox11030459
222. Sun T, Li X-D, Hong J, Liu C, Zhang X-L, Zheng J-P, et al. Inhibitory Effect of Two Traditional Chinese Medicine Monomers, Berberine and Matrine, on the Quorum Sensing System of Antimicrobial-Resistant *Escherichia coli*. *Front Microbiol. Frontiers*; 2019;10. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02584
223. Li Y, Wen H, Ge X. Hormesis Effect of Berberine against *Klebsiella pneumoniae* Is Mediated by Up-Regulation of the Efflux Pump KmrA. *J Nat Prod.* 2021;84(11):2885-92. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.1c00642
224. Peng L, Kang S, Yin Z, Jia R, Song X, Li L, et al. Antibacterial activity and mechanism of berberine against *Streptococcus agalactiae*. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(5):5217-23.
225. Guo H, Lu S, Zhang J, Chen C, Du Y, Wang K, et al. Berberine and rifaximin effects on small intestinal bacterial overgrowth: Study protocol for an investigator-initiated, double-arm, open-label, randomized clinical trial (BRIEF-SIBO study). *Front Pharmacol. Frontiers*; 2023;14. DOI: 10.3389/fphar.2023.1121435
226. Zhou H, Wang W, Cai L, Yang T. Potentiation and Mechanism of Berberine as an Antibiotic Adjuvant Against Multidrug-Resistant Bacteria. *Infect Drug Resist.* Taylor & Francis; 2023;
227. Pereira AP, Ferreira IC, Marcelino F, Valentão P, Andrade PB, Seabra R, et al. Phenolic Compounds and Antimicrobial Activity of Olive (*Olea europaea* L. Cv. Cobrançosa) Leaves. *Molecules. Molecular Diversity Preservation International*; 2007;12(5):1153-62. DOI: 10.3390/12051153

228. Ben Hassena A, Abidi J, Miled N, Kulinowski Ł, Skalicka-Woźniak K, Bouaziz M. New Insights into the Antibacterial Activity of Hydroxytyrosol Extracted from Olive Leaves: Molecular Docking Simulations of its Antibacterial Mechanisms. *Chem Biodivers*. 2025;22(1):e202401714. DOI: 10.1002/cbdv.202401714
229. VIDAL [En ligne]. 20 août 2012. Qu'est-ce que l'aromathérapie ? [cité le 13 juin 2025]. Disponible: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/aromatherapie.html>
230. ANSM [En ligne]. Nos missions - Médicaments à base de plantes et huiles essentielles [cité le 13 juin 2025]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles>
231. Dico en ligne Le Robert [En ligne]. aromathérapie - Définitions, synonymes, prononciation, exemples [cité le 13 juin 2025]. Disponible: <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/aromatherapie>
232. Hou T, Sana SS, Li H, Xing Y, Nanda A, Netala VR, et al. Essential oils and its antibacterial, antifungal and anti-oxidant activity applications: A review. *Food Biosci*. 2022;47:101716. DOI: 10.1016/j.fbio.2022.101716
233. Khwaza V, Aderibigbe BA. Antibacterial Activity of Selected Essential Oil Components and Their Derivatives: A Review. *Antibiotics*. 2025;14(1):68. DOI: 10.3390/antibiotics14010068
234. Farhadi K, Rajabi E, Varpaei HA, Iranzadasl M, Khodaparast S, Salehi M. Thymol and carvacrol against *Klebsiella*: anti-bacterial, anti-biofilm, and synergistic activities—a systematic review. *Front Pharmacol*. 2024;15:1487083. DOI: 10.3389/fphar.2024.1487083
235. Dr Fabienne Millet. Le grand guide des huiles essentielles - Annexes. Espagne: Hachette Livre (Marabout); 2022.
236. Vaz MSM, de Almeida de Souza GH, dos Santos Radai JA, Fraga TL, de Oliveira GG, Wender H, et al. Antimicrobial activity of cinnamaldehyde against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: an in vitro and in vivo study. *Braz J Microbiol*. 2023;54(3):1655-64. DOI: 10.1007/s42770-023-01040-z
237. Thompson A, Meah D, Ahmed N, Conniff-Jenkins R, Chileshe E, Phillips CO, et al. Comparison of the antibacterial activity of essential oils and extracts of medicinal and culinary herbs to investigate potential new treatments for irritable bowel syndrome. *BMC Complement Altern Med*. 2013;13:338. DOI: 10.1186/1472-6882-13-338
238. Pharmazon [En ligne]. Comment savoir si une huile essentielle est de bonne qualité ? [cité le 14 juin 2025]. Disponible: <https://www.pharmazon.fr/le-blog-sante/comment-savoir-si-une-huile-essentielle-est-de-bonne-qualit-.html>

