



**HAL**  
open science

## Le syndrome de l'intestin irritable

Claire Dupuy

► **To cite this version:**

| Claire Dupuy. Le syndrome de l'intestin irritable. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03326171

**HAL Id: dumas-03326171**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03326171>**

Submitted on 25 Aug 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.



**UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE**  
**UFR PHARMACIE AMIENS**

Année : 2021

N°

# **THÈSE**

## **POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 mai 2021

par

**Claire DUPUY**

Née le 11 octobre 1995

**Le syndrome de l'intestin irritable**

---

### **JURY**

**Président** : Monsieur le Professeur Michel BRAZIER

**Directeur** : Monsieur le Professeur Eric HOUSIEAUX

**Assesseur** : Madame la Docteure Sophie DUBAN

**Assesseur** : Madame la Docteure Élise DUPUY

## REMERCIEMENTS

Mes plus sincères remerciements,

**À Monsieur le Professeur Michel Brazier,**

*Professeur émérite de l'Université de Picardie Jules Vernes – Praticien hospitalier  
Doyen honoraire de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Picardie Jules Verne  
Président honoraire de l'Université de Picardie Jules Verne*

Je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse. C'est avec un immense honneur que je vous suis à mes côtés pour clôturer ce cursus universitaire.

**À Monsieur le Professeur Éric Housieaux,**

*Professeur associé de l'Université de Picardie Jules Verne  
Président honoraire du conseil régional de l'ordre des pharmaciens de Picardie  
Membre du conseil central A de l'ordre des pharmaciens*

Merci de m'avoir accompagnée et conseillée durant l'écriture de ce manuscrit. Merci également pour votre engouement lors de vos cours à nous apprendre le métier de pharmacien, vous avez réussi à nous transmettre votre passion au travers de vos anecdotes. Et comme vous le dites si bien : « On n'est pas pharmacien si on n'aime pas les gens ».

**À Madame la Docteure Sophie Duban,**

*Docteure en Pharmacie  
Titulaire de la Pharmacie Duban à Étreillers*

Ma maitre de stage et ma référente à qui je demande encore conseil aujourd'hui. Durant ces six années, j'ai grandi et appris dans votre officine. Vous, Maxime et Céline m'avez tant appris. Merci de m'avoir si bien accueillie et de m'avoir accordé de votre temps et de votre savoir-faire.

À **Madame la Docteure Élise Dupuy**,

*Docteure en Pharmacie*

*Adjointe de la Pharmacie Fitz-James à Fitz-James*

Et surtout ma grande sœur. Je suis fière de te savoir jury de mon travail aujourd'hui, et fière de ce diplôme que nous avons obtenu ensemble. Merci pour ces 25 années pleines de souvenirs et surtout les dernières, plus soudées que jamais. Endormies main dans la main la veille des examens à se répéter qu'on y arriverait.

À **mon amour, Alexandre**. Merci d'avoir sans cesse cru en moi, de m'avoir toujours encouragée. Toi qui n'as jamais douté de mes compétences et en l'obtention de ce diplôme. Ton oreille (plus ou moins) attentive mais surtout ton amour et ton courage me permettent d'avancer. Je suis fière de l'homme que tu es et du mari que tu vas devenir.

À **mes parents adorés**, de m'avoir encouragée tout le long de mes études. Merci de nous avoir élevés et chéris dans votre cocon, tout en nous ayant appris ce que sont le travail et la persévérance. Aujourd'hui vous êtes mes piliers et ma force. Je vous dédie cette thèse.

À **mon petit frère, Adrien**. Plus si petit aujourd'hui mais je me vois encore t'accompagner dans ta classe de maternelle. Toi qui t'inquiètes sans jamais rien laisser paraître, tu as été un réel soutien, toi et tes câlins.

À **mes grands-parents, mes beaux-parents, ma famille de sang et de cœur**. Merci de m'avoir témoigné votre soutien lors de mes études.

À **mes amis**, merci pour vos mots d'encouragement, mais surtout nos bons moments passés ensemble. Merci à **Mathilde**, alias Mathou de m'avoir accordé du temps pour lire et corriger cette thèse.

## TABLE DES MATIERES

|   |    |
|---|----|
| <b>INDEX DES FIGURES</b> .....  | 5  |
| <b>TABLE DES ABBRÉVIATIONS</b> .....  | 6  |
| <b>INTRODUCTION</b> .....   | 8  |
| <br>  |    |
| <b>I. L'intestin irritable : un syndrome imparfaitement compris</b> ....  | 10 |
| a) Définition.....  | 10 |
| b) Épidémiologie.....   | 12 |
| c) Physiopathologie.....  | 14 |
| i. Troubles de la motricité intestinale.....  | 15 |
| ii. Hypersensibilité viscérale.....   | 18 |
| iii. Déséquilibre de la flore intestinale et facteurs<br>psychologiques.....  | 20 |
| iv. Excès d'acides biliaires.....   | 22 |
| d) Diagnostic.....  | 22 |
| e) Pronostic.....   | 26 |
| <br>  |    |
| <b>II. Le microbiote intestinal</b> .....   | 27 |
| a) Composition, mise en place et évolution.....   | 27 |
| b) Fonctions.....   | 33 |
| i. Rôle de barrière.....  | 33 |
| ii. Rôle métabolique.....   | 35 |
| iii. Rôle immunitaire.....  | 38 |
| c) Dysbiose et syndrome de l'intestin irritable.....  | 40 |
| <br>  |    |
| <b>III. Prise en charge du syndrome de l'intestin irritable</b> .....   | 43 |
| a) Prise en charge médicamenteuse.....  | 43 |
| i. Traitement symptomatique.....  | 43 |
| ii. Traitement microbiologique : Quelle souche pour le<br>syndrome de l'intestin irritable ? Cas du <b>Lactobacillus</b><br><b>plantarum 299v</b> , <i>World Journal of Gastroenterology</i> et du<br><b>Bifidobacterium infantis 35624</b> , <i>American Journal of</i><br><i>Gastroenterology</i> ..... | 48 |
| iii. Traitement neurologique.....   | 52 |
| iv. Perspectives.....   | 54 |
| b) Prise en charge non médicamenteuse.....  | 54 |
| i. L'alimentation.....  | 54 |
| ii. L'activité physique.....  | 59 |
| iii. La transplantation fécale.....   | 60 |
| c) La place du pharmacien d'officine dans la prise en charge de cette<br>pathologie.....  | 63 |
| <br>  |    |
| <b>CONCLUSION</b> .....   | 71 |
| <b>ANNEXES</b> .....  | 72 |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....  | 90 |

## INDEX DES FIGURES

- **Figure 1** : Organes de l'abdomen
- **Figure 2** : Régions de l'abdomen
- **Figure 3** : Prévalence mondiale du SII, Lovell et Ford, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2012
- **Figure 4** : Anomalies physiopathologiques responsables du SII, *Revue médicale Suisse*, 2012
- **Figure 5** : Le système nerveux entérique
- **Figure 6** : Composition commune d'un microbiote intestinal sain
- **Figure 7** : Echelle de Bristol
- **Figure 8** : Score de Francis
- **Figure 9** : Les microbiotes humains et leurs compositions quantitatives
- **Figure 10** : Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des bactéries de notre intestin, *Cheng et al*, 2013
- **Figure 11** : Dialogue entre microbiote et système immunitaire
- **Figure 12** : La dysbiose, au cœur du SII
- **Figure 13** : Taux de réponse à la TMF, *UEGW*, 2019

## TABLE DES ABBRÉVIATIONS

- **SII** : Syndrome de l'Intestin Irritable
- **SII-C** : Syndrome de l'Intestin Irritable à Constipation prédominante
- **SII-D** : Syndrome de l'Intestin Irritable à Diarrhée prédominante
- **SII-A** : Syndrome de l'Intestin Irritable Alternant
- **MICI** : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
- **CMM** : Complexe Moteur Migrant
- **5-HT** : 5-Hydroxytryptamine
- **SNC** : Système Nerveux Central
- **PAR-2** : Protease-Activated Receptor-2
- **ORL** : Oto-Rhino-Laryngologie
- **SII-PI** : Syndrome de l'Intestin Irritable Post-Infectieux
- **ARN** : Acide RiboNucléique
- **CRP** : Protéine C Réactive
- **TSH** : Thyroestimuline
- **ADN** : Acide DésoxyriboNucléique
- **PCR** : Polymerase Chain Reaction
- **RMN** : Résonance Magnétique Nucléaire
- **UFC** : Unités Formant Colonies
- **AGCC** : Acide Gras à Chaîne Courte
- **NOD-2** : Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2
- **TLR** : Toll-Like Receptor
- **NFκB** : Nuclear Factor-Kappa B
- **ILC** : Cellule Lymphoïde Innée

