



**HAL**  
open science

# Le syndrome de l'intestin irritable: intérêt du microbiote intestinal et place du pharmacien d'officine dans le parcours de soin du patient

Grégory Hugues

► **To cite this version:**

Grégory Hugues. Le syndrome de l'intestin irritable: intérêt du microbiote intestinal et place du pharmacien d'officine dans le parcours de soin du patient. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01552088

**HAL Id: dumas-01552088**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01552088>**

Submitted on 30 Jun 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux  
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2017

N° 49

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
Le 09 Juin 2017 à Bordeaux (Gironde)

Par **Grégory HUGUES**

Né le 15 Juin 1992 à Brou-sur-Chantereine (Seine-et-Marne)

**Le Syndrome de l'intestin irritable :  
intérêt du microbiote intestinal et place du pharmacien d'officine  
dans le parcours de soin du patient**

Directeur de thèse  
Françoise AMOUROUX

Jury

Mme Isabelle BERQUE-BESTEL	Professeur des Universités	Président
Mme Françoise AMOUROUX	Pharmacien d'Officine	Directeur
Mr Marc DUFRENNE	Pharmacien d'Officine	Juge
Mr Bernard MULLER	Professeur des Universités	Juge

## REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Mme Amouroux, pour avoir accepté de diriger ma thèse, et pour son investissement, en tant que directrice de thèse bien sur, mais aussi en tant que pharmacien d'officine et professeure associée. Merci d'apporter du concret dans les enseignements universitaires et de nous faire partager votre expérience du comptoir et les anecdotes de votre vie professionnelle. Votre engagement que ce soit auprès de l'Ordre, de l'université, de la formation continue et des étudiants vous honore et grandit la profession de pharmacien. Nous avons besoin de gens comme vous pour faire progresser les choses dans notre métier.

Merci également à Mme Bestel d'avoir accepté d'être ma présidente de jury, elle qui a tant œuvré au sein de la faculté pour faire en sorte que nos études et leur organisation soient améliorées d'année en année malgré le contexte de réforme. C'est grâce à des initiatives comme les vôtres et votre engagement, que la relation entre étudiants et professeurs ne pourra qu'être émulative et aboutir à des changements positifs dans la perspective de la refondation des études de pharmacie.

Merci à Mr Dufrenne d'avoir été mon maître de stage durant mes derniers mois d'étudiant. Vous faites partie de ces gens qui ont pour valeur la transmission du savoir et le sentiment d'apporter quelque chose chez les personnes que vous avez l'occasion de rencontrer. C'est une force, gardez toujours cet esprit en vous. J'ai été ravi d'être votre stagiaire et employé durant les derniers mois.

Merci à Mr Muller d'avoir accepté mon invitation dans mon jury, et merci de nous avoir accompagné tout au long de notre vie étudiante dans la bonne humeur et l'entraide. Je garderais des souvenirs ancrés de ma vie étudiante engagée, courte mais intense, dans les différents conseils et commissions. Merci également d'avoir toujours, quand il était possible, donné la parole aux étudiants. C'est grâce à cela que les évolutions dans l'université, à Bordeaux ou ailleurs, pourront être progressistes et novatrices.

Merci à tous ceux qui ont pu assister à la soutenance de ma thèse, et à tous ceux qui m'ont accompagné durant mes 6 années de pharmacie. Merci à Léa, Julie et Elodie, mes amies les plus fidèles qui m'ont accompagné depuis le lycée où on s'est clairement bien marrés. Merci à mes colocataires et amis, Sarah, Olivia, Benjamin et Sylvain, avec qui malgré tous les rebondissements qui ont secoué nos vies, j'ai passé les meilleures années de ma courte existence. Je n'oublierai jamais les moments passés avec vous. Tout particulièrement Sarah, qui grâce à elle, ma vie n'aura pu jamais le même goût et le même sens. Je pense que dans une autre vie, nous aurions été frère et sœur. Merci Benjamin pour ton apport dans la rédaction de ma partie phyto/aroma, je pense que dans une prochaine vie tu seras réellement un *Ficus benjamina*.

Merci à mes amies qui elles m'ont subi, m'ont accompagné, m'ont fait marré, m'ont fait m'énerver, m'ont fait partir en vacances, m'ont fait débattre, m'ont fait découvrir, m'ont fait grandir, m'ont fait aimer, m'ont fait détester, m'ont fait partager les meilleurs moments : Maëva, Agathe, Laura, Marina, Clara, Solène, Pauline et Fanny. Les moments passés avec vous ont été et seront les meilleurs comme toujours. Merci énormément Maeva pour avoir des heures durant relu ma thèse pour que celle-ci soit lisible ! Merci à Agathe, en qui j'ai trouvé une amie, mais qui est également quelqu'un d'exceptionnel. Rare sont les femmes comme toi, ne change jamais, j'espère te garder auprès de mes amitiés les plus fortes le plus longtemps possible.

Merci également à l'ensemble des collègues qui m'ont accompagné durant mes différentes expériences en officine. A la pharmacie Piat de Villandraut où j'ai débuté, à la pharmacie de la Rocade de Villenave d'Ornon et à la pharmacie Marbotin de Mérignac, qui m'ont donné l'envie de continuer à œuvrer pour la profession de pharmacien.

Enfin merci à ma famille, papa, maman, qui m'ont accompagné et aimé depuis ce lundi 15 juin 1992, qui m'ont nourri, logé, habillé, scolarisé, aimé, engueulé, élevé, émancipé, et qui ont fait l'homme que je suis aujourd'hui. Merci d'avoir pu concrétiser mes rêves, mes désirs et d'avoir pu accéder à des grandes études. Merci d'être toujours là pour moi, je vous aime.

## **TABLE DES MATIERES**

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>4</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>6</b>
<b>I. Le syndrome de l'intestin irritable.....</b>	<b>10</b>
<b>1) Définition, symptomatologie .....</b>	<b>10</b>
<b>2) Epidémiologie et aspects évolutifs de la maladie .....</b>	<b>13</b>
<b>3) Physiopathologie, étiologies.....</b>	<b>17</b>
a) Troubles de la motricité .....	17
b) Troubles de la sensibilité et anomalies du " <i>brain-gut axis</i> " .....	22
c) Micro-inflammation de la muqueuse intestinale.....	27
d) Etiologies particulières.....	30
e) Rôle du microbiote intestinal.....	31
<b>II. Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>56</b>
<b>1) Traitements médicamenteux actuels et futurs.....</b>	<b>56</b>
a) Antispasmodiques.....	56
b) Laxatifs .....	60
c) Antidiarrhéiques.....	63
d) Argiles, silicates et adsorbants intestinaux.....	64
e) Antidépresseurs (tricycliques et ISRS).....	68
f) Médicaments agissant sur le système sérotoninergique .....	70
g) Autres traitements anecdotiques ou à venir .....	74
<b>2) Traitements non médicamenteux .....</b>	<b>75</b>
a) Modifications du régime alimentaire.....	76
b) Thérapies alternatives .....	91
c) Thérapeutiques naturelles .....	95
<b>III. Utilisation des probiotiques dans le syndrome de l'intestin irritable .....</b>	<b>102</b>
<b>1) Définitions, origine, méthodes de fabrication .....</b>	<b>102</b>
<b>2) Usages, indications, sécurité d'emploi .....</b>	<b>114</b>
<b>3) Etudes et essais cliniques dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable .....</b>	<b>124</b>
<b>IV. Intervention du pharmacien d'officine dans la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable .....</b>	<b>133</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>143</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>144</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>154</b>

## **LISTE DES ANNEXES**

Annexe 1 : Questionnaire IBS-QoL.....	146
Annexe 2 : Questionnaire SF-36.....	148
Annexe 3 : Médicaments utilisés en Gastro-entérologie.....	152
Annexe 4 : Teneur moyenne en fibres des aliments.....	154
Annexe 5 : Résumé des différents traitements du SII en conseils pharmaceutiques.....	155

## INTRODUCTION

Le syndrome de l'intestin irritable est une maladie méconnue en France. Non seulement par les médecins, qui la perçoivent soit comme un syndrome inventé par les industries pharmaceutiques ou soit comme une nouvelle pathologie psychosomatique à laquelle les patients dits névrosés se réfèrent comme source de tous leurs maux. Mais également incomprise par les patients eux-mêmes, qui au décours de leur recherche internet pour en savoir davantage sur leurs symptômes, s'auto-diagnostiquent ce syndrome, alors qu'ils souffrent d'une banale constipation. La gastro-entérologie est un domaine de la santé qui nous touche quotidiennement au comptoir en pharmacie d'officine. Les médicaments et les produits de santé qui s'en réfèrent font partie des plus grosses ventes en officine après le domaine de l'antalgie.

De nos jours, de nombreux fantasmes et parfois des doutes entourent notre alimentation quotidienne. En effet, des scandales concernant de près ou de loin l'industrie agro-alimentaire ou l'agriculture éclatent et remettent en cause notre mode de vie occidental et notre façon de s'alimenter, notamment via les plats industriels. Les patients ayant des symptômes gastro-intestinaux à type de douleurs abdominales, de ballonnements ou de troubles du transit y voient comme une conséquence de la "malbouffe", de l'excès d'additifs dans les produits alimentaires vendus en grandes surface ou même parfois du mode d'alimentation actuel majoritaire dans notre société. Comme le fait de manger de la viande, des produits laitiers ou des céréales contenant du gluten. Cet effet de mode est de plus en plus présent dans les mentalités des personnes qui ont un grand intérêt pour leur santé ou leur bien-être et celle de leur famille. Cette même mode suit la tendance actuelle qui va du manger sain, manger "*healthy*", au végétarisme, véganisme et autres régimes dits "paléo" qui inonde les réseaux sociaux, forums de discussion ou mêmes les rayonnages des librairies. Car ces tendances de modes de vie qui rentrent dans la case des régimes "sans" comme le régime sans lactose ou sans gluten, demeurent une véritable source de profits pour certains acteurs de l'édition, de l'industrie agro-alimentaire ou encore de l'industrie pharmaceutique. Elles y voient une nouvelle manne pour que cette population, qui ne souhaite plus consommer de viande ou de produits laitiers, puisse acheter de nouveaux produits dits tendances, souvent plus chers que les produits de consommation standards. De même que ces tendances sont souvent vécues par certaines personnes comme un nouveau dogme à appliquer dans leur vie quotidienne, sous peine de bouleversement complet de leur équilibre physique et mental. Les patients nous imposent régulièrement leurs préceptes au comptoir. Parfois même en remettant en cause le diagnostic de leur médecin ou notre conseil.

J'ai vécu depuis le début de mon expérience en officine l'arrivée de nombreux compléments alimentaires dans les rayonnages de nos espaces de ventes, et notamment ceux à base de probiotiques. Ce mot probiotique, qui va de pair avec celui de microbiote ou de flore intestinale, nous l'entendons à longueur de journée que ce soit au comptoir, à la télévision, dans les journaux ou dans la bouche de certains commerciaux. Ils nous vantent les mérites de petites bactéries qui solutionnerait les problèmes de pans entiers des dysfonctionnements de notre organisme : troubles gastro-intestinaux, défenses immunitaires, prévention des cancers, traitement de certaines maladies auto-immunes, prévention de l'allergie, de l'atopie, de l'eczéma, éradication d'*Helicobacter pylori*, et plus encore. Les bactéries qui ont tant été combattues avec acharnement durant un siècle suite à la découverte des antibiotiques, seraient au 21<sup>e</sup> siècle nos amies pour la vie ? De plus, des compléments alimentaires à base de probiotiques sortent environ tous les trois mois et les commerciaux redoublent d'efforts pour nous vendre un nouveau produit miracle qui réglerait comme par magie l'ensemble des symptômes des patients, même parfois contradictoires. Mon esprit de curiosité et mon analyse critique m'ont fait réfléchir sur les tenants et les aboutissants du succès grandissant des probiotiques et de l'intérêt à la fois des chercheurs et du grand public sur les bactéries de notre intestin, et rechercher la vérité sur celles-ci.

Durant ma courte expérience au comptoir, nombreux ont été les patients qui se sont interrogés sur leurs troubles intestinaux. Ce type de troubles est souvent mal vécu, même si cela peut paraître bénin. Les médecins généralistes consultés parfois pour ces symptômes n'y portent souvent pas grand intérêt et n'informent pas réellement leurs patients sur les conduites à tenir, les causes ou les origines de cette typologie de symptômes. Alors ils se tournent vers nous, pharmaciens, en partageant leurs doutes mais aussi parfois en émettant des vérités toutes faites, affirmant qu'une seule cause pourrait être l'origine de tous leurs maux et les mêmes refrains reviennent à chaque fois, avec des phrases comme : "je suis allergique au gluten", "je suis allergique au lactose", "j'ai le côlon tout irrité", "je ne peux plus rien manger", "j'ai besoin de nettoyer mon côlon". Ces témoignages m'interpellent et me font m'interroger : ces symptômes sont réellement vécus par ces patients et leur gâche leur vie, quelles en sont les causes ? Quelle est la physiopathologie de ce syndrome ? Comment peut-on définir rationnellement le syndrome de l'intestin irritable ? Quelles réponses apporter à ces patients ? Celles-ci doivent-elles être systématiquement médicamenteuses ? Les différents régimes que s'imposent les patients sont-ils rationnels et efficaces ? Les vérités affirmées par certaines pseudo-thérapeutiques sur internet et les réseaux sociaux ont-elles des fondements ? Le microbiote intestinal a-t-il vraiment un rôle à jouer dans cette maladie ? Les probiotiques ont-ils un intérêt dans l'amélioration des symptômes ?

C'est la réponse à toutes ces questions qui m'a donné envie de rédiger une thèse sur ce thème. La recherche de la vérité, démêler le vrai du faux, expliquer et faire comprendre aux patients et professionnels de santé les tenants et les aboutissants de cette vérité, ce sont ces motivations qui m'ont poussé à rédiger une thèse sur cette maladie qui recoupe de

nombreux domaines de la santé comme la gastro-entérologie bien sur mais aussi la nutrition, la pharmacologie, la microbiologie ou encore la phytothérapie ou l'aromathérapie. Egalement, le rôle que peut jouer le pharmacien d'officine dans la prise en charge de cette pathologie chronique, et qu'est-ce que peut apporter celui-ci concrètement dans l'amélioration de la qualité de vie du patient et de ses symptômes. Dans cette thèse, j'aborderais quatre parties : une première sur la définition du syndrome de l'intestin irritable. Sa physiopathologie, ses origines, ses symptômes, son diagnostic. Un focus sera également fait sur le rôle du microbiote intestinal. Dans un deuxième temps, j'aborderais les différents axes thérapeutiques de cette maladie, avec les traitements médicamenteux classiques ou dit naturels, et non médicamenteux. Dans une troisième partie, j'aborderais la question des probiotiques, leur définition, leur intérêt en général et plus particulièrement dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable. Enfin, je ferais le point sur le rôle que peut jouer le pharmacien d'officine dans la prise en charge d'un patient atteint de la maladie, que ce soit en tant qu'accompagnateur d'une prise en charge médicale ou initiateur d'un traitement.

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

5-HT : 5-hydroxy tryptophane = sérotonine

AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments (ex-ANSES)

AGCC : Acides gras à chaîne courte

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

C-SII : SII avec constipation prédominante

CGRP : *Calcitonin gene related peptide*

CMM : Complexe moteur migrant

D-SII : SII avec diarrhée prédominante

DGCCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

EFSA : *European Food Safety Authority*

ECR : Essai contrôlé randomisé

FAO : *Food and Agriculture Organization of the United Nations*

FDA : *Food and Drug Administration*

FODMAP : *Fermentable, Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols*

HAS : Haute autorité de santé

IBS : *Irritable bowel syndrome*

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

M-SII : SII avec alternance diarrhée-constipation

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

NFκB : *Nuclear factor-kappa B*

NMDA : N-méthyl D aspartate

OMS : Organisation mondiale de la santé

PAMP : *Pathogen-associated molecular patterns*

PEG : Polyéthylène glycol

PI-SII : SII post-infectieux

PNNS : Programme national nutrition santé

SII : Syndrome de l'Intestin Irritable

TFI : Troubles fonctionnels intestinaux

TLR : *Toll like receptor*

UE : Union Européenne

VIP : *Vasoactive Intestinal Peptide*

# I. Le syndrome de l'intestin irritable

## 1) Définition, symptomatologie

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est un trouble fonctionnel intestinal dans lequel des **douleurs abdominales** et/ou un **inconfort digestif** sont associés à la modification du **transit intestinal** et de la consistance des selles. Un **ballonnement** et/ou une **distension abdominale** sont également fréquemment associés. Il est également appelé syndrome du côlon irritable ou colopathie fonctionnelle et fait partie de la grande famille des troubles fonctionnels intestinaux. Autrefois pathologie non codifiée et parfois considérée comme syndrome psychosomatique, il est désormais acquis comme trouble à part entière du fonctionnement de la partie basse du système digestif.

Les caractéristiques de cette maladie sont décrites dans les **critères de Rome**<sup>1</sup>, qui sont des critères élaborés par des gastro-entérologues experts du monde entier réunis à Rome pour différencier les différentes grandes symptomatologies des troubles fonctionnels intestinaux. Actuellement, il existe quatre critères avec les critères de Rome I (1992) qui ont été les premiers à être publiés, puis les critères de Rome II (1999), III (2006) et IV (2016) pour les plus récents. Chacun de ces différents critères rassemble les différents symptômes du syndrome, leurs caractéristiques, leur fréquence et leur durée. Ils sont de plus en plus restrictifs au fur et à mesure des congrès de Rome.

### Critères de Rome III<sup>1</sup> : Syndrome de l'Intestin Irritable

Douleur abdominale ou inconfort digestif (sensation abdominale désagréable non douloureuse) survenant au moins 3 jours par mois durant les 3 derniers mois associé avec au moins 2 des critères suivants :

- Amélioration par la défécation
- Survenue associée à une modification de la fréquence des selles
- Survenue associée à une modification de la consistance des selles.

Les sous groupes se définissent en fonction de la consistance des selles selon l'échelle de Bristol (type 1 à 7) :

SII avec constipation prédominante (C-SII)	Bristol 1-2 $\geq$ 25% du temps	Bristol 6-7 $\leq$ 25% du temps
SII avec diarrhée prédominante (D-SII)	Bristol 1-2 $\leq$ 25% du temps	Bristol 6-7 $\geq$ 25% du temps
SII avec alternance diarrhée-constipation (M-SII)	Bristol 1-2 $\geq$ 25% du temps	Bristol 6-7 $\geq$ 25% du temps
SII non spécifié	absence de critères suffisants pour répondre aux critères des autres SII	



Figure 1<sup>2</sup> : Echelle de Bristol

### Critères de Rome IV<sup>3</sup> : Syndrome de l'Intestin Irritable

Douleur abdominale survenant, en moyenne, au moins un jour par semaine durant les 3 derniers mois associée avec au moins 2 des critères suivants :

- Douleur en relation avec la défécation
- Survenue associée à une modification de la fréquence des selles
- Survenue associée à une modification de la consistance des selles.

Il existe certaines manifestations extra-digestives<sup>1</sup> : fatigue chronique, céphalées, lombalgies chroniques, symptômes urinaires, dyspareunie, fibromyalgie, syndrome de vessie douloureuse. Mais ces symptômes sont associés à des formes plus sévères de la maladie. De plus, 50% des patients SII ont des traits de personnalité anxieuses, dépressives ou hypochondriaques. De tous temps, les troubles fonctionnels intestinaux ont été associés à des patients ayant un terrain anxigène très marqué. Il existe bien un lien entre exacerbation des symptômes et épisodes de stress mais il n'existe pas d'échelle de mesure pour évaluer ce lien.

Ces critères sont avant tout utiles pour inclure des groupes de patients dans des études cliniques afin d'obtenir des échantillons de patients homogènes. En pratique, ils sont peu utilisés par les médecins spécialistes, voire pas du tout par les généralistes, mais ils peuvent servir à faire connaître la maladie auprès des médecins généralistes afin d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des patients<sup>1</sup>.

Ces critères de définitions permettent d'améliorer les phases du diagnostic car celui-ci est très complexe. En effet, il est, la plupart du temps, un **diagnostic d'exclusion** dans le processus de recherche d'une anomalie organique du tube digestif, avec présences de symptômes intestinaux. De nombreux patients sont également inquiets des perturbations engendrées par la pathologie et ont peur du diagnostic, et notamment d'une éventuelle annonce d'un cancer du côlon.<sup>4</sup> Or, dans la plupart des cas, il ne s'agit en aucun cas d'un cancer. Les patients souffrant du SII ont un risque de cancer du côlon identique à celui de la population générale.<sup>4</sup> En conséquence, lorsqu'un patient consulte son médecin pour les symptômes du SII, le praticien aura pour objectif d'éliminer tous les autres diagnostics différentiels en prescrivant des examens complémentaires, assez coûteux pour la plupart, comme une endoscopie, haute et/ou basse, des bilans sanguins, une échographie, une tomodensitométrie, etc... Cela engendre de nombreux surcoûts pour la Sécurité Sociale<sup>5</sup> alors que le diagnostic du SII peut être assez simple, grâce à l'utilisation des critères de Rome et la recherche de signes d'alarme décrits par les sociétés savantes en Hépatogastroentérologie<sup>1,4</sup>.

Le diagnostic du SII repose donc sur le respect des critères de Rome dans les symptômes décrits par le patient, et la recherche de signes d'alarme. En 2013, la Société Nationale Française de Gastro-entérologie a retenu 5 signes d'alarme à repérer<sup>6</sup> :

- un âge supérieur à 50 ans
- la présence de sang dans les selles ou d'anémie
- des symptômes nocturnes
- un amaigrissement
- une apparition/modification récente des symptômes.

En dehors de ces signes d'alarme, qui peuvent orienter vers un diagnostic différentiel dont le pronostic est plus grave, le diagnostic du SII peut être posé sans autres examens complémentaires. Il existe cependant une exception en ce qui concerne le D-SII, où la coloscopie et la fibroscopie peuvent permettre d'éliminer une colite microscopique ou une maladie coéliqua. La coloscopie, souvent effectuée en complément de la démarche diagnostique, ne doit rentrer en compte que dans le cadre d'un dépistage de cancer du côlon, en respectant les recommandations actuelles.

Il existe un certain nombre de diagnostics différentiels, que le médecin doit exclure assez rapidement<sup>1,4,6</sup> :

- Maladie coéliqua : cette maladie auto-immune est caractérisée par la présence d'auto-anticorps agissant contre le gluten contenu dans certaines céréales comme le blé, l'orge ou le seigle. Le diagnostic de cette pathologie repose sur la recherche d'anticorps anti-endomysium et d'anticorps anti-transglutaminase. Leur présence conduit à une biopsie du grêle et une recherche d'aspects histologiques de la muqueuse intestinale caractéristiques est effectuée<sup>7</sup>. Dans la plupart des cas, la recherche des anticorps chez un patient atteint de SII se révèle négative, et la prescription même de cette recherche se révèle inutile<sup>4</sup>.

- Intolérance au lactose : le déficit en lactase, enzyme permettant la digestion du lactose, sucre naturellement présent dans le lait, est assez élevé dans les pays occidentaux (23% en France). Des études ont démontré que la prévalence de l'intolérance au lactose chez les patients atteints de SII était de 23 à 25,8%, autant que la population générale. Il n'y a donc pas d'intérêt à dépister le déficit en lactase car d'autant plus que le régime d'éviction est, la plupart du temps, fait par le patient de lui-même<sup>1</sup>.

La démarche diagnostique doit également faire appel aux capacités d'attention et d'écoute du médecin généraliste ou spécialiste<sup>1</sup>. La prise en charge initiale du patient doit débiter par un interrogatoire soigneux précisant le type et l'ancienneté des symptômes, les signes de gravité, les antécédents personnels et familiaux en particuliers les antécédents de cancers digestifs. Souvent, le patient consulte pour un symptôme prédominant (douleur abdominale, ballonnement, troubles du transit) et c'est au médecin d'orienter les questions de son interrogatoire pour évoquer l'éventualité d'un diagnostic de SII. Les prises médicamenteuses antérieures (antispasmodiques, modificateurs du transit, antidépresseurs) devront être soigneusement recherchées afin d'affiner le traitement à proposer. De même, il est important de noter les traitements associés pour une autre pathologie dont certains peuvent induire ou majorer l'intensité d'un symptôme digestif. Un examen clinique complet sera également réalisé.

Auparavant, la démarche diagnostique du SII reposait sur l'éviction d'autres pathologies organiques et des différents diagnostics différentiels, aboutissant à un diagnostic d'exclusion. Désormais, elle consiste au respect des critères de Rome et à l'absence de signes d'alarme. Si ces deux critères sont respectés, le diagnostic de SII peut être posé et le traitement peut débiter. S'il y a présence de signes d'alarme, des examens complémentaires peuvent alors être prescrits afin de mieux cerner la pathologie du patient.

## 2) Epidémiologie et aspects évolutifs de la maladie

Selon d'anciennes études, à l'époque où les critères de Rome n'étaient pas établis, la prévalence du SII était de **10 à 20%** dans les pays industrialisés.<sup>5</sup> Depuis leur création, ces chiffres ont tendance à baisser, non pas par la diminution de nombre de malades atteints par des troubles fonctionnels intestinaux mais par l'augmentation du caractère discriminant des critères d'inclusion dans le SII. La prévalence de cette pathologie est à peu près la même dans les autres pays du monde, avec des différences concernant les critères de diagnostic du syndrome (critères de Rome I, II ou III, critères de Manning ou d'autres critères)<sup>8</sup>. Cependant, si l'on compile les différentes études épidémiologiques concernant le SII, les chiffres peuvent être très variables voire contradictoires. Cela est dû au fait que les modalités de sélection des patients peuvent varier selon le critère utilisé. Les symptômes peuvent rester, dans certains cas, très subjectifs et les études sont plus ou moins rigoureuses.

En France, les chiffres constatés dans les différentes études sont comparables à ceux observés dans les autres pays occidentaux<sup>9,10</sup>. Deux enquêtes datant de 2004 réalisées par Bommelaer et al. ont été réalisées sur un échantillon représentatif de la population et les critères de Rome II ont été utilisés. Dans la première étude, on retrouve une prévalence de 4,7% alors que dans la seconde étude, la prévalence est de 1,1%. Ce sont les critères les plus récents qui abaissent le taux de prévalence car ils sont plus restrictifs en termes de durée. La prévalence chez les femmes est très importante avec un sex ratio de 2, sans qu'aucun élément ne l'explique. Dans certains pays, ce sex ratio s'inverse<sup>8</sup>. La classe d'âge où l'on rencontre fréquemment cette pathologie se situe entre 40 et 50 ans. Il s'agit d'un des premiers motifs de consultation en Gastro-entérologie<sup>4</sup>. Le SII est une pathologie chronique, du fait de sa définition, mais aussi de son retard au diagnostic. Les symptômes ressentis par les patients, et notamment les douleurs ou l'inconfort abdominal, sont retrouvés presque 10 ans auparavant dans la plupart des études<sup>10</sup>. Les différentes catégories de SII sont réparties uniformément dans la population touchée<sup>5,9</sup>.

Chez les patients atteints de SII, on retrouve plusieurs comorbidités associées. Notamment les pathologies psychologiques comme l'anxiété, la dépression, la peur en relation avec les symptômes<sup>8</sup>. Mais il en existe d'autres comme la dyspepsie, le reflux gastro-œsophagien, la fibromyalgie, le syndrome de fatigue chronique, le syndrome de vessie douloureuse ou cystite interstitielle<sup>6,11</sup>. On voit bien qu'il existe un lien entre pathologies psychologiques, somatisation et SII, mais on le verra plus tard, il ne s'agit pas de l'alpha et l'oméga de cette pathologie.

L'évolution du SII se caractérise par des phases dites de "poussées", brèves, de quelques jours, entrecoupées de phases de "rémissions", brèves également. L'analyse des données montre que l'amélioration clinique précoce à trois mois concerne 20 à 40% des patients mais qu'à long terme, 60 à 70% des patients restent symptomatiques<sup>12</sup>. La pathologie se caractérise également par la variabilité des symptômes en intensité et dans leur expression. Certains patients peuvent passer d'une catégorie de SII à une autre au cours de l'histoire de leur maladie. De plus, la fluctuation de leurs symptômes s'associe à la variabilité des réponses thérapeutiques selon le parcours de soin des patients.

Chez les patients M-SII, les poussées symptomatiques sont brèves et durent moins d'une semaine. Mais elles reviennent fréquemment car la rémission pour 2/3 des patients arrive dans les 3 jours<sup>12</sup>. D'où l'intérêt, on le verra par la suite, des thérapeutiques qui agissent rapidement. Cependant, à long terme (horizon des 2 ans), 30 à 50 % des malades ont une intensité inchangée des symptômes, chez 2 à 18 % d'entre eux, on observe une aggravation et pour le reste de l'échantillon, les symptômes ont disparus ou ont été améliorés. Globalement 30 à 40 % des SII vont voir leurs symptômes disparaître à terme mais l'évolution reste non prédictible. S'il existe des facteurs de comorbidité psychologique négatifs chez les patients, cela a une importance notable sur l'évolution de leurs symptômes et leur intensité.

Les patients qui consultent un médecin dans le cadre de la prise en charge de leurs douleurs ou de leur inconfort intestinal, consultent dans un premier temps leur généraliste, puis selon leur amélioration un spécialiste, habituellement un gastro-entérologue. Selon une étude sur les troubles fonctionnels intestinaux portant sur plus de 1400 patients<sup>13</sup>, au cours des 12 derniers mois, le nombre de consultations liées à la prise en charge des TFI a été de  $5,7 \pm 4,5$  dont la majorité par le médecin généraliste ( $3,4 \pm 3,3$ ). Le nombre moyen de consultations avec un gastro-entérologue dans l'année écoulée a été de  $2,3 \pm 2,1$ . Donc dans la plupart des cas, les patients consultent dans un premier temps leur généraliste pour leur symptômes, puis dans un second temps un gastro-entérologue.

Le SII étant une pathologie chronique, il a un impact prononcé sur la qualité de vie. Dans les études concernant l'impact de la maladie sur la qualité de vie des patient, les questionnaires d'évaluation utilisés sont l'IBS-QoL (Annexe 1) ou des questionnaires de santé généraux comme le SF 36 (Annexe 2).<sup>5</sup> Le questionnaire SF 36, est un questionnaire généraliste sur la qualité de vie et évalue 8 dimensions : activité physique, limitations dues à la santé physique, limitations dues à des problèmes émotionnels, vitalité/fatigue, bien-être émotionnel, comportement social, douleur, santé globale. Un item supplémentaire concerne la perception de changements dans l'état de santé par rapport à l'année précédente. L'autre échelle, spécifique de maladie, est l'IBS-QoL (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life). Elle évalue 9 dimensions : santé émotionnelle, santé mentale, sommeil, vitalité, activité physique, retentissement physique, alimentation, relations sexuelles, retentissement social<sup>14</sup>. Les éléments le plus souvent perturbés sont les activités quotidiennes de base, les habitudes alimentaires, la vie sexuelle et les activités professionnelles<sup>5</sup>. La qualité de vie se dégrade avec l'ancienneté des troubles, pour certaines dimensions, telles que les habitudes alimentaires<sup>14</sup>. Dans toute la littérature scientifique, la qualité de vie pour les patients atteints de SII est très diminuée. De plus, dans des études comparant la qualité de vie des patients souffrant de SII avec d'autres patients atteints de pathologies chroniques comme le diabète ou l'insuffisance rénale chronique mais aussi une pathologie aiguë et handicapante comme la grippe, les scores de diminution de qualité de vie sont sensiblement les mêmes. Il peut être difficile de s'imaginer que les patients souffrant de SII présentent une qualité de vie aussi altérée que les patients souffrant d'une grippe, d'autant plus que cette situation est présente pendant de nombreuses années. Une étude française a montré que l'altération de la qualité de vie était corrélée à l'intensité de l'inconfort ou de la douleur abdominale.<sup>14</sup> Etant donné ces constats, les critères d'amélioration de qualité de vie devraient être plus présents dans les études cliniques portant sur les traitements futurs ou actuels du SII. Jusqu'à présent, ils sont considérés comme des critères secondaires.

On l'a vu, le diagnostic du SII peut être long et compliqué, d'autant plus si le praticien consulté ne connaît pas la pathologie. La démarche diagnostique sera alors consommatrice de soins, d'examens complémentaires, de traitements médicamenteux parfois inutiles et tout cela impacte le budget de la protection sociale des pays, notamment de la Sécurité Sociale en France. De plus, la prévalence pouvant être élevée, le coût pour les patients diagnostiqués de consommation de soin peut être élevé, faisant du SII une pathologie de

poids pesant dans les dépenses de santé<sup>5</sup>. On abordera dans cette partie les couts directs liés au SII et à sa prise en charge, puis les couts indirects liés aux conséquences du SII sur le patient dans sa vie active ou professionnelle.

Plusieurs études ont tenté de déterminer le cout global d'un patient souffrant de SII : une étude réalisée par téléphone en 2004 rapportait un cout moyen par patient de 71,8 euros par an, alors qu'une étude pharmaco-économique réalisée en 2006 au Royaume-Uni et aux Etats-Unis relevait une dépense par patient de 8700 dollars par an. Un tel écart de chiffres s'explique par les différences de méthodologie des deux études, des systèmes de santé qui ne sont pas équivalents à travers les pays choisis dans les études et par la difficulté de savoir si les couts directs engendrés sont dus essentiellement au SII ou à d'éventuelles autres comorbidités qu'a le patient<sup>5</sup>. De plus, selon les différents types de SII, les couts directs ne seront pas les mêmes car le patient souffrira plus ou moins de ses symptômes et aura des besoins différents en médicaments ou en thérapeutiques que d'autres patients.

On entend par coûts directs induits par le SII, le nombre de consultations chez le médecin généraliste et chez le spécialiste, la prescription et la réalisation des examens complémentaires, la nécessité d'une hospitalisation et enfin la prescription médicamenteuse et l'achat des médicaments. Dans le cadre du SII, on sait que tous les patients ne vont pas consulter leur médecin pour leur pathologie, si elle ne se révèle pas trop handicapante ou si le patient adhère à l'automédication. Mais une étude épidémiologique a montré que 80 % des sujets présentant un SII consultaient un médecin au moins une fois au cours de leur histoire médicale fonctionnelle, avec dans plus de 50 % des cas consultation d'un gastro-entérologue<sup>5</sup>. Les consultations chez les différents praticiens ont un cout en eux-mêmes mais c'est surtout la prescription par la suite d'examens complémentaires comme la coloscopie ou l'échographie qui engendre de fortes dépenses. Plus de 66 % des sujets présentant un SII, ont bénéficié d'examens. Une fois sur deux il s'agissait d'une coloscopie. Les couts directs impliquent également la prescription de médicaments. Ceux-ci, selon les différentes catégories de classes médicamenteuses, ne sont pas les plus chers sur le marché. Cependant, certaines thérapeutiques ne sont pas remboursées par l'Assurance Maladie en France, notamment certains médicaments pour les ballonnements, et les probiotiques. Cela engendre en plus d'un certain cout pour la Sécurité Sociale, un cout direct pour le patient également qui, chaque mois, grève son budget pour le consacrer en grande partie à sa santé et à la prise en charge de son SII.

D'après les différentes enquêtes réalisées par l'Association française de l'industrie pharmaceutique pour une automédication responsable (AFIPA, <http://www.afipa.org/>) sur l'automédication en France, les français, malgré leur attachement fort à la relation qu'ils ont avec leur médecin traitant et à sa consultation prise en charge par l'Assurance Maladie, deviennent de plus en plus adeptes du concept d'automédication. Elle consiste en l'utilisation, hors prescription médicale, par des personnes pour elles-mêmes ou pour leurs proches et de leur propre initiative, de médicaments considérés comme tels et ayant reçu l'AMM, avec la possibilité d'assistance et de conseils de la part des pharmaciens (définition

adoptée par l'Ordre National des Médecins en 2001). Dans le cadre des troubles fonctionnels intestinaux, de nombreux médicaments sont disponibles sans ordonnance dans les pharmacies et les patients viennent acheter ces produits soit sous conseil de leur pharmacien, soit de leur propre décision. Parfois, ces mêmes médicaments sont des versions dites "sans ordonnance" des médicaments qui ont auparavant été prescrits. Exemples : DEBRICALM® pour le DEBRIDAT®, SMECTALIA® pour SMECTA® ou TRANSIPEGLIB® pour TRANSIPEG®. Ces médicaments sont alors réglés par le patient et peuvent représenter un coût supplémentaire pour celui-ci si celui-ci n'est pas passé par une consultation médicale par manque de temps ou de moyens matériels et/ou financiers. Les autres alternatives thérapeutiques non médicamenteuses parfois utilisées dans la prise en charge du SII sont la plupart du temps non remboursées par l'Assurance Maladie. Ce qui engendrera un surcoût également pour le patient.

Des coûts indirects sont également liés au SII, notamment pour le patient et la société en général. En effet, beaucoup plus difficiles à évaluer, ils concernent les conséquences des symptômes et notamment les douleurs, sur la vie quotidienne et active du patient. Il s'agit particulièrement des arrêts de travail et des pertes de productivité qui ont un impact négatif pour la vie des entreprises. Une étude réalisée en France par Dapoigny et al. datant de 2009 montrait qu'environ 10% des sujets qui travaillent et qui présentent un SII, ont bénéficié d'un arrêt de travail, au moins une fois dans l'année qui précédait l'étude<sup>5</sup>. Une autre étude a démontré que les patients présentant un SII, avaient une baisse de l'efficacité au travail et que les difficultés à travailler sont bien corrélées avec la sévérité des symptômes : 40% des patients ont des difficultés dans leur travail si la symptomatologie est modérée ou sévère. Ces données sont à comparer aux chiffres trouvés dans le même type d'études concernant l'asthme ou la migraine, en termes de coûts indirects sur l'absentéisme ou un présentéisme perturbé<sup>5</sup>.

### 3) Physiopathologie, étiologies

A ce jour, la physiopathologie exacte du syndrome de l'intestin irritable n'est toujours pas connue. De même que les étiologies et les différentes causes de son apparition ne sont pas identifiées pour la plupart. Néanmoins, de nombreuses pistes sont avancées par les chercheurs travaillant sur les troubles fonctionnels intestinaux afin d'essayer de comprendre les différents mécanismes impliqués dans la maladie.

#### a) Troubles de la motricité<sup>15,16</sup>

Dans de nombreuses études, des anomalies au niveau de la contractilité de l'intestin grêle et du côlon ont été retrouvées. Physiologiquement, les péristaltismes intestinaux sont provoqués par le passage du bol alimentaire dans la lumière du tube digestif et provoquent alors une stimulation de récepteurs sensoriels qui à leur tour stimulent les cellules musculaires lisses autour des intestins. Ce péristaltisme a un ordre bien précis pour que le bol alimentaire progresse toujours dans le même sens. La régulation des contractions est

assurée au sein même de la muqueuse intestinale, dans le plexus myentérique, entre les deux couches musculaires longitudinales et circulaires. Au cœur des cellules épithéliales de la muqueuse, se trouvent des cellules qui ont une activité pace maker, en générant des ondes lentes et établissent le rythme des contractions car elles sont électriquement couplées aux cellules musculaires. Ces cellules sont appelées cellules de Cajal. Elles ont une activité autonome, mais elles peuvent être influencées par le système nerveux autonome et notamment le système parasympathique provenant du nerf vague. Lors du passage alimentaire, l'étirement de la paroi va provoquer une stimulation des neurones sensitifs qui remplissent la muqueuse intestinale. Ils vont, par l'intermédiaire de la sérotonine notamment, stimuler d'autres neurones à leur tour, des interneurones, provoquant la contraction des muscles lisses.

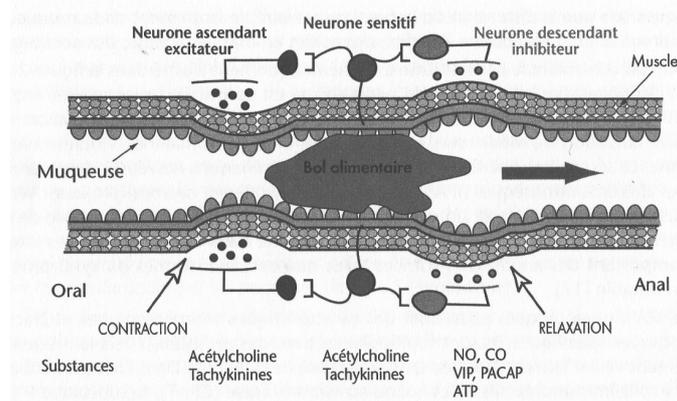


Figure 2<sup>16</sup> : Schéma simplifié du réseau entérique contrôlant le péristaltisme intestinal

Les neurones sensitifs vont, au travers d'interneurones cholinergiques, stimuler en amont des neurones ascendants excitateurs, libérant de la substance P ou de l'acétylcholine afin de provoquer la contraction des muscles du côté oral. Au même moment, d'autres interneurones cholinergiques vont stimuler des neurones descendants inhibiteurs, libérant du monoxyde d'azote ou du *Vasoactive Intestinal Peptide* (VIP), provoquant ainsi la relaxation des muscles du côté anal. Tout ceci afin d'amener le bol alimentaire toujours dans le même sens, vers le côlon puis le rectum. La motricité postprandiale du grêle consiste en une activité contractile soutenue, seulement interrompue de courtes périodes de repos moteur. Elle se caractérise par des contractions irrégulières, souvent groupées en courtes bouffées de 3 à 6 contractions successives.

En dehors des périodes postprandiales, la motricité interdigestive du grêle a une organisation cyclique qui comprend la succession de 3 périodes : une phase de repos moteur (phase I), une phase d'activité motrice irrégulière non propagée (phase II) et une période de quelques minutes pendant lesquelles survient un train de contractions régulières dont la fréquence est proche de la fréquence contractile maximale autorisée par l'activité électrique de base (10 à 13 contractions/min dans le duodéno-jéjunum, 7 à 8 contractions/min dans l'iléon), et qui se propage sur une longue distance sur le grêle. Cette phase III est typiquement suivie d'une longue période de repos moteur. La succession de ces 3 périodes compose le **complexe moteur migrant** (CMM). La durée du CMM est en moyenne de 85 à

120 minutes. Mais elle varie beaucoup d'un sujet à l'autre, et d'un jour à l'autre chez un même sujet. La variabilité de survenue des phases III est aussi nyctémérale, les phases III étant plus fréquentes la nuit, pendant le sommeil, que le jour. Le rôle du CMM à l'heure actuelle n'est pas totalement élucidé, mais il est acquis qu'il contribue à débarrasser le grêle des derniers éléments du repas et des sécrétions résiduelle. Il contribue également à la prévention des pullulations bactériennes endo-luminales. Le CMM est le témoin d'une activité autonome du système digestif. En effet, il n'est peu ou pas influencé par le système nerveux autonome, mais il est régulé par les cellules de Cajal et leur activité pacemaker, ainsi que par des hormones intestinales comme la motiline ou la somatostatine qui modulent la survenue des CMM via des effets paracrines ou endocrines. La flore intestinale joue un rôle dans la survenue des phases III du CMM. Lors de la phase postprandiale, la régulation de la motricité se joue via le système nerveux extrinsèque et les neurones sensitifs de la muqueuse intestinale. En effet, selon les caractéristiques qualitatives et quantitatives du repas (riches en calories, lipides, protides, glucides...), la motricité sera plus ou moins lente. Il y aura également une influence des hormones intestinales sécrétées. C'est notamment là que se joue la relation entre le système nerveux central et l'intestin.

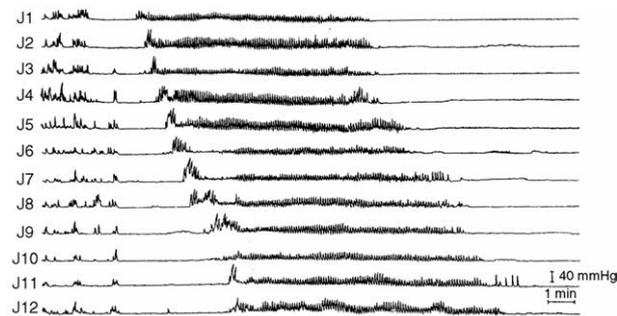


Figure 3<sup>15</sup> : Exemple d'une phase III jéjunale typique du complexe moteur migrant interdigestif

Dans le syndrome de l'intestin irritable, des troubles de la motricité ont été retrouvés dans de nombreuses études. Les anomalies motrices les mieux caractérisées ont été décrites dans l'intestin grêle et ont été surtout observées chez les malades diarrhéiques. Elles concernent les deux profils moteurs grêliques : interdigestifs et postprandial. Dans les études, les complexes de phase III sont plus nombreux et deux fois plus souvent propagés jusque dans l'iléon. Cela pourrait expliquer le raccourcissement du temps de transit oroœcal. Les autres phénomènes moteurs grêliques évocateurs d'un SII sont de courtes salves de contractions, rythmiques, survenant typiquement toutes les minutes essentiellement dans la journée, avant de disparaître pendant la partie nocturne de l'enregistrement. Egalement, des contractions iléales de grandes amplitudes propagées dans le cæcum. De telles contractions iléales sont contemporaines dans plus de 60% des cas de crampes abdominales.

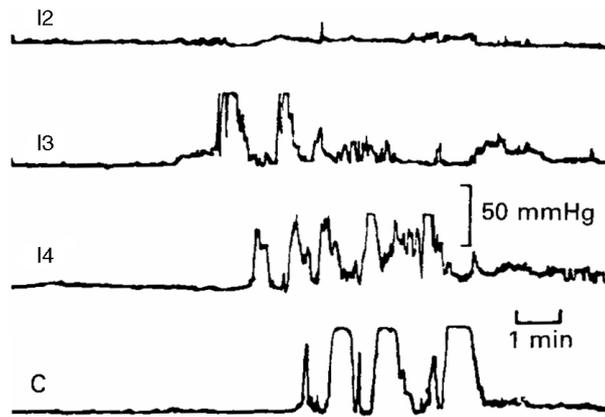


Figure 4<sup>17</sup> : Enregistrement moteur dans l'iléon terminal (I2-I4) montrant des contractions iléales de grande amplitude associées à la survenue de crampes abdominales. Les contractions sont secondairement propagées dans le cæcum.

Avec l'alimentation, le stress est un second facteur déclenchant des troubles moteurs grêliques. Des salves de contractions jéjunales (fig. 4) ont été observées lors d'enregistrements ambulatoires, pendant des périodes de stress psychologique. Leur survenue a été souvent contemporaine de douleurs abdominales. De telles anomalies motrices ne sont pas spécifiques d'un sous-groupe de SII (diarrhéiques, constipés ou alternance des deux).

Au niveau colique, les perturbations motrices sont moins nettes. Aucune anomalie des ondes lentes ou de la motricité basale du côlon n'a été clairement identifiée. Les troubles moteurs s'observent au cours d'un repas. Par rapport à un groupe contrôle, certains patients atteints de SII, en particulier les malades diarrhéiques, ont une réponse motrice rectosigmoïdienne à l'alimentation plus marquée et/ou anormalement prolongée. Inversement, d'autres malades ont une réponse colique à l'alimentation anormalement faible. Les perturbations de la motricité affectent le transit des gaz digestifs. Dans une étude récente, une rétention des gaz dans l'intestin, concomitante d'une sensation d'inconfort abdominal avec ballonnement, a été mise en évidence lors d'épreuves de perfusion intestinale de gaz chez des patients souffrant d'un SII. Une majorité des malades a été incapable d'évacuer la totalité du gaz infusé et la rétention gazeuse reproduisait la sensation inconfortable de distension abdominale signalée spontanément. Pour un même volume de rétention gazeuse, la sensation de distension était beaucoup plus marquée chez les malades que chez les témoins. Cet inconfort était partiellement amélioré par l'administration de prokinétiques (molécule stimulant l'avancée du bol alimentaire dans le système digestif).

Une étude d'une équipe barcelonaise<sup>17</sup> a montré qu'une majorité de patients souffrant d'un ballonnement fonctionnel ou d'un SII avec ballonnement retient une importante proportion du volume infusé du fait d'une altération du transit intestinal des gaz. Chez des sujets sains, la même perfusion intestinale s'accompagne d'une augmentation du volume de gaz émis par l'anus, d'autant plus importante que le volume perfusé est grand. Chez les ballonnés, cette rétention gazeuse déclenche habituellement une sensation de

ballonnement à partir d'un volume retenu de 400mL et devient d'autant plus intense que le volume retenu est important. Ces ballonnements peuvent être à l'origine de douleurs abdominales ou d'inconfort digestif, exacerbés par une hypersensibilité viscérale, développé dans la partie suivante. Point important, le site et les mécanismes de rétention influencent l'intensité de la sensation de ballonnement : la sensation la plus intense est déclenchée par une rétention jéjunale. D'un point de vue mécanique, la rétention gazeuse peut théoriquement être secondaire soit à un défaut de propulsion, soit à une résistance accrue à l'écoulement. D'autres études ont montré qu'un défaut de propulsion déclenchait une distension abdominale souvent peu symptomatique alors qu'une résistance accrue à l'écoulement, provoquée par une évacuation rectale des gaz volontairement contrariée, aboutissait à un inconfort abdominal plus net.

L'intensité des symptômes paraît donc dépendre d'un défaut de coordination de la motricité au niveau du grêle, amenant la constitution de petites poches gazeuses successives le long du grêle. Ces poches amplifient le symptôme par un phénomène de sommation des influx nociceptifs. Les variations du tonus intestinal jouent certainement un rôle puisque la propulsion des gaz est assurée, au moins partiellement, par une contraction tonique de la paroi intestinale réduisant la capacitance digestive. Le mécanisme de cette rétention gazeuse est encore incomplètement compris. Il est au moins partiellement secondaire à la perturbation des réflexes viscéro-viscéraux qui coordonnent l'activité motrice le long du tube digestif. Des facteurs lumaux interviennent également : la rétention est favorisée par l'infusion préalable de lipides ou l'ingestion quotidienne de 30 g de psyllium. Enfin, le transit digestif global joue un rôle puisque lors des tests de perfusion, les malades souffrant d'un SII avec constipation retiennent davantage de gaz que les patients décrivant un SII avec diarrhée.

## b) Troubles de la sensibilité et anomalies du "brain-gut axis"

Un dysfonctionnement des afférences sensibles neuronales au niveau intestinal a été retrouvé dans de nombreuses études. En effet, le système digestif est un des organes les plus innervés de l'organisme, notamment par des neurones sensitifs. Ils permettent l'intégration d'informations recueillies par des récepteurs sensitifs, souvent polymodaux (mécanorécepteurs, récepteurs sensibles à certaines substances chimiques ou organiques), qui influencent les efférences motrices ou endocrines afin de réguler au mieux l'activité digestive.

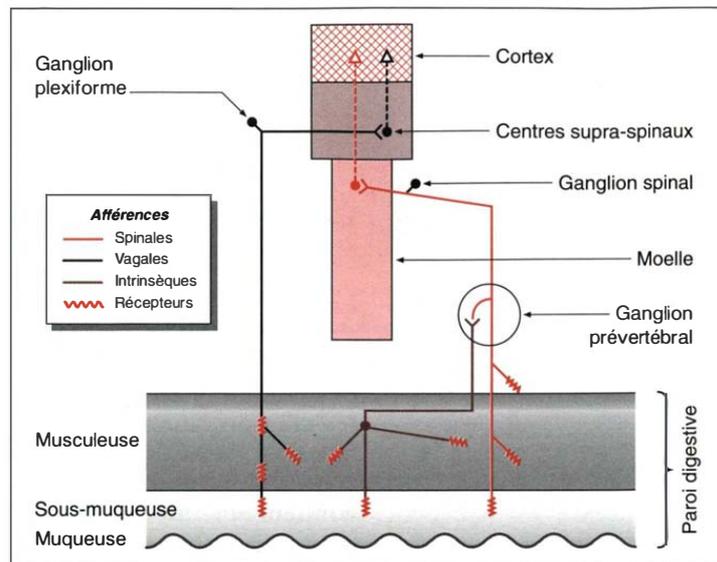


Figure 5<sup>18</sup> : Représentation schématique des afférences viscérales digestives

Le réseau nerveux sensitif au niveau digestif est représenté par deux types d'afférences : d'une part, le système nerveux entérique situé au sein de la muqueuse digestive, composé de deux réseaux :

- le plexus myentérique ou plexus d'Auerbach, situé entre les deux couches de cellules musculaires lisses, ayant aussi un rôle dans le contrôle de la motricité ;
- le plexus sous muqueux ou plexus de Meissner, situé entre la couche musculeuse et la muqueuse, ayant également un rôle dans le contrôle des sécrétions gastriques.

D'autre part, le système nerveux extrinsèque avec des afférences vagales passant par le nerf pneumogastrique et aboutissant dans le tronc cérébral au niveau du noyau du tractus solitaire, puis des afférences au niveau du cortex et des voies supérieures. D'autres afférences digestives arrivent au niveau spinal et passent par la corne postérieure de la moelle épinière et remontent vers les voies supérieures.

Une partie seulement de ces afférences et des informations sensibles qui les accompagnent arrive au niveau supérieur cortical, et donc à la perception consciente. Les médiateurs impliqués dans les transmissions d'informations au niveau des récepteurs sensitifs ne sont pas spécifiques. Ce sont ceux retrouvés dans les autres neurones sensitifs et nociceptifs dans d'autres organes. On peut citer notamment : la somatostatine, la

sérotonine, des endorphines, les enképhalines, la substance P, le VIP, le monoxyde d'azote. Certains ne sont impliqués qu'au sein du système digestif comme la cholécystokinine.<sup>18</sup> Enfin, les afférences viscérales apportant des informations concernant la sensibilité ou même la nociception, rejoignent les mêmes centres supra spinaux d'intégration. Elles peuvent rejoindre des boucles sensitivo-motrices qui peuvent alors influencer les neurones efférents moteurs ou sécréteurs. Tout ceci participe à l'homéostasie de l'organisme. Parfois, les informations récoltées dans la muqueuse intestinale, et notamment via les afférences nociceptives, peuvent être intégrées au niveau cortical et du système limbique, impliqué dans les émotions, dans le cortex cingulaire. Ces informations nociceptives sont alors perçues par le conscient et déclenchent des douleurs, comparables à celles impliquées dans le SII. Ces mêmes informations peuvent être influencées par le cortex et le système limbique avec des rétrocontrôles inhibiteurs ou excitateurs de cette douleur. Les structures impliquées dans le contrôle de la sensibilité viscérale par les zones supérieures du cerveau ne sont pas connues à l'heure actuelle.

**L'hypersensibilité digestive** a été décrite dès 1973<sup>15</sup> grâce à une méthode d'étude de la sensibilité simpliste mais efficace. Elle consiste en l'introduction puis le gonflage d'un ballonnet dans le côlon ou le rectum. La présence ou non de douleurs et/ou d'inconfort et de l'intensité de ceux-ci selon le gonflement du ballonnet sera notifiée par le patient. Cette méthode fait référence aujourd'hui dans l'évaluation de la douleur viscérale chez les patients SII dans le cadre de protocole d'études cliniques. Dans toutes les études utilisant cette méthode, la distension rectale déclenchait une douleur chez 50 à 60% des patients SII, quel que soit le type, alors même que le volume de distension n'était perçu que par 6% des sujets contrôles. Cette hypersensibilité n'est pas retrouvée systématiquement lors des phases de la digestion, où la motricité est maximale. Ceci démontre que cette hypersensibilité n'est pas forcément liée à un péristaltisme trop intense chez les SII, remettant en cause la physiopathologie motrice du SII. Cependant, du fait de l'existence de boucles sensitivo-motrices, des informations provenant des afférences sensibles peuvent influencer les péristaltismes viscéraux et donc provoquer des mouvements anormaux et ainsi entretenir soit la diarrhée, soit la constipation, ou l'alternance entre les deux. Mais cette influence de la sensibilité sur la motricité peut également apparaître au niveau du système nerveux entérique lui-même, avec intervention de la sérotonine<sup>19</sup>.

Triangles noirs : patients SII  
Ronds blancs : témoins

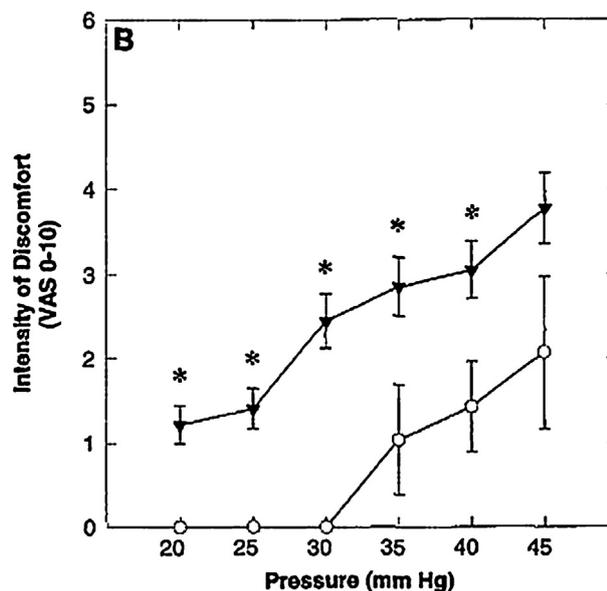


Figure 6<sup>4</sup> : Perception de la douleur viscérale mesurée par la méthode du barostat. Le seuil de perception douloureuse démarre à des pressions plus basses chez les patients atteints de SII.

L'origine de cette hypersensibilité n'est pas encore totalement appréhendée. Plusieurs mécanismes, éventuellement associés, sont envisagés. Des arguments existent pour un mécanisme périphérique, avec une sensibilisation des neurones afférents primaires de la paroi digestive et/ou la mise en place de récepteurs pariétaux normalement silencieux. Dans l'hypersensibilité périphérique, les neurones afférents primaires seraient anormalement stimulés par des médiateurs (sérotonine, certaines cytokines libérées par les cellules entérochromaffines...) et/ou par les mastocytes situés au contact des terminaisons sensibles dans la paroi digestive, et qui semblent jouer un rôle clé. Par le biais de médiateurs comme l'histamine, la sérotonine ou certaines cytokines, ces mastocytes abaisseraient le seuil de sensibilité de ces neurones afférents<sup>15</sup>. Dans certains cas, leur implication découlerait d'une inflammation muqueuse initiale (voir plus loin), auto-entretenu par des processus classiques d'inflammation neurogène faisant intervenir un réflexe d'axone. S'en suit une libération périphérique de différents neuromédiateurs algogènes, en particulier la substance P et le *Calcitonin gene related peptide* (CGRP).

L'hypersensibilité pourrait également provenir d'une hyperexcitabilité des neurones de la corne postérieure de la moelle, amplifiant les messages sensitifs et/ou nociceptifs d'origine digestive. Dans ce cas, les influx sensitifs d'intensité normale peuvent être perçus de façon consciente alors que, dans les conditions normales, ils sont intégrés à un niveau sous-cortical. Enfin, comme le suggèrent les nouvelles techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle, l'hypersensibilité peut résulter d'un trouble de l'intégration des influx sensitifs digestifs. Lors d'une stimulation digestive, les patients souffrant d'un SII activent davantage certaines régions cérébrales telles que la région cingulaire antérieure du cortex préfrontal, zone d'intégration de nos émotions. Lors d'une stimulation colique par une distension qui atteint le seuil douloureux ou lorsque les patients anticipent la survenue d'une telle

sensation douloureuse, les sujets SII activent beaucoup plus cette région cingulaire antérieure qu'une population témoin. De plus, les patients SII présentent un phénomène d'anticipation de la réponse douloureuse qui les conduit à rapporter une sensation douloureuse pour des stimuli de moindre intensité que les sujets normaux. Cette activation est tout particulièrement marquée chez les femmes. Ceci est un argument supplémentaire pour une prédisposition différente des deux sexes à l'apparition d'un SII.