239. Couic-Marinier F. Les huiles essentielles en pratique, administration et précautions d'emploi. *Actual Pharm.* 2018;57(580):26-9. DOI: 10.1016/j.actpha.2018.09.006
240. La langue française [En ligne]. 27 août 2024. Définition de chémotype | Dictionnaire français [cité le 19 juin 2025]. Disponible: <https://www.lalanguefrancaise.com/dictionnaire/definition/chemotype>
241. Touboul A. Précautions et sécurité d'emploi des huiles essentielles. *Actual Pharm.* 2021;60(604, Supplement):S17-9. DOI: 10.1016/j.actpha.2021.01.023
242. Laurain-Mattar D, Couic-Marinier F, Aribi-Zouiouèche L. Huile essentielle d'Origan vulgaire. *Actual Pharm.* 2022;61(619):57-9. DOI: 10.1016/j.actpha.2022.07.047
243. Spisni E, Turrone S, Shahaj S, Spigarelli R, Ayala D, Valerii MC, et al. Natural Compounds in the Modulation of the Intestinal Microbiota: Implications in Human Physiology and Pathology. Dans: *Alternative Medicine - Update*. IntechOpen; 2020. DOI: 10.5772/intechopen.94043
244. Leventogiannis K, Gkolfakis P, Spithakis G, Tsatali A, Pistiki A, Sioulas A, et al. Effect of a Preparation of Four Probiotics on Symptoms of Patients with Irritable Bowel Syndrome: Association with Intestinal Bacterial Overgrowth. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2019;11(2):627-34. DOI: 10.1007/s12602-018-9401-3
245. Achufusi TGO, Sharma A, Zamora EA, Manocha D. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Comprehensive Review of Diagnosis, Prevention, and Treatment Methods. *Cureus.* 12(6):e8860. DOI: 10.7759/cureus.8860
246. Kumar K, Saadi M, Ramsey FV, Schey R, Parkman HP. Effect of *Bifidobacterium infantis* 35624 (Align) on the Lactulose Breath Test for Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Dig Dis Sci.* 2018;63(4):989-95. DOI: 10.1007/s10620-018-4945-3
247. Fernando Niño S, Santiesteban M, Muñoz Valencia G. [Efficacy of probiotic in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. Systematic review and meta-analysis]. *Rev Gastroenterol Peru Organo Of Soc Gastroenterol Peru.* 2024;44(3):245-51.
248. Zhong C, Qu C, Wang B, Liang S, Zeng B. Probiotics for Preventing and Treating Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Meta-Analysis and Systematic Review of Current Evidence. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(4):300. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000814
249. Bustos Fernández LM, Man F, Lasa JS. Impact of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on Bacterial Overgrowth and Composition of Intestinal Microbiota in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Patients: Results of a Randomized Pilot Study. *Dig Dis.* 2023;41(5):798-809. DOI: 10.1159/000528954
250. García-Collinot G, Madrigal-Santillán EO, Martínez-Bencomo MA, Carranza-Muleiro RA, Jara LJ, Vera-Lastra O, et al. Effectiveness of *Saccharomyces*

