HAL
open science

Implication du microbiote intestinal dans la physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable et perspectives thérapeutiques

Paul Blondel

To cite this version:

Paul Blondel. Implication du microbiote intestinal dans la physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable et perspectives thérapeutiques. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-03209260

HAL Id: dumas-03209260

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03209260v1

Submitted on 21 Jun 2021

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.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE

UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2019 N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 20 décembre 2019

par

BLONDEL Paul

Né(e) le 26 novembre 1992 à LISIEUX (14)

Implication du microbiote intestinal dans la physiopathologie du Syndrome de l'Intestin Irritable et perspectives thérapeutiques

Président du jury :	*GARGALA Gilles*	*Docteur en Médecine*
Membres du jury :	*DECHELOTTE Pierre*	*Professeur*
	ZIEGLER Frédéric	*Docteur en Pharmacie*
	VANBERGUE Laurent	*Docteur en Pharmacie*

Remerciements

Aux membres du Jury,

Mr DECHELOTTE Pierre,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de co-diriger cette thèse, malgré que je sois un étudiant d'un autre département de l'université venant une fois de plus vous solliciter.

Mr GARGALA Gilles,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de co-diriger cette thèse, et pour votre correction assidue et passionnée.

Mr ZIEGLER Frédéric,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury.

Mr VANBERGUE Laurent,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury. En plus d'un excellent maitre de stage, tu restes pour moi un véritable mentor. Merci pour votre soutien et votre gentillesse durant toutes ces années et encore aujourd'hui.

A vous quatre, que vous trouviez dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle **APTER**	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc **BASTE**	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mme Sophie **CANDON**	HCN	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CHB	Cancérologie

Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CHB	Radiothérapie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER** *(surnombre)*	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude **HOUDAYER**	HCN	Génétique
Mr Fabrice **JARDIN**	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HCN	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET** *(détachement)*	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN** *(disponibilité)*	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian **SCHWARZ**	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Hervé **TILLY** *(surnombre)*	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure **WELTER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate **ACHAMRAH**	HCN	Nutrition
Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel **BESNIER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent **MARGUET**	HCN	Histologie
Mme Chloé **MELCHIOR**	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas **MOUREZ** *(détachement)*	HCN	Virologie
Mr Gaël **NICOLAS**	UFR	Génétique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie
Mr Julien **WILS**	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy **BELLIEN** (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Thomas **CASTANHEIRO-MATIAS**	Chimie Organique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique

Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mme Caroline **BERTOUX**	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice **MOISAN**	Virologie
M. Henri **GONDÉ**	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel **MOUHAJIR**	Parasitologie
M. Maxime **GRAND**	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI**	Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mme Laëtitia **BOURDON**	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var **TAN**	Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle	*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*
CB - Centre Henri Becquerel	*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation	*SJ – Saint Julien Rouen*

Implication du microbiote intestinal dans la physiopathologie du Syndrome de l'Intestin Irritable et perspectives thérapeutiques

1. LE MICROBIOTE INTESTINAL ET SON IMPLICATION DANS LA SANTE DE SON HOTE _____ 8

1.1. LE MICROBIOTE INTESTINAL : GENERALITES SUR LES MICROBIOTES _____ 8

1.1.1. Une bactérie _____ 8

1.1.2. Les classifications bactériennes _____ 9

1.1.3. Repères taxonomiques de Linné _____ 9

1.1.4. Un microbiote _____ 10

1.1.5. Eubiose et dysbiose _____ 10

1.1.6. Le microbiote intestinal _____ 11

1.2. GENERALITES PHYSIOLOGIQUES CHEZ L'HOTE _____ 12

1.2.1. Physiologie du système digestif _____ 12

1.2.2. Physiologie du système immunitaire _____ 16

1.3. COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINAL _____ 20

1.3.1. Méthodes d'analyse du microbiote intestinal _____ 20

1.3.2. Composition du microbiote intestinal sain _____ 21

1.4. ORIGINE ET DEVELOPPEMENT DU MICROBIOTE INTESTINAL _____ 23

1.4.1. Influence des microbiotes maternels sur la grossesse et sur la santé de l'enfant _____ 23

1.4.2. Genèse du microbiote intestinal de l'enfant _____ 23

1.4.3. Facteurs influençant la mise en place du microbiote _____ 24

1.5. IMPLICATION DU MICROBIOTE INTESTINAL SUR LA SANTE DE L'HOTE _____ 29

1.5.1. Influence du microbiote sur le système digestif et sur le métabolisme _____ 29

1.5.2. Influence du microbiote sur les fonctions immunitaires intestinales et systémiques _____ 33

1.5.3. Influence du microbiote sur les fonctions cérébrales _____ 35

1.6. PRINCIPALES CAUSES DE DYSBIOSES _____ 39

1.6.1. Antibiothérapie et conséquences sur le microbiote et la santé _____ 39

1.6.2. Diarrhées infectieuses aiguës, microbiote et probiotiques _____ 41

2. PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE (SII) ET IMPLICATION DU MICROBIOTE INTESTINAL 42

2.1. LE SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE 42

2.2. DIAGNOSTIC 42

2.3. HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU SII 43

2.4. PERTURBATION DU MICROBIOTE INTESTINAL AU COURS DU SII 43

3. LES MODULATEURS DU MICROBIOTE ET DE LA PERMEABILITE INTESTINALE 47

3.1. LES MODULATEURS DU MICROBIOTE A ACTION DIRECTE 47

3.1.1. Les probiotiques 47

3.1.2. Le Transfert de Microbiote Fécal 51

3.1.3. Les antibiotiques 53

3.2. LES MODULATEURS DU MICROBIOTE A ACTION INDIRECTE 54

3.2.1. Fibres alimentaires 54

3.2.2. Fibres prébiotiques 54

3.3. UN MODULATEUR NUTRITIONNEL DE LA PERMEABILITE INTESTINALE 55

3.3.1. La glutamine 55

4. PERSPECTIVES ET INTERETS THERAPEUTIQUES DES MODULATEURS DU MICROBIOTE ET DES INTERVENTIONS NUTRITIONNELLES DANS LE SII 56

4.1. PROBIOTIQUES DANS LE SII 56

4.2. TRANSPLANTATION FECALE DANS LE SII 59

4.3. INTERET DE LA GLUTAMINE DANS LE SII 60

4.3.1. Effet d'une supplémentation en glutamine. 60

4.3.2. Glutamine et hyperperméabilité intestinale dans le SII 61

4.4. TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE DANS LE SII 62

4.4.1. La néomycine 62

4.4.2. La rifaximine 62

4.5. REGIME ALIMENTAIRE PARTICULIER DANS LE SII 63

4.5.1. Régime pauvre en FODMAPs 64

5. DISCUSSION ET CONCLUSION 66

REFERENCES 77

Liste des figures

Figure 1:Diférences morphologiques et organisationnelles de bactéries 8
Figure 2 : Classification de Methanobrevibacter smithii selon Linné 10
Figure 3 : Structure de la muqueuse intestinale selon (Wong, Vanhove, & Watnick, 2016) 12
Figure 4 : Rappels physiologiques des fonctions des entérocytes 14
Figure 5 : Le système immunitaire intestinal (Brucklacher-Waldert, Carr, Linterman, & Veldhoen1, 2014) 16
Figure 6 : Variation de la composition du microbiote selon l'organe du tube digestif 21
Figure 7 : Représentation schématique de l'arbre phylogénétique, montrant l'abondance relative des phyla majoritaire du microbiote intestinal humain 22
Figure 8 : L'abondance de 3 grandes familles dans 3 entérotypes caractérisés 26
Figure 9 :Effets physiologiques de l'augmentation de la concentration des AGCC ou des LPS dans la veine porte 31
Figure 10 : Métabolisme glucidique et fermentaire (Marteau, 2013) 32
Figure 11 : Schéma des différents mécanismes d'interaction entre le microbiote et la prolifération de probable pathogènes : 34
Figure 12 : Interactions microbiennes intestinales cérébrales bidirectionnelles (Mayer, Savidge, & Shulman, 2014) 36
Figure 13 : Evolution du microbiote dominant pendant et après un traitement antibiotique fréquent chez des volontaires sains 39
Figure 14 : Effets indésirables des traitements antibiotiques : mécanismes et fréquences (Beaugerie L. , 2014) 40
Figure 15 : Physiopathologie du SII traduit selon 46
Figure 16 : Cibles thérapeutiques supposées des probiotiques 57
Figure 17 : Résumé des options de traitement disponibles pour atténuer la gravité des symptômes du SII (Pei Pei, et al., 2019) 72

Liste des tableaux

Tableau 1: Influence du modèle alimentaire sur 2 continents différents sur la composition et la diversification du microbiote _____ 25

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des différentes solutions abordées, de leurs intérêts ou non et de leurs disponibilités _____ 73

Listes des abréviations

Acide désoxyribonucléique = ADN

Acide gras à chaine courte = ACGG

Cellules présentatrices d'antigènes = CPA

Essai contrôlé randomisé = ECR

FODMAP = Fructo-Oligo-Di-Mono-saccharides And Polyols

Gut-Associated Lymphoid Tissue = GALT

Syndrome de l'intestin irritable = SII

Introduction

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est une pathologie chronique qui associe douleurs abdominales, inconfort, ballonnements et troubles du transit. Il touche plus de 5% de la population française (APSSI, s.d.). Les patients ressentent souvent un isolement et des difficultés à parler de leur maladie qui altère souvent leur qualité de vie de manière importante.

Les patients atteints du SII entendent fréquemment dire que cette maladie est d'origine psychologique. On sait maintenant que ce syndrome est beaucoup plus complexe qu'on ne le pensait et de nombreuses recherches sont en cours sur les facteurs et les mécanismes physiopathologiques.

Les traitements ne permettent pas de guérir la maladie mais ont seulement pour but de diminuer l'intensité des symptômes et de mieux « vivre avec ». En effet, le SII entraîne un coût pour la société lié aux dépenses de santé et aux arrêts de travail (les patients SII s'absentent du travail 2 jours par mois en moyenne, avec une productivité réduite de 9 jours par mois (Buono, Carson, & Flores, 2017).Devant le manque de solutions classiques efficaces, le recours à des solutions non conventionnelles est régulièrement observé. Le souhait des patients est d'améliorer leur qualité de vie générale en utilisant des médecines complémentaires (hypnose, ostéopathie, régimes alimentaires particuliers, compléments alimentaires…).

Le pharmacien d'officine peut aujourd'hui être un acteur dans l'accompagnement des patients atteints de pathologies chroniques tel que le SII. Il assiste déjà à un changement dans les attentes de sa patientèle : elle est à la fois plus impliquée dans la prise en charge de sa maladie, plus sceptique envers les thérapeutiques classiques et, à la recherche de soins « naturels ».

Dans le même temps, on assiste à une exposition médiatique (journaux, livres, télévision) du microbiote et de son implication probable dans de multiples pathologies, comme les MICI et le SII. Les modulateurs du microbiote prospèrent en officine, notamment des probiotiques et des prébiotiques qui multiplient les allégations santé pour ces pathologies chroniques. De plus en plus de patients mettent en pratique des régimes particuliers parfois très strictes afin d'améliorer leur qualité de vie. D'autres solutions, méconnues du grand public car moins exposées, sont développées.

Le chiffre d'affaires du secteur des compléments alimentaires est toujours en hausse en 2019, sur le podium, le segment « Digestion, transit » qui était en forte augmentation (15,1%) en 2017, porté par les probiotiques (Collin, 2017), ce qui confirme l'attrait des Français pour ces solutions de santé.

Cependant, il n'existe pas aujourd'hui de référentiel clair, précis et documenté pour la prise en charge du SII quant à l'efficacité et les risques de ces différentes solutions.

Cette thèse bibliographique a pour objectif de faire le point sur les connaissances actuelles de l'implication du microbiote intestinal dans la physiopathologie du SII et les perspectives thérapeutiques.

Dans un premier temps, nous reviendrons sur le développement du microbiote intestinal et sa relation symbiotique avec l'hôte. Ils forment une association biologique, durable et réciproquement profitable dans certaines conditions, mais qui peut parfois devenir délétère.

Dans un second temps, nous nous intéresserons à la physiopathologie du SII qui se révèle complexe et multifactorielle.

Enfin, nous aborderons les différentes solutions en terme de santé mises en avant pour prendre en charge ce syndrome : nous discuterons de l'intérêt et essayerons d'apporter des éléments de réponse aux questions des professionnels de santé concernant leurs prescriptions, de conseiller ou de référencer certaines de ces solutions.

1. Le microbiote intestinal et son implication dans la santé de son hôte

1.1. Le microbiote intestinal : généralités sur les microbiotes

1.1.1. Une bactérie

La bactérie est le micro-organisme vivant le plus étudié dans le microbiote intestinal. Les bactéries sont des organismes procaryotes qui ne possèdent pas de noyau, mais un ADN chromosomique circulaire situé dans le cytoplasme. De nombreuses bactéries contiennent une autre structure d'ADN extra-chromosomique, appelée plasmide. Elles sont entourées d'une paroi complexe et possèdent souvent des flagelles.

Chaque espèce se distingue par des caractéristiques métaboliques et morphologiques (Fig. 1) : les cocci seront plutôt courts et sphériques, les bacilles en forme de bâtonnet, d'autres peuvent être incurvés ou spiralés.

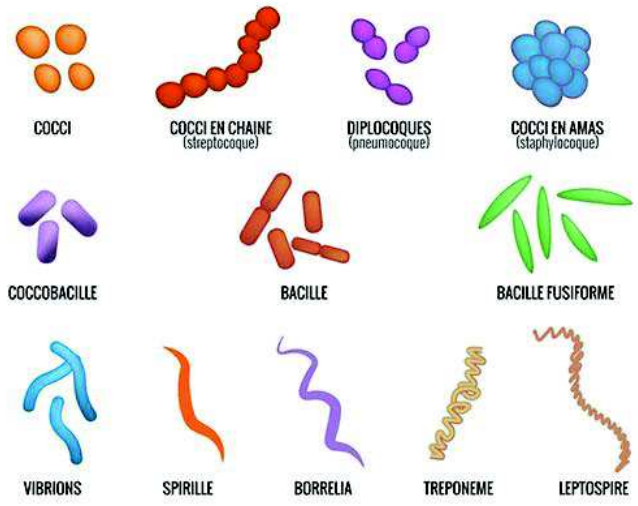

Figure 1:Diférences morphologiques et organisationnelles de bactéries

1.1.2. Les classifications bactériennes

Il existe différents types de classifications des bactéries.

Une classification fréquemment utilisée correspond à la réaction de la bactérie au contact de la coloration de Gram. Il s'agit d'une méthode permettant de différencier les bactéries en fonction de leur capacité de coloration qui varie selon la composition de leur paroi. Ainsi, les bactéries colorées en bleu-violet seront dites Gram positif et celles en rose seront dites Gram négatif.

Elles peuvent être également classées en fonction de leur besoin d'oxygène pour survivre en bactéries aérobies ou en bactéries anaérobies, plus ou moins strictes.

Enfin, la classification de Linné permet de distinguer différents taxons : le règne, l'embranchement, la famille, le genre et l'espèce.

Annexe 1 : Classification des principales bactéries

1.1.3. Repères taxonomiques de Linné

Cette classification proposée par Carl Linneus en 1735 comporte 8 niveaux (Perlemuter, et al., 2018) :

- Le domaine : il en existe 3 : les Bactéries, les Archées et les Eucaryotes
- Le règne : il en existe de 2 à 6 selon les sources et donc peu utilité
- Le phylum : il désigne une lignée évolutive. Les espèces qui le composent sont toutes issues du même ancêtre.
- La classe
- L'ordre que l'on repère avec le suffixe –ales
- La famille : elle regroupe les genres qui ont le plus de similitudes entre eux. Le nom de famille se termine par le suffixe –aceae. Il est toujours en italique.
- Le genre regroupe un ensemble d'espèces ayant en commun plusieurs caractères phéno- et génotypiques.
- L'espèce est le taxon de base de la systématique. Les individus au sein d'une même espèce sont interféconds et pour les eucaryotes, leur multiplication peut être sexuée.

Il est possible de distinguer à l'intérieur d'une même espèce, différentes souches aux caractéristiques structurelles et/ou fonctionnelles spécifiques.

Figure 2 : Classification de Methanobrevibacter smithii selon Linné

(Perlemuter, et al., 2018)

Classiquement, on abrège le genre bactérien par sa première lettre en majuscule.

Ex : *Lactobacillus acidophillus* ou *L. acidophillus*

1.1.4. Un microbiote

Par définition, un microbiote est un ensemble de micro-organismes, des bactéries, des parasites, des champignons, des eucaryotes, vivant dans un environnement spécifique, le microbiome.

Chez l'homme, on retrouve des microbiotes au niveau de différents organes, principalement sur les surfaces et dans les cavités. Les principaux sont les microbiotes intestinal, cutané, buccal, pulmonaire et vaginal.

1.1.5. Eubiose et dysbiose

L'eubiose correspond à l'état d'équilibre de l'écosystème homéostatique normal du microbiote chez un sujet sain. L'homéostasie est le phénomène par lequel un facteur, ici le microbiote, est maintenu autour d'une valeur bénéfique pour le système, ici le duo hôte-microbiote.

Au contraire, la dysbiose qualifie le déséquilibre de cette homéostasie microbienne dans sa composition et dans ses propriétés. Une dysbiose intestinale est aujourd'hui évoquée dans de nombreuses pathologies avec une composante immune, métabolique ou neuropsychiatrique.

1.1.6. Le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est l'ensemble des micro-organismes présents dans notre appareil digestif bas. Il est composé essentiellement de bactéries. On retrouve également des virus, surtout des phages, c'est-à-dire des virus infectant les bactéries. Pour compléter, on retrouve des levures et des parasites. Le rôle physiologique de ces derniers est moins étudié et donc moins bien connu.

Ce microbiote pèse presque 2 kg (pour un poids de 70 kg) avec au total environ $10^{12\text{-}14}$ bactéries, soit autant que le nombre de cellules de notre organisme. Il y a autant de cellules dans notre cerveau que de bactéries dans un gramme de selles.

Au niveau génomique, cet ensemble de micro-organisme contient environ 5 millions de gènes bactériens, la comparaison aux 24 000 gènes du génome humain permet d'appréhender sa complexité.

Comme un organe à part entière, cet écosystème a des fonctions physiologiques. Elles sont étonnamment proches d'un individu à un autre malgré une grande variabilité individuelle du microbiote. Il se révèle indispensable pour la digestion d'aliments non assimilés et par l'effet barrière qu'il exerce.

1.2. Généralités physiologiques chez l'hôte

1.2.1. Physiologie du système digestif

1.2.1.1. Physiologie de l'intestin grêle

La muqueuse de l'intestin est composée d'une monocouche de cellules épithéliales appelées entérocytes. Cette muqueuse forme des replis, des villosités, et des creux, appelés cryptes (Figure 3). A côté des entérocytes, on trouve d'autres types cellulaires : des cellules entéro-endocrines, des cellules à mucus (en gobelet) et des cellules de Paneth (Figure 3).

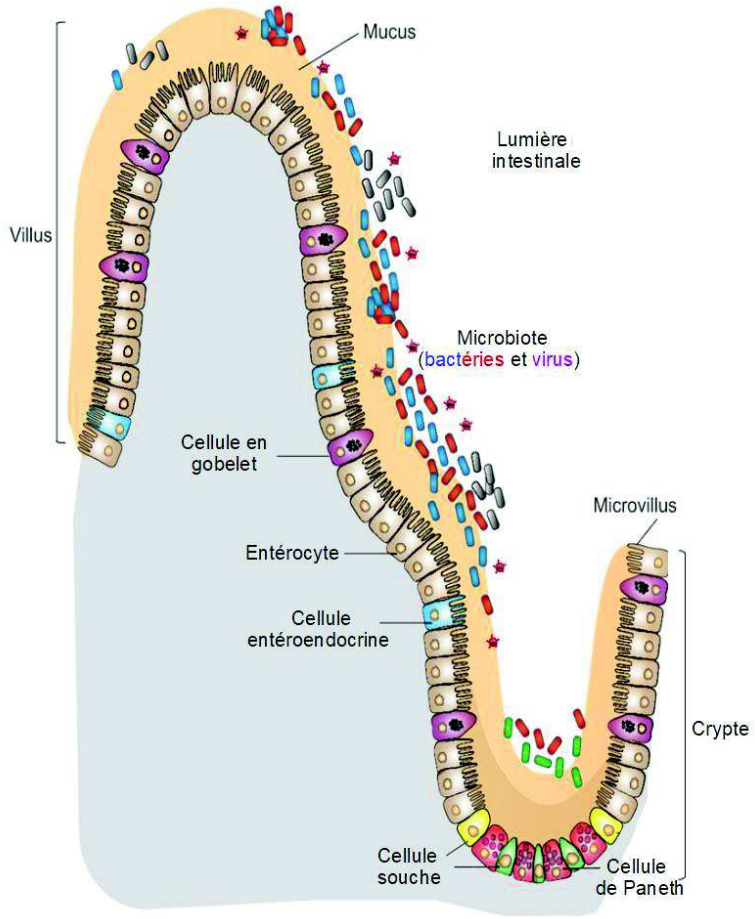

Figure 3 : Structure de la muqueuse intestinale selon (Wong, Vanhove, & Watnick, 2016)

D'autre part, situés dans le tissu conjonctif, sous la muqueuse, on trouvera des cellules M et des ganglions lymphatiques mésentériques. Ces ganglions lymphatiques appartiennent au tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT = Gut-Associated Lymphoid Tissue)(Figure 5). Ils assurent une partie de la défense antimicrobienne et participent à la régulation de certaines des réponses immunitaires vis-à-vis des antigènes alimentaires ou bactériens.

Les entérocytes se distinguent par leur forme cylindrique typique et leur structure polarisée. A leur pôle apical (en contact avec la lumière intestinale), leur membrane cellulaire possède des microvillosités, formant la bordure en brosse, qui permettent d'accroitre leurs fonctions de digestion et d'absorption. Cette bordure en brosse comporte de nombreuses enzymes hydrolytiques et protéines nécessaires à la digestion puis à l'absorption des nutriments (Figure 4). Au pôle basal de l'entérocyte, on trouve un système d'échange avec les capillaires sanguins.

L'adhésion des cellules entre elles, est assurée par des jonctions serrées qui, normalement, assurent un système imperméable hormis quelques exceptions (petites molécules, gaz, ions…)(Figure 4). Les jonctions serrées forment un complexe macromoléculaire composé de protéines membranaires et cytoplasmiques (claudine, occludine, JAM), essentielles au maintien de l'adhésion intercellulaire, au contrôle de la prolifération, de la différenciation et de la polarité des cellules.

On décrit 2 voies d'absorption :

- La voie paracellulaire (entre les cellules) concerne les molécules inférieures à 600 Daltons et fait intervenir les jonctions serrées avec des pores de diamètres 8 à 10 Å excluant le passage des bactéries (10 000 Å).
- La voie transcellulaire qui permet le transfert des électrolytes, des acides aminés, des sucres, des acides gras à chaîne courte et d'autres molécules spécifiques.

On observe également un mécanisme de transcytose d'antigènes luminaux à travers les cellules M (des plaques de Peyer bactéries, virus) mais aussi à travers les entérocytes absorptifs (antigènes alimentaires).