- **IL-22 / 17** : InterLeukine 22/17
- **LTH17** : Lymphocyte T auxiliaire
- **PAM** : Peptide AntiMicrobien
- **IgA** : Immunoglobuline A
- **LB** : Lymphocyte B
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **EVA** : Echelle Visuelle Analogique
- **ISRS** : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
- **EMA** : Agence Européenne du Médicament
- **APSII** : Association de Patients Souffrant du Syndrome de l'Intestin Irritable
- **FODMAPs** : Fermentable Oligo, Di, Monosaccharides and Polyols
- **FOS** : Fructo-OligoSaccharides
- **GOS** : Galacto-OligoSaccharides
- **TMF** : Transplantation du Microbiote Fécal
- **IBS-SSS** : Irritable Bowel Syndrom – Symptom Severity Score
- **ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- **PUI** : Pharmacie à Usage Intérieur
- **UEGW** : United European Gastroenterology Week
- **HPST** : Hôpital, Patients, Santé, Territoires
- **ETP** : Éducation Thérapeutique du Patient
- **HECT** : Huile Essentielle ChémoTypée
- **HV** : Huile Végétale



## INTRODUCTION

Longtemps, l'intestin a été un organe sous-estimé, mal-aimé. Il n'était « bon qu'à se vider » et parler de troubles intestinaux à son médecin ou son pharmacien faisait parfois honte. Pourtant, partie intégrante du tube digestif, l'intestin s'étend du bas de l'estomac jusqu'au rectum, mesurant ainsi huit mètres de long (1). C'est un organe sinueux, aux nombreuses villosités, lui conférant une superficie égale à celle d'un terrain de tennis. Sa fonction principale est de digérer près de 500 kilogrammes d'aliments par an, permettant ainsi leur passage dans le sang mais pas uniquement.

Depuis plusieurs années de nombreux chercheurs se sont penchés sur notre intestin et lui ont découvert des charmes et secrets. Il serait colonisé par plus de 100000 milliards de bactéries de plusieurs centaines d'espèces différentes (2), vivant en parfaite harmonie avec leur hôte, notre intestin. Nous avons longtemps pensé que bactérie était synonyme d'infection, de maladie, mais moult études montrent que ces micro-organismes ont un rôle clef dans notre digestion, notre immunité et notre métabolisme. Elles constitueraient à elles seules un super-organe 100% bactérien : le microbiote intestinal (étymologiquement « petit organe vivant »). Auparavant appelé « flore intestinale », le microbiote intestinal est un écosystème en équilibre avec ce qui l'entoure, et les perturbations de cette symbiose seraient à l'origine de troubles digestifs tels que le syndrome de l'intestin irritable.

Le syndrome de l'intestin irritable est une pathologie chronique, dite fonctionnelle car aucune anomalie physiologique n'est détectée lors des examens diagnostics. Il se caractérise par un inconfort (ballonnements) ou une douleur de l'abdomen, avec des troubles du transit (constipation, diarrhée, alternance des deux). Bien que bénins, ces symptômes altèrent de manière considérable la qualité de vie du patient.

C'est une maladie méconnue et incomprise. Souvent incomprise par les médecins qui la qualifie de psychosomatique inventée par les patients déséquilibrés, mais également incomprise par les patients eux-mêmes car ils ne trouvent pas de raison et de soulagement durable à leurs troubles.

C'est une pathologie multifactorielle où semblent impliqués des troubles de la motricité et de la perméabilité intestinale, une hypersensibilité viscérale mais aussi des perturbations quantitatives et qualitatives du microbiote. Moduler sa flore bactérienne pourrait-il alors soulager les symptômes ? Nous y répondrons au cours de cette thèse.

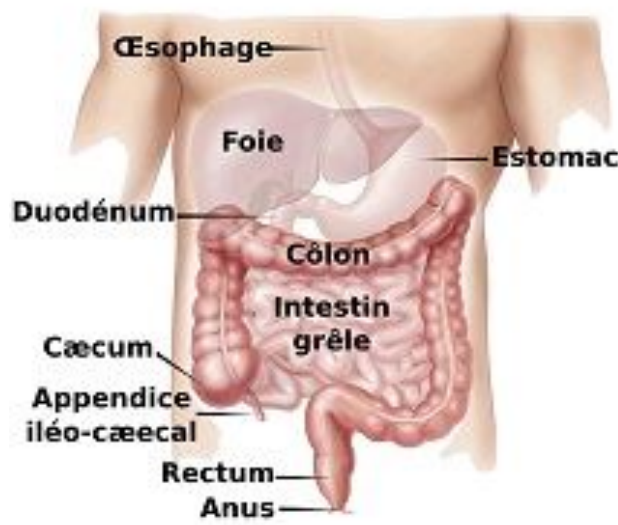
Nous pouvons donc affirmer que la découverte de ce microbiote intestinal nous a permis de reconsidérer l'intestin. On le qualifie même aujourd'hui de « deuxième cerveau ». En effet, il aurait des similitudes avec notre système nerveux. Cela s'explique par la présence de près de 200 millions de neurones (3) dans l'intestin et la production au sein de notre intestin d'un messager nerveux : la sérotonine. Il existe une étroite communication entre ces deux organes par le biais du nerf vague. Les expressions « avoir la peur au ventre », « se faire de la bile », « avoir des papillons dans le ventre » trouvent alors tout leur sens.

Dans cette thèse, trois parties seront abordées. La première concernera l'intestin irritable : définition, épidémiologie, physiopathologie, diagnostic et pronostic. Ensuite, nous détaillerons la composition du microbiote intestinal, son évolution, ses fonctions, mais surtout son implication dans la genèse du syndrome de l'intestin irritable. Et en dernière partie, nous étudierons la prise en charge de ce syndrome, qu'elle soit médicamenteuse ou non. Ainsi, de nombreux domaines de la santé seront approfondis comme la pharmacologie, la microbiologie, la phytothérapie, l'aromathérapie, la nutrition. Nous approfondirons la microbiologie en nous appuyant sur deux études parues dans des journaux reconnus de gastroentérologie. Cette partie nous permettra alors d'avoir un regard critique sur la diversité des souches probiotiques et l'intérêt de choisir la plus adaptée. Nous finaliserons ce travail en analysant la place du pharmacien d'officine et son importance dans la prise en charge de cette pathologie.

## I. L'intestin irritable : un syndrome imparfaitement compris

### a) *Définition*

Côlon irritable, colopathie fonctionnelle... c'est aujourd'hui la désignation de « syndrome de l'intestin irritable » qui est utilisée par le corps médical. Cela peut s'expliquer par le fait que l'intestin grêle semble, au même titre que le colon, impliqué au cours de cette pathologie.



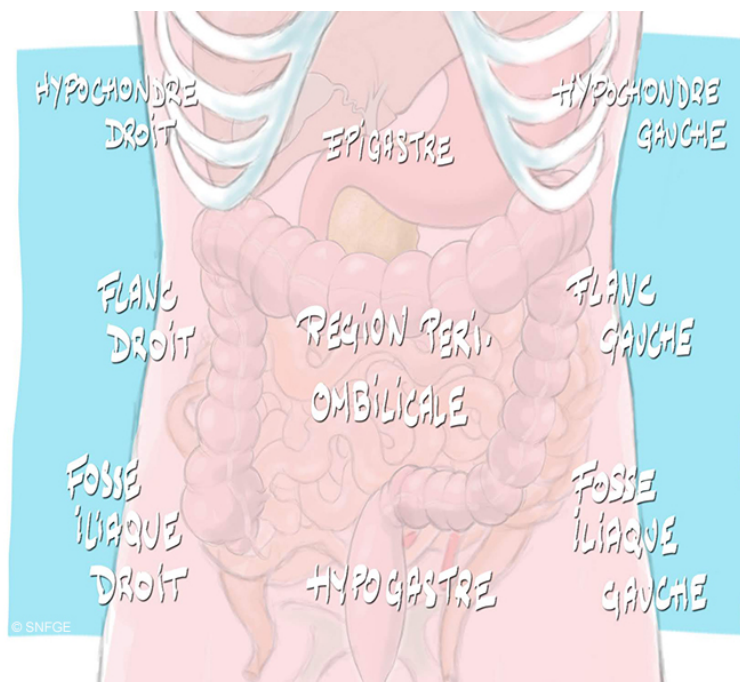
**Figure 1 :** Organes de l'abdomen

Quant au terme « syndrome », il regroupe l'ensemble des symptômes ressentis par les patients dont l'intestin est irritable.

C'est une pathologie digestive chronique qui évolue de façon fluctuante, par poussées. Les symptômes exprimés et ressentis par les patients sont en premier plan des douleurs intestinales à type de torsions, de spasmes siégeant partout dans l'abdomen mais surtout en région péri-ombilicale : au niveau des fosses iliaques droite et/ou surtout gauche ou dans l'un des deux hypocondres. On retrouve également des douleurs dites « en cadre » suivant le trajet du colon (4).

Ces désagréments apparaissent souvent au réveil ou après un repas et peuvent être soulagés ou aggravés par l'émission de gaz ou de selles. Ils disparaissent en général

la nuit. D'autres malades décrivent une douleur plus diffuse, à type de brûlure continue, même la nuit perturbant ainsi le sommeil.