- boulardii and Metronidazole for Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Systemic Sclerosis. *Dig Dis Sci*. 2020;65(4):1134-43. DOI: 10.1007/s10620-019-05830-0
251. Ojetti V, Petruzzello C, Migneco A, Gnarrà M, Gasbarrini A, Franceschi F. Effect of *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) on methane production in patients affected by functional constipation: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(7):1702-8.
 252. Cart-Tanneur M, Braud P-L, Nicolas J-F, Nancey S, Prost B. Mise au point sur le régime sans FODMAPs : quelle place au sein de la prise en charge des troubles fonctionnels intestinaux ? *Rev Fr Allergol*. 2021;61(2):114-9. DOI: 10.1016/j.reval.2020.10.005
 253. Bellini M, Tonarelli S, Nagy AG, Pancetti A, Costa F, Ricchiuti A, et al. Low FODMAP Diet: Evidence, Doubts, and Hopes. *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2020;12(1):148. DOI: 10.3390/nu12010148
 254. Wielgosz-Grochowska JP, Domanski N, Drywień ME. Efficacy of an Irritable Bowel Syndrome Diet in the Treatment of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022;14(16):3382. DOI: 10.3390/nu14163382
 255. Dionne J, Ford AC, Yuan Y, Chey WD, Lacy BE, Saito YA, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating the Efficacy of a Gluten-Free Diet and a Low FODMAPS Diet in Treating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2018;113(9):1290. DOI: 10.1038/s41395-018-0195-4
 256. Vincenzi M, Paolini B, Del Ciondolo I, Pasquini E. Effects of low-FODMAP diet and rifaximina in small intestine bacterium overgrowth patients. A double-blind randomized controlled clinical study: preliminary results | *Cochrane Library*. *Gastroentérologie*. 2015;148(4):S495-S496. DOI: 10.1002/central/CN-01076137
 257. Liébana-Castillo AR, Redondo-Cuevas L, Nicolás Á, Martín-Carbonell V, Sanchis L, Olivares A, et al. Should We Treat SIBO Patients? Impact on Quality of Life and Response to Comprehensive Treatment: A Real-World Clinical Practice Study. *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2025;17(7):1251. DOI: 10.3390/nu17071251
 258. Anderson M, Mah'moud M, Klein G, Panas RM, Young H, Burnett B. Management of Small Intestinal Bacterial Overgrowth, (SIBO) Through Dietary and Nutritional Intervention: 2401. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2015;110:S997.
 259. Collège National de Pharmacologie Médicale [En ligne]. Statines [cité le 26 mai 2025]. Disponible: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/statines>
 260. Muskal SM, Sliman J, Kokai-Kun J, Pimentel M, Wachter V, Gottlieb K. Lovastatin lactone may improve irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C) by inhibiting enzymes in the archaeal methanogenesis pathway. *F1000Research*. 2016;5:606. DOI: 10.12688/f1000research.8406.3

261. Gottlieb K, Wacher V, Sliman J, Pimentel M. Review article: inhibition of methanogenic archaea by statins as a targeted management strategy for constipation and related disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(2):197-212. DOI: 10.1111/apt.13469
262. Hubert S, Chadwick A, Wacher V, Coughlin O, Kokai-Kun J, Bristol A. Development of a Modified-Release Formulation of Lovastatin Targeted to Intestinal Methanogens Implicated in Irritable Bowel Syndrome With Constipation. *J Pharm Sci.* 2018;107(2):662-71. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.09.028
263. Gottlieb K, Wacher V, Sliman J, Coughlin O, McFall H, Rezaie A, et al. Su1210 SYN-010, a Proprietary Modified-Release Formulation of Lovastatin Lactone, Lowered Breath Methane and Improved Stool Frequency in Patients With IBS-C: Results of a Multi-Center Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 2a Trial. *Gastroenterology.* 2016;150(4, Supplement 1):S496-7. DOI: 10.1016/S0016-5085(16)31709-7
264. Xu F, Li N, Wang C, Xing H, Chen D, Wei Y. Clinical efficacy of fecal microbiota transplantation for patients with small intestinal bacterial overgrowth: a randomized, placebo-controlled clinic study. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):54. DOI: 10.1186/s12876-021-01630-x
265. Belizário JE, Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Front Microbiol.* Frontiers; 2015;6. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01050
266. Lin DM, Lin HC. A theoretical model of temperate phages as mediators of gut microbiome dysbiosis. *F1000Research.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-997. DOI: 10.12688/f1000research.18480.1
267. Federici S, Kviatcovsky D, Valdés-Mas R, Elinav E. Microbiome-phage interactions in inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(6):682-8. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.08.027
268. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Novi M, Sottili S, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Recurrence After Antibiotic Therapy. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* 2008;103(8):2031.
269. Szczupak M, Jankowska M, Jankowski B, Wierzchowska J, Kobak J, Szczupak P, et al. Prokinetic effect of erythromycin in the management of gastroparesis in critically ill patients—our experience and literature review. *Front Med.* Frontiers; 2024;11. DOI: 10.3389/fmed.2024.1440992
270. Pimentel M, Morales W, Lezcano S, Sun-Chuan D, Low K, Yang J. Low-Dose Nocturnal Tegaserod or Erythromycin Delays Symptom Recurrence After Treatment of Irritable Bowel Syndrome Based on Presumed Bacterial Overgrowth. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;5(6):435-42.
271. Haute Autorité de Santé [En ligne]. Spina bifida- Gestion du handicap intestinal [cité le 9 juin 2025]. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1768140/fr/spina-bifida-gestion-du-handicap-intestinal