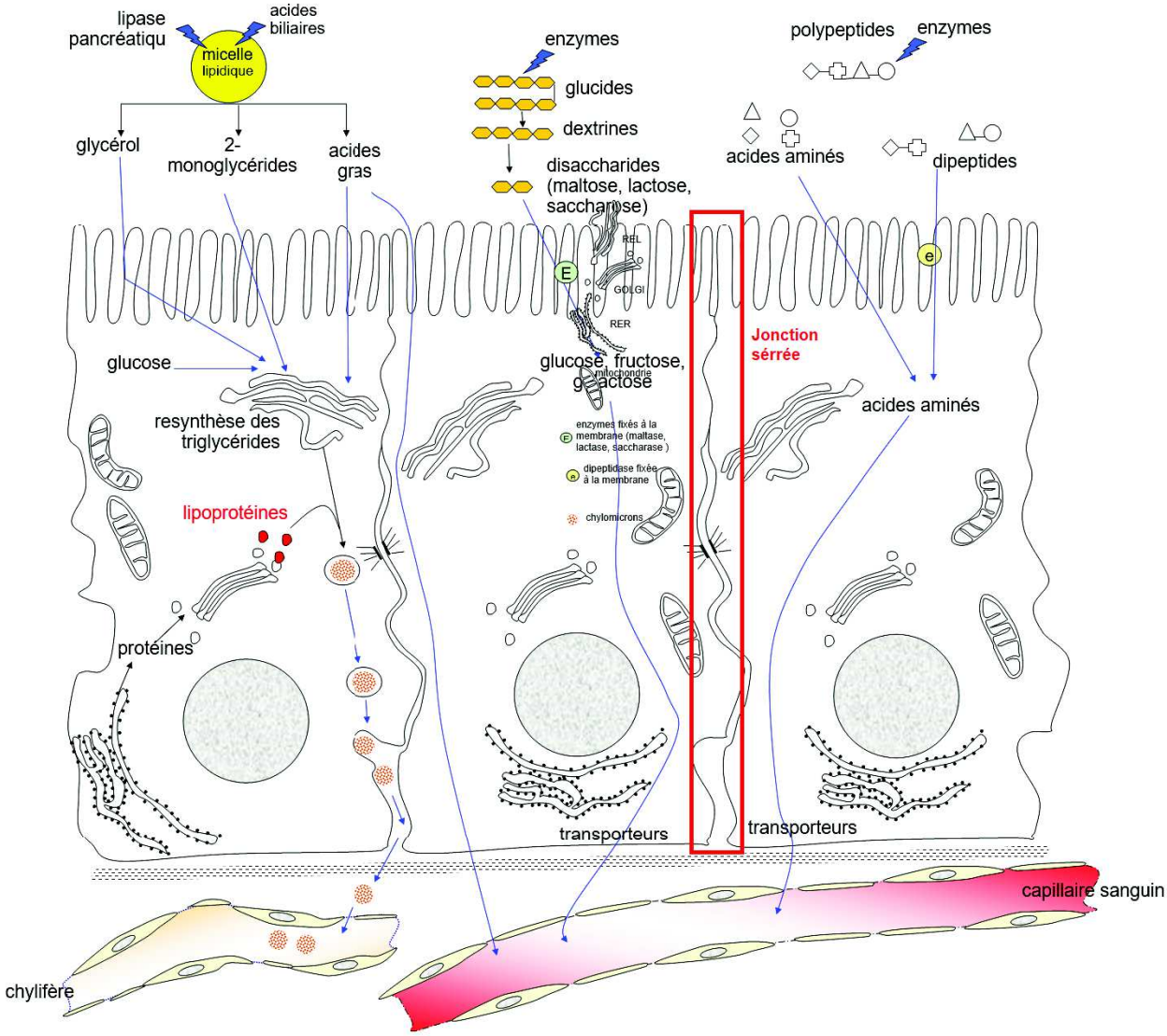

Figure 4 : Rappels physiologiques des fonctions des entérocytes

(http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/spip.php?article2095)

1.2.1.2. Protection physiologique de la muqueuse intestinale

Les mucines

Les cellules épithéliales et les mucines produites par les cellules caliciformes forment une barrière physique.

Les mucines sont des glycoprotéines de haut poids moléculaire qui forment le mucus, un gel épais et collant qui tapisse et lubrifie la paroi intestinale. Son maillage joue également le rôle d'un filtre en fonction de la taille des molécules et micro-organismes.

Les peptides anti-microbiens

Le système digestif se protège de la prolifération des pathogènes dans la lumière intestinale avec l'aide du microbiote. Les bactéries commensales, dont certaines pathogènes, sont en perpétuelle compétition pour l'accès aux nutriments et aux sites d'adhérences. De plus, le microbiote est capable de stimuler la production de peptides antimicrobiens et produit également ses propres peptides, des bactériocines. Ces peptides possèdent des propriétés antibiotiques, c'est-à-dire bactéricide ou bactériostatique.

Autres protections

Les variations du pH, les enzymes pancréatiques et la motilité intestinale participent à la protection de l'organisme face à la présence et au développement des pathogènes. Les affections qui entraînent une diminution de la mobilité intestinale sont associées à une pullulation bactérienne.

1.2.2. *Physiologie du système immunitaire*

Lors de la reconnaissance d'un antigène par le système immunitaire, la réponse immunitaire peut être innée, immédiate mais non spécifique et/ou adaptative, très spécifique mais pouvant être retardée et effective après quelques jours.

Les plaques de Peyer et les follicules lymphoïdes isolés représentent les sites inducteurs de l'immunité adaptative tandis que les effecteurs sont cellulaires (lymphocytes T et B) et/ou moléculaires (anticorps, cytokines) au contact des antigènes/pathogènes activateurs (Figure *5*).

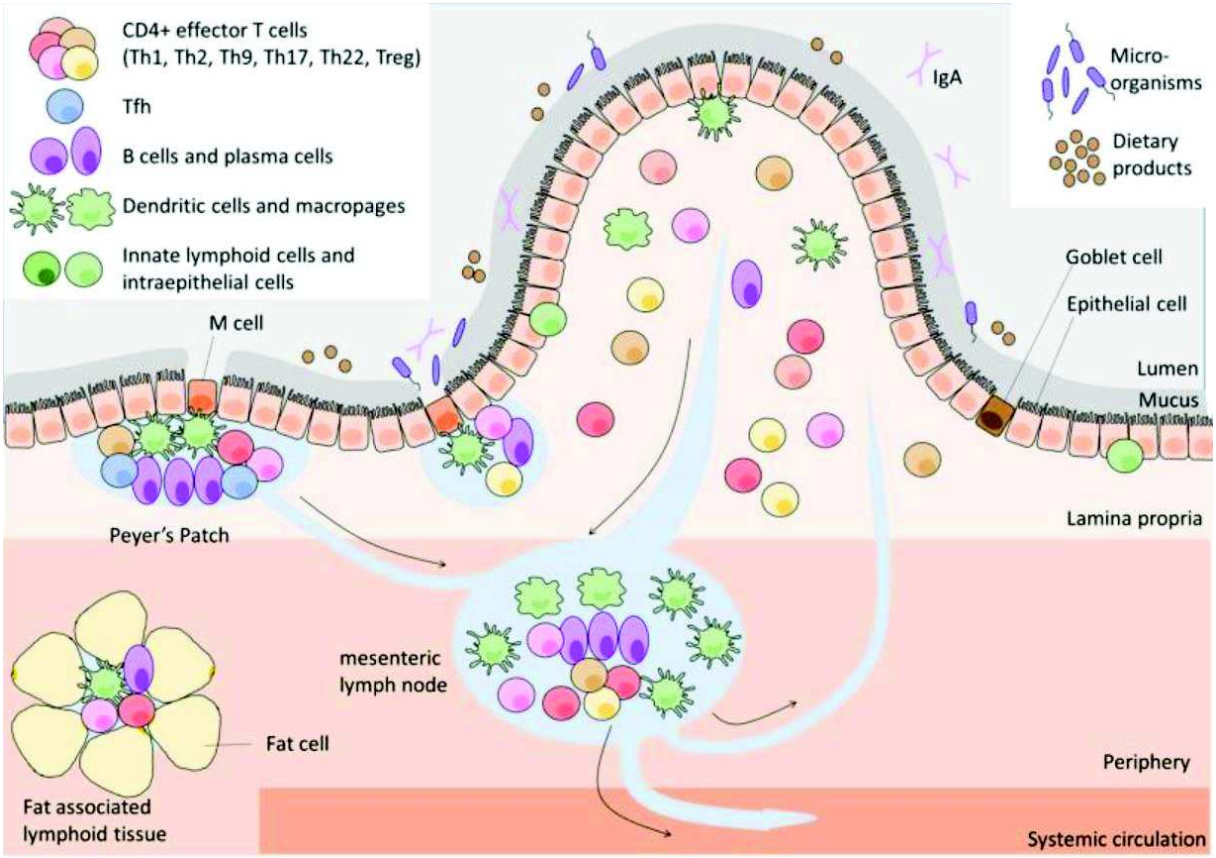

Figure 5 : Le système immunitaire intestinal *(Brucklacher-Waldert, Carr, Linterman, & Veldhoen1, 2014)*

1.2.2.1. L'Immunité innée

L'immunité innée permet l'élimination du pathogène et l'activation du système adaptatif. Elle implique la mise en jeu de polynucléaires neutrophiles, l'activation de macrophages, de cellules dendritiques, de cellules Natural Killer ainsi que des cellules épithéliales intestinales. Ce système est capable de différencier rapidement les antigènes du « soi » des antigènes du « non-soi », c'est-à-dire des antigènes étrangers à l'organisme.

Son activation s'effectue par la reconnaissance par les PRR (Pattern Recognition Receptors) de motifs moléculaires universels retrouvés dans la paroi des bactéries, appelés « PAMPS » (Pathogen-Associated Molecular Patterns). Il s'agit de composants de la paroi (Lipo-Poly-Sacharides, acides lipotéichoïques, peptidoglycane), des flagelles (flagelline) ou des acides nucléiques.

1.2.2.2. La phagocytose

La phagocytose dont les principaux acteurs sont les macrophages et les polynucléaires neutrophiles, est une étape essentielle au cours de l'immunité innée. Elle permet d'éliminer directement de nombreux pathogènes mais également d'éventuellement déclencher la réponse adaptative afin d'éliminer les pathogènes ayant résisté à l'immunité innée.

Les macrophages et cellules dendritiques vont pouvoir dégrader l'agent pathogène en peptides et acides aminés. Ces cellules dites présentatrices d'antigènes (CPA) vont alors présenter aux lymphocytes T les oligopeptides issus de l'apprêtement des antigènes étrangers. Seul le TCR (T Cell Receptor) ne peut se lier spécifiquement à l'antigène que de façon restreinte par les molécules du CMH et donc par l'intermédiaire d'une cellule présentatrice d'antigène. L'activation du lymphocyte T CD4+ secondaire aux interactions avec la CPA peut entraîner la production d'interféron-γ par ces lymphocytes (CD4 Th1) qui a pour conséquence l'activation de la CPA et l'activation d'autres lymphocytes (notamment des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques).

1.2.2.3. L'Immunité adaptative

La réponse immunitaire spécifique implique les lymphocytes B. Contrairement aux lymphocytes T, il n'y a pas de présentation des antigènes aux lymphocytes B. Ces derniers reconnaissent l'antigène natif directement après sa liaison avec le BCR (B cell Recptor) et produisent ensuite des anticorps (Bongrand, 2014).

Au niveau de la muqueuse intestinale, on retrouve les plaques de Peyer et les cellules M qui permettent la pénétration des antigènes au sein d'une « poche » dans laquelle ils vont être captés par les CPA. Une fois captés, les CPA, comme les cellules dendritiques vont les apprêter (via le CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) et les présenter au lymphocyte T CD4 qui va orienter la réponse immune.

Certains lymphocytes B vont se différencier en plasmocytes sécrétant des immunoglobulines de classe A. Ces Ig A sécrétoires vont protéger la muqueuse intestinale en neutralisant les antigènes bactériens ou viraux au niveau de la lumière intestinale.

1.2.2.4. Phénomène de tolérance

On peut se demander pourquoi les antigènes du microbiote n'induisent pas de réponse immunitaire pro-inflammatoire. Il existe en fait un équilibre entre les mécanismes effecteurs et les mécanismes régulateurs. Cet équilibre s'appelle l'homéostasie intestinale (Apoil, 2013). Il s'agit de l'absence d'emballement immunitaire vis-à-vis du microbiote commensal. C'est également le GALT qui exerce cette tolérance des antigènes alimentaires ou issus des germes commensaux. Les ganglions lymphatiques mésentériques sont le lieu principal d'induction de la tolérance.

Le lymphocyte T régulateur (Treg) est au cœur de ce mécanisme. Il est issu de la différenciation de lymphocytes T CD4 Th0 naïfs.

1.2.2.5. L'homéostasie intestinale

Les cellules dendritiques et les entérocytes de la muqueuse intestinale captent les antigènes, au sein du microbiote intestinal. Ils produisent ensuite des cytokines tels que le TGFβ et l'interleukine-10 (IL-10) qui agissent sur les cellules dendritiques. Ces cytokines vont réguler la réponse immunitaire et diminuer sa réactivité.

L'équilibre entre activation et régulation dirige la réponse immunitaire vers une (dominante) ou plusieurs voies de différenciation des lymphocytes CD4 :

- Soit le maintien d'une réponse de type Treg et/ou Th2
- Soit une réponse à des signaux de danger qui orientent vers une réponse Th17 et/ou Th1.

Sans cette tolérance immunitaire, des pathologies comme les maladies auto-immunes, les intolérances alimentaires, les allergies, les maladies inflammatoires, peuvent se développer. Mais à l'inverse, un excès de tolérance va engendrer le développement de processus tumoraux ou infectieux (Boschetti, et al., 2012).

1.3. Composition du microbiote intestinal

1.3.1. Méthodes d'analyse du microbiote intestinal

L'étude du microbiote digestif a été pendant très longtemps limitée. La majorité des bactéries qui le compose ne sont pas ou difficilement cultivables avec des méthodes classiques car elles sont majoritairement anaérobies, ou anaérobie facultative. Le milieu nutritif est également difficile à reproduire en substrats énergétiques ou cofacteurs vitaminiques. Ce sont les progrès de la biologie moléculaire qui ont permis son étude.

Le séquençage haut débit du matériel génétique bactérien, s'affranchissant de la mise en culture des bactéries, a révolutionné l'exploration des microbiotes. On peut maintenant analyser avec précision la composition du microbiote intestinal par l'analyse moléculaire de l'ADN et de l'ARN ribosomal 16S. On a pu déterminer les liens entre le microbiote et différentes pathologies, mais aussi déterminer son rôle chez une personne saine.

Les méthodes qualitatives utilisent la PCR (réaction en chaine par polymérase) qui permet d'amplifier le gène codant l'ARNr 16S, l'électrophorèse en champ pulsé (ECP) et le « ribotyping ».

Les méthodes quantitatives sont la PCR en temps réel et l'hybridation in situ en fluorescence (FISH).

On est capable aujourd'hui de comparer les génomes de communautés bactériennes intestinales de l'homme de sa naissance à sa mort, chez des patients sains ou atteints de pathologies comme l'obésité ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. On parle alors d'analyse méta-génomique.

1.3.2. Composition du microbiote intestinal sain

La composition globale du microbiote varie selon différents facteurs :

- La localisation et l'étage (de la lumière à la muqueuse) dans le système digestif (Figure 6)
- De l'individu et de son âge
- Des périodes de la vie de cet individu

La densité du microbiote bactérien est beaucoup plus importante dans l'intestin grêle terminal et dans le côlon (Inserm, 2016) (CDU-HGE, 2014).Dans le côlon, la concentration bactérienne reste stable entre le côlon proximal et distal. Cependant, la population des bactéries anaérobies strictes, comme les *Bacteroïdes* et *Bifidobacterium*, augmente d'un facteur 100 (Figure 6).

La composition se stabilise entre l'âge de 2 à 4 ans puis elle reste stable tout au long de la vie d'adulte, en dehors d'épisodes infectieux ou d'autres évènements interventionnels. A l'âge adulte, le microbiote intestinal est dominé principalement par les bactéries anaérobies strictes. La composition n'évolue que peu au cours du vieillissement (Cherbuy C, Thomas M, Langella P, 2013).

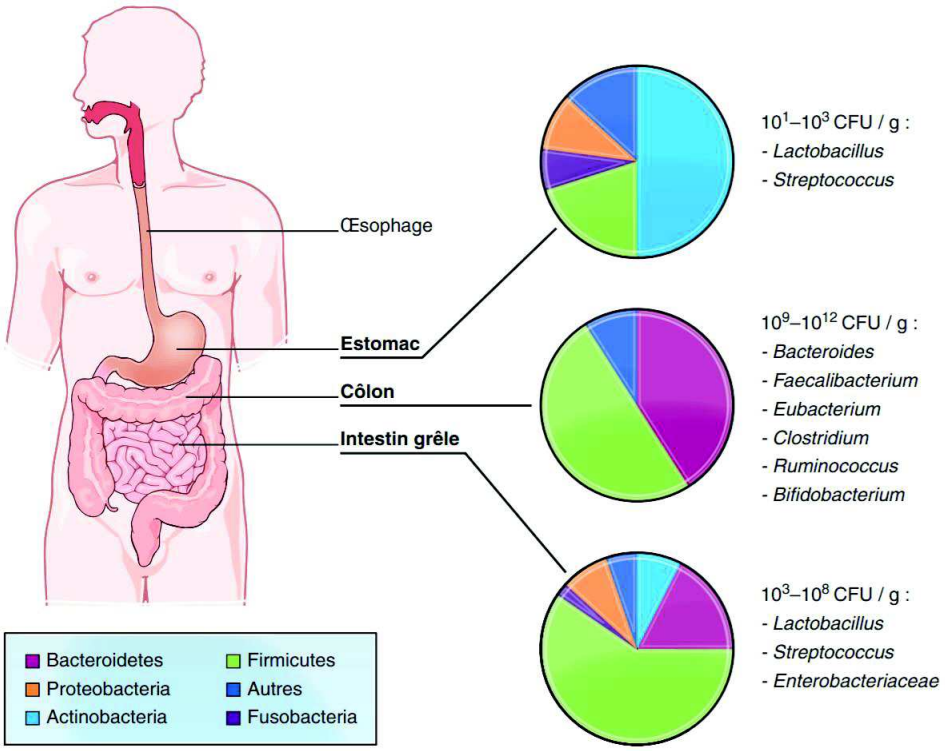

Figure 6 : Variation de la composition du microbiote selon l'organe du tube digestif (Carole FUMAT selon Dave et al. Translational Research 2012, 2014)

Un séquençage de 124 échantillons de selles a recensé 1000 espèces différentes. Chaque individu héberge environs 160 espèces. Parmi cette cohorte, 75 espèces identifiées sont commune à au moins 50% des individus et 57 espèces identifiées sont commune à au moins 90%. (Qin J, et al, 2010).

Sur un autre séquençage de 17 échantillons, 21% des espèces seraient partagés par au moins la moitié des échantillons, les espèces restantes sont particulières à chaque microbiote le rendant unique. Malgré la richesse en espèces et une grande spécificité individuelle, un nombre très limité d'espèce (2,1%) est partagé entre les individus et pourrait représenter le noyau phylogénétique du microbiote intestinal humain (Tap J, 2009). Son rôle dans la santé humaine mérite une étude plus approfondie.

Les Firmicutes et les Bacteroïdetes représentent entre 75-90% de la population bactérienne totale chez un adulte. On retrouve comme autres phyla, par ordre de présence : les Actinobacteria, les Proteobacteria, les Verrucomicrobia, les Fusobacteria, et les Spyrochaetes (Inserm, 2016) (Figure 7).

Les actinobacteria et les proteobacteria comprennent respectivement les *Bifidobacterium* et les entérobactéries.

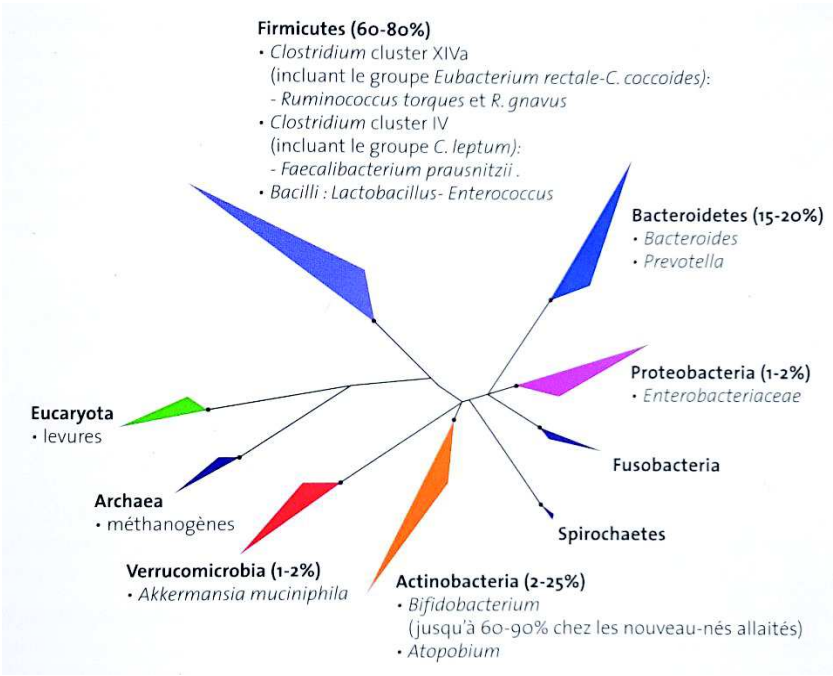

Figure 7 : Représentation schématique de l'arbre phylogénétique, montrant l'abondance relative des phyla majoritaire du microbiote intestinal humain

(adapté) (Chen, Palva, de Vos, & Satokari, 2013)

1.4. Origine et développement du microbiote intestinal

Les 1000 jours, de la conception jusqu'à l'âge de 2 ans, correspondent à une fenêtre cruciale au cours de laquelle l'environnement pourrait influencer la santé future de l'enfant. Des négligences lors de cette fenêtre correspondraient à la constitution d'un capital micro-biotique qui sera un facteur de risque au développement de maladies chroniques.

Les interactions hôte-microbiote seraient aussi responsables du bon déroulement de la grossesse ou de l'apparition de complications obstétricales.

1.4.1. Influence des microbiotes maternels sur la grossesse et sur la santé de l'enfant

On parle bien « des » microbiotes maternels. En effet, la femme enceinte pourra influencer le microbiote de l'enfant à naitre par le biais de ses différents microbiotes :

- Placentaire, oral et intestinal pendant la grossesse
- Vaginal ou cutané au moment de la naissance
- Des glandes mammaires pendant l'allaitement

L'altération des microbiotes maternels jouent un rôle dans la survenue d'accidents obstétricaux tels que les avortements spontanés, la prématurité ou encore un petit poids à la naissance. La prématurité sera elle-même responsable de complications multiples chez le nouveau-né (Lamont, et al., 2011).

Des dysbioses maternelles seraient également un facteur de risque pour d'autres conséquences chez la mère ou chez l'enfant comme par exemple, le diabète gestationnel ou le risque de l'obésité chez l'enfant (Luoto, Laitinen, Nermes, & Isolauri, 2010).

1.4.2. Genèse du microbiote intestinal de l'enfant

Après la naissance, le microbiote intestinal de l'enfant se met en place très rapidement sous l'influence de nombreux facteurs environnementaux : alimentation, mode de vie et traitements. Après une dizaine de jours seulement, l'intestin du nouveau-né contient entre 10^9 et 10^{10} bactéries par gramme de selles.

Dès l'accouchement, des bactéries aérobies (*Escheichia coli,* entérocoques), puis des anaérobies facultatifs colonisent l'intestin du nouveau-né. Ces espèces consomment l'oxygène présent, faisant du tube digestif un environnement réducteur où l'oxygène disparait sitôt introduit.

Cela permet par la suite la colonisation par des anaérobies strictes (*Bifidobacterium, Bacteroïdes, Clostridium* spp.). De ce fait, tout se passe comme si l'organisme effectuait un tri parmi les nombreuses espèces qui lui sont présentées. On obtient à l'âge de 2 ans un microbiote stable dont la composition est proche de celui du microbiote d'un adulte.