**Figure 2 : Régions de l'abdomen (4)**

À cela s'ajoutent un inconfort (ballonnements, gaz) et des troubles du transit. Soit une constipation, définie par un nombre de selles hebdomadaires inférieur à trois, et qui peut être entrecoupée par des épisodes de fausses diarrhées, c'est-à-dire des selles liquides après l'émission d'un « bouchon » de selles dures (5). Soit une diarrhée motrice, caractérisée par l'émission d'au moins trois selles liquides par jour, de façon impérieuse, post prandiale, et contenant des résidus alimentaires (6).

Ces deux troubles peuvent même exister en alternance lors du syndrome de l'intestin irritable (SII). Il existe alors trois phénotypes cliniques de SII : constipation prédominante (SII-C), diarrhées prédominantes (SII-D) ou symptômes alternants (SII-A).

On retrouve également des symptômes extra-digestifs : des céphalées, des bouffées de chaleur, de l'asthénie, des douleurs musculaires...

Le syndrome de l'intestin irritable fait partie des troubles fonctionnels intestinaux de la même manière que la distension abdominale fonctionnelle, la diarrhée

fonctionnelle, et la constipation fonctionnelle puisqu'aucune anomalie physiologique ou organique, aucune lésion ne peuvent être détectées par des examens diagnostiques classiques, comme la coloscopie ou les examens biologiques.

Ces symptômes, bien que bénins, altèrent de manière importante la qualité de vie des patients du fait de leur chronicité et de l'absence de guérison. Le SII aurait un impact sur la qualité de vie semblable à celui du diabète ou de la dialyse chez les insuffisants rénaux (7). On retrouve notamment chez les malades des troubles du sommeil, des absences au travail, une baisse de l'estime de soi, des difficultés relationnelles... Cette pathologie, trop souvent négligée, engendre de nombreuses dépenses de santé : multiples examens diagnostics (en vain), chirurgies, nombreux médicaments symptomatiques, arrêts de travail... C'est alors un vrai problème de santé publique.

### *b) Épidémiologie*

Les troubles fonctionnels intestinaux représentent 10% des consultations de médecine générale et près de 50% des consultations spécialisées en gastro-entérologie (8).

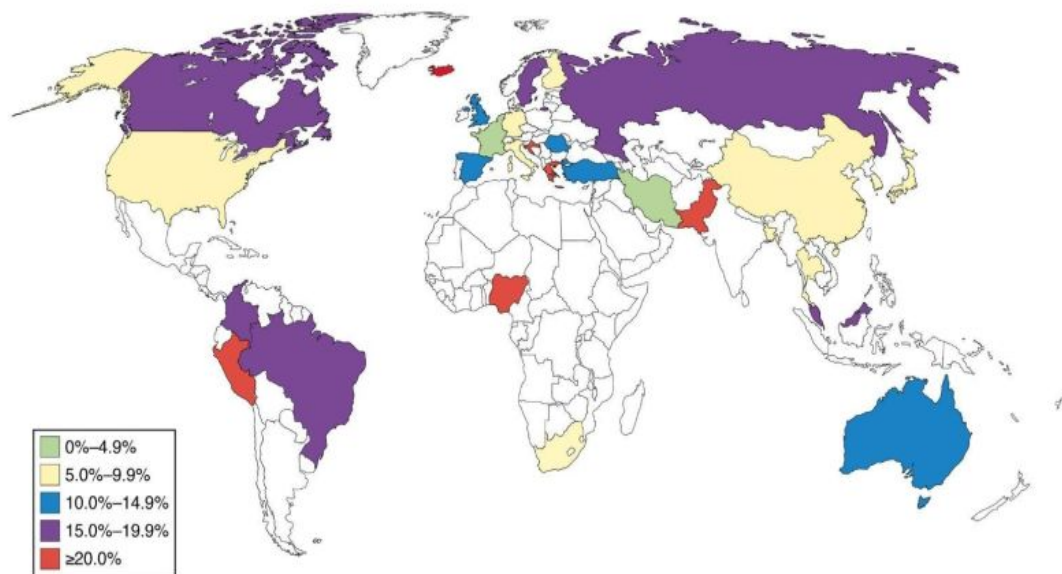
Le nombre de diagnostics du SII est en constante augmentation. Cela peut s'expliquer par la prise de conscience de la part des médecins pour diagnostiquer cette « nouvelle » pathologie, mais aussi par une modification des qualités de vie.

La collecte des données épidémiologiques est compliquée car c'est une pathologie difficile à diagnostiquer de par la diversité des tableaux cliniques et des outils utilisés pour diagnostiquer le SII. Ainsi, on peut remarquer que la prévalence est plus élevée avec les critères de Manning que les critères de Rome III (9) (cf : Diagnostic).

Il y a quelques années, nous avions tendance à dire que les pays industrialisés étaient plus touchés par le SII. Depuis, on constate une augmentation des cas dans

les pays en développement (Brésil, Nigéria, Pakistan, etc). Encore une fois, les données épidémiologiques peuvent varier d'un pays à l'autre en fonction des critères diagnostiques utilisés (Manning ou Rome).

En France, 5 à 10% de la population adulte est atteinte de SII (10), et particulièrement les femmes. En effet, le SII touche trois femmes pour un homme (11). Les hormones pourraient l'expliquer.



**Figure 3 : Prévalence mondiale du SII**

Lovell et Ford, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2012

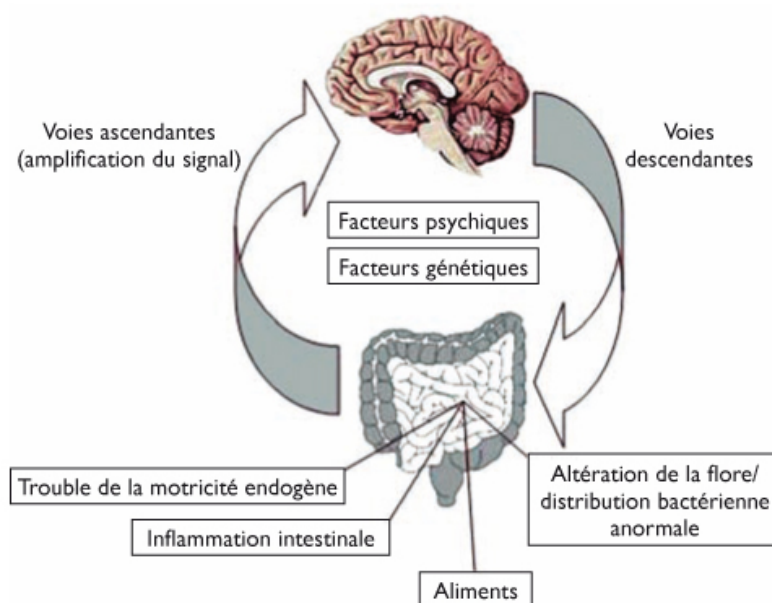
Le diagnostic est posé entre 30 et 40 ans (10) alors que les premiers symptômes surviennent bien avant. 5 à 20% des cas de SII apparaissent à la suite d'une gastro-entérite aigüe (SII post-infectieux) et 30% au décours des poussées de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) (12).

Seulement un tiers des patients sujets au SII consultent pour ces troubles (12). On peut donc se demander si cela est dû à une mauvaise observance ou à une lassitude du fait de l'absence d'amélioration des symptômes.

### c) Physiopathologie

Un seul mécanisme ne peut rendre compte du SII. Des facteurs physiologiques entrent en interaction avec des facteurs environnementaux et comportementaux pour expliquer le SII. En effet, c'est une pathologie multifactorielle complexe.

Initialement considérée comme un trouble purement moteur, aujourd'hui, l'accent est mis sur une hyperperméabilité intestinale, des troubles de la sensibilité viscérale, et des dysfonctionnements de relation intestin-cerveau. Le rôle d'anomalie du microbiote est de plus en plus probable également. De nombreuses avancées scientifiques permettent de mieux comprendre cette pathologie, mais de nombreux mystères demeurent.



**Figure 4 :** Anomalies physiopathologiques responsables du SII

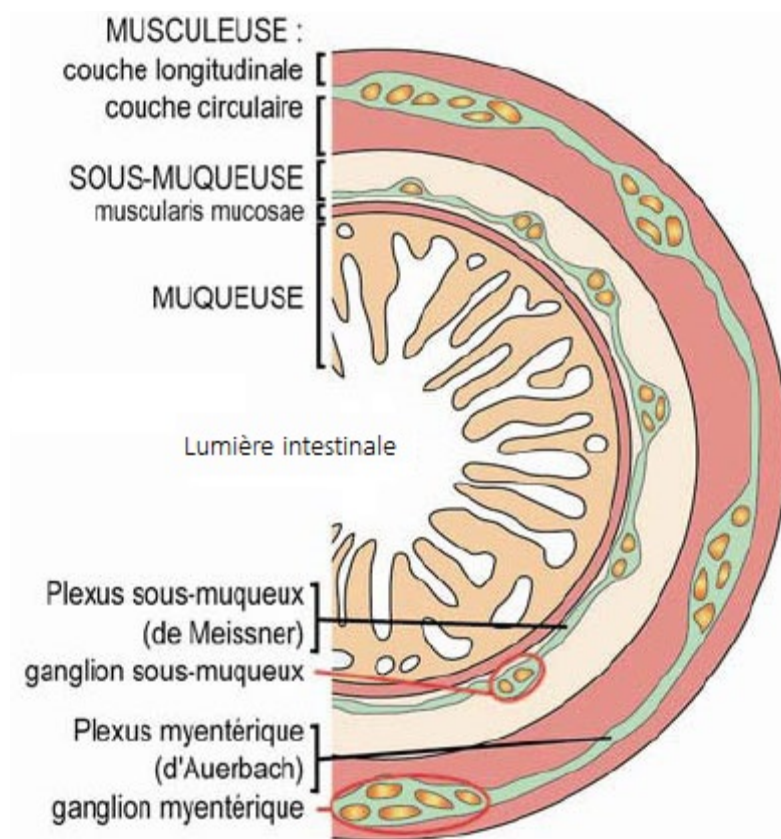
*Revue médicale Suisse, 2012*

Ces dysfonctionnements ne sont pas forcément observés simultanément chez un même patient. L'origine et la physiopathologie est variable d'un patient à l'autre, d'où la difficulté de diagnostiquer. Voyons voir...