Dans tous les cas, aucune anomalie organique, structurelle ou histologique au niveau de la paroi digestive n'a été retrouvée dans les études concernant l'hypersensibilité viscérale. Il s'agit donc d'une hypersensibilité essentielle et vraie où le seuil de sensibilité de la douleur est abaissé chez les patients atteints de SII. On observe également que les zones du cerveau impliquées dans les émotions et celles impliquées dans les centres de régulation de la sensibilité viscérale sont intimement liées. On comprend donc que les états de stress, d'anxiété, de dépression et de troubles de l'humeur, peuvent fortement influencer, en bien ou en mal, les troubles fonctionnels intestinaux. Chez l'animal, suivant la méthode de mesure et le type de stress psychologique utilisé, on peut constater soit une hyperalgésie, soit une analgésie viscérale post-stress. Chez l'homme, la survenue d'événements traumatisants dans l'enfance est associée au développement de la maladie. Ces événements sont connus pour être associés à des altérations structurelles et fonctionnelles du cerveau en imagerie ainsi que des profils de méthylation de certains gènes. L'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire est discutée. Le lien potentiel entre stress et symptômes le plus étudié est la *corticotrophin releasing hormone* (CRH), médiateur du stress, dont on sait qu'elle augmente les réponses motrices chez le patient ayant un SII. L'intégration corticale des messages afférents douloureux viscéraux, est également modifiée. En comparant deux populations de femmes ayant un SII et présentant ou non une hypersensibilité viscérale, une équipe a montré en IRM fonctionnelle, que l'activation de l'insula (impliquée dans la sensation viscérale) et du cortex cingulaire antérieur (attention, émotion, humeur) était plus importante chez les sujets ayant une hypersensibilité viscérale<sup>4</sup>.

Dans d'autres études, une hypersensibilité d'origine médullaire a été mise en évidence<sup>20</sup>. De nombreux arguments suggèrent qu'il existerait des anomalies dans l'intégration spinale de la douleur ou dans les mécanismes régulateurs situés à ce niveau. En effet, les afférences sensorielles d'origine viscérales et somatiques convergent toutes deux vers la corne postérieure de la moelle épinière, puis ces informations sont remontées au niveau supra-spinal. Cette organisation représente le substrat neurophysiologique du phénomène de projection des douleurs d'origine viscérale vers un territoire cutané. Un ensemble de données suggère que des modifications du territoire des douleurs projetées pourraient témoigner d'une hyperexcitabilité des neurones nociceptifs de la moelle.

Ces phénomènes de sensibilisation centrale font intervenir des récepteurs de type NMDA (N-méthyl D aspartate), contribuent à amplifier la douleur et jouent vraisemblablement un rôle capital dans les processus de chronicisation. Il a également été montré que ce sont aussi les systèmes descendants modulant la transmission spinale de la

douleur, viscérale et somatique, qui posent problème dans le SII. Une augmentation des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs, impliqués dans l'affinage de la localisation de la douleur dans l'organisme, via l'inhibition du réflexe RIII, a été retrouvé dans certaines études chez les patients atteints de SII auquel un ballonnet avait été gonflé progressivement dans le rectum<sup>20</sup>. Cette sensibilisation spinale, non seulement diminue le seuil d'excitation des neurones post-synaptiques des voies nociceptives ascendantes en amplifiant leur réponse, mais entraîne également une réponse axonique antidromique (de la périphérie vers le corps cellulaire) des neurones afférents primaires associée à la libération périphérique de substances algogènes sensibilisant à leur tour les nocicepteurs dans la zone de projection<sup>21</sup>.

On a parlé précédemment de l'influence du **stress** et de son principal médiateur, le CRH. La réaction de stress normale est physiologique, elle est dite d'adaptation. Cependant, lorsqu'il y a une rupture d'équilibre entre les capacités d'adaptation et les exigences du milieu, la réaction de stress devient pathologique, conduisant à l'apparition de troubles fonctionnels, métaboliques, voir lésionnels. Les effets du stress sur la fonction digestive ont été associés à des modifications de la sensibilité douloureuse mais aussi de la réponse inflammatoire locale et de la motricité digestive. Il est maintenant très clair que le stress est un effecteur majeur dans la physiopathologie de nombreux troubles digestifs, primaires ou associés, et notamment du SII. Les mécanismes de défense impliqués dans la réponse de l'organisme face aux situations de stress conduisent à l'activation de :

- l'axe corticotrope
- le système limbique
- l'axe sympathique (balance sympatho-vagale)
- le système immunitaire.

Ces différents systèmes participent de façon combinée à la mise en place d'une réponse adaptée visant à rétablir l'homéostasie du milieu intérieur. Les patients SII sont exposés à des événements de vie perçus stressants plus nombreux et plus sévères que la population générale. Ils ont également une plus grande capacité à appréhender une situation stressante en anticipant les réactions, et cela influe aussi sur leurs symptômes. Le suivi d'une cohorte de 300 malades a permis de vérifier la corrélation existant entre l'exacerbation des symptômes et la survenue d'un événement de vie dans les 3 mois précédents. Le stress chronique en lui-même exerce un effet pro-inflammatoire et les études récentes suggèrent que le SII pourrait être associé à un trouble inflammatoire s'accompagnant d'un excès de production de TNF-alpha et d'IL-6. Ces cytokines pro-inflammatoires seraient alors responsables des symptômes du SII notamment la douleur ainsi que l'anxiété qui l'accompagne. Les principaux neuromédiateurs du stress sont représentés par le CRF et ses apparentés, les urocortines (Ucn 1,2,3) qui ont une distribution dans le SNC mais également en périphérie, dans le tube digestif notamment. Le système CRFergique (central et périphérique), de par son rôle dans le stress, intervient dans la physiopathologie du SII comme cela a été montré dans des modèles expérimentaux mais également chez l'Homme.

### c) Micro-inflammation de la muqueuse intestinale

Les mécanismes de physiopathologie impliquant une perturbation de l'immunité intestinale ont été évoqués précédemment. En effet, ces anomalies auraient comme conséquences les différents troubles de la sensibilité et de la motricité cités plus hauts. Le système immunitaire intestinal comporte une grande variété de types cellulaires. On peut schématiquement séparer l'immunité intestinale en une composante innée constituée des cellules épithéliales et des cellules présentatrices de l'antigène, et une composante adaptative constituée des lymphocytes. Les sites impliqués dans la composante adaptative sont essentiellement les plaques de Peyer et les follicules lymphoïdes isolés. Les plaques de Peyer, les ganglions lymphatiques mésentériques et l'appendice sont des structures identifiables macroscopiquement. Apparentés aux plaques de Peyer, les follicules lymphoïdes isolés constituent des structures plus petites mais très nombreuses, réparties dans tout le tube digestif, avec une prédominance dans l'iléon. Le système immunitaire intestinal tient une place importante à la fois dans son rôle de protection et de défense de l'organisme, car le système digestif est la porte d'entrée de nombreux micro-organismes, mais aussi dans les phénomènes de tolérance vis-à-vis des nutriments de l'alimentation ou du microbiote intestinal, afin d'éviter les désordres inflammatoires ou auto-immuns pouvant nuire au bon fonctionnement de cet organe.

Les premières hypothèses d'une composante inflammatoire du SII sont apparues lorsque certaines études mettaient en évidence le lien entre SII et infection intestinale, virale, bactérienne ou parasitaire. En effet, chez certaines personnes ayant une prédisposition, suite à un épisode de gastro-entérite aiguë, il existe un développement d'un SII, notamment d'un D-SII<sup>22</sup>. Ce phénomène est retrouvé, selon les études, chez 3,7 à 36% des patients ayant une infection intestinale. Les micro-organismes impliqués sont ceux retrouvés habituellement dans les gastro-entérites : *Campylobacter jejuni*, *Shigella spp*, *Salmonella enteritidis*, *Norovirus*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*... Les symptômes notés par les patients atteints de **SII post-infectieux** (PI-SII) sont les mêmes que ceux décrits dans les critères de Rome. On retrouve les troubles du transit, notamment la diarrhée, les ballonnements et les douleurs viscérales. Les biopsies effectuées chez ces patients, même un an après l'infection, montrent une infiltration lymphocytaire mais aussi une augmentation du nombre de macrophages et une persistance d'une hyperplasie des cellules entéro-chromaffines, riches en sérotonine. Or, on sait qu'il existe un lien entre hypersensibilité viscérale et cellules entéro-chromaffines riches en sérotonine. Cependant, dans certaines études, cette hyperplasie n'est pas toujours retrouvée.

Une **augmentation du nombre de mastocytes** a été retrouvée dans d'autres études chez des patients SII, post-infectieux ou non<sup>15,22</sup>. Elle est comparable pour les différents sous-types de SII. Les biopsies profondes révèlent que l'augmentation de densité et surtout le degré de dégranulation des mastocytes est beaucoup plus élevé près des plexus et dans les terminaisons nerveuses et qu'il existe une étroite corrélation entre le nombre de mastocytes, leur degré de dégranulation et la sévérité des symptômes. La tryptase,

l'histamine ou le *nerve growth factor* (NGF), contenus dans les mastocytes et libérés lors de leur dégranulation, sont des médiateurs reconnus dans l'hypersensibilité viscérale. Il existerait également une influence psychologique dans l'entretien de la micro-inflammation intestinale chez les patients SII, médiée par l'activation des mastocytes. Dans les études animales, le stress a été impliqué pour augmenter le nombre de mastocytes et leur activation. Les études humaines appuient cette conclusion indirectement. Ainsi, dans le SII, les échelles de score impliquant la fatigue et la dépression sont corrélés de manière significative avec la typologie de cellules de la lamina propria et le nombre de mastocytes. D'autres études sur les humains ont rapporté une hyperplasie des mastocytes dans les échantillons de biopsie du jéjunum des patients SII en situation de stress<sup>22</sup>. La tryptase participe également à l'ouverture des jonctions serrées au niveau des entérocytes de la paroi intestinale. La dégranulation des mastocytes pouvant être provoquée par des situations de stress, comme vu plus haut, celle-ci libère alors des substances, comme la tryptase qui a une action sur les récepteurs PAR-2 ou des sérines-protéases afin d'augmenter la perméabilité intestinale<sup>23</sup>.

D'autres éléments ont été retrouvés de façon trop importante ou en qualité insuffisante chez les patients SII. On a pu observer une **augmentation du nombre de lymphocytes T** ou une augmentation du taux sanguin d'IL-1, d'IL-6 ou d'IL-8, qui sont **pro-inflammatoires**. Dans un groupe de sujets souffrant d'un SII après infection par *Campylobacter*, une forte densité de lymphocytes CD3, CD4 et CD8 a été décrite dans la lamina propria, ainsi qu'une forte infiltration lymphocytaire dans toute la paroi du côlon. Environ 40 % des patients n'ont pas d'infiltration notable alors que 60 % ont une augmentation de plus de 100 % du nombre de lymphocytes CD3 et 6,5 fois plus de lymphocytes CD25. L'augmentation du nombre des neutrophiles et des lymphocytes CD3 est plus élevée chez les D-SII que pour les autres formes (mixtes et constipés). Inversement, un nombre de mastocytes plus élevé a été rapporté chez les C-SII alors qu'aucune différence entre les groupes n'a été observée en ce qui concerne l'augmentation des lymphocytes CD25 et de cellules NK CD3. Sur des biopsies jéjunales profondes, les lymphocytes infiltrés sont essentiellement localisés à proximité ou dans les ganglions constituant les plexus myentériques. Cette localisation pouvant être à l'origine des troubles moteurs liés au SII.

Les micro-inflammations retrouvées dans la muqueuse intestinale vont donc participer à la survenue d'autres éléments de physiopathologie comme l'augmentation des **neuromédiateurs de la douleur** (substance P, sérotonine), l'apparition d'anomalies motrices, et de la perméabilité intestinale ainsi que l'implication du microbiote intestinal. L'augmentation de la **perméabilité paracellulaire** intestinale est un facteur favorisant la pénétration de toxines, d'antigènes et la translocation bactérienne pouvant être à l'origine de réponses inflammatoires locales associées à une présence accrue de cellules immunocompétentes et surtout de médiateurs de l'inflammation. Ceux-ci sont capables à leur tour de sensibiliser les terminaisons des neurones afférents primaires et en particulier les mécanorécepteurs pariétaux répondant aux stimuli mécaniques. Ceci pourrait être à l'origine de l'hypersensibilité à la distension identifiée chez les sujets SII. Chez des sujets SII,

des modifications de la perméabilité paracellulaire digestive ont été observées essentiellement dans le grêle pour les SII-PI avec constipation et dans le côlon pour les SII avec diarrhée. Les études expérimentales chez l'animal ont apporté la preuve que tout facteur, tel qu'un stress aigu ou un choc septique, augmentant la perméabilité paracellulaire colique, entraîne un abaissement du seuil de sensibilité rectale à la distension. Inversement, la restauration d'une perméabilité colique normale, prévient l'état d'hypersensibilité. Les protéases bactériennes activent certains récepteurs aux protéases (PAR-2) situés sur le pôle apical des entérocytes, augmentant la perméabilité des jonctions serrées épithéliales et induisant une hypersensibilité. Les inhibiteurs de ces protéases supprimeraient leurs effets sur la sensibilité. Une augmentation du taux de sérines protéases a été retrouvée chez les patients D-SII<sup>23</sup>. L'hypothèse selon laquelle cette augmentation de perméabilité paracellulaire colique est à l'origine des symptômes, et en particulier de la douleur viscérale, n'a pas encore reçu confirmation chez l'homme<sup>15</sup>.

La barrière épithéliale digestive assure une fonction de protection de l'organisme. Elle favorise la reconnaissance de l'origine et la nature des éléments nutritionnels ou indésirables transitant dans l'intestin en présence de la microflore commensale. Le tout étant régulé par le système immunitaire sous-muqueux. Cette barrière possède donc une perméabilité indispensable pour cet équilibre réalisé en particulier par le système de filtrage que constituent les espaces intercellulaires et plus précisément les jonctions serrées. Ces jonctions serrées sont constituées de protéines (occludine, claudines) ancrées au cytosquelette de cellules adjacentes par l'intermédiaire de protéines de liaison intracytoplasmiques. Les filaments d'actinomyosine du cytosquelette forment à ce niveau un anneau périjonctionnel pouvant se contracter sous l'influence de facteurs luminaux et endogènes. L'ouverture de ces jonctions serrées faisant suite à la contraction du cytosquelette favorise le passage de toxines, allergènes, fragments membranaires et bactéries de la lumière intestinale ou colique vers l'espace sous-muqueux. L'un des mécanismes les plus classiques de réponse immédiate de contraction des cellules est lié à la phosphorylation rapide des chaînes légères de myosine (MLC) par la *Myosin Light Chain Kinase* (MLCK).

De nombreuses substances exogènes et endogènes trouvées dans le contenu digestif sont susceptibles d'activer la MLCK et induire l'ouverture des jonctions serrées : les acides biliaires, le trypsine et autres protéases d'origine exogène et endogène, des composants bactériens (LPS), le stress, les antibiotiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou encore une altération de la flore commensale. Les sérine-protéases telles que la trypsine ou la tryptase sont susceptibles d'activer les récepteurs PAR-2 situés au pôle apical des cellules épithéliales, entraînant une augmentation de la perméabilité colique à l'origine d'une réaction inflammatoire pariétale<sup>23</sup>. La phosphorylation rapide des chaînes légères de la myosine est due à une activation rapide de la MLCK, l'activation des PAR-2 favorisant l'apparition d'un complexe calmoduline/MLCK. Toutefois, certaines sérine-protéases en particulier libérées par les mastocytes telle la tryptase peuvent activer les récepteurs PAR-2 au niveau basolatéral des cellules épithéliales.

Récemment, l'existence d'un taux élevé de sérine-protéases dans les selles de patients souffrant d'un syndrome de l'intestin irritable a amené à rechercher un impact possible sur la barrière épithéliale et ses conséquences sur le plan symptomatique en particulier dans la genèse de la douleur abdominale<sup>23</sup>. Il existe en effet chez les patients souffrant d'un SII à prédominance diarrhéique un taux très élevé de sérine-protéases sans élévation concomitante des protéases d'origine endogène trouvées dans le contenu colique. La participation de la flore à cette élévation des protéases endoluminales correspond soit à une sécrétion accrue par certaines bactéries, soit une diminution de la flore à activité antiprotéasique. En effet, certains lactobacilles sécrètent des facteurs antiprotéasiques (mis en évidence pour *L. farciminis*). Les conséquences de l'ouverture des jonctions serrées sont multiples. Cependant majoritairement, on note une hypersensibilité colique à la distension qui n'apparaît que quelques heures après activation des récepteurs PAR-2. Cela correspond au délai nécessaire à la sensibilisation des terminaisons nerveuses par les médiateurs pro-inflammatoires et les substances algogènes. La perfusion intracolique de surnageants de selles de sujets D-SII déclenche une hypersensibilité colique à la distension chez la souris avec altération de l'expression des protéines de liaison au cytosquelette et phosphorylation de la MLCK<sup>23</sup>.

#### d) Etiologies particulières

D'autres aspects physiopathologiques, plus ou moins corrélés à la définition et aux symptômes du SII, ont été décrits dans certaines études concernant le SII. De nombreux patients notifient à leur praticien des intolérances alimentaires nombreuses et variées : lactose, gluten, certains fruits, certaines protéines, etc... Ils rapportent qu'un régime d'exclusion améliore parfois les symptômes alors que la réintroduction des aliments incriminés les fait réapparaître. La démonstration d'une telle relation de cause à effet est beaucoup plus aléatoire lorsque les épreuves de réintroduction sont effectuées en aveugle. Même si la sensibilisation des mastocytes intestinaux et les troubles de la perméabilité intestinale sont des conditions pouvant favoriser une intolérance alimentaire, il n'existe pas de preuve scientifique formelle. Cependant, certains régimes d'exclusion ont prouvé leur efficacité thérapeutique comme nous le verrons plus tard.

Le D-SII peut être parfois confondu avec un syndrome assez rare, mais connu : la malabsorption primitive des acides biliaires. Ainsi, 20 à 30% des patients étiquetés D-SII sont en fait des syndromes de malabsorption primitive des acides biliaires. La physiopathologie de cette maladie a été explicitée récemment<sup>24</sup> : il s'agit d'un emballement de la synthèse hépatique d'acides biliaires, par perte du rétrocontrôle iléal (sécrétion de FGF19), qui diminue physiologiquement leur production hépatique. Le traitement de cette pathologie est simple et consiste en l'administration d'un chélateur d'acides biliaires comme la cholestyramine.

Les études concernant une origine génétique du syndrome de l'intestin irritable n'ont pas permis de mettre en avant une déficience de gènes ou une présence de marqueurs génétiques associés à la pathologie.

#### e) Rôle du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, archées, protozoaires, champignons) présent dans notre système digestif. La flore intestinale, essentiellement colique et anaérobie, comprend environ  $10^{14}$  micro-organismes en symbiose avec l'hôte, soit plus de dix fois le nombre de cellules de l'organisme. Son étude a longtemps reposé sur la culture des fèces mais aujourd'hui, grâce aux méthodes d'analyse moléculaires, le monde bactérien de notre intestin devient de plus en plus accessible aux scientifiques. Chaque individu héberge une diversité d'espèces qui lui est propre, stable dans le temps à l'âge adulte. Les flores d'individus différents n'ayant en commun que très peu d'espèces. Le rôle du microbiote intestinal a de nombreux rôles, complexes et variés, au sein de notre organisme, et certains mécanismes ne sont pas totalement élucidés. Dans cette partie je vais présenter d'abord la composition quantitative et qualitative de ce microbiote au sein de notre système digestif. Puis j'aborderai les différents rôles et qu'apportent ces micro-organismes à notre organisme. Enfin, je parlerai des différentes implications de la flore intestinale dans le SII.

##### • Composition quantitative et qualitative

La flore microbienne digestive se caractérise par sa complexité et sa diversité. Des variations dans le temps et l'espace caractérisent la composition du microbiote d'un individu. Ainsi, les flores digestives du nouveau-né, du nourrisson puis de l'adulte, sont différentes. De même, sa composition varie selon les segments du tube digestif avec un gradient dans le sens oral-anal. En revanche, une fois établie, celle-ci est relativement stable chez un même individu dans des conditions normales, bien qu'elle puisse être influencée par les facteurs environnementaux tels que l'alimentation et les traitements antibiotiques<sup>25</sup>. L'analyse bactériologique de la flore intestinale totale, comprenant plus de 99% de bactéries anaérobies strictes et des espèces variées, fait appel à des techniques de cultures assez complexes. En effet, plus de 50% des espèces observables ne sont pas cultivables. C'est grâce aux méthodes moléculaires basées sur l'analyse des ARN ribosomiaux (ARNr) des bactéries que la recherche sur l'analyse du microbiote intestinal a pu avancer.

Dans la flore digestive colique, on distingue une flore endogène résidente et une flore de transit. La **flore endogène** représente l'ensemble des micro-organismes présents de façon permanente dans l'écosystème du tube digestif. Ces souches, caractéristiques d'un individu, présentent un tropisme cellulaire et tissulaire spécifique et sont isolées en culture de façon régulière sur une longue période de temps. En revanche, la **flore dite de passage ou de transit**, correspond à des micro-organismes qu'on ne retrouve que sur un court laps de temps dans le tube digestif. Ces espèces peuvent provenir de l'alimentation ou de

l'utilisation de probiotiques notamment. On peut retrouver les mêmes espèces de bactéries comme *Escherichia coli* ou des bifidobactéries à la fois dans la flore résidente et dans la flore de transition. Elles n'auront pas les mêmes caractéristiques : une des souches va s'implanter, pas l'autre. La capacité d'une espèce bactérienne à coloniser et persister dans le milieu colique est la conséquence d'interactions complexes bactérie-hôte et bactérie-bactérie. Les capacités d'adhérence au mucus intestinal et aux cellules entérocytaires, de même que les capacités à dégrader les substrats, peuvent influencer la capacité colonisatrice et la persistance d'une souche dans cet écosystème. Des travaux récents ont mis en évidence que les bactéries colonisatrices sont capables de dialoguer avec l'hôte et d'adresser des signaux permettant de moduler l'expression des gènes de l'hôte afin de créer un environnement favorable à leur implantation<sup>26</sup>. Ainsi, le dialogue bactérie-hôte et les interactions bactérie-bactérie sont à l'origine de vagues successives de colonisation, avec création de niches écologiques spécifiques et apport de nutriments appropriés aux différentes espèces bactériennes colonisant le tube digestif.

En fonction des zones de l'intestin, une flore différente est retrouvée, correspondant à des habitats différents ou des niches écologiques spécifiques. La flore microbienne se densifie de l'intestin grêle, à motricité importante, au côlon, à motricité réduite. Au niveau de l'intestin grêle, le pH intraluminal oscille entre 7 et 8 et l'oxygène se raréfie. La flore augmente progressivement du duodénum jusqu'à l'iléon. Celle du duodénum n'excède pas  $10^4$  à  $10^6$  UFC/g de contenu intestinal et est composée d'espèces aérobie-anaérobies facultatives (*Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae*) appartenant à la flore de passage. Celle iléale atteint  $10^5$  à  $10^7$  UFC/g, avec des bactéries anaérobies strictes prédominantes appartenant au genre *Bacteroides* associées à une flore anaérobie facultative. Elle n'a pas de fonction majeure en dehors des situations pathologiques. C'est au niveau colique que l'on retrouvera le plus de bactéries. Les taux atteignent  $10^9$  à  $10^{11}$  UFC/g de contenu. Le côlon, où la compétition pour l'espace et les nutriments contribue à maintenir l'intégralité de la microflore, est la seule zone colonisée de façon permanente par une flore résidente<sup>25</sup>. Le microbiote est essentiellement anaérobie et possède de nombreux rôles dans notre système digestif, que nous détaillerons par la suite.

Enfin, la flore contenue dans les fèces, ou **flore fécale** a été la plus étudiée, car plus simple à mettre en culture. Elle contient  $10^9$  à  $10^{11}$  UFC/g de fèces. 40% du poids des selles correspond à des micro-organismes. Au niveau fécal, la flore dominante présente des taux de  $10^9$  à  $10^{11}$  UFC/g et est composée de bactéries anaérobies strictes, parmi lesquelles des bacilles à Gram négatif du genre *Bacteroides*, le plus représenté, des bacilles à Gram positif des genres *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, ainsi que des cocci à Gram positif comme *Peptostreptococcus* ou *Ruminococcus*. La flore sous-dominante, présente à des taux de  $10^6$  à  $10^8$  UFC/g, se compose de bactéries aéro-anaérobies facultatives. Ces bactéries appartiennent à différentes espèces de la famille de *Enterobacteriaceae* (surtout *Escherichia coli*) et aux genres *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, etc. La flore de passage est variable et ne s'implante pas au sein du tube digestif, sauf lors de circonstances pathologiques. Cette flore se trouve à des taux inférieurs à  $10^6$  UFC/g. Très polymorphe, elle

est représentée par des entérobactéries du genre *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* ou *Enterobacter* mais aussi par des *Pseudomonas*, des staphylocoques et des levures du genre *Candida*.

Comme dans tout écosystème bactérien, plus de 90 % des espèces du microbiote intestinal ne sont pas cultivables. En effet, vivant dans la plupart des cas en absence d'oxygène, leur environnement possède des propriétés physicochimiques qui sont souvent difficiles à caractériser et à reproduire. Des approches culture-indépendantes basées sur le clonage et le séquençage du gène codant l'ARN ribosomal 16S, par exemple, ont été développées afin d'appréhender la grande diversité du microbiote intestinal. Deux types d'échantillons peuvent être analysés afin d'accéder aux espèces bactériennes composant l'écosystème intestinal : les populations bactériennes liées à la muqueuse et celles contenues dans la lumière intestinale. Elles présentent des fonctions et une composition bien différentes. Le microbiote issu d'échantillons fécaux est le plus souvent étudié en raison de la facilité de collecte. Même si les différences dans la composition et le rôle du microbiote fécal versus le microbiote muqueux sont importantes et reconnues, elles demeurent à ce jour mal évaluées<sup>27</sup>.

Grâce aux techniques de cultures anaérobies classiques, l'étude de la flore fécale a permis d'explorer de manière simple une partie du microbiote intestinal. Cependant, elle n'est pas forcément représentative de la flore intestinale, liée à la muqueuse. Ainsi, des biopsies effectuées sur des patients volontaires et étudiées grâce aux techniques d'analyses moléculaires se basant sur le clonage et le séquençage de l'ARNr 16S, ont permis l'étude du microbiote intestinal humain de manière plus approfondie. Trois lignées phylogénétiques bactériennes rassemblent la plus grande part des bactéries fécales dominantes :

- Le phylum des **Firmicutes** (bactéries à Gram positif) est toujours fortement représenté. Il comprend tout d'abord le groupe dit *Eubacterium rectale* – *Clostridium coccoïdes*, souvent le plus important (14 à 31 % des bactéries totales en moyenne suivant les études). Ce groupe est composé d'espèces bactériennes appartenant aux genres *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Butyrovibrio*. Le phylum des *Firmicutes* comprend également le groupe *Clostridium leptum*, avec notamment les espèces *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus albus* et *Ruminococcus flavefaciens*, groupe qui est aussi très souvent dominant (16 à 22 % en moyenne).
- Les **Bacteroidetes** sont représentés par les genres apparentés à *Bacteroides* (*Bacteroides*, *Prevotella* et *Porphyromonas*). Ils sont toujours présents et partagent la dominance avec les groupes précédents (9 à 42 % des bactéries totales suivant les études).
- Le phylum **Actinobacteria** est moins systématiquement détecté en dominance mais il représente en moyenne quelques pourcents des bactéries totales. On y trouve les bifidobactéries (0,7 à 10 %) et les bactéries du groupe *Collinsella* – *Atopobium* (0,3 à 3,7 % en moyenne). Les entérobactéries sont plus rarement observées dans le microbiote fécal dominant (en moyenne 0,4 à 1 %), de même que les lactobacilles et streptocoques (2 %).

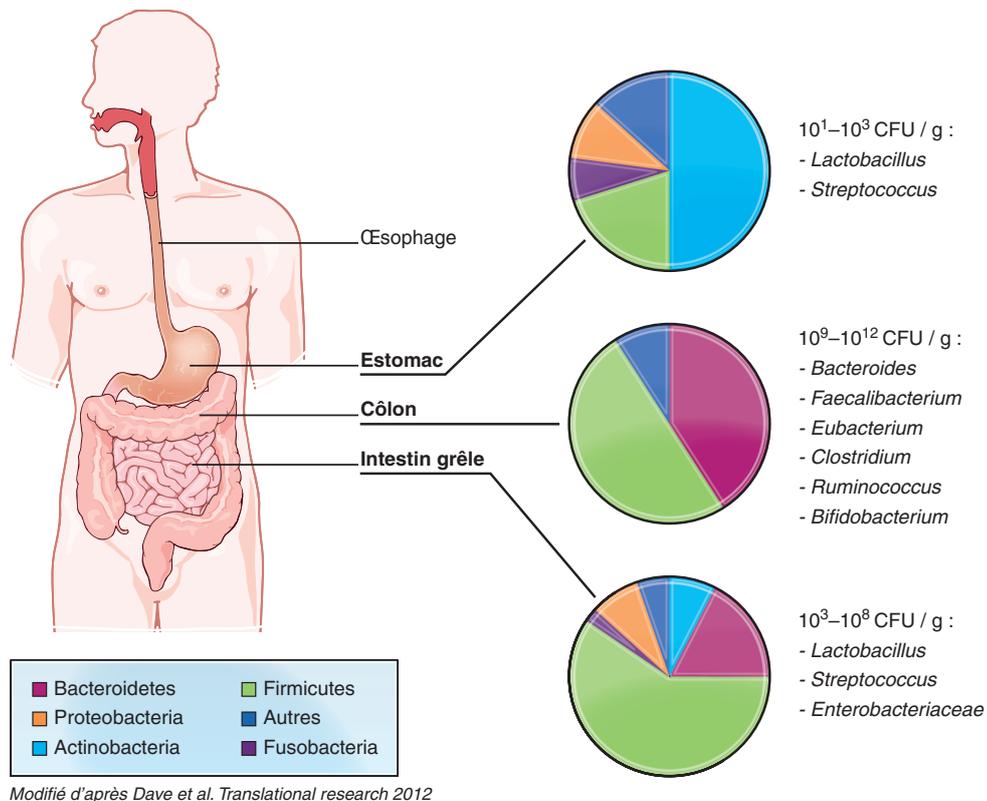


Figure 7<sup>28</sup> : Composition et densité du microbiote intestinal

En raison d'une diminution des coûts du séquençage haut-débit de l'ADN et de l'amélioration des outils d'analyse bio-informatique, il est aujourd'hui possible de comparer la composition des communautés bactériennes du tractus digestif d'un grand nombre de personnes (enfant/adulte/personne âgée, patients atteints d'obésité, patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, etc.). L'analyse de l'ensemble des génomes bactériens présent dans un écosystème donne est appelée **analyse metagenomique**. De grands programmes d'analyse du metagenome intestinal humain ont été entrepris ces dernières années, exemple avec le programme MetaHIT. Dans ce programme, l'analyse de 396 échantillons de selles a permis d'obtenir un catalogue de 3,9 millions de gènes répartis dans 7381 groupes de co-abondance de gènes. Environ 10 % de ces groupes correspondent à des bactéries (plus des 3/4 de ces bactéries n'ayant jamais été référéncées dans les bases de données). Les 90 % restants correspondent à des groupes de virus bactériens (bactériophages), de plasmides (fragments d'ADN bactériens circulaires) ou encore des gènes protégeant les bactéries d'attaques virales (connus sous le nom de séquences CRISPR).

La composition du microbiote intestinal peut être donc riche et variée. Elle peut également évoluer de manière quantitative et qualitative. Elle va d'ailleurs évoluer durant toute la période post-accouchement jusqu'à l'enfance. De nombreux facteurs vont influencer la mise en place de la flore intestinale chez un individu donne. Durant la vie foétale et immédiatement après la sortie du ventre maternel, le tractus digestif du nouveau-né est stérile. La colonisation commence après la rupture des membranes foetales. Le

nouveau-né se trouve brutalement plongé dans un univers bactérien riche et varié et va se coloniser rapidement avec une flore simple, à partir des flores maternelles vaginales, intestinales et cutanées et des flores de l'environnement. Bien que l'enfant soit exposé à de nombreuses espèces bactériennes, toutes ne colonisent pas son tube digestif. En effet, des **interactions bactérie-hôte et bactérie-bactérie** interviennent dans l'établissement de la flore. Dans des conditions normales, les premières bactéries à s'implanter sont les bactéries aérobies-anaérobies facultatives (staphylocoques, entérocoques, entérobactéries). A ce stade, le potentiel d'oxydo-réduction colique est élevé et ne permet pas le développement de bactéries anaérobies strictes. Ces bactéries aérobies-anaérobies facultatives, dont le taux atteint rapidement  $10^{10}$  à  $10^{11}$  UFC/g de contenu colique, consomment de l'oxygène, entraînant ainsi une diminution du potentiel redox. Cela permet l'implantation, dès la première semaine de vie, des genres anaérobies stricts tels que les *Bifidobacterium*, *Bacteroides* et *Clostridium*. Inversement, l'oxygène diminuant, le niveau d'implantation des genres aérobies régresse<sup>29</sup>.

Si le nouveau-né se colonise rapidement, toutes les bactéries qu'il rencontre ne s'implantent pas. La transmission des bactéries des flores vaginale et fécale de la mère a été clairement montrée et la flore fécale apparaît être le déterminant essentiel, les nouveau-nés étant colonisés plutôt par les entérobactéries et bifidobactéries d'origine fécale que par les lactobacilles d'origine vaginale. En parallèle, la transmission manuportée par le personnel hospitalier n'est pas négligeable. Les conditions d'hygiène ayant une influence sur la colonisation digestive du nouveau-né. L'impact sur la santé de l'enfant des différences d'implantation de sa flore est encore assez peu connu. Certains genres bactériens, dont le genre *Bifidobacterium* dominant chez l'enfant né à terme et allaité, sont considérés comme bénéfiques. Par ailleurs, la flore digestive est reconnue depuis longtemps comme participant aux effets de barrière responsables de la résistance à la colonisation par des bactéries à potentialité pathogène ainsi qu'à la maturation du système immunitaire intestinal.<sup>25</sup>

De nombreux éléments sont connus pour modifier cette cinétique d'implantation. Cependant les facteurs bactériens permettant l'implantation d'une souche donnée restent peu connus. Pour le reste, il existe d'autres facteurs où certaines études ont montré une influence :

- L'influence du mode d'accouchement : les premières bactéries que rencontrent les enfants nés par césarienne sont majoritairement celles de leur environnement (air et personnel soignant). Ainsi, les premières bactéries implantées seront toujours les espèces anaérobies facultatives (entérobactéries, entérocoques, staphylocoques). En revanche, la flore anaérobie stricte s'implantera beaucoup plus tardivement. Ce retard portant principalement sur les genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides*. Cependant, les bactéries anaérobies capables de sporuler et donc présentes dans l'environnement comme les *Clostridium* pourront s'implanter rapidement. Ce retard d'implantation peut persister plusieurs mois<sup>25,30</sup>.
- L'influence du terme de naissance : les enfants nés prématurément ont eux aussi une implantation de la flore digestive perturbée. En effet, souvent nés par césarienne, ils

vivent assez rapidement après l'accouchement dans un environnement aseptisé, en couveuse, séparés de leur mère. Il arrive même que certains soient soumis à une antibiothérapie à large spectre. Les bactéries comme *Bifidobacterium* et *Bacteroides* auront alors un retard à l'implantation beaucoup plus important que pour les nouveau-nés mis au monde par voie basse.

- L'influence de l'alimentation : le mode d'alimentation du nouveau-né est le facteur le plus étudié. La microflore du nouveau-né allaité est moins diversifiée que celle du nouveau-né nourri au lait artificiel, l'allaitement favorisant l'implantation en flore dominante du genre *Bifidobacterium*. Parallèlement, l'implantation des entérobactéries, et surtout celle des *Clostridium* et des *Bacteroides* est retardée et/ou s'effectue à un niveau moins élevé. Dès qu'une alimentation mixte est introduite, la flore prend rapidement un profil de flore de nouveau-nés nourris au lait artificiel. Cette différence de colonisation s'expliquerait par l'absence de pouvoir tampon du lait maternel, entraînant un pH colique faible (5 à 6) favorable à l'implantation des bifidobactéries et lactobacilles et défavorable aux autres genres bactériens. Certaines études montrent une implantation à haut niveau par les bifidobactéries chez les enfants nourris avec un lait adapté, mais les espèces dominantes les colonisant semblent être différentes. De nos jours, les différences entre les deux populations semblent s'atténuer, d'une part, par l'amélioration des formules de laits adaptés pouvant contenir des facteurs bifidogènes comme les oligosaccharides et, d'autre part, en raison des modifications des autres conditions d'implantation de flore observées. Au moment du sevrage, les différences de flore s'atténuent entre les deux groupes qui hébergent une flore proche de la flore adulte vers l'âge de deux ans.
- L'influence de l'antibiothérapie : cet aspect n'a été que très peu étudié. Goldman et al.<sup>31</sup> n'ont pas observé de modification de l'implantation de la flore chez le nouveau-né même avec une antibiothérapie de plus de trois jours, mais seule la flore aérobie a été étudiée. Dans l'étude de Bennet<sup>32</sup>, 60 à 80% des enfants ayant reçu une antibiothérapie ont été colonisés par une flore anaérobie à un niveau n'excédant pas  $10^6$  bactéries/g de fèces, alors que 100% des enfants non traités ont été colonisés à un niveau de  $10^7$ /g. La plupart des études n'analysant pas la totalité de la flore, entre autre la flore anaérobie, le rôle exact de l'antibiothérapie est difficile à évaluer.
- L'influence de l'environnement et des conditions d'hygiène : l'environnement peut influencer la colonisation intestinale. Ainsi, la flore intestinale des enfants nés dans les pays en développement diffère de celle des enfants nés dans des pays développés. D'autres études ont relevé des différences entre la flore intestinale des enfants nés en milieu rural et celle des enfants nés en milieu urbain. Ou bien encore d'un enfant né à domicile ou à l'hôpital. Depuis une dizaine d'années, les études montrent une évolution de l'implantation de la flore avec un retard d'implantation des bactéries de la flore normale. La colonisation bactérienne par les bactéries d'origine entérique (entérobactéries, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*) à une semaine de vie n'est plus une constante. Dans une étude comparant des nouveau-nés suédois et estoniens, nés à terme, par voie basse et allaités, seulement 50 % des nouveau-nés

suédois étaient colonisés à un mois de vie par le genre *Bifidobacterium*. Ce retard serait expliqué par des conditions d'hygiène plus strictes entourant les accouchements en Suède, réduisant l'exposition de l'enfant à la flore microbienne de sa mère et favorisant l'acquisition de souches provenant de l'environnement. L'explication la plus probable peut être trouvée dans l'utilisation large de l'antisepsie de la sphère vaginale, ainsi que l'usage plus large de l'antibioprophylaxie. Par exemple, une étude a montré que cette antibioprophylaxie modifiait l'implantation de la flore du nouveau-né en diminuant la colonisation par les genres sensibles à l'antibiotique : *Bifidobacterium* et *Clostridium*. Cette modification de flore pourrait altérer l'effet barrière favorisant la colonisation par des germes résistants et, ainsi, être responsable de l'augmentation observée des infections néonatales à germes résistants à l'antibiotique administré en *per partum*. Par ailleurs, les conséquences à long terme de ces modifications ne sont pas connues ; elles pourraient être un facteur clé dans l'augmentation des allergies dans nos pays occidentaux, par une mauvaise orientation du système immunitaire intestinal.

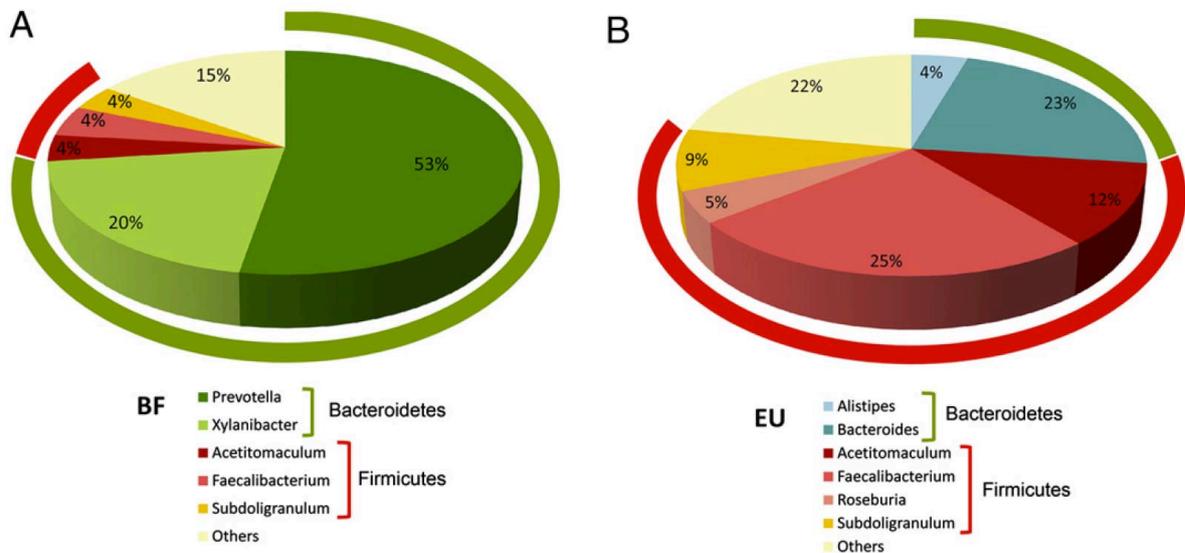


Figure 8<sup>33</sup> : Comparaison de la composition du microbiote fécal chez deux populations d'enfants provenant d'un village du Burkina Faso (A) et de la banlieue de Florence en Italie (B)

Cette illustration confirme que la composition du microbiote est influencée par nos modes de vies et nos habitudes alimentaires. En effet, dans l'étude de De Filippo et al.<sup>33</sup>, on observe une plus grande proportion de bactéries du groupe *Bacteroidetes* chez les enfants burkinabè que chez les enfants italiens. L'environnement microbien et les conditions d'hygiène en Afrique et en Europe ne sont pas du tout les mêmes, et d'autant plus que l'alimentation de base africaine est beaucoup plus riche en fibre que l'alimentation européenne. On observe bien que de nombreux facteurs influencent la mise en place de la microflore digestive au cours du développement du nouveau-né. Cependant cette composition quantitative et qualitative du microbiote intestinal peut également évoluer au

cours du temps chez l'adulte, de manière beaucoup plus minime. Cela peut avoir des conséquences en terme de qualité de vie ou de pathologie.

- Rôles du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal va avoir de nombreuses fonctions au sein de notre organisme. Une relation commensale voire symbiotique se crée entre les bactéries et notre organisme. Elles ont besoin de substrats carbonés apportés par notre alimentation pour vivre. En retour, elles nous apportent des fonctions et des capacités que notre intestin ne possède pas. Tout d'abord, nous verrons les aspects métaboliques liés à la flore, puis nous verrons les aspects liés à la muqueuse intestinale et l'influence du microbiote sur celle-ci, et enfin nous verrons le lien entre immunité intestinale et flore colique.

Les bactéries sont des espèces procaryotes contenant tout un bagage enzymatique et cellulaire permettant la transformation de certains substrats en d'autres produits. Ces substrats sont apportés en grande partie par l'alimentation. Ils sont issus des glucides non digérés dans la partie supérieure du tube digestif, ainsi que des lipides et des protéines ingérés, presque totalement absorbés dans l'intestin grêle. Ces glucides sont principalement représentés par l'**amidon résistant**, les **polyosides végétaux** (paroi cellulaire et réserve) et certains oligosides et oses. L'amidon résistant à l'action des amylases pancréatiques ainsi que les polyosides constituant la paroi des végétaux sont quantitativement les plus importants. Environ 10% de l'amidon consommé échappe à la digestion de l'intestin grêle et constitue le substrat exogène majeur parvenant au colon (8 à 40 g par jour). Les polyosides de la paroi des végétaux comme l'inuline, les gommes ou les mucilages, sont également fermentescibles. Certains de ces polymères étant également utilisés comme émulsifiants ou agent de texture par l'industrie agroalimentaire, l'apport exogène total de ces polyosides végétaux est estimé à 8-20 g par jour. Enfin, certains oses, oligosides et sucre-alcools non digestibles parviennent aussi au côlon, tels que le raffinose et le stachyose contenus dans les haricots ou les fructo-oligosaccharides présents dans l'artichaut, l'oignon ainsi que certains édulcorants. Il existe également des substrats endogènes fournis par l'organisme et directement utilisés par les bactéries. Ils peuvent provenir de l'intestin grêle (enzymes pancréatiques, stérois biliaires, cellules épithéliales desquamées, mucines...) et de la paroi intestinale elle-même (muco-polysaccharides, mucines...). Les cellules épithéliales desquamées sont un substrat endogène important, le renouvellement de l'épithélium de l'intestin grêle et du côlon étant très rapide. Les sécrétions pancréatiques, contenant une grande variété d'enzymes hydrolytiques, représentent une des sources importantes d'azote organique pour la flore bactérienne. Enfin, divers stérois (cholestérol, acides biliaires) et la bilirubine provenant des sécrétions biliaires parviennent également au colôn<sup>25</sup>.

Physiologiquement, la digestion des glucides dans l'organisme se fait tout au long du tube digestif, de la bouche jusqu'au côlon. Les sucres alimentaires sont ingérés principalement sous forme d'amidon (polymères de molécules de glucose liées par les liaisons alpha 1-4 et alpha 1-6), de sucres simples disaccharidiques (saccharose [glucose-

fructose], lactose [galactose-glucose]) et monosaccharidiques (fructose et sorbitol des fruits) et de polysides (surtout cellulose) contenus dans les fibres végétales. La digestion des amidons est amorcée par la salive et se déroule essentiellement dans l'intestin grêle, conduisant à l'absorption du glucose par transport actif au niveau des entérocytes. Les polysides végétaux traversent intacts l'intestin grêle. Les polysides végétaux non digestibles traversent intacts le côlon et sont expulsés dans les selles. Les polysides végétaux digestibles, les amidons et le lactose ayant résisté à la digestion dans l'intestin grêle, ainsi que certains polysides endogènes (provenant de cellules desquamées), sont partiellement ou totalement fermentés par la flore microbienne<sup>28</sup>.

La dégradation anaérobie des polysides dans le côlon est un processus complexe qui implique la contribution de plusieurs groupes bactériens possédant des activités variées et complémentaires. Ces micro-organismes interagissent entre eux pour former une chaîne trophique, assurant la transformation des macromolécules glucidiques en **acides gras à chaîne courte** (principalement acétate, propionate et butyrate) et en **gaz** (hydrogène, dioxyde de carbone et méthane chez certains individus).

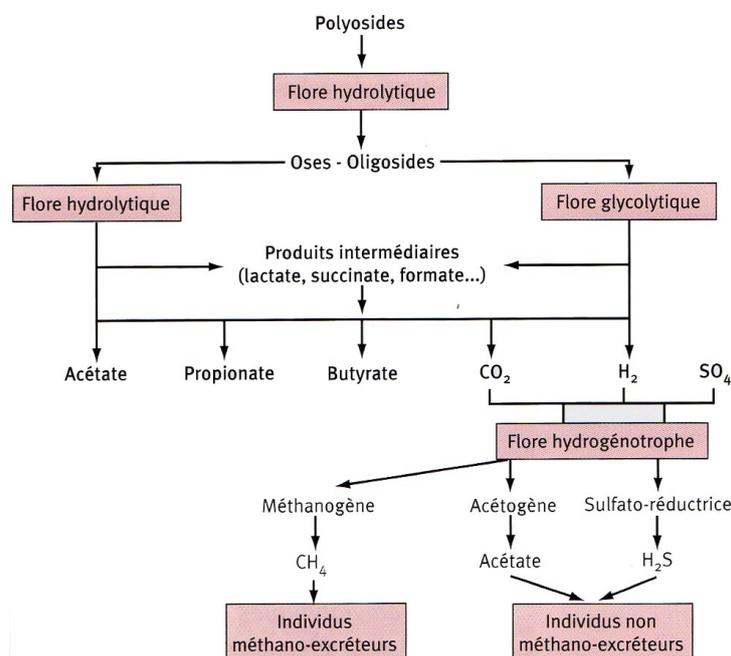


Figure 9<sup>25</sup> : Schéma global de la chaîne trophique de dégradation et de fermentation des glucides par la microflore colique.

La première étape de la chaîne est représentée par l'hydrolyse des polysides par les bactéries hydrolytiques, aboutissant à la libération de fragments osidiques plus petits. Les produits de la fermentation des oses par les bactéries hydrolytiques et glycolytiques incluent certains intermédiaires comme le formate, l'éthanol, le succinate et le lactate, qui ne s'accumulent pas dans l'écosystème mais sont métabolisés par d'autres espèces bactériennes en produits finaux. L'hydrogène formé lors de ces processus fermentaires est en majeure partie réutilisé in situ par les bactéries hydrogénéotrophes. La microflore hydrogénéotrophe joue ainsi un rôle fondamental au sein de l'écosystème car elle maintient

la pression partielle en hydrogène à un niveau faible, ce qui assure l'efficacité de la dégradation de la matière organique dans le côlon (oxydation plus complète des substrats et augmentation du gain total d'ATP pour la microflore). La production de méthane (CH<sub>4</sub>) lors du métabolisme de l'hydrogène (H<sub>2</sub>) par les archées méthanogènes dans le côlon, sépare l'humanité en deux groupes, selon que les individus qui les composent excrètent ou non ce gaz (sujets méthano-sécréteurs et non méthano-sécréteurs). On verra plus tard que cette distinction peut avoir une importance dans certains TFI comme le SII.

Les principales espèces bactériennes, pour lesquelles une activité hydrolytique à l'égard des polymères glucidiques a été démontrée, appartiennent au genre *Bacteroides*, *Bifidobacterium* et *Ruminococcus* ainsi qu'à quelques espèces des genres *Clostridium* et *Eubacterium*. Ces bactéries sont capables de synthétiser différents types de polysaccharidases et/ou de glucosidases, enzymes non produites par l'organisme humain, qui leur permettent d'hydrolyser les polysides et d'utiliser les fragments osidiques libérés comme source de carbone et d'énergie. De plus, la plupart des espèces majeures du côlon humain sont capables d'utiliser l'amidon comme source d'énergie. Toutefois, *Bacteroides* est considéré comme le **genre amylolytique dominant**. Tous les autres types de polysides, comme la cellulose, l'hémicellulose, la pectine, les gommés, l'inuline, ou d'autres polysaccharides sont eux aussi dégradés par les mêmes types de bactéries grâce à leur système enzymatique. La dégradation d'une structure aussi complexe que les polysaccharides comme la cellulose des végétaux nécessite vraisemblablement la contribution de plusieurs espèces bactériennes aux activités complémentaires. D'autres substrats sont dégradés par les bactéries comme les mucines et les mucopolysaccharides. La grande variété des polysides dégradés dans le côlon génère un nombre important d'oses de natures différentes, contribuant ainsi au maintien de la diversité microbienne au sein de l'écosystème intestinal.

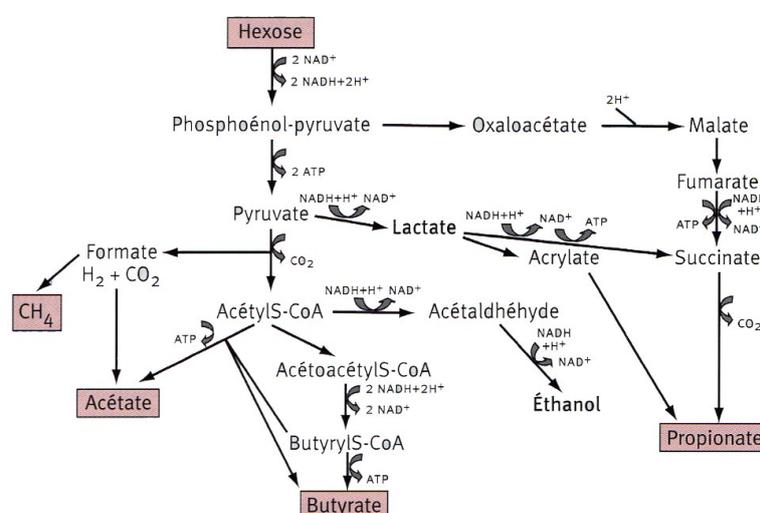


Figure 10<sup>25</sup> : Principales voies métaboliques de fermentation des glucides par la microflore colique.

La plupart des substrats osidiques formés par les différents processus enzymatiques cités plus hauts vont être catabolisés par la microflore selon un nombre relativement restreint de voies métaboliques, communes à celles utilisées par les cellules humaines. La majorité des espèces, à l'exception des bifidobactéries, utilise la glycolyse pour convertir les oses en pyruvate. La voie des pentoses-phosphates est également empruntée par certaines bactéries coliques et contribue également à la synthèse de pyruvate. Le pyruvate, métabolite central des processus fermentaires, est ensuite transformé selon différentes voies en produits terminaux de fermentation. Ces métabolites seront principalement l'acétate, le propionate et le butyrate. Toutefois, un certain nombre d'espèces produisent également des métabolites intermédiaires comme le succinate, le lactate, l'acrylate, l'éthanol, le formate ainsi que l' $H_2$  et le  $CO_2$ , afin d'assurer la réoxydation de leur cofacteurs réduits, comme le  $NADH, H^+$  produit lors de la glycolyse. La synthèse de ces produits intermédiaires contribue également au maintien de la diversité colique et participe la production d'énergie via la synthèse d'ATP pour la microflore mais l'organisme humain également.

Les produits issus de la fermentation coliques sous forme de gaz sont principalement représentés par l'hydrogène ( $H_2$ ), le dioxyde de carbone ( $CO_2$ ) et le sulfate ( $SO_4$ ). C'est majoritairement l'**hydrogène** qui sera produit avec environ 300 mL/g de substrat fermenté. Mais la flore impliquée dans la production d'hydrogène reste mal appréhendée. In vitro, on retrouve les genres *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Eubacterium*. L' $H_2$  produit est en partie excrétée par voie pulmonaire (15%) et anale via les flatulences (10%), mais la plus grande part est réutilisée par les micro-organismes hydrogénéotrophes. Trois mécanismes hydrogénéotrophes ont été décrits dans le côlon humain :

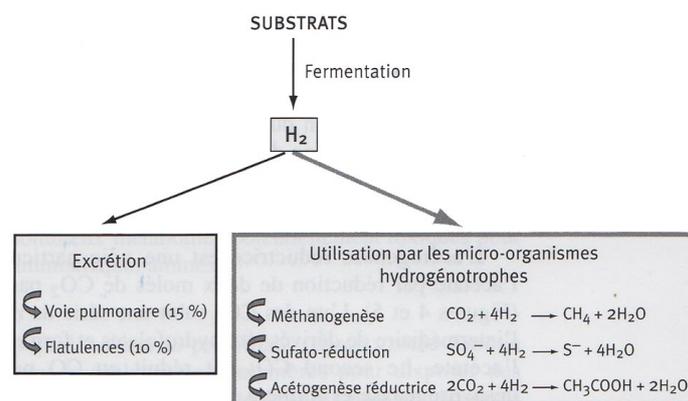


Figure 11<sup>25</sup> : Devenir de l'hydrogène dans le côlon.

- la **Méthanogénèse** : elle conduit à la formation du **méthane** ( $CH_4$ ) à partir de l' $H_2$  et du  $CO_2$ . Seules deux espèces d'archaea méthanogènes ont été décrites dans le côlon humain. Il s'agit de *Methanobrevibacter smithii* et de *Methanosphaera stadmniae*. Le niveau de la population méthanogène varie ainsi de l'indétectable à  $10^7/g$  chez les sujets non méthano-excréteurs et est supérieure à  $10^7/g$  chez les méthano-

excréteurs. La proportion d'individus méthano-excréteurs dans la population occidentale varie de 30 à 50%<sup>34</sup>.

- la **Sulfato-réduction** : elle correspond à la réduction du sulfate en **sulfure d'hydrogène** (H<sub>2</sub>S), tout en générant de l'**ATP**. Les espèces sulfato-réductrices du côlon humain appartiennent à différents genres bactériens, le genre prédominant étant *Desulfovibrio*. L'activité hydrogénotrophe de la flore sulfato-réductrice est dépendante de la quantité de sulfate disponible dans l'écosystème provenant, soit de substrats alimentaires sulfatés, soit de sécrétions endogènes. La disponibilité en sulfate étant vraisemblablement différente en fonction du régime alimentaire et des sécrétions de mucus, la flore sulfato-réductrice doit donc être capable de s'adapter à des variations importantes de concentration en sulfate dans l'écosystème.
- **L'Acétogénèse réductrice** : il s'agit d'une voie particulière de biosynthèse d'**acétate** par réduction de deux CO<sub>2</sub> par quatre H<sub>2</sub>. Ce métabolisme aboutit à la synthèse d'**ATP**. Cette production d'acétate de manière autotrophe permet à ces bactéries de se développer sans la présence de substrats glucidiques dans l'environnement proche. Cela leur permet de s'adapter aux variations de conditions nutritionnelles dans l'écosystème. Les espèces acétogènes hydrogénotrophes isolées appartiennent à des genres variés comme *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Streptococcus*. L'aptitude de certaines espèces à co-métaboliser un substrat organique et l'H<sub>2</sub> leur confère aussi un avantage écologique par rapport aux autres micro-organismes hydrogénotrophes. En effet, cela leur permet d'obtenir une quantité plus importante d'énergie par unité de temps et par quantité de substrat fermenté.

Les bactéries du côlon produisent et consomment donc de larges quantités de gaz. La flore intestinale joue ainsi un rôle majeur dans l'**homéostasie des gaz intestinaux**, mais de nombreux aspects de la relation flore-gaz intestinaux demeurent inconnus. Cette homéostasie est un processus finement régulé. En effet, de nombreuses études menées sur des populations variées, mettant en jeu différentes techniques, ont démontré que, malgré la très grande contenance du tractus gastro-intestinal, le volume total des gaz intraluminaux s'élève seulement entre 100 et 200 mL. L'entrée des gaz s'effectue lors de la déglutition, de réactions chimiques, de la diffusion à partir du sang et de la fermentation bactérienne. La sortie des gaz résulte de l'absorption et de l'excrétion respiratoire, de la consommation bactérienne et de l'évacuation anale. La déglutition introduit une petite quantité d'air dans l'estomac, qui est plus importante en cas d'absorption de boissons gazeuses. L'air en excès est éliminé de l'estomac par éructation, absorption ou vidange dans l'intestin. Les gaz intraluminaux tendent à s'équilibrer avec les gaz du sang veineux selon trois facteurs : la pression partielle de chaque gaz des deux côtés de la barrière intestinale, sa capacité de diffusion et le temps d'exposition du gaz à la surface de diffusion, qui dépend de la vitesse de son transit. Ainsi, des gaz fortement diffusibles présents en grandes quantités dans le tube digestif, tel que le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), sont facilement absorbés.

A la différence des processus de métabolisation des glucides ou des protides, le rôle de la microflore sur le métabolisme des gaz varie de façon très importante d'un individu à l'autre. Deux types de flores sont importants : les micro-organismes qui produisent des gaz et ceux qui en consomment. Une partie de la flore colique consomme les gaz intestinaux, ce qui peut expliquer une grande partie de la disparition des gaz intraluminaux. Une fraction des gaz produits par les bactéries coliques diffuse dans le sang et est excrétée dans la respiration. L'homéostasie des gaz est finalement régulée par le transit et l'évacuation anale des gaz en excès. Or, pour des individus issus d'une même population ayant les mêmes habitudes alimentaires, on observe une différence dans la métabolisation des gaz, montrant des différences intra-individuelles de la microflore colique entre chaque individu. La quantité de gaz intraluminal va également varier selon les différents aliments ingérés au cours d'un repas.

Tableau 1<sup>25</sup> : Exemples d'**aliments flatogéniques**, ayant tendance à augmenter les flatulences

Aliments fortement flatogéniques	Aliments modérément flatogéniques	Aliments peu flatogéniques
Haricots secs Choux de Bruxelles Oignons Céleri Carottes Raisins secs Bananes Jus de Pruneau Abricots Germe de blé Beignets	Pommes de Terre Aubergines Agrumes Pommes Pâtes Pain	Viandes : volaille, poisson Œufs Riz Pop-corn Laitue Tomates Avocat Brocoli Chou-fleur Asperge Cerises Raisin Noisettes Chocolat

Les aliments glucidiques conduisant à la production de gaz dans le côlon peuvent être classés de la façon suivante :

- Certaines fibres alimentaires, telles que les xylanes et la pectine, sont fermentescibles et produisent des gaz, tandis que les fibres non fermentables, telles que la cellulose et le son de maïs, n'en produisent pas.
- Une proportion significative (10 à 30%) de l'amidon ingéré échappe à l'absorption dans l'intestin grêle et contribue à la production de gaz dans le côlon. Par exemple, l'amidon des macaronis et du pain blanc est incomplètement absorbé, tandis que l'absorption de l'amidon du pain à base de farine pauvre en gluten ou de farine de riz est complète dans l'intestin grêle.