On observe cependant des regroupements en fonction du mode d'accouchement et de l'allaitement ou non du nouveau-né. Les chercheurs se sont aussi aperçus que l'inoculum microbiotique maternel ne persiste pas indéfiniment. Et qu'il n'y avait pas non plus de corrélation inter et intra-individuelle entre la composition du microbiote à l'âge de 2 mois et celle à l'âge d'un an (Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, et al, 2007).

1.4.3. Facteurs influençant la mise en place du microbiote

Le développement du microbiote intestinal est sous l'influence de nombreux facteurs que l'on regroupera en 4 origines : individuel, alimentaires, environnementale et thérapeutique.

1.4.3.1. Facteurs propres à l'individu

La composition du microbiote serait en partie due à notre génétique. En effet, des jumeaux monozygotes vivant dans des conditions de vie semblables présentaient un microbiote similaire tandis que des personnes partageant le même environnement mais moins proche génétiquement (frères et sœurs par exemples) présentaient un microbiote plus distinct. (Coudeyras S, 2010)

1.4.3.2. Influences Alimentaires

Le lait maternel est riche en prébiotiques, des oligosaccharides. Il contient également des lactoferrines et des lysozymes. On retrouve des souches bactériennes : des *Bifidobacterium*, des lactobacilles, des staphylocoques, des streptocoques et des microcoques.

Chez l'enfant allaité, on retrouvera des *Bifidobacterium*, des lactobacilles et des staphylocoques. On aura par contre moins d'*Escherichia Coli* et de *Clostridium* spp (Adlerberth I, Wold AE, 2009) que chez un enfant non allaité au sein.

Les enfants nourris par des laits artificiels présentent, eux, une diversification plus importante avec plus de *Clostridium difficile*, de *Bacteroïdes*, de nitrobactéries et de Klebsielles (Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW, 2011) (Azad MB, Konya T, Maughan H, et al. , 2013).

On peut rapprocher en quantité de *Bifidobacterium* les microbiotes d'un enfant nourri au sein et d'un enfant nourri au lait artificiel par l'ajout de prébiotiques sous forme d'oligosaccharides (Oozeer R, van Limpt K, Ludwig T, et al, 2013).

Au moment du sevrage, les enfants allaités au sein hébergent plus de *Bifidobacterium* et moins de *Bacteroïdes* que les enfants nourris au lait artificiel. C'est aussi au moment du sevrage qu'apparaissent les *Clostridium coccoides*.

Enfin, une étude a comparé les microbiotes d'enfants occidentaux et d'enfants africains (Burkina Faso) qui possèdent des modèles alimentaires différents (De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al, 2010). Les modèles alimentaires et les résultats des analyses des microbiotes sont synthétisés sous-forme d'un tableau (Tableau 1).

Tableau 1: Influence du modèle alimentaire sur 2 continents différents sur la composition et la diversification du microbiote

(De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al, 2010)

	Modèle alimentaire	Composition du microbiote
Enfants africains	Moins riche en graisses et protéines	Bacteroïdetes +++ (*Prevotella*, *Xylanibacter*)
	Riche en fibres et amidon	Riche en Acides Gras à Chaine courte
Enfants occidentaux	Riche en graisse	Firmicutes +++
	Calorique	Moins diversifié
	Alimentation transformée	

Lors de la diversification alimentaire, les différences de composition initiale du microbiote intestinal tendent à disparaitre. Le microbiote va se complexifier avec notamment un enrichissement en Bacteroïdes, entérocoques, et streptocoques. On considère que le microbiote est « adulte » vers l'âge de 2 ans.

Le microbiote reste assez stable dans le temps, chaque individu a une « signature » qui lui est propre. Il se dégage 3 entérotypes caractérisés par l'abondance relative en Bacteroïdes (entérotype 1), *Prevotella* (entérotype 2) ou *Ruminococuus* (entérotype 3) (Manimozhiyan Arumugam, 2011) (Figure 8).

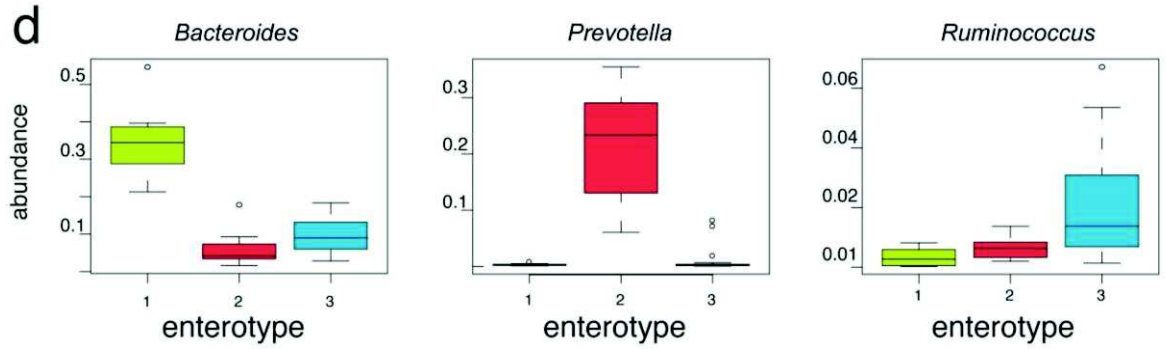

Figure 8 : L'abondance de 3 grandes familles dans 3 entérotypes caractérisés

selon (Manimozhiyan Arumugam, 2011)

Les genres enrichis suggèrent que les entérotypes utilisent différentes voies pour générer de l'énergie à partir de substrats fermentescibles disponibles dans le côlon. Bien que toutes les voies métaboliques des vitamines soient représentées dans tous les entérotypes, le premier est enrichis dans la biosynthèse de différentes vitamines : la biotine, la riboflavine, le pantothenate et l'ascorbate, tandis que l'entérotype 2, les enzymes de la voie de la thiamine et du folate sont plus retrouvées. Ces différences phylogénétiques et fonctionnelles entre les entérotypes reflètent donc différentes combinaisons de chaînes trophiques microbiennes ayant un impact probable sur les relations synergiques avec les hôtes humains (Manimozhiyan Arumugam, 2011).

Cette étude a permis de démontrer l'existence d'entérotypes dans le microbiome intestinal et d'en identifier 3 d'entre eux dont la composition en espèces et en fonctions varie. Une nouvelle étude a plus grande échelle pourraient permettre la classification des groupes humains qui réagissent différemment au régime alimentaire ou à la consommation de drogue. Les entérotypes semblent complexes, ne sont probablement pas dictés par des habitudes

nutritionnelles et ne peuvent pas simplement être expliqués par des propriétés de l'hôte telles que l'âge ou l'IMC, bien qu'il existe des marqueurs fonctionnels tels que des gènes bactériens qui corrèlent bien avec des caractéristiques individuelles. Ce dernier pourrait être utilisé comme outil diagnostique et peut-être même pronostique pour de nombreux troubles humains, tels que le cancer colorectal et les comorbidités liées à l'obésité telles que le syndrome métabolique, le diabète et les pathologies cardio-vasculaires (Manimozhiyan Arumugam, 2011).

La composition du microbiote intestinal s'adapterait très rapidement au régime alimentaire. Le passage successif d'un régime omnivore à un régime végétarien puis a un régime ne contenant que des produits d'origine animale entraînait le changement d'entérotype (Lawrence A. David, 2014). Ces données laissent à penser que l'on pourrait moduler notre microbiote intestinal avec notre alimentation.

1.4.3.3. Influence environnementale

L'accouchement a une incidence sur le microbiote intestinal du nouveau-né. On observe que les microbiotes des enfants nés avant le terme de 30 semaines d'aménorrhée (SA) sont moins diversifiés que ceux nés après 30 SA (Mshvildadze M, Neu J, Shuster J, et al, 2010).

La naissance par voie basse entraîne une « signature maternelle » nette du microbiote face à ceux nés par césarienne. Le contact avec le liquide amniotique qui contient également une flore maternelle n'entraîne pas cette signature aussi importante. Ces nouveau-nés sont surtout colonisés par des Lactobacilles.

Les enfants nés par césariennes sont par logique colonisés par les germes de l'environnement tels que les staphylocoques de la peau maternelle. Ils ont 100 fois moins de *Bifidobacterium* et de *Bacteroïdes fragilis*, et au contraire 100 fois plus de *Clostridium difficile* comparés aux enfants nés par voie naturelle (Dominguez- Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al, 2010) (Biasucci G, Benenati B, Morelli L, et al, 2008). On retrouve également moins d'*Escherichia*, de *Shigella* et de *Bacteroïdes*.

On observe aussi une différence entre une césarienne programmée et une césarienne en urgence. En effet, les conditions d'asepsie d'une intervention programmée entraîne une moindre diversification du microbiote (Azad MB, Konya T, Maughan H, et al. , 2013). Au long cours, à l'âge de 7 ans, les enfants nés par césariennes hébergent plus de clostridia.

Le microbiote intestinale de la mère influence celui de son enfant. Si elle présente *B. bifidum*, l'enfant aura 19 fois plus de probabilité d'être colonisé lui aussi à l'âge d'un mois et 23 fois plus de probabilité à l'âge de 6 mois, par rapport à une mère qui ne le présente pas (Grönlund MM, Grześkowiak Ł, Isolauri E, et al, 2011).

Des liens ont aussi été établis entre la situation métabolique de la mère et le microbiote du nouveau-né. Ainsi, un enfant né d'une mère obèse possède un microbiote moins diversifié en *Bacteroïdes* et *Prevotella* à 1 mois et plus riche en *Clostridium histolyticum* à 6 mois (Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, et al, 2010).

Si la prise de poids de la mère intervient pendant sa grossesse, on observe plus de *Clostridium leptum*, de staphylocoques et moins de *Clostridium perfringens* dans le microbiote intestinal du nouveau-né (Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, et al, 2010).

Une étude dont les résultats seraient à confirmer suggère qu'un stress maternel majeur prénatal a également un impact sur le microbiote du nouveau-né. On retrouverait plus de bactéries ou de genres pathogènes : *Escherichia*, *Serratia* et *Enterobacter* ; et moins de bactéries dites lactiques : *Lactobacillus*, *Lactococcus* et *Aerococcus* et de *Bifidobacterium*. Cette dysbiose est témoins d'une inflammation et a été corrélée à une augmentation des symptômes gastro-intestinaux et des réactions allergiques chez l'enfant (Zijlmans MA, Korpela K, Riksen-Walraven JM, et al, 2015).

Naitre au sein d'une fratrie a aussi une influence sur le microbiote du nouveau-né. Un enfant unique possède un microbiote plus riche en entérobactéries (non *E. Coli*) et en *Clostridium*, mais moins riche en anaérobies. Les enfants ayant un frère et/ou une sœur ont un microbiote composé de plus de *Bifidobacterium*.

La situation géographique est aussi à prendre en compte. On observe une répartition Nord/Sud chez les enfants européens. On retrouve plus de *Bifidobacterium* dans le nord tandis qu'on retrouve plus de diversité et de Bacteroïdetes dans le sud (Fallani M, Young D, Scott J, et al).

Enfin, dans une étude qui a comparé des microbiotes d'enfant Vénézuéliens, Malawites et Nord-Américains, on retrouve une différence significative chez les derniers avec moins de diversification (Yatsunenko, et al., 2012).

1.5. Implication du microbiote intestinal sur la santé de l'hôte

On sait aujourd'hui que le microbiote intestinal a des rôles à jouer dans le système digestif, immunitaire, métabolique et neurologique. Pour faire ces découvertes, des chercheurs ont utilisé des souris axéniques qui sont dépourvues de microbiote intestinal.

1.5.1. Influence du microbiote sur le système digestif et sur le métabolisme

1.5.1.1. Développement du système digestif

Il parait évident que par sa localisation, le microbiote intestinal est important pour le système digestif. Dès son développement, on sait qu'en l'absence de microbiote intestinal, la physiologie du tube digestif n'atteint pas sa maturité et reste atrophiée : l'épaisseur de la muqueuse, la taille des villosités et des bordures en brosse sont réduites (Gerard, 2007). D'autres travaux sur des rongeurs axéniques ont permis de montrer que le développement du système sanguin qui irrigue la muqueuse intestinale nécessite également une intervention du microbiote intestinal (Cherbuy C, 2010).

1.5.1.2. Impact du microbiote sur le métabolisme

Le microbiote régule de nombreuses voies métaboliques : absorption des acides gras, du calcium et du magnésium (Inserm, 2016). Les micro-organismes qui le composent interviennent directement dans la digestion. Le microbiote est nécessaire à la dégradation colique des substrats ingérés et non absorbés dans l'intestin grêle. Ces produits vont servir pour le développement bactérien mais aussi pouvoir être assimilés par l'hôte.

1.5.1.3. Absorption et métabolisme des glucides

La transformation des glucides complexes d'origine alimentaire s'effectue au niveau du côlon. Ces glucides complexes ne sont pas absorbables sans transformation et seulement 0,03% des oses sont potentiellement digestibles par les enzymes intestinales humaines (le lactose, le saccharose et une partie de l'amidon).

C’est le microbiote qui peut intervenir pour les autres oses. Il existe une chaine de dégradation anaérobique des composés glucidiques (amidon, glycanes, glycoaminoglycanes, mucines et glycoprotéines) en métabolites fermentaires absorbables par nos entérocytes. Pour cela, c’est un groupe d’enzymes appelées CAZymes (carbohydrate-active enzymes) qui intervient en catalysant la coupure des polysaccharides (Cantarel BL, 2012).

Dans ce groupe, on retrouve 2 grandes familles, les glycoside-hydrolases (GH) et les polysaccharide-lyases (PL). Il s’avère que le génome humain ne code que pour 8 à 17 GH qui présentent des capacités digestives limitées tandis qu’un microbiote diversifié de 1 000 espèces peut produire environ 56 000 GH et PL différentes (El Kaoutari, Armougom, Gordon, Raoult, & Henrissat, 2013). La dégradation des polysaccharides nécessite donc la contribution de plusieurs espèces bactériennes, possédant un grand nombre d’activités enzymatiques différentes et complémentaires.

La dégradation en fragments fait intervenir plusieurs groupes bactériens et leurs enzymes propres appartenant aux genres *Bacteroïdes*, *Bifidobacterium* ou *Ruminococcus*. Ces différentes voies métaboliques donneront au final des gaz et des acides gras à chaine courte (AGCC) : acétate, propionate et butyrate. Ces AGCC sont une source d’énergie pour les entérocytes et les autres cellules de la muqueuse intestinale.

Ces AGCC vont également avoir une action endocrinienne par l’intermédiaire de protéine G sur les adipocytes et les entérocytes. La stimulation de ces récepteurs va entraîner la sécrétion locale de peptide YY qui diminue la motilité intestinale (Figure 9) (Samuel, et al., 2008). On pense que cela permet aux bactéries d’exercer plus longtemps une meilleure digestion des polysaccharides intestinaux.

D’autre part les adipocytes sécrètent 2 hormones en détectant l'augmentation des niveaux d’AGCC. L’une, la leptine, va induire un signal satiétogène au cerveau (Figure 9). L'autre, l’adiponectine activera une enzyme, l’AMPK (adenosine monophosphate activated protein kinase), qui stimule l’oxydation des acides gras dans les tissus périphériques tels que les muscles et le foie (Figure 9) (Morrison & Preston, 2016) (Hernández, Canforas, Jocken, & Blaak, 2019).

Par ailleurs les AGCC sont des substrats de la lipogenèse au niveau du foie : ils permettent la synthèse des triglycérides qui sont inclus dans les VLDL et sécrétés par le foie puis re-largués dans la circulation sanguine.

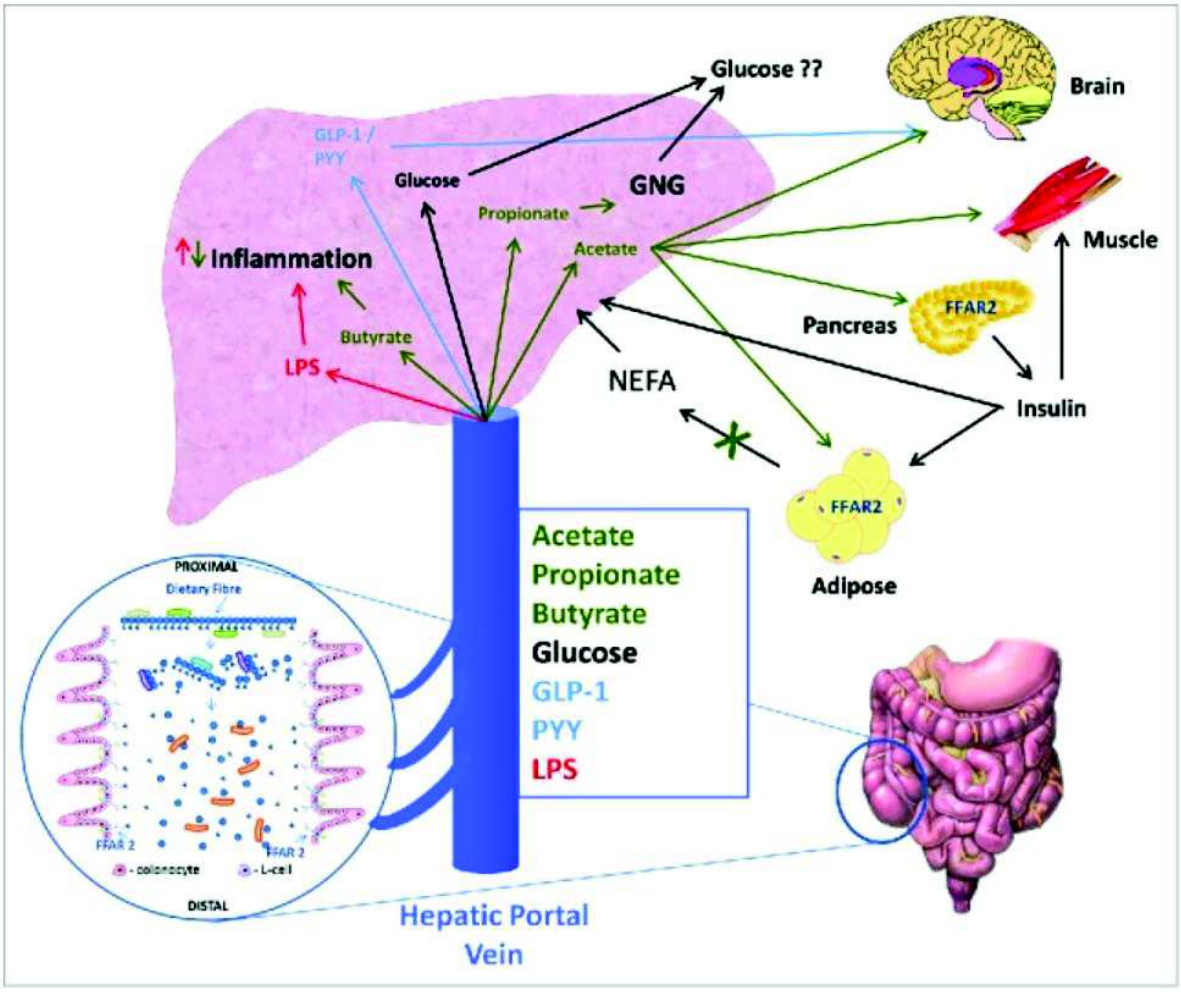

Figure 9 :Effets physiologiques de l'augmentation de la concentration des AGCC ou des LPS dans la veine porte

(Morrison & Preston, 2016)

Les AGCC peuvent améliorer la santé métabolique en améliorant le fonctionnement du tissu adipeux (effets antilipolytiques / anti-inflammatoires), la sensibilité à l'insuline et le pouvoir oxydant (foie, muscle squelettique) augmentent la satiété (système nerveux central) et modulent la sécrétion d'insuline (pancréas).

Le principal gaz produit lors de la fermentation est l'hydrogène, notamment au niveau du côlon. Il sera ensuite majoritairement transformé par des bactéries méthanogènes (CH4), cétogènes réductrices (acétate) et sulfato-réductrices (SH2) (Figure 10). Le reste sera éliminé par voie rectale ou pulmonaire.

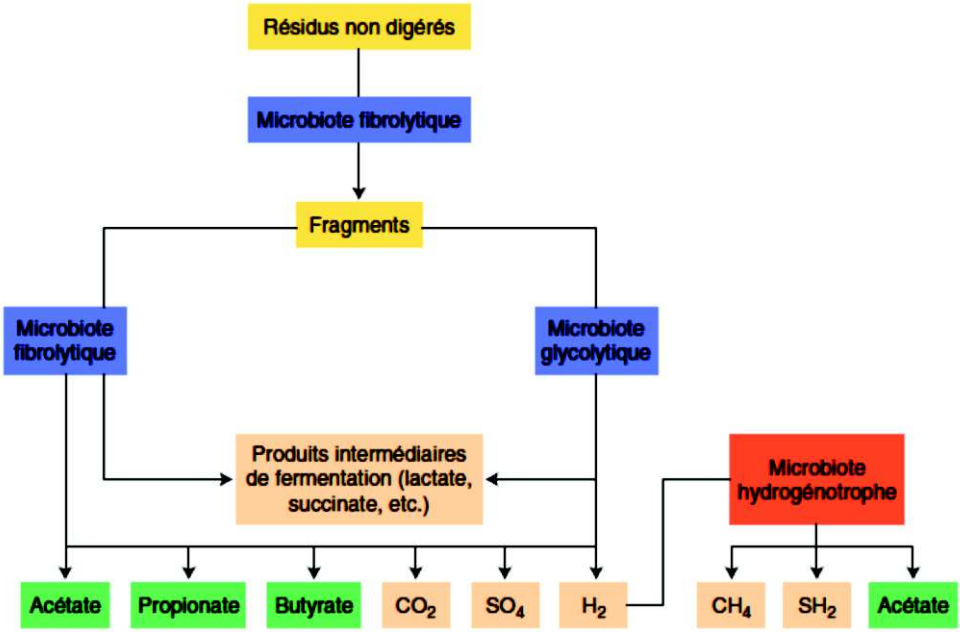

Figure 10 : Métabolisme glucidique et fermentaire (Marteau, 2013)

Certaines espèces bactériennes produisent également des métabolites intermédiaires qui sont nécessaires à la diversité du microbiote.

1.5.1.4. Absorption et métabolisme des lipides

Par rapport aux glucides, l'organisme prend mieux en charge les acides gras alimentaires qui sont majoritairement absorbés au niveau de l'intestin grêle. Une petite partie arrivera dans notre intestin grêle où de nombreuses espèces bactériennes qui possèdent des lipases vont permettre d'hydrolyser les triglycérides à chaines longues. Par ailleurs, le microbiote est capable de métaboliser en moyenne 70% du cholestérol présent en coprostanol qui sera éliminé dans les selles (Veiga, et al., 2005).

1.5.1.5. Absorption et métabolisme des vitamines

Certaines enzymes microbiennes sont nécessaires à des étapes clefs de la synthèse de certaines vitamines (vitamine K, B12 et B8).

Nos apports en vitamines B12 sont surtout assurés du fait de la présence chez les animaux que nous consommons de micro-organismes synthétisant la vitamine B12 dans leur propre microbiote intestinal, qui sera absorbée et incorporée dans leurs tissus. Nos apports dépendent de la consommation de ces tissus animaux (lait, viande, œuf) qui contiennent de la B12 (Degnan, Taga, & Goodman, 2014).

Autre exemple, un déficit en vitamine K est observé chez les patients privés de microbiote intestinal après l'ablation du côlon, chez les patients porteurs d'une entérostomie de l'intestin ou lors d'une antibiothérapie à large spectre (Goulet & Joly, 2010).

1.5.2. Influence du microbiote sur les fonctions immunitaires intestinales et systémiques

L'observation des caractéristiques immunologiques de souris axéniques et de souris conventionnelles a permis de déterminer que le microbiote participe au développement et à la maturation du système immunitaire (Landman C, 2016) (Hooper L, 2015).