272. VIDAL [En ligne]. 28 déc 2023. RESOLOR 2 mg cp pellic [cité le 9 juin 2025]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/resolor-2-mg-cp-pellic-95992.html>
273. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - DOMPERIDONE EG 10 mg, comprimé pelliculé [cité le 9 juin 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65938724&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
274. Mulyadi Y, Gani RA, Abdullah M, Shatri H. The Effect of Domperindone on Intestinal Motility and Bacterial Overgrowth in Patients with Liver Cirrhosis. *Indones J Gastroenterol Hepatol Dig Endosc.* 2012;13(3):130-5. DOI: 10.24871/1332012130-135
275. ANSM [En ligne]. Actualité - La dompéridone (Motilium et génériques) ne doit plus être utilisée chez l'enfant de moins de 12 ans [cité le 9 juin 2025]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/actualites/la-domperidone-motilium-et-generiques-ne-doit-plus-et-re-utilisee-chez-lenfant-de-moins-de-12-ans>
276. Revaiah PC, Kochhar R, Rana SV, Berry N, Ashat M, Dhaka N, et al. Risk of small intestinal bacterial overgrowth in patients receiving proton pump inhibitors versus proton pump inhibitors plus prokinetics. *JGH Open.* 2018;2(2):47-53. DOI: 10.1002/jgh3.12045
277. VIDAL [En ligne]. Méthylalantrexone : substance active à effet thérapeutique [cité le 10 juin 2025]. Disponible: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/methylalantrexone-23088.html>
278. Vincent AD, Wang X-Y, Parsons SP, Khan WI, Huizinga JD. Abnormal absorptive colonic motor activity in germ-free mice is rectified by butyrate, an effect possibly mediated by mucosal serotonin. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* American Physiological Society; 2018;315(5):G896-907. DOI: 10.1152/ajpgi.00237.2017
279. PANUFNIK P, WIECEK M, SZWARC P, KANIEWSKA M, LEWANDOWSKI K, FRANEK E, et al. 610-P: Effect of Butyrate on GI signs, SIBO, and Diabetes Control—Randomized, Placebo-Controlled Study in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2024;73(Supplement_1):610-P. DOI: 10.2337/db24-610-P
280. VIDAL [En ligne]. 16 sept 2019. Les fibres alimentaires, du volume utile [cité le 11 juin 2025]. Disponible: <https://www.vidal.fr/sante/nutrition/corps-aliments/fibres-alimentaires.html>
281. Fathallah N. VIDAL [En ligne]. 23 oct 2024. Fibres alimentaires en gastroentérologie : où en eston ? [cité le 9 nov 2025]. Disponible: <https://www.vidal.fr/actualites/31011-fibres-alimentaires-en-gastro-enterologie-ou-en-est-on.html>
282. Fathallah N. VIDAL [En ligne]. 23 oct 2024. Fibres alimentaires en gastroentérologie : où en eston ? [cité le 11 juin 2025]. Disponible:

<https://www.vidal.fr/actualites/31011-fibres-alimentaires-en-gastro-enterologie-ou-en-est-on.html>