- Certains oligosaccharides, tels que le raffinose et le stachyose, semblent être la source de gaz la plus importante des haricots secs car ils ne sont pas absorbés dans l'intestin grêle.
- Certains sucres, tels que le sorbitol et le fructose, sont également incomplètement absorbés et fermentent dans le côlon.
- D'autres composants d'un repas normal exercent un rôle modulateur sur l'absorption. Par exemple, les haricots secs contiennent une protéine qui inhibe l'amylase pancréatique et contribue ainsi à la malabsorption des glucides. Enfin, il a été décrit des interactions entre les différents composants alimentaires. Par exemple, les fibres majorent la malabsorption de l'amidon.

Le **temps de transit des gaz intraluminaux** dans l'intestin varie peu d'un individu à un autre. Et lors d'expériences où un volume de gaz constant est introduit dans l'intestin, la motricité colique va s'adapter au volume de gaz présent dans l'intestin et le sujet évacuera les gaz sans symptômes gênants. Toutefois, le type d'activité motrice qui détermine le transit gazeux n'est pas connu à ce jour. Ce transit est régulé par différents réflexes intestinaux. Les lipides intraluminaux le retarde de façon dose-dépendante et entraînent la rétention des gaz. A l'opposé, d'autres réflexes accélèrent la vitesse du transit. Par exemple, la distension gastrique produit une évacuation immédiate des gaz endogènes présents dans le tube digestif et accélère le transit des gaz exogènes, ce qui suggère la mise en jeu de réflexes gastrocoliques.

La microflore colique intervient également dans la dégradation des protéines et des peptides, générant des métabolites potentiellement toxiques pour l'hôte (phénols, indoles, ammoniacque, amines). Les protéines et les peptides étant la principale source azotée dans le côlon, les bactéries doivent hydrolyser ces polymères afin de disposer des carbones et de l'azote qui les composent. La protéolyse est ainsi un processus fondamental dans le côlon. Les mécanismes régulant ce processus sont encore mal connus. Un grand nombre d'espèces bactériennes coliques possèdent une activité protéolytique. Les bactéries protéolytiques prédominantes appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*. Bien que très peu étudiés, les peptides ont un rôle important au sein de l'écosystème intestinal. Ils sont, en effet, capables de stimuler in vitro la croissance de nombreuses espèces bactériennes coliques. Leur utilisation s'accompagne fréquemment de l'excrétion d'acides aminés non nécessaires à la croissance de la bactérie. Ces acides aminés libres deviennent alors potentiellement disponibles pour d'autres espèces coliques n'assimilant pas les peptides. Un nombre important de bactéries utilisent les acides aminés comme source principale d'énergie, ces bactéries ne fermentant pas les glucides. Il s'agit des genres *Veillonella*, *Peptococcus*, *Fusobacterium*, *Acidamonococcus*, *Clostridium* et *Eubacterium*. Toutefois, de nombreuses espèces glycolytiques utilisent aussi les acides aminés et les peptides uniquement comme source d'azote.

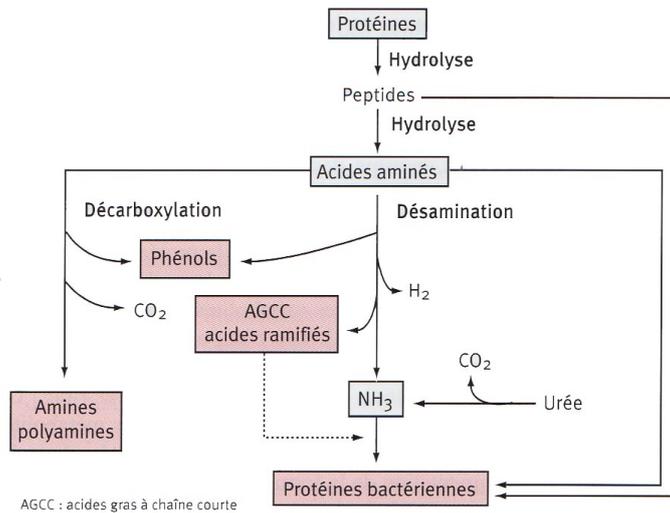


Figure 12<sup>25</sup> : Principales voies du métabolisme des protéines dans le côlon.

Les produits obtenus par le métabolisme des protéines sont principalement l'**acétate**, le **propionate** et le **butyrate**, eux-mêmes transformés par certaines espèces bactériennes en acides gras à chaîne courte ou en acides gras ramifiés. Les composés phénoliques et indoliques sont issus de la dégradation des acides aminés aromatiques (tyrosine, tryptophane, phénylalanine) effectuée par certaines espèces de *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et d'entérobactéries. Ces métabolites sont absorbés et détoxifiés par la muqueuse colique, puis excrétés dans les urines. Cette dégradation des protéines est aussi à l'origine de la formation d'**ammoniaque**. D'ailleurs celle-ci constitue la majeure partie de l'ammoniaque présent dans l'organisme, l'urée ne contribuant que faiblement à cette production. L'ammoniaque formée par la flore intestinale est absorbée par la muqueuse colique et transportée jusqu'au foie par la veine porte, où elle est convertie en urée qui est excrétée vers les urines. Elle représente également la source d'azote préférentielle d'un grand nombre d'espèces coliques. La concentration en ammoniaque dans le côlon résulte d'un équilibre entre la désamination des acides aminés par les bactéries et l'utilisation de l'ammoniaque libérée par les cellules pour leurs biosynthèses. Les autres produits issus de la dégradation des protéines sont les amines et polyamines, ayant un rôle plus ou moins toxique pour l'organisme. Ils pourraient jouer un rôle important dans diverses affections (migraine, schizophrénie, gastro-entérites infantiles...). Les amines sont, en effet, susceptibles d'affecter un grand nombre de fonctions chez l'homme.

Les bactéries intestinales vont également participer au métabolisme des **stérols** comme le cholestérol, les acides biliaires ou les hormones stéroïdiennes. Leur bagage enzymatique leur permet de métaboliser en différents sels biliaires secondaires, les acides biliaires non réabsorbés par la muqueuse duodénale, ce qui permet d'en réduire la toxicité. Une partie des hormones stéroïdiennes (2mg par jour) serait métabolisée par la flore intestinale. Les métabolites formés sont principalement réabsorbés et transportés au foie où ils sont de nouveau conjugués et excrétés dans la bile.

Les substrats obtenus par la fermentation colique vont servir à l'organisme pour de nombreuses autres fonctions métaboliques. Ces métabolites vont notamment être utilisés par la paroi intestinale afin de nourrir les cellules qui la constitue, comme les entérocytes. Les **acides gras à chaîne courte**, comme le butyrate, vont constituer un **substrat énergétique majeur de l'épithélium colique**. Chez l'adulte sain, le maintien de l'homéostasie de l'épithélium repose sur l'équilibre, finement régulé, entre le nombre de cellules produites, d'une part, et celles éliminées, d'autre part. Cet équilibre peut être rompu, notamment dans le cadre de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin comme la maladie de Crohn. Les autres métabolites issus de la fermentation colique utilisés par les entérocytes sont les autres AGCC, le glucose et la glutamine, d'origine sanguine. Ces éléments sont utilisés au sein de la mitochondrie des cellules de la paroi intestinale et vont aboutir à la formation d'ATP via le cycle de Krebs et à la formation de corps cétoniques. De nombreuses études ont montré l'action du butyrate sur la trophicité de la muqueuse intestinale<sup>35,36</sup>. Il agit notamment en stimulant la synthèse de facteurs de croissance tels que l'EGF et agit sur les voies de l'apoptose en les régulant. En revanche, la production d'ammoniaque par la fermentation colique peut avoir un effet inverse sur la trophicité colique. Elle augmenterait le renouvellement cellulaire au niveau des cryptes coliques, augmentant ainsi le taux de renouvellement cellulaire, et réduirait l'utilisation cellulaire de butyrate dans les entérocytes.

Dans certaines études<sup>37,38</sup>, la manipulation de la colonisation de telle ou telle souche de bactérie au sein du microbiote de rats dépourvus de flore a permis d'observer des modifications de l'épithélium colique. On constate notamment une hypoplasie marquée de la muqueuse colique ainsi qu'une diminution d'environ 20% du nombre de cellules par crypte chez l'animal axénique (dépourvu de flore) comparé aux animaux conventionnels. La vitesse de production des cellules est aussi diminuée. L'administration chez ces animaux axéniques de butyrate a démontré une activation du renouvellement cellulaire dans la muqueuse colique. Chez les rats dépourvus de flore, les capacités métaboliques des entérocytes sont également diminuées, avec une diminution de la synthèse de corps cétoniques, mais une augmentation de la capacité à utiliser la glutamine. Ces résultats suggèrent aussi que la glutamine puisse représenter pour l'entérocyte un substrat énergétique compensateur en l'absence d'AGCC.

La muqueuse intestinale est l'interface principale entre le système immunitaire et l'environnement externe. Ainsi, il n'est pas surprenant de constater que les tissus lymphoïdes associés à l'intestin contiennent un nombre important de cellules immunocompétentes. Le dialogue entre l'hôte et les bactéries à l'interface muqueuse semble jouer un rôle dans le développement d'un système immunitaire compétent. Les animaux élevés dans un milieu sans germes ont de faibles densités de cellules lymphoïdes dans la muqueuse intestinale. Les structures ganglionnaires spécialisées sont petites et les concentrations circulantes d'immunoglobulines dans le sang sont faibles. La colonisation microbienne du tractus gastro-intestinal affecte la composition du tissu lymphoïde associé au tube digestif (GALT). Immédiatement après l'exposition aux microbes luminaux, le

nombre de lymphocytes intra-épithéliaux augmente considérablement. Les centres germinatifs avec des cellules productrices d'immunoglobulines apparaissent rapidement dans les ganglions et dans la lamina propria. Enfin, les concentrations d'immunoglobulines augmentent substantiellement dans le sérum<sup>39</sup>.

De nombreuses et diverses interactions entre les bactéries, l'épithélium et le tissu lymphoïde associé à l'intestin sont impliquées dans la modélisation des mécanismes de mémoire de l'immunité. Par exemple, la flore a été régulièrement impliquée dans les phénomènes de tolérance orale. La réponse systémique à un antigène spécifique peut être abrogée après l'ingestion du même antigène. Cet effet persiste pendant plusieurs mois chez la souris avec la flore conventionnelle alors que chez les souris sans germe, l'insensibilité systémique persiste seulement quelques jours. Après administration orale d'ovoalbumine, les souris sans germes maintiennent une réponse immunitaire Th2 et produisent des IgE contre l'ovoalbumine. Il est intéressant de noter que l'anomalie peut être corrigée par la reconstitution de la flore conventionnelle, mais cette procédure n'est efficace que chez les nouveau-nés et non chez les souris plus âgées. L'interaction entre le tissu lymphoïde associé à l'intestin et la flore, précocement dans la vie, semble cruciale pour le développement approprié de complexes muqueux et les mécanismes immunorégulateurs.

Chez les adultes, l'immunité peut être constamment modifiée par des interactions persistantes qui se produisent entre l'hôte et ses bactéries intestinales. Les organismes commensaux essaient de **contourner la réponse immunitaire**. Par exemple, *Bacteroides fragilis*, une espèce prédominante dans le côlon humain, peut changer son pouvoir antigénique de surface en produisant des polysaccharides capsulaires distincts. La diversité de surface semble permettre à la bactérie d'échapper à l'immunosurveillance et maintenir une **niche écologique** prédominante dans le tractus intestinal. Cependant, les défenses de l'hôte s'adaptent et maintiennent un contrôle actif de la croissance bactérienne.

La réponse immunitaire aux microbes repose sur des composants innés et adaptatifs, tels que la sécrétion d'immunoglobulines. La plupart des bactéries présentes dans les selles humaines sont revêtues d'unités d'IgA spécifiques. Les réponses innées sont médiées non seulement par les leucocytes tels que les neutrophiles et les macrophages pouvant phagocyter et tuer les pathogènes, mais aussi par les cellules épithéliales intestinales, qui coordonnent les réponses de l'hôte en synthétisant une large gamme de médiateurs inflammatoires et en transmettant des signaux aux cellules sous-jacentes dans la muqueuse. Le système immunitaire inné doit discriminer les pathogènes potentiels des bactéries commensales, en utilisant un nombre restreint de récepteurs préformés. Les cellules de mammifères expriment une série de *toll-like receptors* (TLR), reconnaissant les motifs conservés sur les bactéries ne se trouvent pas dans les eucaryotes supérieurs. Le système permet une reconnaissance immédiate des bactéries pour répondre rapidement à un défi éventuel. Par exemple, l'incubation de bactéries non pathogènes avec une muqueuse intestinale humaine enflammée provoque différents types de réponses immédiates aux

cytokines, transmises au tissu sous-jacent. Cela favorise donc des changements dans le phénotype des lymphocytes de la lamina propria.

La flore bactérienne va également avoir un rôle dans la **modulation de l'expression génique de l'hôte**. Elle est capable de moduler de nombreux aspects de la physiologie intestinale de l'hôte. Des études ont mis en évidence que l'absence de flore s'accompagne d'une augmentation ou d'une diminution de l'expression d'environ une centaine de gènes. Ceux-ci codent pour des protéines impliquées :

- dans le transport de nutriments et le métabolisme des enzymes impliquées dans la production d'énergie cellulaire
- dans la fonction de barrière de l'épithélium
- dans la réponse aux hormones
- dans la composition de la matrice extracellulaire
- dans les voies de transduction du signal

Les effets de différentes souches bactériennes vis-à-vis de l'expression des gènes cibles ont été testés. Les profils d'expression génique diffèrent selon les souches bactériennes inoculées. Ainsi, il existe des réponses spécifiques de l'intestin à un type de bactérie donné, soulignant la difficulté d'analyser le rôle d'une flore complexe dans le fonctionnement et le renouvellement de l'épithélium.

#### • Facteurs de contrôles de la flore

Chez l'Homme, la composition quantitative et qualitative de la flore intestinale est assez stable dans le temps. Malgré cela, cet équilibre peut être perturbé à cause de différents facteurs. Cela aboutit à des désordres liés à l'absence de métabolites et de fonctions apportées par les bactéries du microbiote. Cette dysbiose intestinale semble alors être à l'origine de certains troubles fonctionnels intestinaux comme le SII ou d'autres affections intestinales comme la maladie de Crohn ou les cancers coliques. Dans l'intestin, les principaux **facteurs écologiques abiotiques** pouvant moduler la composition de la flore sont : le pH, le degré d'anaérobiose, les acides biliaires, les enzymes pancréatiques, la disponibilité de substrats endogènes ou exogènes d'origine alimentaire, les sites d'adhérence potentiels des micro-organismes à l'épithélium ou au mucus et la "vitesse du courant" du transit intestinal. Ces facteurs n'étant stables ni le long du tube digestif ni dans le temps, chaque partie du tube digestif doit être analysée comme un écosystème original. Par exemple, le côlon droit, qui reçoit plus de substrats et de bactéries alimentaires que le côlon gauche, est plus acide. Il contient des quantités plus importantes d'AGCC, et donc diffère de la flore du côlon gauche. Ces facteurs abiotiques contrôlant la composition de la flore sont difficilement contrôlables par des médicaments ou le mode de vie (excepté l'alimentation). Cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la composition de la flore, il s'agit des **facteurs biotiques**, avec l'utilisation d'antibiotiques pour réduire le nombre de micro-organismes, ou bien de probiotiques, dont nous verrons la définition plus loin, pour apporter des micro-organismes absents ou déficients. Nous aborderons dans cette partie les facteurs contrôlant la flore de type abiotique et biotique.

La **sécrétion acide** constitue un facteur de défense majeur contre la colonisation du tube digestif, en aval de l'estomac, par des pathogènes. Le risque d'infections intestinales est, modérément mais significativement, augmenté en cas d'achlorhydrie ou de traitement antisécrétoires, car le nombre de bactéries nécessaires pour déclencher une infection est alors réduit. Le fait que le risque ne soit que discret en pratique clinique témoigne de la présence d'autres facteurs antimicrobiens dans le tractus digestif et du rôle de la motricité. Les acides biliaires ont aussi des propriétés antimicrobiennes importantes, exercées sur les membranes bactériennes. Des variations assez faibles de ces acides dans l'intestin influencent, par exemple, significativement la survie de lactobacilles ou bifidobactéries ingérées. L'influence d'autres sécrétions digestives, comme celle du **mucus** ou des **défensines**, n'est que partiellement connue. Le mucus forme une barrière physique entre la lumière et les cellules épithéliales de l'estomac, de l'intestin grêle et du côlon. La sécrétion de mucus est diminuée par le jeûne et l'alimentation parentérale totale. La flore peut en modifier la composition et les propriétés non seulement en le dégradant partiellement mais aussi en influant sur sa synthèse. Le mucus, forme non seulement une barrière physique à la surface de l'épithélium, mais aussi concentre dans son réseau de mailles de nombreuses substances antimicrobiennes comme les immunoglobulines A sécrétoires, la lactoferrine, la lactoperoxydase et le lysozyme. Il a aussi la capacité de fixer divers micro-organismes grâce à certains de ses sucres mimant des récepteurs bactériens. Les défensines sont des peptides antimicrobiens sécrétés dans la partie basale des cryptes intestinales par les cellules de Paneth. Ils agissent par destruction de la membrane bactérienne et sont actifs notamment contre *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* et *Candida albicans*. Leur action éventuelle sur la flore saprophyte n'est pas connue.

Les différences de motricité de l'intestin grêle et du côlon expliquent la localisation essentiellement colique de la flore intestinale. En particulier, les **CMM interdigestifs** dans le grêle jouent le rôle de nettoyeurs et de vidange des bactéries expliquant la pauvreté de la flore dans cet organe, à l'exception de l'iléon terminal. Tout facteur de stase dans l'intestin grêle entraîne une riche colonisation bactérienne par une flore intermédiaire entre celle de l'oropharynx et celle du côlon. Enfin le potentiel d'oxydo-réduction très bas régnant dans le côlon explique la dominance de la flore anaérobie à son niveau.

La composition de la flore commensale s'installant dès la naissance et se stabilisant durant l'enfance, elle évoluera très peu dans vie d'un adulte sain. L'influence de l'alimentation sur le microbiote n'est que très peu étudié étant donné que l'étude du microbiote en lui-même est complexe à mettre en œuvre. L'alimentation va apporter au microbiote de nombreux substrats qui serviront à nourrir celui-ci et permettre la synthèse des métabolites bénéfiques ou non à l'organisme humain. Les nutriments qui influenceront sur le microbiote en augmentant la quantité d'une certaine souche par rapport à d'autres, font partie de la famille des **prébiotiques**. La définition exacte d'un prébiotique consiste en un ingrédient alimentaire non digestible qui stimule de manière sélective, au niveau du côlon, la multiplication ou l'activité d'un ou d'un nombre limité de groupes bactériens susceptibles d'améliorer la physiologie de l'hôte<sup>40</sup>. D'autres auteurs précisent que ces nutriments doivent

résister à l'acidité gastrique, aux enzymes de la digestion et à l'absorption intestinale ; mais ils doivent être également fermentés par la microflore colique et stimuler sélectivement la croissance et/ou l'activité des bactéries du microbiote associé à un meilleur état de santé<sup>41</sup>. Les prébiotiques les plus connus sont les fructanes (fructo-oligosaccharides (FOS), oligofructose, inuline) et d'autres oligosides de galactose et transgalactose (GOS et TOS). De nombreux autres glucides pourraient revendiquer l'appellation de prébiotiques (xylo-oligosaccharides, isomalto-oligosaccharides, gluco-oligosaccharides, etc.). On voit bien donc que selon les aliments ingérés dans notre régime alimentaire, les substrats vont être différents et donc les conséquences sur le microbiote peuvent fluctuer.

L'utilisation des **antibiotiques** dans nos sociétés occidentales est très courante, voire même excessive. En pratique de ville, la plupart sont utilisés par voie orale et peuvent avoir une action au niveau colique que ce soit par voie locale directe en étant non absorbé par la muqueuse ou par voie systémique via l'absorption par le grêle. De nombreux antibiotiques peuvent influencer sur la flore. Cette influence dépend du spectre antibactérien et de la pharmacocinétique de l'antibiotique. Des effets indésirables peuvent en résulter, notamment une diminution de la capacité de fermentation (responsable d'un risque accru de diarrhée), une diminution de l'effet de barrière (responsable d'un risque accru d'émergence de pathogène, au premier rang desquels *Clostridium difficile*), mais également l'apparition puis la dissémination d'une résistance aux antibiotiques.

Il est donc possible de moduler de façon quantitative et qualitative la flore colique grâce aux aliments prébiotiques mais aussi aux antibiotiques. Cependant, il existe également un troisième facteur influençant la composition de la flore bactérienne : il s'agit des probiotiques. Ceux-ci seront également abordés dans la troisième partie de ma thèse.

- Implications dans le SII

Comme vu précédemment, le microbiote est impliqué dans de nombreux rôles métaboliques au sein de l'organisme, notamment dans la production de gaz au niveau de la lumière intestinale et dans l'homéostasie de la muqueuse intestinale. Il est donc logique de se demander si la flore intestinale a un rôle dans la physiopathologie et les symptômes du SII. De même, sa modification quantitative et qualitative pourrait être à l'origine de la maladie ou influencer son évolution. Au cours des TFI, et en particulier au cours du SII, des **altérations de la microflore** ont été rapportées, notamment une augmentation du nombre de bactéries facultatives, et une réduction du nombre de lactobacilles et de bifidobactéries. Une production accrue de méthane et d'hydrogène produits par fermentation colique a également été rapportée. On peut en conclure que cette flore joue un rôle, au moins dans certaines formes de SII. Cependant, actuellement, aucun argument ne permet d'asseoir formellement une telle affirmation<sup>15</sup>.

Les arguments en faveur de l'implication de la flore intestinale sont de plusieurs ordres : les bactéries intestinales influencent la physiologie digestive ; chez certains patients, le SII apparait au décours d'une gastro-entérite aiguë (SII-PI) et des différences qualitatives et quantitatives dans la composition de la flore colique et grêlique ont été observées entre patients SII et les sujets contrôles<sup>42</sup>.

Chez les animaux génétiquement dépourvus de flore, plusieurs anomalies digestives ont été démontrées : une gastroparésie, un transit dans le grêle significativement ralenti, une importante dilatation caecale. La reconstitution d'une flore s'associe à la réapparition d'une motricité grêlique organisée avec la survenue de phases III des complexes moteurs migrants se propageant jusque dans l'iléon. Elle provoque également l'expression accrue d'enzymes impliqués dans la synthèse de neuro-modulateurs (tel que le GABA) et la stimulation de la synthèse de protéines musculaires spécifiques. Ces effets pourraient découler de l'activité catabolique que la flore, essentiellement colique, exerce vis-à-vis de nombreux substrats exo- ou endogènes<sup>43</sup>. Les produits de cette fermentation colique, gaz (H<sub>2</sub> et/ou CH<sub>4</sub>) et acides gras à chaînes courtes, modulent également la motricité digestive, notamment au niveau de la région iléo-colique. Ils affectent le fonctionnement des cellules épithéliales et immunitaires intestinales et peuvent influencer la sensibilité digestive avec la possible apparition d'une hypersensibilité<sup>42</sup>.

L'un des rôles essentiels de la flore colique est la transformation des résidus glucidiques, via les processus de fermentation. Il aboutit à la **production de gaz, principalement l'hydrogène et le méthane**. Lors d'un régime standard, la production d'hydrogène est excessive chez des patients SII alors que le volume des gaz produit est normal. Ce fait a été démontré par la mesure de cette production sur 24 heures, grâce à un calorimètre corps entier, au cours d'une alimentation normale. La production nyctémérale d'hydrogène était deux fois plus élevée au cours du SII que dans une population contrôle avec une vitesse de production de ce gaz beaucoup plus rapide après un repas. Les auteurs du travail ont également démontré une corrélation entre la survenue des symptômes et la vitesse de production d'hydrogène. Lors d'un régime excluant les céréales autres que le riz ainsi que les produits laitiers, la production d'hydrogène était significativement réduite chez les mêmes sujets SII mais pas chez les contrôles. Cette réduction de la production entraînait une amélioration des symptômes déclenchés habituellement par la prise alimentaire<sup>44</sup>.

Des **modifications quantitatives** de la flore bactérienne ont été rapportées. Certains auteurs avancent l'hypothèse de perturbations quantitatives de la flore avec l'existence d'une pullulation bactérienne au niveau grêlique, sur la base des résultats anormaux d'un test respiratoire mesurant la production d'hydrogène après charge en lactulose<sup>45</sup>. Cette colonisation bactérienne chronique du grêle est une cause de production accrue d'hydrogène et de méthane puisque la zone de fermentation des résidus glucidiques n'est plus limitée au côlon mais se produit aussi dans l'iléon et même le jéjunum distal. Cette pullulation favorise l'apparition d'une inflammation intestinale et déclenche des troubles moteurs grêliques. Le gaz majoritairement produit influencerait le profil symptomatique des

malades avec une production accrue de méthane particulièrement fréquente chez les patients décrivant un SII avec constipation et une corrélation entre la quantité de méthane produite et la sévérité du ralentissement du transit<sup>46</sup>.

Des **modifications qualitatives** ont également été décrites au cours du SII. En l'absence de toute colonisation bactérienne chronique du grêle, des données font état de modifications de la composition de la flore endoluminale mais aussi présente dans le biofilm au contact de la muqueuse. Les premières études, basées sur la culture de la flore bactérienne fécale, ont fait état d'une diminution des coliformes, des lactobacilles et des bifidobactéries et d'une augmentation des entérobactéries, des coliformes et des bactéroïdes<sup>47</sup>. Cependant, sur un plan méthodologique, ces résultats n'étaient pas complètement satisfaisants puisque certaines souches bactériennes de la flore humaine ne sont pas cultivables. Un travail finlandais comparant la flore bactérienne fécale de patients SII (répondant aux critères de Rome II et n'ayant pas pris d'antibiotiques), à celle recueillie chez des témoins sains, a évité ce biais méthodologique en caractérisant les bactéries par le séquençage de la fraction 16S ribosomale<sup>48</sup>. Cette étude a conduit à deux types de résultats très importants. Elle a tout d'abord confirmé que la flore était différente entre patients SII et témoins sains. Chez les patients SII, on observe une nette diminution des lactobacilles et des *Collinsella*. Dans un second temps, cette étude a été la première à identifier des différences notables dans la composition de la flore fécale entre les sous-groupes de SII. L'analyse a mis en évidence une plus grande proportion de *Bacteroides* et d'*Allisonella* chez les patients décrivant une alternance diarrhée-constipation et un plus faible nombre de bifidobactéries dans le sous-groupe des diarrhéiques purs.

Les perturbations du microbiote intestinal, appelées également dysbioses, incluent des changements dans la motricité intestinale, dans la douleur viscérale, des altérations dans la sécrétion des entérocytes, la fonction de barrière et la fonction inflammatoire et immunologique. De nombreuses études sont basées sur la comparaison entre des animaux dépourvus de flore et ceux dont la flore est présente. Certaines ont fait en sorte de provoquer une dysbiose artificielle, via l'introduction d'antibiotiques, et ont évalué ensuite les effets provoqués par cette dysbiose sur la physiologie intestinale. Une autre<sup>49</sup> évaluant les changements chez l'hôte en utilisant un cocktail d'antibiotiques comme la bacitracine ou la néomycine afin de provoquer une **dysbiose**, a démontré une **diminution du seuil de la douleur viscérale**, via la méthode du ballonnet. Cette augmentation de la douleur est accompagnée d'une augmentation de la sécrétion de substance P et de CGP dans le plexus myentérique, qui sont deux substances immunoréactives. L'administration d'antibiotiques a été associée à une déplétion de lactobacilles, de *Bacteroides* et d'entérocoques. Cependant, dans une autre expérience, l'administration de *lactobacillus paracasei* prévient les changements induits par la dysbiose sur la douleur viscérale. Les perturbations touchant la sensibilité induites par la dysbiose sont accompagnées par une micro-inflammation. Tous ces arguments prouvent que les expérimentations sur l'induction d'une dysbiose chez des animaux induisent une micro-inflammation et une diminution du seuil de sensibilité à la douleur, rappelant les différents aspects physiopathologiques du SII. A l'opposé, dans

d'autres études, il est montré que l'introduction d'antibiotiques, afin de provoquer une dysbiose, améliorait les symptômes, notamment sur la sensibilité et la douleur. Cela illustre le fait qu'il est difficile de comparer les études provoquant une dysbiose chez des animaux, car elles utilisent des méthodes d'approches différentes et que de nature, les animaux peuvent avoir un microbiote différents entre chaque individu<sup>50</sup>.

Comme mentionné précédemment, la dysbiose expérimentale peut conduire à une activation immunitaire et une **micro-inflammation**, ce qui entraîne à son tour des changements dans la physiologie intestinale. Une étude<sup>51</sup> a évalué le rôle du système immunitaire inné dans un modèle de dysbiose induite par antibiotiques. Les chercheurs ont utilisé des souris dépourvues de composants essentiels du système immunitaire inné (cellules immunitaires et protéines de l'inflammation). La dysbiose induite par les antibiotiques a entraîné un retard significatif de la motricité gastro-intestinale, accompagné d'une réduction du nombre de neurones dans le côlon. Parce qu'un profil similaire a été observé chez des souris avec une délétion spécifique de la crête neurale de Myd88 et de TLR4, les auteurs ont conclu que le microbiote influence la fonction motrice gastro-intestinale via l'activation du système immunitaire inné et des récepteurs TLR4.

Actuellement, la meilleure stratégie pour établir la pertinence fonctionnelle du microbiote chez les patients SII dans la production de dysfonctionnements de l'intestin, est l'utilisation d'animaux associés au microbiote humain<sup>50</sup>. Cette stratégie consiste à coloniser des souris sans germes avec un microbiote pris chez des patients SII ou des témoins sains. Crouzet et al.<sup>52</sup> l'ont utilisé pour démontrer la capacité du microbiote à induire une sensibilité viscérale chez le rat. La **colonisation de rats sans germes par des microbes de patients SII**, présentant une hypersensibilité viscérale démontrable, a entraîné une augmentation des réponses à la distension colorectale chez les animaux receveurs. Ceci n'a pas été accompagné par des changements dans la perméabilité intestinale ou dans la densité des mastocytes chez les souris receveuses. Dans une récente étude<sup>53</sup>, des souris sans germes ont été colonisées avec un microbiote de patients D-SII, avec ou sans anxiété, ou de sujets contrôles sains. Leur fonction intestinale et le comportement ont été évalués. Les souris associées au microbiote du sujet D-SII ont développé un transit rapide, une augmentation de la perméabilité intestinale et de la sécrétion, ainsi que des signes d'activation immunitaire innée. Les souris colonisées par le microbiote de patients souffrant d'anxiété présentaient un comportement anxieux tandis que les souris recevant un microbiote de patients SII sans anxiété présentaient un comportement normal. Ces résultats appuient fermement l'idée que le microbiote intestinal des patients atteints de D-SII contribue à la fois aux manifestations intestinales et comportementales de cette affection. Zheng et al.<sup>54</sup> ont récemment soutenu l'idée que le microbiote intestinal contribuait à la psychopathologie en montrant que le microbiote fécal des patients déprimés altérait la chimie du cerveau et le comportement après la colonisation des animaux sans germes.

Les différences de composition de la flore sont importantes à prendre en compte, notamment depuis que des arguments de plus en plus convaincants plaident en faveur d'une activation immunitaire de la muqueuse avec production accrue de **cytokines pro-inflammatoires** au cours du SII. L'effet anti-inflammatoire de certaines souches de lactobacilles et de bifidobactéries a été démontré<sup>43</sup>. La réduction de certaines colonies bactériennes pourrait être un des facteurs entretenant l'activation du système immunitaire de l'hôte, notamment après une première infection intestinale. Par ailleurs, on s'est aperçu que les différentes colonies bactériennes n'ont pas les mêmes propriétés métaboliques. A titre d'exemple, les bifidobactéries transforment principalement les oligosaccharides alors que les *Bacteroides* ont une action à la fois protéolytique et saccharolytique<sup>43</sup>. Les différences dans la production des gaz intestinaux soulignées par le travail de King et al.<sup>44</sup> pourraient s'expliquer par ces différences qualitatives de flore. De plus, une production accrue de gaz ou de butyrate pourrait induire une hypersensibilité rectale ou colique à la distension, même si les travaux ne sont pas tous concordants sur le sujet. Parallèlement, le développement de colonies bactériennes plus grandes productrices de gaz et d'acides gras, et donc plus aptes à déconjuguer les acides biliaires, est un facteur susceptible d'altérer les transferts d'eau et d'électrolytes, la sensibilité et la motricité du côlon et de favoriser l'apparition d'une diarrhée.

Certaines études ont tenté de démontrer l'influence de la flore colique sur la motricité colique<sup>25</sup> grâce à plusieurs méthodes d'évaluation. L'une d'elle consiste à éliminer la flore bactérienne ou à apporter des bactéries via les probiotiques. Les résultats sont contradictoires selon les études et les méthodes d'analyses. Certaines montrent une augmentation du temps de transit, d'autres une accélération. Elles ont également prouvé l'influence des métabolites du microbiote intestinal alors que d'autres démontrent que ces métabolites n'ont aucune activité sur la motricité colique. La flore colique peut se développer parce que la motricité colique l'y autorise. Les relations entre ces deux partenaires sont certainement multiples, complexes, sans doute indirectes via les réactions de fermentation. Cependant, elles restent mal connues, essentiellement à cause de difficultés méthodologiques.

Comme abordé précédemment, l'un des principaux symptômes du SII est la survenue de ballonnements. Ils associent souvent une rétention gazeuse avec une distension abdominale et une sensation d'inconfort voire des douleurs associées. Deux mécanismes physiopathologiques ont été proposés pour expliquer cette symptomatologie : une production excessive, due à une malabsorption ou à une fermentation colique anormale, et une altération dans la disponibilité intestinale des gaz. L'excès de gaz produit par la flore microbienne provient de la **fermentation excessive** de certains nutriments non digérés par l'intestin grêle, eux-mêmes apportés en excès dans l'alimentation. L'effet des fibres alimentaires est un bon exemple dans ce contexte. Certains patients atteints du SII ont un apport important en fibres alimentaires en augmentant les fermentations coliques d'autres substrats et la production de gaz. Il a été confirmé que les fibres pouvaient avoir des effets délétères sur les symptômes du SII et il est clair que la réduction de l'apport en fibres

entraîne un réel bénéfice en cas de surcharge. Une étude intéressante a montré que, chez des sujets exposés aux mêmes substrats non absorbables, la production colique de gaz était plus importante chez les patients atteints du SII que chez les sujets sains, ce qui suggère la présence d'une dysbiose colique chez les premiers sujets<sup>44</sup>.

Cependant, une production intestinale de gaz accrue n'expliquerait pas les symptômes du SII comme les douleurs abdominales liées aux ballonnements. La plupart des sujets en bonne santé propulsent et évacuent de très grandes quantités sans en avoir conscience. Il faut alors plus se tourner vers des anomalies de sensibilité viscérale, tout en notifiant qu'une production excessive de gaz intestinaux pourrait accentuer cette hypersensibilité viscérale. Les mécanismes de rétention gazeuse pourraient aussi provoquer ces sensations d'inconfort. L'évacuation rectale des gaz intestinaux s'accomplit habituellement par une légère contraction abdominale associée à une relaxation anale. Chez certains patients, cette coordination ne se produit pas et le sphincter ne se relâche pas. Il apparaît des symptômes abdominaux, probablement liés à une rétention fécale avec une durée de fermentation accrue, et une altération de l'évacuation des gaz. Il a été montré que la rétention gazeuse induite par une propulsion altérée était bien tolérée et n'entraînait pas de symptômes, alors que le même volume de rétention produit par une résistance accrue au flux de gaz était associé à des symptômes abdominaux significatifs. Une rétention gazeuse symptomatique dans des conditions pathologiques pourrait donc être liée à une incoordination de la motricité plutôt qu'à une réduction de la propulsion<sup>25</sup>.

Dans cette maladie multifactorielle qu'est le SII, de plus en plus d'arguments existent pour considérer que les différences qui existent dans la composition et les activités métaboliques de la flore intestinale par rapport à une population contrôle, peuvent jouer un rôle non négligeable dans la physiopathologie de l'affection. Ces arguments ouvrent des perspectives thérapeutiques en rendant logique d'essayer d'agir sur la flore par l'administration de pro- et/ou de prébiotiques et, peut-être, d'antibiotiques. Les résultats des probiotiques dans cette indication sont encourageants.

## **II. Prise en charge thérapeutique**

Le SII est une pathologie chronique et récurrente alternant des périodes symptomatiques et d'accalmies. Promettre au patient une guérison complète et définitive grâce à une intervention thérapeutique, quelle qu'elle soit, n'est pas réaliste en l'état actuel des traitements disponibles. En revanche, fixer des objectifs thérapeutiques raisonnables, comme par exemple une diminution de l'intensité de la douleur abdominale de 50 ou 60 %, est une attitude plus pragmatique, surtout lorsque les symptômes sont anciens et installés.

Le **soulagement de la douleur abdominale** est l'objectif thérapeutique principal au cours du syndrome de l'intestin irritable. Aucun médicament ne s'impose dans la stratégie thérapeutique. Les antispasmodiques, les argiles, les laxatifs ou les ralentisseurs du transit demeurent l'option thérapeutique initiale habituelle même si le déremboursement d'un nombre croissant de spécialités est dorénavant un obstacle à leur prescription. Concernant la diététique, l'enrichissement de la ration alimentaire excessif par des fibres a souvent un effet symptomatique délétère. Quelques patients sont probablement intolérants à des aliments mais aucune preuve satisfaisante n'a été apportée justifiant un régime d'exclusion. D'autres alternatives thérapeutiques existent actuellement et prennent désormais une part importante aux côtés des thérapeutiques médicamenteuses traditionnelles, comme l'hypnose, la psychothérapie, la phytothérapie ou l'utilisation des probiotiques.

Dans cette partie, nous aborderons les différents médicaments actuellement disponibles pour traiter le SII, les différents thérapies non médicamenteuses qui peuvent exister en accompagnements des traitements conventionnels et les perspectives d'avenir qu'offre la recherche sur la physiopathologie des différents troubles fonctionnels intestinaux.

### **1) Traitements médicamenteux actuels et futurs**

#### **a) Antispasmodiques**

Ce sont les premiers médicaments que les patients vont connaître dans leur historique médicamenteux. Ce sont pour la plupart de vieux médicaments (DEBRIDAT®, AMM en 1969 et SPASFON®, AMM en 1964), mais leur mécanisme d'action précis n'est toujours pas connu à l'heure actuelle. Leur utilisation en pratique courante repose sur l'aspect moteur de la physiopathologie du SII et son lien avec la sensation douloureuse ressentie par les patients. En effet, comme leur nom l'indique, ces médicaments agiraient directement sur les cellules musculaires lisses au niveau du système digestif. Si les antispasmodiques réduisent la motricité colique et le réflexe gastro-colique lors de la prise alimentaire, leur effet symptomatique est discuté. L'efficacité des antispasmodiques a fait l'objet de plusieurs méta-analyses. Toutes soulignent que ces essais ont eu d'importantes faiblesses méthodologiques (définition insuffisante des critères de sélection, défaut de puissance des

essais, schémas d'études inadaptés, critères de jugement imprécis, important nombre de perdus de vue...). Les médicaments antispasmodiques montrent systématiquement un effet bénéfique sur la douleur abdominale et produisent une amélioration dans l'évaluation globale des symptômes. Il n'est pas clair, cependant, de savoir dans quels sous-groupes de médicaments antispasmodiques celui qui est individuellement efficace.

Trois méta-analyses de Jaiwala et al. et Poynard et al.<sup>55-57</sup>, reposent respectivement sur 26, 23 et 16 essais contrôlés, ont conclu que seuls certains antispasmodiques (**trimébutine, pinavérium, mébévérine**) étaient supérieurs au placebo dans le soulagement de la douleur abdominale (amélioration dans 53 % des cas contre 41 % pour le placebo avec un nombre de malades à traiter pour obtenir chez un malade un effet supérieur au placebo (NNT) de 8,3. La probabilité d'amélioration globale était deux fois supérieure à celle obtenue par le placebo (56 % des patients améliorés contre 38 % avec le placebo) avec un NNT de 5,5. Ces méta-analyses ont conclu à leur inefficacité dans la correction des troubles du transit.

On observe également dans la méta-analyse de Lesbros-pantoflickova et al.<sup>58</sup>, que le rôle des antispasmodiques relaxants les cellules musculaires lisses dans le traitement du SII est confronté à des problèmes méthodologiques. Certains antispasmodiques tels que le bromure de pinavérium et la trimébutine se sont révélés inefficaces dans le traitement du SII. Plusieurs autres antispasmodiques tels que le bromure de cimétrope, le bromure d'octylonium, la mébévérine, l'hyoscine et l'huile de menthe poivrée ont rapporté des résultats positifs, mais sur la base d'essais qui ne concluent pas d'efficacité significative. En effet, en excluant les essais de faible qualité de la méta-analyse, seul le bromure d'octylonium (non commercialisé en France) semble être efficace pour soulager les symptômes globaux du SII. Néanmoins, cette conclusion ne repose que sur deux études. L'hétérogénéité des essais, le spectre différent des symptômes, des mesures d'efficacité des patients, le faible nombre de patients inclus et le nombre élevé d'abandons pendant le suivi (jusqu'à 60%) rendent le jugement sur la valeur thérapeutique des antispasmodiques dans le SII impossible. Dans le cas de l'huile essentielle de menthe poivrée, qui semble être efficace selon certaines études, une autre méta-analyse utilisant les mêmes données est arrivée à un résultat négatif. Par conséquent, la méta-analyse de Lesbros-pantoflickova et al. va à l'encontre de celle de Poynard et al. qui a conclu que les antispasmodiques sont des médicaments efficaces dans le SII. Ces données sur l'analyse de l'efficacité des antispasmodiques dans le SII soulignent les pièges et les limites des méta-analyses. En plus des interrogations concernant l'efficacité, les antispasmodiques peuvent provoquer et aggraver la constipation.

C'est en raison des nombreuses divergences des différentes méta-analyses récentes sur l'utilisation des antispasmodiques dans le traitement symptomatique du SII que la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a évalué le service médical rendu de cette classe thérapeutique comme faible. Elle reste donc remboursée par

l'Assurance Maladie à un taux de 15%, compte tenu de l'absence d'alternatives dans le traitement symptomatique du SII et d'une certaine efficacité obtenue dans quelques études.

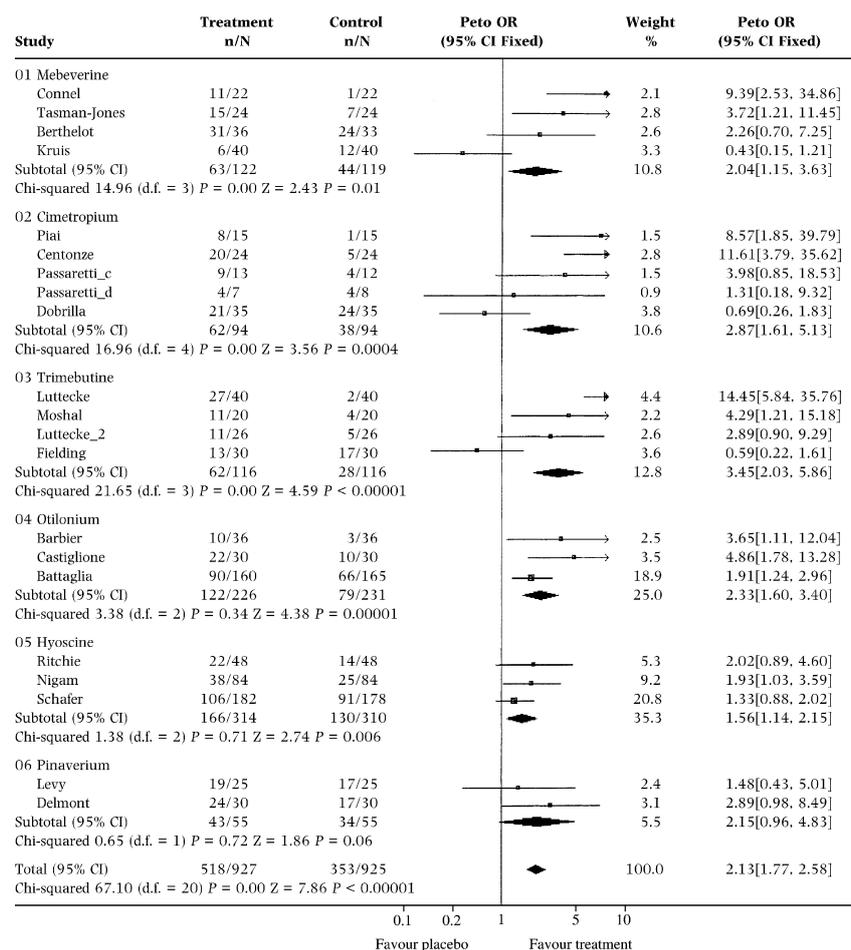


Figure 13<sup>56</sup> : méta-analyse sur l'efficacité des antispasmodiques sur l'évaluation globale de l'état clinique du patient atteint de SII.

Les antispasmodiques actuellement disponibles peuvent être classés en trois sous-classes principales: les **anti-muscariniques** (ex : mébéverine), les **relaxants musculaires lisses** (agents de type papavérine) et les **inhibiteurs calciques** (ex : pinavérium, huile essentielle de menthe poivrée). Cette distinction est cependant arbitraire, en raison des propriétés pharmacologiques mixtes de ces agents. Les antispasmodiques ont pour rôle de réduire la douleur associée au SII par l'inhibition des voies de signalisation contractiles dans la paroi musculaire.<sup>58</sup> Le cimétropium, le pinavérium, la trimébutine, l'octilonium, la mébéverine et l'alvérine possèdent une activité spasmolytique musculotrope et/ou neurotrope. Les mécanismes d'action ne sont jamais simples, avec des effets musculotropes directs liés à une action sur les canaux calciques (alvérine, pinavérium) souvent associés à une activité neurotrope. Tout ceci modulant la composante cholinergique par action directe sur les récepteurs muscariniques (cimétropium, octilonium) ou indirecte par blocage/activation de récepteurs tels les récepteurs opioïdes (trimébutine), adrénergiques ou sérotoninergiques (mébéverine, octilonium). Toutefois, il est souvent constaté que leurs effets sont associés à une activité sur la sensibilité et l'hyperalgésie viscérale constatée en

pharmacologie clinique chez l'homme ou expérimentalement sur des modèles animaux. Cette action antalgique viscérale, bien que modérée, participe à l'efficacité thérapeutique de ces molécules. Elle implique des récepteurs multiples le plus souvent localisés sur les terminaisons des neurones afférents spinaux<sup>59</sup>.

Le **phloroglucinol**, antispasmodique d'action rapide le plus prescrit en France mais non cité dans ces méta-analyses, s'est récemment révélé efficace dans un essai contrôlé dans le soulagement rapidement la douleur des malades au cours d'une poussée de SII<sup>60</sup>. Les données épidémiologiques montrent que la durée d'une poussée douloureuse s'élève en moyenne entre 1 à 3 jours chez 40 % des malades et entre 4 à 9 jours chez 29 %. Entre ces poussées, le malade est pauci- ou asymptomatique. Le résultat de cet essai suggère qu'un traitement pourrait être proposé seulement lors de phénomènes douloureux abdominaux paroxystiques et non en continu. Il faut cependant souligner que les auteurs étaient tous membres du conseil consultatif ou employés du laboratoire commercialisant le SPASFON<sup>®61</sup>. De plus le laboratoire en question a parrainé et financé l'étude ainsi que l'écriture de l'article, ce qui pourrait laisser penser qu'il existerait un conflit d'intérêts. Au total, le phloroglucinol n'a pour l'instant pas apporté la preuve solide de son efficacité dans le traitement de la douleur abdominale, notamment dans le SII.

Aucun des six antispasmodiques musculotropes existant en France ne peut être considéré comme ayant un haut niveau de preuve d'efficacité dans la douleur abdominale. Au vu des données disponibles à ce jour dans la littérature internationale et des résultats de certaines méta-analyses, seul le **pinavérium** peut être considéré comme efficace dans cette indication avec un niveau de preuve correct. L'alvérine, la mébévérine et la trimébutine peuvent être considérées comme efficaces avec un faible niveau de preuve. Les autres molécules n'ont pas apporté la preuve de leur efficacité. Compte tenu des coûts supportés par la société pour le remboursement de ces médicaments et l'existence d'effets indésirables parfois graves, notamment des réactions allergiques, une réflexion s'impose aux autorités de santé quant à la réalisation d'études cliniques de bonne qualité afin de clarifier la situation.

Tableau 2 : Principaux antispasmodiques utilisés en France (Vidal)

DCI	Dosages	Spécialité
Trimébutine	100, 200 mg	DEBRIDAT <sup>®</sup>
Phloroglucinol	80, 160 mg	SPASFON <sup>®</sup>
Alvérine + Siméticone	60 mg + 300 mg	METEOSPASYL <sup>®</sup>
Pinavérium	50, 100 mg	DICETEL <sup>®</sup>
Mébévérine	100, 200 mg	DUSPATALIN <sup>®</sup>
Phloroglucinol + Siméticone	125 mg + 80 mg	METEOXANE <sup>®</sup>
Papavérine + Charbon	14 mg + 70 mg	ACTICARBINE <sup>®</sup>

## b) Laxatifs

La constipation est une plainte fréquente chez les patients atteints de SII. Elle est un symptôme non spécifique signalé par les patients qui ont un transit lent du côlon, une défécation et une poussée défectueuse, ou un côlon sensible provoquant un sentiment de ballonnement et un désir de déféquer sans résultat. Ce sont donc principalement les patients atteints de C-SII voire de M-SII, chez qui l'utilisation de laxatifs peut rentrer dans une prise en charge symptomatique de la constipation sans forcément améliorer l'évaluation globale du SII. En effet, nous le verrons plus tard, l'amélioration du transit chez un C-SII ne soulage pas systématiquement les douleurs abdominales ou les ballonnements du patient.

Généralement dans la prise en charge de la constipation chronique, l'utilisation des laxatifs est recommandée en deuxième intention, après suivi des mesures hygiéno-diététiques que nous développerons par la suite<sup>62</sup>. Les **laxatifs osmotiques** sont recommandés en première intention pour leur efficacité et leur bonne tolérance. Ils augmentent la fréquence des selles, modifient leur consistance et limitent les efforts de poussée. Les laxatifs polyols (lactulose, sorbitol et lactitol) sont des disaccharides de synthèse qui ne sont ni digérés, ni absorbés par l'intestin (du fait du manque de matériel enzymatique adapté). Ces sucres augmentent l'osmolarité dans la lumière intestinale et provoquent un appel d'eau et d'électrolytes, d'où un effluent iléal augmenté. L'effet laxatif est dépendant de la dose ingérée. Ces sucres peuvent cependant être l'objet de fermentation par la flore bactérienne colique. Ce phénomène entraîne deux types de conséquences : une partie des métabolites de fermentation peut être réabsorbée et un certain apport calorique est possible, d'autre part, la fermentation peut entraîner des douleurs abdominales, des ballonnements, des flatulences, ce qui peut être dommageable chez un patient atteint de SII. Les macrogols sont des mélanges de polymères de polyéthylène glycol (PEG) de haut poids moléculaire. Ils entraînent eux aussi un appel d'eau intra-intestinal mais ne sont ni absorbés, ni l'objet de fermentation. À charge osmotique égale, l'effet laxatif des PEG est donc généralement plus élevé et sans induction de fermentation colique. Les **laxatifs de lest** (psyllium, ispaghul, gomme de sterculia, son de blé) forment un ballast qui retient l'eau dans la lumière intestinale. Leur effet résulte de la corrélation entre le volume du contenu colique et la fréquence des contractions propulsives. Les laxatifs de lest augmentent la fréquence des selles et améliorent leur consistance. Ils sont également recommandés comme traitement de première intention. Les **laxatifs émoullients (ou lubrifiants)** peuvent être proposés en seconde intention. Ils sont essentiellement représentés par les huiles de paraffine non absorbables qui modifient le transit en lubrifiant le bol fécal. L'utilisation de ces huiles minérales de façon prolongée peut majorer l'incontinence anale et/ou favoriser les suintements anaux. Leur prise au long cours peut également être à l'origine de déficits en vitamines liposolubles A, D, E et K. Enfin, il existe un risque de fausses routes chez les sujets âgés (pneumopathies huileuses).

Les **laxatifs stimulants** (anthracénosides, bisacodyl, docusate et picosulfate de sodium, huile de ricin), utilisés de manière prolongée, sont susceptibles de provoquer des troubles hydro-électrolytiques, d'altérer l'épithélium colique et de favoriser l'accoutumance incitant à augmenter les posologies. Plus rarement, ils sont responsables d'ostéoarthropathies, de colites hémorragiques (séné) ou d'insuffisance cardiaque à l'arrêt du traitement. Dans les modèles animaux, les dérivés anthracéniques induisent le gonflement et la fragmentation des neurones entériques<sup>63</sup> et ces conséquences sont irréversibles sur la continence ou la sensibilité viscérale. En l'état actuel des connaissances, l'administration prolongée de laxatifs stimulants aux doses habituellement recommandées n'a pas d'effet carcinogène sur le côlon. Il est recommandé de réserver leur usage à des situations particulières (sujet âgé, constipation réfractaire aux autres traitements), sur de courtes périodes et sous surveillance médicale, en seconde intention en raison de leurs effets secondaires. Les laxatifs par voie rectale (**suppositoires et lavements**) sont recommandés dans des situations particulières, en cas de troubles de l'évacuation, chez les sujets âgés ou les malades atteints de pathologies neurologiques.

L'odds ratio pour le bénéfice dans le soulagement global des symptômes avec les fibres est de 1,33, mais bien que les symptômes de la constipation peuvent s'améliorer il n'y a aucun avantage pour la douleur abdominale<sup>64</sup>. Globalement seulement 10% des patients sont améliorés par les laxatifs de lest. Par ailleurs, les fibres insolubles (comme le son) ont été évaluées dans des essais randomisés versus placebo. Il en est ressorti qu'elles n'ont aucun effet sur la douleur et n'exacerbent pas les flatulences et les ballonnements. Ceci est reconnu par les patients SII, dont environ la moitié affirme que certaines fibres aggravent même leurs symptômes. Les **sels inorganiques** (par exemple, les sels de magnésium et les laxatifs à base de polyéthylène glycol, comme le macrogol) agissent comme un laxatif osmotique. Ils sont efficaces et bien tolérés dans la constipation chronique, bien que les données ne contiennent pas de SII-C. L'un des rares essais contrôlés randomisés dans la constipation chronique a montré que le polyéthylène glycol avait une efficacité et une tolérance supérieures au lactulose, avec moins de flatulences. Les laxatifs stimulants agissent aléatoirement et sont associés à la tachyphylaxie (phénomène de tolérance rapide) et à la dépendance. Les stimulants sont donc généralement recommandés seulement pour une utilisation occasionnelle<sup>64</sup>.

Bien que les laxatifs de lest soient largement prescrits pour le SII, la mise en commun de 11 études n'a pas démontré un effet bénéfique pour la douleur abdominale, l'évaluation globale ou le score des symptômes<sup>65</sup>. Des laxatifs de lest ont été étudiés dans un certain nombre d'essais. Seules 6 des études incluses avaient plus de 30 patients et toutes les études avaient des problèmes de qualité (méthode de randomisation, double aveuglement, dissimulation de l'allocation de traitement, description des abandons). Deux revues systématiques ont été publiées sur l'utilisation de laxatifs de lest chez les patients atteints du SII. En utilisant des critères d'exclusion moins strictes que l'examen précédent, Jailwala et al.<sup>55</sup> a également conclu, sur une analyse de 13 études, que l'efficacité des laxatifs de lest n'est pas clairement établie. Akehurst et al.<sup>66</sup> ont inclus 7 études sur les laxatifs de lest dans

une revue des thérapies du SII et ont conclu qu'il n'y avait aucune raison de croire que les agents de charge étaient efficaces pour le SII. Trois critères différents ont été utilisés pour évaluer l'efficacité des laxatifs de lest : la douleur abdominale, l'évaluation globale et le score des symptômes. Étant donné les propriétés pharmacologiques des laxatifs de lest, leur effet présumé sur la consistance des selles et le comportement intestinal, l'amélioration de l'évaluation globale peut être le critère d'évaluation le plus approprié. En revanche, les résultats positifs sur l'évaluation globale de la maladie des différentes études n'étaient pas statistiquement significatifs<sup>65</sup>. L'hétérogénéité des catégories des patients SII dans les études incluses suggère que l'utilisation des laxatifs de lest ne doit pas être complètement rejetée, car ils peuvent être utiles pour des sous-groupes de patients qui reste à définir. L'amélioration de la fréquence et de la consistance des selles peut être le principal facteur d'amélioration de l'évaluation globale chez les patients prédominants par la constipation.

Bien que le PEG soit approuvé par la FDA américaine dans le traitement de la constipation, il n'a pas été largement étudié chez les patients atteints de SII-C. Une étude ouverte portant sur 27 adolescents atteints de SII-C a suggéré que le PEG améliorait la fréquence des selles mais pas la douleur<sup>67</sup>. Deux essais contrôlés randomisés concernant l'utilisation du PEG dans le SII ont été évalués par l'*American College of Gastroenterology*. Dans l'un, il n'y avait aucun effet statistiquement significatif sur les mouvements intestinaux ou l'inconfort et la douleur. Dans l'autre, qui a recruté 139 patients atteints de SII avec constipation, l'augmentation moyenne des selles spontanées était significativement plus élevée avec le PEG comparativement au placebo à 4 semaines. Cependant, on ne retrouvait aucune différence d'effet sur la douleur abdominale ou l'inconfort. Les taux de réponse, définis par plus de quatre selles spontanées par semaine et aucune aggravation de la douleur ou de l'inconfort abdominal, étaient significativement plus élevés avec le PEG (36,5% contre 17,5% avec le placebo,  $P < 0,05$ ). Cependant, aucune différence significative n'est apportée dans la proportion de patients avec une réponse à la douleur, définie comme une diminution de 10% (61,9% vs 47,6%,  $P > 0,1$ ). Les taux d'événements indésirables étaient plus élevés avec le PEG (38,8% contre 32,9%), mais la plupart étaient légers ou modérés. Il n'existe aucune preuve à l'heure actuelle que les formulations de PEG soulagent la douleur ou fournissent un soulagement global des symptômes dans le SII.

En résumé, l'utilisation des laxatifs dans le traitement du SII est purement à visée symptomatique. Ils permettent au patient d'améliorer son confort, la qualité de son transit et sa qualité de vie dans son quotidien mais ne permettent en rien l'amélioration de l'évaluation globale du SII, notamment sur les symptômes handicapant comme la douleur abdominale. Leur utilisation doit donc être raisonnable et ne doit pas entraîner d'effets indésirables ou de comorbidités supplémentaires en plus de la maladie du patient. De plus, leur usage doit impérativement se faire en complément des mesures hygiéno-diététiques à respecter dans le cadre d'une constipation chronique.