La présence de ces micro-organismes entraîne une stimulation incessante du système immunitaire et induit la production de peptides antimicrobiens, la sécrétion d'IgA et le renforcement des jonctions serrées entre les entérocytes (Landman C, 2016).

Le microbiote exerce une action centrale sur le système immunitaire. L'équilibre du microbiote dépend de l'équilibre entre les lymphocytes T effecteurs (Th17) et les lymphocytes T régulateurs (Treg). Certaines populations microbiennes stimulent particulièrement les Th17 tandis que d'autre stimulent les Treg, via la production des AGCC. Un déséquilibre de ces groupes bactériens peut favoriser l'apparition d'un déséquilibre immunitaire (Hooper L, 2015) (Landman C, 2016).

Pour finir, le microbiote, par simple compétition pour l'adhésion à la muqueuse ou aux mucines du mucus, ou par la compétition pour l'accès aux nutriments, exerce une protection de l'hôte à l'installation d'autres bactéries, qui peuvent être pathogènes (Figure 11).

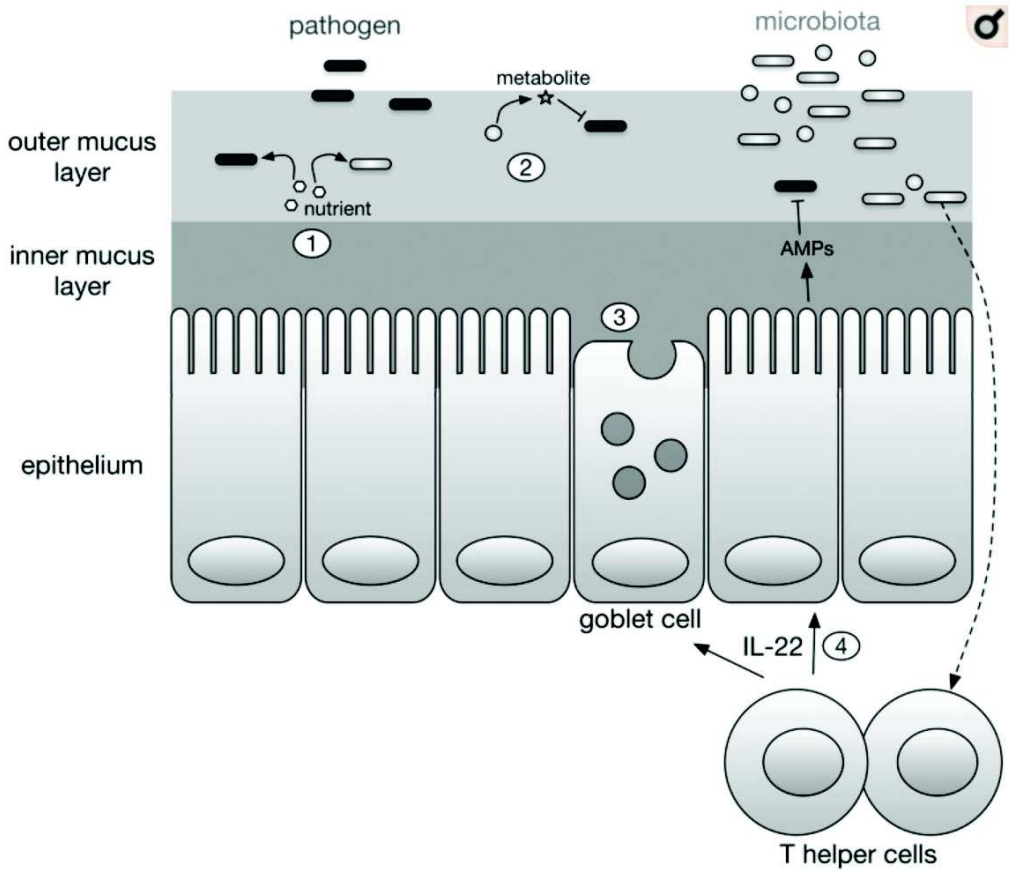

Figure 11 : Schéma des différents mécanismes d'interaction entre le microbiote et la prolifération de probable pathogènes :

Le microbiote intestinal inhibe les agents pathogènes à la fois directement (1 et 2) et indirectement (3 et 4)

(1) Le microbiote intestinal est en compétition avec les agents pathogènes pour les nutriments et les points d'adhésions.

(2) Certaines espèces de microbiote intestinal produisent des métabolites qui inhibent la croissance ou la virulence des agents pathogènes, ou modifient le pH localement.

(3) Le microbiote intestinal favorise le maintien de la barrière muqueuse (stimulation de la prolifération et la différenciation des cellule épithéliales), y compris la sécrétion de mucine par les cellules caliciformes.

(4) Le microbiote intestinal stimule également l'immunité innée et adaptative, y compris la production de la cytokine IL-22, qui agit sur les cellules épithéliales pour augmenter la production de peptides antimicrobiens (AMP). *(Vogt & Finlay, 2017)*

1.5.3. Influence du microbiote sur les fonctions cérébrales

Plus récemment, des théories originales suggèrent que le microbiote interviendrait dans des fonctions cérébrales :

- En périphérie, auprès des connexions nerveuses entre l'intestin et le cerveau
- Au niveau central, par le passage au niveau sanguin et au travers de la barrière hémato-encéphalique de certains métabolites.

Le microbiote pourrait participer au « dialogue » décrit ci-dessous sur l'axe intestin-cerveau (Figure 12). Chez l'animal axénique, on observe une intensification (taux de corticostérone 2 fois supérieur chez un animal axénique après 1h d'immobilisation) de l'axe corticotrope ce qui induit une modification du niveau d'anxiété induit par un stress (Sudo, et al., 2014). Cela conduit à l'hypothèse que des déséquilibres du microbiote pourraient contribuer à l'apparition de pathologies neuropsychiatriques, tels que des troubles anxieux (Rabot, 2015) ou des troubles de l'autisme (Inserm, 2016) .

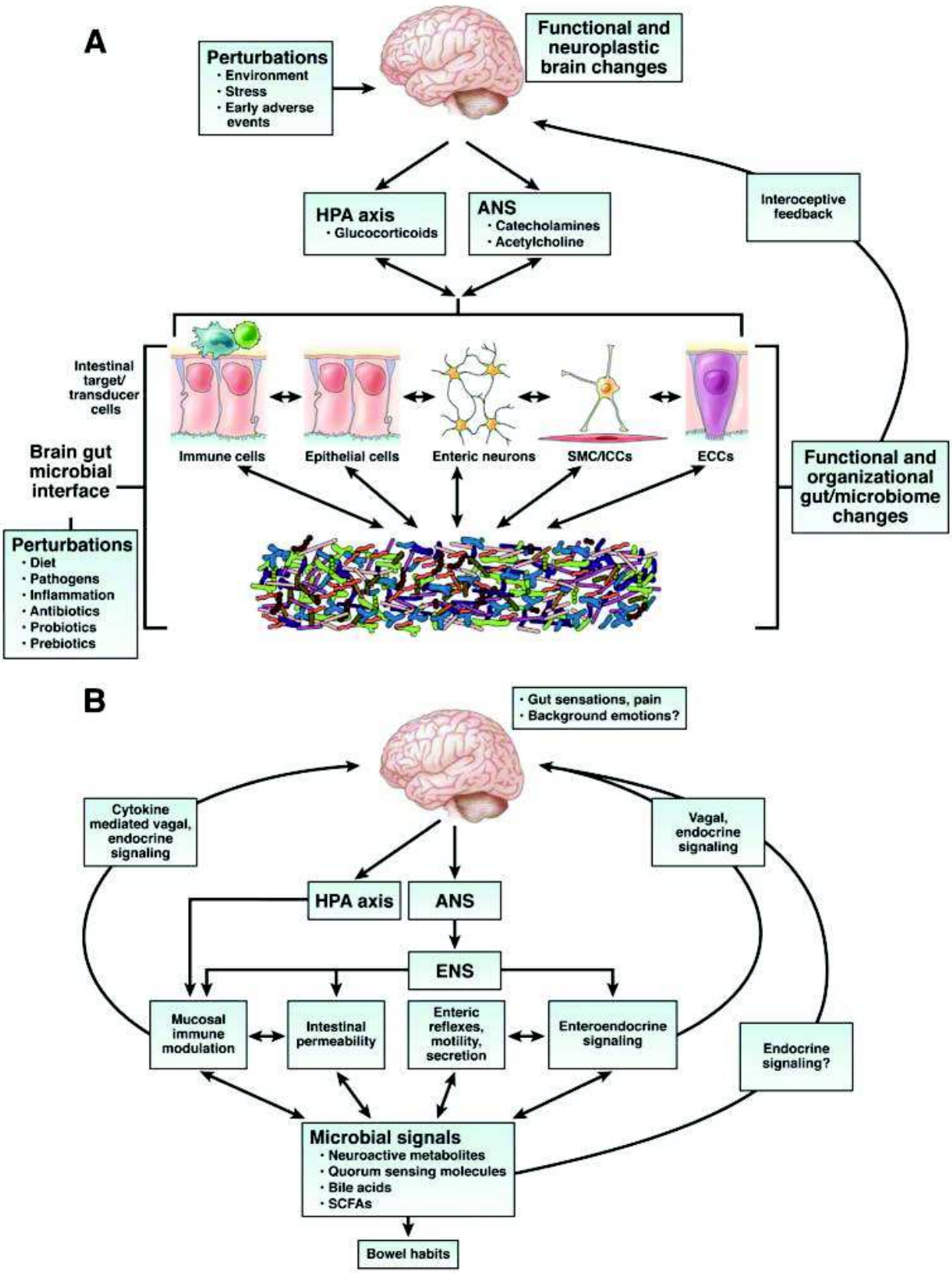

Figure 12 : Interactions microbiennes intestinales cérébrales bidirectionnelles (Mayer, Savidge, & Shulman, 2014)

A. **Composants clés de l'axe microbien de l'intestin cérébral :** Un réseau de cellules cibles spécialisées dans la paroi intestinale sert d'interface entre l'organisme et la lumière intestinale. En réponse aux demandes externes et corporelles, le cerveau module les cellules individuelles (ECC - cellules entéro-chromaffines ; SMC - cellules musculaires lisses), ICC - cellules interstitielles de Cajal) au sein de ce réseau via les branches du système nerveux autonome (ANS) (systèmes sympathique et parasympathique). / efférents vagaux) et l'axe hypothalamique hypophysaire surrénalien (HPA).

Les microbiotes sont en communication bidirectionnelle constante avec cette interface via plusieurs voies de signalisation, et cette communication est modulée en réponse à des perturbations du microbiote, ou du cerveau. L'intégration des signaux du microbiote est transmis au cerveau via de multiples voies de signalisation afférentes, notamment des voies endocriniennes et neurocrines (afférences vagales, rachidiennes).

B. **Conséquences fonctionnelles et liées aux symptômes des interactions microbiennes intestinales :** Les molécules générées par le microbiote peuvent signaler au cerveau via l'activation des voies nerveuses afférentes vagales, par la libération de cytokines et de neurotransmetteurs stimulés par le microbiote à partir de cellules immunitaires ou entéroendocrines. La signalisation cérébrale du microbiote intestinal peut contribuer à la génération de douleurs et de malaises abdominaux, tandis que la modulation des réflexes entériques induite par le microbiote est susceptible de jouer un rôle dans la physiopathologie de la modification des habitudes intestinales.

Dans le sens descendant, la modulation des réflexes entériques par le système nerveux central (SNC) sur le tractus gastro-intestinal se fait via le système nerveux autonome (SNA) et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA). Le SNA a un rôle de premier plan dans la modulation des fonctions intestinales, telles que la motilité, la sécrétion acide, la sécrétion de bicarbonates et de mucus, l'homéostasie, la perméabilité intestinale et la modulation de la réponse immunitaire au niveau de la muqueuse intestinale.

Outre les modifications induites par le SNC, plusieurs molécules neuroendocrines de signalisation (notamment les catécholamines, la sérotonine, la dynorphine et les cytokines) peuvent également être libérées dans la lumière intestinale par les neurones, les cellules immunitaires, les cellules d'entérochromaffine et, éventuellement, le microbiote (Mayer, Savidge, & Shulman, 2014).

Dans le sens ascendant, un certain nombre de molécules de signalisation ont été identifiées grâce auxquelles le microbiote intestinal peut interagir avec l'hôte. Ce sont, pour la plupart, des molécules servant aux bactéries à communiquer entre elles et qui sont également reconnues par l'hôte. Elles pourraient avoir une influence sur les cellules entéro-endocrines, les cellules immunitaires et les terminaisons nerveuses de l'intestin. Il s'agit :

- de métabolites produits par le microbiote tels que les acides gras à chaîne courte et les métabolites des acides biliaires
- de neurotransmetteurs comme le GABA, le tryptophane, la sérotonine et les catécholamines
- de cytokines libérées lors d'interactions hôte-microbiote

Ainsi, quelle que soit la séquence d'événements conduisant à un état dysbiotique chez certains patients, la communauté microbienne modifiée est susceptible d'exercer un effet modulateur sur la communication bidirectionnelle dans l'axe intestinal du cerveau (Mayer, Savidge, & Shulman, 2014).

On étudie dorénavant l'implication de cet axe intestin-cerveau dans les symptômes d'autres troubles comme ceux du SII.

1.6. Principales causes de dysbioses

1.6.1. Antibiothérapie et conséquences sur le microbiote et la santé

L'impact de l'antibiotique dépendra de plusieurs facteurs : son spectre d'action, la dose et la durée du traitement, la voie d'administration, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du médicament (Jernberg, Löfmark, Edlund, & Jansson, 2010). Ces altérations sont plus ou moins rapidement réversibles selon les patients.

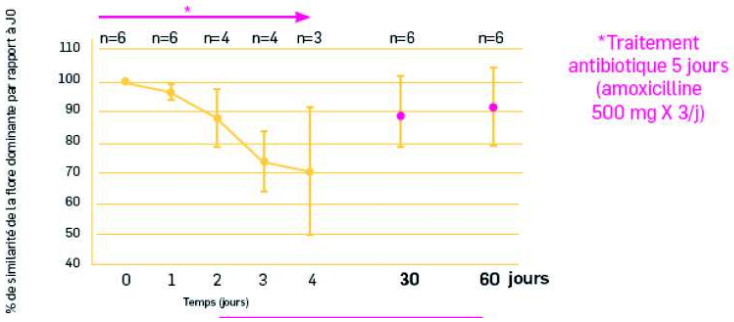

Figure 13 : Evolution du microbiote dominant pendant et après un traitement antibiotique fréquent chez des volontaires sains

(De La Cochetière, et al., 2005)

1.6.1.1. Rôle du microbiote dans les diarrhées induites par les antibiothérapies

La diarrhée post-antibiothérapie correspond à l'émission de 3 selles ou plus, molles ou liquides, pendant au moins 24h, pendant ou au cours des 2 mois qui suivent une antibiothérapie (Aergerter & Bally, 2012) (Beaugerie L. , 2014). Cela concerne environ 2 à 8% des patients hospitalisés.

Cette diarrhée est directement liée à l'action de l'antibiotique qui détruit les bactéries pathogènes qui ont entraîné la pathologie pour lequel le patient est traité, mais également les bactéries du microbiote intestinal. Cela provoque alors une dysbiose qui peut être provoqué par tous les antibiotiques per os mais aussi injectables, à quelques exceptions près (aminosides) (Beaugerie L. , 2014). A noté, que l'acide clavulanique entraînerait une modification de la motilité intestinale par un mécanisme inconnu (Caron, et al., 1991).

Cette dysbiose induite par l'antibiotique entraîne une altération des capacités de fermentation bactérienne des résidus glucidiques au niveau du côlon, qui eux même entraîneront des changements osmotiques avec une sortie d'eau vers la lumière intestinale. Une insuffisance du métabolisme des acides biliaires par le microbiote peut aussi expliquer ces diarrhées. Plus rarement, des agents pathogènes peuvent proliférer : c'est le cas de l'infection intestinale à *Clostridium difficile* (Smits, Lyras, Lacy, Wilcox, & Kuijper, 2016).

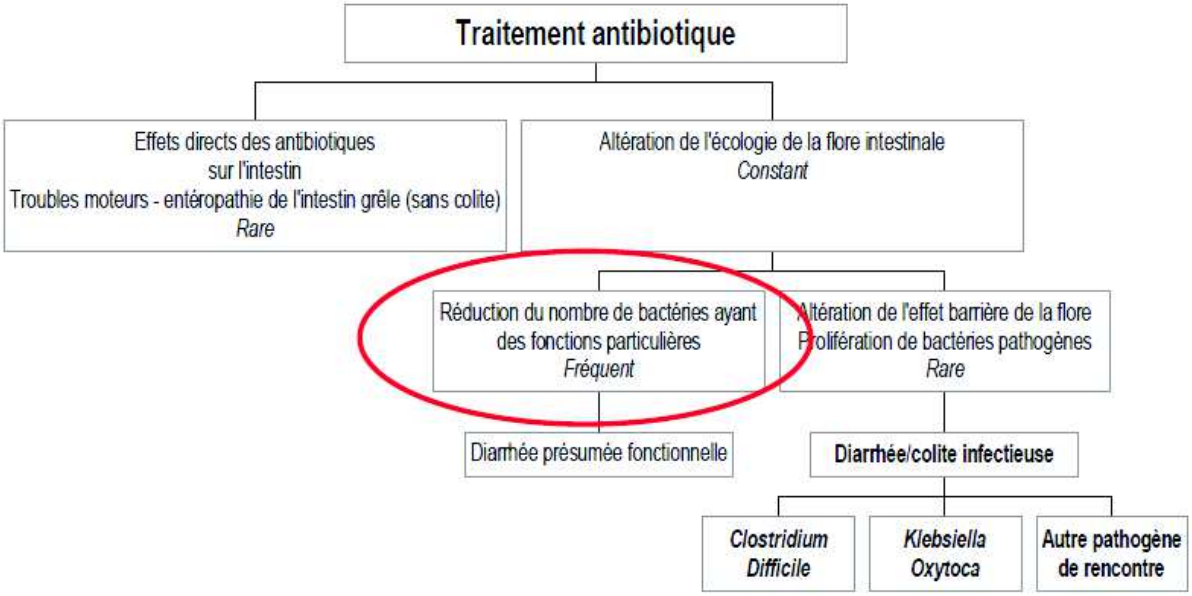

Figure 14 : Effets indésirables des traitements antibiotiques : mécanismes et fréquences (Beaugerie L. , 2014)

1.6.1.2. Autres conséquences des dysbioses induites par les antibiotiques

L'impact d'une antibiothérapie sur le microbiote est multiple et les altérations induites peuvent avoir des conséquences fonctionnelles en cascade au niveau de différents organes (poumons, intestin, rate, pancréas, moelle osseuse, système immunitaire) (Becattini, Taur, & Pamer, 2016).

A titre d'exemple, l'utilisation précoce d'antibiotiques au cours du développement du microbiote a des répercutions dans l'apparition ultérieure de maladies durant l'enfance :

- Asthme (Murk, Risnes, & Bracken, 2011)
- Obésité (Bailey, et al., 2014)
- Maladies inflammatoires chroniques, comme la maladie de Crohn (Ungaro, et al., 2014)

1.6.2. Diarrhées infectieuses aiguës, microbiote et probiotiques

Les diarrhées infectieuses sont provoquées par la multiplication de pathogènes invasifs ou entérotoxigènes.

Les germes invasifs sont souvent responsables du syndrome dysentérique. Ils pénètrent et se multiplient dans les entérocytes en provoquant des lésions de la muqueuse. Le mécanisme est un défaut de réabsorption et de sécrétion. Les risques essentiels sont la perforation intestinale, le choc septique et des rectorragies sévères. Il n'y a habituellement pas de déshydratation. Il s'agit le plus souvent de shigelles ou de salmonelles, ou encore certaines *E. Coli*.

Les germes entérotoxigéniques sont eux responsables du syndrome cholériforme, sous forme de diarrhées sécrétoires. Les germes adhèrent à la muqueuse mais ne la pénètrent pas. C'est la sécrétion de toxine entéropathogène qui agit au niveau de l'intestin grêle et provoque une hypersécrétion hydro-électrolytique par stimulation de l'AMP cyclique. Les exemples types en sont le choléra, les *E. Coli* entérotoxigènes (ou mixtes), de *Clostridium perfringens* ou de *staphylocoques dorés*.

Ces maladies infectieuses peuvent être un élément déclencheur d'un SII. Chez certains patients, l'historique du SII apparait dans un contexte post-infectieux. On observe des différences qualitatives et quantitatives dans la composition du microbiote colique et de l'intestin grêle entre des patients atteints d'un SII post-infectieux et des sujets contrôles. On a également constaté qu'un traitement antibiotique pouvait modifier les douleurs des patients ayant un SII, pouvant suggérer une action du microbiote (Pimentel, et al., 2011).

2. Physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable (SII) et implication du microbiote intestinal

2.1. Le syndrome de l'intestin irritable

Le SII est un trouble digestif fonctionnel caractérisé par des douleurs abdominales fréquentes associées à des troubles du transit et des ballonnements. On estime qu'il atteint entre 10 à 20% de la population occidentales (Bennet, Ohman, & Simren, 2015). Sa physiopathologie est complexe et multifactorielle. Cela rend sa prise en charge difficile et parfois insatisfaisante. Les progrès récents ont permis de comprendre que ces troubles n'étaient pas uniquement moteur mais que différents mécanismes intervenaient : troubles du transit, troubles de la sensibilité viscérale et un dysfonctionnement des relations neuromédiées entre le système digestif et le cerveau.

La participation du microbiote intestinal dans de nombreux mécanismes pathogéniques du SII est apparue plus clairement ces dernières années, notamment dans des anomalies des voies de signalisation cellulaire (Ducrotte, 2013).

2.2. Diagnostic

Le diagnostic du SII se fait à l'aide des critères de Rome IV. Ce sont des douleurs abdominales récidivantes, en moyenne une fois par semaine sur les 3 derniers mois, associées à au moins 2 critères suivants :

- En lien avec l'exonération des selles
- Associées à une modification du transit
- Associées à une modification de la consistance des selles

Le SII est classé ensuite en fonction du trouble du transit : constipation (SII-C), diarrhée (SII-D) ou mixte (SII-M).

2.3. Hypothèses physiopathologiques du SII

Antérieurement, le SII était considéré comme une pathologie essentiellement fonctionnelle, entrainant un trouble de la motricité. On a ensuite mis en avant une hypersensibilité viscérale, une micro-inflammation tissulaire et une hyperperméabilité qui perturbent l'axe cerveau-intestin et le système immunitaire associé la muqueuse.

En réponse à des stimuli internes ou externes, le système nerveux va interagir de façon transitoire ou durable avec certaines cellules de la paroi intestinale par l'intermédiaire du système nerveux autonome.

Le microbiote va constamment moduler cette communication bidirectionnelle par de multiples voies de signalisation. Dans le SII, le microbiote va produire des métabolites microbiens et va également induire une activation du système immunitaire et la production de cytokines pro-inflammatoires. Il va donc influencer cette communication et modifier la motilité, la perméabilité intestinale, l'activité sécrétoire et l'immunité.

Ces perturbations du microbiote vont contribuer au niveau cérébral, à la genèse de la douleur et de l'inconfort intestinal ; et au niveau intestinal, à des perturbations du transit (Mayer, Savidge, & Shulman, 2014) (Distrutti, Monaldi, Ricci, & Fiorucci, 2016).

2.4. Perturbation du microbiote intestinal au cours du SII

La dysbiose du microbiote pourrait jouer un rôle important dans les différents mécanismes des symptômes du SII :

- Activité fermentaire
- Pullulation bactérienne
- Métabolisme des acides biliaires
- Dysfonction de la barrière épithéliale intestinale
- Inflammation de bas grade et activation du système immunitaire
- Altération de la sensibilité viscérale

En règle générale, on a objectivé une moindre diversité du microbiote (Bennet, Ohman, & Simren, 2015) (Spiller & Garsed, 2009) et une plus grande instabilité du microbiote dominant (Maukonen, et al., 2006).