### i. Des troubles de la motricité intestinale

Il a été démontré au début du XIX<sup>ème</sup> siècle que le péristaltisme (mouvement de l'intestin permettant d'évacuer les selles) avait lieu même sous anesthésie générale. Si ce réflexe est possible alors que les neurones à l'extérieur de l'intestin sont endormis, cela signifierait que l'intestin peut exercer une activité indépendamment du cerveau (13).

Cela est possible grâce à la présence d'un double système musculaire doté de cellules musculaires lisses réparties en deux faisceaux : une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe. Ces dernières sont contrôlées par le système nerveux entérique via le plexus sous muqueux (plexus de Meissner) responsable des sécrétions et par conséquent de la digestion, et le plexus myentérique (plexus d'Auerbach) assurant la motricité et ainsi le transit.



**Figure 5 :** Le système nerveux entérique



La première motricité est post prandiale, c'est-à-dire après le repas : le péristaltisme. C'est un phénomène physiologique désignant l'ensemble des contractions musculaires autonomes et contrôlées par les systèmes nerveux et hormonal d'un organe creux permettant la progression des aliments dans un sens oral-aboral. En effet, les aliments que nous consommons pénètrent dans l'organisme par la bouche, où commence leur transformation par des enzymes puis rejoignent sous forme de bol alimentaire l'estomac pour y rester une à quatre heure(s). C'est dans l'intestin grêle que se forment les nutriments : glucides, acides gras, acides aminés... Ils sont ainsi assimilables par l'organisme et passent dans le sang. La digestion et l'absorption fournissent une énergie considérable à l'organisme et permettent ainsi le bon fonctionnement des organes.

Les aliments non digérés passent dans le gros intestin, ou colon pour rejoindre le rectum et être éliminés par l'anus. Cela est possible grâce à la deuxième motricité digestive, en période inter-digestive : le Complexe Moteur Migrant (CMM). Il contribue à débarrasser l'intestin des résidus non digérés, sécrétions digestives non réabsorbées, bactéries résistantes aux acides gastriques et sels biliaires afin d'éviter un phénomène de pullulation endoluminale dans le grêle.

Le CMM se déroule en trois phases et de manière cyclique. La première dure 35 à 65 minutes ; elle correspond à une phase de repos, de quiescence. La deuxième dure 25 à 60 minutes ; elle est caractérisée par une activité myoélectrique irrégulière. Quant à la troisième phase, la plus typique du CMM, elle dure 5 à 10 minutes et on constate une activité myoélectrique soutenue. En effet, on retrouve une onde porteuse d'un potentiel d'action aboutissant à une contraction de l'intestin grêle permettant l'évacuation des aliments non digérés vers le rectum (14).

En temps normal, le trajet d'un aliment dure 24 à 40 heures. Chez un patient atteint de SII, une perturbation de la motricité digestive peut être observée aboutissant à un transit plus ou moins accéléré et par conséquent une diarrhée ou une constipation. En effet, en cas de ralentissement moteur, une rétention intestinale peut avoir lieu et laisser place à des ballonnements, gaz et une constipation. Inversement, une

motricité intestinale accélérée provoque une activation du transit et donc une diarrhée.

C'est surtout au niveau de l'intestin grêle et chez les patients diarrhéiques que des anomalies motrices ont été décrites. Elles concernent les deux profils moteurs : post-prandial et inter-digestif. Les phases III du CMM sont plus nombreuses et deux fois plus propagées jusqu'à l'iléon. Il a été également constaté, une hyperactivité motrice grêlique surtout en journée, rythmique, toutes les minutes (« rythme minute ») (15). Le stress et l'alimentation semblent être des moteurs déclenchant des troubles moteurs grêliques.

Les perturbations motrices coliques sont moins nettes et s'observent surtout en post-prandial. Les patients diarrhéiques auraient une réponse motrice colique à l'alimentation marquée et prolongée, contrairement aux constipés dont la réponse à l'alimentation est anormalement faible.

De plus, les cellules entérochromaffines du système nerveux intestinal libèrent de la sérotonine (5-HT) stimulant la motricité intestinale. On retrouve chez les patients souffrant de SII une diminution ou une augmentation de l'expression des transporteurs responsables de la recapture de la sérotonine. Cette dernière apparaît alors à des taux élevés ou bas provoquant une dysrégulation de la motricité intestinale (diarrhée ou constipation respectivement).

Les troubles de la motricité intestinale ne suffisent pas à eux seuls à expliquer la physiopathologie du SII. En effet, il manque une concordance entre les troubles moteurs et les douleurs intestinales. De plus, les médicaments agissant sur la motricité intestinale semblent régler les troubles liés au transit mais pas les douleurs intestinales. D'autres mécanismes doivent être élucidés pour comprendre cette pathologie.

## ii. Hypersensibilité viscérale

L'hypersensibilité viscérale est une perception accrue aux stimuli de la douleur. Au cours du SII, 50 à 60% des patients souffrent d'hypersensibilité viscérale (12), surtout les diarrhéiques. En effet, si l'on gonfle un ballonnet dans le rectum des patients atteints de SII, ces derniers ressentent une douleur à la distension que les personnes non atteintes ne perçoivent pas. Le seuil de la douleur est en effet plus bas, ils ressentent plus vite la douleur. L'hypersensibilité viscérale est reconnue comme une caractéristique importante, responsable du SII, mais les processus impliqués restent mystérieux...

Comme nous l'avons dit précédemment, notre intestin accueille un système nerveux autonome. Mais il a fallu près d'un siècle pour considérer l'intestin à sa juste valeur : notre deuxième cerveau. Ainsi le système entérique considéré comme autonome est né en 1921.

Bien qu'il soit autonome, le système nerveux entérique est en étroite communication avec notre « 1<sup>er</sup> cerveau » : le système nerveux central (SNC).

Grace à l'innervation extrinsèque, la communication se fait en double sens. Du ventre vers le cerveau : les neurones intestinaux dits afférents, vont capter une information provenant de l'environnement intestinal et vont transmettre ce message au cerveau. A son tour, le cerveau va intégrer ce message et transmettre une réponse adaptée à l'intestin. Lorsqu'un message unique est envoyé du cerveau vers l'intestin, c'est le cas du stress : un besoin urgent d'aller aux toilettes avant un entretien ou un examen... c'est notre cerveau qui joue des tours à notre intestin. Cela est possible grâce aux neurones efférents.

Effectivement, le système nerveux entérique communique avec le système nerveux central via le système nerveux parasympathique (par le nerf vague), et le système sympathique (par les ganglions pré-vertébraux). Il utilise des neurotransmetteurs (identiques à ceux du SNC) : l'acétylcholine, la dopamine, la sérotonine, etc. 90% de

la sérotonine et 50% de la dopamine dans l'organisme se trouvent dans l'intestin (16).

Le système nerveux entérique est composé de près de 200 millions de neurones (3) situés notamment dans la paroi intestinale. Si l'on effectue un prélèvement de cette muqueuse colique chez les patients atteints de SII, on peut retrouver une infiltration de lymphocytes, de polynucléaires et de mastocytes. Ces cellules libèrent des substances pro-inflammatoires, augmentant la perméabilité de la paroi intestinale et entraînant le passage d'antigènes bactériens et alimentaires qui ensuite pérennisent l'état inflammatoire. L'inflammation s'installe et modifie le seuil de stimulation de certains neurones sensitifs. Ces derniers sont alors stimulés plus vite et envoient un message nociceptif (alarme/douleur) au cerveau.

Lorsque l'on étudie ce prélèvement, on retrouve également une protéase : la trypsine 3. Une protéase est un enzyme en charge de la digestion des protéines. La particularité de cette trypsine 3 est qu'elle est exprimée en plus grande quantité chez les patients souffrants de SII que chez les patients sains (17). En se liant aux récepteurs PAR-2, elle est capable d'exciter les neurones de l'intestin, les neurones sensitifs et ainsi d'accentuer la sensibilité viscérale. De plus, elle augmente la perméabilité intestinale, un état micro-inflammatoire s'installe alors.