Tableau 3 : Principaux laxatifs utilisés en France (Vidal)

DCI	Dosages	Spécialités
Laxatifs osmotiques		
Macrogol 4000	10 g	FORLAX®
Macrogol 3350	2,95, 5,9, 13,125 g	TRANSIPEG® MOVICOL®
Lactulose	10 g	DUPHALAC®
Lactitol	10 g	IMPORTAL®
Laxatifs de lest		
Ispaghul	2, 3, 7 g	SPAGULAX® TRANSILANE®
Gomme Karaya	4 g	POLYKARAYA®
Gomme Sterculia	62 g/100 g	NORMACOL®
Laxatifs lubrifiants		
Paraffine liquide	-	LUBENTYL® LANSOYL® MELAXOSE® TRANSULOSE®
Laxatifs de contact		
Bisacodyl	5 mg	DULCOLAX® CONTALAX®
Docusate sodique	50 mg	JAMYLENE®
Dérivés anthracéniques : Bourdaine, Séné, Cascara, Aloès		DRAGEES FUCA® IDEOLAXYL® MODANE® HERBESAN® GRAINS DE VALS®

## c) Antidiarrhéiques

Les analogues opioïdes comme le **lopéramide** (IMODIUM®) stimulent les récepteurs au niveau du système nerveux entérique inhibant le péristaltisme et la sécrétion de liquide. Le lopéramide n'est pas plus efficace que le placebo dans la réduction de la douleur, des ballonnements ou des symptômes globaux du SII, mais c'est un agent efficace pour le traitement de la diarrhée, la réduction de la fréquence des selles et l'amélioration de la consistance des selles<sup>68</sup>. Des essais contrôlés randomisés comparant le lopéramide avec d'autres antidiarrhéiques comme le racécadotril n'ont pas été réalisés. Les données sur sa tolérance et sa sécurité d'utilisation font défaut. Les patients atteints de D-SII affichent un transit intestinal plus rapide que les sujets sains. Par conséquent, les agents qui retardent le transit intestinal peuvent être bénéfiques pour réduire les symptômes. Le lopéramide est le seul antidiarrhéique suffisamment évalué dans les essais randomisés contrôlés pour le traitement du D-SII. Parmi les essais évaluant son efficacité dans le traitement du SII avec des symptômes prédominants de diarrhée<sup>69,70</sup>, deux essais contrôlés randomisés ont impliqué 42 patients SII avec des symptômes prédominants de la diarrhée. Il n'y a pas eu d'effets statistiquement significatifs du lopéramide sur les symptômes globaux par rapport

au placebo (risque relatif de non amélioration des symptômes du SII = 0,44 ; IC 95% = 0,14-1,42). Les deux essais ont rapporté que 100% du groupe traité au lopéramide avait amélioré la consistance des selles, comparativement à 20-45 % des témoins ( $p = 0,006$ ). L'analyse combinée de la fréquence des selles a suggéré que le risque relatif de la fréquence des selles non améliorée avec le lopéramide était de 0,2. (IC à 95% = 0,05-0,9). Aucun évènement indésirable n'a été rapporté pendant cette étude. En ce qui concerne l'autre essai, quatre ont été décrits.

Le lopéramide n'a aucun effet sur les symptômes de ballonnements, d'inconfort abdominal ou de symptômes globaux du SII. Il existe un effet bénéfique pour améliorer la fréquence et la consistance des selles, bien que l'impact global sur les symptômes du SII ne soit pas statistiquement significatif. D'après ces résultats, le lopéramide est considéré comme un traitement efficace contre la diarrhée, donc il peut rentrer dans le cadre de la prise en charge du SII uniquement en tant que traitement symptomatique. L'utilisation prolongée de ce médicament n'entraînant que très peu d'effets indésirables, et une très faible dépendance pharmacologique. Il s'agira de trouver la bonne dose à efficacité constante. L'utilisation du **racécadotril** (TIORFAN<sup>®</sup>, TIOFANOR<sup>®</sup>) peut être rationnelle dans le cadre du traitement de la diarrhée chez un patient D-SII mais cette molécule n'est jamais citée dans les différents articles et recommandations trouvées sur les bases de données scientifiques.

#### d) Argiles, silicates et adsorbants intestinaux

L'argile est un type de roche que l'on retrouve communément dans différents pays du monde. Elle est composée de minéraux et de métaux, notamment des molécules polymériques appelées silicates. Les silicates sont des sels composés essentiellement de silice ( $\text{SiO}_2$ ) associés à d'autres oxydes métalliques comme le magnésium, le calcium, l'aluminium, le lithium, le zinc, etc. Selon la composition du silicate en différents métaux et selon sa conformation polymérique, il est classé en plusieurs catégories. Dans ces catégories on retrouve les différentes appellations des silicates comme la **kaolinite**, le talc, l'attapulгите, l'**illite** ou la **montmorillonite**. Les différentes variétés d'argiles retrouvées dans différents produits ou appellations vont donc se distinguer les unes des autres selon leur composition en silicates. Depuis l'antiquité, les argiles sont utilisées par l'homme de manière traditionnelle afin de traiter certaines pathologies que ce soit par voie orale, dans les troubles digestifs, ou par voie cutanée, pour traiter les problèmes de peaux, ou sous forme de cataplasme dans les affections musculaires. En ce qui concerne les pathologies digestives, des médicaments ou des compléments alimentaires à base d'argile existent et contiennent différents silicates. On peut citer la diosmectite dans le SMECTA<sup>®</sup>, la montmorillonite beidellitique dans le BEDELIX<sup>®</sup> ou l'attapulгите de mormoiron dans l'ACTAPULGITE<sup>®</sup>. Les indications de ces médicaments sont notamment le traitement symptomatique de la diarrhée ou le traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales. Le mécanisme d'action des silicates sur la réduction de la diarrhée ou des troubles fonctionnels intestinaux n'est pas clairement établi. De par leur structure, les silicates ont une

conformation dans l'espace en feuillets qui leur donne une structure lamellaire, ce qui leur confère un pouvoir adsorbant. La finesse des particules va pouvoir ainsi tapisser l'ensemble du tube digestif.

Rares ont été les études cliniques montrant une efficacité notable des silicates sur les affections gastro-entérologiques et notamment le SII. Seules deux études versus placebo ont étudié leur efficacité dans le SII. Dans la première étude contrôlée randomisée de Ducrotté et al.<sup>71</sup>, 524 patients répondant aux critères de Rome I ont été exposés à la **montmorillonite beidellitique** du BEDELIX® ou au placebo trois fois par jour pendant 8 semaines. Dans le sous groupe des malades C-SII, le silicate a amélioré la douleur abdominale et le confort digestif de façon significativement supérieure au placebo (49,4% vs. 31,5%,  $P < 0,016$ ). Dans les deux autres sous groupes (D-SII et M-SII), seule une tendance non significative pour une efficacité supérieure à celle du placebo a été observée ( $p < 0,18$ ). En résumé, cet essai démontre que la montmorillonite beidellitique ne semble pas être une option thérapeutique pour tous les sous-types du SII, mais pourrait améliorer la douleur abdominale ou l'inconfort chez les patients souffrant de C-SII. L'efficacité de cette thérapeutique bien tolérée doit être confirmée par d'autres essais chez les patients atteints de C-SII.

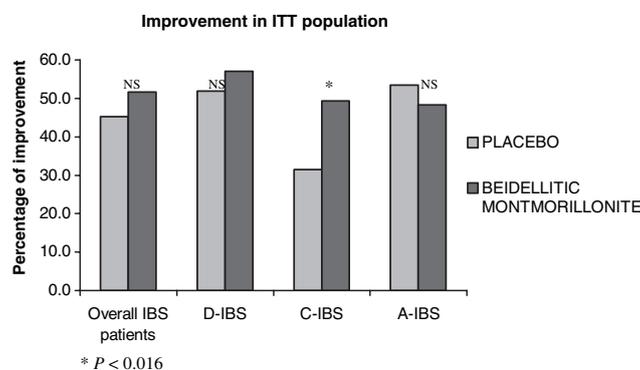


Figure 14<sup>71</sup> : Douleur abdominale et/ou amélioration de l'inconfort dans l'échantillon testé.

Dans le second essai proposé par Chang et al.<sup>72</sup>, c'est la **diosmectite** du SMECTA® qui a été testée chez des patients souffrant de D-SII. On connaît l'efficacité de la diosmectite dans le traitement de la diarrhée aiguë, notamment d'origine infectieuse, mais elle est peu étudiée dans la diarrhée chronique. Dans cet essai contrôlé randomisé, 104 patients dont 52 répondants aux critères de Rome II et étiquetés D-SII, ont reçu pendant 8 semaines, trois fois par jour, 3g de diosmectite ou de placebo. Les résultats montrent principalement que la diosmectite semble être plus efficace que le placebo dans l'amélioration de l'évaluation globale du SII ainsi que dans l'intensité de la douleur abdominale/inconfort après le traitement de 8 semaines. Comme la montmorillonite, le mécanisme d'action exact de la diosmectite n'est pas connu. Cette argile naturelle semble renforcer la fonction de barrière intestinale. Elle conduit à la prévention des dommages muqueux ainsi qu'à une action cytoprotectrice sur la muqueuse gastro-intestinale<sup>72</sup>.

On peut conclure sur l'utilisation des argiles dans le traitement du SII qu'il peut s'agir d'un traitement utile pour améliorer certains symptômes comme la diarrhée ou les gaz, mais il ne s'agit en aucun cas d'un traitement qui va avoir une efficacité globale sur l'ensemble des symptômes. Leur tolérance est globalement assez bonne mais une constipation peut suivre une prise trop importante de diosmectite, mais elle est contrôlée par la baisse de la posologie. Cependant, certains s'inquiètent du fait que ces argiles étant des composés, certes naturels mais issus de la terre, peuvent contenir une certaine quantité de métaux lourds comme le plomb. En effet, de par sa structure en feuillet, les argiles ont une grande capacité d'adsorption, qui peut être utile en thérapeutique, mais elle va adsorber également de nombreux composés provenant de la terre comme le plomb, ou d'autres substances potentiellement toxiques. Cependant, à ce jour, aucune étude n'a permis de prouver que les argiles une fois ingérées dans l'organisme relargeraient une quantité importante ou insignifiante de plomb au niveau sanguin et risquer le développement éventuel d'un saturnisme<sup>73</sup>.

Les adsorbants intestinaux sont représentés essentiellement par deux principes actifs : le charbon actif ou activé et le diméticone et ses dérivés. Le **charbon actif** est un matériau constitué essentiellement de matière carbonée à structure poreuse. Il peut être produit à partir de toute matière organique végétale riche en carbone : bois, écorce, pâte de bois, coques de noix de coco, coques de cacahuètes, noyaux d'olives, ou bien de houille, tourbe, lignite, résidus pétroliers. En général, le charbon actif à usage médical est fabriqué à base de bois ou de coques de noix. Sa fabrication repose sur le principe de carbonisation, avec un passage à haute température puis d'activation qui va augmenter le pouvoir adsorbant du charbon. Le principe d'utilisation de ce principe actif dans le traitement des troubles fonctionnel intestinaux et notamment des ballonnements et du météorisme, repose sur la capacité qu'a le charbon actif à adsorber différentes substances tels que les gaz ou les résidus. Il est également totalement neutre pour l'organisme car essentiellement composé de carbone. Il n'est donc pas digéré par l'intestin. Ses propriétés adsorbantes ont été étudiées en profondeur, et cette propriété est largement utilisée dans l'industrie ainsi que dans le traitement des intoxications humaines. En revanche, peu d'études ont étudié l'utilisation du charbon actif dans le traitement du SII. Les études publiées évaluent son utilisation dans l'amélioration des ballonnements, des météorismes et des gaz malodorants. Seulement elles sont souvent contradictoires. Dans une étude de Suarez et al.<sup>74</sup>, 5 patients non atteints du SII ont ingéré 520mg de charbon actif quatre fois par jour et ils ont évalué l'efficacité sur l'augmentation du volume des gaz expulsés. Les résultats ont montré que le charbon activé n'a pas réduit de manière significative le taux de libération des gaz. Les investigateurs supposent que l'efficacité du charbon actif est dose-dépendante. Ainsi, la question se pose de savoir si une dose supérieure à 520 mg quatre fois par jour utilisée dans l'étude pourrait avoir démontré une efficacité. La dose utilisée était celle recommandée par le fabricant. Par ailleurs, le fait de devoir ingérer plus de 8 comprimés par jour pourrait être un frein à son utilisation. Un autre problème potentiel est soulevé avec l'ingestion chronique de fortes doses de charbon actif est que de telles doses pourraient diminuer la disponibilité des nutriments essentiels ainsi que des médicaments administrés simultanément. Ainsi, ils

concluent que l'administration de charbon activé ne fournit pas un moyen pratique de réduire la libération de gaz fécal. De plus, étant donné que les sites de liaison du charbon actif dans les fèces seraient exposés à des gaz de soufre (ainsi qu'à une variété d'autres composés) lors du passage à travers l'intestin, il n'est pas surprenant que tous les sites de liaison aient été remplis au moment où les matières fécales ont atteint le rectum.

Dans les autres adsorbants intestinaux, il existe un autre principe actif, le **diméticone**. Il s'agit d'un dérivé siliconé, donc un polymère de siloxane associant silicium et des radicaux organiques. Le diméticone est une substance physiologiquement inerte et n'a pas d'activité pharmacologique. Il agit en modifiant la tension superficielle des bulles de gaz provoquant ainsi leur coalescence. Il peut être associé à de la silice sous forme de siméticone. Comme le charbon activé, les études concernant l'utilisation du diméticone dans le SII sont peu nombreuses. Une étude concernant le CARBOSYLANE<sup>®</sup>, médicament contenant du charbon activé et de la siméticone, a démontré que, comparativement au placebo, l'intensité du gonflement abdominal était significativement plus faible dans le groupe traité (P = 0,045, RRI = 1,2, IC à 95% = 1,0-1,4 comparativement à RR = 1,4, IC à 95% = 1,0-1,8)<sup>75</sup>. De plus, 89% des patients ont signalé une amélioration des symptômes versus 71% avec un placebo. En ce qui concerne les améliorations globales, la différence était plus importante : 67% dans le groupe CARBOSYLANE<sup>®</sup> contre 43% dans le groupe placebo.

En conclusion de cette partie, il n'existe pas à l'heure actuelle d'études précises et étendues sur l'utilisation des silicates et des adsorbants intestinaux dans la prise en charge du SII. Mais les seuls essais trouvés dans les revues scientifiques démontrent une certaine efficacité de ces traitements en ce qui concerne les ballonnements, les flatulences ou la diarrhée, mais celle-ci reste modérée voire minime. Ces traitements peuvent rentrer dans la prise en charge du SII en accompagnement d'autres médicaments agissant directement sur les douleurs ou le transit.

Tableau 4 : Principaux médicaments à base d'argiles et d'adsorbants intestinaux utilisés en France (Vidal)

DCI	Spécialité
Diosmectite	SMECTA <sup>®</sup>
Monmorillonite beidellitique	BEDELIX <sup>®</sup>
Attapulgite de Mormoiron	ACTAPULGITE <sup>®</sup>
Charbon activé	CHARBON DE BELLOC <sup>®</sup> FORMOCARBINE <sup>®</sup> CARBOLEVURE <sup>®</sup> CARBOSYLANE <sup>®</sup>
Siméticone	SILIGAZ <sup>®</sup> CARBOSYLANE <sup>®</sup> METEOSPASMYL <sup>®</sup> METEOXANE <sup>®</sup> POLYSILANE DELALANDE <sup>®</sup> IMODIUMDUO <sup>®</sup>
Diméticone	POLYSILANE UPSA <sup>®</sup> PEPSANE <sup>®</sup> RENNIE DEFLATINE <sup>®</sup>

#### e) Antidépresseurs (tricycliques et ISRS)<sup>63-65,68,76</sup>

Les antidépresseurs sont des psychotropes ayant pour but de potentialiser la présence de neurotransmetteurs comme la sérotonine ou la noradrénaline dans la fente synaptique de certains neurones centraux ou périphériques. Comme leur nom l'indique, ils sont surtout utilisés dans le traitement de la dépression caractérisée ou dans certains troubles anxieux, mais ils peuvent être également utilisés dans le traitement de certaines douleurs appelées douleurs neuropathiques. Les antidépresseurs sont classés en plusieurs catégories, selon leur mode d'action. C'est la composante douloureuse et neurologique de la physiopathologie du SII qui va être ciblée par l'utilisation de ce type de médicaments. Deux classes d'antidépresseurs sont à privilégier dans le traitement des douleurs neuropathiques et potentiellement dans le SII : ce sont les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Les **antidépresseurs tricycliques** vont inhiber de manière non sélective les transporteurs des monoamines au niveau de la fente synaptique permettant ainsi d'augmenter les concentrations en sérotonine et noradrénaline. Cependant, ils ont l'inconvénient (ou l'avantage selon les cas) d'avoir un pouvoir antagoniste sur d'autres récepteurs comme les récepteurs adrénergiques, histaminergiques ou cholinergiques. Les antidépresseurs tricycliques sont utilisés dans certaines spécialités pour leur capacité à potentialiser les analgésiques et avoir une action sur la réduction des douleurs d'origine neurogène. Ces douleurs sont notamment dues à un déséquilibre entre les neurotransmetteurs au niveau des influx nerveux nociceptifs ou sensitifs. Ces médicaments peuvent modifier la perception de la douleur, indépendamment de leur effet antidépresseur ou anxiolytique. Environ 10% des patients atteints de SII, généralement ceux qui présentent des symptômes réfractaires, ont recours aux antidépresseurs tricycliques<sup>64</sup>. Le mécanisme sous-jacent du bénéfice apporté dans le SII par les antidépresseurs tricycliques est inconnu, mais il pourrait être dû à une réduction de la sensibilité des nerfs périphériques ou à des altérations au niveau du cerveau. Dans les troubles fonctionnels de l'intestin, les données sont mitigées quant à la capacité des antidépresseurs tricycliques à modifier les seuils de la douleur viscérale. L'effet antidépresseur des antidépresseurs tricycliques ne semble pas nécessaire pour avoir des effets bénéfiques sur l'intestin. En effet, ils sont efficaces dans les deux semaines suivant le début du traitement, et des doses complètes d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ne fournissent pas les mêmes avantages. En théorie, les effets bénéfiques des antidépresseurs tricycliques pourraient être dus à leurs propriétés anticholinergiques.

Un certain nombre d'essais randomisés et contrôlés ont démontré une diminution des symptômes chez les patients prenant des antidépresseurs tricycliques à faible dose comme l'amitriptyline, la desipramine, la clomipramine, la doxépine et l'imipramine<sup>77,78</sup>. Une méta-analyse a passé en revue ces traitements utilisés dans le syndrome de l'intestin irritable et a indiqué un odds ratio pour un bénéfice de 4,0 par rapport au placebo<sup>77</sup>. Cependant, malgré de faibles doses utilisées, les effets secondaires tels que la constipation, la sécheresse

buccale, la somnolence et la fatigue, surviennent chez plus d'un tiers des patients. Ces désagréments empêchent souvent une bonne observance. Il est donc essentiel d'informer le patient de manière adéquate sur la survenue éventuelle de ces effets indésirables. Il est également important de leur expliquer le rationnel de l'utilisation d'un antidépresseur dans leur pathologie. Certaines études indiquent des bénéfices plus importants chez les patients souffrant de D-SII que chez les autres types. Parce que les effets secondaires comprennent la constipation, un traitement anticipé de la constipation est suggéré si les antidépresseurs tricycliques sont utilisés pour le C-SII. Dans les posologies classiques d'antidépresseurs, les antidépresseurs tricycliques ont été associés à une arythmie cardiaque et à une diminution du seuil épiléptogène. Ces effets semblent extrêmement rares à de faibles doses.

Les antidépresseurs tricycliques sont recommandés pour le syndrome de l'intestin irritable modéré à sévère dans lequel la douleur est importante ou lorsque d'autres thérapies ont échoué. Ils peuvent être combinés à des agents antispasmodiques si l'un ou l'autre traitement a eu un succès partiel. Entraînant une somnolence, leur prise doit s'effectuer au coucher. Une dose quotidienne comprise entre 10 et 25mg, avec une escalade progressive possible jusqu'à 100mg, est suggérée. Bien que les effets apparaissent au bout d'une semaine, la poursuite du traitement durant quatre semaines est conseillée. Les antidépresseurs tricycliques peuvent être poursuivis pendant 6 à 12 mois. Après quoi, une tentative doit être faite pour réduire la dose.

Les **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine** et autres antidépresseurs plus récents ont été utilisés pour traiter le SII. En effet, ils n'ont pas les nombreux effets indésirables des antidépresseurs tricycliques et ont une efficacité similaire pour la dépression. Les ISRS n'ont pas les mêmes effets antinociceptifs que les antidépresseurs tricycliques et doivent encore prouver leur efficacité dans le SII ou tout autre trouble gastro-intestinal fonctionnel. Les ISRS sont une seconde option théoriquement séduisante compte tenu des effets neuromodulateurs de la sérotonine et de son rôle dans les troubles moteurs et sensitifs. En administration aigue, le citalopram stimule la motricité phasique colique et atténue la réponse colique à l'alimentation<sup>79</sup>. Les résultats des ISRS sont moins convaincants que ceux des tricycliques<sup>80-82</sup> même si toutes les méta-analyses ne sont pas concordantes. Dans plusieurs essais, il est notamment difficile d'individualiser dans l'amélioration globale la part revenant à l'amélioration psychologique de celle liée à la réduction de l'intensité des symptômes. L'absence de relation entre effet antalgique et effet antidépresseur est confirmée par l'échec de ces inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine dans le soulagement de la douleur alors que les troubles thymiques sont améliorés. Des études complémentaires apparaissent donc nécessaires afin de savoir si les ISRS ont une place dans la stratégie thérapeutique des TFI, notamment dans les formes sévères. Ils peuvent être utiles lorsque le SII est accompagné et exacerbé par un trouble de l'humeur. Bien que les preuves à l'appui de son utilisation fassent défaut, cette classe de médicament peut également être essayée si l'utilisation d'un antidépresseur tricyclique aboutit à un échec.

En résumé, seule l'utilisation des antidépresseurs tricycliques a prouvé son utilité dans l'amélioration de la douleur et de l'évaluation globale du SII, notamment chez les D-SII. Cette amélioration est sans doute due à l'effet anticholinergique mais aussi à un effet sur l'humeur. Cependant, des études plus importantes et statistiquement plus fortes doivent être menées pour confirmer leurs effets bénéfiques. En ce qui concerne l'utilisation des ISRS, leur efficacité reste incertaine. Il faudra attendre plus d'études sur leur utilisation dans le SII. L'amélioration de la douleur chez un patient SII peut être plus importante qu'avec les antispasmodiques mais les effets indésirables sont plus nombreux. Il faudra alors informer les patients de ces effets indésirables et utiliser la dose efficace la plus faible possible.

Tableau 5 : Antidépresseurs ayant l'AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques (Vidal)

DCI	Dosages	Spécialité
Amitriptylline	25, 50 mg	LAROXYL®
Clomipramine	10, 25, 75 mg	ANAFRANIL®
Imipramine	10, 25 mg	TOFRANIL®

#### f) Médicaments agissant sur le système sérotoninergique

La raison d'être des recherches sur les ligands des récepteurs de **sérotonine** (5-hydroxytryptamine, 5-HT) dans le SII repose principalement sur le fait que la sérotonine, libérée par des cellules semblables aux cellules entérochromaffines, a un certain nombre d'effets moteurs sur le tractus gastro intestinal, a un certain nombre d'effets moteurs bien documentés sur le tractus gastro-intestinal. Elle peut produire une hyperalgésie dans plusieurs modèles expérimentaux<sup>83</sup>. Chez les mammifères, le tractus gastro-intestinal est la source la plus importante de sérotonine. Elle peut augmenter la sensibilité des neurones viscéraux se projetant entre le tractus gastro-intestinal et le système nerveux central. Les récepteurs à la sérotonine, connus pour affecter la fonction motrice du tractus gastro-intestinal, appartiennent aux sous-types 5-HT<sub>1</sub>, 5HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub> et 5-HT<sub>7</sub>. Parmi eux, les sous-types 5-HT<sub>3</sub> et 5-HT<sub>4</sub> sont les plus étudiés en gastro-entérologie. Leur implication dans la régulation de la motilité du tractus gastro-intestinal est illustrée sur la figure 15. Les récepteurs neuronaux de la sérotonine peuvent augmenter ou inhiber la libération de neurotransmetteurs et comprennent les sous-types 5-HT<sub>1A</sub> (inhibiteur), 5-HT<sub>3</sub> et 5-HT<sub>4</sub> (excitateurs). Les récepteurs de la sérotonine des muscles lisses peuvent contracter ou relaxer les cellules effectrices et appartiennent aux sous-types 5-HT<sub>2A</sub> (régulateurs de la contraction), 5-HT<sub>4</sub> et 5-HT<sub>7</sub> (tous deux régulateurs de la relaxation). Dans l'intestin grêle humain, les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> régulant la contraction et les récepteurs 5-HT<sub>4</sub> régulant la relaxation, coexistent sur les cellules musculaires lisses.

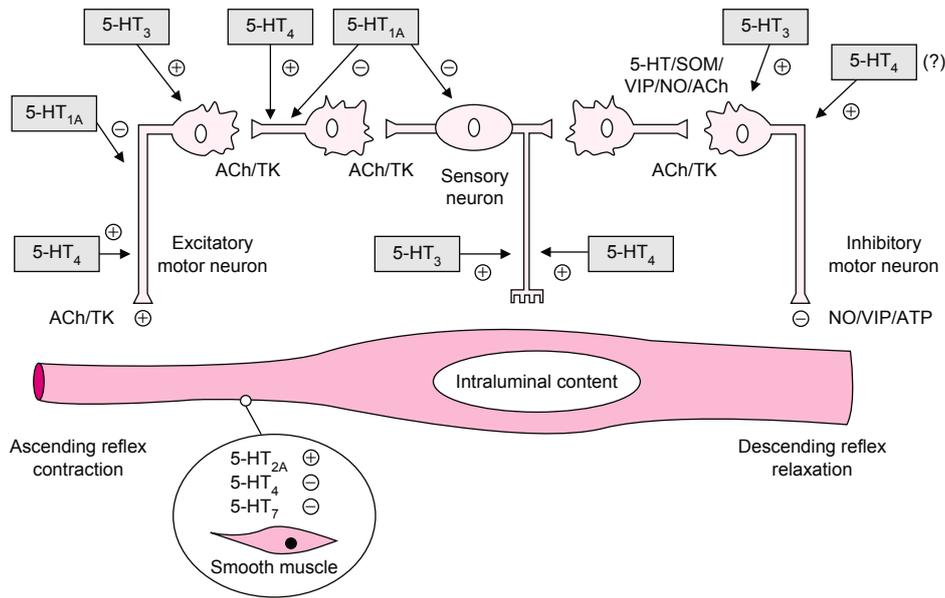


Figure 15<sup>83</sup> : Modulation de la motricité intestinale par les récepteurs sérotoninergiques.

Ainsi, la sérotonine agissant notamment sur les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et 5-HT<sub>4</sub>, joue un rôle important dans le contrôle de la motilité gastro-intestinale, de la sensibilité et des sécrétions gastro-intestinales. En outre, des observations récentes montrent que les concentrations plasmatiques de sérotonine sont réduites chez les patients atteints de SII avec constipation, mais augmentées chez les personnes souffrant de diarrhée, en particulier celles présentant des symptômes postprandiaux. Cela renforce leur participation au dysfonctionnement moteur et sensoriel associé à cette affection<sup>64</sup>. Ainsi, il existe un intérêt considérable pour ces récepteurs en tant que cibles thérapeutiques possibles pour le SII. Les **agonistes du récepteur 5-HT<sub>4</sub>** vont alors augmenter la propulsion gastro-intestinale, en ayant une action qualifiée de prokinétique. Les **antagonistes au récepteur 5-HT<sub>3</sub>** vont quant à eux ralentir le transit gastro-intestinal et réduire la sensation viscérale.

Les effets moteurs des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, comme l'**alosétron**, comprennent une diminution du temps de transit du côlon, un réflexe gastro-colique réduit et une compliance colique accrue. Les antagonistes semblent réduire la sensibilité intestinale à la distension chez l'homme, ainsi que dans plusieurs modèles animaux. L'alosétron augmente la compliance du côlon chez les patients souffrant de syndrome de l'intestin irritable et peut réduire la sensibilité à la distension. Il en résulte une réduction de la diarrhée et de son urgence. Tous ces effets visent les anomalies physiologiques connues dans le syndrome de l'intestin irritable prédominant par la diarrhée. Dans deux grands essais randomisés, en double aveugle et contrôlés par placebo, l'alosétron (1 mg deux fois par jour) était bénéfique chez les femmes atteintes d'un SII sans constipation. Une réponse a été signalée chez 43% des sujets d'une étude (une augmentation absolue de 17% par rapport au groupe placebo, P < 0,001) et chez 41% dans l'autre (une augmentation absolue de 12% avec le taux dans le groupe placebo, P < 0,05). L'utilisation de l'alosétron, comparée au placebo, est associée à une amélioration de la qualité de vie que ce soit sur le plan alimentaire, social ou physique. La constipation a été un effet secondaire retrouvé chez 25 à 30 % des sujets,

expliquant, en partie, le taux d'abandon de 10 %. L'alosétron était supérieur à la mébéverine pour la douleur associée au SII (par exemple, les taux de soulagement de la douleur étaient de 10 à 13 % plus élevés à deux et trois mois) dans un essai européen multicentrique. Bien que l'incidence des effets secondaires était similaire dans chaque groupe de traitement, la constipation était plus fréquente dans le groupe de l'alosétron (22 %) <sup>63</sup>.

Aux Etats Unis, l'administration d'alosétron a provoqué une colite ischémique chez environ un patient sur 7000. Cet incident a été à l'origine de son retrait du marché. En partie grâce à des groupes de défense des intérêts des patients, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a autorisé la réintroduction de l'alosétron en juin 2002, suivant des lignes directrices précises qui obligent les patients à signer un formulaire de consentement et aux médecins prescripteurs de signer un certificat. Compte tenu de ses effets secondaires connus, le traitement doit être limité aux femmes atteintes d'un SII sans constipation dont les symptômes sont suffisamment graves pour justifier le risque de colite ischémique induite par le médicament et qui n'ont reçu aucune réponse à d'autres traitements. D'autres médicaments de cette classe sont en cours de développement, bien que leur innocuité et leur efficacité soient inconnues.

Ce médicament n'étant disponible qu'aux Etats-Unis, il n'existe pas d'alternative en France, en dehors des autres antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> comme l'ondansétron ou le granisétron. Ils seront alors utilisés hors AMM, car leur indication est restreinte au traitement des nausées et vomissements chimio-induits. Chez l'homme, l'ondansétron n'a aucun effet sur le transit de l'intestin grêle chez les volontaires sains ou chez les patients souffrant de D-SII. Cependant, il ralentit le transit au niveau du côlon et inhibe la réponse motrice colique à un repas chez des individus sains. Dans une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, sur 50 patients atteints de SII, l'ondansétron a réduit la fréquence de contraction de l'intestin et amélioré la consistance des selles dans le sous-groupe D-SII. D'autres preuves en faveur d'un rôle des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> chez l'homme ont trouvé une réduction dose-dépendante de la motricité colique postprandiale avec le granisétron <sup>83</sup>.

Des **prokinétiques** bien connus, tels que le cisapride, sont classés parmi les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>4</sub> car il existe des preuves que l'effet prokinétique et au moins certains des effets indésirables sont médiés par ce sous-type de récepteur. En ce qui concerne les effets indésirables cardiaques du cisapride, il est bien connu que le médicament peut induire des arythmies ventriculaires et prolonger l'intervalle QT par ses propriétés antiarythmiques de classe III et non par l'activation des récepteurs 5-HT<sub>4</sub>. Ceux-ci sont dus à l'inhibition d'un sous-ensemble de canaux K<sup>+</sup> impliqués dans la repolarisation cardiaque. Les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>4</sub> de deuxième génération tels que le tegaserod et le mosapride semblent dépourvus de propriétés antiarythmiques de classe III. Certains d'entre eux (tegaserod, prucalopride) peuvent être plus actifs au niveau du côlon que le cisapride. De façon intéressante, le mosapride, dont le métabolite principal est un antagoniste du récepteur 5-HT<sub>3</sub>, présente peu ou pas d'activité prokinétique dans le côlon, semblable à ce qui est

observé avec le cisapride, à la fois agoniste du récepteur 5-HT<sub>4</sub> et antagoniste du récepteur 5-HT<sub>3</sub>.

Parmi les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>4</sub>, le tegaserod, le prucalopride et le mosapride ont subi des essais cliniques. Chez des volontaires sains, 6 mg de **tegaserod** deux fois par jour accélère la vidange gastrique et le transit intestinal. Le taux de transit colique a été légèrement accéléré à 48 heures, mais pas à 24 heures. Chez les patients atteints de C-SII, une dose de 2 mg de tegaserod deux fois par jour accélère le transit de l'intestin grêle et le remplissage cæcal, mais n'a aucun effet sur la vidange gastrique ou le transit colique total. Trois grands essais randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo sur le tegaserod pour le SII prédominant par la constipation indiquent qu'il procure un bénéfice symptomatique. L'utilisation du tegaserod, à une posologie de 6 mg deux fois par jour (dose approuvée par la FDA) durant trois mois, a démontré un bénéfice pour le patient. Il a permis de réduire les symptômes de la douleur et la constipation, et ce dès le premier mois. Au cours du dernier mois de traitement, 52% des patients prenant du tegaserod avaient une amélioration des symptômes globaux du SII (+ 9,3% par rapport au placebo). Les études disponibles, bien qu'elles aient été sous-alimentées d'un point de vue statistique pour détecter les différences fondées sur le sexe, suggèrent que ces avantages ne se manifestent que chez les femmes<sup>63</sup>. Le tegaserod a été approuvé par la FDA pour une utilisation jusqu'à 12 semaines chez les femmes atteintes de C-SII. Les effets secondaires du tegaserod sont généralement légers, avec de la diarrhée, généralement brève (se produisant dans 10% des patientes). Malgré une bonne expérience initiale en matière de sécurité, l'utilisation du tegaserod a été récemment restreinte en raison des inquiétudes concernant un nombre, certes restreint, mais notable d'ischémies myocardiques et d'accidents vasculaires cérébraux (13 événements sur 11 614 patients traités). Ce médicament a donc été retiré du marché américain en 2007. L'apparition de cet effet indésirable majeur n'entrave cependant pas la recherche et le développement d'autres agonistes 5-HT<sub>4</sub>.

Le **prucalopride** est étudié dans beaucoup de pathologies, y compris le C-SII. Dans une étude en double aveugle et croisée chez 24 volontaires sains, le prucalopride administré pendant 1 semaine, a significativement augmenté le nombre de selles et le pourcentage de selles molles/aqueuses par rapport au placebo. Ces paramètres sont revenus au niveau initial dans un délai d'une semaine après l'arrêt du prucalopride. Le prucalopride a également raccourci significativement le temps de transit colique moyen et le temps total de transit des voies gastro-intestinales. La diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez les volontaires sains et chez les patients atteints de constipation. Le **mosapride** a été récemment approuvé au Japon, mais il est ciblé pour le traitement des troubles du tractus gastro-intestinal supérieur, tels que le reflux gastro-oesophagien<sup>83</sup>.

En France, il existe peu de médicaments jouant sur les transmissions sérotoninergiques et ayant une AMM en gastro-entérologie. Certains principes actifs ayant un effet agoniste sur les récepteurs 5-HT<sub>4</sub>, comme le cisapride, le prucalopride (RESOLOR®) ou même le métoclopramide (PRIMPERAN®), n'ont pas d'AMM dans le SII. Ces derniers médicaments

sont même utilisés avec une extrême précaution en raison de leur risque d'allongement de l'espace QT avec risque de torsades de pointe, et ont même fait l'objet de retrait du marché dans certains pays comme les Etats-Unis. Les études démontrant l'efficacité des médicaments sérotoninergiques concernent le plus souvent les molécules ayant été retirées pour les raisons précédemment évoquées. Cependant, de nouvelles molécules n'ayant pas ces propriétés sont en train d'être évaluées et les résultats ne vont pas tarder à apparaître dans les années à venir et vont sûrement aboutir à la sortie sur le marché de ces médicaments dans le traitement du SII.

g) Autres traitements anecdotiques ou à venir

Comme vu précédemment, une étude a révélé qu'environ les trois quarts des patients SII présentaient une réaction positive au test respiratoire à l'hydrogène marqué après ingestion de lactulose. Les chercheurs ont interprété cette découverte comme suggérant la présence d'une prolifération bactérienne de l'intestin grêle, justifiant une **antibiothérapie**<sup>64</sup>. Le collège américain de gastroentérologie a identifié 6 essais contrôlés randomisés impliquant 1 916 participants évaluant la thérapie antibiotique chez les patients atteints du SII<sup>67</sup>. Dans l'ensemble, elle a amélioré les symptômes du SII par rapport au placebo, sans hétérogénéité significative entre les études. Un essai a évalué la néomycine chez 111 patients avec un effet significatif en sa faveur (RR = 0,73, IC 95% : 0,56 - 0,96). Les 5 essais restants ont évalué la rifaximine chez 1 805 patients atteints du SII. Il y a un avantage statistiquement significatif en faveur de l'antibiotique (RR = 0,84; IC 95%: 0,78 - 0,90). Il existe donc un intérêt des antibiotiques, notamment de la rifaximine, dans le traitement du SII et notamment celui prédominant par la diarrhée. Cependant, ces effets seraient de courte durée et cela obligerait une exposition prolongée aux antibiotiques pouvant accélérer une résistance bactérienne acquise.

La **prégabaline** inhibe la libération neuronale de neurotransmetteurs excitateurs (glutamate, noradrénaline, substance P) en se liant à une sous-unité des canaux calciques de la membrane neuronale. En dehors du soulagement des douleurs neuropathiques, elle est indiquée chez l'adulte dans le traitement de certaines formes d'épilepsie et des troubles anxieux généralisés. Dans un essai contrôlé en groupes parallèles contre placebo, cette molécule à une dose quotidienne de 600 mg (200 mg × 3) a permis de corriger la sensibilité rectale chez des patients SII hypersensibles. L'obtention progressive (12 à 21 jours) de la dose thérapeutique avait permis de limiter les effets secondaires du traitement<sup>76,84</sup>.

Le **linaclotide** est un peptide de 14 acides aminés structurellement similaire aux hormones appartenant à la famille des peptides de la guanyline. Les peptides de guanyline sont des hormones endogènes. Elles aident à la régulation du fluide intestinal et au maintien de l'homéostasie électrolytique par liaison et activation des récepteurs de la guanylate cyclase C (GCC) présents au niveau de l'épithélium intestinal. L'activation de la GCC entraîne une augmentation du guanosine monophosphate cyclique (GMPc) qui déclenche une série d'événements conduisant à l'activation du régulateur de conductance transmembranaire de

la fibrose kystique conduisant à la sécrétion de bicarbonate et de chlorure dans la lumière, suivie par le flux de sodium et d'eau dans la lumière intestinale, ainsi que la modulation des capteurs afférents à la douleur. Trois essais cliniques randomisés chez des patients atteints du SII ont été identifiés, impliquant 2028 patients<sup>67</sup>. Il y a eu un effet statistiquement significatif en faveur du linaclotide par rapport au placebo (IC 95% 5 - 8), sans hétérogénéité significative entre les études sur la douleur abdominale.

Le **lubiprostone** active le canal de chlorure de type 2 (ClC-2) sur la surface apicale de l'épithélium intestinal. Il en résulte un flux de chlorure et d'eau dans la lumière intestinale, entraînant un transit plus rapide à travers le petit et gros intestin. Quatre essais cliniques de lubiprostone chez des patients atteints du SII ont été rapportés dans trois articles distincts. Cependant, l'une d'entre elles évaluait une population mixte de patients atteints du SII et de constipation chronique. Il y a eu un effet statistiquement significatif en faveur de la lubiprostone comparativement au placebo, sans aucune hétérogénéité significative entre les trois résultats des essais individuels. La qualité de la preuve a été classée comme modérée selon les critères GRADE, car l'effet sur les symptômes globaux du SII était modeste et l'IC à 95% pour le RR était relativement proche d'un effet nul<sup>67</sup>.

En résumé, les agents prosécréteurs comme le linaclotide et le lubiprostone sont efficaces dans le SII avec constipation prédominante. Comme ces deux agents ont été évalués versus placebo plutôt qu'à la thérapie classique, leur position dans un algorithme de traitement du SII (c'est à dire en alternative à d'autres traitements ou comme thérapie de première intention) est difficile à définir. Ceci est compliqué par un manque de consensus sur la thérapie "standard" à appliquer dans le SII, étant donné les limites des données sur d'autres agents. Ces deux molécules n'ont pas d'AMM en France.

## 2) Traitements non médicamenteux

Dans la médecine occidentale, l'usage des médicaments ou des principes actifs pharmacologiques dits allopathiques est très utilisé pour soulager les symptômes des patients. Les médicaments font partie intégrante de la prise en charge de la plupart des pathologies aiguës ou chroniques. Mais depuis de nombreuses années, les sociétés savantes et les autorités de santé rappellent également que les conseils prodigués par les professionnels de santé auprès des patients sur leur mode de vie, leur alimentation, leur exposition environnementale ou leur activité physique ont également une place prépondérante dans la prise en charge des pathologies, d'autant plus si elles sont chroniques. De même que la prise en charge psychologique des malades peut améliorer leur quotidien, en recentrant la place du malade dans son parcours de soin. Ces deux aspects améliorent la prise en charge du patient dans sa maladie et peuvent améliorer d'autant plus l'efficacité des traitements médicamenteux classiques. En ce qui concerne le SII, deux thérapeutiques peuvent influencer sur l'amélioration globale de la maladie. Il s'agit de la modification du régime alimentaire du malade et de sa prise en charge psychologique. Enfin, le médecin mais surtout le pharmacien a un rôle à jouer dans le conseil au patient bien sûr,

mais aussi dans la possibilité qu'à le patient d'obtenir des traitements associés à son traitement standard, comme l'usage des médicaments ou produits de phytothérapie, d'aromathérapie, ou encore l'usage des prébiotiques ou encore des probiotiques, qui fera l'objet de la troisième partie de cette thèse.

#### a) Modifications du régime alimentaire

Les patients atteints de SII décrivent souvent un lien chronologique entre la prise alimentaire et la survenue ou l'aggravation des symptômes. La question de l'alimentation est donc récurrente, occupant souvent la première place parmi leurs préoccupations. D'autant plus que l'émergence de modes concernant les habitudes ou les pratiques alimentaires, relayée par les médias, certaines personnalités ou par l'intermédiaire d'ouvrages vendus en librairie ou d'articles de magazines et d'internet, amènent les patients à se questionner constamment sur leur propre alimentation et leur mode de vie. Certains régimes comme le régime sans gluten, sans lactose, ou encore le végétarisme voire le végétalisme, qui prennent une place de plus en plus importante dans notre société. Ils participent à la remise en cause de l'alimentation quotidienne des patients SII. D'autant plus que ces régimes sont souvent associés par ceux qui les pratiquent à des prétendus bénéfiques pour leur santé, notamment intestinale. Les patients souffrant de SII sont souvent dans une impasse thérapeutique où les médicaments ne soulagent pas assez leurs symptômes. Ils recherchent alors une solution alternative pour aider à améliorer leurs maux. Ils sont alors particulièrement attentifs aux conseils diététiques qui peuvent leur être prodigués, que ce soit dans l'idéal, par un professionnel de santé comme leur médecin, leur pharmacien ou un diététicien/nutritionniste, ou encore par des ouvrages ou articles piochés au hasard sur internet ou dans les magazines, dont la rigueur scientifique peut être remise en cause.

Les symptômes du SII sont souvent aggravés par l'alimentation, ce qui conduit de nombreux patients à conclure qu'ils souffrent d'une certaine forme "d'allergie" alimentaire. L'**allergie alimentaire** réelle et diagnostiquée se produit chez 6-8% des enfants et 1-4% des adultes. La réaction allergique alimentaire, qui est provoquée par l'immunoglobuline E, se produit dans les 2 heures qui suivent l'ingestion de l'aliment, et se manifeste par un gonflement, des démangeaisons, une urticaire, une respiration sifflante, des nausées, des vomissements, des diarrhées, des douleurs abdominales et un effondrement. Il n'existe aucune preuve qu'une telle réaction allergique ait lieu dans le SII<sup>85</sup>. Une grande proportion des patients atteints de SII se plaint d'intolérance subjective à divers aliments, comme le lactose, le gluten, ou même certains fruits ou légumes. L'intolérance alimentaire est une réaction non-toxique, non immune-médiée, aux produits chimiques bioactifs dans les aliments tels que les histamines, les sulfites et le glutamate monosodique. Les symptômes se manifestant habituellement en dehors du tractus gastro-intestinal. Il n'existe aucune preuve documentée que cette intolérance se manifeste dans le SII<sup>85</sup>. La **sensibilité au gluten non-coeliaque** (SGNC) a reçu l'attention des médias et du grand public ces dernières années et a été confondue avec la spéculation populaire selon laquelle la teneur élevée en glucides du blé est responsable des aspects négatifs de la santé tels que l'obésité. La SGNC se manifeste

par des symptômes gastro-intestinaux et extra-gastro-intestinaux similaires au SII, sans maladie cœliaque ou allergie au blé diagnostiquée. Cependant, les symptômes sont soulagés par un régime sans gluten et les symptômes réapparaissent après reprise du gluten. La prévalence de la SGNC représenterait 0,55 à 6% de la population des Etats-Unis<sup>85</sup>. Pour mémoire, le gluten est une substance protidique issue de certaines céréales comme le blé, l'orge ou le seigle, contenant principalement deux protéines : la gliadine et la gluténine. C'est cette dernière qui permet notamment le processus de panification en donnant l'élasticité et la texture des pains fait à base de farine de blé ou de seigle.

Il est à noter que, dans les études montrant des effets bénéfiques sur les symptômes des patient intolérants au gluten mais non diagnostiqués maladie cœliaque, ces effets résulteraient du retrait du blé plutôt que le retrait du gluten. Une étude croisée, contrôlée par placebo, a été réalisée chez des patients atteints de symptômes de type SII menant un régime sans gluten à leur propre initiative. Les symptômes gastro-intestinaux ont constamment et significativement été améliorés lorsqu'ils consommaient un régime pauvre en oligo-, di-, monosaccharides et polyols (appelés FODMAPs, dont nous parlerons plus loin), et ces symptômes n'ont pas été aggravés par une faible dose ou une dose élevée d'apport de gluten<sup>85</sup>. Il semble donc que la teneur en glucides (fructanes et galactanes) de blé plutôt qu'en gluten est responsable du déclenchement des symptômes de la SGNC. 24% des patients présentaient des symptômes non contrôlés malgré un régime sans gluten, 27% ne suivaient pas ce même régime seul et 65% évitaient d'autres aliments contenant des niveaux élevés de FODMAPs. Ces résultats appuient davantage l'idée que les symptômes de la SGNC ne sont pas déclenchés par le gluten présent dans le blé.

D'autres patients, n'hésitent pas à exclure de leur alimentation un élément connu dans notre société occidentale, les produits laitiers contenant du **lactose**. Le lactose est le principal sucre contenu dans le lait. Habituellement bien toléré, il peut être responsable de symptômes lorsqu'il n'est pas absorbé par la muqueuse intestinale. En cas de malabsorption, il peut provoquer une diarrhée ainsi que des ballonnements, des douleurs abdominales, ou des flatulences par un effet osmotique et par fermentation colique. L'absorption du lactose nécessite au préalable une hydrolyse par la lactase présente dans la bordure en brosse intestinale. L'activité de la lactase est maximale à la naissance, puis diminue progressivement pour atteindre une valeur très basse après le sevrage. Cette faible activité lactasique est maintenue chez la plupart des sujets caucasiens de l'Europe du Nord-Ouest et d'Amérique du Nord tout au long de l'âge adulte. Cela s'explique par l'importance de l'industrie laitière dans notre société occidentale. Les causes de déficit en lactase sont variables : déficit congénital, malabsorption primaire par immaturité digestive de l'enfant prématuré, malabsorption secondaire à une gastroentérite aiguë ou une entéropathie chronique. Un régime pauvre en lactose entraîne la suppression de l'ensemble des laits et de nombreux produits dérivés, issus notamment de sa fermentation par des bactéries lactiques. La fermentation du lait (yaourt, fromage) entraîne une diminution de la concentration en lactose, variable selon les produits, expliquant que de nombreux laitages soient autorisés tout comme les fromages à pâte cuite. Une malabsorption vraie au lactose, démontrée par

un test respiratoire après charge en lactose, ne s'accompagne pas toujours d'une intolérance au lactose qui se définit comme la survenue de symptômes après l'ingestion de lactose. De plus, un apport moyen de l'ordre de 12 à 20 g de lactose par jour est habituellement toléré par les malades ayant une authentique malabsorption du lactose<sup>86</sup>. En effet, celui-ci est digéré par notre propre flore bactérienne. Un régime pauvre en lactose n'est dorénavant indiqué que lorsque la malabsorption du lactose s'accompagne d'intolérance. Il faudra également être prudent car le fait de ne plus consommer des produits laitiers peut entraîner une carence en apports de calcium et engendrer des problèmes osseux si l'apport nutritionnel journalier ne correspond pas à 900mg de calcium (ANSES). Cependant, il existe d'autres sources de calcium dans l'alimentation comme les légumes, les fruits secs ou les eaux minérales.

Il existe donc peu de preuves que les réactions immédiates de type IgE soient particulièrement importantes dans le SII dans son ensemble. Bien que chez ceux souffrant de diarrhées et présentant également une atopie, ce mécanisme peut être plus important. Il semble toutefois peu probable que les patients SII présentent une intolérance alimentaire, mais les mécanismes impliqués dans ces réactions ne sont pas connus. Actuellement, le moyen le plus robuste d'identifier une intolérance alimentaire est la provocation alimentaire en double aveugle, bien que cela demande beaucoup de temps et de main-d'œuvre. Dans une étude portant sur 21 patients atteints de D-SII<sup>64</sup>, il a été démontré que dans environ 66% des cas, l'intolérance alimentaire pouvait être identifiée en utilisant un régime d'exclusion suivie d'une réintroduction en série d'aliments individuels. Chez certains de ces patients, la validité de l'intolérance était confirmée par un test en double aveugle. Une revue systématique de sept études a tenté de reproduire ces résultats montrant des taux de réponse variant de 15% à 71%. Cependant, l'absence de preuves n'a pas permis de recommander cette approche systématique. Néanmoins, il ne fait aucun doute que certains patients réagissent à l'exclusion alimentaire, ce qui peut valoir la peine d'être essayé chez les patients plus réfractaires. Il est important de se rendre compte que l'exclusion alimentaire peut devenir problématique si le régime alimentaire devient tellement restreint qu'il risque d'être nutritionnellement insuffisant. Il est donc préférable que ce processus soit supervisé par un diététicien/nutritionniste.

Les **fibres alimentaires** constituent également une source de nutriments pouvant avoir une action sur le transit intestinal et sur la bonne santé du tube digestif en général. Les fibres alimentaires sont originellement reconnues comme des constituants des parois cellulaires végétales non digestibles, aux propriétés bénéfiques pour la régulation du transit intestinal<sup>87</sup>. Contrairement aux glucides, lipides et protéines, la Communauté scientifique internationale peine à déterminer une définition consensuelle des fibres alimentaires. Aujourd'hui, les fibres sont définies comme étant des polymères de nature polysaccharidique non digérés par les enzymes endogènes du tractus digestif humain. Ce sont les liaisons chimiques entre les différents oses, non hydrolysables par les enzymes endogènes, qui leur permettent d'échapper aux processus de digestion dans la partie

proximale du tube digestif. Retrouvées dans les végétaux, les fibres suivantes sont des constituants de la paroi végétale :

- La cellulose est un polymère constitué de molécules de glucose liées en  $\beta$ -1,4. Elle est le principal polymère produit par le monde vivant.
- Les hémicelluloses sont constituées d'une chaîne centrale d'hexoses ou de pentoses liés en  $\beta$ -1,4, et de chaînes latérales. La nature des oses prédominant dans les chaînes latérales est indiquée par la première partie du nom de ces hémicelluloses. Ainsi, un xyloglucane peut être composé d'une chaîne centrale de glucanes (glucoses liés en  $\beta$ -1,4) et de chaînes latérales composées principalement de xylose. Les xyloglucanes, glucomannanes, mannanes, xylanes, arabinoxylanes (mais pas les arabinogalactanes) sont inclus dans la définition chimique des hémicelluloses.
- Les pectines sont constituées d'une chaîne principale formée d'acides D-galacturoniques méthylés ou non, et de rhamnose. Les chaînes latérales sont constituées d'autres oses comme l'arabinose ou le galactose.

Les gommes de réserve sont également considérées comme des fibres. Il s'agit de la gomme arabique, sécrétée par l'acacia, et constituée de galactomannanes ou de la gomme de guar produite par les haricots guar constituée d'arabinose, de galactose, d'acide glucuronique et de rhamnose. Les mucilages produits dans les vésicules de Golgi de végétaux tels le lin, l'ispaghul ou le psyllium sont des polymères de D-xylose, glucose, acide glucuronique et/ou galactose. Les carraghénanes constitués de molécules de galactose plus ou moins substituées et les alginates constitués de polymères de l'acide D-mannuronique et de l'acide L-guluronique, sont extraits des algues et font également partie des fibres. Ils sont essentiellement utilisés comme additifs pour leurs propriétés gélifiantes, épaississantes ou stabilisantes. Il existe également une fraction de l'amidon non digérée par les amylases salivaire et pancréatique : il s'agit de l'amidon résistant. On compte trois catégories d'amidon résistant : les amidons encapsulés ou physiquement inaccessibles retrouvés notamment dans les légumes secs ; les amidons (dits « natifs ») de certains aliments consommés crus tels que la banane, dont la teneur en amidon résistant est inversement proportionnelle au degré de maturité du fruit et les amidons rétrogradés des aliments cuits puis conservés sans déshydratation préalable. Les fructanes sont constitués de polymères exclusivement composés de molécules de fructose ou de longues chaînes de fructose liées à une unité de glucose. L'inuline, composée d'un mélange des deux types de polymères est retrouvée en grande quantité dans la chicorée et le topinambour. Les fructo-oligosaccharides (FOS), retrouvés dans les oignons et les artichauts sont essentiellement produits par hydrolyse partielle de l'inuline, ou par biosynthèse enzymatique à partir d'un mélange de saccharose, glucose et fructose.

Les fibres peuvent être classées selon leurs caractéristiques de solubilité<sup>87,88</sup>. Les **fibres solubles** forment, dans l'eau, des solutions de viscosité plus ou moins importante, ou encore des gels. Elles regroupent les pectines, certaines hémicelluloses, la gomme de guar ou le son d'avoine ( $\beta$ -glucanes). Ces composés sont ainsi exploités comme additifs alimentaires pour leurs propriétés émulsifiantes ou épaississantes. Elles servent de substrats nutritionnels pour la microflore colique et ont donc un grand intérêt dans les troubles fonctionnels intestinaux.

Elles ont également un rôle métabolique indirect non négligeable puisqu'elles limitent, en amont du côlon, la biodisponibilité des glucides et des lipides en les enserrant dans un magma visqueux. Les fibres solubles se trouvent essentiellement dans la structure interne des fruits et légumes frais. Quant aux **fibres insolubles**, elles restent en suspension et peuvent absorber d'importantes quantités d'eau (3 g à 25 g d'eau par g). C'est le cas de la cellulose, certaines hémicelluloses, et du son de blé. Cette différence de solubilité permet d'expliquer en partie les différences d'effets physiologiques des fibres. Les fibres insolubles sont, quant à elles, peu dégradées par la flore colique. Elles régularisent le transit intestinal, en l'accéléralant. Tous les végétaux contiennent à la fois des fibres solubles et insolubles mais dans des proportions très variables. Les fibres insolubles se concentrent surtout dans les enveloppes des graines de céréales, des légumineuses et la peau des fruits et légumes frais.

Il est assez difficile de prédire les propriétés laxatives des fibres. Il est toutefois reconnu que les fibres les plus laxatives sont en général les moins fermentescibles : le son de blé partiellement dégradé dans le tube digestif augmente le volume fécal. L'ispaghul qui a une forte capacité de rétention d'eau augmente le poids d'eau excrété dans les selles. Les fibres peuvent également agir sur l'exonération des selles en augmentant leur teneur en eau et leur plasticité. Elles augmentent également la fréquence d'exonération. L'augmentation de la fermentation colique entraîne la production d'acides gras à chaîne courte : l'acétate, le propionate, et le butyrate. L'augmentation de la production de butyrate pourrait entraîner une augmentation de l'absorption intestinale de l'eau et de certains sels minéraux, une action sur la motricité intestinale et la régulation de la prolifération cellulaire au niveau de la muqueuse colique<sup>87</sup>. De nombreux facteurs comme la fermentescibilité, la solubilité, la viscosité et la capacité de rétention d'eau des fibres influencent leurs propriétés. Leurs effets sont spécifiques et dépendent à la fois de leur structure mais aussi de leurs propriétés physico-chimiques. Les risques liés à la consommation importante de fibres restent modérés pour le sujet sain. Une consommation brutale et trop élevée de fibres moyennement à hautement fermentescibles, comme les oligosides, peut entraîner des douleurs abdominales et des flatulences. Ce qui peut être préjudiciable pour des sujets ayant une sensibilité à la distension intestinale, comme chez les patients SII.

Depuis environ un siècle, l'industrialisation de l'alimentation des pays occidentaux a progressivement modifié le régime alimentaire des français. Initialement très riche en fibre, la diminution de la ration calorique journalière, le raffinage des farines et la diminution de la consommation de pain ont entraîné une baisse de leur consommation. En France, les apports moyens de fibres sont aujourd'hui compris entre 15 g et 22 g<sup>87</sup>. Basés sur les résultats des études épidémiologiques montrant un abaissement des risques relatifs pour une consommation de fibres supérieures à 25 g/j, il est recommandé d'en consommer au moins 25 g par jour et si possible 30 g pour les adultes. Afin d'en augmenter la consommation par les français, la promotion des fibres est assurée par des messages recommandant l'augmentation de la consommation d'aliments sources de glucides complexes comme les céréales complètes ou encore de fruits et légumes. Cette stratégie a

notamment été adoptée au niveau international par l'OMS et national via le PNNS. Un rapport récent de 2016 de l'ANSES confirme les recommandations citées plus haut.

Beaucoup de patients avec SII considèrent que le régime alimentaire est un facteur important. Plus de 60 % rapportent une aggravation de leurs symptômes après les repas<sup>76</sup>. Bien que la recommandation diététique la plus fréquente faite aux patients atteints du SII soit d'augmenter la consommation de fibres alimentaires, en mettant particulièrement l'accent sur le son de céréales, il existe peu de données à l'appui de cette approche. Une enquête basée sur les patients consultant des médecins spécialistes a révélé que la fibre céréalienne aggravait les symptômes dans environ 55% des cas et seulement 11% déclaraient un bénéfice<sup>64</sup>. D'autres formes de fibres, en particulier les variétés solubles, ne sont pas aussi préjudiciables. L'ispaghul (bien qu'il soit un mucilage soluble de gomme) est relativement mal fermenté, ce qui lui confère des avantages uniques. Ces résultats ont été démontrés dans les essais contrôlés randomisés. Il est également intéressant de noter que la majorité des essais thérapeutiques examinant l'effet de la fibre dans le SII n'a pas montré beaucoup d'avantages et a souffert du fait qu'ils n'étaient pas conçus pour détecter un effet négatif. Une étude systématique récente de 17 essais cliniques a permis de conclure que les avantages de la fibre dans le SII étaient marginaux et que les fibres insolubles pouvaient aggraver la maladie<sup>89</sup>. Il est important de souligner qu'aucune de ces études n'a été entreprise dans les soins primaires, où la réponse à l'altération de la prise de fibres peut être plus encourageante. Il est donc intéressant d'essayer une période d'exclusion de la fibre céréalienne, surtout chez les patients dont la consommation est excessive. Cependant, si l'on pense que la supplémentation en fibres est nécessaire et que cela ne peut pas être réalisé par l'alimentation seule, alors les variétés solubles (ispaghul, sterculia ou méthylcellulose) sont probablement le meilleur choix.