Ces modifications de composition entraînent une altération de l'activité métabolique du microbiote. Cela est responsable de la production de gaz et des ballonnements liés au SII. On observe, également, une baisse de production des acides gras à chaine courte (AGCC) tel que le butyrate, ce qui module la motricité du système digestif et la cinétique de vidange gastrique (Samuel, et al., 2008).

L'altération de la fonction de fermentation du microbiote peut expliquer l'amélioration des symptômes chez certains patients qui ont effectué un régime pauvre en fermentescibles appelés les FODMAPS (Fermentescibles Olygo-Di-Mono Saccharides And Polyphenols (Halmos, Power, Shepherd, Gibson, & Muir, 2014) (Staudacher & Whelan, 2016)

La concentration d'AGCC permet également la croissance de micro-organismes habituellement limitée par ces produits de fermentation (Ducrotte, 2013). Une multiplication bactérienne chez certains malades est responsable d'une motricité augmentée de l'intestin grêle. Une accélération du transit coïncide avec une augmentation des flores sulfato-réductrice. Au contraire, l'augmentation des espèces méthanogènes pourrait ralentir le transit en augmentant la contraction segmentaire du grêle (Pimentel, Park, Mirocha, Kane, & Kong, 2006).

Cette pullulation peut être aussi responsable d'une production de gaz intestinaux responsables de distensions et donc de douleurs. Dans cette situation, on a démontré un excès de *Firmicutes* associé ou non à une réduction des Bacteroïdetes. On a observé, au contraire, une moindre présence de *Bifidobacterium*, de *Prevotella* et de *Faecalibacterium* dans le microbiote fécal (Rajilić-Stojanović, et al., 2011).

L'analyse du microbiote au contact de la muqueuse chez les malades du SII diarrhéique montre une augmentation des *Bacteroïdes* et des *Clostridia* associée à une réduction des *Bifidobacterium* (Ducrotte, 2013). On observe aussi un excès d'acide biliaire endoluminal en raison d'une malabsorption qui pourrait expliquer une accélération du transit (Dey, et al., 2015). On a également rapporté une altération de la transformation des acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires (Ducrotte, 2013).

On note l'implication importante de la barrière épithéliale intestinale dans la pathogénie du SII (Piche, et al., 2009) (Piche, T, 2014). Le microbiote est impliqué dans l'intégrité de cette barrière en la modulant par une multitude de facteurs. Lorsqu'elle est altérée, on observe une augmentation des translocations de composés bactériens et alimentaires entraînant une inflammation et une activation du système immunitaire. Ce qui entraîne un état pro-inflammatoire et une hypersensibilité viscérale (Piche, et al., 2009).

L'altération de la barrière et l'état pro-inflammatoire pourraient expliquer que certaines populations lymphocytaires, notamment les mastocytes, se retrouvent augmentées dans les muqueuses du grêle et du côlon (Barbara, et al., 2011). Une fois activées, ces cellules libèrent de nombreuses substances, comme de la sérotonine, de l'histamine, des protéases, des prostaglandines et des leucotriènes. La libération excessive de ces substances entraîne une activation et une sensibilisation des neurones entériques afférents mais aussi au niveau central ; et donc une hypersensibilité viscérale.

Ces substances modulent également la perméabilité intestinale (Cenac, et al., 2007). On a aussi démontré que le réseau nerveux entérique était plus dense chez les patients atteint du SII (Dothel, et al., 2015).

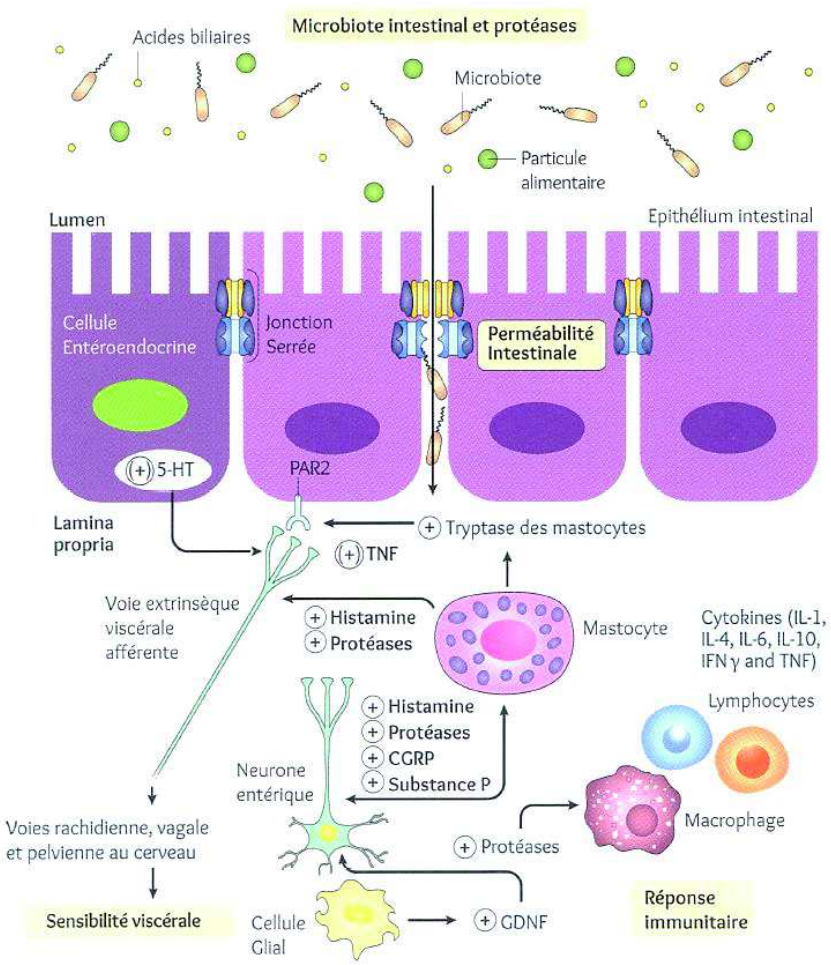

Figure 15 : Physiopathologie du SII traduit selon

(Enck, et al., 2016)

L'étiologie du SII n'a pas encore été complètement élucidée, divers facteurs jouent un rôle, la composition du microbiote intestinal, la perméabilité intestinale, les cellules immunitaires et la sensibilité du système nerveux entérique, l'axe cerveau-intestin. Les symboles « + » indiquent si un médiateur active ou inhibe sa cellule cible. Celles entre parenthèses désignent des actions établies dans des modèles animaux et celles sans parenthèses sont des effets démontrés chez l'homme (tissu humain). La 5-HT, la 5-hydroxytryptamine (également appelée sérotonine); CGRP, peptide lié au gène de la calcitonine; GDNF, facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales; IL, interleukine; PAR2, récepteur 2 activé par la protéinase; TNF.

A la vue des nombreuses implications du microbiote intestinale dans le SII, vouloir le moduler semble être une démarche thérapeutique logique.

3. Les modulateurs du microbiote et de la perméabilité intestinale

On peut optimiser le microbiote de plusieurs manières : réintroduire des espèces bactériennes bénéfiques ou favoriser leur croissance au sein de l'écosystème. On peut également obtenir un effet physiologique bénéfique en apportant directement des métabolites bactériens ou des éléments nutritifs pour les entérocytes par exemple. Aujourd'hui, il existe de nombreux modulateurs du microbiote intestinal sous des formes de pré- et de pro-biotiques, ou d'association des 2, des symbiotiques.

Au contraire, on peut inhiber la croissance de certains pathogènes ou genres bactériens en utilisant des antibiotiques bien précis.

L'objectif recherché est la prévention de certaines maladies chroniques ou améliorer la qualité de vie en complétant la prise en charge thérapeutique.

3.1. Les modulateurs du microbiote à action directe

3.1.1. Les probiotiques

3.1.1.1. Définition d'un probiotique

« Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui administrés en quantité adéquate » par l'intermédiaire d'aliments, de compléments alimentaires ou de médicaments, « ont des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte » (OMS).

En France, la grande majorité des probiotiques disponibles le sont sous le statut de complément alimentaire. Les compléments alimentaires sont « des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constitue une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés ». Ils ne disposent pas d'allégations thérapeutiques pour traiter ou soulager une pathologie, mais seulement des « allégations santé ».

Au contraire, les médicaments ont une allégation thérapeutique. Ils doivent disposer d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). La réglementation des médicaments est plus stricte. Il existe aujourd'hui 4 médicaments sur le marché français contenant une souche probiotique, dont 2 à visée digestive (ULTRA-LEVURE®, LAMIA®) et 3 à visée vaginale (FLORGYNAL®, TROPHYGIL®). Un médicament contient une souche mais inactivée, elle n'est pas capable de se développer (LACTEOL®)

3.1.1.2. Caractéristiques d'un probiotique

Un organisme doit posséder certaines caractéristiques pour être un probiotique (Fontana L, et al, 2013) :

- Avoir un effet démontré chez l'hôte
- Etre capable de coloniser le milieu pour lequel il est destiné, persister et se multiplier
- Adhérer aux cellules du milieu et réduire l'adhésion des pathogènes
- Etre non invasif, non carcinogène, non pathogène et ne pas entraîner d'effets secondaires
- Survivre aux différents procédés de production
- Rester viable et stable dans le produit et au cours du transit jusqu'à la zone cible lors de l'administration

Les effets annoncés pour les probiotiques sont souches-dépendants. Les propriétés d'une souche ne peuvent pas être extrapolées à d'autres souches, y compris à l'intérieur d'une même espèce (Bevilacqua, Ovidi, Di Mattia, Trovatelli, & Canganella, 2003) (Gagnon, Kheadr, Le Blay, & Fliss, 2004) (Duc le, Hong, Barbosa, Henriques, & Cutting, 2004) (Santos, San Mauro, Sanchez, Torres, & Marquina, 2003).

3.1.1.3. Stabilité d'une souche probiotique

La souche d'un probiotique doit être capable de résister aux différentes caractéristiques physiques et chimiques du procédé de fabrication. Pendant le procédé industriel, la souche probiotique va subir diverses conditions de stress tel que le séchage, le chauffage et la congélation. Au final, elle doit être vivante et stable dans le produit fini afin de garantir son efficacité lors de l'utilisation en conservant ses effets bénéfiques pour l'hôte. La tolérance au stress est d'une importance primordiale car sinon elles deviendront totalement inutiles dans l'organisme final.

Les levures sont des organismes résistants par nature, elles peuvent survivre aux fluctuations environnementales défavorables en s'adaptant rapidement. On peut citer *S. cerevisiae* qui réagit au stress thermique en accumulant du tréhalose et en produisant des protéines de choc thermique.

3.1.1.4. Résistance dans l'organisme

Une fois ingérées, le premier critère de choix des bactéries probiotiques est sa capacité à résister à l'organisme et à interagir au minima avec le microbiote ou l'organisme de l'hôte afin d'obtenir un effet bénéfique. La bactérie exogène au microbiote physiologique de l'hôte ne perdure pas indéfiniment. Si les bactéries ne sont pas capables de s'implanter, elles doivent conserver la majorité de leurs enzymes dans un état fonctionnel et elles doivent de nouveau être capables de se multiplier dans un milieu favorable afin d'obtenir un effet

La souche doit résister aux stress physiologiques rencontrés lors de son ingestion (pH, résistance aux sels biliaires et enzymes digestives) et doit adhérer à la muqueuse intestinale afin d'assurer une interaction physiologique.

L'adhérence de la bactérie probiotique à la muqueuse digestive est principalement assurée par 2 mécanismes. Des bactéries possèdent à leur surface des structures moléculaires qui vont reconnaître les cellules de la muqueuse digestive via des récepteurs spécifiques. D'autres possèdent un chimiotropisme pour le mucus digestif qui est constitué de sucres qui seront pour elles une source d'énergie.

La méthode utilisée pour estimer la survie des probiotiques ingérés consiste à mesurer leur présence dans les selles. Si on veut différencier la survie dans l'intestin grêle et le côlon, on peut utiliser une méthode d'intubation via une sonde lestée. De nombreuses données existent sur l'étude de la survie des différents probiotiques chez l'Homme. On peut conclure que la survie dépend principalement de la souche en elle-même, de la dose ingérée et des facteurs liés à l'hôte et l'aliment vecteur.

De nombreuses souches de *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* survivent lors du transit intestinal et sont retrouvées dans les fèces en grande quantité. Le critère principal va être la dose ingérée qui doit être suffisamment importante pour garantir des concentrations minimales utiles dans les différentes parties du tube digestif.

3.1.1.5. Innocuité pour le consommateur

Les levures et les bactéries probiotiques utilisées ne doivent pas être des souches pathogènes car elles pourraient mettre en danger les consommateurs. Il est également interdit qu'elles soient porteuses ou en mesure d'acquérir facilement des gènes de résistance aux antibiotiques, afin qu'elles ne puissent pas transférer cette résistance à des pathogènes présents, notamment par translocation de gènes.

L'utilisation préférentielle des bactéries des genres Lactobacillus et Streptococcus s'explique par leurs utilisations historiques dans le secteur alimentaire à grande échelle depuis de nombreuses décennies sans effets délétères constatés chez les consommateurs de produits fermentés. Cependant, pour tout nouveau probiotiques, des études cliniques sont nécessaires pour démontrer l'innocuité de ces souches aux doses recommandées.

3.1.1.6. Notion de dosage

On retrouve les probiotiques principalement sous forme de micro-organismes lyophilisés dans des produits, parfois laitiers mais aussi sous formes galéniques « médicamenteuses » dans des compléments alimentaires ou des médicaments.

La dose nécessaire à administrer pour une efficacité du produit diffère selon la souche. Il s'avère que certaines souches nécessitent des concentrations plus élevées alors que d'autres à doses plus basses étaient tout aussi efficaces. Il n'est pas possible d'établir une dose générale à administrer pour toutes les souches de probiotiques.

3.1.1.7. Mécanisme d'action

Les mécanismes d'action des probiotiques sont nombreux : renforcer la barrière épithéliale, concurrencer ou inhiber l'adhésion des pathogènes, produire des substances antimicrobiennes et/ou moduler le système immunitaire.

3.1.2. Le Transfert de Microbiote Fécal

Le transfert ou la « transplantation » de microbiote fécale (TMF) correspond à l'introduction de fèces d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur afin d'équilibrer son microbiote altéré. Cela est réalisé pas lavement, endoscopie, coloscopie ou par l'ingestion de gélules.

Les études actuelles n'ont pas clairement établi la balance bénéfice/risque de cette technique. Elle est donc réservée aux pathologies graves, réfractaires au traitement conventionnel et/ou en l'absence d'alternative thérapeutique. La transplantation de microbiote fécal a été particulièrement étudiée et a montré de très bons résultats dans les cas d'infection à Clostridium difficile récidivante et réfractaire à un traitement antibiotique conventionnel. Il s'agit de la seule indication pour laquelle elle est autorisée en France.

3.1.2.1. Réglementation

En France, le Code de la Santé Publique ne prévoit pas de statut particulier pour le microbiote fécal. Toutefois, dans la mesure où le microbiote fécal est utilisé à visée curative, il doit être considéré comme un médicament conformément à l'article L. 5111-1 du Code de la Santé publique : *« toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. [...] »*

Le microbiote fécal répond à la définition d'un médicament et sa préparation sera sous la responsabilité d'une pharmacie à usage intérieur (PUI).

Contrairement aux probiotiques, les fèces ne contiennent pas exclusivement des bactéries mais aussi des virus, des archées, des levures et des composés organiques. Cette transplantation pourrait avoir une action multiple :

- Réintroduction d'une compétition pour les ressources nutritives lorsqu'une espèce est surreprésentée, comme dans le cadre d'une infection à C. difficile.
- Une activité bactéricide ou bactériostatique
- Le rétablissement du métabolisme secondaire des acides biliaires qui peut entraîner une inhibition de la germination des spores bactériennes.
- La restauration de la barrière intestinale par l'apport d'éléments nutritifs

3.1.2.2. Méthode de préparation d'une greffe

La première étape essentielle à la transplantation est le choix du donneur. Il est nécessaire d'éliminer le risque de transmission d'agents pathogènes par un interrogatoire poussé puis des tests de dépistages en laboratoire. Les donneurs âgés et obèses sont à éviter car ils présentent plus fréquemment une dysbiose et il a été montré qu'il est possible de transférer via le microbiote des pathologies comme l'obésité et le diabète.

Le don destiné à la transplantation doit être administré, une fois préparé, dans le délai le plus court possible, le jour de l'émission de selles. La préparation en elle-même ne pose pas de difficulté. Les selles fraîches sont mises en suspension dans une solution saline, puis homogénéisées et filtrées.

L'implantation de la préparation dans le tractus intestinal du malade se fait soit par sonde naso-duodénale, soit par lavement ou coloscopie. La difficulté de la première technique est le risque important de vomissements causé par l'impact psychologique. La coloscopie présente l'avantage d'intégrer directement la préparation au niveau du côlon.

3.1.2.3. Risque de la TMF

Dans un article publié dans le New England Journal of Medicine (NEJM) le 30 octobre 2019, des médecins américains détaillent les circonstances dans lesquelles une transplantation de microbiote fécal a entraîné une infection sévère par une bactérie multirésistante (*E. Coli* BLSE) chez 2 patients participant à un essai clinique, l'un d'eux en est mort.

Les chercheurs ont analysé le génome des bactéries *E. coli* productrices de BLSE isolées dans le sang des 2 patients et les selles du donneur. Les résultats montrent qu'il s'agit d'une même souche, ce qui atteste de la transmission de ce germe du donneur aux receveurs via la transplantation de microbiote fécal.

Par ailleurs, cette même souche a été retrouvée dans des prélèvements de selles provenant de plus de 20 autres patients (ne présentant pas de symptômes) qui avaient également reçu des gélules TMF de ce même donneur. De fait, les selles de cette personne n'auraient pas dû être utilisées pour une transplantation fécale si des bactéries *E. coli* multi-résistantes avaient été recherchées et détectées. Cet évènement va entraîner un encadrement plus strict des essais et des indications de ce traitement.

3.1.3. Les antibiotiques

La composante bactérienne du microbiote justifie le bénéfice thérapeutique probable d'un traitement antibiotique. En effet, un antibiotique est une substance qui a une action spécifique sur des micro-organismes : les bactéries ou les protozoaires. Lorsque cette substance peut les tuer, elle est dite bactéricide. Elle peut également limiter la prolifération bactérienne, elle est alors bactériostatique.

Plusieurs antibiotiques résorbables à large spectre permettent de réduire une prolifération bactérienne : la tétracycline, l'association d'amoxicilline et d'acide clavulanique, le métronidazole et les fluoroquinolones (telle que la norfloxacine). Cependant, ces médicaments ne sont pas sans effets secondaires systémiques.

Un antibiotique idéal devrait être non absorbable, améliorer efficacement les symptômes, présenter une spécificité intestinale, un faible profil de résistance bactérienne, des effets indésirables limités et une couverture à large spectre.

3.2. Les Modulateurs du microbiote à action indirecte

3.2.1. Fibres alimentaires

Certaines fibres alimentaires peuvent avoir des effets prébiotiques par leurs propriétés. Les céréales et les légumineuses constituent les principales sources de fibres. Ces fibres alimentaires ne sont ni digérées, ni absorbées et stimulent la fermentation colique. Elles induisent des effets bénéfiques pour la santé comme : diminution de la glycémie et de l'insulinémie post-prandiale ou diminution de la cholestérolémie à jeun.

Les fibres ont des caractéristiques structurelles : elles sont constituées de polymères glucidiques d'origine végétale ou synthétique avec un degré de polymérisation égal ou supérieur à 3.

Selon l'EFSA (European Food Safety Authority), les apports en fibres alimentaires journaliers doivent être de 25 à 30g/jour. En France, les apports en fibres sont insuffisants (15-20g/j) depuis la modification des habitudes alimentaires.

Il y a 2 groupes de fibres en fonction de leur solubilité dans l'eau :

- Solubles : mucilages, pectines, gommes et fructanes (inuline, fructo-oligosaccarides)

Au contact de l'eau, elles deviennent visqueuses et forment un gel qui favorise l'élimination des résidus, diminue l'absorption des graisses et des glucides, freinant les pics de glycémie postprandial. Elles prolongent également la satiété

- Insolubles : cellulose, hémicellulose et lignine

Les fibres insolubles fixent l'eau et gonflent. On les retrouve dans la peau des graines, les légumes feuilles et les racines. Elles entraînent l'augmentation du volume des selles en formation et accélèrent le transit intestinal en stimulant le péristaltisme intestinal.

3.2.2. Fibres prébiotiques

Les fibres non digestibles peuvent être des prébiotiques. Ce sont des substances nutritives pour les micro-organismes de notre microbiote, notamment les polysaccharides. Ces substances bien sélectionnées permettraient de stimuler la croissance de certains groupes bactériens à effet bénéfique au dépend d'autres bactéries.

Ces fibres doivent répondre à 4 critères : non-hydrolysables, non absorbables dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal, être métabolisables par un nombre plus ou moins limité de bactéries.

La tolérance des fibres peut être à l'origine d'un certain nombre d'effets indésirables du fait de leur fermentation : ballonnements, flatulences et douleurs abdominales.

3.3. Un modulateur nutritionnel de la perméabilité intestinale

3.3.1. La glutamine

La glutamine est un acide aminé classiquement classé comme « non essentiel », présent dans l'alimentation et synthétisé par l'organisme. C'est l'acide aminé le plus abondant dans l'organisme. On le retrouve abondamment dans le sang et les tissus et dans le muscle, la glutamine possède des fonctions métaboliques importantes (Labow, Souba, & Abcouwer, 2001).

C'est la principale source d'énergie des cellules à multiplication rapide comme les entérocytes. Chez le rat, elle couvrirait 35% des besoins énergétiques à jeun et 60% en phase postprandiale. La glutamine est également un élément essentiel de la synthèse protéique et notamment d'ARN.

4. Perspectives et intérêts thérapeutiques des modulateurs du microbiote et des interventions nutritionnelles dans le SII

4.1. Probiotiques dans le SII

De par sa complexité et ses multiples interactions, la modulation du microbiote par des probiotiques demeure imprécise. On peut viser le renforcement du microbiote par des règles hygiéno-diététiques simples par des recommandations alimentaires plus adaptées et par l'activité physique régulière. Tous deux ont des effets bénéfiques sur la richesse et la diversité du microbiote (Estaki, et al., 2016).

En réalité, les principales modulations du microbiote proposées sont dominées par l'utilisation des probiotiques. Les nouvelles pistes en physiologie impliquant le microbiote ouvrent des voies multiples pour la recherche dans le cadre de la prise en charge du SII, avec différentes alternatives aux antalgiques et antispasmodiques.