283. Masjedizadeh A-R, Alavinejad P, Shahinzadeh S. Efficacy of Probiotics for Prevention of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) Recurrence among Patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Afro-Egypt J Infect Endem Dis*. Zagazig University, Faculty of Medicine, Hepatology, Gastroenterology, Infectious and Tropical Diseases Department; 2020;10(3):279-86. DOI: 10.21608/aeji.2020.28686.1075
284. Wagner NRF, Ramos MRZ, de Oliveira Carlos L, da Cruz MRR, Taconeli CA, Filho AJB, et al. Effects of Probiotics Supplementation on Gastrointestinal Symptoms and SIBO after Roux-en-Y Gastric Bypass: a Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Obes Surg*. 2021;31(1):143-50. DOI: 10.1007/s11695-020-04900-x
285. Cizeikiene D, Jagelaviciute J. Investigation of Antibacterial Activity and Probiotic Properties of Strains Belonging to *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* Genera for Their Potential Application in Functional Food and Feed Products. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2021;13(5):1387-403. DOI: 10.1007/s12602-021-09777-5
286. Cristofori F, Dargenio VN, Dargenio C, Miniello VL, Barone M, Francavilla R. Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body. *Front Immunol*. Frontiers; 2021;12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.578386
287. Liu M, Tandorost A, Moludi J, Dey P. Prebiotics Plus Probiotics May Favorably Impact on Gut Permeability, Endocannabinoid Receptors, and Inflammatory Biomarkers in Patients with Coronary Artery Diseases: A Clinical Trial. *Food Sci Nutr*. 2024;12(2):1207-17. DOI: 10.1002/fsn3.3835
288. Dieck T H, Schön C, Wagner T, Pankoke HC, Fluegel M, Speckmann B. A Synbiotic Formulation Comprising *Bacillus subtilis* DSM 32315 and L-Alanyl-L-Glutamine Improves Intestinal Butyrate Levels and Lipid Metabolism in Healthy Humans. *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2022;14(1):143. DOI: 10.3390/nu14010143
289. Perna S, Alalwan TA, Alaali Z, Alnashaba T, Gasparri C, Infantino V, et al. The Role of Glutamine in the Complex Interaction between Gut Microbiota and Health: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2019;20(20):5232. DOI: 10.3390/ijms20205232
290. Bellini M, Tonarelli S, Barracca F, Rettura F, Pancetti A, Ceccarelli L, et al. Chronic Constipation: Is a Nutritional Approach Reasonable? *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2021;13(10):3386. DOI: 10.3390/nu13103386
291. Manger Bouger [En ligne]. Réduire les boissons sucrées, aliments gras, sucrés, salés et ultra-transformés [cité le 16 juin 2025]. Disponible: <https://www.mangerbouger.fr/l-essentiel/les-recommandations-sur-l-alimentation->

l-activite-physique-et-la-sedentarite/reduire/reduire-les-boissons-sucrees-aliments-gras-sucres-sales-et-ultra-transformes

292. Manger Bouger [En ligne]. Aller vers une consommation de produits laitiers suffisante mais limitée [cité le 16 juin 2025]. Disponible: <https://www.mangerbouger.fr/l-essentiel/les-recommandations-sur-l-alimentation-l-activite-physique-et-la-sedentarite/aller-vers/aller-vers-une-consommation-de-produits-laitiers-suffisante-mais-limitée>
293. Manger Bouger [En ligne]. Aller vers l'huile de colza, de noix et d'olive [cité le 16 juin 2025]. Disponible: <https://www.mangerbouger.fr/l-essentiel/les-recommandations-sur-l-alimentation-l-activite-physique-et-la-sedentarite/aller-vers/aller-vers-l-huile-de-colza-de-noix-et-d-olive>
294. Silva RFM, Pogačnik L. Polyphenols from Food and Natural Products: Neuroprotection and Safety. Antioxidants. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2020;9(1):61. DOI: 10.3390/antiox9010061
295. Ferey D. Conseils en pharmacie 2022: 100 fiches conseils. MALOINE; 2023.
296. Melchior C, Gourcerol G, Bridoux V, Ducrotté P, Quinton J-F, Leroi A-M. Efficacy of antibiotherapy for treating flatus incontinence associated with small intestinal bacterial overgrowth: A pilot randomized trial. PLOS ONE. Public Library of Science; 2017;12(8):e0180835. DOI: 10.1371/journal.pone.0180835
297. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - PHLOROGLUCINOL BIOGARAN 80 mg, comprimé orodispersible [cité le 18 juin 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61861910&typedoc=R>
298. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - TRIMEBUTINE BIOGARAN CONSEIL 100 mg, comprimé [cité le 18 juin 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62867108&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
299. Belon J-P. Diarrhées - Conseils à l'officine: Le pharmacien prescripteur. Elsevier Masson; 2016.
300. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - CARBOSYLANE, gélule [cité le 18 juin 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67885195&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
301. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - IMODIUM 2 mg, gélule [cité le 18 juin 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61651634&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>

302. Clere N. Prise en charge de la diarrhée et de la constipation à l'officine. *Actual Pharm.* 2016;55(559):48-51. DOI: 10.1016/j.actpha.2016.07.010
303. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - RACECADOTRIL BGR 100 mg, gélule [cité le 18 juin 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65348773&typedoc=R>
304. Base de données publique des médicaments [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - DIOSMECTITE VIATRIS 3 g, poudre pour suspension buvable en sachet [cité le 18 juin 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66221405&typedoc=R>
305. Roerig JL, Steffen KJ, Mitchell JE, Zunker C. Laxative Abuse. *Drugs.* 2010;70(12):1487-503. DOI: 10.2165/11898640-000000000-00000
306. Belon J-P. Constipation - Conseils à l'officine: Le pharmacien prescripteur. Elsevier Masson; 2016.
307. Agit contre le reflux, l'acidité et la digestion difficile. [En ligne]. Neobianacid [cité le 18 juin 2025].
308. Ameli [En ligne]. Adultes et seniors : à chaque âge son activité physique [cité le 18 juin 2025]. Disponible: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/activite-physique-sante/age-activite-physique>