La plus grande étude menée à ce jour a inclus 275 patients dont 53 à 58% de C-SII et 19 à 29% de D-SII. Trois bras ont été établis, répartissant au hasard les participants. Dans le premier, 10g de fibres solubles d'ispaghul ont été apportées. Dans le deuxième, 10g de fibres insolubles de son de blé. Et enfin dans le troisième 10g d'un placebo. Le tout administré une fois par jour pendant 12 semaines<sup>67</sup>. Au cours du premier mois, une proportion significativement plus élevée de patients recevant de l'ispaghul, mais pas du son, a signalé un soulagement adéquat des symptômes pendant au moins 2 semaines comparativement au placebo (57% contre 35% d'ispaghul versus placebo). Le son de blé a été plus efficace que le placebo pendant le troisième mois de traitement seulement (57% contre 32%). Après 3 mois de traitement, la gravité des symptômes dans le groupe ispaghul a été réduite de 90 points comparativement à 49 points dans le groupe placebo (P = 0,03) et 58 points dans le groupe du son (P = 0,61 par rapport au placebo). Aucune différence n'a été trouvée en ce qui concerne la qualité de vie. Les abandons ont été plus marqués dans le groupe son, le plus souvent en raison d'une exacerbation du SII. L'analyse de 20 essais d'une qualité méthodologique acceptable révèle qu'un bénéfice au maximum marginal peut être attendu de ce conseil diététique et que le bénéfice thérapeutique ne peut être espéré que dans le sous-groupe SII-C<sup>76</sup>. Un travail anglais a également montré l'inefficacité

symptomatique d'un régime enrichi quotidiennement par 10 à 20g de son pendant 12 semaines chez des malades C-SII<sup>76</sup>. De nombreux articles traitant de l'utilisation d'un enrichissement en fibres dans le régime alimentaire des patients atteints de SII montrent un bénéfice marginal dans la prise en charge du transit, de la douleur ou de la qualité de vie des patients<sup>85,89,90</sup>. L'apport d'aliments riches en fibres insolubles comme le son de blé contenu dans les farines complètes peut avoir un intérêt dans l'amélioration d'une constipation chez un C-SII. Cependant, elle peut être délétère car cela va potentiellement augmenter les douleurs dues à l'augmentation du péristaltisme ou du volume de gaz libérés par la fermentation colique. Cette augmentation de l'apport de fibres insoluble chez le C-SII doit se faire de manière très progressive s'il y a une amélioration des symptômes liés au transit. En ce qui concerne l'apport en fibres solubles comme celles contenues dans les fruits et légumes ou dans les mucilages comme l'ispaghul, celles-ci ont un intérêt dans l'amélioration du transit, que ce soit chez les patients C-SII ou D-SII. Elles ont également l'avantage de ne provoquer que très peu d'effets indésirables.

Comme dit précédemment, des intolérances alimentaires, réelles ou supposées, peuvent être retrouvées chez de nombreux patients SII. Celles-ci vont amener les patients à changer leur mode d'alimentation. Etant donné les études démontrant que l'intolérance au gluten ou au lactose chez ces patients était le plus souvent subjective et non prouvée par un protocole de diagnostic scientifique, les chercheurs ont tenté de trouver les aliments responsables de l'aggravation des symptômes du SII dans nos sociétés occidentales. Et ce sont les chercheurs australiens qui ont tenté de déterminer les nutriments pouvant être à l'origine de troubles digestifs liés à la prise alimentaire. Une nutritionniste australienne appelée Sue Shepherd, atteinte de la maladie coéliqua, a travaillé sur le concept de **FODMAPs** et notamment sur le lien entre FODMAPs et troubles fonctionnels intestinaux, dont le SII. L'acronyme "FODMAP" (*Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols*) soit les oligo-, di- et monosaccharides et les polyols fermentescibles, a été inventé pour décrire un groupe, autrefois sans rapport les uns avec les autres, de glucides à chaîne courte et d'alcools de sucre (polyols). Ils comprennent le fructose, le lactose, les fructo- et galacto-oligosaccharides (fructanes, galactanes), et des polyols (tels que le sorbitol, le mannitol, le xylitol et le maltitol), tous les trois possédant trois propriétés fonctionnelles communes :

- Une faible absorption dans l'intestin grêle : l'absorption médiocre se produit en raison de mécanismes de transport lents et de faible capacité à travers l'épithélium (fructose), d'une diminution de l'activité des hydrolases de la bordure de brosse (lactose), du manque d'hydrolases (fructanes, galactanes) ou de molécules trop grandes pour la diffusion simple (polyols).
- Une petite taille et une activité osmotique : cet effet a été démontré avec un FODMAP synthétique (lactulose) exerçant un effet laxatif lorsqu'il est administré en dose suffisante. Cela a entraîné l'augmentation de la teneur en eau du contenu luminal et a modifié ultérieurement la motilité intestinale.
- Une rapidité à être fermentés par les bactéries : elle est dictée par la longueur de chaîne du glucide : les oligosaccharides et les sucres sont très rapidement fermentés par rapport aux polysaccharides tels que les fibres alimentaires solubles.

Tableau 6<sup>91,92</sup> : Catégories et principales sources alimentaires des FODMAPs

Type de FODMAP		Sources alimentaires les plus riches
Oligosaccharides	Fructo-oligosaccharides (FOS) (fructanes)	Blé, seigle, oignon, ail, artichauts, choux de bruxelles, betteraves, brocolis
	Galacto-oligosaccharides (GOS)	Légumineuses (lentilles, pois chiches, haricots rouges et blancs)
Disaccharides	Lactose	Lait, produits laitiers
Monosaccharides	Glucose, Fructose	Miel, pommes, poires, melons, pastèques, mangues, sodas, fruits au sirop
Polyols	Sorbitol	Pommes, poires, fruits à noyau, menthes et gommés sans sucre
	Mannitol	Champignons, chou-fleur, menthes et gomme sans sucre

De nombreux articles ont fait suite aux travaux de Sue Shepherd. Il existe désormais des preuves considérables que les FODMAPs contribuent aux symptômes abdominaux des TFI. Des tests aigus de provocation avec du lactose, des fructo-oligosaccharides (FOS) ou du sorbitol provoquent des symptômes abdominaux tels que des ballonnements, des douleurs, des nausées et des troubles de l'intestin (diarrhée et/ou constipation) chez de nombreuses personnes<sup>91</sup>. Le rôle du lactose et des polyols dans l'induction des symptômes intestinaux a été bien décrit dans la pratique clinique. Le régime alimentaire pour la prise en charge de la malabsorption du lactose a été abordé de manière exhaustive et la mention obligatoire de "consommation excessive peut avoir un effet laxatif" a été mise en place sur les produits alimentaires contenant des polyols, tels que le sorbitol. La flatulence et la modification du transit intestinal après avoir consommé des légumes les plus souvent en cause dans les météorismes, comme les lentilles et les haricots cuits, sont bien connues, bien que l'implication des galactanes, en plus de l'amidon résistant contenus dans ces légumineuses, peuvent ne pas jouer un rôle. Les effets additifs du fructose, du sorbitol, du lactose et des fructanes sur les symptômes abdominaux sont également bien décrits<sup>91</sup>.

Il existe deux composantes clés dans le concept FODMAP, qu'il est important d'appréhender<sup>91</sup>. Premièrement, l'approche diététique limitant la prise de FODMAPs, les restreignent dans leur ensemble, pas individuellement. La restriction individuelle de FODMAPs a été utilisée avec un succès variable dans la gestion des troubles fonctionnels intestinaux pendant une longue période. Le meilleur exemple est la restriction du lactose alimentaire chez les patients souffrant d'intolérance au lactose. La restriction du fructose, avec ou sans sorbitol, a également été rapportée. Cependant, de telles approches n'ont pas été répandues dans leur application, peut-être en partie liées à leur succès limité. La restriction isolée d'un FODMAP seul ignore la probabilité qu'il existe potentiellement une gamme de FODMAPs dans l'alimentation, qui ont tous des effets similaires dans l'intestin. L'innovation dans le concept FODMAP est que la restriction globale devrait avoir un effet

beaucoup plus grand et plus cohérent que des restrictions limitées. Ainsi, l'objectif central est de réduire l'apport de tous les sucres à chaîne courte faiblement absorbés pour être plus efficace dans la réduction de la distension luminale plutôt que de se concentrer simplement sur l'un d'entre eux. Une telle approche globale pour restreindre les glucides ayant des actions similaires (effet osmotique élevé et fermentation rapide) devrait optimiser le contrôle des symptômes chez les patients atteints de SII. Secondairement, les FODMAPs ne causent pas le TFI sous-jacent, mais représentent une occasion de réduire les symptômes. Ce concept est important car il évite les concepts plus traditionnels de l'"intolérance" au lactose par rapport à la "malabsorption" ou à l'"intolérance" au fructose par rapport à la "malabsorption". La raison pour laquelle les symptômes sont déclenchés par l'ingestion de lactose ou de fructose chez l'individu est la réponse du système nerveux entérique à la distension luminale. Celle-ci est imputable à l'hypersensibilité viscérale, à la production excessive de gaz due à la nature du microbiote résident ou aux problèmes de mobilité avec élimination du fluide/gaz. Les symptômes douloureux ne sont donc pas dus à une malabsorption des sucres qui serait anormale ou pathologique. Après tout, l'administration de FODMAPs au petit intestin distal et au gros intestin proximal est un phénomène normal qui générera des symptômes si la réponse intestinale sous-jacente est exagérée ou anormale.

Bien que tous les FODMAPs soient potentiellement importants dans la genèse des symptômes, la contribution relative des différents sous-groupes de FODMAPs varie selon les groupes ethniques et alimentaires en raison de la dose administrée dans le régime alimentaire. Dans les régimes nord-américains et d'Europe occidentale, le **fructose** et les fructanes sont de loin les plus répandus dans l'alimentation et les patients atteints de SII y sont donc exposés via leur alimentation quotidienne. En outre, le fructose joue un rôle important car son absorption dans l'intestin grêle varie beaucoup. Son importance dans le régime alimentaire sera par conséquent très variable selon les personnes car il est souvent accompagné dans la nourriture par le sorbitol. Une compréhension du devenir du fructose et des fructanes dans l'organisme est donc essentielle à la mise en œuvre appropriée d'un régime alimentaire. Le fructose est présent dans les fruits, le miel et le sirop de maïs à haute teneur en fructose. Il est présenté à la lumière intestinale sous forme d'hexose libre dans les aliments ou après l'hydrolyse du saccharose. Il est absorbé à travers l'épithélium de l'intestin grêle via deux mécanismes. Tout d'abord, le fructose libre est repris par un transporteur facultatif de faible capacité, GLUT-5, présent dans tout l'intestin grêle. Deuxièmement, lorsqu'il est en présence de glucose, le fructose est absorbé plus efficacement. Ce phénomène est peut être lié à l'insertion de GLUT-2 dans la membrane apicale de l'entérocyte. Ainsi, la malabsorption du fructose se manifeste lorsque le fructose libre (c'est-à-dire en excès par rapport au glucose) se trouve dans la lumière. C'est la raison pour laquelle le fructose apporté sous forme de saccharose n'est malabsorbé que si l'activité de sucrase est diminuée<sup>91</sup>. La capacité d'absorber le fructose libre varie grandement d'un individu à l'autre. Si son absorption est efficace chez un individu, alors la restriction alimentaire des aliments riches en fructose libre devrait être inutile. Il est donc souhaitable d'identifier ceux qui absorbent complètement une charge de fructose. Ceci est

effectivement réalisé par des tests d'hydrogène à l'haleine, où l'on détermine le taux d'H<sub>2</sub> dans l'air expiré après ingestion d'une certaine quantité de fructose (ou d'autres sucres éventuellement). Cet H<sub>2</sub> provenant essentiellement de la fermentation colique, est ensuite évacué en grande partie dans les poumons via la circulation sanguine.

Les **fructanes** sont des polymères de fructose linéaires ou ramifiés. Ce sont les glucides naturels de stockage d'une variété de légumes, incluant les oignons, l'ail et les artichauts, les fruits tels que les bananes et les céréales. Le blé est une source majeure de fructanes dans l'alimentation. Il contient 1 à 4% de fructanes sur la matière solide<sup>91</sup>. D'autres sources de fructanes sont l'inuline (principalement en tant que fructane à chaîne longue) et les FOS, de plus en plus ajoutés aux aliments pour leurs effets prébiotiques. Parce que l'intestin grêle manque d'hydrolases capables de rompre les liaisons fructose-fructose, et que les fructanes ne peuvent pas être transportés à travers l'épithélium, ils ne sont pas absorbés du tout. Un examen formel de cette étude a confirmé que 34 à 90% des fructanes ingérés ne sont pas absorbés<sup>91</sup>. Des rendements plus faibles, en particulier des fructanes à chaîne courte, sont probablement dus à la dégradation microbienne par la microflore colonisant l'intestin grêle distal.

Les légumineuses, y compris les lentilles, les pois chiches et les haricots rouges, sont des sources alimentaires importantes de **galactanes**. Les végétariens en ingèrent souvent de grandes quantités en raison de leur consommation accrue de légumineuses. Ils sont couramment utilisés comme une source importante de protéines dans le régime végétarien, en particulier ceux suivant les régimes végétaliens purs. Le dahl (plat indien à base de lentilles), les currys, les soupes du sous-continent indien mais également le chili con carne et les haricots frits du Mexique sont des aliments apportant énormément de galactanes aux personnes qui en consomment. Les **polyols** sont relativement sous-explorés comme FODMAP, mais ils sont largement répandus dans les aliments. Ils n'ont pas de systèmes de transport actifs associés dans l'intestin grêle et sont probablement absorbés par diffusion passive. Le taux d'absorption est lié à trois facteurs. Tout d'abord, la diffusion se fait par «pores» dans l'épithélium et dépend donc de la taille moléculaire. Deuxièmement, il existe une variation de la taille des pores le long de l'intestin grêle, les plus grands se situant en amont. La rapidité du transit à travers le jéjunum influencera donc le degré d'absorption. Enfin, la taille des pores est affectée par certaines maladies des muqueuses. Par exemple, la taille des pores diminue dans la maladie cœliaque où l'érythritol est mal absorbé. Les polyols sont présents dans les aliments (ex : le sorbitol se trouve souvent dans des aliments riches en fructose libre, le mannitol se trouve dans les champignons) et sont utilisés comme édulcorants artificiels, identifiés par les numéros additifs suivants sur les emballages alimentaires : sorbitol (E420), xylitol (E967), mannitol (E421), maltitol (E965), et isomalt (E953).

L'efficacité de la restriction du fructose alimentaire et/ou du sorbitol a été rapportée dans plusieurs études observationnelles. Les bienfaits semblaient être durables<sup>91,93</sup>. Cependant, la nature des régimes utilisés est généralement mal définie. En utilisant une

alimentation bien définie, la restriction du fructose et des fructanes, conjuguée à l'évitement général d'autres FODMAPs, a conduit dans une étude rétrospective à une réponse globale aux symptômes impressionnante chez trois patients sur quatre atteints de SII et de malabsorption du fructose. L'efficacité était durable et étroitement liée à l'observance alimentaire. Le fait que l'efficacité du régime pauvre en FODMAPs soit due à la restriction du fructose et/ou des fructanes dans le régime alimentaire a été démontrée de manière convaincante dans un essai randomisé en double aveugle quadruple-bras contrôlé versus placebo. Dans l'essai d'Halmos et al.<sup>94</sup>, un régime appauvri en FODMAPs améliorait davantage les symptômes digestifs, notamment la sévérité des douleurs abdominales et des ballonnements, des patients souffrant d'un SII, qu'un régime australien standard. Le gain symptomatique du régime appauvri en FODMAPs était une réduction d'environ 50 % de la sévérité des symptômes, notamment les ballonnements. Il est important de noter que l'efficacité ne se limite pas aux patients atteints de SII prédominant par la diarrhée, mais qu'elle s'applique également à tout type de transits intestinaux. Ainsi, l'efficacité basée sur les preuves du régime pauvre en FODMAPs est maintenant concrète.

Revenons un instant sur les patients déclarant une "intolérance" au gluten mais non diagnostiqués maladie cœliaque. Ces patients hypersensibles au gluten voient réapparaître leurs symptômes digestifs à la réintroduction du gluten<sup>86</sup>. Pour certains patients, cependant, le test de diagnostic de la maladie cœliaque est négatif et leur symptomatologie pourrait en fait être liée aux fructanes présents dans les mêmes céréales que celles contenant le gluten et notamment le blé. Un essai récent a montré qu'après une amélioration symptomatique initiale franche obtenue par un régime appauvri en FODMAPs, l'introduction de 2 g ou 16 g de gluten n'aggravait pas plus l'inconfort digestif qu'un placebo, infirmant le rôle nocif potentiel du gluten. L'interprétation des résultats de cet essai est cependant rendue délicate par l'importance de l'effet nocebo (semble nuisible selon les patients même s'ils sont objectivement inoffensifs) observé dans les divers groupes, notamment avec le placebo<sup>94</sup>.

Evidemment, le régime pauvre en FODMAPs a des limites, comme tous les régimes alimentaires promettant une amélioration des symptômes d'une pathologie intestinale. Ce régime n'est pas une panacée pour les patients atteints de TFI. Il fournit un bon soulagement des symptômes chez environ 75% des patients, mais a peu d'avantages dans certains. Les études n'ont pas encore identifié les facteurs prédictifs du bénéfice en dehors de l'observance alimentaire. Les symptômes intermittents, bien que tolérables, demeurent chez beaucoup de patients, car le TFI sous-jacent n'est pas directement traité par le régime. Les patients ne devraient pas s'attendre à une «guérison». Une hyperréactivité symptomatique à la réintroduction de FODMAPs dans l'alimentation a été décrite de manière anecdotique, bien que cet aspect n'ait pas été formellement étudié<sup>91</sup>. Le mécanisme impliqué n'a pas non plus été évalué. Cependant, chez les rats nourris via des régimes pauvres en fructose, l'expression de GLUT-5 diminue, tout comme la capacité d'absorber le fructose de l'intestin grêle. Que cela se produise chez les humains justifie une enquête plus approfondie. Une autre étude a démontré que l'efficacité d'un régime pauvre en FODMAPs n'apporte pas plus de bénéfices qu'un régime alimentaire équilibré que l'on pourrait conseiller à un patient SII

(supplémentation légère en fibres, pauvres en aliments fermentescibles et pauvres en graisses et en sucres rapides)<sup>95</sup>. Cette restriction a également un effet négatif se justifiant par une diminution des composants alimentaires à effets prébiotiques. Cela pourrait potentiellement nuire à la santé du côlon, bien qu'aucune étude n'ait abordé cette question à ce jour. D'autres travaux ont rapporté que le passage de la nourriture typiquement australienne à un régime pauvre en FODMAPs a changé le microbiote intestinal<sup>85</sup>. Ainsi, un régime pauvre en FODMAPs chez des sujets sains et chez des patients SII a réduit l'abondance bactérienne totale, tandis qu'un régime australien typique a augmenté l'abondance relative de *Clostridium cluster XIVa* produisant du butyrate et *Akkermansia muciniphila* associée au mucus et réduit la quantité de *Ruminococcus torques*. La restriction des produits à base de blé peut conduire à une réduction de la consommation de fibres, mais une partie du conseil alimentaire est d'assurer une consommation adéquate et continue d'amidon résistant et de polysaccharides non amylacés. Cela doit être abordé lors d'une consultation diététique. Bien que ces suggestions ne soient pas toutes étayées, elles rappellent que cette intervention diététique est établie pour ceux qui ont des troubles fonctionnels de l'intestin, tels que le SII. Il n'est pas un régime pour les personnes en bonne santé par ailleurs.

Le régime consiste donc à éliminer au maximum les FODMAPs pendant 3 à 4 semaines, de juger l'effet symptomatique de cette réduction puis d'essayer de les réintroduire progressivement pour déterminer la dose tolérable par le patient. Le régime strict, très restrictif, est souvent difficile à suivre. Les études prospectives ont révélé que si 75% des malades adhéraient au régime, seulement 12,2% le suivaient en permanence<sup>92</sup>. La compliance étant un élément clé du succès éventuel d'un tel régime, l'aide d'un diététicien/nutritionniste peut être utile. Il paraît donc indispensable que les patients souhaitant recourir à ce type de régime soient accompagnés par un professionnel de santé, dans l'idéal diététicien/nutritionniste, mais aussi un médecin ou pharmacien, afin d'éviter des problèmes potentiels de carence étant donné le potentiel restrictif de ce type de régime.

Tableau 7<sup>86</sup> : Sources d'aliments contenant des FODMAPs et alternatives n'en contenant pas ou peu.

Groupes d'aliments	Sources principales de FODMAPs	Alternatives
Fruits	Pomme, abricot, cerise, mûre, mangue, nectarine, pêche, poire, kaki, prune, pastèque	Banane, myrtille, melon, pamplemousse, raisin, citron, mandarine, orange, fruit de la passion, fraise, framboise, rhubarbe
Légumes	Artichaut, asperge, chou-fleur, chou de Bruxelles, brocoli, poireau, ail, champignon, oignon, échalote, pois	Carotte, poivron, ciboulette, concombre, aubergine, gingembre, haricot vert, laitue, olive, pomme de terre, épinard, tomate, courgette
Sources de protéines	Légumineuse, pistache, noix de cajou	Viandes, poissons, œufs, noix de macadamia, arachide, noix, pignon, tofu
Céréales	Blé, seigle, orge	Sarrasin, maïs, avoine, polenta, quinoa, riz
Produits laitiers	Lait concentré ou lyophilisé, fromage blanc, ricotta, crème anglaise, crème glacé, lait, yaourt	Beurre, produits laitiers sans lactose, autres fromages
Autres	Miel, sorbitol, mannitol, sirop de maïs riche en fructose, fructose	Mélasse et dérivés, sirop d'érable, saccharose, glucose

D'autres travaux scientifiques récents ont tenté de comprendre l'intérêt de certains nutriments nécessaires à la bonne santé intestinale sur les éléments de physiopathologie du SII, notamment ceux concernant la perméabilité intestinale. Les travaux de Zhou et al<sup>96-98</sup> ont notamment rapporté que la régulation positive du micro ARN 29A dans la muqueuse colique des patients souffrant de D-SII est responsable de la réduction de claudine-1 et du facteur réprimant le NFκB menant à une augmentation de la **perméabilité intestinale**. Ces données ont été confirmées chez des souris ne présentant pas le micro ARN 29A. Zhou et al confirment également des études antérieures montrant une augmentation de la perméabilité du côlon et de l'intestin grêle chez les patients atteints de D-SII, avec une expression réduite des protéines de jonction serrées, en particulier l'occludine et la claudine 1. Dans un article précédent, ces auteurs ont montré que le micro ARN 29A cible l'ARN messager de la glutamine synthétase conduisant à une diminution de l'expression de la glutamine synthétase dans la muqueuse de l'intestin grêle et du côlon chez les patients atteints de D-SII. Zhou et al ont alors spéculé que la réduction de la **glutamine** synthétase peut affecter l'expression de la claudine-1, mais les mécanismes sous-jacents demeurent inconnus. En effet, la teneur en glutamine dans la muqueuse des patients D-SII n'a pas été évaluée jusqu'à présent. La glutamine est un combustible majeur pour les cellules

intestinales et le rapport entre la teneur en glutamine des muqueuses et la perméabilité intestinale chez les patients atteints du D-SII nécessite davantage d'investigations. Plusieurs études rapportent que la teneur en glutamine régule la perméabilité intestinale, en partie par la modification des protéines de jonction serrées. En effet, la privation de glutamine dans les cellules épithéliales intestinales, associée à une perte de l'expression de l'occludine, de la claudine-1 et de ZO-1, conduit à une perméabilité paracellulaire altérée. En revanche, la supplémentation en glutamine restaure les protéines de jonction étanche et la barrière intestinale dans de nombreux modèles expérimentaux *in vivo*. Zhou et al ont également rapporté d'autres cibles du micro ARN 29A telles que l'ubiquitine C.

Nous avons décrit précédemment une expression d'occludine altérée chez les patients SII en raison d'une augmentation de sa dégradation par le système ubiquitine-protéasome. Celui-ci est également impliqué dans la voie NF- $\kappa$ B par dégradation d'I $\kappa$ B. La glutamine peut cibler ces deux voies via une activation plus faible de NF $\kappa$ B via une ubiquitination réduite d'I $\kappa$ B. Toutes ces données suggèrent que la supplémentation en glutamine peut être bénéfique chez les patients D-SII pour réduire l'hyperperméabilité intestinale, et peut-être l'hypersensibilité viscérale. Cependant, la meilleure méthode de distribution de la glutamine reste à déterminer, car par voie orale, elle est rapidement absorbée par l'intestin grêle et n'atteint pas le côlon. Cette question a déjà été soulignée dans les maladies intestinales chroniques inflammatoires. Une faible teneur en glutamine a été observée dans la muqueuse intestinale et colique chez ces patients atteints de MICIs. Malgré des données prometteuses dans des modèles expérimentaux de colite, les études cliniques ne démontrent aucun effet bénéfique de la supplémentation en glutamine dans les MICIs. Alors, y a-t-il vraiment une place pour la supplémentation en glutamine chez les patients D-SII ? D'autres études ont tenté de répondre à cette question.

Dans un étude *in vitro* de Bertrand et al.<sup>99</sup>, les résultats suggèrent que la glutamine est capable de restaurer les protéines des jonctions serrées, la claudine-1 et l'occludine, dans la muqueuse colique des patients présentant un D-SII montrant une faible expression basale de ces protéines. Ainsi, une perméabilité intestinale altérée a été rapportée dans plusieurs études au cours du SII avec diarrhée prédominante. En outre, il a été récemment observé que les protéines des jonctions serrées étaient principalement affectées dans la muqueuse colique des patients atteints de D-SII comparativement à d'autres sous-types de SII, avec une diminution de leur expression et une localisation cellulaire altérée. De façon intéressante, Martinez et al.<sup>100</sup> ont également montré une perturbation des jonctions serrées dans la muqueuse de l'intestin grêle chez les patients atteints de D-SII. Le rôle physiopathologique de l'augmentation de la perméabilité intestinale reste controversé, mais des corrélations entre la perméabilité intestinale et l'hypersensibilité viscérale ou entre l'expression de la protéine des jonctions serrées et l'hypersensibilité viscérale ont été rapportées.

Dans la présente étude pilote, Bertrand et al. ont démontré que des doses élevées de glutamine appliquée sur la muqueuse colique des patients atteints de D-SII augmentaient l'expression de la claudine-1. En utilisant une voie rectale ou une administration ciblée de glutamine, des concentrations élevées de glutamine peuvent être facilement atteintes dans la lumière colique. Même si les acides aminés luminaux ne sont pas considérés comme capables d'entrer dans les entérocytes, les données antérieures ont rapporté une réduction de la réponse inflammatoire colique après un apport rectal de glutamine chez les animaux et chez l'homme. Plus intéressant, ils ont observé que les effets de la glutamine dépendaient de l'expression basale de la claudine-1, ce qui suggère que plus l'expression basale de la claudine-1 est basse, plus les effets de la glutamine sont importants. Une corrélation similaire a été observée pour l'occludine. Dans les lignées cellulaires épithéliales intestinales, la glutamine a également restauré l'expression de la protéine des jonctions serrées après privation de glutamine. Malheureusement, ils n'ont pas été en mesure de détecter l'expression de glutamine synthétase dans tous les échantillons de patients atteints de D-SII dans leur étude. Ainsi, ils ne peuvent pas fournir de données sur la corrélation entre l'expression des protéines des jonctions serrées et l'expression de la glutamine synthétase. Cependant, leur étude suggère que certains patients présentant un D-SII affichent une faible expression de protéines des jonctions serrées ne permettant pas à la glutamine d'exercer ses effets bénéfiques. D'autres études devraient évaluer dans une plus grande population de patients, la relation entre la teneur en glutamine de la muqueuse et la perméabilité intestinale. Mais aussi les effets de la supplémentation de glutamine sur la perméabilité intestinale in vivo. Enfin, à ce jour, il n'existe aucune étude démontrant l'efficacité d'une supplémentation en glutamine par voie orale sur les symptômes des patients atteints de D-SII comme la diarrhée ou les douleurs abdominales.

Enfin, la **curcumine** contenue dans le curcuma présente des propriétés remarquables dans l'inflammation et le stress oxydatif et c'est un puissant immunomodulateur<sup>101</sup>. La curcumine a également été démontrée comme étant efficace dans la colite expérimentale ainsi que dans l'inflammation du côlon chez les souris multirésistantes présentant un SII. Ainsi, elle pourrait être un bon candidat pour améliorer le SII, mais elle présente certaines limites théoriques. En effet, comme la plupart des antioxydants, la curcumine devrait être utilisée à des doses modérées car à des doses élevées, elle peut provoquer un stress oxydatif. De plus, la curcumine est rapidement éliminée et conjuguée, ce qui peut limiter son efficacité thérapeutique en tant qu'agent unique. Bien que les mécanismes d'action précis des deux composés, curcumine et glutamine (en particulier la glutamine) ne soient pas encore élucidés, une association entre la glutamine et la curcumine serait intéressante en raison de leurs propriétés complémentaires, qui correspondent bien aux perturbations pathologiques caractérisant les lésions des cellules épithéliales intestinales. Tester l'association entre les deux composés serait cliniquement intéressant.

## b) Thérapies alternatives

Le rôle des facteurs psychologiques dans l'apparition et la progression du syndrome de l'intestin irritable est complexe et reste controversé. Il va des modulations subtiles de la fonction du système nerveux entérique et du comportement inadapté, à la comorbidité déclarée comme l'anxiété, la dépression ou le trouble de la somatisation. Sans surprise, une série d'approches psychologiques de la gestion du SII a été élaborée et, en raison de défis importants en termes de conception des études, de sélection des patients et d'interprétation des résultats, une certaine incertitude demeure quant au rôle des thérapies psychologiques dans la gestion de la maladie. La plupart des patients atteints de SII sont gérés dans les soins primaires, où le pilier du traitement est l'explication et la réassurance en termes compréhensibles pour le patient, le tout couplé à des conseils avisés sur le mode de vie, y compris l'alimentation et les différentes sources de stress et, si possible, un contrôle des symptômes. Une **approche psychologique** dans la prise en charge devrait être intégrée dès la première consultation. Il est essentiel d'obtenir les raisons de consultation du patient et ses opinions sur les causes de leurs symptômes. Les craintes de cancer ou d'autres maladies graves sont fréquentes et sont des raisons importantes pour demander l'aide d'un médecin. Les patients qui attribuent leurs symptômes à une maladie physique plutôt qu'au stress sont plus susceptibles d'être référés des soins primaires à secondaires et consulter leur médecin généraliste plus souvent. Dans les soins secondaires, le patient qui craint une maladie grave est plus susceptible d'être rassuré si le médecin a correctement déterminé, lors de la première entrevue, si les symptômes sont attribués au stress ou à une maladie physique. Il est intéressant de constater que les craintes marquées d'une maladie grave ne semblent pas apaisées par de nombreuses enquêtes ou consultations, alors que le fait de voir le même médecin à différentes consultations semble important.

Une consultation gastro-entérologique standardisée de 30 minutes, incluant un diagnostic positif, une éducation du patient à l'aide d'un dépliant et une réassurance explicite quant à l'absence de maladie grave, peut être suivie d'un nombre réduit de consultations pour des symptômes gastro-intestinaux et moins de douleurs par la suite<sup>64</sup>. Une telle prise en charge ne semble cependant pas être suivie d'une amélioration de la qualité de vie liée à la santé ou d'une réduction de l'anxiété au sujet de nombreux symptômes corporels. Ceci est important, parce que lorsque l'anxiété, la dépression ou le trouble de somatisation sont présents, les patients ne sont pas rassurés par des investigations normales. Ils consultent plus fréquemment et ont une qualité de vie altérée. Il est important que la comorbidité psychologique soit détectée et traitée efficacement dans le SII.

Deux revues systématiques récentes traitant du traitement psychologique dans le SII fournissent un résumé utile des études les plus pertinentes<sup>102,103</sup>. L'une est prudente dans son appui pour les traitements psychologiques, en soulignant les principaux problèmes de conception avec de nombreux essais. Huit études ont été identifiées comme ayant une qualité méthodologique acceptable dans les deux revues, et quatre d'entre elles ont montré

un bénéfice net pour les patients en termes de symptômes du SII. Elles comprenaient des études sur la thérapie cognitivo-comportementale (TCC), la psychothérapie et la thérapie comportementale multicomposée. La deuxième revue, adoptant une méthodologie soignée et novatrice pour sélectionner et analyser les études, a révélé que les traitements psychologiques étaient significativement supérieurs aux contrôles en termes d'amélioration de la douleur abdominale, du dysfonctionnement intestinal, de la dépression et de l'anxiété. Les méta-analyses n'étaient pas entièrement satisfaisantes. Cet examen a conclu qu'il existait des preuves générales de l'efficacité des traitements psychologiques, avec peu de choix entre les différentes formes. Trois essais plus vastes utilisant une méthodologie plus rigoureuse ont par la suite été publiés, ajoutant un soutien supplémentaire pour l'efficacité de la TCC et de la psychothérapie, seule ou en association avec un traitement antidépresseur<sup>64</sup>. L'interprétation de ces essais est rendue difficile par le fait qu'ils ont été conduits dans différents contextes, y compris la population générale, les soins primaires, les cliniques de gastroentérologie et les patients souffrant de SII chronique ou résistant au traitement. Il est probable que les patients recrutés après un échec du traitement de courte durée dans les soins primaires ont un SII moins grave que ceux recrutés dans des cliniques de gastroentérologie qui n'ont pas répondu aux traitements habituels. Malgré cela, il est prouvé que le traitement psychologique des différents types de troubles somatiques (y compris le SII) est plus efficace lorsqu'ils sont administrés aux patients dans les hôpitaux ou cliniques spécialisés que dans les établissements communautaires comme les dispensaires ou les cabinets de ville.

L'anxiété et la dépression sont fréquentes dans le SII, et les patients rapportent une relation étroite entre le stress, leurs soucis et leurs symptômes intestinaux, fournissant une justification pragmatique pour la thérapie psychologique. Il existe différentes formes de thérapies travaillant sur l'aspect psychologique de la pathologie :

- Les exercices de relaxation : cela est utile lorsque le stress provoque une exacerbation des symptômes. Il peut être soulagé par la relaxation musculaire progressive, le biofeedback et les méditations transcendantales ou de yoga, bien qu'il soit difficile de déterminer dans quelle mesure le bénéfice est le résultat du facteur non spécifique d'une attention accrue d'un thérapeute.
- Les **techniques cognitivo-comportementales** (TCC) : les TCC sont aussi basées sur l'hypothèse que les symptômes du SII sont une réponse à des événements de vie stressants ou des tracas quotidiens, produisant un comportement inadapté et des attributions inappropriées des symptômes. Le traitement consiste à identifier les déclencheurs de l'exacerbation des symptômes, à comprendre la réponse du patient aux symptômes et à enseigner sur les façons les plus adaptées de répondre. La preuve de l'efficacité de la TCC reste controversée. L'étude la plus récente en soins primaires (dans laquelle la TCC a été associée à la mébéverine) démontre une amélioration des symptômes jusqu'à trois mois et un ajustement social et professionnel amélioré jusqu'à un an<sup>64</sup>. Une étude plus poussée sur les soins secondaires a montré peu d'effet sur la douleur abdominale ou la qualité de vie spécifique au SII, bien que la satisfaction et le bien-être global aient été améliorés.

Les deux études suggèrent que la TCC peut aider les patients à faire face à leurs symptômes sans nécessairement les abolir.

- La **thérapie psychodynamique interpersonnelle** (PIT) : la PIT tente de fournir au patient des informations sur les raisons pour lesquelles les symptômes se développent. En plus d'aider le patient à comprendre comment l'état émotionnel est lié au stress, le lien entre les émotions et les symptômes intestinaux peut aussi devenir plus clair. En cas de succès, ce traitement peut conduire à des changements importants de la vie ainsi qu'à une amélioration de l'état émotionnel et des symptômes du SII. Deux études de PIT comparées à «l'écoute de soutien» avec le même thérapeute, ont montré des améliorations significatives par rapport aux groupes de comparaison. Un grand essai de rentabilité a montré que le PIT à court terme est largement acceptable et conduit à une amélioration significative de la qualité de vie liée à la santé et une réduction des coûts des soins de santé.

Une revue des traitements psychologiques pour le syndrome de l'intestin irritable a identifié 12 essais contrôlés randomisés dans lesquels le niveau des symptômes était le principal résultat<sup>63</sup>. Huit de ces études ont rapporté des réponses positives à la psychothérapie. Deux études ont indiqué que l'amélioration marquée des symptômes pendant la psychothérapie initiale a duré jusqu'à un an. La diarrhée et la douleur semblent répondre à la psychothérapie, contrairement à la constipation. Les patients souffrant d'anxiété ou de dépression semblent avoir un meilleur résultat en réponse à la psychothérapie que les patients sans ces conditions. Il est difficile de rendre aveugles les études concernant les traitements de psychothérapie. Aucun des essais publiés sur la psychothérapie n'est à double insu ou contrôlé par placebo. Dans la plupart des essais, les patients ne sont pas représentatifs de ceux observés en pratique générale, mais sont plutôt identifiés dans les pratiques tertiaires et prêts à s'inscrire en thérapie. En outre, la psychothérapie nécessite un praticien qualifié, de sorte que les résultats des centres sélectionnés ne puissent pas être reproduits en pratique générale. Malgré ces réserves, la psychothérapie est considérée comme utile pour certains patients atteints du syndrome du côlon irritable, en particulier ceux ayant des symptômes relativement graves ou réfractaires ou des problèmes psychosociaux importants.

Le choix du traitement psychologique dépendra du type de thérapie disponible localement et de la préférence du patient. Certains patients sont très réticents à l'idée de suivre thérapie psychologique. Cependant, ils sont prêts à être mis sous une faible dose d'antidépresseur afin de juger si elle aide dans la gestion de la douleur ou d'autres symptômes. Beaucoup d'autres patients sont prêts à accepter que les facteurs psychologiques pourraient être importants et préféreraient une thérapie psychologique, ou "parlante", au traitement médicamenteux. Comme ces patients qui ne souhaitent pas prendre des antidépresseurs, il est important de respecter leur préférence pour ce type de traitement. Toutes les approches de gestion du SII devraient être éclairées par une compréhension psychologique, en reconnaissant que l'aspect le plus important de la gestion est la relation entre le patient et le médecin. L'écoute empathique, en respectant les

opinions des patients sur la causalité des symptômes, et en donnant des explications honnêtes et claires de l'interaction entre les symptômes psychologiques et physiques sont essentielles. Inversement, l'obstination dans la recherche d'une cause physique et l'exécution d'enquêtes sans fin doit être évité. Le renvoi à un traitement psychologique en soins primaires doit être envisagé si le patient le souhaite ou s'il y a des symptômes marqués d'anxiété ou de dépression. Il y a eu récemment une augmentation générale de la disponibilité des thérapies "parlantes" dans les soins primaires. Dans les soins secondaires, un traitement psychologique plus spécialisé, axé sur le SII, est préférable s'il est disponible. Les gastro-entérologues sont encouragés à développer des liens étroits avec un psychothérapeute particulier. Cela facilite le renvoi des patients pouvant exprimer des réserves au sujet de tels traitements, sauf ils semblent faire partie de l'ensemble du processus de prise en charge et non pas comme un rejet par le gastro-entérologue.

De nombreuses études ont également analysé l'intérêt de l'hypnose sur le soulagement des symptômes liés au SII. L'**hypnose** correspond à un état modifié de la conscience. Il s'agit d'une expérience suggestive qui dépend de l'aptitude du cerveau à recevoir ou évoquer des idées et de sa tendance à les réaliser et à les transformer en actes. Les résultats dépendent de la motivation du sujet, mais 95 % des patients sont hypnotisables. En fait, toute technique de relaxation induit une hypnose. Sous hypnose, il existe un meilleur vécu des sensations désagréables et les IRM fonctionnelles ont montré qu'elle provoquait une activation du cortex cingulaire antérieur. L'effet de l'hypnothérapie a été surtout évalué par l'équipe de Manchester qui a travaillé durant de nombreuses années sur ce thème. Une des études les plus intéressantes porte sur les résultats à long terme. Dans cet essai<sup>104</sup> 204 patients ont bénéficié d'une série de 12 séances d'hypnose (1 séance d'une heure chaque semaine). 71% de ces malades ont été considérés comme répondeurs et ont été suivis jusqu'à 5 ans. Parmi ces répondeurs initiaux, 81 % gardaient un bénéfice thérapeutique à long terme portant sur la fréquence et l'intensité de leurs symptômes, leur qualité de vie, leur anxiété ou leur dépression avec une réduction des consultations et de la consommation de médicaments. Une autre étude britannique randomisée a été conduite en médecine générale<sup>105</sup>. Dans cet essai, 81 patients ont été inclus et suivis 12 mois : 40 traités par hypnothérapie et 41 contrôles. Une amélioration significative était observée sur la douleur, la constipation ou la diarrhée, mais contrairement à l'étude précédente le bénéfice semblait diminuer avec le temps. Plusieurs équipes, notamment celle de Manchester, ont démontré que l'hypnose avait également un effet bénéfique sur les symptômes dyspeptiques associés aux manifestations de SII et les symptômes extradiigestifs (céphalées, douleurs dorsales, asthénie...). De plus, l'hypnose a également des effets objectifs mesurables sur la sensibilité viscérale jouant un rôle majeur dans le SII. Prior et al. ont observé après hypnose la récupération d'un seuil douloureux rectal normal lors d'épreuves de distension du rectum chez les sujets initialement hypersensibles<sup>106</sup>. Il existe peu des recherches sur la façon dont l'hypnothérapie peut apporter ses effets bénéfiques. Il existe des preuves suggérant que chez les patients atteints de SII, elle normalise la sensation viscérale, réduit les contractions phasiques du côlon et renverse les pensées négatives des patients sur leur état<sup>64</sup>. Comme cela a déjà été discuté ci-dessus, l'activation de certaines

zones du cerveau, en particulier le cortex cingulaire antérieur, en réponse à un stimulus rectal douloureux, semble exagérée dans le SII par rapport aux témoins. Il est donc intéressant que la réduction de la douleur somatique par l'hypnose soit associée à une réduction de l'activation de cette région particulière, suggérant que l'hypnothérapie pourrait permettre aux sujets SII de modifier leur réponse centrale à la douleur.

L'hypnothérapie, comme tous les traitements comportementaux, souffre de plusieurs inconvénients, notamment concernant son manque de disponibilité et le manque de thérapeutes suffisamment qualifiés pour la dispenser. Elle exige beaucoup de main-d'œuvre, nécessitant jusqu'à 12 séances d'une heure de traitement, tout en étant extrêmement dépendants de l'opérateur. Elle est donc soumise à des variations dans la qualité de la prestation. Bien que la plupart des individus puissent être hypnotisés, pour une application thérapeutique réussie, il doit y avoir une pratique régulière et un engagement de la part du patient, sans lequel l'hypnose est susceptible d'échouer. La meilleure preuve d'efficacité est retrouvée chez les patients réfractaires aux traitements standards. Son efficacité en tant que traitement de première ligne est donc incertaine. Ainsi, cette forme de traitement est plutôt réservée aux patients les plus réfractaires. Ils peuvent alors être traités dans un nombre limité de centres spécialisés, où l'hypnothérapie peut être intégrée dans un ensemble de soins. Cette thérapie paraît donc être une approche intéressante, mais d'autres études contrôlées réalisées par des équipes différentes et incluant un grand nombre de patients sont nécessaires pour confirmer son efficacité. De plus, elle est en pratique difficile à proposer car elle consomme beaucoup de temps pour les professionnels compétents qui demeurent peu nombreux du fait d'une formation spécifique assez longue.

Il existe également d'autres thérapeutiques non conventionnelles pouvant avoir un intérêt dans l'amélioration des symptômes du SII comme la pratique du **yoga** ou l'**ostéopathie**. Deux études systématiques montrent leur intérêt<sup>107,108</sup>, mais ces revues incluent un faible nombre d'études et les techniques peuvent différer très largement selon les pays ou les méthodes d'apprentissage, ce qui peut influencer dans les résultats.

### c) Thérapeutiques naturelles

De tout temps, les plantes ont été utilisées par l'Homme dans le traitement des troubles digestifs. Que ce soit de façon récurrente, car certaines plantes que nous mangeons ont des propriétés thérapeutiques, mais aussi de manière épisodique quand ces plantes ont une action, prises en dehors de l'alimentation. De nombreuses indications thérapeutiques sont plutôt d'un usage traditionnel. Cependant, dans plusieurs cas, des principes actifs clairs extraits des plantes utilisées dans des médecines traditionnelles et des études ont démontré leur action et parfois leur efficacité dans le traitement de troubles digestifs comme la constipation ou les douleurs abdominales. Dans cette partie, je tenterai de citer certaines parties de plantes ou extraits de plantes potentiellement utiles dans le cadre du traitement des symptômes du SII. En effet, si l'allopathie classique ne permet pas actuellement de guérir totalement de cette pathologie, les substances actives naturelles ne promettent pas

non plus une guérison totale. Mais elles peuvent permettre dans certains cas une amélioration significative des symptômes et répondent à une demande des patients en recherche de soins naturels et non issus de l'industrie chimique.

Tout d'abord, je vais présenter les plantes utilisées traditionnellement dans le traitement symptomatique de la constipation. Avec en premier lieu, les plantes contenant des mucilages ou des gommages, puis les plantes contenant des dérivés anthracéniques. Puis j'aborderai une grande famille de plantes, les *Apiaceae*, utilisées en grande partie comme épices dans les différentes cuisines du monde et qui ont un grand intérêt dans les troubles digestifs comme les douleurs abdominales et les météorismes. Enfin, j'aborderai quelques huiles essentielles issues de plantes connues pour avoir des effets antispasmodiques.

Les **mucilages** sont des polysaccharides végétaux qui ont la capacité de former un gel visqueux au contact de l'eau. La famille des *Plantaginaceae* est une famille de plantes qui en contiennent beaucoup dans leurs graines appelées psyllium. Le terme de "psyllium", systématiquement utilisé dans les publications, prête à confusion. En effet, alors que les botanistes et la Pharmacopée européenne distinguent le **psyllium** (graine entière de *Plantago afra* L. ou de *P. indica* L.) et l'**ispaghul** (graine ou tégument de la graine de *Plantago ovata* Forssk.), des organismes comme la FDA définissent le *psyllium husk* (tégument de la graine) comme étant "l'enveloppe séchée de la graine de *P. ovata*, connue sous le nom de psyllium blond ou psyllium indien *P. indica* ou *P. psyllium*". De fait, la dénomination latine de l'espèce productrice des "*plantago seeds*" n'est que très rarement mentionnée dans les rapports d'essais cliniques. Le "psyllium" utilisé dans ces essais est, le plus souvent, le tégument de la graine de *P. ovata*.

L'ispaghul (graine et tégument de la graine) et le psyllium (graine) sont classés dans la catégorie des laxatifs ayant un effet de lest. Leur effet, purement mécanique, est lié à leur mucilage : les macromolécules polysaccharidiques très peu fermentescibles absorbent un grand volume d'eau et forment, au niveau du côlon, un gel volumineux augmentant la masse, le degré d'humidité et d'acidité du bol fécal, stimule le péristaltisme et facilite l'exonération sans pour autant modifier sensiblement la durée du transit (en l'absence de constipation). Le mucilage n'est pas dépolymérisé au niveau de l'intestin grêle et n'est que très partiellement dégradé par les bactéries du côlon (formation de gaz et d'acides gras à chaînes courtes). Les graines de psyllium contiennent 12% de mucilages, avec essentiellement du D-xylose (70%) et du L-arabinose (10%). Les graines d'ispaghul peuvent contenir jusqu'à 70% de mucilages majoritairement constitués de D-xylose (85%)<sup>109</sup>. L'administration doit se faire en mélangeant environ 1 g de graines entières ou des téguments avec au moins 30 ml d'eau, de lait, de jus de fruits ou d'autres liquides. Le tout doit être remué rapidement et avalé le plus rapidement possible. Le produit doit être pris pendant la journée au moins ½ à 1 heure avant ou après l'ingestion d'autres médicaments. L'utilisation du psyllium ou de l'ispaghul dans le traitement symptomatique de la constipation chez un C-SII est recommandée en première intention la plupart du temps car elle reste efficace et entraîne peu d'effets indésirables.

La gomme de *Sterculia* est le produit durci à l'air, de l'exsudat visqueux naturel ou provoqué par incision, du tronc et des branches de *Sterculia urens* et d'autres espèces voisines. La gomme est obtenue après incision ou brûlage. Les exsudats sont ensuite réunis, débarrassés des écorces résiduelles et triés selon le taux de matières étrangères et selon leur couleur. Le produit commercial est généralement concassé ou broyé. La **gomme de *Sterculia* ou gomme "Karaya"** a une capacité à former des dispersions visqueuses en gonflant fortement. Cette propriété fait de cette gomme un laxatif ayant un effet de lest<sup>109</sup>. Elle est non absorbée, non fermentescible, non dégradée et non toxique. Elle est donc indiquée dans le traitement symptomatique de la constipation.

De nombreuses plantes, utilisées depuis des centaines d'années, ont une action laxative voire purgative de par leur contenu en dérivés anthracéniques. Les **anthracénosides** sont des composés phénoliques, hétérosidiques, dérivés de l'anthracène et de degré d'oxydation variable. Ce degré d'oxydation peut varier en fonction de l'état de la plante : fraîche ou sèche, ce qui peut influencer sur l'efficacité de leur action. Selon la dose administrée, les dérivés anthracéniques exerceront une action laxative ou purgative plus ou moins violente. Aux doses thérapeutiques habituelles, ce sont des laxatifs stimulants. L'activité est liée à la structure des composés : les hétérosides d'antraquinones et de dianthrones, molécules polaires, hydrosolubles et de masse moléculaire importante, ne sont ni résorbés ni hydrolysés au niveau de l'intestin grêle. Parvenus au niveau du côlon, ils sont hydrolysés par les enzymes de la flore intestinale et les antraquinones libérées sont réduites afin d'exercer leur action. Les hétérosides anthracéniques peuvent être considérés comme des prodrogues car les oses auraient une fonction de transporteur, empêchant l'absorption du motif actif avant qu'il ne soit libéré dans le côlon sous l'influence des enzymes bactériennes<sup>109</sup>. Les anthracénosides accroissent la motilité colique, ce qui réduit le temps de transit et l'absorption des fluides. Il a été montré in vivo que la rhéine anthrone (dérivé anthracénique) interagit par contact direct avec les cellules épithéliales de la muqueuse intacte de l'intestin. On pense que les anthracénosides agissent sur le mouvement de l'eau et des électrolytes par inhibition de l'activité Na/K ATPasique des entérocytes. Ils provoquent une inhibition de la résorption de l'eau, du sodium et du chlore et une augmentation de la sécrétion du potassium au niveau de la muqueuse intestinale. D'autres mécanismes sont également envisagés pour expliquer l'activité de ces dérivés, notamment une action sur la synthèse des prostaglandines (impliquées dans le transport de l'eau et des électrolytes), un mécanisme impliquant le calcium, etc.

Les plantes contenant des anthracénosides font partie de différentes familles. On retrouve ces composés dans différentes parties de ces plantes. Les principales en contenant et utilisées en thérapeutiques sont résumées dans le tableau 8.

Tableau 8<sup>109</sup> : Principales espèces contenant des anthracénosides

Nom latin	Nom commun	Partie utilisée	Anthracénosides majoritaires
<i>Cassia senna</i> ou <i>angustifolia</i>	Séné	Folioles et/ou fruits séchés	Sennosides A et B
<i>Rhamnus frangula</i> ou <i>Frangula alnus</i>	Bourdaine	Ecorce	Frangulosides A et B
<i>Rhamnus purshiana</i>	Cascara	Ecorce	Cascarosides
<i>Aloe vera</i> et <i>Aloe ferox</i>	Aloès des Barbades et Aloès du Cap	Suc concentré	Aloïnes et aloïnosides

La posologie maximale quotidienne en anthracénosides est de 30mg. La prise se fait généralement le soir et l'effet thérapeutique est attendu après une prise de 2 à 3 unités par semaine (comprimé, gélules avec extrait sec titré ou tisane en infusion) et dans la limite d'une à deux semaines<sup>110-112</sup>. Cependant, l'usage quotidien et prolongé des laxatifs stimulants, en dehors des recommandations, peut entraîner des troubles non négligeables et une situation de dépendance appelée également "maladie des laxatifs" : définie comme une colite réactionnelle avec diarrhées et douleurs abdominales, nausées, vomissements, puis mélanose recto-colique, altérations de la muqueuse du côlon, troubles hydro-électrolytiques avec hypokaliémie entraînant une dégradation de l'état général. L'hypokaliémie entraînée par une utilisation intensive de ces produits peut potentialiser l'effet de certains autres médicaments jouant sur le rythme cardiaque ou pouvant le modifier (antiarythmiques, neuroleptiques, antidépresseurs) pouvant être délétère pour la conduction cardiaque. De même, les médicaments modifiant l'équilibre hydro-électrolytique comme les diurétiques ou certains antihypertenseurs peuvent contre-indiquer d'utiliser des anthracénosides. Il est donc important de vérifier ces différentes contre-indications avant d'employer ces substances naturelles, car elles peuvent parfois être dangereuses. C'est notamment pour cela que les laxatifs stimulants ne sont indiqués qu'en dernière intention dans le cadre du traitement symptomatique d'une constipation. Enfin, l'utilisation des dérivés anthracénique dans le traitement symptomatique de la constipation chez un C-SII est souvent peu fructueuse car elle exacerbe les douleurs abdominales.

Les **Apiacées** anciennement appelées Ombellifères, comprenant environ 3.000 espèces, se répartissent dans toutes les régions tempérées mais surtout dans l'hémisphère Nord. C'est une famille très homogène facile à reconnaître grâce à son inflorescence en ombelles composées. Certaines plantes de la famille des Apiacées peuvent être utilisées comme aliments. Les racines de la carotte (*Daucus carota*), du panais (*Pastinaca sativa*) et du céleri (*Apium graveolens*) peuvent être consommées ainsi que les feuilles de persil (*Petroselinum crispum*) et de céleri. Le cerfeuil (*Anthriscus cerefolium*) est utilisé en tant que condiment. Les souches et le pétiole d'angélique (*Angelica archangelica*) sont utilisés en confiserie (sous forme confite) car riches en glucides. Certaines espèces constituent de

nombreux épices et condiments comme l'aneth (*Anthum graveolens*), la coriandre (*Coriandrum sativum*), le cumin (*Cuminum cyminum*) ou l'anis (*Pimpinella anisum*). Mais ce qui nous intéresse ici c'est leur utilisation dans le traitement des troubles digestifs. En effet, les principes actifs contenus dans les Apiacées sont dérivés de leurs huiles essentielles. La définition officielle d'une huile essentielle donnée par l'ANSM et la Pharmacopée Européenne est un "produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu 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. L'huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition." Les huiles essentielles des Apiacées sont surtout contenues dans les fruits. L'utilisation des Apiacées en tant que médicament à base de plante peut se faire de deux façons : soit en phytothérapie, via l'ingestion des fruits séchés, via par exemple une infusion, ou en aromathérapie via l'ingestion ou l'application cutanée d'huiles essentielles pures ou diluées.

Tableau 9<sup>109</sup> : Principales espèces d'Apiacées utilisées en thérapeutique

Nom latin	Nom commun	Partie utilisée	Chémotype	Propriétés
<i>Foeniculum vulgare</i>	Fenouil	Fruit	Trans-anéthole Méthyl- chavicol	Antispasmodique Stomachique, apéritive Carminative
<i>Pimpinella anisum</i>	Anis vert	Fruit	Trans-anéthole Méthyl- chavicol	Antispasmodique digestif Carminative Eupeptique
<i>Carum carvi</i>	Carvi	Fruit	D-Carvone Limonène	Stimulant digestif, Carminative
<i>Coriandrum sativum</i>	Coriandre	Fruit	Linalol	Tonique et anti- inflammatoire digestif
<i>Cuminum cyminum</i>	Cumin	Fruit	Cuminaldéhyde	Diminue les stases digestives
<i>Anethum graveolens</i>	Aneth	Fruit	D-Carvone Limonène	Stimulant et antispasmodique digestif Carminative

Certaines études ont montré un intérêt des différentes Apiacées dans le traitement symptomatique du SII<sup>113-118</sup>. Cependant, elles sont pour la plupart de faible étendue avec des échantillons peu nombreux, non randomisés, non effectuées en double aveugle, rendant les résultats peu fiables.. De plus, des freins peuvent porter atteinte à la vente et donc à l'utilisation de ces huiles. En effet, la vente des huiles essentielles pures de Fenouil, d'Anis vert ou même de Badiane de Chine est soumise à la législation des spiritueux et donc limitée

à la délivrance sur ordonnance. Il est donc difficile pour le patient d'accéder à ces traitements car peu de médecins sont formés à la phytothérapie ou à l'aromathérapie. Etant donné que la vente libre est interdite à l'officine ou en herboristerie, les patients n'y ont pas accès. Ces huiles essentielles sont néanmoins présentes dans les extraits de plantes fraîches ou séchées que l'on retrouve en l'état et en vente libre dans les pharmacies et herboristeries. Elles peuvent donc être utilisées en tisane, et les huiles essentielles de Cumin ou de Carvi sont elles disponibles à la vente. Cependant, certaines études ont montré que l'huile essentielle de Carvi possède des effets œstrogéniques, pouvant contre-indiquer son utilisation chez certains patients ou limitant sa durée d'utilisation<sup>117</sup>.

D'autres plantes, contenant notamment des huiles essentielles mais pas seulement, peuvent être utilisées en phytothérapie dans le traitement des troubles digestifs en général et notamment dans le traitement symptomatique des ballonnements, douleurs abdominales et dyspepsies. Il s'agit notamment de la **Mélisse** (*Melissa officinalis*), de la Menthe poivrée (*Mentha x piperita*), de l'Estragon (*Artemisia dracunculus*) ou du Basilic (*Ocimum basilicum*). Concernant l'utilisation des huiles essentielles de **Basilic** et d'**Estragon**, riches en méthyl-chavicol ou estragol, elles sont traditionnellement employées dans le traitement symptomatique des spasmes ou des douleurs abdominales, et ne font pas l'objet d'études particulières sur le SII. Cependant, certaines études révèlent un potentiel effet génotoxique du méthyl-chavicol et donc potentiellement un effet cancérigène à long terme durant l'utilisation des huiles essentielles qui en contiennent<sup>119</sup>. L'utilisation des huiles essentielles de Basilic ou d'Estragon se fera alors sur de courtes périodes. Concernant l'huile essentielle de **Menthe poivrée**, celle-ci fait l'objet de quelques études dans son utilisation chez les patients atteints de SII, et son effet sur les douleurs abdominales se révèle supérieur au placebo dans de nombreuses études, certes de faible ampleur<sup>65,68,116,120,121</sup>. Les substances actives impliquées dans le soulagement des spasmes intestinaux sont le menthol et la menthone. En raison du risque de diminution du seuil épiléptogène, cette huile essentielle ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte et les enfants de moins de 8 ans. Enfin, toujours dans un usage traditionnel, l'usage d'extraits de racines de **Curcuma longa**, associés à la **pipérine** contenue dans le Poivre noir (*Piper nigrum*) dans le but d'augmenter la biodisponibilité de la curcumine, ou d'**Encens olibans** (*Boswellia carterii*) aurait une action anti-inflammatoire et peut être utilisé dans la réduction de la composante inflammatoire du SII. Cependant cet usage ne fait l'objet d'aucune étude sérieuse sur l'efficacité ou sur le mode d'action de ces plantes, et même certaines études ne montrent aucune efficacité dans le traitement symptomatique du SII<sup>122-124</sup>. L'utilisation de la phytothérapie ou de l'aromathérapie peut être utile dans le soulagement des symptômes du SII mais il ne s'agit en aucun cas d'un traitement curatif. Il faudra également vérifier si le traitement envisagé par le patient ou par un professionnel est adapté à la pathologie et au patient, car sous leur image de thérapies naturelles, les plantes peuvent avoir des effets néfastes. Il conviendra alors que le traitement soit initié ou contrôlé par un pharmacien ou un médecin formé convenablement à la phytothérapie ou l'aromathérapie.