Les probiotiques peuvent déjà être utilisés car certains ont prouvé leurs effets bénéfiques pour la muqueuse intestinale grâce à différents mécanismes (Aragon, Graham, Borum, & Doman, 2010) :

- Inhibition de la pullulation bactérienne délétère
- Renforcement de la barrière intestinale épithéliale
- Modulation de la réponse immunitaire
- Sécrétion d'acides gras à chaîne courte
- Amélioration des troubles de la motricité intestinale

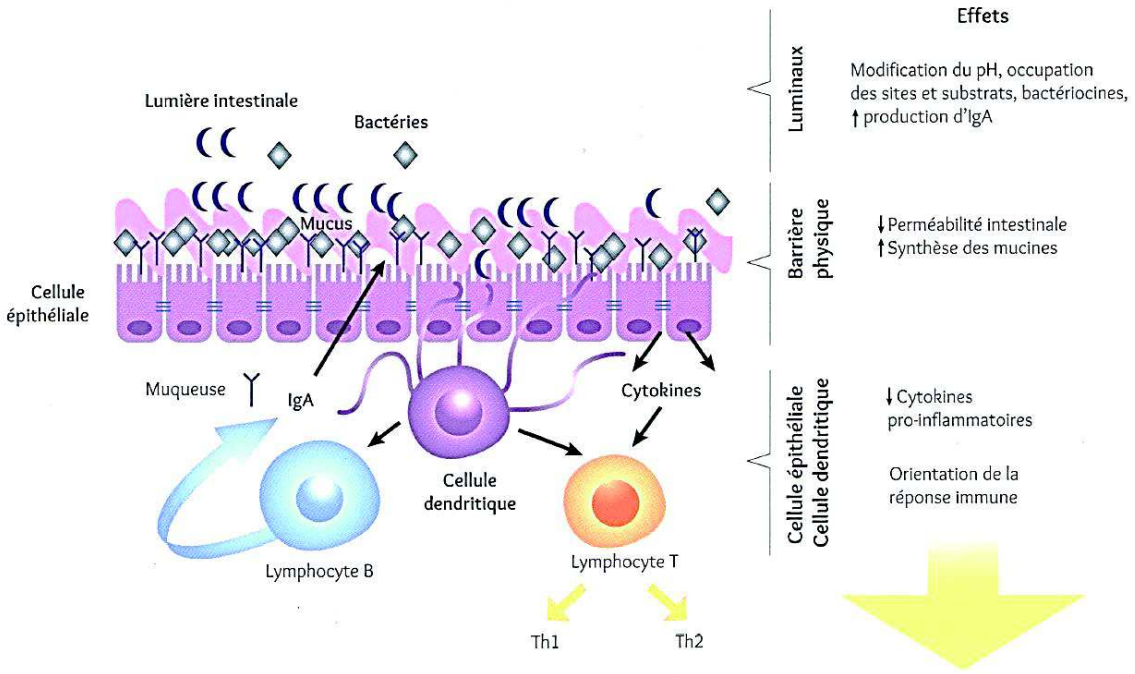

Figure 16 : Cibles thérapeutiques supposées des probiotiques

(Seirafi, Cunningham, & Hadengue, 2011)

L'intérêt des probiotiques réside dans la réduction de la dysbiose, en particulier sur la prédominance d'une flore pathogène. Dans des modèles cellulaires et animaux, on note un renforcement de la barrière (Nébot-Vivinus, et al., 2014) et des jonctions serrées (Yang, et al., 2015) réduisant de ce fait l'hyperperméabilité et l'activité des afférences vagales (Takada, et al., 2016). Ils permettent ainsi la réduction de l'inflammation (rapport entre cytokine anti et pro inflammatoire amélioré) (O'Mahony, et al., 2005) et de l'hyperexcitabilité de l'axe intestin-cerveau (Carabotti, Scirocco, Maselli, & Severi, 2015).

L'efficacité des probiotiques sur les symptômes cliniques du SII est confirmée par une réduction de la sévérité des douleurs abdominales et une amélioration de la qualité de vie, après quelques semaines de traitements, par des revues et méta-analyses (Moayyedi, et al., 2010) (Didari, Mozaffari, Nikfar, & Abdollahi, 2015) (Mazurak, Broelz, Storr, & Enck, 2015). La supplémentation en probiotiques mono-souche à faible dose ($<10^{10}$ UFC/jour) et avec une courte durée de traitement (< ou égale à 8 semaines) semble être plus efficaces pour améliorer la réponse symptomatique globale et la qualité de vie (Zhang, et al., 2016).

Ces résultats sont encourageants mais ils restent tout de même à affiner et à compléter. Pour rappel, les effets des probiotiques sont spécifiques des espèces ou des souches, du dosage et de la forme d'administration. De nombreux probiotiques ont été testés chez les patients souffrant de SII, mais on ne peut pas établir de recommandations robustes.

Si on se concentre uniquement sur les souches disponibles en France, la WGO recommande les souches probiotiques suivantes en complément de la prise en charge du SII (WGO Review Team, 2017)) :

- *Bifidobacterium infantis* 35624 à 10^8 UFC, 1 fois par jour (dosage disponible en France à 10^9/par prise) avec une amélioration globale des symptômes
- *Sacharomyces bourlardi* CNCM I-745 à 250 mg 2 fois par jour, avec un effet significatif sur la qualité de vie.
- le mélange Pediococcus acidilactici CECT 7483, *Lactobacillus plantarum* CECT 7484, L. plantarum CECT 7485 à 3–6 × 10^9 UFC/capsule, 1 fois par jour (la forme disponible en France est un sachet orodispersible en association avec de la vitamine D alors que la forme galénique testée était des capsules) avec un effet significatif sur la qualité de vie et la sensibilité viscérale mais pas sur l'amélioration globale des symptômes.
- *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) 10 milliards UFC 1 fois par jour avec une amélioration de la sévérité de la douleur abdominale
- *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 au dosage d'un milliard par jour, avec une amélioration globale de la symptomatologie et de la qualité de vie

De nombreux travaux se sont concentrés sur la souche *Bifidobacterium infantis*. Il s'agit de la souche disponible en France la plus efficace sur l'ensemble des symptômes et avec le niveau de preuve le plus élevé.

Bifidobacterium infantis 35624 a démontré une amélioration significative du score composite pour la douleur / gêne abdominale, les ballonnements / distensions et / ou les difficultés de transit intestinal par rapport au placebo dans 2 études méthodologiquement correctes conçues (Brenner, Moeller, Chey, & Schoenfeld, 2009). La dose efficace serait bien de 10^8 UFC/jour et non 10^6 et 10^{10} UFC/jour qui ne se sont pas montrés plus efficace qu'un placebo (Whorwell, et al., 2006).

Cependant, les méta-analyses et les revues sont contradictoires à son sujet. Selon Yuan F et al, le traitement avec un probiotique mono-souche, contenant seulement *Bifidobacterium infantis*,

n'a pas eu d'effet sur la satisfaction apportée concernant la douleur abdominale, les ballonnements chez les patients atteints de SII. Cependant, les patients ayant reçu des probiotiques multi-souches contenant *Bifidobacterium infantis* présentaient une réduction significative de la douleur abdominale et des ballonnements. L'efficacité mono-souche seule du probiotique Bifidobacterium infantis sur le SII n'a pas encore été confirmée, cela nécessite des essais cliniques randomisés de plus grande envergure (Yuan, et al., 2017).

Les résultats de cette méta-analyse sont à revoir selon Andrew P. Allen qui met en exergue le fait que la souche de *Bifidobacterium infantis* n'était pas strictement identique et qu'elle est utilisée avec un dosage différent dans les 5 études qui composent cette méta-analyse. De plus, si une étude était exclue car les critères de jugement étaient différents des autres, les résultats seraient bien différents (Allen, Clarke, Cryan, Quigley, & Dinan, 2017).

Cet exemple illustre les difficultés méthodologiques, la grande variété des conditions expérimentales et des souches testées qui ne permettent pas d'établir des conclusions générales.

Pour conclure, l'approche thérapeutique par les probiotiques est encore largement empirique pour le SII. Il est nécessaire de faire des progrès pour une meilleure compréhension des mécanismes propres à chaque souche, des conditions d'administration et pour acquérir u,e réelle connaissance des paramètres pertinents à moduler. Mais les probiotiques peuvent être une partie du traitement dans l'approche globale du SII (WGO Review Team, 2015).

4.2. Transplantation fécale dans le SII

L'intérêt de la transplantation fécale dans le SII a fait l'objet de 2 études publiées.

Une première étude inclut 90 patients atteints de SII-D ou SII-C. Deux tiers ont reçu une TMF et le dernier tiers un placebo avec leurs propres selles. Malgré une amélioration significative des symptômes à 3 mois pour 65% des patients traités contre 43% dans le groupe placebo, il n'y avait aucune différence à 12 mois (Johnsen, et al., 2018).

La seconde étude danoise plus récente n'a pas obtenu les mêmes résultats avec au contraire une efficacité supérieure à 3 mois sur l'amélioration des symptômes dans le groupe placebo malgré une modification du microbiote des patients traités par TMF (ce qui suggère une transplantation réussite) (Halkjær, et al., 2018).

Il est donc difficile de conclure sur l'intérêt de la transplantation fécale dans cette indication. D'autres études devront trancher.

4.3. Intérêt de la glutamine dans le SII

4.3.1. Effet d'une supplémentation en glutamine.

Il a été démontré que la glutamine favorise la prolifération des entérocytes, régule les protéines de jonction serrée, supprime les voies de signalisation pro-inflammatoires et confère une protection contre l'apoptose et les stress cellulaires dans des conditions normales et pathologiques. (Kim & Kim, 2017). La stimulation de la synthèse protéique est retrouvée quel que soit la voie d'apport (orale ou sanguine) de la glutamine (Le Bacquer, et al., 2001).

De plus, la glutamine module la réponse inflammatoire des cytokines pro-inflammatoires IL-6 et IL-8. L'apport de glutamine diminue leurs libérations (Coëffier, et al., 2002),ainsi que la production des chimiokines IP-10 et ITAC (Marion, Coëffier, Gargala, Ducrotté, & Déchelotte, 2004). Au contraire, la glutamine stimule la production des cytokines ayant un profil anti-inflammatoire, tel que l'IL-4 et IL-10 (Coëffier, Marion, Ducrotté, & Déchelotte, 2003). La glutamine peut également stimuler l'expression intestinale des protéines de choc thermique ou HSP, qui jouent un rôle protecteur dans des situations de stress (Coëffier, et al., 2002).

Pour ces raisons, la glutamine a été utilisée pour améliorer la réparation de la muqueuse intestinale dans des modèles de chimiothérapie, de septicémie, de traumatisme et d'inflammation (Perna, et al., 2019)

Dans une étude récente où une supplémentation en glutamine a été administrée à des animaux constipés, on a observé une augmentation dans le microbiote des phyla *Bacteroïdetes* et *Actinobacteria* respectueux de l'intestin. Par conséquent, une supplémentation en glutamine peut améliorer la constipation et améliorer la fonction intestinale en régulant le microbiote intestinal endogène. En plus d'améliorer la capacité de récupération d'énergie de *Firmicutes spp*., le mécanisme de l'effet de la glutamine sur la constipation impliquerait un équilibre en azote et la synthèse des protéines chez les bactéries résidentes de l'intestin grêle (Zhang, et al., 2017).Il est bien établi que le régime alimentaire et l'état nutritionnel modifient la composition et la fonction du microbiote intestinal. En conséquence, la supplémentation en glutamine a été proposée comme une approche thérapeutique potentielle pour soulager la constipation.

4.3.2. Glutamine et hyperperméabilité intestinale dans le SII

De nombreuses études ont montré une perméabilité colique et intestinale accrue (Zhou, Souba, Croce, & Verne, 2010)(Martínez, et al., 2012) chez des patients atteints du SII-D, avec une expression réduite des protéines de jonction serrées, en particulier de l'occludine et de la claudine-1 (Bertiaux-Vandaële, et al., 2011).

Il a déjà été établi que la supplémentation en glutamine rétablit les protéines de jonction serrées et la barrière intestinale dans de nombreux modèles expérimentaux *in vivo* (Beutheu, et al., 2014).

Toutes ces données suggèrent que la supplémentation en glutamine pourrait être bénéfique chez les patients atteints de SII-D pour réduire l'hyperperméabilité intestinale, voire l'hypersensibilité viscérale.

Dans le SII-D post-infectieux avec hyperperméabilité intestinale, une complémentation en glutamine (5g, 3 fois par jour pendant 8 semaines par voie orale) dans un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, a permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement. La supplémentation en glutamine a réduit de « manière spectaculaire » et sans danger tous les principaux paramètres d'évaluation : le score IBS-SSS, la fréquence quotidienne des selles, le score sur l'échelle de Bristol et la perméabilité intestinale. Des essais cliniques randomisés de grande envergure devront maintenant être effectués pour valider ces résultats et explorer les mécanismes pharmacologiques (Zhou, et al., 2019).

Cependant, il reste à déterminer le meilleur mode d'administration de la glutamine, car la glutamine par voie orale est rapidement absorbée par l'intestin grêle et n'atteint pas le côlon. Ce problème a déjà été signalé dans le cas des maladies intestinales inflammatoires (MICI), une faible teneur en glutamine ayant été démontrée dans la muqueuse de l'intestin grêle et du côlon.

Enfin, 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 MICI (Coëffier, Marion-Letellier, & Déchelotte, 2010).

4.4. Traitement antibiotique dans le SII

La preuve de l'implication de bactéries dans le SII justifie le bénéfice thérapeutique potentiel d'un traitement antibiotique. Plusieurs études ont montré que les antibiotiques systémiques éliminent le SIBO (pour Small Intestinal Bacterial Overgrowth ou pullulation bactérienne de l'intestin grêle) et améliorent les symptômes intestinaux. Il reste à déterminer si on peut faire de même chez les patients atteints de SII.

4.4.1. La néomycine

Des études cliniques ont démontré que la réduction de la prolifération bactérienne avec un traitement par néomycine atténue les symptômes du SII. Dans un essai unique, en double aveugle, randomisé et contrôlé portant sur 111 patients, les patients traités par la néomycine présentaient une amélioration de 50% des symptômes globaux du SII par rapport aux patients recevant le placebo (43% contre 23%; $P < 0,05$) (Parodi, et al., 2009).

Cependant, la néomycine entraîne une résistance clinique rapide et durable. Cet antibiotique ne possède donc pas les propriétés idéales nécessaires pour le traitement de la flore intestinale chez un patient présentant un SII.

4.4.2. La rifaximine

La rifaximine est un dérivé de la rifamycine, semi-synthétique et pratiquement non-absorbé, avec un profil d'effet secondaire favorable. La rifaximine agit en se liant à la sous-unité β de l'ARN polymérase, entraînant une inhibition de la synthèse d'ARN bactérien. La rifaximine est active contre diverses bactéries entériques.

En raison de ses propriétés, la rifaximine a été examinée pour le traitement du SII. La première étude portant sur l'utilisation de la rifaximine est une étude contrôlée randomisée à 2 centres portant sur 87 sujets (Pimentel, Park, Mirocha, Kane, & Kong, 2006). Cette étude a démontré que la rifaximine était supérieure au placebo pour améliorer le SII après seulement 10 jours de traitement. L'étude a également révélé un bénéfice durable pendant 10 semaines supplémentaires. Cette constatation est unique parmi les médicaments utilisés pour traiter ce syndrome et suggérait que la rifaximine s'attaquait à un facteur causal potentiel de la maladie. Ces résultats ont depuis été reproduits dans plusieurs essais contrôlés (Sharara, et al., 2006)

(Pimentel, et al., 2011). Pour cette dernière, une différence de 10 % dans le soulagement des symptômes globaux entre le groupe traité et le groupe placebo, ce qui est significatif mais modeste (analyse groupée, 40,7% versus 31,7%, respectivement ; p <0,001). De plus, il n'a pas été mis en évidence d'effets indésirables et par ailleurs, aucun cas d'infection à *Clostridium difficile* n'a été observé dans aucune des études où la rifaximine était utilisée pour traiter le SII.

Afin de mieux comprendre la réponse des patients à une utilisation répétée, d'autres essais ont été réalisés. Dans cette étude, jusqu'à 5 traitements de rifaximine ont été instaurés et étudiés chez des sujets atteints du SII. Si le traitement initial avec la rifaximine était un succès, le traitement ultérieur avec la rifaximine était bénéfique pour plus de 80% des sujets, quel que soit le nombre de traitements administrés. En outre, le temps moyen entre les traitements restait identique (Pimentel, et al., 2011).

« L'innocuité et le mécanisme d'action de la rifaximine a permis avec succès le traitement empirique de SII-D. Le traitement, bien qu'étudié à petite échelle, semble efficace. »(Basseri, Weitsman, Barlow, & Pimentel, 2011)).

4.5. Régime alimentaire particulier dans le SII

Une revue systématique de la littérature utilisant Medline (1980-1996) (Niec, Frankum, & Talley, 1998) a cherché à déterminer un lien entre le SII et des réactions indésirables alimentaires. La réponse positive à un régime d'éviction variait de 15% à 71% parmi les 7 études incluses. Les aliments entraînant le plus fréquemment une exacerbation des symptômes sont le lait, le blé et les œufs. Ce sont généralement des aliments qui contiennent une teneur élevée en salicylate ou en amines.

Les patients ayant un profil SII-D ressentent plus fréquemment des réactions indésirables aux aliments. « Cependant, toutes les études présentaient des limites majeures dans la conception de leurs essais, notamment une sélection inadéquate des patients, le bien-fondé et la durée des régimes d'exclusion, et les méthodes de provocation alimentaire. » Il n'est donc pas encore établi que les réactions indésirables aux aliments soient un facteur clé d'aggravation des symptômes du SII ou que des régimes restrictifs alimentaires soient une option de traitement valable.

Des essais cliniques contrôlés et soigneusement conçus sont maintenant nécessaires pour tester spécifiquement le rôle potentiel des réactions indésirables des aliments dans le SII–D.

4.5.1. Régime pauvre en FODMAPs

L'acronyme FODMAPs (pour Fructo-Oligo-Di-Mono-saccharides And Polyols) désigne les glucides à chaîne courte mal absorbés dans l'intestin grêle. Leur faible taille moléculaire entraîne un effet osmotique attirant l'eau. Leur fermentation entraîne des ballonnements, des douleurs abdominales et une distension. L'hydrogène ou le méthane produit entraîne des troubles de la motricité.

Les FODMAP sont présents dans une grande variété d'aliments, notamment ceux contenant du lactose, du fructose, des fructanes, des galacto-oligosaccharides et des polyols (sorbitol, mannitol, xylitol et maltitol). Ils sont mal absorbés, notamment à cause de l'absence d'enzymes capables d'hydrolyser les liaisons glycosidiques ; ou la faible capacité des transporteurs épithéliaux (fructose, transporteur de glucose 2 [GLUT-2] et transporteur de glucose 5 [GLUT-5]). Les polyols, sont, quant à eux, de trop grosses molécules pour une simple diffusion.

Il a été montré que l'ingestion de FODMAP entraînait une production d'hydrogène intestinale prolongée chez les témoins en bonne santé, ainsi que chez les patients atteints de SII chez lesquels des symptômes gastro-intestinaux et systémiques étaient induits. En revanche, la production de méthane chez les patients atteints de SII n'a pas changé entre un régime pauvre et riche en FODMAPs (alors qu'elle était diminuée dans un régime riche chez les sujets sains) (Ong, et al., 2010).

« Le régime alimentaire faible en FODMAP constitue une approche efficace pour la gestion des patients présentant des symptômes intestinaux fonctionnels. La base de preuves est maintenant suffisamment solide pour recommander son application généralisée. » ou au moins chez ceux présentant une malabsorption du fructose et répondant à un régime alimentaire faible en FODMAPs. Les tests respiratoires à l'hydrogène sont utiles pour identifier les personnes capables d'absorber complètement une charge de fructose et de lactose, de sorte que la restriction alimentaire pourra être moins stricte chez ces patients (Gibson & Shepherd, 2010).

La mise en œuvre d'un régime alimentaire restrictif en FODMAP doit être envisagée chez les patients atteints du SII, en particulier ceux chez lesquels l'alimentation joue le rôle déclencheur des symptômes. Il est préférable d'être accompagné d'un diététicien afin d'individualiser le régime restrictif en comprenant les symptômes du patient, les FODMAP pouvant ne pas être à l'origine des symptômes car ils ne sont jamais consommés. Les listes de substitutions d'aliments aident les patients à comprendre ce qu'ils peuvent et ne peuvent pas manger et permettent une alimentation équilibrée. Il est nécessaire de limiter leur charge totale de FODMAP pendant 6 à 8 semaines, puis ensuite, le régime alimentaire peut être modifié pour être moins restrictif en fonction de la réponse aux symptômes. (Magge & Lembo, 2012)

5. Discussion et conclusion

Le SII est un trouble multidimensionnel associant de façon variable une dysbiose intestinale, une inflammation gastro-intestinal de bas grade, une activation du système immunitaire associé aux muqueuses, une augmentation de la perméabilité intestinale, une intolérance alimentaire, une dysmotilité gastro-intestinale, une hypersensibilité viscérale, une interaction altérée de l'axe intestin-cerveau, des facteurs génétiques et psychosociaux (Gwee, et al., 2019).

De nombreuses études cas-témoins ont démontré une dysbiose microbienne fécale chez les patients atteints de SII par rapport aux témoins. La dysbiose microbienne intestinale est associée en particulier au SII caractérisé par une diarrhée prédominante (SII-D). Plusieurs études ont également révélé l'apparition de pullulation bactérienne intestinale (SIBO) plus souvent chez les patients atteints de SII que chez des sujets en bonne santé. Enfin, une infection gastro - intestinale prédispose au développement du SII (Gwee, et al., 2019).

Un certain nombre d'interventions thérapeutiques différentes sont disponibles pour la prise en charge des patients atteints de SII, y compris des agents pharmacologiques ou des procédures approuvés (la rifaximine et la TMF) et d'autres interventions non pharmacologiques et/ou moins réglementés (modification du régime alimentaire, probiotiques et glutamine).

Il s'avère que la décision de traitement du SII devrait idéalement s'appuyer sur le sous-type de SII. Le traitement doit être personnalisé en tenant compte des symptômes les plus gênants, de l'intensité des symptômes et des préférences du patient en ce qui concerne les objectifs du traitement et les risques acceptables. Les profils d'efficacité et de sécurité des thérapies sont des facteurs importants à prendre en compte lors de la prise de décisions thérapeutiques.

Je me réfère à la Société Européenne de Gastroentérologie en soins primaires (Hungin, et al., 2018) pour citer 2 recommandations générales à l'intention des cliniciens en exercice. « Nous nous accordons que des probiotiques spécifiques jouent un rôle dans la gestion de certains symptômes du SII et puissent être utilisés en complément d'un traitement conventionnel ». « Nous recommandons également que les souches probiotiques soient sélectionnées sur la base des symptômes du patient, de l'indication clinique et des preuves disponibles ».

Pour ce qui est de l'utilisation des probiotiques malheureusement, la variabilité entre les populations d'études cliniques (par exemple, les critères du SII, la taille de l'échantillon) et la rigueur des critères de jugement des essais cliniques limitent les comparaisons qui peuvent être faites entre les différentes souches ou mélanges probiotiques. Les critères observés ne sont pas cohérents entre les études ce qui ne facilite pas les comparaisons. Certaines études ont montré une amélioration générale des symptômes du SII, alors que d'autres ont rapporté une amélioration de symptômes spécifiques tels que douleurs abdominales et ballonnements

Cependant, plusieurs revues et méta-analyses d'essais contrôlés randomisés (ECR) ont démontré que les probiotiques étaient plus efficaces que le placebo pour réduire les symptômes généraux du SII et les douleurs abdominales (Ford, Harris, Lacy, Quigley, & Moayyedi, 2018) (Zhang, et al., 2016) (Hungin, et al., 2018). Ce bénéfice ressort en particulier avec les souches Biofidobacterium et Lactobacillus (Guyonnet, et al., 2007) (Simrén, et al., 2013).

Certaines de ces méta-analyses portaient sur des souches probiotiques uniques. Deux souches probiotiques (disponibles en France) utilisées individuellement ressortent par leur niveau de preuve et d'efficacité (Ford, Harris, Lacy, Quigley, & Moayyedi, 2018). *Lactobacillus plantarum* DSM 9843 10 milliards UFC/J pendant 4 semaines semble bénéfique en termes d'amélioration des scores de douleur et de ballonnements (Ducrotté, Sawant, & Jayanthi, 2012). Mais l'essai le plus important était une étude de dosage de *Bifidobacterium infantis* 35 624, qui a démontré son efficacité en termes de symptômes globaux et de douleur abdominale à une dose de 1×10^{8} UFC/jour pendant 4 semaines (Whorwell, et al., 2006). Cependant, l'efficacité de *Bifidobacterium infantis* 35 624 diffère, si elle est en association, elle serait capable de réduire les symptômes du SII (ballonnements et douleurs abdominales), mais pas si elle est utilisé seule (Yuan, et al., 2017).