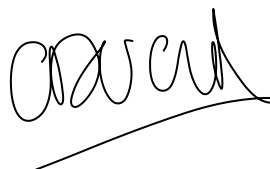
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Claire DUCRET

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

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

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 22000439

N° Thèse : 102

Nom et Prénom : DUCRET Claire

Sujet : Etiologies, diagnostic et prise en charge de la prolifération bactérienne de l'intestin grêle

Tours, le : 20/11/2025

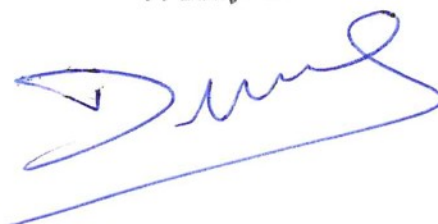
Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



DUCRET Claire

N° 102

TITRE DE LA THÈSE

Etiologies, diagnostic et prise en charge de la prolifération bactérienne de l'intestin grêle

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La prolifération bactérienne de l'intestin grêle, connue sous l'acronyme SIBO (*Small intestinal bacterial overgrowth*), est documentée dans la littérature depuis le début des années 1960. Il s'agit pourtant d'un trouble encore méconnu. Ainsi, les patients qui en souffrent attendent souvent de nombreuses années avant d'être diagnostiqués. Le SIBO trouve son origine dans une dysbiose intestinale, c'est-à-dire un déséquilibre qualitatif et quantitatif de la composition du microbiote. Physiologiquement, la concentration de micro-organismes varie selon les différentes portions du tractus digestif : elle est normalement faible dans le duodénum et augmente progressivement jusqu'à atteindre son maximum dans le côlon. Néanmoins, dans certaines conditions, les bactéries de l'intestin grêle prolifèrent de manière excessive et produisent des gaz en quantité anormale. Cela entraîne de nombreux symptômes qui altèrent considérablement la qualité de vie des patients concernés. Ils incluent des troubles digestifs comme des ballonnements, douleurs abdominales et troubles du transit, ainsi que des troubles extra-digestifs tels que des troubles anxieux et des carences nutritionnelles. La culture d'aspirat jéjunal est actuellement la méthode de diagnostic de référence, mais en raison de son caractère invasif et de son coût élevé, elle est de plus en plus souvent remplacée par les tests respiratoires. Ces deux méthodes présentent chacune leurs avantages et leurs inconvénients et sont souvent à l'origine de faux positifs. De nombreux facteurs sont à l'origine du SIBO : chirurgie digestive, troubles de la motilité intestinale, augmentation du pH de l'estomac, maladie du foie et du pancréas ou encore maladies inflammatoires chroniques intestinales. Le traitement s'appuie principalement sur l'utilisation empirique d'antibiotiques, en raison de l'absence de consensus sur les molécules à privilégier ou sur la posologie. Cependant, le SIBO récidive fréquemment et la prise répétée d'antibiotiques expose à un problème de résistance. Bien que les alternatives telles que l'aromathérapie et les probiotiques soient encore peu étudiées, les données existantes sur leur utilisation sont encourageantes. L'alimentation a également un impact crucial dans le maintien de l'équilibre du microbiote. Dans tous les aspects du SIBO, que ce soit l'étiologie, le diagnostic ou le traitement, il y a encore beaucoup de lacunes. Le manque de preuves établies empêche la standardisation des recommandations relatives à sa prise en charge.

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

Dysbiose, troubles fonctionnels intestinaux, prolifération bactérienne, fermentation, tests respiratoires, rifaximine, probiotiques, régime sans FODMAPs

JURY

PRÉSIDENT : Mme ENGUEHARD-GUEIFFIER Cécile, Pharmacien, Professeur, Faculté de Pharmacie - TOURS

MEMBRES :

Mme GERMON Stéphanie, Pharmacien, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie - TOURS

M. BESSON Pierre, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie – TOURS

Mme HOUSSEAU-GIRARDEAU Elodie, Pharmacien titulaire – TOURS

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 19 novembre 2025, Faculté de pharmacie, TOURS