Une autre origine à cette hypersensibilité viscérale est d'origine centrale. On constate une hyperexcitation des neurones situés au niveau de la moelle osseuse (corne postérieure), amplifiant les messages sensitifs d'origine digestive. Sinon, elle résulte d'un trouble d'intégration de ces messages au niveau du système nerveux central.

En résumé, l'hypersensibilité viscérale est bel et bien présente chez les patients atteints de SII, mais son explication reste hypothétique.

### iii. Déséquilibre de la flore intestinale et facteurs psychologiques

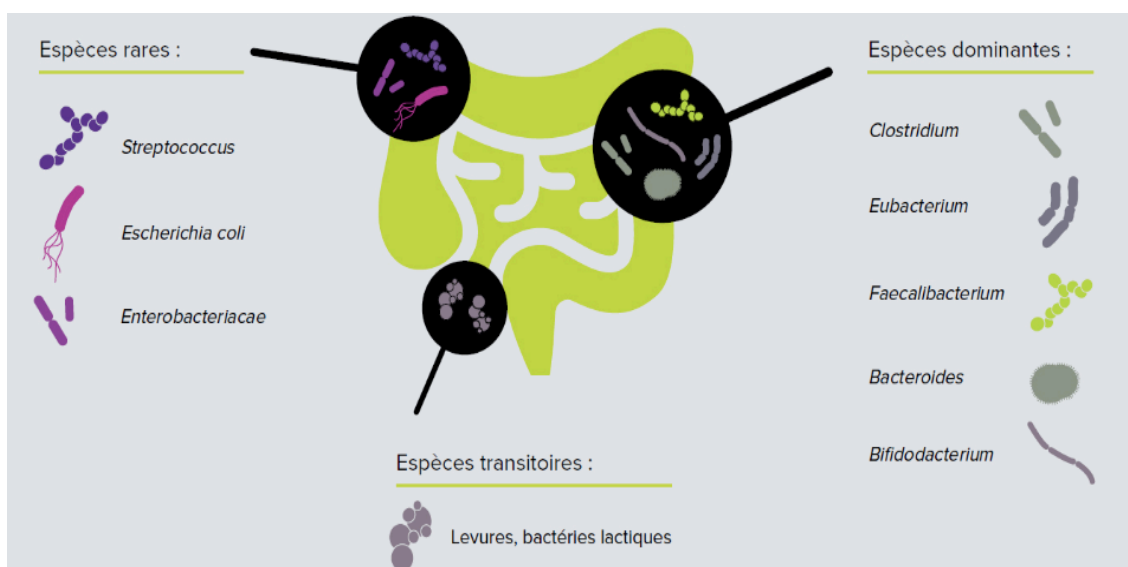
Le microbiote humain correspond à l'ensemble des micro-organismes qui colonisent notre corps et avec lesquels nous cohabitons : des bactéries pour l'essentiel, mais également des virus, des champignons, des levures et des protozoaires. Sa composition diffère selon les surfaces colonisées. On distingue ainsi le microbiote cutané, le microbiote vaginal, le microbiote urinaire, le microbiote respiratoire, le microbiote ORL et le microbiote intestinal, autrefois appelé flore intestinale, de loin le plus important avec ses 100 000 milliards de germes (2). En effet, la composition d'un microbiote est caractérisée par sa diversité, c'est-à-dire le nombre d'espèces différentes, et sa richesse qui signifie le nombre total de micro-organismes.

Lorsque ces microbiotes sont en équilibre avec l'environnement qui les entoure, c'est-à-dire le microbiome, c'est la symbiose et ils participent à notre bon fonctionnement. Or, lorsque l'équilibre est rompu, c'est la dysbiose, et des troubles peuvent apparaître. Ce peut être le cas dans la gastro-entérite, les MICI, les cancers digestifs, la dépression, le diabète, l'eczéma. Nous allons nous intéresser à la dysbiose intestinale retrouvée dans le SII.

Dans 15% des cas, un SII survient après une infection intestinale bactérienne (salmonellose, shigellose,...) ou parasitaire (giardiose), on parle alors de SII post-infectieux. Une étude épidémiologique qui a suivi deux importantes cohortes le prouve (18). En 2000, 2300 habitants de la ville de Walkerton, au Canada furent atteints par une gastro-entérite aigue d'origine hydrique liée à la contamination des réservoirs d'eau de la ville par *Campylobacter jejuni* et *E.coli*. Au sein de cette cohorte, 1368 malades furent revus 2 à 3 ans après l'infection initiale. La comparaison de leur évolution symptomatique avec celle de 700 habitants indemnes de cette gastro-entérite aigue bactérienne a révélé que l'incidence du SII était 5 fois plus grande chez les sujets contaminés que chez les sujets non infectés par l'épidémie. Il en est de même pour la deuxième cohorte, où des habitants de

Catalogne ont contracté une gastro-entérite suite à l'ingestion de gâteaux à la crème contaminés par une *Salmonelle*. Trois facteurs augmentent le risque : la durée de l'infection initiale excédant une semaine (probabilité de voir apparaître un SII-PI multipliée par 11 lors d'une infection initiale de plus de 3 semaines), un âge inférieur à 60 ans lors de l'infection, un terrain anxieux et/ou dépressif. Une banale diarrhée du voyageur paraît aussi multiplier par trois le risque de développer un SII.

Un deuxième argument vient en faveur de cette approche. Une étude (19) récente menée en Irlande a comparé les microbiotes fécaux (révélateurs du microbiote intestinal) de 37 patients atteints de SII et de 20 sujets sains, appariés pour l'âge et le sexe. La composition est évaluée par séquençage de l'ARN ribosomal 16S bactérien.



**Figure 6 :** Composition commune d'un microbiote intestinal sain

Chez les sujets sains, les espèces dominantes sont les *Firmicutes*, *Actinobacteria* et *Bacteroidetes*.

Chez les patients souffrant de SII, on retrouve un rapport *Firmicutes/Bacteroidetes* plus élevé, une augmentation des *Actinobacteria*, *Enterobacteriaceae* et *Ruminococcus* mais une diminution des *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* (19). Ainsi, leur microbiote serait moins diversifié et plus instable que celui des individus sains.

La prise d'antibiotiques pourrait augmenter considérablement le risque de développer dans l'année ou deux ans après un SII. Cette corrélation est d'autant plus frappante que la durée de l'infection est longue.

Quant aux facteurs psychologiques, le stress ou l'anxiété ne sont pas identifiés comme responsables de l'apparition d'un SII mais peuvent favoriser ou entretenir les symptômes digestifs, notamment la douleur.

Le SII ne trouve pas son origine dans le cerveau mais l'inverse. En effet, une étude (20) a été réalisée en Australie en 2016 et montre que les patients suivis déclaraient des troubles digestifs bien avant les troubles psychologiques. De plus, les patients souffrant de SII au cours de cette étude sans troubles psychologiques au début de l'étude présentaient des niveaux d'anxiété et de dépression plus élevés un an plus tard.

#### iv. Excès d'acides biliaires

C'est tout nouveau, des chercheurs ont détecté chez les patients souffrant de SII, surtout diarrhéiques un excès d'acides biliaires. Ces derniers sont synthétisés par les hépatocytes au niveau du foie. Des études (21) ont rendu compte d'un défaut de synthèse du facteur FGF19, normalement responsable d'un rétrocontrôle négatif sur la synthèse des acides biliaires. Ces derniers sont donc produits sans limite, et leur absorption iléale ne peut être complète. On retrouve alors des acides biliaires endoluminaux en abondance, mal absorbés, provoquant une accélération du transit.

#### *d) Diagnostic*

Le SII a longtemps été défini par ce qu'il n'était pas. Ce n'était pas une colite inflammatoire, pas une colite infectieuse ni une anomalie motrice caractérisée (comme la maladie de Hirschprung).

Les médecins procédaient par diagnostic d'exclusion et ainsi les patients se voyaient refuser le droit d'avoir un diagnostic précis : « Soyez rassuré, vous n'avez rien », « mais pourtant j'ai mal ». Effectivement, au cours du SII, les examens diagnostics sont normaux. Certains examens cliniques sont réalisés afin d'éliminer les causes organiques plus graves. Mais le diagnostic d'exclusion engendre beaucoup d'examens inutiles, l'impact économique est alors non négligeable. Il est donc nécessaire de cibler les moyens diagnostics.