Lorsque l'on compare les résultats d'études portant sur l'administration d'un supplément probiotique multi-souches à un mono-souche, on constate généralement qu'un supplément avec un probiotique multi-souches peut potentiellement améliorer les symptômes du SII (Fjeldheim Dale, Hellgren Rasmussen, Ömer Asiller, & Arslan Lied, 2019). Ce qui soulignerait que l'effet serait plus net lorsqu'on utilise un produit multi-souche.

Dans cette méta-analyse (Ding Liang, Ning Longgui, & Xu Guoqiang, 2019), dont l'objectif était de différencier les protocoles raisonnables en évaluant l'efficacité et la sécurité par le biais de méthodes combinées de méta-analyse traditionnelle et de réseau, des résultats intéressantsn

ressortent avec 2 mélanges. Le mélange « Duo » (*Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium lactis, Bifidobacterium longum et Streptococcus thermophilus* 1×10^{10}/jour en se basant sur les résultats de (Ki Cha, et al., 2012) et de (Ko, et al., 2013)) pourrait être, selon les auteurs (Ding Liang, Ning Longgui, & Xu Guoqiang, 2019), la première recommandation pour traiter un SII-D. Tandis que le mélange « Pro » (*Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* BB-12®, *Lactobacillus acidophilus* LA-5®, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* LBY-27, *Streptococcus thermophilus* STY-31 (Jafari, Vahedi, Merat, Momtahen, & Riahi, 2014)) serait lui recommandé indifféremment pour tous les types de SII. Cependant, ces 2 mélanges ne sont pas disponibles en France.

On peut être en désaccord avec la 3ème recommandation générale de la Société Européenne de Gastroentérologie en soins primaires. Elle recommande que, « lors de l'essai d'un traitement probiotique pour un problème gastro-intestinal chronique, le produit soit pris pendant un mois. » (Hungin, et al., 2018).

En effet, dans la synthèse de (Fjeldheim Dale, Hellgren Rasmussen, Ömer Asiller, & Arslan Lied, 2019) sur 11 études, la durée de l'intervention variait de 4 à 16 semaines avec des résultats variables selon la durée. Par exemple, lors d'un test d'un mélange probiotique liquide, il a fallu une période d'intervention de 12 semaines pour obtenir une amélioration significative du groupe d'intervention par rapport au groupe placebo après l'intervention terminée. Ils n'avaient pas trouvé de différence significative entre les groupes lors des bilans de 4 et 8 semaines (Sisson, Ayis, Sherwood, & Bjarnason, 2014).

Cela suggère un effet retardé potentiel de la supplémentation en probiotiques sur la réduction des symptômes du SII, ce qui pourrait donner des résultats non significatifs dans des études plus courtes (≤ 8 semaines). La période de traitement de 4 des 4 études (75%) faisant état d'une amélioration non significative des symptômes du SII s'étendaient sur 8 semaines ou moins alors que quatre des 7 études (57,2%) rapportant une amélioration significative des symptômes avaient un protocole impliquant un traitement d'une durée de 8 semaines ou plus. Les conclusions de cette synthèse suggèrent que les suppléments en probiotiques ont un effet retardé sur l'amélioration des symptômes du SII (Fjeldheim Dale, Hellgren Rasmussen, Ömer Asiller, & Arslan Lied, 2019).

Les futures études devraient viser à évaluer l'effet de la supplémentation en probiotiques en comparant différents sous-types de SII, ce qui nécessite des échantillons de grandes tailles pour que tous les sous-types soient suffisamment représentés.

L'utilisation de certains antibiotiques dans le cadre de SII spécifiques me semble moins discutable que les probiotiques. De nombreuses études ont démontré que des cures de 2 semaines de rifaximine à la dose de 550mg, 3 fois par jour, sont efficaces et bien tolérées chez les patients atteints de SII-D.

L'utilisation d'un traitement répété par rifaximine dans une étude de phase 3 chez des patients présentant des symptômes récurrents du SII-D, a été efficace et bien toléré (Lembo, et al., 2016).

Cependant, le mécanisme d'action de la rifaximine dans le SII n'est pas encore clair. Un petit essai n'a trouvé aucune différence au niveau du microbiome fécale, des acides biliaires ou de la perméabilité intestinale entre les individus atteints d'un SII randomisés sous rifaximine ou sous placebo (Acosta, et al., 2016), mais a démontré une accélération des temps de vidange du côlon ascendant. Compte tenu de son effet bénéfique chez les patients atteints de SII-D, cela semblerait paradoxal. Des études qui ont évalué l'effet de la rifaximine sur le microbiote, montrent que tout changement est limité et n'est pas maintenu (Acosta, et al., 2016) (Zeber-Lubecka, et al., 2016) (Soldi, et al., 2015).

Après l'utilisation de la rifaximine, l'infection et la résistance microbienne à *C. difficile* sont rassurantes, une surveillance continue des patients recevant des traitements répétés du médicament sera nécessaire.

La rifaximine n'est disponible en France que dans une seule indication sous le nom TIXTAR®. TIXTAR® a l'ATU dans la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique récidivante chez les adultes. Ce médicament n'est disponible qu'à l'hôpital.

D'autre part, il a été démontré qu'un autre antibiotique, la néomycine, améliore de 50% les symptômes du SII. Néanmoins, contrairement à la rifaximine, la néomycine avait des effets indésirables et induisait une résistance bactérienne rapide ou une infection à *Clostridium difficile* (Distrutti, Monaldi, Ricci, & Fiorucci, 2016)

Une modification de l'alimentation est généralement recommandée aux patients atteints de SII pour améliorer les symptômes en général, bien que la qualité des preuves à l'appui d'une telle recommandation soit faible en raison de la variabilité dans la conception des études et du faible

nombre de patients inclus dans les études individuelles. Le régime faible en FODMAP donne de meilleurs résultats chez les patients atteints du SII-D (Eswaran, Chey, Han-Markey, Ball, & Jackson, 2016).

Une méta-analyse du régime pauvre en FODMAP basée sur 6 ECR sur un total de 182 patients et 172 contrôles a montré une amélioration de la sévérité des symptômes du SII et des scores de QOL (Quality of life) (Marsh, Eslick, & Eslick, 2016). Il est intéressant de noter qu'un article récent sur une étude croisée contrôlée randomisée a montré qu'un régime à faible teneur en FODMAP était supérieur au régime australien standard pour améliorer les scores globaux de symptômes du SII. Une amélioration de la consistance des selles a été observée chez tous les patients, quels que soient les sous-types du SII, bien que la fréquence des selles n'ait été améliorée que chez les patients atteints de SII-D (Halmos, Power, Shepherd, Gibson, & Muir, 2014).

Dans une méta-analyse récente (10 études comprenant des ECR, des essais contrôlés non randomisés et des essais prospectifs non contrôlés), un score de gravité IBS-symptôme (IBS-SSS), a été utilisé pour la notation. Cette méta-analyse a prouvé statistiquement qu'un régime alimentaire pauvre en FODMAP avait un effet bénéfique sur le SII par rapport à un régime alimentaire standard (Varjú, et al., 2017).

En dépit de sa valeur positive potentielle, un régime pauvre en FODMAP est associé à des limitations, notamment en ce qui concerne son caractère extrêmement restrictif, ses effets délétères possibles sur l'état nutritionnel à long terme et l'importance d'une surveillance étroite par les diététiciens.

Un régime pauvre en FODMAP présente également le danger de réduire l'abondance de bactéries commensales. Une étude récente a montré que les bactéries fécales telles *qu'Actinobacteria*, *Bifidobacterium* et *Faecalibacterium prausnitzii* chez les patients suivant un régime alimentaire à faible concentration de FODMAP. Les quantités étaient significativement réduites, de même que les concentrations des cytokines pro-inflammatoires (Hustoft, et al., 2017)

L'intérêt possible de la transplantation fécale dans le SII a fait l'objet de 2 études publiées contradictoires. Il est donc difficile de conclure sur l'intérêt de la transplantation dans cette indication. D'autres études devront trancher.

Enfin, pour la glutamine, dans le traitement du SII-D post-infectieux avec hyperperméabilité intestinale, une complémentation (5g, 3 fois par jour pendant 8 semaines, voie orale) a réduit de « manière spectaculaire » et sans danger tous les principaux paramètres d'évaluation : le score IBS-SSS, la fréquence quotidienne des selles, le score sur l'échelle de Bristol et la perméabilité intestinale. Des essais cliniques randomisés de grande envergure devront maintenant être effectués pour valider ces résultats et explorer les mécanismes pharmacologiques (Zhou, et al., 2019).

A propos d'autres perspectives thérapeutiques non abordées précédemment, on estime que la malabsorption des acides biliaires survient chez plus du quart des patients atteints de SII-D. Par conséquent, un traitement empirique avec un séquestrant des acides biliaires peut être envisagé, car il n'existe actuellement aucun test de diagnostic standard pour la malabsorption des acides biliaires (Slattery, Niaz, Aziz, Ford, & Farmer, 2015).

En conclusion, un certain nombre d'interventions pharmacologiques et non pharmacologiques efficaces sont disponibles pour la gestion des adultes atteints de SII (Figure 17), et il n'existe aucun algorithme universellement accepté pour guider cette gestion. Il serait intéressant d'établir un arbre décisionnel thérapeutique lorsque les connaissances seront suffisantes. Par conséquent, la gestion doit être individualisée et le rapport bénéfice / risque de chaque traitement, ainsi que les préférences du patient, doivent être hiérarchisés lors de la formulation d'un plan de traitement pour les patients atteints de SII.

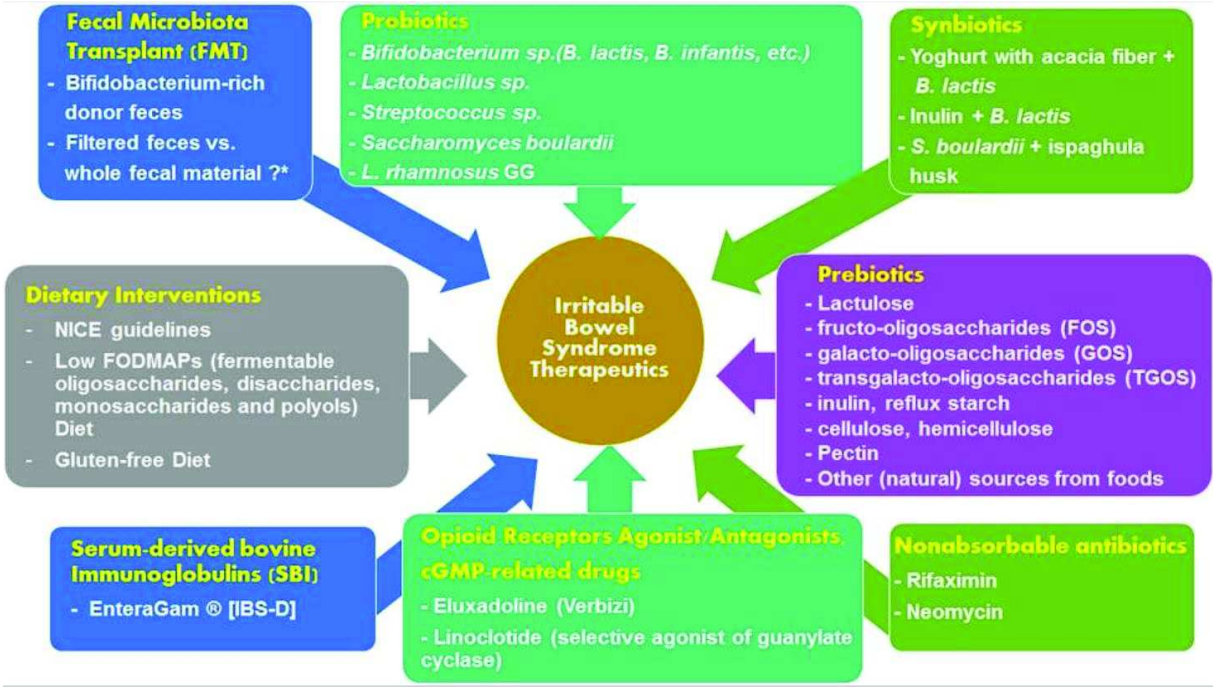

Figure 17 : Résumé des options de traitement disponibles pour atténuer la gravité des symptômes du SII (Pei Pei, et al., 2019)

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des différentes solutions abordées, de leurs intérêts ou non et de leurs disponibilités

Solution	**Intérêt**	**Disponibilité**	**Commentaire**
Probiotiques	Les probiotiques jouent un rôle dans la gestion de certains symptômes du SII et peuvent être utilisés en complément d'un traitement conventionnel sans risque Recherche empirique du probiotique qui conviendra individuellement au patient		
Lactobacillus plantarum DSM 9843 10 milliards UFC par jour pendant 4 semaines	Effet significatif d'amélioration des scores de douleur et de ballonnements	Smebiocta®	Reprise dans de nombreuses publications, A Confirmer à grande échelle

Bifidobacterium infantis 35 624 100 000 millions UFC par jour pendant 4 semaines	Effet significatif d'amélioration des symptômes globaux, des ballonnements et de douleur abdominale	Non disponible à ce dosage	Reprise dans de nombreuses publications, Confirmer efficacité si utilisé seule, A confirmer à grande échelle
mélange *Pediococcus acidilactici* CECT 7483, *Lactobacillus plantarum* CECT 7484, *L. plantarum* CECT 7485 à 3–6 × 10^9 UFC une fois par jour	Effet significatif sur la qualité de vie et la sensibilité viscérale mais pas sur l'amélioration globale des symptômes	Probiolog Florvis® (Vit D en plus des souches)	A confirmer à grande échelle
Bifidobacterium bifidum MIMBb75 1 milliard par jour	Effet significatif d'amélioration globale de la symptomatologie et de la qualité de vie	Kijimea Côlon Irritable®	A confirmer à grande échelle
mélange *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* BB-12®, *Lactobacillus acidophilus* LA-5®, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* LBY-27, *Streptococcus thermophilus* STY-31 ; 2 fois par jourpendant 4 semaines	Effet significatif d'amélioration globale de la symptomatologie sur tous les types de SII	Non disponible	A confirmer à grande échelle

mélange *Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium lactis, Bifidobacterium longum et Streptococcus thermophilus* 1.0×10^{10} UFC par jour pendant 8 semaines	Effet significatif sur l''ensemble des symptômes du SII et une amélioration de la consistance des selles chez les patients SII-D	Non disponible	A confirmer à grande échelle
Rifaximine 550mg 3 fois par jour pendant 14jours	Effet significatif mais modeste dans le soulagement des symptômes globaux entre le groupe traité et le groupe placebo dans le SII-D	Non disponible pour cette indication	A confirmer à grande échelle, Mécanisme non élucidé
Néomycine	Efficace mais effets indésirables non négligeables, risque de développement de résistances bactériennes et risque d'infection à *C. difficile*		
Glutamine 5g, 3 fois par jour pendant 8 semaines	Dans le SII-D post-infectieux avec hyperperméabilité intestinale, la supplémentation a eu un effet significatif sur les principaux paramètres d'évaluation : le score IBS-SSS, la fréquence quotidienne des selles, le score sur l'échelle de Bristol et la perméabilité intestinale	Non disponible seule et au bon dosage	A confirmer à grande échelle

Régime pauvre en FODMAPS	Effet significatif d'amélioration de la sévérité des symptômes du SII et des scores de Qualité de vie
Transfert de Microbiote Fécal	Niveau de preuve insuffisant pour conclure

Références

Acosta, A., Camilleri, M., Shin, A., Linker Nord, S., O'Neill, J., Gray, A., . . . Fodor, A. (2016). Effects of rifaximin on transit, permeability, fecal microbiome, and organic acid excretion in irritable bowel syndrome. *Clin Transl Gastroenterol*.

Adlerberth I, Wold AE. (2009). Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr*, pp. 229–38.

Aergerter, V., & Bally, F. (2012). Prévention et traitement des diarrhées dues aux antibiotiques : rôle des probiotiques. *rev Med Suisse*, pp. 1907-10.

Allen, A., Clarke, G., Cryan, J., Quigley, E., & Dinan, T. (2017, Jul). Bifidobacterium infantis 35624 and other probiotics in the management of irritable bowel syndrome. Strain specificity, symptoms, and mechanisms. *Gastroenterology*, pp. 1349-1351.

Apoil, P. (2013, Avril). Bases immunologiques de la tolérance orale. *Rev Fr Allergol*, pp. 239-42.

APSSI, P. d. (s.d.). *lettre presidente*. Récupéré sur apssii.org: https://www.apssii.org/association/lettre_presidente.php

Aragon, G., Graham, D., Borum, M., & Doman, D. (2010, Jan). Probiotic therapy for irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol*, pp. 39-44.

Azad MB, Konya T, Maughan H, et al. . (2013). Infant gut microbiota and the hygiene hypothesis of allergic disease: impact of household pets and siblings on microbiota composition and diversity. *Allergy Asthma Clin Immunol*, p. 15.

Bailey, L., Forrest, C., Zhang, P., Richards, T., Livshits, A., & DeRusso, P. (2014, 11). Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr*, pp. 1063-9.

Barbara, G., Cremon, C., Carini, G., Bellacosa, L., Zecchi, L., De Giorgio, R., . . . Stanghellini, V. (2011, Oct). The Immune System in Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*, pp. 349-59.

Basseri, R., Weitsman, S., Barlow, G., & Pimentel, M. (2011, Jul). Antibiotics for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol*, pp. 455-493.

Beaugerie, L. (2014). *Diarrhée post-antibiotiques*. Récupéré sur www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2014/diarrhzz-post-antibiotiques

Beaugerie, L. (2014). *Diarrhées post-antibiotique FMC HGE.* Récupéré sur Association Française de Formation Continue en Hépato-Gastro-Entérologie: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/diarrhee-post-antibiotiques/

Becattini, S., Taur, Y., & Pamer, E. (2016, Jun). Antibiotic-Induced changes in the intestinal microbiota and disease. *Trends Mol Med*, pp. 458-78.

Bennet, S., Ohman, L., & Simren, M. (2015, May 23). Gut microbiota as potential ochestrators of irritable bowel syndrome. *Gut Liver*, pp. 318-331.

Bertiaux-Vandaële, N., Youmba, S., Belmonte, L., Lecleire, S., Antonietti, M., Gourcerol, G., . . . Coëffier, M. (2011, 166). The Expression and the Cellular Distribution of the Tight Junction Proteins Are Altered in Irritable Bowel Syndrome Patients With Differences According to the Disease Subtype. *Am J Gastroenterol*, pp. 2165 - 2173.

Beutheu, S., Ouelaa, W., Guérin, C., Belmonte, L., Azizc, M., Tennoun, N., . . . Coëffier, M. (2014, 33). Glutamine supplementation, but not combined glutamine and arginine supplementation, improves gut barrier function during chemotherapy-induced intestinal mucositis in rats. *Clin Nutr*, pp. 694-701.

Bevilacqua, L., Ovidi, M., Di Mattia, E., Trovatelli, L., & Canganella, F. (2003, 158). Screening of Bifidobacterium strains isolated from human faeces for antagonistic activities against potentially bacterial pathogens. *Microbiological research*, pp. 179-185.

Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. (2011). Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). . *Anaerobe*, pp. 478–82.

Biasucci G, Benenati B, Morelli L, et al. (2008). Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J. Nutr*, pp. 1796S–1800S.

Bongrand, P. (2014). Physiologie des cellules monocytaires, macrophagiques et dentritiques. *EMC Hématologie*, pp. 1-18.

Boschetti, G., Nancey, S., Kanjarawi, R., Almeras, T., Ruel, K., Kaiserlian, D., & Flourie, B. (2012, Juin). Réponses immunitaires au cours des MICI : implication de l'axe IL-23/Th17. *Hépato-Gastro Oncol Dig*, pp. 446-54.

Brenner, D., Moeller, M., Chey, W., & Schoenfeld, P. (2009, Apr). The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol*, pp. 1033-49.

Brucklacher-Waldert, V., Carr, E., Linterman, M., & Veldhoen1, M. (2014). Cellular Plasticity of CD4+ T Cells in the Intestine. *Front Immunol*, p. 488.

Buono, J., Carson, R., & Flores, N. (2017, Feb 14). Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Health Qual Life Outcomes*, p. 35.

Cantarel BL, L. V. (2012, 13). Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome. *PLoS One*, p. e28742.

Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M., & Severi, C. (2015, Apr-Jun). The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.*, pp. 203-9.

Carole FUMAT selon Dave et al. Translational Research 2012, .. (2014, Oct). *chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.* Récupéré sur SNFGE: https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf

Caron, F., Ducrotte, P., Lerebours, E., Colin, R., Humbert, G., & Denis, P. (1991). Effects of amoxicillin-clavulanate combination on the motility of the small intestine in human beings. *Antimicrob Agents Chemother*, pp. 1085-8.

CDU-HGE. (2014). *Les fondamentaux de la pathologie digestive. Microbiote et Immunité intestinal Chap 13.* Ed Elsevier - Masson ISBN 978-2-294-73118-1.

Cenac, N., Andrews, C., Holzhausen, M., Chapman, K., Cottrell, G., Andrade-Gordon, P., . . . Vergnolle, N. (2007, Mar). Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest*, pp. 636-47.

Chen, J., Palva, A., de Vos, W., & Satokari, R. (2013). Contribution of the intestinal microbiota to human health : from birth to 100 years of age. *Curr Top Microbiol Immunol*, pp. 323-346.

Cherbuy C, H.-H. E. (2010, August). Microbiota matures colonic epithelium through a coordinated induction of cell cycle-related proteins in gnotobiotic rat. *Am J Physiol Gastrointest*, pp. 348-57.

Cherbuy C, Thomas M, Langella P. (2013). Le microbiote intestinal : une composante santé qui évolue avec l'âge. *Innovations agronomiques n°33*, pp. 37-46.

Coëffier, M., Marion, R., Ducrotté, P., & Déchelotte, P. (2003, Aug). Modulating effect of glutamine on IL-1beta-induced cytokine production by human gut. *Clin Nutr*, pp. 407-13.

Coëffier, M., Marion, R., Leplingard, A., Lerebours, E., Ducrotté, P., & Déchelotte, P. (2002, Apr). Glutamine decreases interleukin-8 and interleukin-6 but not nitric oxide and prostaglandins e(2) production by human gut in-vitro. *Cytokine*, pp. 92-7.

Coëffier, M., Marion-Letellier, R., & Déchelotte, P. (2010, 16). Potential for amino acids supplementation during inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, pp. 518-524.

Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, et al. (2010). Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *Am J Clin Nutr*, pp. 1023–30.

Collin, A.-H. (2017). *Complements-alimentaires-le-marche-en-progression*. Récupéré sur lemoniteurdespharmacies: https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/180328-complements-alimentaires-le-marche-en-progression-de-77-percent-en-pharmacie.html

Coudeyras S, F. C. (2010, August). Microbiota and probiotics: effects on human health. *Can J Microbiol*, pp. 611-650.

De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*, pp. 14691–6.

De La Cochetière, M., Durand, T., Lepage, P., Bourreille, A., Galmiche, J., & Doré, J. (2005, Nov). Resilience of the dominant human fecal microbiota upon short course antibiotic challenge. *J clin microbiol*, pp. 5588-92.

Degnan, P., Taga, M., & Goodman, A. (2014, Nov). Vitamin B12 as a modulator of gut microbial ecology. *Cell Metab*, pp. 769-778.

Dey, N., Wagner, V., Blanton, L., Cheng, J., Fontana, L., Haque, R., . . . Gordon, J. (2015, Sept 24). Regulators of gut motility revealed by a gnotobiotic model of dietmicrobiome interactions related to travel + Erratum. *Cell*, pp. 95-107.

Didari, T., Mozaffari, S., Nikfar, S., & Abdollahi, M. (2015, Mar). Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol*, pp. 3072-84.