Enfin, pour conclure sur les différentes thérapies alternatives dans le traitement du SII et pour introduire la troisième partie de cette thèse concernant les probiotiques, je vais aborder l'utilisation des **prébiotiques** dans la prise en charge du SII. Un prébiotique est un *"ingrédient alimentaire non digestible qui stimule de manière sélective, au niveau du côlon, la multiplication ou l'activité d'un ou d'un nombre limité de groupes bactériens susceptibles d'améliorer la physiologie de l'hôte"*<sup>25</sup>. Les prébiotiques les plus connus sont les **fructanes** (fructo-oligosaccharides (FOS), oligofructose, inuline) et d'autres **oligosides de galactose et transgalactose** (GOS et TOS). De nombreux autres glucides pourraient revendiquer l'appellation de prébiotiques (xylo-oligosaccharides, isomalto-oligosaccharides, gluco-oligosaccharides, etc.). Le lactulose est également un prébiotique, et même le lactose chez les sujets déficients en lactase. Le but donc des prébiotiques est d'augmenter la quantité de bactéries dans le côlon, notamment des bactéries lactiques comme les bifidobactéries ou les lactobacilles. En augmentant le volume de la flore intestinale, c'est l'action de cette flore sur le système digestif qui va être développée, comme la production d'AGCC. Les prébiotiques peuvent donc intégrer la catégorie des fibres alimentaires. D'ailleurs, les principales sources de fibres alimentaires comme les fruits et légumes constituent les sources principales de prébiotiques. Ainsi, la chicorée constitue par exemple une source importante d'inuline<sup>109</sup>. Les oligosaccharides constituant les prébiotiques peuvent également être synthétisés afin d'être conditionnés dans des compléments alimentaires. Les études concernant l'intérêt des prébiotiques dans le traitement du SII sont peu nombreuses et sont souvent les mêmes que celles concernant les fibres alimentaires, étant donnée leur proximité structurelle. Les prébiotiques ont donc un faible impact en termes d'amélioration globale des symptômes du SII. Ils peuvent même être préjudiciables s'ils sont ingérés en trop grande quantité. La capacité de fermentation colique arrivant à saturation, les prébiotiques auront alors un effet osmotique intense pouvant entraîner une diarrhée et une augmentation du transit et de la motricité colique. De plus, la plupart des prébiotiques font partie de la famille des FODMAPs, et leur consommation en grande quantité peut aggraver, on l'a vu précédemment, les symptômes du SII.

En conclusion de cette partie, on l'a vu les différents principes actifs et thérapies utilisées ou en développement dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable sont riches et variables. Ces différentes thérapies peuvent avoir une efficacité dans l'amélioration globale de la maladie ou dans certains de ses symptômes, comme les ballonnements, les douleurs abdominales, la diarrhée ou la constipation, mais elles ne constituent en aucun cas une réponse thérapeutique adéquate entraînant une guérison de la maladie. Les aspects physiopathologiques n'étant hélas pas totalement élucidés, il est difficile pour la recherche de trouver un traitement qui réponde à 100% aux attentes des patients. En attendant, ceux-ci peuvent bénéficier d'un traitement symptomatique qui peut améliorer leurs maux jusqu'à 80% pour certains traitements. Néanmoins, il s'agira pour le prescripteur de bien connaître les différents symptômes du patient et ses attentes afin répondre au mieux par les médicaments ou les thérapies alternatives. L'association de plusieurs traitements est souvent nécessaire pour potentialiser leur efficacité. Enfin, il est important que le traitement soit personnalisé pour chaque individu.

### **III. Utilisation des probiotiques dans le syndrome de l'intestin irritable**

Depuis quelques années, une nouvelle vague atteint les rayonnages des pharmacies et des espaces bien être et santé des supermarchés : ce sont les probiotiques. De nombreux médias font l'écho de cette nouvelle mode, et des livres sortent régulièrement, écrits par des chercheurs, médecins ou même parfois des pseudo-spécialistes sur la flore intestinale et son lien avec notre santé ou sur l'utilisation des probiotiques. Derrière cette tendance en réalité, les probiotiques ont toujours fait partie de notre quotidien. En effet, on les retrouve dans certains aliments comme les yaourts, les laits fermentés, les légumes, les céréales, le germe de blé, la levure de bière ou encore le kéfir. La fermentation fait partie, avec le fumage ou le salage, des moyens traditionnels de conservation des aliments. Pour la fermentation, les bactéries les plus utilisées sont les bactéries lactiques. Elles acidifient leur milieu en produisant de l'acide lactique et empêchent le développement des organismes pathogènes. La fermentation intervient aujourd'hui dans la fabrication de la bière, du vin, du vinaigre, du thé, du café, du chocolat ou du pain. Cependant, les bactéries sont souvent tuées par la cuisson, la torréfaction ou la stérilisation, ou sont éliminées lors des étapes de clarification du vin, du vinaigre ou de la bière. Depuis quelques années, grâce à l'évolution des techniques de méthodes d'études du microbiote intestinal, on arrive à mieux percevoir la physiopathologie de certaines pathologies intestinales. Comme on l'a vu précédemment, la flore microbienne pourrait avoir un rôle prépondérant dans différentes pathologies comme les MICIs, les diarrhées post-antibiotiques ou le syndrome de l'intestin irritable. De nombreux chercheurs pensent que les probiotiques pourraient avoir un intérêt en thérapeutique pour moduler, améliorer ou renforcer le microbiote intestinal.

Les probiotiques sont-ils victimes d'un effet de mode ou ont-ils réellement une efficacité ? Ont-il un réel intérêt dans le syndrome de l'intestin irritable ? Quel est leur mode d'action ? Quels probiotiques utiliser ? Existe-t-il des effets indésirables à leur utilisation ? Ce sont toutes ces questions auxquelles j'essaierai de répondre dans cette partie de ma thèse, avec en dernier lieu une partie sur le rôle que peut jouer le pharmacien d'officine sur le conseil lors de la vente de produits à base de probiotiques, et plus généralement sur le conseil à adopter face à un patient souffrant de SII.

#### **1) Définitions, origine, méthodes de fabrication**

Il y a un siècle, Elie Metchnikoff (scientifique russe, lauréat du Nobel et professeur à l'Institut Pasteur de Paris) a postulé que les bactéries lactiques offraient des bénéfices pour la santé conduisant à une plus grande longévité, en observant la longue durée de vie des populations bulgares, malgré leurs conditions de vie difficiles. Il a suggéré que "l'auto intoxication intestinale" et le vieillissement prématuré qui en résultait pouvaient être supprimés en modifiant la flore microbienne de l'intestin. Notamment en remplaçant les microbes protéolytiques tels que *Clostridium*, produisant des substances toxiques comme les

phénols, les indoles et l'ammonium à partir des protéines de la digestion, par des microbes utiles. Il développa un régime alimentaire à base de lait fermenté par une bactérie qu'il appela "Bacille bulgare". En 1917, avant la découverte de la pénicilline par Sir Alexander Fleming, le professeur allemand Alfred Nissle isola une souche non pathogène d'*Escherichia coli* à partir des selles d'un soldat de la première Guerre mondiale. Celui-ci n'avait pas développé d'entérococolite lors d'une épidémie sévère de shigellose. Les troubles du tractus intestinal étaient fréquemment traités par des bactéries vivantes non pathogènes pour modifier ou remplacer la flore microbienne intestinale. La souche d'*Escherichia coli* isolé par Nissle en 1917 est un des rares exemples de probiotique qui ne soit pas une bactérie lactique. Une bifidobactérie a été isolée par Henry Tissier (de l'Institut Pasteur) à partir d'un enfant nourri au sein. Il l'appela *Bacillus bifidus communis*. Tissier affirma que la bifidobactérie remplacerait la bactérie protéolytique qui cause la diarrhée et il recommanda l'administration de bifidobactéries aux enfants souffrant de diarrhée.

Le terme "probiotique" fut introduit pour la première fois en 1965 par Lilly et Stillwell. Par opposition aux antibiotiques, les probiotiques furent définis comme des facteurs dérivés des micro-organismes et stimulant la croissance des autres organismes. En 1989, Roy Fuller a mis l'accent sur la nécessité de viabilité des probiotiques et a introduit l'idée qu'ils avaient un effet bénéfique sur l'hôte. Trois éléments ont depuis contribué à modifier encore leur définition. Le premier est que certains micro-organismes peuvent avoir des effets sur l'hôte sans nécessairement modifier sa flore (effets directs enzymatiques ou par une immunomodulation). Les termes de "micro-organismes en transit" et d'agents "biothérapeutiques" ont été alors proposés et apparaissaient plus "factuels" puisqu'ils ne préjugeaient pas du mécanisme d'action. Le second élément est l'intérêt de certains industriels à ne pas labelliser "probiotique" des micro-organismes "génériques", tout particulièrement ceux du yaourt standard. Afin de réserver ce label à des produits d'apparence et de goûts voisins, mais contenant des micro-organismes dont la valeur ajoutée justifiait un coût supérieur. Le troisième élément est le désir de certains chercheurs et de nombreux industriels d'exclure de la définition les micro-organismes tués. En effet, si certains micro-organismes (notamment tués par la chaleur) peuvent exercer certains effets bénéfiques pour l'hôte, des travaux ont montré que ces effets étaient souvent moins marqués que ceux des micro-organismes ingérés vivants. La *Food and Agriculture Organization* (FAO) des Nations Unies et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ont établi, en 2001, des lignes directrices pour l'utilisation du terme "probiotique" dans les aliments et formulé la définition : "**micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte**"<sup>25,125</sup>.

Les probiotiques sont donc des organismes vivants. Cependant, tous les organismes vivants ne peuvent pas être inclus dans la catégorie des probiotiques et ne peuvent être ingérés. En effet le principal risque redouté lors d'une entrée de germes dans l'organisme est l'infection. De plus, les différents micro-organismes n'ont pas tous un intérêt lors d'un apport en quantité importante dans le système digestif. Les probiotiques peuvent être intégrés dans différents types de produits, y compris les aliments, les médicaments et les

compléments alimentaires. Les bactéries du genre *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* sont les plus communément utilisées comme probiotiques, mais les levures *Saccharomyces cerevisiae* ou *boulardii* et quelques souches d'*Escherichia coli* et de *Bacillus* sont également utilisées comme probiotiques. Les bactéries lactiques, y compris des espèces de *Lactobacillus*, utilisées pour la conservation de la nourriture par fermentation depuis des milliers d'années, peuvent jouer un double rôle comme agents de la fermentation alimentaire et comme agents bénéfiques pour la santé. Dans l'alimentation, les probiotiques ont de nombreux rôles, et notamment la fermentation des aliments qui leur donne un goût particulier et diminue le pH, ce qui empêche la contamination par des agents pathogènes potentiels. La fermentation concerne globalement un vaste ensemble de produits agricoles (céréales, racines, tubercules, fruits, légumes, lait, viande, poissons, etc.)<sup>125</sup>.

On l'a dit, les micro-organismes utilisés dans des préparations probiotiques sont pour la plupart des bactéries ou des levures. Pour rappel, les bactéries sont des procaryotes, c'est à dire des organismes ne disposant pas de noyau, ni d'organites et ont une structure très simple. Ce qui caractérise les bactéries c'est la présence d'une paroi qui, à la coloration de Gram, va diviser en deux catégories la plupart des bactéries : les Gram positifs avec une paroi riche en peptidoglycanes et les Gram négatifs avec une paroi riche en protéines. On distingue également les bactéries selon leur morphologie : coques, bacilles, ou même cocco-bacilles. Les lactobacilles sont des bactéries lactiques à Gram positif, immobiles, non flagellés, non sporogènes. Elle peuvent être soit homofermentaires (produisant à partir du glucose plus de 85% d'acide lactique), soit hétérofermentaires et produisant du CO<sub>2</sub>, de l'acide lactique, de l'éthanol (et/ou de l'acide acétique) en quantités équimolaires. Elles sont également aérotolérantes ou anaérobies<sup>126</sup>. Les Bifidobactéries sont des bactéries lactiques également, à Gram positif, immobiles, non flagellés, anaérobies strictes. Enfin les levures font partie du règne des *Fungi*, appelés communément les champignons. Ce sont des cellules eucaryotes, constituées d'un noyau et d'une paroi constituée principalement de chitine. Elles sont hétérotrophes, c'est à dire qu'elles ne peuvent synthétiser elles-mêmes leur source de carbone et ont besoin de molécules carbonées comme carburant de leur métabolisme. D'où leur vie pour la plupart saprophyte, parasite ou parfois symbiotique. Le genre *Saccharomyces* est le plus utilisé en tant que probiotique. Il s'agit d'un champignon de la famille des Ascomycètes ne donnant pas de mycélium. Son métabolisme peut être à la fois aérobie et anaérobie selon les conditions de vie. Son arsenal enzymatique lui permet de cataboliser toutes sortes de substrats, aboutissant à la fabrication de nombreux métabolites comme l'éthanol ou le CO<sub>2</sub>. Les levures comme *Saccharomyces cerevisiae* sont utilisées en agro-alimentaire depuis des millénaires dans la fabrication du pain, du vin ou de la bière grâce à la fermentation alcoolique ou aérobie.

Les bactéries comme *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, et la levure *Saccharomyces boulardii* sont retrouvées dans le microbiote intestinal. Cependant, les deux genres de bactéries probiotiques précitées ne sont retrouvées qu'en faible quantité au niveau intestinal : pour les bifidobactéries, 0,7 à 10% et pour les lactobacilles, jusqu'à 2%<sup>127</sup>. En ce qui concerne *Saccharomyces boulardii*, il s'agit d'une levure d'origine naturelle, non

génétiqnement modifiée, isolée à partir de l'écorce de lychées en Indochine en 1923. Elle a une température optimale de développement inhabituellement élevée, de l'ordre de 37°C, d'où son qualificatif d'"ultra-levure". *Saccharomyces boulardii* est une variété voisine mais distincte de *Saccharomyces cerevisiae* dont elle se différencie par différentes caractéristiques taxonomiques, métaboliques et génétiques<sup>25</sup>. On peut la considérer comme faisant partie de la flore de transit car en dehors de son apport via l'alimentation, il ne s'agit pas d'une flore autochtone. Une souche probiotique est identifiée par son genre, son espèce, et par des caractères alphanumériques correspondant à la **souche**. La souche est une variante génétique ou sous-type d'une espèce de bactérie. Dans la communauté scientifique, il existe une nomenclature reconnue et acceptée pour les micro-organismes, respectant le code international de nomenclature. Par exemple, *Lactobacillus casei* DN-114 001 ou *Lactobacillus rhamnosus* GG. Cette dénomination par souche permet de déterminer dans les essais la bactérie sélectionnée en laboratoire qui a eu les effets escomptés dans les objectifs de l'étude. Car parfois d'une souche à l'autre au sein de la même espèce, on ne retrouve pas les mêmes propriétés. Cela peut être due à certaines différences génétiques au sein d'une même espèce. La souche qui est isolée par le laboratoire doit être ensuite déposée dans une collection de cultures reconnue à l'échelon international, comme par exemple, l'Institut Pasteur.

*In fine*, ces probiotiques vont avoir pour objectif d'obtenir une action au niveau intestinal. Et pour avoir cette action, il faut amener ces probiotiques au niveau du tube digestif. Deux possibilités s'offrent à nous : une administration in situ via une sonde, mais ce procédé paraît peu envisageable pour une utilisation rationnelle des probiotiques. Soit par ingestion de ceux-ci, ce qui en fait leur voie d'administration principale. Or, cette ingestion peut poser certains problèmes concernant la **viabilité des organismes vivants**. En effet, la barrière que constitue l'acidité gastrique peut remettre en cause l'arrivée intacte des bactéries au niveau intestinal. Il faudra donc éviter une mise en contact trop prolongée des probiotiques ingérés avec l'acidité de l'estomac. Un passage rapide dans l'estomac favorisé par une prise à jeun, ainsi que la protection des bactéries par des systèmes galéniques de protection tels que l'enrobage, permettent de protéger les probiotiques contre l'acidité gastrique<sup>128</sup>. La dose de probiotiques ingérée est également un facteur important pour obtenir des concentrations élevées dans les différents compartiments du tube digestif.

Les probiotiques ne doivent pas être seulement capables de résister à leur passage dans le tube digestif mais avoir aussi la capacité de proliférer dans l'intestin pour exercer leurs effets bénéfiques sur l'hôte. Les tests in vitro visent à établir leur aptitude à rester viables sur le site cible et à être efficaces dans leur spécificité d'action. Ces tests sont réalisés de manière à ce qu'ils correspondent au mieux aux résultats in vivo que l'on souhaite avoir. Les principaux tests réalisés sur les souches probiotiques sont :

- La résistance à l'acidité gastrique
- La résistance aux sucs biliaires
- L'adhérence à la muqueuse intestinale
- L'activité antimicrobienne contre les bactéries pathogènes

- La capacité à réduire l'adhésion des agents pathogènes sur la muqueuse
- La capacité à hydrolyser les sels biliaires<sup>129</sup>.

La quantité de probiotiques transitant vivants dans l'intestin dépend de la souche, de la dose ingérée, de facteurs liés à l'hôte et de l'aliment vecteur ou de la galénique. La résistance des probiotiques à l'acidité, aux sels biliaires et leur survie dans l'environnement digestif sont très variables en fonction de la souche. De nombreuses souches de bifidobactéries et de lactobacilles survivent bien pendant le transit intestinal pour arriver en grande quantité dans les fèces. Les souches utilisées dans le yaourt meurent en grande partie dans la partie haute du tube digestif et seulement 1% de survie est observée au niveau iléal. Les bactéries ingérées persistent pendant la période de consommation et sont ensuite éliminées en quelques jours sans colonisation durable. L'acidité gastrique et les sécrétions bilio-pancréatiques constituent les principaux mécanismes endogènes d'inactivation des bactéries ingérées. La protection contre l'acidité gastrique peut se faire par un passage rapide dans l'estomac, en protégeant les bactéries par le pouvoir tampon de l'aliment vecteur ou par des systèmes galéniques de protection tels que la micro-encapsulation. La dose ingérée de probiotiques est un facteur important pour obtenir des concentrations élevées dans les différents compartiments de tube digestif. A titre d'exemple, Saxelin et al. en 1995, ont montré qu'une quantité de  $10^{10}$  UFC devait être consommée pour détecter *L. rhamnosus* GG dans les fèces. Il est souvent cité que les concentrations de probiotiques doivent être supérieures ou égales à  $10^6$  UFC/mL dans l'intestin grêle (iléon) et  $10^8$  UFC/g dans le côlon. Cependant la base scientifique de ces affirmations est fragile. Ces concentrations dans l'intestin grêle ont été proposées car de telles concentrations s'associent à des effets cliniques (diarrhée) chez des sujets ayant une colonisation bactérienne chronique de l'intestin grêle. Ces concentrations dans le côlon ont été proposées car elles correspondent à moins de 1/1000 de la flore autochtone présente (dont il est raisonnable de penser qu'elle a le plus de chances d'être active que la flore présente à des niveaux encore plus faibles)<sup>127</sup>. Les souches exogènes n'ont pas les avantages écologiques nécessaires pour persister au sein de la flore et sont supplantées par les souches autochtones, à l'arrêt de la consommation.

Les probiotiques sont par définition des micro-organismes ingérés vivants. La question a toutefois été posée de savoir si des micro-organismes non vivants (corps microbiens détruits par un processus quelconque) ou des produits du métabolisme de probiotiques (milieu de culture par exemple) pouvaient avoir tous, une partie ou aucun des effets des probiotiques. Peu de travaux ont comparé de manière rigoureuse les effets de bactéries vivantes par rapport à ceux des bactéries tuées. Les études concernées sont assez contradictoires. Certains effets de préparations bactériennes peuvent être dus à certains de leurs métabolites et/ou à leur ADN. Ils peuvent alors aussi être observés avec des préparations non vivantes. Cependant, d'autres effets ne sont observés qu'avec des micro-organismes vivants. La survie dans le tractus digestif de souches ingérées n'implique pas forcément l'existence d'effets bénéfiques. La non-survie n'implique pas nécessairement l'absence d'effets bénéfiques. Certaines études ont fait intervenir les probiotiques contenus

dans le médicament LACTEOL<sup>®</sup>, contenant deux souches bactériennes : *Lactobacillus fermentum* et *Lactobacillus delbrueckii* avec un milieu de culture fermenté neutralisé. L'intérêt du LACTEOL<sup>®</sup> dans cette étude est que les probiotiques ont été inactivés par thermisation. Une étude a montré une certaine efficacité du LACTEOL<sup>®</sup> contre la diarrhée chronique, évalué versus des lactobacilles vivants<sup>130</sup>. Une autre étude a évalué le LACTEOL<sup>®</sup> chez des patients atteints de D-SII et a également montré une certaine efficacité dans la diminution des symptômes, cette fois-ci versus placebo<sup>131</sup>. Cependant ces études ne sont pas d'une grande rigueur scientifique et l'effet placebo est comme souvent prépondérant ou les formes galéniques testées ne sont pas celles retrouvées en pratique clinique.

Pour conclure sur la nécessité ou non d'utiliser des probiotiques vivants, on peut dire que dans les études comparant les effets des bactéries vivantes par rapport à ceux des bactéries tuées, la rigueur des fondations de ces essais sont discutables (souches testées, formes galéniques, effet placebo, tests statistiques, nombre d'échantillons...). Il faudrait que la seule différence entre le groupe testé et le groupe contrôle de l'étude soit le caractère vivant de la bactérie. Les composants d'une bactérie pris séparément peuvent apporter un bénéfice sur la santé intestinale, en apportant les nutriments nécessaires à son fonctionnement. Cependant, une bactérie vivante va avoir, en plus des propriétés propres aux constituants de sa paroi, d'autres activités immunomodulatrices associées à la production de métabolites bactériens agissant directement ou indirectement, via des modifications de la flore intestinale, sur l'immunité de l'hôte. Il y a donc une supériorité de la bactérie vivante pour l'effet santé. De plus, dans la définition OMS d'un probiotique, il est indiqué que ce micro-organisme ingéré doit être vivant. Or, pour rester vivant et avoir une action in situ dans l'intestin, il faudra que le probiotique puisse être viable au moment de l'ingestion et que donc la galénique puisse être compatible avec ceci. Le probiotique doit arriver en quantité suffisante dans l'intestin, après passage par l'estomac et son acidité, le duodénum et les sels biliaires. Les bifidobactéries et lactobacilles utilisées dans les compléments alimentaires dits probiotiques résistent assez bien à l'acidité gastrique et aux sels biliaires et sont retrouvés en quantité suffisante dans l'intestin. La galénique permettra éventuellement d'offrir une protection vis-à-vis de l'acidité gastrique via des gélules ou un enrobage gastro-résistant. Il faudra également que le produit fini contienne une certaine concentration de probiotiques garantie dans le temps. Le fait que l'industriel ait testé le produit afin de doser la quantité de probiotiques restant à la date limite de consommation indiquée sur le produit est un gage de qualité.

Les industriels qui fabriquent les compléments alimentaires ou les produits à base de probiotiques utilisent des **procédés technologiques de pointe** dans le domaine à la fois des biotechnologies, de la microbiologie et de la galénique. Tout d'abord, les souches sélectionnées en laboratoires pour leurs propriétés vont être retirées de la congélation. Plusieurs contrôles qualité sont effectués pour détecter les contaminations et vérifier la caractérisation biochimique de chaque souche. Ensuite, un milieu de culture adapté, riche en nutriments, appelé inoculum, est préparé dans des conditions stériles. L'inoculum est introduit progressivement dans un milieu de culture adapté où les bactéries deviennent

actives et commencent à se multiplier. Une fois sa qualité et sa pureté vérifiées, l'inoculum est transféré dans des conditions stériles vers un pré-fermenteur où les conditions de croissance sont surveillées en permanence : pH, température, pression... Après le contrôle, la culture est transférée au fermenteur industriel. Les conditions de vie dans cette cuve peuvent être modulées en fonction des bactéries ou des levures que l'on veut faire croître à l'intérieur. Les bactéries vivantes sont ensuite séparées du milieu de culture par centrifugation ou ultra-filtration : environ 75% de l'eau est éliminée à ce stade, ce qui augmente la concentration des bactéries vivantes. Les bactéries sont ensuite mélangées avec une formule cryoprotectrice adaptée, pour les aider à survivre durant la lyophilisation. Au cours de la lyophilisation, les bactéries sont exposées à une température très basse et l'eau restante est éliminée par sublimation sous basse pression. Les bactéries forment une masse semi-solide, contenant 2 à 4% d'eau. Celle-ci est broyée pour obtenir une poudre fine et homogène. Chaque grain de poudre peut contenir jusqu'à un milliard de bactéries. La poudre de bactéries peut être mélangée avec d'autres ingrédients tels que des agents de charge ou des diluants qui vont agir pour obtenir la concentration désirée en bactéries, sous un contrôle strict de la température et de l'humidité. Le conditionnement est crucial pour assurer la survie des bactéries tout au long de la durée de vie des produits finis (Source : site internet de LALLEMAND, fabricant de probiotiques canadien <http://www.lallemand-health-solutions.com/production/procede-de-fabrication/>).

L'OMS et la FAO ont rédigé un rapport concernant l'utilisation des probiotiques dans l'alimentation en 2002 et ont émis un avis sur les procédés de fabrication et étiquetage des probiotiques. La viabilité et l'activité du probiotique doivent être maintenues pendant toutes les opérations de transformation, de manipulation et de stockage et être vérifiées à la fin de la durée de conservation de ce produit. Les méthodes de production de poudres probiotiques séchées doivent être telles qu'un nombre suffisant de bactéries probiotiques viables y soit maintenu après fabrication. La viabilité du probiotique doit donc être assurée par :

- Une bonne méthode de dessiccation
- Un emballage assurant la protection
- Des conditions de stockage adéquates : la stabilité des probiotiques durant le stockage est inversement liée à la température
- De bons procédés de réhydratation

Enfin, des programmes d'assurance qualité adéquats doivent être mis en place. Il faut suivre les bonnes pratiques de fabrication durant la production de probiotiques. La Consultation recommande que les principes généraux d'hygiène alimentaire du Codex Alimentarius et les directives pour l'application du système HACCP (*Hazard Analysis Critical Control Point* ou système d'analyse des dangers - points critiques pour leur maîtrise) soient appliqués<sup>132</sup>.

Comme dit précédemment, les probiotiques diffèrent en terme de genre et d'espèce mais aussi de souche. En l'absence de données fiables sur leurs principes actifs impliqués dans chaque effet, il est prudent de supposer qu'ils diffèrent eux aussi, même entre souches proches. Les différences intrinsèques entre probiotiques concernent génome, composition

de paroi, enzymes, propriétés technologiques, résistance à diverses agressions rencontrées dans le tube digestif (acide, bile), capacité d'adhérence à des cellules épithéliales en culture ou à du mucus, capacité de produire des substances antimicrobiennes. Elles sont indéniables et parfois très importantes. En dehors de ces caractéristiques intrinsèques aux souches, les conditions dans lesquelles un probiotique est ingéré peuvent probablement influencer sur ses propriétés dans l'intestin. La "matrice" alimentaire a un effet tampon plus ou moins prononcé dans l'estomac, protégeant le probiotique de l'acidité. De nombreux travaux, y compris cliniques, ont montré des différences de propriétés intrinsèques entre espèces (et a fortiori entre genres). Par exemple, la survie dans l'intestin grêle et/ou le tube digestif entier de l'homme diffère entre divers *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. plantarum*, *L. casei* et *L. johnsonii*<sup>133</sup>.

De nombreux travaux ont montré des différences intrinsèques de propriétés physiologiques entre souches d'une même espèce. Mais il faut rester attentif car si de nombreux articles mentionnent des comparaisons de souches (ce qui n'est pas faux), les micro-organismes comparés sont souvent aussi d'espèces différentes. D'autres travaux ont rapporté des différences de propriétés antimicrobiennes entre diverses souches de bifidobactéries. Ceci a aussi été observé entre souches de lactobacilles, ou entre souches de *Bacillus*<sup>127</sup>. Peu de travaux chez l'animal, mais aucun chez l'homme ont recherché des différences d'effets probiotiques entre souches d'une même espèce. Dans certains cas, il est hautement probable que certaines souches aient des propriétés identiques. Ainsi par exemple, plusieurs travaux (mais qui n'étaient pas réalisés chez les mêmes sujets) ont montré que des yaourts différents (et donc très probablement contenant des souches différentes de *L. bulgaricus* et de *S. thermophilus*) amélioraient la digestion du lactose chez l'homme déficient en lactase<sup>133,134</sup>. Aucune étude n'a cependant comparé ces souches entre elles selon un protocole rigoureux. Dans d'autres cas, des souches différentes avaient des effets cliniques différents chez l'animal. Je n'ai pas trouvé d'exemple d'étude chez l'homme, ayant comparé des effets cliniques de deux souches probiotiques d'une même espèce.

Les différences de propriétés entre souches ne signifient pas de manière certaine que tous leurs effets sur l'hôte seraient différents ; cependant elles doivent jusqu'à preuve du contraire le laisser envisager. Rien n'exclut que l'on démontre que la présence d'un principe actif bien identifié dans un probiotique suffise pour permettre une prédiction fiable de l'obtention d'un effet. Néanmoins, ceci est improbable dans un futur proche et nécessitera une validation solide. Il est donc admis de manière consensuelle que **les effets d'une souche ne peuvent être extrapolés à une autre**. En d'autres termes, des études cliniques sur la souche elle-même sont nécessaires pour toute allégation. Les industriels peuvent utiliser cette caractéristique pour protéger les spécificités de leurs produits. Les communications ou allégations se référant à des souches voisines ne doivent pas être utilisées dans des dossiers ou brochures scientifiques ou publicitaires (ni a fortiori prises en compte dans leur évaluation).<sup>127</sup> Mais on verra que ces allégations peuvent être mises à mal par les autorités légales dans certains pays ou communautés de pays.

Les probiotiques peuvent être considérés comme des principes actifs, mais à l'heure actuelle seuls trois médicaments à base de micro-organismes ont une AMM en France : l'**ULTRA LEVURE**<sup>®</sup> contenant des souches de *Saccharomyces boulardii*, le LACTEOL<sup>®</sup>, contenant des souches inactivées de *Lactobacillus fermentum* et *Lactobacillus delbrueckii* avec un milieu de culture fermenté neutralisé et le BACILOR<sup>®</sup>, contenant des souches de *Lactobacillus casei var rhamnosus*. La plupart des autres produits vendus notamment en pharmacie et contenant des souches dites probiotiques ont un statut de complément alimentaire ou sont intégrés directement dans des aliments comme les yaourts ou le fromage par exemple. Sont considérées comme **compléments alimentaires**, *les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité* (Décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires).

En dehors du fait que la composition des principaux principes actifs des compléments alimentaires soit limitée en nombre et en quantité, contrairement aux médicaments, la commercialisation des compléments alimentaires ne nécessite pas d'autorisation individuelle de mise sur le marché fondée sur l'évaluation par une instance d'expertise d'un dossier soumis par l'industriel souhaitant les commercialiser. L'industriel est responsable de la conformité des compléments alimentaires mis sur le marché avec les dispositions réglementaires en vigueur, tant en matière de sécurité que d'information du consommateur (non-tromperie du consommateur). Dépendant du code de la consommation, les compléments alimentaires font l'objet de déclarations auprès de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) qui examine leur composition et réalise des contrôles à l'instar des autres catégories de denrées alimentaires. C'est la DGCCRF qui vérifiera la conformité des compléments alimentaires contrôlés vis-à-vis de la loi, notamment en ce qui concerne la composition exacte des produits et les allégations santé inscrits sur le conditionnement par l'industriel. Une autre instance de l'Etat est chargée notamment de l'évaluation de ces produits. Il s'agit de l'**Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail** (ANSES). Cette agence est régulièrement sollicitée et rend des avis sur l'évaluation de l'innocuité de substances dont l'introduction dans les compléments alimentaires est envisagée, mais également sur l'impact de projets de réglementation nationale et communautaire concernant les compléments alimentaires. Elle agit également via le dispositif de nutrivigilance en permettant aux professionnels de santé et aux consommateurs de déclarer les effets indésirables ou les incidents liés aux compléments alimentaires, ce qui permet de faire remonter les informations à l'agence qui va émettre un rapport ou même un avis sur une catégorie de compléments alimentaires et potentiellement amener à changer la législation sur ces produits de santé.

L'Union Européenne a également un rôle dans la régulation du marché des compléments alimentaires car c'est elle qui contrôle les dénominations des **allégations de santé** affichées sur les conditionnements des compléments alimentaires ou des aliments en général. Par allégation de santé, on entend toute mention utilisée sur les étiquettes, lors de campagnes de marketing ou de publicité, selon laquelle la consommation d'un aliment donné ou d'un de ses ingrédients – tels que, par exemple, vitamines et minéraux, fibres et bactéries "probiotiques" – peut avoir des bienfaits pour la santé. Il existe différents types d'allégations de santé. Par exemple, les affirmations selon lesquelles un aliment peut contribuer à renforcer les défenses naturelles de l'organisme ou améliorer les facultés d'apprentissage sont appelées des allégations fonctionnelles génériques. On trouve également des allégations portant sur la réduction du risque de maladies ou sur la présence de substances susceptibles d'améliorer ou de modifier les fonctions normales de l'organisme, par exemple : "les phytostérols contribuent à la baisse des taux de cholestérol, un facteur de risque dans le développement des maladies coronariennes" ou "le calcium peut contribuer à améliorer la densité osseuse".

L'**European Food Safety Authority** (EFSA) ou Autorité européenne de sécurité des aliments (AESL) est chargée par la commission européenne de vérifier le bien-fondé scientifique des demandes d'allégations, certaines étant déjà utilisées actuellement ou d'autres étant proposées par des industriels qui souhaitent soumettre des allégations au processus d'autorisation de l'UE. Ces informations sont ensuite utilisées comme fondement scientifique par la Commission européenne et les États membres pour décider s'ils autorisent ou non l'utilisation de ces allégations. Jusqu'en 2007, un industriel qui met un produit sur le marché n'a pas obligation de fournir les preuves scientifiques qui sous-tendent les allégations qu'il utilise. L'évaluation des allégations est réalisée au niveau national par l'ancienne Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) a posteriori, c'est à dire une fois le produit déjà sur le marché. Ainsi en France, en cas de doute sur la pertinence d'une allégation et sa nature à "tromper le public", la DGCCRF saisit l'AFSSA. L'agence évalue alors le dossier fourni à la DGCCRF par l'industriel. Cependant, l'entreprise qui utilise une allégation doit pouvoir justifier de sa véracité. Ainsi, une allégation doit tenir sa promesse, être cohérente avec les recommandations nutritionnelles nationales, et être fondée scientifiquement. Une allégation n'est pas fondée lorsqu'elle est trop vague (ex : "contribue à diminuer le stress"), ou précise mais non mesurable (ex : "favorise le bronzage et protège la peau des méfaits du soleil"). Entre 2000 et 2008, l'Agence a ainsi évalué 590 "doutes" en matière d'allégation. Près de 80% étaient légitimes : seules 20% des allégations étaient fondées scientifiquement.

Depuis l'entrée en vigueur du règlement 1825/2006 CE, l'ANSES n'est plus systématiquement sollicitée pour l'évaluation des allégations. En effet, depuis cette directive européenne, les allégations font l'objet d'un cadre harmonisé. Les allégations nutritionnelles autorisées sont inscrites à l'annexe de ce règlement. Depuis 2007 et l'entrée en vigueur de ce texte, c'est l'EFSA qui est chargée d'évaluer les allégations de santé a priori, c'est-à-dire avant la mise sur le marché, et c'est la Commission européenne qui établit le registre

d'allégations autorisées. L'ANSES participe à l'évolution de la réglementation en la matière, en fournissant un appui scientifique et technique à l'Etat français. Ainsi, dans le cadre de l'élaboration du registre communautaire des allégations autorisées, l'ANSES a évalué une partie de celles soumises par les industriels français. La DGCCRF a donc transmis à la Commission européenne une liste déjà consolidée au niveau national. Donc nous sommes passé d'un système d'autorisation a posteriori où l'industriel pouvait afficher librement une allégation, un contrôle pouvant être effectué par la DGCCRF par la suite, à une autorisation en amont par la commission européenne qui a établi une liste fixe d'allégations fonctionnelles génériques et portant sur la réduction du risque de maladies. (Sources : ANSES, EFSA, DGCCRF, Commission européenne)

Cependant, en ce qui concerne les compléments alimentaires à base de probiotiques, il n'existe à l'heure actuelle aucune allégation de santé s'y référant et qui est autorisé ni par la commission européenne, ni par l'Etat français. En effet, depuis la directive de 2007, l'EFSA a analysé toutes les demandes des industriels concernant l'autorisation d'apposer une allégation de santé sur leur produits et toutes ont été rejetées car les études fournies par les laboratoires n'ont pas révélé d'efficacité ou de modification notable d'une physiologie de l'organisme par les probiotiques testés. C'est à dire qu'à ce jour, selon l'EFSA, les probiotiques n'apportent pas d'intérêt dans l'alimentation humaine et dans le bon fonctionnement du système immunitaire ou digestif. De ce fait, sur les emballages des compléments alimentaires contenant des probiotiques, le terme même de "probiotique" ne sera jamais inscrit et aucune allégation santé ne pourra être inscrite concernant l'usage du micro-organisme utilisé. En revanche, les compléments alimentaires contenant des probiotiques sont soumis, comme les médicaments, à des règles d'étiquetage particulières. Doivent figurer sur l'emballage un certain nombre d'informations :

- Le nom exact du ou des probiotique(s) (genre, espèce, souche) et la concentration de ceux-ci exprimé en UFC par gramme, millilitre ou unité de conditionnement
- La dose journalière de produit dont la consommation est recommandée, avec un avertissement indiquant qu'il est déconseillé de dépasser la dose journalière indiqué
- Des recommandations d'utilisation et de conservation du produit
- Une déclaration visant à éviter que les compléments alimentaires ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié
- Un avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de la portée des jeunes enfants
- L'adresse de la société commerciale

(Source : Décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires)

# Décrypter l'emballage d'un probiotique

Ceci est un exemple d'une étiquette hypothétique de complément alimentaire probiotique pour un produit vendu en Europe

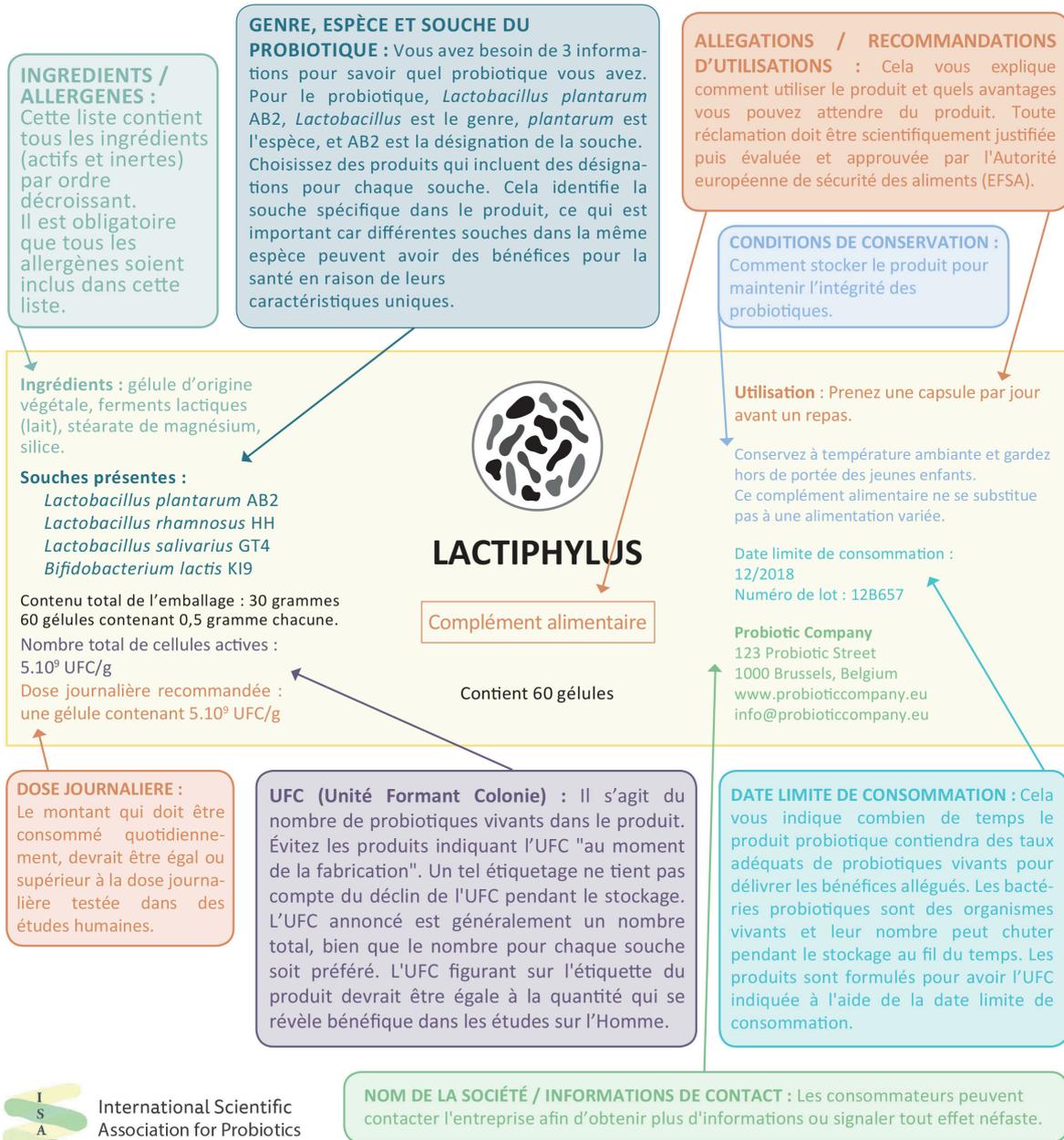


Figure 16 : Décrypter une étiquette d'un complément alimentaire probiotique (Source ISAPP)

En conclusion de cette partie, malgré une définition assez consensuelle du terme probiotique édictée par l'OMS, cette dénomination même à l'heure actuelle en France et en Europe ne peut être revendiquée par les industriels commercialisant les produits à base de probiotiques. Du fait d'une législation stricte concernant les allégations de santé, il n'est pas possible pour les laboratoires d'afficher les propriétés exactes des micro-organismes utilisés dans leur préparation, hormis les produits ayant statut de médicament avec AMM. Il s'agira donc pour le professionnel de santé qui sera habilité à conseiller ou prescrire ces produits de s'assurer que la souche contenue sera utile et adaptée à l'usage que veut en faire le consommateur. Cependant, tous les produits contenant des probiotiques ne sont pas vendus dans des structures de vente de produits de santé comme une pharmacie. En dehors de cela, il existe plusieurs qualités de compléments alimentaires à base de probiotiques. Il s'agira également de vérifier la conformité du produit aux recommandations édictées notamment par l'OMS ou l'ANSES, et de contrôler la qualité du produit en évaluant les systèmes de qualité mis en place par l'industriel, les procédés de fabrication ainsi que les tests effectués par le laboratoire pour analyser les caractéristiques de la souche. Nous allons voir à présent à quoi peuvent servir ces probiotiques, quels sont leur usage, leur mode d'action et leur sécurité d'emploi.

## 2) Usages, indications, sécurité d'emploi

Les bactéries lactiques sont utilisées pour la conservation de la nourriture par **fermentation** depuis des milliers d'années. La fermentation des aliments leur donne un goût particulier et diminue le pH, ce qui empêche la contamination par des agents pathogènes potentiels. La fermentation concerne globalement un vaste ensemble de produits agricoles (céréales, racines, tubercules, fruits, légumes, lait, viande, poissons, etc). Ainsi, depuis des centaines d'années, les probiotiques sont utilisés dans des processus de fermentation alimentaire de produits laitiers tels que le kéfir, le yaourt, le beurre ou le fromage, mais également des aliments non issus du lait animal comme le pain, le vin, la bière, le vinaigre ou encore la choucroute. Ce sont principalement les enzymes contenues dans les micro-organismes utilisés qui vont avoir un intérêt comme la lactase qui va digérer le lactose contenu dans le lait en divers produits ce qui va modifier la conformation des protéines du lait et changer la texture du produit final ; ou le principe de la fermentation alcoolique qui va transformer les sucres contenus dans certaines boissons issues de plantes ou de fruits en alcool.

Le début de la recherche concernant les probiotiques et leur intérêt en santé, notamment intestinale, a consisté en l'étude des **yaourts** principalement. Ce sont des préparations lactières originaires des Balkans et qui ont une origine très lointaine, car on retrouve des traces de ce type de préparations lactières depuis le début de l'élevage des mammifères produisant du lait dans l'Antiquité. Le yaourt est un produit issu de la fermentation du lait grâce à l'action de deux ferments : ***Streptococcus thermophilus*** et ***Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus***. Des ingrédients tels que des préparations de fruit ou du sucre peuvent y être ajoutés. Sa teneur en matière grasse varie selon qu'on utilise

du lait écrémé, demi-écrémé ou entier. Pour des raisons sanitaires, le plus souvent, le lait est pasteurisé ou stérilisé. Le lait (éventuellement additionné de poudre de lait) est, successivement, pasteurisé, homogénéisé, refroidi à la température idéale de fermentation etensemencé des deux ferments précités. *Lactobacillus bulgaricus* produit essentiellement de l'acide lactique qui intervient entre autres dans le goût acide du yaourt tandis que *Streptococcus thermophilus* synthétise à la fois de l'acide lactique et de l'acide formique. L'action de ces ferments sur le lait est appelée "fermentation lactique", elle se déroule à une température voisine de 43°C, dans une étuve ou dans une cuve. L'acide lactique produit par les ferments, en augmentant l'acidité du lait, provoque la précipitation de certaines protéines, les caséines : le lait prend en masse et on obtient du yaourt. Après la fermentation, les yaourts sont réfrigérés et stockés en chambre froide. Les modalités de stockage et de conservation (durée et température) sont bien encadrées (la température doit toujours se situer entre 0° et 6° et la date limite de consommation est courte).

Pour pouvoir désigner le produit fini "yaourt", conformément à la réglementation française, les deux souches de ferments devront rester vivantes tout au long du processus de fabrication ainsi que dans le produit fini, à raison d'au moins 10 millions d'UFC par gramme, et ce jusqu'à la date limite de consommation. La fabrication des autres laits fermentés suit le même type de fabrication ; seuls les ferments et les paramètres de fermentation (température, durée,...) diffèrent. Dans le langage courant, le mot "yaourt" recouvre une large gamme de laitages fermentés conditionnés en pot. Mais le décret français N° 88-1203 relatif aux laits fermentés et au yaourt définit très précisément la signification des termes "lait fermenté" et "yaourt" : ces appellations sont protégées. Un lait fermenté est un produit laitier préparé à partir de différents types de laits (écrémé ou non, concentré, en poudre,...), ayant subi un traitement thermique au moins équivalent à la pasteurisation etensemencé avec des microorganismes spécifiques. La dénomination "yaourt" ou "yoghourt" est réservée au lait fermentéensemencé des seules bactéries lactiques *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*. En France, les produits traités thermiquement après fermentation n'ont pas le droit à l'appellation "yaourt". De plus, dans notre pays, à partir du moment où un lait fermenté contient un ou plusieurs ferments autres que les deux bactéries du yaourt, il ne peut plus prétendre à la dénomination "yaourt". On doit donc l'appeler simplement "lait fermenté". Cette restriction est nationale.

Au niveau international, l'ajout d'un troisième ferment aux deux ferments spécifiques du yaourt permet toujours l'utilisation du mot "yaourt" dans la dénomination de vente... En France, on trouve deux grands types de laits fermentés, ceux qui sontensemencés avec des lactobacilles *L. acidophilus* et/ou *L. casei*, ceux qui sontensemencés avec des bifidobactéries. Au-delà des ingrédients laitiers qui doivent représenter au minimum 70% du produit fini, d'autres ingrédients peuvent être ajoutés permettant ainsi de multiplier les recettes et d'offrir aux consommateurs une large palette de produits : sucrés, aux fruits, aux céréales... L'utilisation de produits laitiers comme matrice pour l'ajout de probiotiques est extrêmement logique, car les composants du lait permettent la croissance des souches et la

production de substances, telle que l'acide lactique, et permet d'inhiber cette croissance au niveau désiré<sup>135</sup>.

Donc on l'a vu précédemment, la symbiose entre la flore microbienne et l'hôte peut être optimisée par une intervention pharmacologique ou nutritionnelle sur l'écosystème microbien de l'intestin en utilisant des probiotiques. Ces probiotiques peuvent agir sur la flore ou le métabolisme intestinal de plusieurs façons, et ainsi agir sur des pathologies aiguës ou chroniques par des modalités différentes. En voici quelques exemples que je développerai par la suite<sup>125</sup> :

Effets immunologiques positifs :

- Activation des macrophages locaux pour augmenter la présentation des antigènes aux lymphocytes B et augmenter la production d'immunoglobulines sécrétées A (IgA) à la fois sur un plan local et systémique, afin de stimuler l'immunité intestinale voire globale
- Modulation du profil des cytokines et augmentation des cytokines anti-inflammatoires et diminution de celles pro-inflammatoires
- Induction d'une réponse régulée aux antigènes alimentaires et ainsi prévention des phénomènes d'allergie typés Th2

Effets non immunologiques positifs :

- Digestion de certains nutriments peu digestibles afin d'améliorer le confort digestif
- Modification du pH local de manière à créer un environnement défavorable aux pathogènes
- Production des bactériocines, "antibiotiques" naturellement sécrétés par les bactéries probiotiques, afin d'inhiber les pathogènes
- Elimination des radicaux superoxydes et action antioxydante et préventive contre certains cancers
- Stimulation de la production de mucus par l'épithélium et amélioration de la fonction de la barrière intestinale
- Compétition pour l'adhésion et pour les nutriments avec les pathogènes
- Modification des toxines dérivées des pathogènes

Un effet stimulant de plusieurs souches probiotiques sur la **digestion du lactose** a été démontré par des études physiopathologiques in vivo chez l'homme adulte hypolactasique ou ayant un syndrome du grêle court<sup>127</sup> :

- Les probiotiques contenus dans le yaourt c'est à dire les souches *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus* augmentent la digestion du lactose dans l'intestin grêle, par comparaison à un lait standard, ou fermenté puis thermisé (où les ferments seront donc inactivés). Le yaourt améliore aussi la tolérance clinique au lactose, sans que celle-ci soit en stricte corrélation avec le degré de malabsorption du disaccharide.
- De nombreux autres probiotiques ont aussi un effet favorable, bien qu'en général quantitativement moins prononcé. Ainsi, les laits fermentés suivants améliorent l'absorption du lactose (par ordre d'intensité décroissante au test d'excrétion

respiratoire de l'hydrogène) : laits à *L. Bulgaricus*, à *S. thermophilus*, à *L. acidophilus*. Chez le volontaire sain, *Saccharomyces boulardii* augmente l'activité lactasique du jéjunum.

- Quantitativement, les souches probiotiques du yaourt réduisent la mauvaise digestion d'une charge en lactose. Il n'y a pas d'effet dose réponse clairement rapporté ; les doses habituellement étudiées correspondent, pour le yaourt, aux doses commerciales.

Les mécanismes de l'effet favorable des probiotiques sur la digestion du lactose sont principalement, l'ajout intra-luminal de lactase d'origine bactérienne (lactase résistant probablement à l'hydrolyse enzymatique intraluminal)<sup>127</sup> libérée par lyse cellulaire, notamment sous l'effet de l'acidité gastrique et des sels biliaires dans le grêle proximal, et/ou produite par les corps bactériens vivants et en transit. Egalement, l'activité de la perméase bactérienne (du probiotique) contribue à la digestion du lactose, permettant l'entrée de celui-ci dans la cellule probiotique et son hydrolyse, ce qui implique la conservation, au moins partielle, de l'intégrité bactérienne. Enfin peut-être, et de façon complémentaire pour ce qui est du yaourt, un ralentissement du transit oro-cæcal et/ou de la vidange gastrique. Des données préliminaires suggèrent que l'ajout intra-luminal d'autres enzymes digestives (sucrase, lipase) pourrait être assuré par des vecteurs probiotiques naturels ou génétiquement modifiés. Ces effets sur la digestion du lactose ont été validés scientifiquement et ont même été approuvés par l'EFSA qui a attribué aux probiotiques du yaourt (*Lactobacilli delbrueckii subsp. Bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*) une allégation de santé concernant une amélioration de la digestion du lactose. C'est d'ailleurs les seuls probiotiques à avoir obtenus une allégation de santé par l'institution européenne. La digestion par l'organisme d'autres nutriments peut être améliorée par l'ingestion de probiotiques comme le saccharose, le glucose, le calcium, le magnésium ou l'eau et le sodium. Cependant, cette amélioration n'a pas été validée scientifiquement<sup>127</sup>.

En ce qui concerne les **diarrhées aiguës**, l'effet bénéfique de souches définies de probiotiques a parfaitement été démontré à l'aide de *Lactobacillus rhamnosus GG* et *Bifidobacterium lactis* BB-12 pour la prévention et pour le traitement de la diarrhée aiguë causée principalement par des rotavirus chez les enfants<sup>132</sup>. Outre les infections à rotavirus, de nombreuses espèces bactériennes causent la mort et la morbidité chez l'homme. Il y a de bonnes preuves in vitro que certaines souches probiotiques, et notamment *Saccharomyces boulardii* et *Lactobacillus rhamnosus* GG, peuvent inhiber la croissance et l'adhérence d'une gamme d'entéropathogènes, et des études sur les animaux ont indiqué des effets bénéfiques contre des agents pathogènes tels que *Salmonella*. Il ressort de certaines études de la diarrhée du voyageur, où l'on suppose que certains des agents pathogènes responsables sont de nature bactérienne, que les effets bénéfiques peuvent augmenter avec l'administration de probiotiques. Une revue Cochrane des probiotiques en traitement de la diarrhée aiguë infectieuse chez l'adulte et l'enfant (23 études, 1 917 participants) rapporte une guérison de la diarrhée plus fréquente sous probiotiques à 3 jours (RR : 0,67 ; IC95 % : 0,55-0,77) et à 4 jours (RR : 0,36 ; IC95 % : 0,30-0,44), avec une réduction de la durée de la

diarrhée de 29,20 heures (IC95 % : 25,14-33,25). Une méta analyse des probiotiques en prévention de la diarrhée aiguë (34 études, 4 844 participants) rapporte un effet préventif chez l'enfant comme chez l'adulte<sup>136</sup>.

Les mécanismes qui sous-tendent une amélioration des symptômes lors de diarrhées aiguës notamment infectieuses ne sont pas connus précisément. Cependant, on suppose que les actions des probiotiques vont agir à la fois sur une **modulation de l'immunité intestinale**, sur un potentiel antibactérien et une compétition pour la survie entre micro-organismes bénins et malins. L'homéostasie intestinale résulte de nombreux paramètres mutuellement dépendants. L'établissement d'un équilibre dépend de la capacité de la muqueuse intestinale à absorber les nutriments, des échanges hydro-électrolytiques et du maintien de la barrière épithéliale vis à vis des pathogènes et des antigènes alimentaires. Cet équilibre implique de multiples interactions entre les cellules épithéliales, endocrines, stromales, immunitaires et la microflore. Tout dysfonctionnement peut conduire à une inflammation chronique locale, conduisant au déséquilibre des mécanismes d'absorption (nutriments, ions) et de sécrétion (ions, mucus, IgA). La microflore bactérienne tient une place importante dans la maturation et l'intégrité épithéliale ainsi que dans la modulation des réponses immunitaires vis à vis des antigènes luminaux. Tout comme la flore résidente, les probiotiques peuvent interférer avec le système immunitaire de l'hôte. Ils transitent dans la lumière intestinale et sont normalement séparés du système immunitaire local par la barrière épithéliale. Ils peuvent communiquer avec les cellules de la lamina propria soit indirectement en envoyant des signaux (cytokines) via les entérocytes, soit directement par contact, en cas de translocation vers la lamina propria et les ganglions mésentériques. Ce phénomène de translocation est minime en condition normale. Les probiotiques peuvent aussi libérer des composés dans la lumière intestinale, qui sont susceptibles d'être absorbés par l'épithélium intestinal et d'agir sur les cellules immunitaires.

L'immunité innée utilise essentiellement des mécanismes visant à éliminer de façon rapide et non spécifique des micro-organismes pathogènes par les phagocytes ou à éliminer des molécules du non-soi par la stimulation de l'activité des lymphocytes *natural killer* (NK). Ces mécanismes impliquent la phagocytose de bactéries pathogènes par les macrophages via une reconnaissance de motifs bactériens hautement conservés appelés "PAMPS" pour "*Pathogen Associated Molecular Patterns*", par les cellules immunitaires. Les récepteurs impliqués dans la reconnaissance de ces motifs sont les TLRs (*Toll-like receptors*), et leur activation induit une cascade de signaux intracellulaires conduisant à la translocation nucléaire du facteur de transcription NFκB et à la libération de cytokines ou de chemokines pro-inflammatoires telles que le TNFα ou l'IL8. TLR4 est un récepteur du lipopolysaccharide (LPS), composant majeur des parois de bactéries gram négatif, TLR2 reconnaît le peptidoglycane des bactéries gram positif, TLR3 l'ARN double brin, TLR5 la flagelline et TLR9 l'ADN bactérien. L'immunité innée est généralement évaluée par le relargage de cytokines, la phagocytose ou l'activation NK sous l'effet stimulant des bactéries (parois).

Les études in vitro indiquent que des probiotiques peuvent entraîner une stimulation de la sécrétion de cytokines, Th1 le plus généralement (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-1b), par les cellules immunitaires, avec des effets dépendant des souches<sup>127</sup>. Cependant, ces études impliquent un contact direct bactérie/cellule immunitaire, ce qui n'est probablement pas représentatif de la physiologie intestinale. Les études in vitro ne tiennent pas compte de l'environnement cytokinique et des interactions avec d'autres types cellulaires intervenant in vivo, ce qui pose la question de la pertinence des réponses obtenues dans ce contexte simplifié. La sécrétion de cytokines étudiée sur les cellules immunitaires circulantes (et pas sur les cellules locales intestinales) ne reflète probablement pas les phénomènes locaux. Par exemple, on sait que le tonus suppresseur (TGF $\beta$ , IL-10) présent dans la muqueuse intestinale régule négativement l'expression des récepteurs du LPS (CD14) sur les macrophages locaux et que ces cellules isolées de la lamina propria ne répondent donc pas ou peu au LPS contrairement aux cellules circulantes. Aucune allégation ne peut donc être étayée sur ces tests in vitro. L'ensemble des études cliniques chez l'homme convergent vers une modulation de l'immunité innée (activation de la phagocytose et de lymphocytes NK) par l'administration orale de différentes souches de lactobacilles et de bifidobactéries. Cependant, les conséquences réelles sur une meilleure efficacité de la réponse immunitaire en cas d'infections bactériennes ou virales sur l'issue de cette infection (rapidité de la guérison, influence sur les taux d'anticorps, incidence sur les taux d'infection dans une classe d'âge, etc...) ne sont que très peu connues.

L'immunité adaptative est spécifique d'un antigène et sera plus lente à mettre en œuvre que l'immunité innée. Après un contact avec un antigène ou un microorganisme, le système immunitaire répond par la production d'anticorps protecteurs (IgG, IgA) et par l'activation de cellules T CD4+ ou CD8+. Cette immunité spécifique peut être locale pour la protection des muqueuses (IgA), ou périphérique (IgG) pour une réponse plus générale de l'organisme. Lorsque des antigènes infectieux (antigènes bactériens ou viraux) pénètrent par voie orale, une réponse IgA sécrétoire est induite visant à bloquer l'entrée des agents pathogènes dans la muqueuse. Lorsque l'on administre une flore intestinale à des souris axéniques, on observe l'apparition rapide de plasmocytes à IgA dans la lamina propria intestinale. Il a donc été suggéré que l'administration de probiotiques par voie orale pourrait être utilisée pour activer l'immunité sécrétoire. Cependant, une augmentation des IgA ne veut pas dire nécessairement effet bénéfique sur la santé sauf dans les modèles infectieux. La plupart des études ont concerné l'enfant : dans les diarrhées à rotavirus, *Lactobacillus rhamnosus* GG induisait une augmentation de la sécrétion d'IgA anti-rotavirus plus importante lorsque les bactéries étaient vivantes<sup>127</sup>. Ces résultats indiquent la possibilité d'un renforcement de l'immunité sécrétoire IgA vis à vis de pathogènes viraux ou bactériens, au niveau de la muqueuse intestinale, par certains probiotiques. Cependant, le nombre d'études reste restreint, surtout chez l'adulte. De plus, la corrélation existant entre les taux plus élevés d'IgA sécrétoires et la prévention des infections reste controversée.