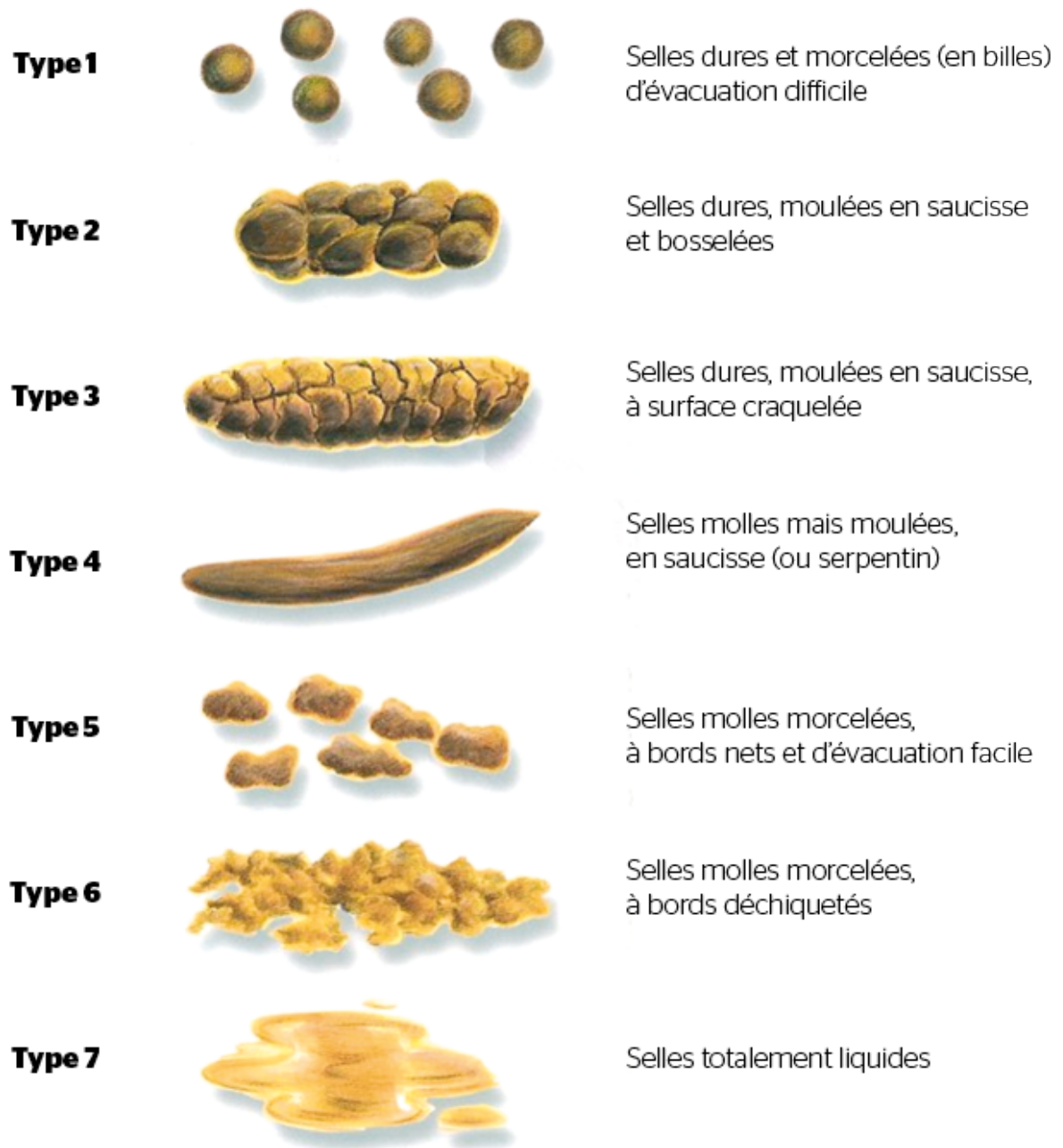
Dans le but de standardiser le diagnostic du SII, des critères cliniques ont vu le jour. Les premiers sont ceux de Manning en 1976, ils ont pour but de différencier la pathologie organique de la pathologie fonctionnelle intestinale. Ensuite, sont apparus les critères de Kruis en 1982 qui insistent sur la triade de symptômes : douleur, ballonnements et altération du transit. C'est en 1990, au congrès de Rome, qu'une volonté de recommandations, d'outils pour diagnostiquer a émergé. Au fil du temps, ces critères ont évolué et sont devenus les critères de Rome II en 1999, Rome III en 2006 et pour finir Rome IV en 2016 : dernière version du consensus.

Le diagnostic est surtout clinique et repose selon les critères de Rome IV sur la présence d'une douleur abdominale présente depuis au moins 6 mois et survenant au moins un jour par semaine durant les trois derniers mois. A cela s'ajoutent au moins deux critères sur les trois suivants : une douleur à la défécation, une modification de la fréquence des selles, une modification de la consistance des selles basée sur l'échelle de Bristol (22).

L'échelle de Bristol permet donc de préciser les différentes formes de SII : SII-C, SII-D, ou SII-A. Le score de Francis est un score de gravité de la maladie évaluant les symptômes sur les dix derniers jours.

Ces échelles/scores sont utiles en pratique pour le diagnostic mais aussi pour le suivi des patients.





**Figure 7 : Echelle de Bristol**

|   |   |
|---|---|
| <p>1. a) Souffrez-vous actuellement de douleurs abdominales (douleurs au ventre)? OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/></p> <p>b) Si oui, quelles est l'intensité de ces douleurs abdominales (douleurs au ventre)?</p> <p>0%  -----  100%</p> <p>Aucune douleur   Douleurs peu intenses   Douleurs assez intenses   Douleurs intenses   Douleurs très intenses</p> <p>c) Veuillez indiquer le nombre de jours au cours desquels vous souffrez sur une période de 10 jours. Ex: si votre réponse est 4, cela signifie que vous souffrez 4 jours sur 10. Si vous souffrez tous les jours, inscrivez le chiffre 10.<br/>         Nombre de jours au cours desquels vous souffrez:..... x 10</p> | Partie réservée au praticien  |
| <p>2. a) Souffrez-vous actuellement de problèmes de distension abdominale (ballonnements, ventre gonflé, tendu)? OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/></p> <p>* si vous êtes une femme, ne tenez pas compte des problèmes de distension liés aux règles.</p> <p>b) Si oui, quelle est l'importance de ces problèmes de distension abdominale?</p> <p>0%  -----  100%</p> <p>Aucune distension   Distensions peu importantes   Distensions assez impor-   Distension importante   Distension très importante</p>   | SCORE<br><input style="width: 100px; height: 30px;" type="text"/><br><input style="width: 100px; height: 30px;" type="text"/> |
| <p>3. Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) de la fréquence habituelle de vos selles?</p> <p>0%  -----  100%</p> <p>Très satisfait(e)   Assez satisfait(e)   Pas   Pas du tout satisfait(e)</p> <p>4. Dans quelle mesure votre syndrome de colon irritable affecte ou perturbe votre vie en général?</p> <p>0%  -----  100%</p> <p>Pas du tout   Pas beaucoup   Assez   Totalemment</p>   | <input style="width: 100px; height: 30px;" type="text"/><br><input style="width: 100px; height: 30px;" type="text"/>          |
| SCORE DE SEVERITE DU SYNDROME DE COLON IRRITABLE  |   |

**Figure 8 : Score de Francis**

La présence d'une comorbidité associée (migraines, céphalées de tension, fibromyalgie, cystite interstitielle, dyspareunie) est un argument fort en faveur du diagnostic d'un SII.

Cependant, certains signes cliniques d'alarme doivent nécessiter la recherche d'une autre cause, organique ou non, comme un âge supérieur à 50 ans, la présence de sang dans les selles ou d'anémie, des symptômes nocturnes, un amaigrissement, une apparition/modification récente des symptômes.

Ainsi des examens complémentaires doivent être réalisés.

Premièrement, le bilan sanguin permet de réaliser une numération de formule sanguine pour écarter une anémie, de doser la CRP à la recherche d'un syndrome inflammatoire, et en cas de SII-D ; la TSH à la recherche d'une hyperthyroïdie et les anticorps anti-transglutaminases pour éliminer la maladie coeliaque. Notons que la biologie sanguine d'un patient SII doit être normale.

Une coprologie est parfois nécessaire pour les patients SII-D au début brutal pour éliminer une lambliaose. Une coloscopie et gastroscopie peuvent être réalisées pour écarter une pathologie organique.

#### *e) Pronostic*

Comme nous l'avons évoqué précédemment, le SII impacte de façon très importante la qualité de vie du patient. La maladie se caractérise par des périodes d'accalmie qui peuvent être longues (semaines, mois, voir années) et des périodes de crise, survenant souvent après une infection, une prise d'aliments ou médicaments irritant l'intestin, un stress ou un choc dans la vie du patient.

La résolution spontanée est assez rare, et les périodes de crise fatiguent énormément le patient.

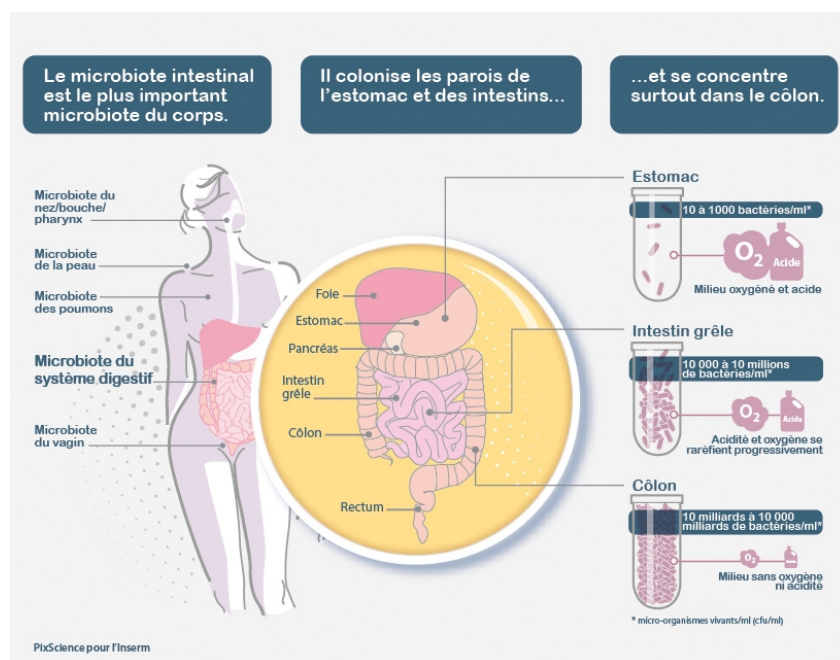
Cependant, le SII n'engage pas le pronostic vital du patient. Les malades vivent aussi longtemps que les sujets sains. En règle générale, il n'y a pas d'évolution vers d'autres maladies.