Ding Liang, M., Ning Longgui, M., & Xu Guoqiang, M. (2019, Jul). Efficacy of different probiotic protocols in irritable bowel syndrome. *Medicine (Baltimore)*.

Distrutti, E., Monaldi, L., Ricci, P., & Fiorucci, S. (2016, Feb 21). Gut microbiota role in irritable bowel syndrome : New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol*, pp. 2219-41.

Dominguez- Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA*, pp. 11971–5.

Dothel, G., Barbaro, M., Boudin, H., Vasina, V., Cremon, C., Gargano, L., . . . Barbara, G. (2015, May 148). Nerve fiber outgrowth is increased in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, pp. 1002-1011.

Duc le, H., Hong, H., Barbosa, T., Henriques, A., & Cutting, S. (2004, 70). Characterization of Bacillus Probiotics Available for Human Use. *Appl Environ Microbiol*, pp. 2161-2171.

Ducrotte, P. (2013). Physiopathologie des TFI et implications thérapeutiques. *Post'U* (pp. 189-96). https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/syndrome-de-lintestin-irritable-de-la-physiopathologie-au-traitement/.

Ducrotté, P., Sawant, P., & Jayanthi, V. (2012, Aug). Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*, pp. 4012-8.

El Kaoutari, A., Armougom, F., Gordon, J., Raoult, D., & Henrissat, B. (2013, 11). The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota. *Nat Rev Microbiol*, pp. 497–504.

Enck, P., Aziz, Q., Barbara, G., Farmer, A., Fukudo, S., Mayer, E., . . . Spiller, R. (2016, Mar). Irritable Bowel Syndrom. *Nat Rev DIs Primers*, p. 16014.

Estaki, M., Pither, J., Baumeister, P., Little, J., Gill, S., Ghosh, S., . . . Gibson, D. (2016, Aug). Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome*, pp. 4-42.

Eswaran, S., Chey, W., Han-Markey, T., Ball, S., & Jackson, K. (2016, Dec). A Randomized Controlled Trial Comparing the Low FODMAP Diet vs. Modified NICE Guidelines in US Adults with IBS-D. *AM J Gastroenterol*, pp. 1824-1832.

Fallani M, Young D, Scott J, et al. (s.d.). Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, pp. 77–84.

Fjeldheim Dale, H., Hellgren Rasmussen, S., Ömer Asiller, Ö., & Arslan Lied, G. (2019, Sept). Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review. *Nutrients*, p. 2048.

Fontana L, et al. (2013). Sources, isolation, characterisation and evaluation of probiotics. *Sources, Isolation, Characterisation and evaluation of probiotics*.

Ford, A., Harris, L., Lacy, B., Quigley, E., & Moayyedi, P. (2018, Nov). Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, pp. 1044-60.

Gagnon, M., Kheadr, E., Le Blay, G., & Fliss, I. (2004, Apr). In vitro inhibition of Escherichia coli O157:H7 by bifidobacterial strains of human origin. *Int J Food Microbiol*, pp. 69-78.

Gerard, P. e.-D. (2007). Les fonctions majeures du microbiote intestinal. *Cahier de Nutrition et de Diététique*, pp. 28-37.

Gibson, P., & Shepherd, S. (2010, Fév). Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol*, pp. 252-8.

Goulet, O., & Joly, F. (2010, Sep). Intestinal microbiota in short bowel syndrome. *Gastroenterol CLin Biol*, pp. S37-S43.

Grönlund MM, Grześkowiak Ł, Isolauri E, et al. (2011). Influence of mother's intestinal microbiota on gut colonization in the infant. *Gut Microbes*, pp. 227–33.

Guyonnet, D., Chassany, O., Ducrotte, P., Picard, C., Mouret, M., Mercier, C., & Matuchansky, C. (2007, Aug). Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium animalis DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*, pp. 475-86.

Gwee, K. A., Gonlachanvit, S., Ghoshal, U. C., Chua, A. S., Miwa, H., Wu, J., . . . Suzuk, H. (2019, Jul). Second Asian Consensus on Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*, pp. 343-362.

Halkjær, S., Christensen, A., Lo, B., Browne, P., Günther, S., Hansen, L., & Petersen, A. (2018). Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut*, pp. 2107-15.

Halmos, E., Power, V., Shepherd, S., Gibson, P., & Muir, J. (2014, Janv). A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrom. *Gastroenterology*, pp. 67-75.

Hernández, M., Canforas, E., Jocken, J., & Blaak, E. (2019, Aug 18). The Short-Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight Control and Insulin Sensitivity. *Nutrients*, p. 1943.

Hooper L. (2015). Epithelial cell contributiions to intestinal immunity. *ADV IMMUNL 126*, pp. 129-172.

Hungin, A., Mitchell, C., Whorwell, P., Mulligan, C., Cole, O., Agreus, L., . . . al, e. (2018, 47). Systematic review: Probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms—An updated evidence-based international consensus. *Aliment. Pharmacol. Ther.* , pp. 1054-1070.

Hungin, A., Mitchell, C., Whorwell, R., Mulligan, C., Cole, O., Agréus, L., . . . Gastroenterology, a. t. (2018, Apr). Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms – an updated evidence-based international consensus. *Aliment Pharmacol Ther*, pp. 1054-1070.

Hustoft, T., Hausken, T., Ystad, S., Valeur, J., Brokstad, K., Hatlebakk, J., & Lied, G. (2017, Apr). Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.*

Inserm. (2016). *Microbiote intestinal et santé*. Récupéré sur Inserm: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale

Intestin : l'organe qui révolutionne la médecine. (2017, Avril). *Dossier pour la science*.

Jafari, E., Vahedi, H., Merat, S., Momtahen, S., & Riahi, A. (2014, Jul). Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. *Arch Iran Med*, pp. 466-70.

Jernberg, C., Löfmark, S., Edlund, C., & Jansson, J. (2010, Nov). Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology*, pp. 3216-23.

Johnsen, P., Hilpüsch, F., Cavanagh, J., Leikanger, I., Kolstad, C., Valle, P., & Goll, R. (2018). Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, pp. 17-24.

Ki Cha, B., Mun Jung, S., Hwan Choi, C., Song, I., Woong Lee, H., Joon Kim, H., . . . Seo, J. (2012, Mar). The effect of a multispecies probiotic mixture on the symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol*, pp. 220-7.

Kim, M., & Kim, H. (2017). The Roles of Glutamine in the Intestine and Its Implication in Intestinal Diseases. *Int. J. Mol. Sci*, p. 1051.

Ko, S., Han, G., Kim, S., Seo, J., Chung, W., Ryu, B., . . . Park, J. (2013). Effect of korean herbal medicine combined with a probiotic mixture on diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med*.

Labow, B., Souba, W., & Abcouwer, S. (2001, Sep 131). Mechanisms governing the expression of the enzymes of glutamine metabolism--glutaminase and glutamine synthetase. *J Nutr*, pp. 2467-74.

Lamont, R., Sobel, J., Akins, R., Hassan, S., Chaiworapongsa, T., Kusanovic, J., & Romero, R. (2011). The vaginal microbiome : new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG*, pp. 533-49.

Landman C, Q. E. (2016). Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Med Int n°37*, pp. 418-23.

Lawrence A. David, C. F. (2014, January). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* , pp. 559–563.

Le Bacquer, O., Nazih, H., Blottière, H., Meynial-Denis, D., Laboisse, C., & Darmaun, D. (2001, Dec). Effects of glutamine deprivation on protein synthesis in a model of human enterocytes in culture. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, pp. 1340-7.

Lembo, A., Pimentel, M., Rao, S., Schoenfeld, P., Cash, B., Weinstock, L., . . . Forbes, W. (2016, 151). Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, pp. 1113-21.

Luoto, R., Laitinen, K., Nermes, M., & Isolauri, E. (2010). Impact of maternal probiotix supplemented dietary counselling on pregancy outcome and prenatal and postnatal growth : a double blind placebo controlled study. *Br J Nutr*, pp. 1792-9.

Magge, S., & Lembo, A. (2012, Novembre). Low-FODMAP Diet for Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol*, pp. 739-45.

Manimozhiyan Arumugam, J. R.-M. (2011, May). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, pp. 174-180.

Marion, R., Coëffier, M., Gargala, G., Ducrotté, P., & Déchelotte, P. (2004, Aug). Glutamine and CXC chemokines IL-8, Mig, IP-10 and I-TAC in human intestinal epithelial cells. *Clin Nutr*, pp. 579-85.

Marsh, A., Eslick, E., & Eslick, G. (2016, 55). Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. Eur. J. Nutr. *Eur. J. Nutr.*, pp. 897–906.

Marteau, P. (2013). Microbiote intestinal. *Gastroenterologie*, pp. 1-8.

Martínez, C., Vicario, M., Ramos, L., Lobo, B., Mosquera, J., Alonso, C., . . . Santos, J. (2012, 107). 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*, pp. 736-746.

Maukonen, J., Satokari, R., Mättö, J., Söderlund, H., Mattila-Sandholm, T., & Saarela, M. (2006, May 55). Prevalence and temporal stability of selected clostridial groups in irritable bowel syndrome in relation to predominant faecal bacteria. *J Med Microbiol*, pp. 625-33.

Mayer, E., Savidge, T., & Shulman, R. (2014). Brain Gut Microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*, pp. 1500-12.

Mazurak, N., Broelz, E., Storr, M., & Enck, P. (2015, Oct). Probiotic Therapy of the Irritable Bowel Syndrome: Why Is the Evidence Still Poor and What Can Be Done About It? *J Neurogastroenterol Motil*, pp. 471-85.

Moayyedi, P., Ford, A., Talley, N., Cremonini, F., Foxx-Orenstein, A., Brandt, L., & Quigley, E. (2010, Mar). The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*, pp. 325-32.

Morrison, D., & Preston, T. (2016, Mai 3). Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*, pp. 189-200.

Mshvildadze M, Neu J, Shuster J, et al. (2010). Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques. *J Pediatr*, pp. 156:20–5.

Murk, W., Risnes, K., & Bracken, M. (2011). Prenatal or Early-Life Exposure to Antibiotics and Risk of Childhood Asthma: A Systematic Review. *Pediatrics*, pp. 1125–1138.

Nébot-Vivinus, M., Harkat, C., Bzioueche, H., Cartier, C., Plichon-Dainese, R., Moussa, ,. L., . . . Theodorou, V. (2014, Jun). Multispecies probiotic protects gut barrier function in experimental models. *World J Gastroenterol.*, pp. 6832-43.

Niec, A., Frankum, B., & Talley, N. (1998, Nov). Are adverse food reactions linked to irritable bowel syndrome? *AM J Gastroenterol*, pp. 2184-90.

O'Mahony, L., McCarthy, J., Kelly, P., Hurley, G., Luo, F., Chen, K., . . . Quigley, E. (2005, Mar). Lactobacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationships to cytokines profiles. *Gastroenterology*, pp. 541-51.

Ong, D., Mitchell, S., Barrett, J., Shepherd, S., Irving, P., Biesiekierski, J., . . . Muir, J. (2010, Août). Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*, pp. 1366-73.

Oozeer R, van Limpt K, Ludwig T, et al. (2013). Intestinal microbiology in early life: specific prebiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides. *Am J Clin. Nutr*, pp. 98:561S–571S.

Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, et al. (2007). Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, et al. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*, p. e177.

Parodi, A., Dulbecco, P., Savarino, E., Giannini, E., Bodini, G., Corbo, M., . . . Savarino, V. (2009, Nov-Dec). Positive glucose breath testing is more prevalent in patients with IBS-like symptoms compared with controls of similar age and gender distribution. *J Clin Gastroenterol*, pp. 962-66.

Pei Pei, C., Voon, K. C., Chung, Y. L., Won, F. W., Priya, M., & Voon, C. Y. (2019, 10). The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome – A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. p. 1136.

Perlemuter, G., Schoen, C., Bocandé, E., Blondeau, C., Guilbot, A., & Holowacz, S. (2018, Juin). Répères Taxonomiques. *La revue des microbiotes*, p. 24.

Perna, S., Alalwan, T. A., Alaali, Z., Alnashaba, T., Gasparri, C., Infantino, V., . . . Rondanelli, M. (2019, 20). The Role of Glutamine in the Complex Interaction between Gut Microbiota and Health : A narrative revew. *Int. J. Mol. Sci*, p. 5232.

Piche, T. (2014, Mar). Tight junctions and IBS - the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil*, pp. 296-302.

Piche, T., Barbara, G., Aubert, P., Bruley des Varannes, S., Dainese, R., Nano, J., . . . Neunlist, M. (2009, Feb). Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut*, pp. 196-201.

Pimentel, M., Lembo, A., Chey, W., Zakko, S., Ringel, Y., Yu, J., . . . Group, T. S. (2011, Jan). Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*, pp. 22-32.

Pimentel, M., Morales, W., Chua, K., Barlow, G., Weitsman, S., Kim, G., . . . Marsh, Z. (2011, Jul). Effects of rifaximin treatment and retreatment in nonconstipated IBS subjects. *Dig Dis Sci*, pp. 2067-2072.

Pimentel, M., Park, S., Mirocha, J., Kane, S., & Kong, Y. (2006, Oct). The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med*, pp. 557-63.

Qin J, et al. (2010). A human gut microbiobial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature n°464*, pp. 59-65.

Rabot, S. (2015). Axe Intestin-Cerveau : comment le microbiote intestinal influence la réponse au stress. *Bull Acad Vet France 168*, pp. 267-73.

Rajilić-Stojanović, M., Biagi, E., Heilig, H., Kajander, K., Kekkonen, R., Tims, S., & de Vos, W. (2011, Nov). Global and deep molecular analysis of microbiota sigantures in fecal sample from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, pp. 1792-801.

Samuel, B., Shaito, A., Motoike, T., Rey, F., Backhed, F., Manchester, J., . . . Gordon, J. (2008, October 28). Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G proteincoupled receptor Gpr41. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1*, pp. 16767-16772.

Santos, A., San Mauro, M., Sanchez, A., Torres, J., & Marquina, D. (2003, Sept 26). The antimicrobial properties of different strains of Lactobacillus spp. isolated from kefir. *Syst Appl microbiol*, pp. 434-437.

Seirafi, M., Cunningham, S., & Hadengue, A. (2011). Le microbiote dans les maladies du foie et du tube digestif : la révolution annoncée. *Revue Med Suisse*.

Sharara, A., Aoun, E., Abdul-Baki, H., Mounzer, R., Sidani, S., & Elhajj, I. (2006, Feb). A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. *Am J Gastroenterol.*, pp. 326–333.

Simrén, M., Barbara, G., Flint, H., Spiegel, B., Spiller, R., Vanner, S., . . . Committee., R. F. (2013, Jan). Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*, pp. 159-76.

Sisson, G., Ayis, S., Sherwood, R., & Bjarnason, I. (2014, Jul). Randomised clinical trial: A liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome--a 12 week double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther*, pp. 51-62.

Slattery, S., Niaz, O., Aziz, Q., Ford, A., & Farmer, A. (2015, Jul). Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*, pp. 3-11.

Smits, W., Lyras, D., Lacy, D., Wilcox, M., & Kuijper, E. (2016, Apr). Clostridium difficile infection. *Nat Rev Dis Primers*.

Soldi, S., Vasileiadis, S., Uggeri, F., Campanale, M., Morelli, L., Fogli, M., . . . Gasbarrini, A. (2015). Modulation of the gut microbiota composition by rifaximin in non-constipated irritable bowel syndrome patients: a molecular approach. *Clin Exp Gastroenterol*, pp. 309-25.

Spiller, R., & Garsed, K. (2009, May 136). Posinfectious Irritable Bowel Syndrome. *Gastroentérologye*, pp. 1979-88.

Staudacher, H., & Whelan, K. (2016, Aug). Altered gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome and its modification by diet: probiotics, prebiotics and the low FODMAP diet. *Proc Nutr Soc*, pp. 306-18.

Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X., . . . Koga, Y. (2014, Jul). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*, pp. 263–275.

Takada, M., Nishida, K., Kataoka-Kato, A., Gondo, Y., Ishikawa, H., Suda, K., . . . Rokutan, K. (2016, Jul). Probiotic Lactobacillus casei strain Shirota relieves stressassociated symptoms by modulating the gut–brain interaction in human and animal models. *Neurogastroenterol Motil.*, pp. 1027-36.

Tap J, M. S.-T. (2009, Oct). Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol*, pp. 2574-84.

Ungaro, R., Bernstein, C., Gearry, R., Hviid, A., Kolho, K., Kronman, M., . . . Atreja, A. (2014, Nov). Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, pp. 1728-38.

Varjú, P., Farkas, N., Hegyi, P., Garami, A., Szabó, I., Illés, A., . . . Czimmer, J. (2017, Aug). Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet improves symptoms in adults suffering from irritable bowel syndrome (IBS) compared to standard IBS diet: A meta-analysis of clinical studies. *PLoS One*.

Veiga, P., Juste, C., Lepercq, P., Saunier, K., Béguet, F., & Gérard, P. (2005, Janvier 246). Correlation between faecal microbial community structure and cholesterol-to-coprostanol conversion in the human gut. *FEMS Microbiol Lett*, pp. 81-86.

Vogt, S., & Finlay, B. (2017, Apr). Gut microbiota-mediated protection against diarrheal infections. *J Travel Med*, pp. S39-S43.

WGO Review Team. (2015). Syndrome de l'intestin irritable : une approche globale. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*.

WGO Review Team. (2017). Probiotics and prebiotics. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*, pp. 22-23.

Whorwell, P., Altringer, L., Morel, J., Bond, Y., Charbonneau, D., O'Mahony, L., . . . Quigley, E. (2006, Jul). Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, pp. 1581–90.

Wong, A., Vanhove, A., & Watnick, P. (2016, Mar 9). The interplay between intestinal bacteria and host metabolism in health and disease: lessons from Drosophila melanogaster. *Dis Model Mech*, pp. 271-281.

Yang, F., Wang, A., Zeng, X., Hou, C., Liu, H., & Qiao, S. (2015, Feb). Lactobacillus reuteri I5007 modulates tight junction protein expression in IPEC-J2 cells with LPS stimulation and in newborn piglets under normal conditions. *BMC Microbiol*, pp. 15-32.

Yatsunenko, T., Rey, F., Manary, M., Trehan, I., Dominguez-Bello, M., Contreras, M., . . . al, e. (2012, Mai 9). Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, pp. 222–7.

Yuan, F., Ni, H., Asche, C., Kim, M., Walayat, S., & Ren, J. (2017, Jul). Efficacy of Bifidobacterium infantis 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*, pp. 1191-7.

Zeber-Lubecka, N., Kulecka, M., Ambrozkiewicz, F., Paziewska, A., Goryca, K., Karczmarski, J., . . . Ostrowski, J. (2016). Limited prolonged effects of rifaximin treatment on irritable bowel syndrome-related differences in the fecal microbiome and metabolome. *Gut Microbes*, pp. 397-413.

Zhang, Y., Li, L., Guo, C., Mu, D., Feng, B., Zuo, X., & Li, Y. (2016, Jun). Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol*, pp. 16-62.

Zhang, Y., Lu, T., Han, L., Zhao, L., Niu, Y., & Chen, H. (2017). L-Glutamine Supplementation Alleviates Constipation during Late Gestation of Mini Sows by Modifying the Microbiota Composition in Feces. *BioMed Res. Int*, pp. 1-9.

Zhou, Q., Souba, W. W., Croce, C. M., & Verne, G. N. (2010). MicroRNA-29a regulates intestinal membrane permeability in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*, pp. 775 - 784.

Zhou, Q., Verne, M., Champs, J., Lefante, J., Bassorah, S., Salameh, H., & Verne, G. (2019, Juin). Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*, p. 99661102.

Zijlmans MA, Korpela K, Riksen-Walraven JM, et al. (2015). Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. *Psychoneuroendocrinology*, pp. 233-45.

Annexe

TABLEAU DES PRINCIPALES BACTÉRIES[1]

BACTÉRIES AÉROBIES

	GRAM POSITIF	GRAM NÉGATIF
COCCI	- *Staphylococcus* • *Staphylococcus aureus (méti-R et méti-S)* • Staphylocoque à coagulase négative - *Streptococcus* • Streptocoque bêta-hémolytique ▫ *Streptococcus pyogenes* (groupe A), ▫ *S. agalactiae* (groupe B), ▫ *S. dysgalactiae* (groupe C), • *S. pneumoniae* • Autres streptocoques ▫ *S. mutans, S. oralis, S. salivarius, S. sanguis,* complexe « milleri » *(S. anginosus,* *S. constellatus, S. intermedius), S. gallotyticus (ex S. bovis)* - *Enterococcus* • *Enterococcus faecalis,* • *E. faecium*	- *Neisseria* • *N. gonorrhoeae* • *N. meningitidis*
BACILLES	– *Bacillus* • *Bacillus anthracis* – *Corynebacterium* – *Erysipelothrix* – *Listeria* – *Nocardia* – *Tropheryma whippelii*	- Entérobactéries • *Citrobacter* • *Enterobacter* • *Escherichia coli* • *Klebsiella* • *Proteus* • *Salmonella* ○ *Salmonella typhimurium* • *Serratia* • *Shigella* ○ *Shigella sonnei* • *Yersinia* ○ *Yersinia enterocolitica* - Coccobacilles • *Bartonella* • *Branhamella* • *Brucella* ○ *Brucella abostur* • *Campylobacter* • *Coxiella* • *Francisella* • *Haemophilus* • *Helicobacter* • *Kingella* • *Legionella* • *Moraxella* ○ *Moraxella catarrhalis* • *Rickettsia* - Autres bacilles à Gram négatif • *Acinetobacter* • *Aeromonas* • *Bordetella* • *Burkholderia* • *Pasteurella* • *Pseudomonas* • *Stenotrophomonas* • *Vibrio*

BACTÉRIES ANAÉROBIES

GRAM POSITIF	GRAM NÉGATIF
- *Actinomyces* - *Clostridium : C. botulinum, C.difficile, C. perfringens, C. tetani* - *Peptococcus* - *Propionibacterium acnes*	- *Bacteroides* - *Eubacterium* - *Fusobacterium* - *Porphyromonas* - *Prevotella*

AUTRES BACTÉRIES

SPIROCHÈTES	MYCOBACTÉRIES	AUTRES
- *Borrelia* - *Leptospira* - *Treponema* • *Treponema pallidum*	- *M. avium* - *M. leprae* - *M. tuberculosis* - *M. africanum* - *M. kansasii* - *Mycobacteries*	**- Intracellulaires :** - *Chlamydia* • *Chlamydia psittaci* **- Sans paroi (mollicutes) :** - *Mycoplasma, Ureaplasma*

(1) Extracted from Nomenclature for Aerobic and facultative bacteria. Clinical infectious diseases ; 1999 ; 29 : 713-23.

SERMENT DE GALIEN

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

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

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

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

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

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

BLONDEL Paul

Implication du microbiote intestinal dans la physiopathologie du Syndrome de l'Intestin Irritable et perspectives thérapeutiques

Th. D. Pharm., Rouen, 2019, 76 p.

RESUME

Le syndrome de l'intestin irritable est un trouble multidimensionnel avec une physiopathologie complexe. L'implication du microbiote intestinal dans ce syndrome se précise peu à peu.
Cette thèse est une revue de la littérature scientifique qui a pour objectif de faire le point sur les connaissances actuelles de l'implication du microbiote intestinal dans la physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable et les perspectives thérapeutiques, notamment celles qui cherchent à moduler le microbiote intestinal.

MOTS CLES : Microbiote intestinal – Syndrome de l'intestin Irritable – Probiotique – FODMAP – Antibiotique- Transplantation de Matière Fécale – Glutamine

---

JURY

Président : Mr GARGALA Gilles, Docteur en médecine
Membres : Mr DECHELOTTE Pierre, Docteur en médecine
Mr ZIEGLER Frédéric, Docteur en Pharmacie
Mr VANBERGUE Laurent, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 20 décembre 2019