Ingérer des micro-organismes à activité probiotique n'est pas sans effet pour le système immunitaire : en condition physiologique (Homme sain) et pour de nombreuses souches, la plupart des études allant de la cellule isolée à l'essai clinique montrent un **effet immunomodulateur** (immunité innée et immunité spécifique notamment Th1). Les conséquences de cet effet immunomodulateur sur la santé ne sont pas connues. Dans certaines conditions pathologiques, certains probiotiques exercent un effet anti-inflammatoire dont le mécanisme reste à élucider. Dans l'état actuel de nos connaissances, on ne peut pas établir une liste positive de marqueurs universels de l'influence des probiotiques sur le système immunitaire. La relation entre un effet biologique sur l'immunité, quel qu'en soit le sens, et un effet santé est à démontrer aussi bien chez le sujet sain que dans les conditions pathologiques.

D'autres mécanismes peuvent expliquer l'intérêt de certains probiotiques dans la lutte contre les diarrhées infectieuses, il s'agit de l'effet dit barrière et le rôle de certaines souches dans le maintien de la muqueuse intestinale. On l'a vu, les effets protecteurs de certaines souches contre les infections intestinales s'exercent par des effets immunomodulateurs, mais aussi par l'inhibition de la croissance de bactéries intracoliques, la synthèse de substances antibactériennes et la réduction du pH intracolique<sup>25</sup>. Les effets les mieux documentés concernent l'inhibition de l'adhésion de bactéries pathogènes, la modulation des fonctions macrophagiques et l'élimination de toxines. L'inhibition de l'adhérence des bactéries pathogènes s'exerce par une compétition pour les mêmes récepteurs, une expression accrue des ARN messagers des mucines, la production de bactériocines (antibiotiques naturellement sécrétés par les bactéries), voire des modifications de l'environnement comme la production de radicaux libres, d'acides organiques ou de peroxyde d'hydrogène. La stimulation des fonctions des macrophages par les probiotiques entraîne une augmentation des phénomènes de phagocytose de particules inertes ou, dans certains cas, d'organismes vivants comme cela a pu être démontré pour les salmonelles<sup>25</sup>. Enfin, plusieurs études ont confirmé que certains probiotiques pouvaient inhiber et parfois éliminer des toxines (toxine A de *Clostridium difficile* pour *Saccharomyces boulardii*, aflatoxine B1 pour les bifidobactéries).

Expérimentalement, la flore commensale et divers probiotiques agissent sur la fonction barrière et la **perméabilité intestinale**<sup>127</sup>. Chez la souris axénique, il y a augmentation de la résistance électrique muqueuse et diminution du transport des macromolécules, c'est à dire que la muqueuse intestinale est altérée. Certaines souches ont montré une amélioration de certains dommages créés ou naturels chez certains animaux : restauration de la fonction barrière d'animaux invalidés pour le gène de l'IL-10, réduction de l'hyperperméabilité aux petites molécules induite par d'autres germes ou par des agents viraux, augmentation de la résistance électrique transépithéliale de base et donc renforcement de la barrière muqueuse et diminution de la perméabilité de la muqueuse jéjunale. Les données concernant la muqueuse digestive humaine sont encore limitées, mais certaines souches ont montré les mêmes améliorations que chez les modèles animaux<sup>127</sup>. In vivo, chez le volontaire sain, *Lactobacillus rhamnosus* GG réduit significativement

l'hyperperméabilité de la muqueuse gastrique (mais pas celle de la muqueuse intestinale) aux disaccharides, induite par l'indométacine. Chez des patients subissant une chirurgie abdominale majeure, *L. plantarum* 299V ne modifie pas des indices cliniques jugés représentatifs de la fonction "barrière" du tractus digestif (translocation bactérienne dans les ganglions mésentériques, colonisation bactérienne gastrique, incidence de complications septiques post-opératoires).

Finalement, l'effet des probiotiques sur la barrière muqueuse non-immune semble être la conjonction :

- d'effets directs sur l'expression des mucines, sur le maintien (structure, localisation, phosphorylation) des protéines du cytosquelette et des jonctions serrées intercellulaires, donc sur la résistance électrique, la perméabilité, et les flux hydro-ioniques transépithéliaux
- de la probable interface de ces effets avec le versant immun de la barrière muqueuse (adhérence bactérienne et interférence avec les pathogènes, translocation, réponse immune non-spécifique et de type humoral, interférence avec l'inflammation et réponse cytokinique).

D'autres souches de probiotiques ont montré une action sur les **fonctions "barrière"** de l'intestin, comme l'inhibition de la translocation bactérienne due à la porosité intestinale, la diminution de l'apoptose des entérocytes et en améliorant la trophicité de la muqueuse intestinale. Plusieurs probiotiques ont chez l'animal un effet favorable, à l'instar de la flore commensale, sur la fonction barrière de l'intestin, augmentant la résistance transépithéliale et diminuant la perméabilité notamment aux macromolécules. Des effets comparables ont été observés in vitro sur des lignées cellulaires intestinales humaines ; aucune extrapolation à la situation in vivo n'est actuellement possible. Certains probiotiques diminuent chez l'animal la translocation intestinale de bactéries pathogènes. Aucune donnée positive de ce type n'est disponible chez l'homme : plusieurs travaux en période péri-opératoire n'ont constaté aucun effet protecteur des probiotiques testés sur des indices cliniques et bactériologiques de translocation. Quelques probiotiques expriment in vitro un effet anti-apoptotique, dans des lignées cellulaires animales et humaines. Aucune donnée de ce type n'est disponible en physiologie ni en clinique humaine, mais il s'agit d'un champ d'investigation intéressant, notamment pour ce qui est des affections (comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) associées à une augmentation marquée de l'apoptose des cellules intestinales. Divers probiotiques expriment chez l'animal un effet inducteur d'activités enzymatiques intestinales. Quelques données comparables existent chez l'homme pour un petit nombre de probiotiques, mais demandent confirmation.

D'autres modes d'actions des probiotiques sur la physiologie intestinale ont été démontrés et notamment sur la **sensibilité et la motricité intestinale**, ces deux aspects sont importants car ils permettent d'établir les premiers liens entre probiotiques et traitement du SII. Une perturbation de la sensibilité viscérale est la principale anomalie objective mise en évidence au cours du syndrome de l'intestin irritable. Chez l'animal, différentes expériences

montrent que les probiotiques peuvent moduler l'hypersensibilité viscérale par le biais de leurs propriétés anti-inflammatoires et neuro-modulatrices<sup>137</sup>. En ce qui concerne la modulation de la motricité colique, la seule variable étudiée a été le temps de transit intraluminal oro-anal ou colique, total et/ou segmentaire. Une souche de propionibactéries accélère le transit colique gauche chez l'adulte sain (essai non contrôlé). Un lait fermenté par *Bifidobacterium animalis* souche DN-173 010 et par des bactéries lactiques accélère significativement le transit oro-anal chez des volontaires sains âgés de 60 à 75 ans, de façon d'autant plus prononcée que le temps de transit initial est plus long (essai randomisé)<sup>127</sup>. Cet effet a été confirmé dans un autre essai contrôlé randomisé (*B. animalis* souche DN-173 010 et souches du yoghourt) chez des volontaires sains âgés de 50 à 75 ans : l'effet a été jugé dose dépendant et prolongé jusqu'à 6 semaines après l'arrêt du probiotique. Cet effet de *B. animalis* sur le temps de transit colique total et sigmoïdien a été confirmé chez des femmes volontaires saines âgées de 18 à 45 ans dans un essai cross-over en double aveugle : poids, pH, masse bactérienne et concentrations d'acides biliaires des selles n'étaient pas modifiés. Le mélange probiotique VSL#3 n'a pas d'effet, au cours du syndrome de l'intestin irritable, sur la vitesse du transit gastro-intestinal tout en atténuant certains signes cliniques tels que le météorisme abdominal<sup>138</sup>. Le(s) mécanisme(s) de l'effet des probiotiques sur le temps de transit intraluminal n'est (ne sont) pas établi(s). Donc certains probiotiques accélèrent le transit intraluminal oro-anal ou le transit colique, total et/ou segmentaire notamment sigmoïdien ; l'impact clinique, chez l'homme sain, de cet effet accélérateur reste à préciser. La démonstration d'une accélération du transit chez des sujets sains ne garantit pas un effet clinique significatif chez des sujets se plaignant de constipation.

Il existe également d'autres indications dans lesquelles les probiotiques ont montré un intérêt dans leur utilisation chez des patients sains ou malade, et également dans des pathologies extra-intestinales comme : l'allergie, l'atopie, les MICIs, l'éradication d'*Helicobacter pylori* au niveau de l'estomac, une prévention du cancer du côlon, les infections urinaires, les vaginoses bactériennes ou candidosiques, ou tout simplement le confort ou le "bien-être" intestinal<sup>25,125,127,132</sup>. Toutes ces indications ou allégations n'ont à l'heure actuelle pas fait l'objet d'études sérieuses randomisées contrôlées en double aveugle sur de larges population et n'ont donc à ce jour retenue l'attention de quelconque agence de santé internationale ou nationale comme l'EFSA ou l'ANSES. Mais les études présentées permettent d'obtenir d'avantages d'informations sur le microbiote intestinal et les effets possibles d'une supplémentation en agents bactériens commensaux dans notre alimentation ou par des agents médicamenteux. Les modalités d'action des probiotiques dans ces domaines recoupent celles vues dans les indications qui nous intéressent ici mais celles pourraient faire l'objet d'une thèse entière donc je ne fais ici que les citer.

Concernant la **sécurité d'emploi** des probiotiques, la consultation FAO/OMS de 2002 estime qu'une série de principes généraux et de critères pratiques doit être établie pour élaborer des directives sur la manière de tester des micro-organismes probiotiques potentiels donnés, et d'en prouver l'efficacité, afin de réduire le risque qu'ils provoquent ou soient associés à l'étiologie de la maladie, au lieu d'exercer un effet bénéfique sur la santé

lorsqu'ils sont administrés à l'homme. Ces directives devraient reconnaître que certaines espèces peuvent nécessiter une évaluation plus rigoureuse que d'autres. Sous cet angle, l'évaluation de la sécurité exigera au moins quelques études à effectuer chez l'homme, et doivent aborder des aspects de l'utilisation finale proposée de la souche probiotique. D'après les informations disponibles, les lactobacilles sont utilisés depuis longtemps comme probiotiques sans risque établi pour l'homme, et cela reste la meilleure preuve de leur sécurité sanitaire. Par ailleurs, aucune propriété pathogène ou de virulence n'a été trouvée chez les lactobacilles ou les bifidobactéries<sup>132</sup>. Ceci étant établi, il est arrivé que dans certaines conditions, certaines souches de lactobacilles ont été associées à des effets négatifs, par exemple à de rares cas de bactériémie. Toutefois, selon une récente étude épidémiologique de rapports sur des cas de bactériémie par lactobacilles systématiquement collectés dans un pays, l'incidence ou la fréquence de la bactériémie n'augmentent pas avec l'utilisation accrue de lactobacilles probiotiques.

En ce qui concerne *Saccharomyces boulardii*, de très rares cas d'hémocultures positives ou de fongémies ont été publiés<sup>25</sup>. Dans les cas documentés, tous les patients étaient porteurs d'un cathéter veineux central et étaient, pour certains d'entre eux, dans un état d'immunodépression qui a probablement majoré l'expression de la symptomatologie. Les fongémies à *Saccharomyces boulardii* ont cédé, soit spontanément à l'arrêt du produit, soit sous l'effet d'un traitement antifongique ; dans certains cas, l'ablation du cathéter veineux central a été nécessaire. La colonisation du cathéter lors de la manipulation de sachets ou de gélules paraît être le mécanisme étiopathologique le plus probable. En conséquence, il paraît judicieux de contre-indiquer l'administration de *Saccharomyces boulardii* lyophilisé chez les patients porteurs d'une voie veineuse centrale, d'autant plus s'ils sont en état d'immunodépression.

En conclusion de cette partie sur l'évaluation du risque sanitaire des probiotiques sur l'Homme, le groupe d'experts de la commission FAO/OMS recommande que les souches probiotiques soient testées afin d'assurer la sécurité sanitaire de la population. Il recommande donc<sup>129</sup> :

- De déterminer les modèles résistants aux antibiotiques,
- D'évaluer certaines activités métaboliques des souches,
- D'évaluer les effets secondaires durant les études in vivo,
- D'effectuer une surveillance épidémiologique des réactions secondaires survenues chez les consommateurs des produits probiotiques après leur mise sur le marché, et les effets à long terme de ces consommations,
- De contrôler les souches qui peuvent produire des toxines,
- De déterminer l'activité hémolytique de certaines souches,

Tout cela dans le but de qualifier les souches probiotiques de "*Generally Recognized as Safe*" (GRAS), c'est-à-dire, de non pathogène.

### 3) Etudes et essais cliniques dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable

Les études cliniques concernant l'utilisation des probiotiques dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable sont nombreuses et variées. En effet, elles diffèrent en terme d'échantillon de population, de robustesse dans leur méthodologie (contrôlées, randomisées, double aveugle...) mais aussi des critères d'amélioration des symptômes. Ces critères peuvent prendre en compte différents aspects cliniques de la maladie comme : la douleur, les ballonnements, le confort digestif, la diarrhée, la constipation ou la qualité de vie. La prise en compte de ces critères est importante car c'est en cela que les études seront amenées à être puissantes ou sans intérêt. Car malheureusement, de nombreux essais concernant les probiotiques et le SII sont de mauvaise qualité avec peu de symptômes pris en compte. De plus, certains essais peuvent paraître contradictoires avec des effets antagonistes prouvés pour une même souche. Et c'est en cela que le professionnel de santé amené à conseiller ou prescrire des probiotiques à un patient doit être tenu de connaître les souches validées ou du moins qui ont le plus de chances d'avoir un intérêt dans la pathologie, ce qui n'est pas facile à déterminer. Je tenterai dans cette partie d'énumérer les méta-analyses, le plus souvent, ou les essais ayant un intérêt dans le SII de manière résumée, car faire une liste de toutes les études concernant n'importe quelle souche de probiotique et son action sur le SII ou ses symptômes serait fastidieux et sans intérêt. De même, certaines souches connues dans la littérature scientifique car présentes dans de nombreuses études ne se retrouve pas forcément dans les compléments alimentaires des rayonnages de nos pharmacies, alors je tenterai également dans un second temps de voir l'intérêt des compléments alimentaires probiotiques le plus souvent vendus et conseillés dans nos pharmacies françaises.

Chez les patients souffrant d'un syndrome de l'intestin irritable, plusieurs études contrôlées ont été réalisées avec des résultats pour l'instant discordants<sup>137</sup>. On note une réduction des douleurs abdominales chez tous les patients (n = 20) recevant pendant 4 semaines *Lactobacillus plantarum* 299v, la moitié seulement (11 sur 20) étant améliorée dans le groupe placebo. Une réduction du ballonnement a été décrite au cours de deux études testant *Lactobacillus plantarum* DSM9843 ou le mélange probiotique VSL#3. Inversement, trois études n'ont pas montré de bénéfices cliniques lors de l'ingestion de *L. casei* GG, *L. plantarum* 299v ou *L. reuteri* ATCC55730. Enfin, *Saccharomyces boulardii* améliore la diarrhée, mais pas les autres symptômes, chez des patients ayant un syndrome de l'intestin irritable diarrhéique. Dans une étude récente incluant 75 patients lors de périodes d'ingestion, puis d'observation longues, *Bifidobacterium infantis* 35624 a un effet bénéfique supérieur au placebo, mais également à un autre probiotique, *Lactobacillus salivarius* UCC4331, autant sur les symptômes individuels (inconfort et douleurs abdominales, ballonnements et difficultés d'évacuation) que sur un score symptomatique global. Ce résultat a de plus été confirmé au cours d'une étude pragmatique ayant inclus 362 patients ; les symptômes et le score global sont réduits d'environ 20-25 % lors de l'ingestion pendant 4 semaines de *Bifidobacterium infantis* 35624 par rapport à l'ingestion d'un

placebo. Ce résultat est loin d'être négligeable si on le compare à celui obtenu avec d'autres thérapeutiques proposées et acceptées dans cette pathologie fonctionnelle.

D'autres souches de probiotiques ont été testées dans le SII<sup>76</sup>. La plupart des études souffrent de faiblesses méthodologiques avec notamment un nombre de sujets inclus trop faible et l'absence de confirmation de la survie de la souche administrée sur des analyses de selles. Les études sont aussi difficilement comparables car les souches testées ainsi que les doses administrées étaient différentes. Enfin, le recours dans certains essais à une combinaison de probiotiques ne permet pas d'identifier la souche potentiellement active. Malgré ces limites méthodologiques, les résultats sont encourageants dans la majorité des essais et le recours aux probiotiques pour soulager les symptômes demeure une piste thérapeutique très actuelle. Une méta-analyse très récente colligeant les résultats obtenus par des études randomisées chez 918 malades a conclu à la **supériorité des probiotiques en général sur le placebo** avec un risque de ne pas être amélioré par le traitement de 0,71 (IC 95 % : 0,57 0,88) et un NNT de 4 (IC 95 % : 3-12). Si l'efficacité des probiotiques est de plus en plus probable, l'identification des souches les plus intéressantes sur le plan thérapeutique demeure la question actuelle<sup>139</sup>. Les effets démontrés de différentes souches probiotiques dans le SII sont résumés dans le tableau 8, d'après l'article de P. Ducrotté. Parmi les autres symptômes abdominaux, le ballonnement abdominal était souvent amélioré dans les essais cliniques.

Tableau 10<sup>76</sup> : souches de probiotiques ayant un intérêt dans le traitement du SII.

Tableau 3 Effet symptomatique de différentes souches probiotiques au cours du SII. <i>Symptomatic effects of different probiotic strains in irritable bowel syndrome.</i>			
Auteurs	N	Probiotiques	Effet symptomatique
Halpern 1996 [68]	18	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LB	Amélioration d'un score symptomatique
Nobaek 2000 [69]	60	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Amélioration de la douleur abdominale et des flatulences
O'Sullivan 2000 [70]	25	<i>Lactobacillus GG</i>	Aucun effet symptomatique
Niedzielin 2001 [71]	20	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Amélioration de la douleur abdominale
Sen 2002 [72]	12	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Aucun effet symptomatique
Kim 2003 [73]	25	VSL#3 (5 probiotiques)	Amélioration du ballonnement dans le sous-groupe SII diarrhéique
Kim 2005 [74]	48	VSL#3 (5 probiotiques)	Amélioration du ballonnement
Kajander 2005 [75]	103	4 souches probiotiques	Amélioration de l'ensemble des symptômes
Niv 2005 [76]	54	<i>Lactobacillus reuterii</i>	Aucun effet symptomatique
O'Mahony 2006 [65]	77	<i>Bifidobacterium infantis</i>	Amélioration de l'ensemble des symptômes
		<i>Lactobacillus salivarius</i>	Aucun effet symptomatique
Whorwell 2006 [77]	362	<i>Bifidobacterium infantis</i>	Amélioration de l'ensemble des symptômes
Guyonnet 2007 [78]	274	<i>Bifidobacterium animalis</i>	Amélioration de l'inconfort abdominal, du ballonnement et de la qualité de vie. Amélioration de la constipation dans le sous-groupe SII avec constipation
Drouault-Holowacz 2008 [79]	100	4 souches probiotiques	Effet non différent du placebo
Kajander 2008 [80]	86	4 souches probiotiques	Amélioration symptomatique

Dans l'article d'Aragon et al. de 2010<sup>140</sup>, neuf essais ont évalué différentes combinaisons probiotiques (le plus souvent incluant *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et *Streptococcus*) chez 772 patients et ont montré un effet significatif dans l'amélioration des symptômes du SII. Deux essais impliquant *Bifidobacterium*, menés par O'Mahony et al. et

Whorwell et al. ont été inclus dans cette méta-analyse et ont montré une tendance à l'amélioration des symptômes du SII chez 379 patients. Brenner et al. ont effectué une méta-analyse en 2009, qui comprenait 16 essais contrôlés randomisés évaluant l'efficacité, la sécurité et la tolérance des probiotiques chez les patients atteints de SII. *B. infantis* 35624 était le seul probiotique qui présentait un bénéfice significatif dans le score de symptômes composites des patients atteints de SII. Les bifidobactéries ont probablement un effet bénéfique dans le soulagement des symptômes du SII soit en tant qu'agent unique, soit en combinaison avec d'autres probiotiques, bien que les données disponibles soient insuffisantes et que d'autres études soient encore nécessaires.

Dans la méta-analyse de l'*American College of Gastroenterology*, 35 essais contrôlés randomisés concernant l'études des probiotiques dans le traitement du SII ont été analysés<sup>141</sup>. Cette revue systématique a démontré que les probiotiques sont des thérapies efficaces pour le SII, en ce qui concerne à la fois l'amélioration des symptômes généraux et l'amélioration des douleurs abdominales, des ballonnements, et les scores de flatulences. Ils ont trouvé des preuves pour soutenir l'utilisation de combinaisons de probiotiques en tant que groupe, mais pas pour l'une des différentes combinaisons étudiées individuellement, *L. plantarum* DSM 9843, *E. coli* DSM 1752, et *S. faecium*, bien que les deux derniers ont été utilisés seulement dans un ECR chacun. Il y avait aussi une tendance à un effet bénéfique de *Bifidobacterium*, en termes d'amélioration des scores des symptômes du SII et de la douleur globale, bien que le fait qu'une souche ou une espèce particulière peut être bénéfique reste peu claire. Les effets indésirables restaient rares, mais ils étaient significativement plus fréquents avec des probiotiques.

Il y a des limites à cette revue systématique et cette méta-analyse, qui résultent dans la nature des études disponibles pour la synthèse. Toutefois, lorsqu'a été inclus des études avec un faible risque de biais, l'effet bénéfique a persisté. En outre, bien qu'il a été tenté de découvrir quelles espèces et quelles souches de probiotiques ont été efficaces, il y avait un nombre limité d'essais dans certains de ces analyses, ce qui signifie que ces analyses ont eu suffisamment de puissance pour détecter une différence significative dans les effets escomptés. Enfin, les souches individuelles de probiotiques peuvent avoir des effets différents, et la mise en commun de toutes les études d'une espèce donnée peuvent obscurcir les effets bénéfiques des souches individuelles au sein de cette espèce. Mais s'il n'y avait pas d'études valables, examinant chacune de ces souches individuelles, les rédacteurs de l'article auraient été plus en mesure de porter un jugement sur l'efficacité des souches, et de comparer l'efficacité entre elles.

Concernant les études où une souche ou un mélange de souches probiotique(s) a été testé sur des patients SII, elles sont peu nombreuses à être publiées réellement sur les bases de données scientifiques. Pour celles que l'on retrouve, elles sont sans surprises de faible qualité méthodologique, comme constaté dans les méta-analyses. Je résumerai sous forme de tableau l'ensemble des études répertoriées et qui présente un intérêt car les souches

probiotiques testées sont de haut niveau de preuve ou qu'elles sont présentes dans les rayonnages de nos pharmacies françaises.

Tableau 11 : Sélection d'études cliniques concernant l'utilisation des probiotiques ou de mélanges de probiotiques dans le traitement du SII

Auteurs, date	Souches testées	Caractéristiques de l'essai	Résultats
Yoon et al. (2014) <sup>142</sup>	<i>B. bifidum</i> KCTC 12 199BP, <i>B. lactis</i> KCTC 11 904BP, <i>B. longum</i> KCTC 12 200BP, <i>L. acidophilus</i> KCTC 11 906BP, <i>L. rhamnosus</i> KCTC 12 202BP, <i>S. thermophilus</i> KCTC 11 870BP	49 patients 5.10 <sup>9</sup> UFC/g de probiotiques administrés 2/j pendant 4 semaines	68.0% (17/25) de patients soulagés versus 37.5% (9/24) (P < 0,05) et amélioration de la douleur abdominale et des ballonnements dans le groupe probiotique et pas dans le groupe placebo
Cayzeele-Decherf et al. (2017) <sup>143</sup>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CNCM I-3856	579 patients 500 à 1000 mg/j de probiotiques dosés à 8.10 <sup>9</sup> UFC/g administrés pendant 8 à 12 semaines	Amélioration de la douleur abdominale et des ballonnements dans le second mois de supplémentation (12,3% P = 0,0134)
Pedersen et al. (2014) <sup>144</sup>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	123 patients, versus un régime pauvre en FODMAPs, 6.10 <sup>9</sup> UFC/g de probiotiques administrés/j pendant 6 semaines	Réduction du score IBS-SSS par rapport à un régime classique chez patients recevant le probiotique et le régime pauvre en FODMAPs ; meilleure amélioration chez les D-SII
Spiller et al. (2016) <sup>145</sup>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CNCM I-3856	379 patients 1g/j de probiotiques dosés à 8.10 <sup>9</sup> UFC/g pendant 12 semaines	Pas d'amélioration du confort intestinal, ni de la douleur abdominale et des ballonnements sauf chez les patients C-SII
Drouault-Holowacz et al. (2008) <sup>146</sup>	<i>B. longum</i> LA 101, <i>L. acidophilus</i> LA 102, <i>L. lactis</i> LA 103 and <i>S. thermophilus</i> LA 104 (LACTIBIANE REFERENCE® de Pileje)	100 patients 10 <sup>10</sup> UFC/j de probiotiques pendant 4 semaines	Pas d'amélioration dans le soulagement des symptômes associés aux TFI (42,6 vs 42,3 % d'amélioration) mais diminution de la douleur abdominale entre la première et la dernière semaine de traitement plus importante (-41,9 vs -24,2 %, p = 0,048)

Ducrotté et al. (2012) <sup>147</sup>	<b><i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (DSM 9843)</b>	214 patients 10 <sup>9</sup> UFC/j de probiotiques administrés/j pendant 4 semaines	Diminution de la fréquence et de la sévérité des douleurs abdominales et des flatulences et amélioration du sentiment d'évacuation incomplet (p < 0,05)
O'Mahony et al. (2005) <sup>148</sup>	<b><i>Bifidobacterium infantis</i> 35624</b> ou <i>Lactobacillus salivarius</i> UCC4331	77 patients 10 <sup>10</sup> UFC/j de probiotiques administrés pendant 8 semaines	Réduction plus importante des scores des symptômes concernant la souche <i>B. infantis</i> 35624 pour les douleurs abdominales/inconfort, ballonnements/distension abdominale et les troubles du transit ont été significativement plus bas que pour le placebo. Diminution d'un état pro-inflammatoire Th1.
Agrawal et al. (2009) <sup>149</sup>	<i>Bifidobacterium animalis</i> DN-173 010 (ACTIVIA® de Danone) et les ferments du yaourt ( <i>L. bulgaricus</i> et <i>S. thermophilus</i> )	34 femmes atteintes de C-SII 2 pots de yaourts contenant 1,2.10 <sup>10</sup> UFC/pot consommés par jour pendant 28j	Baisse significative de la distension abdominale maximale (-39%, IC 95 % (-78 ; -5) ; p = 0,02) ; diminution de la distension abdominale moyenne (-1,52 cm, (-3,33 ; 0,39) ; p = 0,096) ; accélération du temps de transit de l'intestin grêle (-1,2 h (-2,3 ; 0) ; p = 0,049) et du temps de transit colique (-12,2 h (-22,8 ; -1,6) ; p = 0,026) et amélioration de la sévérité des symptômes totaux liés au C-SII [-0,5 (-1,0 ; -0,05) ; p = 0,032].
Whorwell et al. (2006) <sup>150</sup>	<b><i>Bifidobacterium infantis</i> 35624</b>	362 patients 3 doses de probiotiques administrés : 10 <sup>6</sup> , 10 <sup>8</sup> et 10 <sup>10</sup> UFC/ml et par jour pendant 4 semaines	A la dose de 10 <sup>8</sup> : améliorations des symptômes liés à la douleur abdominale et aux ballonnements. L'amélioration globale des symptômes par rapport au placebo a été de plus de 20% (p < 0,02)

Guglielmetti et al. (2011) <sup>151</sup>	<i>Bifidobacterium bifidum</i> MIMBb75	122 patients 10 <sup>9</sup> UFC/j pendant 4 semaines	Réduction de l'évaluation globale des symptômes du SII de -0,88 points (IC 95%: -1,07; -0,69) par rapport à seulement 0,16 pour le placebo (IC 95%: -0,32; 0,00) (P <0,0001). amélioration des symptômes liés à la douleur, l'inconfort, la distension, les ballonnements, l'urgence et les troubles digestifs. Les taux de réponse globaux étaient de 57% dans le groupe des bifidobactéries, et seulement 21% dans le groupe placebo (P = 0,0001).
Kim et al. (2003) <sup>138</sup>	Mélange de probiotiques VSL#3 : <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. breve</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. plantarum</i> et <i>S. salivarius ssp thermophilus</i>	25 patients D-SII 225.10 <sup>9</sup> UFC 3/j pendant 8 semaines	Amélioration des ballonnements (-13,7 ; IC95% : -2,5 ; -24,9) par rapport au placebo (-1,7 ; IC95% : 7.1 ; -10.4) (P = 0,046). Pas d'amélioration des autres symptômes.

Donc on le voit dans le tableau précédent, il existe quelques études, plus ou moins sérieuses et plus ou moins robustes dans leur méthodologie et qui montrent un intérêt des probiotiques dans le traitement du SII. D'après les méta-analyses et les articles pré-cités, il semblerait que l'ensemble des probiotiques ait un avantage dans le traitement du SII ou de ses symptômes. Or, si on analyse bien ces données, les seules souches qui auraient réellement prouvé leur efficacité, et avec des données solides, dans le traitement du SII sont les souches ***Bifidobacterium infantis* 35624** et ***Lactobacillus plantarum* 299V (DSM 9843)**. En effet, les caractéristiques des essais qui concernent ces souches sont plus robustes que les autres essais et montrent une amélioration des symptômes globaux du SII, ou tout du moins concernant la douleur abdominale. Cependant, l'ensemble des essais qui tentent de démontrer une efficacité des probiotiques dans le traitement du SII souffrent tous de quelques faiblesses méthodologiques dans de nombreux aspects et surtout dans leur faible échantillon.

Il convient de noter que les effets sont spécifiques à la souche ou à la formulation et ne peuvent pas être extrapolés d'un probiotique à un autre. En outre, les probiotiques spécifiques auront des effets différents chez des patients distincts. Un probiotique ne fonctionnant pas dans une indication peut avoir des preuves soutenant un effet bénéfique dans une indication différente ou pour un symptôme différent. Lorsqu'on essaie une thérapie probiotique pour un problème gastro-intestinal chronique, il est essentiel que le

produit soit pris en doses adéquates pendant une période de temps raisonnable, qui devrait être d'au moins un mois, à moins qu'il ne puisse être toléré pour quelque raison que ce soit. La consommation régulière est importante parce que les souches probiotiques sont transitoires et seront généralement éliminées en quelques jours, bien que des différences spécifiques de la souche se produisent, par exemple, liées à la production de pili ou de protéines liées à la muqueuse par les bactéries probiotiques.

La nécessité d'orientations objectives et fondées sur des preuves sur le rôle des probiotiques devient de plus en plus importante à mesure que la sensibilisation du public aux probiotiques augmente. Dans l'ensemble, les essais randomisés et contrôlés versus placebo inclus dans les analyses supportent, avec un niveau élevé de preuves, un rôle pour les probiotiques spécifiques dans la prise en charge des symptômes généraux et des douleurs abdominales chez les patients atteints de SII. Les essais appuient, avec un niveau de preuve modéré, un rôle pour les probiotiques spécifiques dans la gestion des symptômes généraux chez les patients atteints de D-SII, dans l'amélioration du transit intestinal et des ballonnements chez les patients atteints de SII et dans l'amélioration de certains aspects de la qualité de vie.

Les données dichotomiques suggèrent que les probiotiques sont très efficaces. Ceci est probablement dû à une surestimation, avec une surreprésentation des petites études positives dans la littérature publiée. De plus, les études de qualité supérieure ont rapporté un effet de traitement plus modeste par rapport aux essais de qualité inférieure. Le SII est un état de santé qui est bien reconnu pour avoir un taux de réponse élevé au traitement placebo dans les essais, ce qui peut aussi avoir contribué au petit nombre de patients à traiter pour prévenir les symptômes récidivants.

Dans un article de 2012, Martijn Bernard Katan de l'Université d'Amsterdam a dénoncé la véhémence des industries productrices de probiotiques, et notamment celles issues de l'industrie agro-alimentaire<sup>152</sup>. En effet, dans son écrit, il rappelle que l'EFSA a retoqué toutes les demandes d'allégations de santé des industriels concernant l'utilisation des probiotiques en 2011, sous prétexte que les études et essais cliniques avancés par les demandeurs n'étaient pas convaincants, ce que ceux-ci rejettent en bloc. En France et dans de nombreux pays de l'Union Européenne, les industriels qui souhaitent commercialiser un produit qui a une influence sur la santé ont plusieurs stratégies à adopter et ils peuvent vendre leurs produits sous différents statuts : un médicament avec AMM, un dispositif médical avec un marquage CE et la possibilité d'annoncer une prévention ou un traitement d'une maladie, un complément alimentaire avec une réglementation harmonisée et des allégations contrôlées ou un produit alimentaire avec également des allégations nutritionnelles qui sont réglementées. Ces différents statuts de produits "santé" sont classés par ordre de coûts pour l'industriel bien entendu, qui peut aller du millier d'euros au milliard d'euros, mais aussi de force dans la preuve d'efficacité du produit sur un métabolisme de notre organisme ou une pathologie. L'industriel aura donc un choix stratégique à faire dans

son projet de développement et ceci aura des conséquences sur la vente de son produit mais aussi sa promotion et sa notoriété auprès des consommateurs ou des patients.

Depuis une vingtaine d'années, les industriels se détournent du médicament et du statut d'AMM pour commercialiser des produits de santé. Ils lui préfèrent le DM ou le complément alimentaire beaucoup plus simple à développer et qui a un potentiel de rentabilité à court terme beaucoup plus élevé, sans investissements faramineux initiaux. Cependant, la législation européenne est protectrice pour le consommateur en ce sens où elle ne permet pas à l'industriel de revendiquer une allégation de santé sur un complément alimentaire si elle n'est pas validée auparavant par l'EFSA. En ce qui concerne les probiotiques dans les compléments alimentaires, toutes les demandes d'allégations ont été refusées comme dit précédemment. Ce qui peut représenter un frein dans la commercialisation et la promotion de produits comme les probiotiques auprès des consommateurs. De plus, une loi européenne interdit un industriel de l'agro-alimentaire de promouvoir la guérison d'une maladie via un aliment. Ceci peut paraître tout à fait protecteur pour le consommateur et éviter à tout prix le charlatanisme que peut redouter tout à chacun, mais cela constitue également un non-sens. Car la vitamine C contenue naturellement dans les agrumes permet de guérir de la maladie du scorbut, la vitamine B12 contenue dans les viandes permet de guérir de certaines anémies, la vitamine B9 contenue dans certains aliments permet de prévenir les troubles de fermeture du tube neural chez le fœtus au cours de la grossesse, ou encore les protéines végétales ou animales consommées vont naturellement permettre de combattre la dénutrition installée chez certaines personnes âgées ou affaiblies par des maladies graves. Donc la réglementation européenne concernant les allégations de santé est très protectrice pour le consommateur mais peut paraître exagérée dans certains de ses aspects, et notamment du point de vue des industries agro-alimentaires ou pharmaceutiques. Dans l'article de Katan, on voit que celui-ci s'adresse en premier lieu aux industries agro-alimentaires et notamment laitières, car c'est surtout elles qui ont publié de nombreux articles sur les probiotiques dans les produits laitiers comme le yaourt, et qui ont décidé d'en faire la promotion auprès du public afin d'augmenter leurs ventes. Ce sont d'ailleurs elles les principales mécontentes de cette réglementation européenne. Les industries pharmaceutiques peuvent elles s'appuyer sur les professionnels de santé comme les médecins ou les pharmaciens pour vanter les mérites de leur produit, même si la promotion des produits de santé auprès des professionnels est elle aussi réglementée. Alors que les industriels n'ont "que" la publicité et les informations sur l'emballage de leurs produits pour véhiculer un bénéfice santé.

L'inconvénient majeur de l'utilisation du statut de complément alimentaire pour commercialiser un probiotique reste le manque de données scientifiques pour prouver l'efficacité des produits auprès des professionnels de santé. En effet, pour le médicament, un dossier d'AMM demande à l'industriel de prouver l'efficacité du produit sur une maladie ou un état de santé particulier grâce à des études importantes, robustes, puissantes et de grandes envergures, parfois coûteuses mais indispensables. Ce dossier demandera aussi des garanties en ce qui concerne la qualité du produit avec respect des bonnes pratiques de

fabrication et sa sécurité d'emploi, pour éviter des accidents liés à son utilisation. Mais associé à la pauvreté du dossier demandé par les autorités pour développer un complément alimentaire, le fait que les allégations de santé sont à l'heure actuelle interdites concernant les compléments alimentaires à base de probiotiques rend la communication de l'information sur le produit très insuffisante. Car sur les conditionnements de ces produits, rien n'est indiqué sur le but thérapeutique de la souche incluse. Le patient/consommateur n'a pas la notice comme pour un médicament qui lui permet de s'informer convenablement sur le produit. Si la présence d'un professionnel de santé formé permet de pallier à ce manque lors de l'achat du produit, si le patient/consommateur décide d'acheter seul ce type de produit en grande surface ou sur internet, au mieux l'effet recherché par le patient ne se fera pas sentir mais au pire, cela peut avoir des conséquences sur l'évolution de son état de santé et du mal être sur lequel il souhaitait une avancée par le complément alimentaire. La seule façon qu'aura l'industriel pour annoncer le but de la commercialisation du produit se fera via des publications sur des sujets comme l'immunité, la santé intestinale ou le microbiote sans relier ces informations au probiotique commercialisé, mais le plus souvent le nom du laboratoire ou de l'industriel sera en première place dans ces publications. Enfin, si le professionnel de santé est formé à l'utilisation des probiotiques dans certaines pathologies comme le SII, la plupart du temps cette formation sera fortement associée aux laboratoires fabricant et commercialisant des probiotiques, ce qui peut entraîner d'abord un manque de connaissances libres et éclairées, mais aussi potentiellement un conflit d'intérêt contre le patient/consommateur.

On le voit bien, l'apport de preuves concernant l'efficacité des probiotiques pour traiter des états de santé comme le SII auprès du monde médical est semé d'embûches, mais il est surtout limité par les coûts. Ceci peut être corrélé aux mêmes problèmes rencontrés par les industriels voulant investir dans la recherche auprès des principes actifs synthétiques standards, dans une autre mesure. Or, les fonds qui doivent être réunis pour financer ces recherches, ne peut-il pas être trouvé dans le coût de la publicité faite par les produits agro-alimentaires sur les produits probiotiques ? Le coût de la recherche et l'analyse critique des différents articles scientifiques ou études cliniques seront les deux aspects qui seront les points limitant dans l'avancée de la preuve apportée des probiotiques dans l'amélioration des symptômes du SII. Il faudra également tenir compte des différents conflits d'intérêts que peuvent avoir certains articles publiés rendant compte d'une efficacité de certaines souches. Mais j'espère qu'à l'avenir, le statut de médicament avec AMM sera privilégié pour commercialiser des probiotiques, car ce sera plus de bénéfices et plus de sécurité pour les professionnels de santé qui le conseilleront et pour les patients/consommateurs qui les utiliseront.

Pour conclure sur cette partie concernant l'utilisation des probiotiques dans le traitement du SII, et comme ouverture pour la suite des études concernant le SII et le microbiote intestinal, je vais aborder l'utilisation non pas de souches probiotiques comme on les a vues précédemment mais de souches bactériennes qui sont naturellement présentes dans notre organisme et qui vont permettre de guérir un autre patient. Il s'agit de

la transplantation fécale ou greffe fécale. En effet, le microbiote intestinal peut être considéré comme un organe à part entière. En ce sens, cet organe peut être malade et dysfonctionner comme tout autre organe. Les pathologies intestinales comme le SII, les MICIs ou la diarrhée post-antibiotique à *Clostridium difficile*, peuvent conduire ou être à l'origine d'un dysfonctionnement de cet organe. L'analogie avec les autres organes du corps ont amené des chercheurs à vouloir greffer un microbiote sain chez un patient malade<sup>153</sup>. Les études sont nombreuses concernant la diarrhée post-antibiotiques à *Clostridium difficile* sévère, résistante aux traitements conventionnels avec antibiotiques. Les résultats sont plutôt satisfaisants. En revanche, en ce qui concerne le SII, les résultats sont plus mitigés, avec des contradictions mais cela ouvre la voie à d'autres modes de thérapies liés à la prise en compte du microbiote intestinal dans la physiopathologie du SII<sup>153,154</sup>.

#### **IV. Intervention du pharmacien d'officine dans la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable**

Le pharmacien d'officine a un rôle prépondérant dans le parcours de soin des patients, et notamment ceux souffrant de pathologies chroniques. Il dispensera les différentes ordonnances provenant des médecins traitants et spécialistes, il prodiguera ses conseils et pourra orienter le patient s'il souhaite vers une thérapeutique alternative pour soigner les symptômes mineurs ou majeurs de sa maladie ou les effets indésirables des traitements qu'il prend. Dans le cadre de la prise en charge du patient souffrant de SII, deux cas se présentent souvent à la pharmacie : soit le patient est suivi pour sa pathologie par son médecin traitant ou spécialiste, en l'occurrence un Gastro-entérologue, et vient chercher ses médicaments pour son traitement à l'officine. Soit le patient vient régulièrement acheter des médicaments en automédication pour ses symptômes mais n'est suivi par aucun médecin et a déjà consulté un médecin pour ses symptômes, mais cela n'a pas abouti à un traitement efficace ou qui convient au patient. Ces deux types de patients révèlent souvent deux types de prises en charge, avec des patients acteurs de leur santé qui cherchent à tout prix une solution à leur souffrance, ou des patients résignés qui tentent de pallier à leur souffrance ponctuellement, lors de crises douloureuses ou qui gênent grandement leurs activités quotidiennes ou professionnelles. On retrouve ce même type de patientèle dans la plupart des maladies chroniques. Le pharmacien d'officine aura alors un rôle d'orientation à jouer important. Avec dans un sens, un rôle d'accompagnement dans la prise en charge où le patient demandera ponctuellement conseil au pharmacien pour une nouvelle thérapeutique souhaitée ou une demande d'avis concernant un choix thérapeutique prescrit par un médecin. Dans l'autre sens, le rôle et même le devoir du pharmacien sera de replacer le patient dans un parcours de soin plus normalisé avec prise de rendez-vous chez un spécialiste pour un réel diagnostic de la maladie, une explication approfondie de la pathologie, un apport de réponses aux questions du patient et enfin un effort accru en ce qui concerne le conseil en automédication lorsque le patient ne souhaite pas passer par la case médecin.

Lorsque le patient SII sera pris en charge correctement par un médecin compétent et connaissant cette maladie, le patient sera plus à même de comprendre ses symptômes et sera rassuré concernant ses doutes sur ses maux qui lui gâche la vie. Le problème étant que les professionnels de santé : pharmaciens, médecins généralistes et même spécialistes, soient formés à l'appréhension du syndrome de l'intestin irritable. C'est le travail que mène certaines sociétés savantes comme la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie ou le Groupe Français de Neuro-gastroentérologie. Certaines associations de patients en relations avec des médecins spécialistes du SII militent également pour la reconnaissance et la meilleure appréhension de cette pathologie, et notamment l'**Association des Personnes Souffrant du Syndrome de l'Intestin Irritable (APSSII)**. Cette association pourra d'ailleurs accompagner les patients dans leur prise en charge et permettra l'établissement de groupes de discussion entre patients pour mieux comprendre leur maladie et mieux vivre avec. Une application mobile appelée TIFANIE développée par les laboratoires TEVA en lien avec des gastro-entérologues et l'APSSII, pourra aider le patient à mieux comprendre sa maladie et lui donnera des conseils sur son alimentation et son mode de vie. Le pharmacien d'officine qui connaîtra mieux le SII pourra également être à même de répondre à certaines questions des patients atteints mais aussi répondre et orienter les médecins dans leur prescriptions, ce qui valorisera son métier et le rôle dans la prise en charge du patient.

Après avoir vérifié que le patient ait consulté un médecin qui lui a diagnostiqué un SII et que ce patient ne présente pas de comorbidités graves ou de symptômes trop importants, le pharmacien pourra également aider le patient dans le soulagement de ses symptômes en lui proposant des médicaments ou des thérapeutiques alternatives. En effet, on l'a vu plus haut, la prise en charge thérapeutique du SII est plurielle et doit surtout être adaptée selon le patient. Mais dans la plupart des cas, elle repose sur des traitements symptomatiques de la douleur, des ballonnements, de la diarrhée ou de la constipation. Des domaines d'intervention où le pharmacien pourra aider le patient via le conseil et la vente de produits de santé divers et qui sont dans ses attributions. En effet, l'automédication des patients SII est assez grande car ils connaissent bien leurs symptômes et savent la plupart du temps comment les soulager. Ces patients viendront donc à la pharmacie prendre leur traitement sans forcément passer par la case médecin. De plus, les traitements médicamenteux du SII sont pour la plupart disponibles sans ordonnance et les conditionnements sont adaptés à une prise en charge de courte durée, en attendant une éventuelle consultation médicale. Le rôle du pharmacien d'officine sera d'autant plus renforcé.

Les principaux conseils que pourra apporter le pharmacien lors d'une délivrance de médicaments ou d'une demande spontanément d'un patient souffrant de SII seront les **adaptations du régime alimentaire** du patient. On l'a vu précédemment, l'alimentation influe beaucoup sur les symptômes des patients, que ce soit sur leurs douleurs, leurs ballonnements ou leur transit. Ces modifications du régime alimentaire sont indispensables à conseiller avant toute prise en charge médicamenteuse. Bien évidemment, si le patient le souhaite, il peut être réorienté vers un professionnel de santé compétent comme un diététicien/nutritionniste formé à la pathologie, afin de mieux comprendre le mode de vie

du patient, et lui faire un régime alimentaire adapté. Mais le pharmacien d'officine peut rappeler quelques règles de base afin d'améliorer la qualité de vie du patient. Je vais aborder trois régimes alimentaires adaptés selon les symptômes du patient : flatulences/ballonnements, constipation et diarrhée.

Lorsque le patient souffre de **flatulences excessives avec ballonnements et distension abdominale**, une des premières questions à se poser est de déterminer si le patient souffre d'une malabsorption quelconque (lactose, fructose, certains sucres...). D'où l'intérêt d'inciter le patient à consulter un médecin lors des premiers symptômes de SII. Si le patient ne présente pas particulièrement de malabsorption, un régime alimentaire adapté peut lui être conseillé<sup>17,155</sup>. Les oligosaccharides des fruits, légumes et légumineuses, les féculents à base d'amidon, sauf le riz, et les fibres alimentaires sont les principaux aliments responsables de flatulences. On peut citer le pain, les céréales à grains entiers (son de blé et son d'avoine), les légumes de la famille des crucifères (choux, navets, radis), les légumineuses (pois secs, pois chiches, haricots blancs et rouges), les fruits (pommes, pruneaux, bananes, abricots) et les pommes de terre. Ces aliments sont en effet pour la plupart fermentés par le microbiote intestinal et cela peut alors aboutir à la formation de gaz dans le tube digestif et donc provoquer une distension. Un régime d'exclusion n'est bien entendu pas envisageable puisqu'il faut respecter une alimentation variée et équilibrée. On peut cependant conseiller d'éliminer un à un les aliments qui causent le plus d'inconfort afin de déterminer lequel doit être (si possible) évité. Le riz est le seul hydrate de carbone totalement absorbé et doit donc être préféré aux autres polysaccharides. Changer l'eau de cuisson pour éliminer les gaz des aliments peut également réduire la charge des aliments en gaz ou en nutriments fermentescibles. En cas de crise douloureuse, un **régime pauvre en FODMAPs** peut être proposé, en faisant attention à ce que le patient ne suive pas ce régime trop régulièrement afin d'éviter tout risque de carences. Les boissons gazeuses contiennent de l'air et peuvent donc augmenter le débit rectal de gaz. Les lipides augmentent quant à eux la rétention gazeuse. Il faut donc essayer de limiter les aliments gras comme les viandes grasses, les sauces grasses, les fromages contenant plus de 25 % de matières grasses et les graisses cuites. Les aliments entraînant le moins de flatulences et qu'il faut donc privilégier chez un malade souffrant de flatulences excessives sont les œufs, les viandes maigres, les poissons, la volaille (sans la peau), le fenouil et le riz. Une partie des gaz émis à l'anus provient de l'air dégluti en mangeant et en buvant. Bien mastiquer, manger plus lentement, et boire avant et après le repas plutôt que pendant sont des mesures qui permettent aussi de réduire les flatulences. Il existe en revanche peu de moyens permettant de lutter plus efficacement contre l'aérophagie qui résulte d'un mécanisme inconscient.

En cas de **constipation** chez un patient SII, le **régime riche en fibre** reste un gold standard. Il est le plus efficace pour augmenter le volume du bol fécal, stimuler le réflexe péristaltique, augmenter le nombre de selles et améliorer leur consistance. Il consiste donc à augmenter l'apport d'aliments riches en fibres dans l'alimentation. On l'a vu précédemment, les aliments riches en fibres sont principalement les fruits, les légumes, les céréales, les fruits secs et les légumineuses. Cependant, il existe deux types de fibres, et cela va avoir une

importance dans le SII : les fibres solubles et insolubles. Leur composition chimique va différer et ainsi leur digestibilité et leur fermentescibilité vont aussi différer. En effet, les fibres alimentaires ne vont pas être digérées et assimilées par le système digestif. Elles seront alors soit éliminées par le transit intestinal, soit fermentées par les bactéries du microbiote intestinal et être transformées en divers produits comme des AGCC, des vitamines, des protéines ou des gaz. Les fibres solubles ont tendance à être plus fermentées par les bactéries et améliorent la consistance des selles. Les fibres insolubles elles, sont moins fermentées et réduisent plus facilement le temps de transit. Cependant, chez un intestin irritable, le fait d'augmenter la fermentation colique, le péristaltisme intestinal et le volume de gaz produit par les bactéries coliques peut entraîner des ballonnements, une distension abdominale, un inconfort digestif ou même un accroissement des douleurs. Il faudra alors que le patient **privilégie les fibres solubles** qui sont en général moins pourvoyeuses de fermentation colique que les fibres insolubles, en faisant attention à ce que le patient les tolère bien. Cette augmentation progressive de l'apport en fibres dans l'alimentation doit se faire de manière très progressive sur 10 à 15 jours, jusqu'à obtenir un apport en fibre de 20g/j. En cas de douleurs ou d'inconfort, il faudra opérer un changement de types de fibres ou alors stopper cette augmentation. Cependant, bien que le régime riche en fibre ait prouvé son efficacité pour lutter contre la constipation chez les patients classiques (hors SII), ce même régime chez un patient C-SII n'a pas prouvé une forte efficacité pour lutter contre la constipation. De plus, si cette constipation est plutôt distale, l'augmentation d'apport en fibres n'aura pas d'intérêt, SII ou non<sup>64,86-88,156</sup>.

Cette augmentation de l'apport en fibres doit s'accompagner d'un **apport hydrique suffisant**. Cet apport hydrique supplémentaire seul n'a pas démontré d'efficacité pour lutter contre la constipation. De même qu'une augmentation de l'activité physique seule, même si une augmentation de celle-ci est bénéfique dans le cadre d'une amélioration de la santé globale. Le **respect du temps défécatoire** doit être instauré. Car en effet, les patients constipés ont tendance à ne pas respecter leur propre réflexe défécatoire. Dans de nombreuses situations, on constate une disparition des réflexes, secondaires à une répression des envies par manque de temps, dérangements fréquents, contraintes horaires et sociales. Le résultat en est de transformer l'acte défécatoire en un processus essentiellement volontaire. L'objectif est donc de réapprendre progressivement à suivre les phénomènes réflexes tout en adaptant l'alimentation. Il faut également éviter que les efforts défécatoires exagérés n'engendrent des complications mécaniques telles que des hémorroïdes ou des fissures anales. Cette hygiène de vie peut être compliquée à mettre en œuvre chez certains patients avec un rythme de vie effréné, mais elle est indispensable pour lutter le plus efficacement contre la constipation, du moins en première intention. Cependant, chez la plupart des patients SII, les règles hygiéno-diététiques seules sont souvent inefficaces voire pires on l'a vu, elles peuvent augmenter les symptômes de douleurs et d'inconfort, et les traitements laxatifs seront alors prescrits.

En cas de **diarrhée**, les régimes influençant celle-ci sont assez pauvres. En effet, seul un **régime dit sans résidus** permet de mettre en repos le côlon et donc d'augmenter la consistance des selles et d'augmenter le temps de transit intestinal. Il consiste à éliminer de l'alimentation les résidus dont les fibres. Les résidus sont toutes les portions non absorbables des aliments. Ils contiennent principalement les fibres alimentaires mais aussi certains sucres faiblement assimilés. Comme un tel régime pauvre en résidus, lorsqu'il est suivi de manière stricte, n'autorise que très peu d'aliments, il n'est proposé que dans des situations aiguës et ne doit pas être recommandé au long cours ; il doit également être adapté au patient. Les aliments autorisés sont : les viandes, le plus possible blanches, peu grasses et grillées, les œufs, les sucres simples, les pâtes, le riz, les pommes de terre ou les carottes. Ce régime peut donc être utile en cas de forte diarrhée accompagnée de crises douloureuses, mais ne doit être perpétué plus de 3 à 5 jours<sup>86</sup>. En dehors de ce régime, la consommation d'aliments riches en graisses permet d'augmenter le temps de transit intestinal. Cependant, une alimentation riche en lipides augmente de façon significative l'apport calorique et augmente le taux de cholestérol et de triglycérides sanguins et donc peut amener à une augmentation du risque cardiovasculaire et d'obésité. L'**apport hydrique** en cas de diarrhée est primordial car la diarrhée, qui plus est chronique, provoque une déshydratation intense chez les patients, notamment chez la personne âgée. Donc il faudra que les patients boivent régulièrement des liquides, principalement de l'eau, mais également des tisanes, des boissons sucrées ou non pour réguler l'apport hydrique dans l'organisme.

La diarrhée est le symptôme le plus prépondérant en cas d'intolérance ou de malabsorption de certains nutriments. Ces intolérances doivent être détectées très précocement chez un patient SII, d'où l'intérêt de consulter un médecin en cas de diarrhée chronique associée à des douleurs abdominales. L'intolérance la plus connue reste l'intolérance au lactose. Celle-ci est facile à réduire car le traitement consiste en l'**évitiction des produits laitiers** contenant du lactose. Chez un intolérant non SII, la présence résiduelle de lactose dans l'alimentation peut rester asymptomatique, cependant chez un SII, les sensations abdominales et intestinales sont décuplées et les douleurs peuvent persister. Les intolérants au lactose peuvent continuer de consommer des produits laitiers fermentés car le lactose est dans ce cas en grande partie digéré par les bactéries. Le seul problème de ce régime reste le fait de priver de son alimentation un grand apport en calcium. Ceci peut être réduit par le fait de consommer des légumes riches en calcium biodisponibles comme les épinards, le brocoli, le chou, les blettes, les haricots verts, mais aussi les légumineuses, ou certaines algues comme l'Ascophylle, le Fucus, le Wakamé ou le Kombu (Ciquel 2016 ANSES).

Enfin, le régime alimentaire qui mérite une attention particulière et qui donne de très bons résultats chez les patients SII est sans conteste le **régime pauvre en FODMAPs**. Il est souvent très efficace pour réduire les douleurs abdominales, l'inconfort intestinal, les ballonnements, les météorismes et parfois les problèmes de transit, et notamment la diarrhée. Les fondements de ce régime ont été explicités plus haut, je ne vais pas les rappeler. Cependant, malgré une certaine efficacité de ce régime, celui-ci ne doit pas

systématiquement être appliqué chez les patients atteints de SII. En effet, si les patients appliquent les règles hygiéno-diététiques de base et qu'ils observent un bien être et un soulagement de leurs symptômes, un régime sans FODMAPs, n'est pas forcément utile. En effet, celui-ci reste très restrictif. La présence de ces FODMAPs dans de nombreux aliments rend un tel régime difficile à réaliser en pratique et nécessite une prise en charge diététique pour déterminer la dose-seuil tolérée afin d'éviter des régimes trop restrictifs et donc des carences alimentaires potentielles.

Pour conclure sur les mesures hygiéno-diététiques, celles-ci sont importantes dans le syndrome de l'intestin irritable car on l'a vu, l'alimentation influe énormément sur le ressenti des symptômes des patients comme les ballonnements, la distension abdominale, les troubles du transit ou la qualité de vie. De plus, bien que la plupart de ces régimes améliorent que partiellement les symptômes des patients, ils sont pour la plupart faciles à mettre en place et surtout faciles à expliquer au patient. Ces régimes, peuvent être conseillés par le médecin qui a diagnostiqué le SII, un diététicien/nutritionniste mais également par un pharmacien d'officine formé et qui souhaite prendre en charge dans le cadre de soins primaires un patient souffrant de SII avec des symptômes légers à modérés. Enfin, ces mesures sont à tester prioritairement avant toute mise en œuvre d'un traitement médicamenteux, ou en accompagnement de celui-ci.

Si les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas été efficaces ou n'ont amélioré les symptômes que partiellement, un traitement médicamenteux pourra alors être entamé. Celui-ci doit être adapté au patient et à ses symptômes, qui peuvent être divers dans le SII. Celui-ci pourra être mis en place par un médecin, généraliste ou spécialiste, dans le cadre du diagnostic de la maladie, ou par un pharmacien, si les symptômes restent modérés. En cas d'échec d'un premier traitement, le patient ne devra pas hésiter à reconsulter son médecin, car l'efficacité de certains traitements est très aléatoire selon les patients. Le patient pourra également discuter des traitements proposés avec son pharmacien pour savoir de quoi il s'agit et d'en savoir plus sur les effets indésirables de ces différents traitements. Donc le pharmacien d'officine aura un rôle à jouer dans la prise en charge du patient, comme dans n'importe quelle prise en charge de maladie chronique. Il aura aussi un rôle de conseil dans l'automédication du patient SII, qui peut être importante, et notamment dans la prévention de l'iatrogénie que peut recéler certains médicaments. Dans cette dernière partie je vais énumérer les différents médicaments conseils que peut proposer le pharmacien à un patient qui souhaite obtenir un traitement sans ordonnance pour soulager ses symptômes. Je tenterais aussi d'énumérer les principes actifs naturels de phytothérapie ou d'aromathérapie utiles en conseil pour le SII, car c'est une demande des patients de plus en plus importante. Tous ces conseils sont résumés dans l'Annexe 5.

Les médicaments des domaines thérapeutiques de la douleur et des symptômes gastro-entérologiques sont parmi les plus vendus en pharmacie en France<sup>157</sup>. En cas de douleurs abdominales, l'utilisation d'antalgiques de palier I tels que le **paracétamol** reste préconisée. Les AINS ne sont pas indiqués et leurs effets indésirables contraignent leur

utilisation en cas de douleurs chroniques. Si le paracétamol est inefficace ou insuffisamment efficace, on pourra proposer au patient l'utilisation d'**antispasmodiques**. Les spécialités disponibles sans ordonnance sont le SPASFON®, le DEBRICALM®, le METEOSPASYL® et le METEOXANE®. On l'a vu, l'efficacité de ces principes actifs peut être aléatoire et n'est pas de 100%. Il faudra proposer au patient de changer de molécule si l'un des médicaments est insuffisamment efficace. L'association de plusieurs antispasmodiques n'a pas prouvé son efficacité. L'utilisation du phloroglucinol serait plus adaptée en cas de crise douloureuse aiguë, sur une courte période. Les spécialités comme le METEOSPASYL® ou le METEOXANE® associent aux principes actifs antispasmodiques du siméticone, un adsorbant intestinal améliorant les ballonnements. Si le patient souhaite s'orienter vers des thérapeutiques naturelles, l'utilisation d'**huiles essentielles de Basilic ou d'Estragon**, en massage par voie locale ou en ingestion peut être efficace pour lutter contre les spasmes intestinaux. Le massage par voie locale peut se faire pur avec 1 à 2 gouttes ou dilué dans une huile végétale. La voie orale peut se faire en mettant 1 à 2 gouttes sur un sucre, une cuillère de miel ou un comprimé neutre. Ces deux huiles essentielles peuvent se rajouter en cuisson également. L'utilisation de l'huile essentielle de menthe poivrée est également indiquée lors de spasmes intestinaux ou d'inconfort digestif. Ces huiles essentielles seront utilisées en cas de crises douloureuses aiguës, mais elles ne doivent pas être utilisées à long terme. Il faudra privilégier alors la phytothérapie et l'utilisation de plantes de la famille des **Apiacées**, comme le fenouil, l'anis vert, l'aneth ou le cumin. Ces plantes peuvent se consommer bien entendu dans l'alimentation, en tant qu'aliment principal, condiment ou aromates, mais également en tisane ou en extraits de plantes sous forme de gélules. Cette utilisation pourra se faire quotidiennement 2 à 3 fois par jour.