## II. Le microbiote intestinal

### a) *Composition, mise en place et évolution*

Inutile de chercher au fond des océans ou sur une planète voisine pour découvrir de nouveaux écosystèmes. Concentrons-nous sur l'essentiel : notre organisme. En effet, l'homme est un milieu de vie encore méconnu. Ce n'est que depuis une dizaine d'années que nous nous intéressons aux micro-organismes vivants avec et dans notre corps, et que nous considérons l'être humain comme un véritable écosystème. À ce sujet, la recherche n'en est qu'à ses débuts. Mais il faut bien se faire à l'idée : à l'intérieur de notre corps, le nombre de microbes dépasse celui de nos cellules. Et parmi tous ces micro-organismes, 99% se trouvent dans l'intestin, formant ainsi le microbiote intestinal.

Les compositions qualitative et quantitative du microbiote intestinal diffèrent d'un site à l'autre du tube digestif. Les concentrations des micro-organismes croissent de l'estomac jusqu'au rectum ; elles dépassent les  $10^9$  bactéries/g dans le colon. En effet, le gros intestin est un lieu sans oxygène ni acidité, donc propice au développement de bactéries notamment.



**Figure 9** : Les microbiotes humains et leurs compositions quantitatives

Les études de Pasteur ont permis de comprendre ce milieu intestinal réduit et en anaérobiose. Ce n'est que dans les années 1970 que naît l'idée de mettre en culture les souches de la flore intestinale. Par ailleurs, la difficulté à reconstituer les conditions proches de l'environnement intestinal et la non-cultivabilité in vitro de certaines souches ont favorisé le développement de la caractérisation moléculaire du microbiote. On estime que seulement 30% des souches dominantes sont cultivables in-vitro (23). C'est alors que l'approche moléculaire et génomique s'est développée. Désormais, l'analyse de l'ADN, l'ARN, les protéines et les métabolites des micro-organismes par séquençage, PCR ou encore RMN, permettent d'avoir une image sur la composition du microbiote à l'échelle des gènes et espèces.

Trois grandes catégories de micro-organismes sont retrouvées dans l'intestin. Dans un premier temps, nous trouvons des eucaryotes. Ce sont eux qui ont les plus grandes et complexes cellules. Dans notre intestin, les eucaryotes les plus courants sont les levures. Ensuite, sont présentes les archées, unicellulaires, procaryotes, aimant les conditions de température, et de pression extrême. Enfin, les bactéries représentent 90% de la population intestinale (13).

Ces micro-organismes sont qualifiés de :

- Souches dites « résidentes », implantées progressivement depuis la naissance dans notre tube digestif.

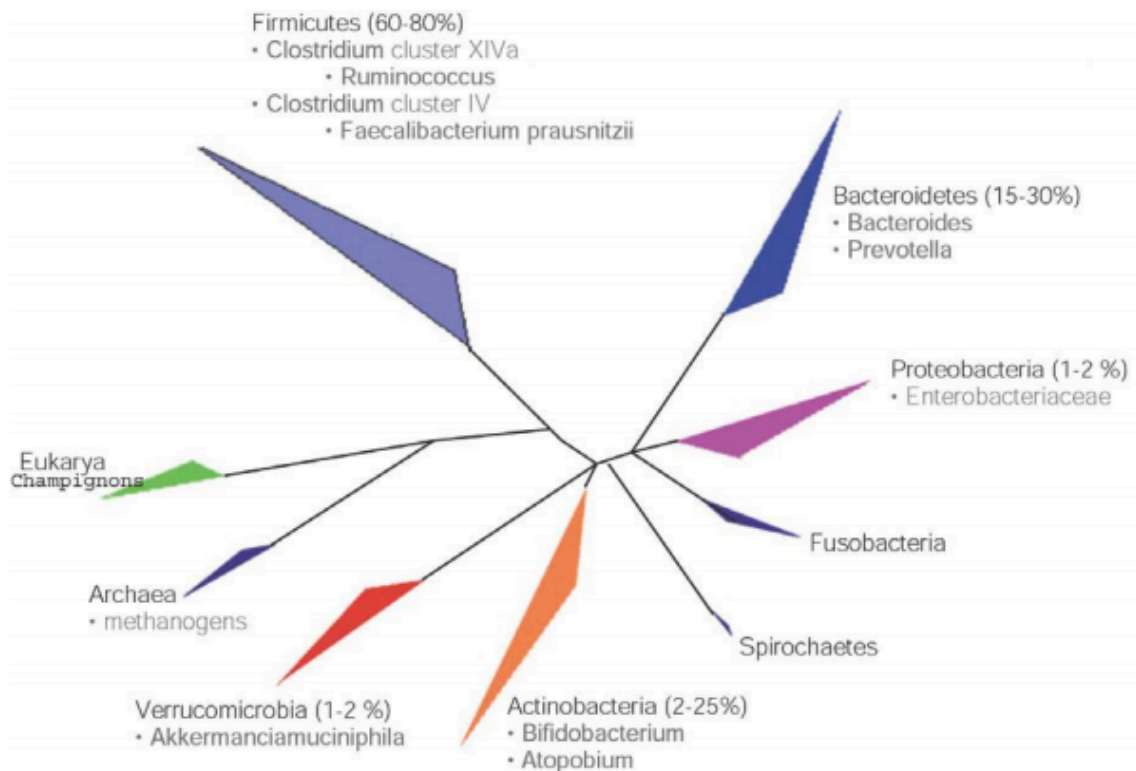
- o Parmi ces souches, nous retrouvons le microbiote dominant : des bactéries anaérobies strictes, présentes en plus grande quantité que les autres ( $10^9$  à  $10^{11}$  UFC/g de selles). Parmi les 400 espèces qui composent notre microbiote intestinal, environ 25 à 40 sont qualifiées de dominantes (24). On retrouve en grande partie les Firmicutes, les Bacteroidetes et les Actinobactéries, mais aussi les Proteobacteria, Verrucomicrobia.

Les Firmicutes et les Bacteroidetes constituent à elles seules près de 90% de la population totale. Les Firmicutes sont des bactéries Gram +,

appartenant aux Clostridia du groupe XIV et du groupe IV telles que *Ruminococcus* et *Faecalibacterium praunsnitzii*. Les Bacteroidetes, quant à elles, sont représentées par plusieurs espèces de Bacteroides telles que *B. thetaiotaomicron*, *B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. caccae*. Les Actinobactéries sont composées en grande partie de Bifidobactéries (25).

D'une façon générale, nous pouvons les regrouper en trois grandes familles ou phyla : les Bacteroides, les Prevotella, et les Ruminococcus (24).

- Il existe aussi un microbiote sous dominant, constitué de bactéries anaérobies facultatives, donc plus facilement cultivables et identifiables, 10 à 1000 fois moins nombreuses ( $10^6$  à  $10^8$  UFC/g de selles). On retrouve les Entérobactéries, Entérocoques et les Lactobacilles, comme *E coli*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*. En effet, dans ce sous-groupe, des bactéries pathogènes peuvent être présentes mais sous dominantes, donc sans entraîner de pathologies. Cela est possible grâce à l'effet barrière qu'effectue le microbiote dominant, empêchant leur prolifération.
  
- Souches dites « de passage », non implantées dans le tube digestif, qui peuvent devenir pathogènes si les défenses de notre organisme diminuent : bactéries lactiques, levures. Elles représentent  $10^6$  UFC/g de contenu intestinal.



**Figure 10** : Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des bactéries de notre intestin, *Cheng et al, 2013*

Nous venons de voir la composition commune ou « noyau microbien » que chaque individu sain doit abriter. Mais nous ne sommes pas tous égaux en terme de microbiote. Notre flore intestinale, telle une empreinte digitale, est propre à chacun et se constitue dès la naissance.

En effet, le nouveau-né, stérile in-utéro, se trouve brutalement plongé à la naissance dans un univers bactérien riche et varié. La colonisation commence par des bactéries d'origine vaginale et fécale lors d'un accouchement par voie basse. Cependant, il semble faire un tri car le microbiote fécal paraît être le déterminant essentiel des premières bactéries s'implantant chez l'enfant ; les nouveau-nés étant colonisés plutôt par des Entérobactéries d'origine fécale, que par les Lactobacilles d'origine vaginale.