En cas de **ballonnements**, de distension abdominale ou d'inconfort, le régime alimentaire adapté reste le plus efficace pour diminuer ces symptômes. Cependant, si le patient le souhaite et s'il est en demande d'un traitement pharmacologique, on pourra lui proposer les différents **adsorbants intestinaux** disponibles. Ils contiennent la plupart du temps trois types de principes actifs : le charbon activé, le siméticone et les argiles. Ces spécialités devront être prises en général avant chaque repas. En ce qui concerne les principes actifs naturels, l'**huile essentielle de carvi** ou d'aneth est utilisée en cas de météorisme et de spasmes intestinaux. Son utilisation pourra également se faire par voie locale en massage ou par voie orale. L'utilisation de ces huiles doit se faire également à la demande, sur une courte durée et dans le respect des précautions d'emploi concernant les huiles essentielles.

En cas de **constipation**, si un régime riche en fibres n'a pas été efficace ou n'a pas convenu au patient, l'utilisation des **laxatifs** est la solution efficace et relativement rapide à lui proposer. Les laxatifs dits de lest et les laxatifs osmotiques sont les deux types de laxatifs de référence dans le traitement de la constipation chronique, et notamment en cas de C-SII. Les spécialités contenant des **laxatifs de lest** sont des principes actifs naturels issus de plantes. On peut citer l'ispaghul (SPAGULAX®), le Psyllium, la gomme de Sterculia (NORMACOL®) également appelée gomme Karaya (POLYKARAYA®). Ces laxatifs sont

efficaces pour lutter contre la constipation mais ils ont également l'avantage de réguler le transit intestinal, ce qui peut être intéressant chez les M-SII, avec alternance de diarrhée et de constipation. Les **laxatifs osmotiques** sont répartis en deux groupes : les polyéthylène glycol avec le Macrogol (FORLAX<sup>®</sup>, TRANSIPEG<sup>®</sup> MOVICOL<sup>®</sup>), et les sucres non absorbés comme le Lactulose (DUPHALAC<sup>®</sup>) ou le Lactitol (IMPORTAL<sup>®</sup>). L'avantage des laxatifs osmotiques c'est qu'ils sont en général plus efficaces pour lutter contre la constipation que les laxatifs de lest, et ils agissent plus rapidement. Cependant, en ce qui concerne les laxatifs osmotiques comme le lactulose, ils peuvent aggraver les sensations de ballonnements et d'inconfort par le fait qu'ils ne sont pas digérés par le système digestif, et ils seront alors potentiellement fermentés par les bactéries du microbiote. Dans un autre sens, ils pourront nourrir la flore intestinale et ainsi améliorer son métabolisme. Tout dépendra du type de flore du patient, mais ceci étant aléatoire et non prévisible, ils ne seront pas à conseiller en première intention chez un patient C-SII ou M-SII. Que ce soit les laxatifs de lest ou osmotiques, l'administration de ces deux médicaments devra se faire en accompagnement d'un apport hydrique suffisant dans la journée afin d'améliorer l'action laxative. De plus, ces laxatifs seront peu efficaces en cas de constipation distale. Dans ce cas, il faudra privilégier les dispositifs d'évacuation locaux comme les suppositoires de glycérine, ou les lavements rectaux comme le MICROLAX<sup>®</sup> ou le NORMACOL lavement<sup>®</sup>.

Les laxatifs de lest étant des principes actifs naturels, ils conviendront à des patients souhaitant un thérapeutique à base de plante. Si les différents laxatifs cités plus hauts ne conviennent pas au patient, une autre catégorie de laxatifs peut être proposée mais avec des grandes précautions d'emplois. Ce sont les laxatifs stimulants, qu'ils soient synthétiques ou naturels. On peut citer le bisacodyl (DULCOLAX<sup>®</sup>, CONTALAX<sup>®</sup>) ou les dérivés anthracéniques contenus dans certaines plantes comme le Séné, la Bourdaine, le Cascara ou l'Aloès. Cependant, ils ne sont pas à recommander chez un patient C-SII, car ils ont tendance à stimuler trop brutalement la muqueuse intestinale et donc à l'irriter, ce qui peut aggraver les symptômes douloureux et leur utilisation à long terme expose à des troubles hydro-électrolytiques comme une hypokaliémie et donc à des troubles du rythme cardiaque. Le pharmacien aura dans ce cas un rôle important dans la lutte contre l'iatrogénie et même d'addictovigilance car en effet, certains patients souffrant de constipation chronique et parfois de symptômes apparentés au SII consomment une grande quantité de ces médicaments, ce qui les rends dépendant et rend leur côlon complètement atone. Ces patients ne peuvent plus aller correctement à la selle sans prendre ces médicaments quotidiennement. Non seulement cela peut leur revenir cher car ces traitements ne sont pas remboursés, mais en plus ils s'exposent à des effets indésirables importants, et notamment chez la personne âgée. Un protocole de sevrage peut être entamé en lien avec le médecin référent afin que le patient puisse se défaire de cette soumission, ou alors qu'il puisse les utiliser de manière beaucoup plus occasionnelle, comme ils sont indiqués initialement. Si le patient souhaite tout de même utiliser ces traitements, il faudra privilégier les plantes faiblement dosées en anthracénosides comme l'Aloès et les utiliser de manière très ponctuelle, pas plus de deux fois par semaine.

Si le patient souffre de **diarrhées**, on l'a vu précédemment, les régimes alimentaires comme le régime sans résidus peuvent être trop restrictifs. Donc l'option médicamenteuse paraît la plus efficace à court terme et même à long terme. L'utilisation de ralentisseurs du transit comme le **lopéramide** (IMODIUM®) ou le **racécadotril** (TIORFAST®) peut être utile en cas de diarrhée aiguë ou chronique chez les patients D-SII. Le lopéramide, de par son mécanisme d'action paraît même la molécule la plus efficace pour lutter contre la diarrhée, il faudra faire cependant attention à ne pas avoir l'effet inverse en amenant le patient à être constipé par excès de stase intestinale. L'utilisation d'argiles comme la **diosmectite** (SMECTA®, SMECTALIA®) peut être également utile en cas de diarrhée chronique, en améliorant la consistance des selles. Elle serait même à privilégier en première intention car elle est moins pourvoyeuse de constipation que les autres principes actifs, et elle bénéficie du statut de thérapeutique "naturelle", attendue par certains patients. L'hydratation sera bien entendue toujours associée au traitement pharmacologique.

On a donc vu l'ensemble des traitements que peut proposer le pharmacien en conseil dans le cadre d'une demande spontanée ou en accompagnement d'une dispensation d'ordonnance. On le voit bien, son rôle de **conseil** est privilégié dans le cadre d'une prise en charge d'un syndrome de l'intestin irritable, car les patients viennent pour beaucoup chercher ce type de traitements sans passer par leur médecin, car ils connaissent bien leurs symptômes et leur pathologie. C'est lors d'un conseil d'une demande spontanée pour des symptômes de type diarrhée, constipation ou douleurs abdominales que le pharmacien pourra être à l'initiative d'une prise en charge plus globale du patient pour sa maladie. Il pourra inciter le patient à consulter son médecin généraliste ou un spécialiste afin de poser un diagnostic de SII. C'est en ce sens également que le pharmacien participe au réseau de soins primaires et entre au cœur de la prise en charge du patient pour une maladie chronique telle que le SII.

Enfin, pour conclure, on l'a vu, le rôle du microbiote intestinal dans le SII est prépondérant. De par sa composition au sein du système digestif, il peut influencer les symptômes du patient ou les thérapies proposées à celui-ci. Car l'efficacité de certains traitements comme les régimes alimentaires riches en fibres ou pauvres en FODMAPs, ou l'utilisation de médicaments comme le lactulose ou les probiotiques peuvent être influencée par la composition ou l'état de santé du microbiote intestinal. Si les bactéries coliques sont propices à produire du gaz lors de la fermentation, celles-ci en formeront davantage en cas d'apport en fibres. De même que si les bactéries sont propices à produire des AGCC stimulant le péristaltisme intestinal, celles-ci en formeront encore davantage si elles sont nourries massivement par un apport de prébiotiques ou de fibres. C'est en ce sens où cette influence peut être prépondérante pour un patient SII, mais cette composition ne peut être appréhendée au moment de la prescription d'un médicament, ni par le pharmacien, ni par le médecin. A l'avenir peut être, le patient pourra lors du diagnostic de son SII, connaître la carte d'identité exacte de son microbiote et on pourra alors lui proposer des thérapeutiques personnalisées et plus précises pour atténuer ses symptômes. C'est le sens des recherches qui sont actuellement menées par les chercheurs. En attendant cela, les probiotiques

peuvent améliorer les symptômes de certains patients, et pourront être proposés par le pharmacien d'officine. En effet, c'est principalement lui qui est le mieux placé pour lui conseiller ce type de traitement car ils ne sont que très peu prescrits par les médecins. Cependant, au vu des différents articles, études et essais cliniques impliquant les probiotiques dans le SII, peu de souches se sont révélées efficaces.

Comme cité précédemment, potentiellement deux souches auraient une plus grande efficacité que le placebo : ***Bifidobacterium infantis 35624*** et ***Lactobacillus plantarum 299V*** (DSM 9843). Pour la première souche, celle-ci n'est pour l'instant pas commercialisée en France mais elle devrait l'être prochainement sous forme d'un complément alimentaire appelé **ALFLOREX®** commercialisé par le laboratoire BIOCDEX®. La deuxième souche est elle aussi pour l'instant pas présente en officine mais devrait l'être également sous la forme d'un complément alimentaire appelé **SMEBIOCTA®** commercialisé par IPSEN®. Etant donné qu'il n'y pas de recul sur ces souches dans une utilisation régulière en France, et en attendant leur commercialisation, le pharmacien pourra conseiller au patient d'autres souches probiotiques, en sachant qu'elles n'ont pas prouvé leur efficacité dans la réduction des symptômes du SII dans des études sérieuses, mais en pratique, certains patients sont améliorés par la consommation régulière de ces souches. Il conviendra alors de rappeler au patient les règles de consommation des probiotiques : il faudra les ingérer le plus possible à distance des repas, l'estomac devra être vide, donc avant les repas et un schéma de 4 semaines de cure pourra être observé afin d'évaluer l'efficacité du traitement. Le traitement à base de probiotiques se fera soit seul, soit en accompagnement des autres traitements. Il pourra même potentiellement améliorer l'efficacité des autres traitements.

On l'a vu également, la législation concernant les probiotiques aujourd'hui est floue et ne permet pas une communication correcte envers les consommateurs. Le pharmacien aura alors pour rôle d'informer le patient sur ce type de produit de santé et de l'informer sur les intérêts des probiotiques mais aussi leurs éventuels effets indésirables. Le pharmacien aura là un rôle de garde fou, comme il l'a auprès des autres médicaments. Lors de l'arrivée d'un nouveau produit probiotique, la question posée sera de savoir s'il doit être intégré dans les rayonnages de la pharmacie. Quelles seront les caractéristiques du produit qui seront intéressantes pour prendre cette décision ? L'élément principal de cette réponse repose sur la souche contenue. Si cette souche est clairement définie sur l'emballage et qu'elle est connue, cela rend le produit plus intéressant. De plus, si cette souche définie est présente dans des essais cliniques ou des articles scientifiques avec des solides arguments, cela en fait un produit à référencer en priorité. Les autres caractéristiques concerneront principalement les critères de qualité du produit : quantité en UFC/unité supérieure à un milliard, quantité restante à date limite de consommation, études sur la viabilité des probiotiques dans le temps et tout au long du système digestif, système de protection galénique vis à vis de l'acidité gastrique ou des sels biliaires et d'autres critères permettant de constater que le complément alimentaire est d'une certaine qualité. Enfin, le professionnel de santé amené à conseiller ou prescrire des probiotiques devra être formé. Mais le problème sera de trouver une formation qui ne sera pas influencée trop fortement par des laboratoires ou des

industries pharmaceutiques en lien avec la fabrication ou la commercialisation des probiotiques. Ce qui reste une denrée rare de nos jours. La seule solution qui reste sera de faire ses propres recherches auprès des bases de données scientifiques et de faire sa propre analyse critique de ces articles. Mais cela prend du temps, ce qui n'est pas une chose facile à trouver en tant que médecin ou pharmacien.

## **CONCLUSION**

Le syndrome de l'intestin irritable fait donc partie de ces pathologies dont on ne connaît toujours pas en 2017 les tenants et les aboutissants exacts. Nous savons que c'est une maladie multifactorielle et complexe avec des altérations motrices, des troubles de la sensibilité mais également une altération du microbiote et du système immunitaire. Les évolutions dans les techniques de microbiologie et de biologie moléculaire ont permis d'accélérer les travaux de recherche mais n'ont toujours pas permis d'affirmer les causes et origines de cette maladie.

On l'a vu, il existe différents traitements atténuant les symptômes, mais à l'heure actuelle, aucun traitement curatif n'existe. Les principes actifs médicamenteux sont relativement efficaces pour traiter les symptômes, mais la plupart ne l'ont pas suffisamment démontré. Le principal problème des études concernant le SII étant le fort pouvoir placebo qui est retrouvé. Ceci a une incidence importante dans les résultats des essais cliniques, pouvant amener certains auteurs à surévaluer les effets de certains traitements.

L'implication du microbiote dans la physiopathologie du SII est indéniable, mais il est impossible de déterminer pour l'instant si c'est une cause ou une conséquence de la maladie. L'utilisation de probiotiques, dans la globalité des études a révélé un effet positif. Néanmoins, il est de notre devoir d'appliquer une certaine analyse critique dans ces données. En effet, si nous analysons en profondeur, les études présentent de forts biais, un effet placebo toujours important et des faiblesses méthodologiques parfois conséquentes.

Pour être mieux pris en charge, le syndrome de l'intestin irritable doit d'abord être une maladie mieux connue par les professionnels de santé. Elle sera alors mieux expliquée au patient et son parcours de soin sera beaucoup plus organisé. La formation de cette maladie auprès des médecins et pharmaciens est donc indispensable. Mais le mode de prise en charge de cette maladie amène également à la question de la place du patient dans son parcours de soin. En effet celui-ci doit être acteur et non spectateur. C'est tout l'enjeu de la médecine du 21<sup>e</sup> siècle. De plus, les questions des patients sur l'influence de leur mode de vie sur leur maladie les amènent à questionner le plus souvent internet, les réseaux sociaux ou les médias plutôt que leurs professionnels de santé référents, cela fait partie maintenant de notre quotidien. Il convient alors pour le médecin ou le pharmacien non pas de démentir tout ce que le patient a pu lire ou croire mais de partir de ce qu'il sait ou de ce qu'il a vu et afin d'essayer d'engager une discussion sur ce sujet et d'amener le patient à une réflexion sur les choses qu'il a pu lire sur différents supports. La recherche de la vérité sur différents sujets, notamment en ce qui concerne la santé, est une préoccupation actuelle de notre temps. Cependant personne n'a la science infuse et les vérités toutes faites n'existent pas. Un bon professionnel de santé sera quelqu'un qui porte une réflexion profonde sur les arguments qu'il pourra tenir lors d'un conseil ou d'une consultation, et c'est en cela que la confiance sera retrouvée entre les patients et les professionnels de santé.

## **ANNEXES**

### Annexe 1 : questionnaire IBS-QOL

## **Information Sheet on the Irritable Bowel Syndrome-Quality of Life Measure (IBS-QOL)**

### *Commonly Asked Questions*

#### **What is the IBS-QOL?**

The IBS-QOL is a self-report quality-of-life measure specific to Irritable Bowel Syndrome (IBS) that can be used to assess the impact of IBS and its treatment. The IBS-QOL was developed using a needs based model.

#### **Who developed the IBS-QOL?**

The IBS-QOL was developed by a team of researchers from the University of Washington, Seattle under the direction of Dr. Donald L. Patrick and Dr. Douglas Drossman with sponsorship from Novartis Pharmaceuticals Corporation. Translations have been conducted by Health Research Associates under the direction of Mona Martin and MAPI Research Institute under the direction of Katrin Conway.

#### **What are the IBS-QOL items?**

The IBS-QOL consists of 34 items, each with a five-point response scale:

Items 1, 2, 4, 8-10, 12, 13, 16, 25-29, 34

1. Not at all 2. Slightly 3. Moderately 4. Quite a bit 5. Extremely

Items 3, 5-7, 11, 14, 15, 17-24, 30-33

1. Not at all 2. Slightly 3. Moderately 4. Quite a bit 5. A great deal

1. I feel helpless because of my bowel problems.
2. I am embarrassed by the smell caused by my bowel problems
3. I am bothered by how much time I spend on the toilet.
4. I feel vulnerable to other illnesses because of my bowel problems.
5. I feel fat because of my bowel problems.
6. I feel like I'm losing control of my life because of my bowel problems.
7. I feel my life is less enjoyable because of my bowel problems.
8. I feel uncomfortable when I talk about my bowel problems.
9. I feel depressed about my bowel problems.
10. I feel isolated from others because of my bowel problems.
11. I have to watch the amount of food I eat because of my bowel problems.
12. Because of my bowel problems, sexual activity is difficult for me.
13. I feel angry that I have bowel problems.
14. I feel like I irritate others because of my bowel problems
15. I worry that my bowel problems will get worse.
16. I feel irritable because of my bowel problems
17. I worry that people think I exaggerate my bowel problems.
18. I feel I get less done because of my bowel problems.
19. I have to avoid stressful situations because of my bowel problems
20. My bowel problems reduce my sexual desire.
21. My bowel problems limit what I can wear.

\\Stan\cdpr\SEAQOL\Instrument Distribution\IBSQOL - Do NOT Distribute\Instrument FAQ Information\IBSQOL Info.doc  
3/22/07 10:37 AM

22. I have to avoid strenuous activity because of my bowel problems.
23. I have to watch the kind of food I eat because of my bowel problems.
24. Because of my bowel problems, I have difficulty being around people I do not know well.
25. I feel sluggish because of my bowel problems.
26. I feel unclean because of my bowel problems.
27. Long trips are difficult for me because of my bowel problems.
28. I feel frustrated that I cannot eat when I want because of my bowel problems.
29. It is important to be near a toilet because of my bowel problems.
30. My life revolves around my bowel problems.
31. I worry about losing control of my bowels
32. I fear that I won't be able to have a bowel movement.
33. My bowel problems are affecting my closest relationships
34. I feel that no one understands my bowel problems.

### **How is the IBS-QOL scored?**

The individual responses to the 34 items are summed and averaged for a total score and then transformed to a 0-100 scale for ease of interpretation with higher scores indicating better IBS specific quality of life. There are also eight subscale scores for the IBS-QOL (Dysphoria, Interference with Activity, Body Image, Health Worry, Food Avoidance, Social Reaction, Sexual, Relationships).

The transformation formula used for the IBS-QOL total and scale scores is:

$$\text{Score} = \frac{\text{The sum of the items} - \text{lowest possible score}}{\text{Possible raw score range}} * 100$$

### **How is the IBS-QOL administered?**

The IBS-QOL is designed to be self-administered, and takes an average of 10 minutes to complete. The IBS-QOL can be interviewer-administered if necessary.

### **What language versions of the IBS-QOL are available?**

The IBS-QOL is available in the following languages:

Afrikaans	Arabic for Egypt	Chinese (Cantonese) for Hong-Kong)
Czech	Danish	Chinese (Mandarin) for China and Hong-Kong
Dutch (Belgium)	Dutch (Netherlands)	English (Australia)
English (Canada)	English (Ireland)	English (New Zealand)
English (South Africa)	English (UK)	English (USA)
Finnish	French (Belgium)	French (Canada)
French (France)	German (Austria)	German (Germany)
Hebrew	Hungarian	Italian
Korean	Norwegian	Spanish (Argentina)
Spanish (Chile)	Spanish (Columbia)	Spanish (Ecuador)
Spanish (Mexico)	Spanish (Peru)	Spanish (Spain)
Spanish (USA)	Swedish	

### **Is the IBS-QOL available for use?**

\\Stan\cdpr\SEAQOL\Instrument Distribution\IBSQOL - Do NOT Distribute\Instrument FAQ Information\IBSQOL Info.doc  
3/22/07 10:37 AM

## Annexe 2 : questionnaire SF-36

### QUESTIONNAIRE GENERALISTE SF36 (QUALITE DE VIE)

Rubrique : auto-administré/généraliste

*Note préliminaire : ces repères permettent de s'assurer de l'adéquation entre le patient et l'outil de bilan proposé.*

**BILAN D'UTILISATION COURANTE :**

<b>International</b> « validé » (3)	<b>International,</b> largement accepté (2)	<b>National</b> (1)	<b>Local</b> (0)
--	--	------------------------	---------------------

### Niveau du bilan : 3

#### POINT DE VUE UTILISATEUR (SI POSSIBLE)

Simplicité d'utilisation <b>SCORE = 2</b>	Facilité de lecture <b>SCORE = 1</b>	Sensibilité aux très petits écarts <b>SCORE = 3</b>	Fiabilité vérifiée <b>SCORE = 3</b>	Reproductible inter intra <b>SCORE = 3</b>
--	---	--	--	---

Scores appliqués : 3 = excellent    2 = bon    1 = acceptable    0 = questionnable

### Présentation :

Ce bilan de santé généraliste peut être utilisé en complément de bilans plus spécifiques.

### Critères d'inclusion (les catégories majeures cliniques) :

Toutes catégories de personnes ayant des difficultés de santé.

### Critères d'exclusion (ne pas utiliser pour) :

Aucun.

### Critères de péjoration (diagnostic associé) :

Dépression, difficultés relationnelles.

### Evolution du score :

Varie selon les items, afin de tester la vigilance du patient. La lecture des résultats fournit une appréciation sémantique.

## Le questionnaire généraliste SF-36

QUESTIONNAIRE GENERALISTE SF36 (QUALITE DE VIE)

**1.- En général, diriez-vous que votre santé est :** (cocher ce que vous ressentez)

Excellente \_\_\_ Très bonne \_\_\_ Bonne \_\_\_ Satisfaisante \_\_\_ Mauvaise \_\_\_

**2.- Par comparaison avec il y a un an, que diriez-vous sur votre santé aujourd'hui ?**

Bien meilleure qu'il y a un an \_\_\_ Un peu meilleure qu'il y a un an \_\_\_  
A peu près comme il y a un an \_\_\_ Un peu moins bonne qu'il y a un an \_\_\_  
Pire qu'il y a un an \_\_\_

**3.- vous pourriez vous livrer aux activités suivantes le même jour. Est-ce que votre état de santé vous impose des limites dans ces activités ? Si oui, dans quelle mesure ? (entourez la flèche).**

a. Activités intenses : courir, soulever des objets lourds, faire du sport.

\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

b. Activités modérées : déplacer une table, passer l'aspirateur.

\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

c. Soulever et transporter les achats d'alimentation.

\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

d. Monter plusieurs étages à la suite.

\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

e. Monter un seul étage.

\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

f. Vous agenouiller, vous accroupir ou vous pencher très bas.

\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

g. Marcher plus d'un kilomètre et demi.

\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

h. Marcher plus de 500 mètres

\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

i. Marcher seulement 100 mètres.

\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

QUESTIONNAIRE GENERALISTE SF36 (QUALITE DE VIE)

*j. Prendre un bain, une douche ou vous habiller.*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Oui, très limité                      oui, plutôt limité                      pas limité du tout

**4.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu l'une des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes, du fait de votre santé ? (réponse : oui ou non à chaque ligne)**

	oui	non
Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?		
Faire moins de choses que vous ne l'espérez ?		
Trouver des limites au type de travail ou d'activités possibles ?		
Arriver à tout faire, mais au prix d'un effort		

**5.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes parce que vous étiez déprimé ou anxieux ? (réponse : oui ou non à chaque ligne).**

	oui	non
Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?		
Faire moins de choses que vous n'espérez ?		
Ces activités n'ont pas été accomplies aussi soigneusement que d'habitude ?		

**6.- Au cours des 4 dernières semaines, dans quelle mesure est-ce que votre état physique ou mental ont perturbé vos relations avec la famille, les amis, les voisins ou d'autres groupes ?**

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Pas du tout                      très peu                      assez fortement                      énormément

*7.- Avez-vous enduré des souffrances physiques au cours des 4 dernières semaines ?*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Pas du tout                      très peu                      assez fortement                      énormément

**8.- Au cours des 4 dernières semaines la douleur a-t-elle gêné votre travail ou vos activités usuelles ?**

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Pas du tout                      un peu                      modérément                      assez fortement                      énormément

**9.- Ces 9 questions concernent ce qui s'est passé au cours de ces dernières 4 semaines. Pour chaque question, donnez la réponse qui se rapproche le plus de ce que vous avez ressenti. Comment vous sentiez-vous au cours de ces 4 semaines :**

*a. vous sentiez-vous très enthousiaste ?*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Tout le temps                      très souvent                      parfois                      peu souvent                      jamais

*b. étiez-vous très nerveux ?*

↓                      ↓                      ↓                      ↓                      ↓

QUESTIONNAIRE GENERALISTE SF36 (QUALITE DE VIE)

Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*c. étiez-vous si triste que rien ne pouvait vous égayer ?*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*d. vous sentiez-vous au calme, en paix ?*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*e. aviez-vous beaucoup d'énergie ?*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*f. étiez-vous triste et maussade ?*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*g. aviez-vous l'impression d'être épuisé(e) ?*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*h. étiez-vous quelqu'un d'heureux ?*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

*i. vous êtes-vous senti fatigué(e) ?*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

**10.- Au cours des 4 dernières semaines, votre état physique ou mental a-t-il gêné vos activités sociales comme des visites aux amis, à la famille, etc ?**

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Tout le temps      très souvent      parfois      peu souvent      jamais

**11.- Ces affirmations sont-elles vraies ou fausses dans votre cas ?**

*a. il me semble que je tombe malade plus facilement que d'autres.*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Tout à fait vrai      assez vrai      ne sais pas      plutôt faux      faux

*b. ma santé est aussi bonne que celle des gens que je connais.*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Tout à fait vrai      assez vrai      ne sais pas      plutôt faux      faux

*c. je m'attends à ce que mon état de santé s'aggrave.*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Tout à fait vrai      assez vrai      ne sais pas      plutôt faux      faux

*d. mon état de santé est excellent.*

\_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ ↓  
 Tout à fait vrai      assez vrai      ne sais pas      plutôt faux      faux

Wade JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Medical Care 1992;30:473-483.

Annexe 3 : Médicaments utilisés en Gastro-entérologie  
(d'après le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>  
Les prix sont indiqués honoraires de dispensation compris = 1,02€)

Spécialité	Statut	Prix/boite Princeps	Prix/boite Générique	Prix/unité
SPAFSON® (Phloroglucinol)	PH15	2,99€ bte 30 cp 2,35€ bte 10 lyc 80mg 2,49€ bte 5 lyc 160mg	- <i>idem</i> -	0,099€ 0,235€ 0,498€
DEBRIDAT® (Trimébutine)	PH15	4,56€ bte 30 cp 100mg 7,43€ bte 30 cp 200mg	4,22€ 6,23€	0,152€/0,141€ 0,248€/0,207€
DICETEL® (Pinavérium)	PH15	4,28€ bte 20 cp 50mg 6,07€ bte 30 cp 100mg	- 5,45€	0,214€ 0,202€/0,182€
DUSPATALIN® (Mébévérine)	PHN/PH15	- (bte 30 cp 100mg) 11,45€ bte 30 gél 200mg (prix moyen constaté*)	2,60€ 3,51€	0,087€ 0,382€/0,117€
METEOSPASMYL® (Alvérine + Siméticone)	PH15	3,66€ bte 20 caps	-	0,183€
METEOXANE® (Phloroglucinol + Siméticone)	PH15	3,14€ bte 60 gél	-	0,052€
LIBRAX® (Chlordiazépoxyde + Clidinium)	NR	7,76€ bte 30 cp (prix moyen constaté*)	-	0,259€
FORLAX® (Macrogol 4000)	PH30	3,78€ bte 20 sach	3,43€	0,189€/0,172€
TRANSIPEG® (Macrogol 3350)	PH30	3,87€ bte 20 sach 5,9g 4,90€ bte 30 sach 2,95g	- -	0,194€ 0,163€
MOVICOL® (Macrogol 3350 +autres)	PH30	4,20€ bte 20 sach	-	0,21€
DUPHALAC® (Lactulose)	PH30	3,55€ bte 20 sach 2,54€ flc 200ml	3,35€ <i>idem</i>	0,177€/0,167€ 0,191€
SPAGULAX® (Ispaghul)	PH30	3,76€ bte 20 sach muc pur 8,28€ 700g muc pur 3,76€ bte 20 sach eff	- - -	0,188€ 0,083€ 0,188€
POLYKARAYA® (Gomme Karaya)	PHN	17,46€ bte 30 sach (prix moyen constaté*)		0,582€

NORMACOL® (Gomme Sterculia)	PH15	5,31€ bte 30 sach 9,86€ 1kg vrac		0,177€
IMODIUM® (Lopéramide)	PH30	3,34€ bte 20 gél 2mg	2,93€	0,167€/0,146€
ARESTAL® (Lopéramide)	PH30	4,17€ bte 20 cp 1mg	-	0,208€
TIORFAN® (Racécadotril)	PH30	7,61€ bte 20 gél 100mg 5,83€ bte 12 cp 175mg	6,22€ -	0,38€/0,311€ 0,485€
SMECTA® (Diosmectite)	PH30	4,35€ bte 30 sach 7,41€ bte 60 sach	- -	0,145€ 0,123€
BEDELIX® (Montmorillonite beidellitique)	NR	9,13€ bte 30 sach 13,32€ bte 60 sach (prix moyens constatés*)	- -	0,304€ 0,222€
CARBOSYLANE® (Charbon + Siméticone)	NR	6,76€ bte 24 doses de 2 gél 8,81€ bte 48 doses de 2 gél (prix moyens constatés*)	- -	0,282€ 0,183€
CHARBON DE BELLOC® (Charbon)	NR	8,47€ bte 36 caps 10,10€ bte 60 caps (prix moyens constatés*)	- -	0,235€ 0,168€

PH15 : Médicaments remboursés à 15% par l'assurance maladie

PH30 : Médicaments remboursés à 30% par l'assurance maladie

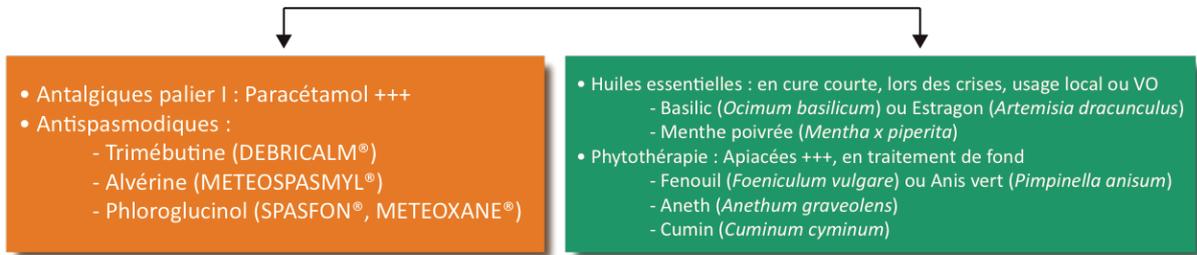
NR : Médicaments non remboursés par l'assurance maladie

\*D'après le site <https://www.pharmanity.com/>

Annexe 4 : Teneur moyenne en fibres des aliments (Table Ciqual ANSES 2016)

Farines	Teneur moyenne (g/100g)	Légumes secs	Teneur moyenne (g/100g)
Son de maïs	79	Haricots flageolets	16,5
Son de blé	42	Pois cassés	9,3
Farine de seigle (T130)	23,8	Haricots rouges	7,33
Son de riz	21	Haricots blancs	6,3
Son d'avoine	16,7	Lentilles	6
Farine de blé intégrale (T150)	12,5	Fèves	4,5
Farine de pois chiche	10,8	Graines, céréales, pâtes	
Flocon d'avoine	10,2	Boulgour de blé	4,5
Farine de blé complète (T110)	7	Pâtes au blé complet	3,3
Farine de blé (T45)	4,6	Quinoa	2,8
Farine de sarrasin	4,2	Riz complet	2,3
Farine de maïs	2,55	Pâtes au blé	2
Farine de riz	2,15	Semoule de blé dur	1,6
Fécule de maïs	0,87	Semoule de maïs	1,3
		Riz blanc	1
<b>Fruits</b>		<b>Légumes</b>	
Fruit de la passion	10,4	Artichaut	8,3
Goyave	7,67	Petits pois	5,8
Framboise, Cassis, Cranberry	5-6	Aubergine	4,3
Mûre, Groseille, Kiwi	4-5	Haricots verts, Panais, Chou de Bruxelles, Poireau, Maïs doux,	3-4
Kiwi, Poire, Figue, Rhubarbe, Myrtille, Prunes, Orange, Pêches	2-3,5	Carottes, Poivron rouge, Fenouil, Potiron	2-3
Bananes, Nectarine, Abricot, Cerise, Pomme	1-2	Courgette	1,5

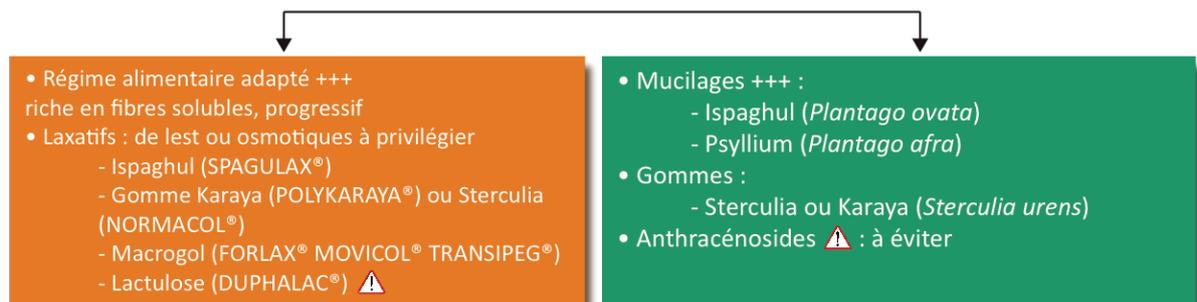
## DOULEURS



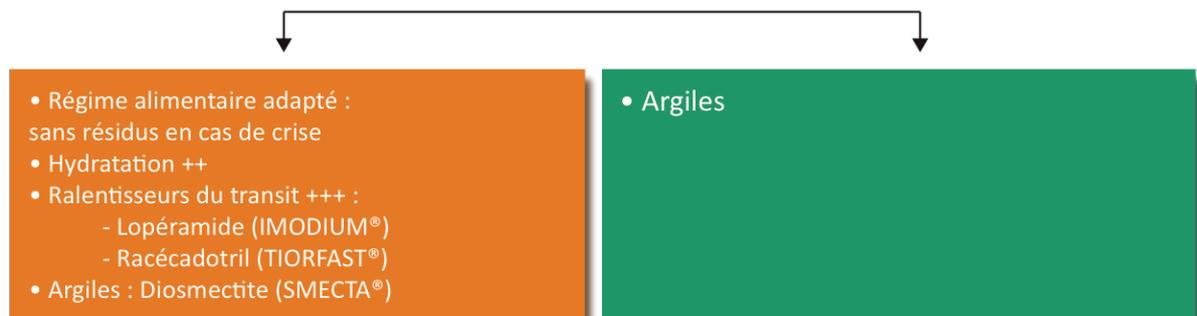
## BALLONNEMENTS



## CONSTIPATION



## DIARRHÉE



## **BIBLIOGRAPHIE**

1. B. Coffin. Syndrome de l'intestin irritable : diagnostic chez l'adulte. *Gastroentérologie Clin. Biol.* 2009;33:S9–S16.
2. S. J. Lewis, K. W. Heaton. Stool Form Scale as a Useful Guide to Intestinal Transit Time. *Scand. J. Gastroenterol.* 1997;32:920–924.
3. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150:1393–1407.e5.
4. Duboc H, Dior M, Coffin B. Le syndrome de l'intestin irritable : nouvelles pistes physiopathologiques et conséquences pratiques. *Rev. Médecine Interne.* 2016;37:536–543.
5. Dapoigny M. Syndrome de l'intestin irritable : épidémiologie/poids économique. *Gastroentérologie Clin. Biol.* 2009;33:S3–S8.
6. J-M. Sabaté, P. Jouet. Conseil de pratique : Prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII). 2013. Available at: <http://www.snfge.org/download/file/fid/287> [Accessed September 2, 2016].
7. Haute Autorité de Santé. Bon usage des technologies de santé : Quelles recherches d'anticorps prescrire dans la maladie coeliaque ? 2008. Available at: <http://www.has.fr/> [Accessed September 2, 2016].
8. World Gastroenterology Organisation. Syndrome de l'intestin irritable : une approche globale. 2009. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/irritable-bowel-syndrome-french-2009.pdf> [Accessed September 5, 2016].
9. Bommelaer G, Poynard T, Le Pen C, et al. Prevalence of irritable bowel syndrome (IBS) and variability of diagnostic criteria. *Gastroentérologie Clin. Biol.* 2004;28:554–561.
10. Müller-Lissner SA, Bollani S, Brummer R-J, et al. Epidemiological Aspects of Irritable Bowel Syndrome in Europe and North America. *Digestion.* 2001;64:200–204.
11. Enck P, Aziz Q, Barbara G, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primer.* 2016;2:16014.
12. Bruley des Varannes S. Syndrome de l'intestin irritable : aspects évolutifs. *Gastroentérologie Clin. Biol.* 2009;33:S84–S90.
13. Dapoigny M, Dyard F, Grimaud J-C, et al. Troubles fonctionnels intestinaux et consommation de soins. [/data/revues/03998320/00270003/265/](http://www.em-consulte.com/en/article/99442). 2008. Available at: <http://www.em-consulte.com/en/article/99442> [Accessed September 5, 2016].
14. Amouretti M, Le Pen C, Gaudin A-F, et al. Impact of irritable bowel syndrome (IBS) on health-related quality of life (HRQOL). *Gastroentérologie Clin. Biol.* 2006;30:241–246.
15. Ducrotté P. Physiopathologie et traitement des troubles fonctionnels intestinaux. *EMC - Hépatogastroentérol.* 2005;2:400–412.
16. G. Cadiot, J.-P. Galmiche, C. Matuchansky, et al. *Gastro-entérologie.* ELLIPSES / AUF; 2005.
17. Ducrotté P. Ballonnement abdominal : où en est-on ? *Gastroentérologie Clin. Biol.* 2009;33:F94–F100.
18. B. Coffin, M. Lémann, R. Jian. Sensibilité viscérale digestive. 1994. Available at: [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2534/1994\\_11\\_1107.pdf?sequence=1](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2534/1994_11_1107.pdf?sequence=1) [Accessed September 20, 2016].
19. Ropert A, Bouguen G. Troubles de la motricité intestinale et hypersensibilité viscérale dans le syndrome de l'intestin irritable. *Gastroentérologie Clin. Biol.* 2009;33:S35–S39.
20. Coffin B, Sabaté J-M, Bouhassira D. Douleurs et syndrome de l'intestin irritable. *Gastroentérologie Clin. Biol.* 2005;29:769–771.
21. Bonaz B, Sabate J-M. Le dysfonctionnement du « brain-gut ». *Gastroentérologie Clin.*

*Biol.* 2009;33:S48–S58.

22. Spiller R, Garsed K. Postinfectious Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2009;136:1979–1988.
23. Bueno L. Mécanismes régulateurs de la perméabilité des jonctions serrées épithéliales du tube digestif. *Cah. Nutr. Diététique*. 2010;45:72–77.
24. Walters JRF, Tasleem AM, Omer OS, et al. A new mechanism for bile acid diarrhea: defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 2009;7:1189–1194.
25. Jean-Claude Rambaud, Jean-Paul Buts, Gérard Cortier, et al. *Flore microbienne intestinale : Physiologie et pathologie digestives*. John Libbey EUROTEXT; 2004.
26. Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*. 2001;292:1115–1118.
27. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev. Médecine Interne*. 2016;37:418–423.
28. Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie ed. *Les fondamentaux de la pathologie digestive : enseignement intégré, appareil digestif*. Elsevier Masson; 2014.
29. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999;69:1035S–1045S.
30. Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, et al. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1999;28:19–25.
31. Goldmann DA, Leclair J, Macone A. Bacterial colonization of neonates admitted to an intensive care environment. *J. Pediatr.* 1978;93:288–293.
32. Bennet R, Eriksson M, Nord CE, et al. Fecal bacterial microflora of newborn infants during intensive care management and treatment with five antibiotic regimens. *Pediatr. Infect. Dis.* 1986;5:533–539.
33. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010;107:14691–14696.
34. Colombel JF, Flourie B, Neut C, et al. La méthanogenèse chez l’homme. *Gastroentérologie Clin. Biol.* 1987;11:694–700.
35. Sakata T. Stimulatory effect of short-chain fatty acids on epithelial cell proliferation in the rat intestine: a possible explanation for trophic effects of fermentable fibre, gut microbes and luminal trophic factors. *Br. J. Nutr.* 1987;58:95–103.
36. Hass R, Busche R, Luciano L, et al. Lack of butyrate is associated with induction of Bax and subsequent apoptosis in the proximal colon of guinea pig. *Gastroenterology*. 1997;112:875–881.
37. Alam M, Midtvedt T, Uribe A. Differential cell kinetics in the ileum and colon of germfree rats. *Scand. J. Gastroenterol.* 1994;29:445–451.
38. Cherbuy C, Darcy-Vrillon B, Morel MT, et al. Effect of germfree state on the capacities of isolated rat colonocytes to metabolize n-butyrate, glucose, and glutamine. *Gastroenterology*. 1995;109:1890–1899.
39. Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. *Lancet Lond. Engl.* 2003;361:512–519.
40. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.* 1995;125:1401–1412.
41. Gibson GR, Probert HM, Loo JV, et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr. Res. Rev.* 2004;17:259–275.
42. Ducrotté P. Flore et syndrome de l’intestin irritable. *Gastroentérologie Clin. Biol.*

2010;34:56–60.

43. Barbara G, Stanghellini V, Brandi G, et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2005;100:2560–2568.
44. King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet Lond. Engl.* 1998;352:1187–1189.
45. Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA.* 2004;292:852–858.
46. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Gastroenterol.* 2003;98:412–419.
47. Balsari A, Ceccarelli A, Dubini F, et al. The fecal microbial population in the irritable bowel syndrome. *Microbiologica.* 1982;5:185–194.
48. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkivuokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology.* 2007;133:24–33.
49. Verdú EF, Bercik P, Verma-Gandhu M, et al. Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. *Gut.* 2006;55:182–190.
50. Collins SM. The Intestinal Microbiota in the Irritable Bowel Syndrome. *Int. Rev. Neurobiol.* 2016;131:247–261.
51. Anitha M, Vijay-Kumar M, Sitaraman SV, et al. Gut Microbial Products Regulate Murine Gastrointestinal Motility via Toll-Like Receptor 4 Signaling. *Gastroenterology.* 2012;143:1006–1016.e4.
52. Crouzet L, Gaultier E, Del’Homme C, et al. The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterol. Motil.* 2013;25:e272–e282.
53. Palma GD, Lynch MD, Lu J, et al. The adoptive transfer of anxiety and gut dysfunction from IBS patients to axenic mice through microbiota transplantation. *Gastroenterology.* 2014;146:S-845.
54. Zheng P, Zeng B, Zhou C, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host’s metabolism. *Mol. Psychiatry.* 2016;21:786–796.
55. Jaiwala J, Imperiale TF, Kroenke K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.* 2000;133:136–147.
56. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001;15:355–361.
57. Poynard T, Naveau S, Mory B, et al. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1994;8:499–510.
58. Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, Fried M, et al. Meta-analysis: The treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004;20:1253–1269.
59. Bueno L. Cibles thérapeutiques. *Gastroentérologie Clin. Biol.* 2009;33:S59–S67.
60. Chassany O, Bonaz B, Bruley DES Varannes S, et al. Acute exacerbation of pain in irritable bowel syndrome: efficacy of phloroglucinol/trimethylphloroglucinol. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007;25:1115–1123.
61. Layrisse Laure. Efficacité clinique des antispasmodiques musculotropes dans la douleur abdominale : revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais cliniques randomisés contre placebo. 2004. Available at: <http://nuxeo.edel.univ-poitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/06293ec7-87c3-4e4b-802b-0ac8affa9cd1> [Accessed May

1, 2017].

62. PICHE T, DAPOIGNY M, BOUTELOUP C, et al. Recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge et le traitement de la constipation chronique de l'adulte. */data/revues/03998320/00310002/125/*. 2008. Available at: <http://www.em-consulte.com/en/article/130126> [Accessed January 9, 2017].
63. Mertz HR. Irritable bowel syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003;349:2136–2146.
64. Spiller R, Aziz Q, Creed F, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut.* 2007;56:1770–1798.
65. Quatero AO, Meineche-Schmidt V, Muris J, et al. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005:CD003460.
66. AKEHURST R, KALTENTHALER E. Treatment of irritable bowel syndrome: a review of randomised controlled trials. *Gut.* 2001;48:272–282.
67. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am. J. Gastroenterol.* 2014;109 Suppl 1:S2–26; quiz S27.
68. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome, Brandt LJ, Chey WD, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 2009;104 Suppl 1:S1-35.
69. Hovdenak N. Loperamide treatment of the irritable bowel syndrome. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1987;130:81–84.
70. Lavö B, Stenstam M, Nielsen AL. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome—a double-blind placebo controlled study. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1987;130:77–80.
71. Ducrotte P, Dapigny M, Bonaz B, et al. Symptomatic efficacy of beidellitic montmorillonite in irritable bowel syndrome: a randomized, controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005;21:435–444.
72. Chang F-Y, Lu C-L, Chen C-Y, et al. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007;22:2266–2272.
73. Anon. Compléments alimentaires et médicaments à base d'argile. Available at: <https://www.quechoisir.org/comparatif-complement-et-medicament-a-base-d-argile-n911/> [Accessed January 13, 2017].
74. Suarez FL, Furne J, Springfield J, et al. Failure of activated charcoal to reduce the release of gases produced by the colonic flora. *Am. J. Gastroenterol.* 1999;94:208–212.
75. Lecuyer M, Cousin T, Monnot M-N, et al. Efficacy of an activated charcoal–simethicone combination in dyspeptic syndrome: Results of a placebo-controlled prospective study in general practice. *Gastroentérologie Clin. Biol.* 2009;33:478–484.
76. Ducrotté P. Syndrome de l'intestin irritable : options thérapeutiques actuelles. *Presse Médicale.* 2007;36:1619–1626.
77. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2000;108:65–72.
78. Xie C, Tang Y, Wang Y, et al. Efficacy and Safety of Antidepressants for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis. *PloS One.* 2015;10:e0127815.
79. Tack J, Broekaert D, Fischler B, et al. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut.* 2006;55:1095–1103.
80. Kuiken SD, Tytgat GNJ, Boeckxstaens GEE. The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine does not change rectal sensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin. Gastroenterol.*

- Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 2003;1:219–228.
81. Tabas G, Beaves M, Wang J, et al. Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2004;99:914–920.
82. Creed F, Fernandes L, Guthrie E, et al. The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2003;124:303–317.
83. De Ponti F, Tonini M. Irritable bowel syndrome: new agents targeting serotonin receptor subtypes. *Drugs.* 2001;61:317–332.
84. Houghton LA, Fell C, Whorwell PJ, et al. Effect of a second-generation alpha2delta ligand (pregabalin) on visceral sensation in hypersensitive patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2007;56:1218–1225.
85. El-Salhy M, Gundersen D. Diet in irritable bowel syndrome. *Nutr. J.* 2015;14:36.
86. Melchior C, Maccarone M, Lemaitre C, et al. Que reste-t-il en 2015 des régimes en hépatogastroentérologie ? *Nutr. Clin. Métabolisme.* 2015;29:101–108.
87. Boclé J-C, Champ M, Berta J-L. Les fibres alimentaires : déterminants physico-chimiques, définition, aspects analytiques et physiologiques. *Cah. Nutr. Diététique.* 2005;40:15–21.
88. Chevallier L. 28 - Troubles fonctionnels intestinaux. In: *Nutrition : principes et conseils (3e édition)*. Paris: Elsevier Masson; 2009:223–235. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978229470817600028X> [Accessed September 12, 2016].
89. Bijkerk CJ, Muris JWM, Knottnerus JA, et al. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004;19:245–251.
90. Heizer WD, Southern S, McGovern S. The Role of Diet in Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in Adults: A Narrative Review. *J. Am. Diet. Assoc.* 2009;109:1204–1214.
91. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010;25:252–258.
92. Ducrotté. Conseil de pratique : régime pauvre en sucres fermentescibles, les “FODMAPs.” 2016.
93. Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Nutr.* 2016;55:897–906.
94. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014;146:67–75.e5.
95. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2015;149:1399–1407.e2.
96. Coëffier M, Déchelotte P, Ducrotté P. Intestinal Permeability in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: Is There a Place for Glutamine Supplementation? *Gastroenterology.* 2015;148:1079–1080.
97. Zhou Q, Souba WW, Croce CM, et al. MicroRNA-29a regulates intestinal membrane permeability in patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2010;59:775–784.
98. Zhou Q, Costinean S, Croce CM, et al. MicroRNA 29 targets nuclear factor- $\kappa$ B-repressing factor and Claudin 1 to increase intestinal permeability. *Gastroenterology.* 2015;148:158–169.e8.
99. Bertrand J, Ghouzali I, Guérin C, et al. Glutamine Restores Tight Junction Protein Claudin-1 Expression in Colonic Mucosa of Patients With Diarrhea-Predominant Irritable

- Bowel Syndrome. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2016;40:1170–1176.
100. Martínez C, Vicario M, Ramos L, et al. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations. *Am. J. Gastroenterol.* 2012;107:736–746.
  101. Rapin JR, Wiernsperger N. Possible links between intestinal permeability and food processing: A potential therapeutic niche for glutamine. *Clin. Sao Paulo Braz.* 2010;65:635–643.
  102. Spanier JA, Howden CW, Jones MP. A systematic review of alternative therapies in the irritable bowel syndrome. *Arch. Intern. Med.* 2003;163:265–274.
  103. Lackner JM, Mesmer C, Morley S, et al. Psychological treatments for irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2004;72:1100–1113.
  104. Gonsalkorale WM, Miller V, Afzal A, et al. Long term benefits of hypnotherapy for irritable bowel syndrome. *Gut.* 2003;52:1623–1629.
  105. Roberts L, Wilson S, Singh S, et al. Gut-directed hypnotherapy for irritable bowel syndrome: piloting a primary care-based randomised controlled trial. *Br. J. Gen. Pract. J. R. Coll. Gen. Pract.* 2006;56:115–121.
  106. Hagege H. Les traitements alternatifs dans le syndrome de l'intestin irritable. *Gastroentérologie Clin. Biol.* 2009;33:S79–S83.
  107. Schumann D, Anheyer D, Lauche R, et al. Effect of Yoga in the Therapy of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 2016;14:1720–1731.
  108. Müller A, Franke H, Resch K-L, et al. Effectiveness of Osteopathic Manipulative Therapy for Managing Symptoms of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2014;114:470–479.
  109. Bruneton Jean. *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales.* Lavoisier; 2009.
  110. HMPC, EMA. *Community herbal monograph on Cassia senna L, fructus and Cassia angustifolia Vahl, fructus.* 2006. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2009/12/WC500018202.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018202.pdf).
  111. HMPC, EMA. *Community herbal monograph on Rhamnus purshianus D.C., cortex.* 2007. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2009/12/WC500018424.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018424.pdf).
  112. HMPC, EMA. *Community herbal monograph on Rhamnus frangula L., cortex.* 2006. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2009/12/WC500018614.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018614.pdf).
  113. Amjad H, Jafary HA. Foeniculum vulgare therapy in irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 2000;95:2491.
  114. Langhorst J, Lauche R, Janzen A, et al. Efficacy of Caraway Oil Poultices in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome -A Randomized Controlled Cross-Over Trial. *Gastroenterology.* 2014;146:S-192.
  115. Fani A, Malekirad A, Pooyandeh A, et al. Effect of Anisum on improvement of clinical symptoms of Irritable bowel syndrome. *Toxicol. Lett.* 2016;258, Supplement:S131–S132.
  116. Holtmann G, Talley NJ. Herbal Medicines for the Treatment of Functional and Inflammatory Bowel Disorders. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;13:422–432.
  117. Johri RK. Cuminum cyminum and Carum carvi: An update. *Pharmacogn. Rev.* 2011;5:63–72.
  118. Keshavarz A, Minaiyan M, Ghannadi A, et al. Effects of Carum carvi L. (Caraway) extract

- and essential oil on TNBS-induced colitis in rats. *Res. Pharm. Sci.* 2013;8:1–8.
119. Nesslany F, Parent-Massin D, Marzin D. Risk assessment of consumption of methylchavicol and tarragon: The genotoxic potential in vivo and in vitro. *Mutat. Res. Toxicol. Environ. Mutagen.* 2010;696:1–9.
  120. HMPC, EMA. *Community herbal monograph on Mentha x piperita L., aetheroleum.* 2007. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2010/01/WC500059313.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059313.pdf).
  121. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BMR, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008;337:a2313.
  122. Al-Yasiry ARM, Kiczorowska B. Frankincense--therapeutic properties. *Postepy Hig. Med. Doswiadczalnej Online.* 2016;70:380–391.
  123. Lauche R, Kumar S, Hallmann J, et al. Efficacy and safety of Ayurvedic herbs in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: A randomised controlled crossover trial. *Complement. Ther. Med.* 2016;26:171–177.
  124. Brinkhaus B, Hentschel C, Schindler G, et al. Is herbal medicine effective in irritable bowel syndrome? Results of a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Eur. J. Integr. Med.* 2008;1, Supplement 1:26.
  125. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. *Probiotiques et Prébiotiques.* 2011. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-french-2011.pdf>.
  126. Tailliez P. Les lactobacilles : propriétés, habitats, rôle physiologique et intérêt en santé humaine. *Antibiotiques.* 2004;6:35–41.
  127. AFSSA. *Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte.* 2005. Available at: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Preprobiotiq.pdf>.
  128. Sébastien FAURE, Claire PUBERT, Johanna RABILLER, et al. Que savons-nous des probiotiques ? *Actual. Pharm.* 2013:18–21.
  129. FAO/OMS. *Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food.* 2002. Available at: [http://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf).
  130. Xiao S-D, Zhang DZ, Lu H, et al. Multicenter, randomized, controlled trial of heat-killed Lactobacillus acidophilus LB in patients with chronic diarrhea. *Adv. Ther.* 2003;20:253–260.
  131. Tarrerias AL, Costil V, Vicari F, et al. The effect of inactivated Lactobacillus LB fermented culture medium on symptom severity: observational investigation in 297 patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Dig. Dis. Basel Switz.* 2011;29:588–591.
  132. OMS/FAO. *Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes.* 2001. Available at: <http://www.fao.org/3/a-y6398f.pdf>.
  133. Marteau P, Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2003;17:725–740.
  134. Martini MC, Smith DE, Savaiano DA. Lactose digestion from flavored and frozen yogurts, ice milk, and ice cream by lactase-deficient persons. *Am. J. Clin. Nutr.* 1987;46:636–640.
  135. Syndifrais. Site internet Syndifrais : Syndicat National des Fabricants de Produits Laitiers Frais. Available at: <http://www.syndifrais.com/> [Accessed April 13, 2017].
  136. Schneider SM. Probiotiques. */data/revues/19572557/00020004/363/.* 2008. Available

at: <http://www.em-consulte.com/en/article/184303> [Accessed April 13, 2017].

137. Flourié B, Nancey S. Propriétés fonctionnelles des probiotiques. *Cah. Nutr. Diététique*. 2007;42:38–44.
138. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2010;59:325–332.
139. Aragon G, Graham DB, Borum M, et al. Probiotic Therapy for Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol. Hepatol*. 2010;6:39–44.
140. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol*. 2014;109:1547-1561, 1562.
141. Yoon JS, Sohn W, Lee OY, et al. Effect of multispecies probiotics on irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2014;29:52–59.
142. Cayzele-Decherf A, Pélerin F, Leuillet S, et al. *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 in irritable bowel syndrome: An individual subject meta-analysis. *World J. Gastroenterol*. 2017;23:336–344.
143. Pedersen N, Andersen NN, Végh Z, et al. Ehealth: Low FODMAP diet vs *Lactobacillus rhamnosus* GG in irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol. WJG*. 2014;20:16215–16226.
144. Spiller R, Pélerin F, Cayzele Decherf A, et al. Randomized double blind placebo-controlled trial of *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 in irritable bowel syndrome: improvement in abdominal pain and bloating in those with predominant constipation. *United Eur. Gastroenterol. J*. 2016;4:353–362.
145. Drouault-Holowacz S, Bieuvelet S, Burckel A, et al. A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroentérologie Clin. Biol*. 2008;32:147–152.
146. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol*. 2012;18:4012–4018.
147. O’Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005;128:541–551.
148. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2009;29:104–114.
149. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol*. 2006;101:1581–1590.
150. Guglielmetti S, Mora D, Gschwender M, et al. Randomised clinical trial: *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life--a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2011;33:1123–1132.
151. Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, et al. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2003;17:895–904.
152. Katan MB. Why the European Food Safety Authority was right to reject health claims for probiotics. *Benef. Microbes*. 2012;3:85–89.
153. Fumery M, Corcos O, Kapel N, et al. Intérêt et technique de la transplantation fécale. *J*.

*Anti-Infect.* 2013;15:187–192.

154. Barbut F, Collignon A, Butel M-J, et al. Le transfert de flore digestive : une revue de la littérature. *Ann. Pharm. Fr.* 2015;73:13–21.

155. Peyrin-Biroulet L, Bigard M-A. Gaz digestifs. *EMC - Hépatogastroenterol.* 2005;2:370–387.

156. Ducrotté P. Options thérapeutiques médicamenteuses et diététiques actuelles. *Gastroentérologie Clin. Biol.* 2009;33:S68–S78.

157. ANSM. *Analyse des ventes de médicaments en France en 2013.* 2014. Available at: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf).

## **SERMENT DE GALIEN**

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

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

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

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.

## **TITRE**

Le Syndrome de l'intestin irritable : intérêt du microbiote intestinal et place du pharmacien d'officine dans le parcours de soin du patient

## **RESUME**

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est un des premiers motifs de consultation en gastroentérologie. Le SII se définit par la coexistence de douleurs abdominales chroniques et de troubles du transit (constipation, diarrhée, alternance des deux) fluctuants. A l'heure actuelle, différentes thérapeutiques existent afin de contrôler les symptômes de cette maladie, mais aucun traitement curatif n'existe. Le microbiote intestinal a un rôle prépondérant à la fois dans la physiopathologie de la maladie mais aussi dans sa prise en charge. L'objectif de cette thèse est d'établir un état des lieux de cette maladie et de ses traitements, et notamment l'utilisation des probiotiques, mais aussi de montrer l'intérêt du pharmacien d'officine dans le parcours de soin du patient.

## **DISCIPLINE**

Pharmacie

## **MOTS CLES**

Syndrome de l'intestin irritable ; Gastroentérologie ; Microbiote intestinal ; Probiotiques ; Pharmacie d'officine

## **INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R.**

UFR des Sciences Pharmaceutiques  
Université de Bordeaux – Collège Sciences de la Santé  
146 Rue Léo Saignat  
33076 BORDEAUX