Ensuite, le microbiote évolue dans un ordre bien précis. Ce sont les bactéries aérobies, ou anaérobies facultatives qui se multiplient en premier au contact de l'oxygène. On retrouve notamment les Entérocoques, Entérobactéries, et Staphylocoques. L'oxygène une fois consommé, permet aux bactéries anaérobies de se développer : *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*.

Mais dès la naissance, des facteurs peuvent influencer l'établissement du microbiote. Notons le mode d'accouchement. Par césarienne, le nouveau-né n'est pas au contact des flores vaginales et fécales mais avec le microbiote cutané et environnemental (air, personnel soignant). L'implantation du microbiote est donc différente avec un retard de colonisation par les bactéries d'origine maternelle, et un retard d'implantation du microbiote anaérobie stricte portant principalement sur les genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides*. Les dernières études montrent que ce retard est notable pendant les 24 premiers mois des enfants nés par césarienne (26).

Le mode d'alimentation peut aussi modifier la mise en place du microbiote. Effectivement, l'allaitement aurait un impact positif sur le développement du microbiote dominant considéré comme bénéfique chez le nouveau-né. Cependant la diversité serait moindre que celui d'un nouveau-né nourri avec une formule infantile. On constate une implantation dominante de *Bifidobacteries*, friandes de lait maternel, mais appauvrie ou retardée en *Clostridium* et *Bacteroides* (27) (28).

L'âge gestationnel représente un facteur primordial dans l'établissement du microbiote intestinal. En effet, on remarque chez les prématurés un retard d'implantation, et un déséquilibre entre le microbiote anaérobie stricte et aérobie (29). Comme évoqué précédemment, le microbiote anaérobie stricte est dominant chez les nouveau-nés à terme. Chez les prématurés, il est sous-dominant. Ainsi, les genres *Bacteroides* et *Bifidobacterium* se font rares. À l'inverse, le microbiote aérobie est dominant, les Entérobactéries, autres qu'*E. Coli*, telles que *Enterobacter cloacae* ou *Serratia* sont bien présentes (30).



Cela peut s'expliquer par une immaturité de la muqueuse intestinale chez les prématurés et un environnement souvent en soins intensifs très aseptisé et loin de la flore maternelle.

L'antibiothérapie per partum (prophylaxie par exemple) et néonatale peut également modifier l'implantation du microbiote. Des études (31) (32) ont montré qu'une antibiothérapie prolongée de plus de trois jours est un facteur de risque de colonisation par des Entérobactéries, et peut impliquer une diminution d'implantation de souches bénéfiques comme les Lactobacilles et Bifidobactéries. Cela est d'autant plus marqué que l'antibiotique administré est à large spectre, que l'hospitalisation est longue et que le poids de naissance est faible.

Le microbiote intestinal évolue les premières années de vie, via la diversification alimentaire, l'hygiène de vie, les traitements médicamenteux, notamment une antibiothérapie. Il se stabilise vers l'âge de trois ans.

Chez l'enfant et l'adulte sains, peu de facteurs viennent perturber l'équilibre du microbiote dominant si ce n'est à la puberté, lors d'une grossesse ou d'une ménopause. Le lien entre hormones et microbiote est clairement établi.

En effet, on remarque chez les hommes une augmentation des familles bactériennes en période post-pubertaire. L'évolution du microbiote au cours de la croissance paraît alors intimement liée au taux d'androgène (33).

Chez les femmes, c'est plutôt lors d'une grossesse et surtout à la ménopause que l'on remarque une modification du microbiote intestinal. À la ménopause, la baisse d'oestrogènes altère l'équilibre microbien en diminuant la diversité et la richesse des souches, pouvant provoquer la survenue de maladies (34).

Chez les personnes âgées les variations sont plus marquées, associées à une diminution de la diversité et de la stabilité du microbiote intestinal. Cela est d'autant plus marqué avec l'âge, mais également le mode de vie et l'environnement. En effet, une personne âgée séjournant à l'hôpital ou en maison de retraite a un microbiote plus sensible aux modifications avec une augmentation des Bacteroidetes et une

diminution des Firmicutes comparé au microbiote d'un adulte jeune (35). Cela s'explique par une alimentation moins variée, la polymédication notamment par des antibiotiques, une baisse de l'immunité. Le microbiote est ainsi appauvri.

## *b) Fonctions*

Petit à petit nous avons pris conscience que les bactéries pouvaient être inoffensives voire parfois même bien utiles... Mieux encore : elles sont indispensables à notre bon fonctionnement.

Une étude (36) a été réalisée en comparant des rats axéniques, dépourvus de germes contaminants, et des rats conventionnels. Il a été révélé que les rats axéniques avaient un intestin grêle plus petit, mais un colon plus grand. La structure épithéliale était moins développée (atrophie villositaire et cryptes peu profondes). De plus, ils consommaient 30% de calories en plus pour maintenir leur masse corporelle.

Le microbiote améliore-t-il le rendement énergétique ? Quelles fonctions réalise-t-il alors ?

### *i. Rôle de barrière*

L'effet de barrière empêchant le passage d'agents pathogènes et toxines dans la lumière intestinale est principalement dû à la présence d'un mucus protecteur et à l'organisation de l'épithélium intestinal. Celui-ci est formé d'un réseau de cellules épithéliales maintenues grâce aux jonctions adhérentes et serrées. L'organisation de ces jonctions va jouer un rôle déterminant dans la perméabilité intestinale. Ainsi, seule la voie paracellulaire permet le transport sélectif de petites molécules et ions entre les cellules.

À la naissance, la perméabilité intestinale est très importante, mais va vite être améliorée grâce à la colonisation par les bactéries commensales. Effectivement, le

microbiote intestinal joue un rôle direct et indirect dans le maintien et la stimulation de cette barrière protectrice. Les bactéries du microbiote intestinal empêchent la prolifération d'agents pathogènes exogènes mais aussi des bactéries présentes dans l'intestin en faible quantité (microbiote sous dominant ou de passage), potentiellement délétères si leur concentration augmente. Elles agissent de façon :

- Directe :

- Par compétition pour les nutriments et les sites d'adhésion épithéliaux, empêchant ainsi les bactéries pathogènes de s'y installer.
- En produisant des bactéricides qui détruisent les bactéries pathogènes.
- En synthétisant des acides gras qui diminuent le pH local et ainsi empêchent la prolifération de bactéries pathogènes.

- Indirecte :

- Nous l'avons évoqué précédemment, la muqueuse intestinale est dotée d'une couche protectrice divisée en deux parties : la couche interne de mucus, accolée aux cellules épithéliales, stérile et la couche externe de mucus contenant des bactéries, en contact avec l'extérieur. Ce mucus est un véritable bouclier aux agents extérieurs mais il permet aussi de distancer les bactéries du microbiote de l'épithélium intestinal évitant ainsi une inflammation de contact, de bas grade.

Le microbiote va jouer un rôle en assurant la production de mucus. En effet, les bactéries commensales et leurs produits régulent les gènes codant les mucines, protéines qui en s'assemblant produisent du mucus. De plus, elles influencent l'activité des glycosyltransférases cellulaires et modifient ainsi la glycosylation des mucines.

- Le microbiote va stimuler les récepteurs de l'immunité innée et induire la formation de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales, détruisant alors les pathogènes. Le mucus intervient ici

en retenant ces peptides bactéricides et en les concentrant où cela est nécessaire.

- En synthétisant des immunoglobulines A sécrétoires qui limitent le contact des bactéries avec la surface épithéliale.
- En stimulant l'expression des gènes codant la claudine, protéine formant les jonctions serrées, assurant ainsi l'étanchéité de l'épithélium intestinal.
- L'épithélium intestinal est en perpétuel renouvellement. À la normale, il se renouvelle tous les trois à cinq jours grâce aux cellules souches présentes dans les cryptes. Mais en cas d'agressions, le microbiote l'aide à se reconstruire en stimulant l'index mitotique et le renouvellement cellulaire.

## ii. Rôle métabolique

Le microbiote intestinal est doté d'un potentiel métabolique considérable. Il assure son propre métabolisme en puisant dans nos aliments non digérés par la partie haute du tractus digestif. Il convertit ainsi une grande variété de substrats (glucides, lipides, protéines) en nombreux métabolites, bénéfiques pour l'hôte.

- Les **glucides** disponibles au niveau du colon sont en général des fibres issues des céréales, légumes et fruits, sous forme de polysides, autrement dit polysaccharides. On estime que 10 à 60 grammes de fibres atteignent le colon chaque jour (37). La dégradation de ces macromolécules par le microbiote se fait en milieu anaérobie. Les micro-organismes du microbiote intestinal interagissent entre eux pour former une chaîne trophique, transformant ces macromolécules en métabolites fermentaires.

La première étape de cette transformation est l'hydrolyse. Elle fait intervenir des espèces microbiennes hydrolytiques qui vont dégrader ces polymères en molécules plus petites telles que les oses et oligosides utilisables comme source d'énergie et de carbone par les micro-organismes dépourvus de cette

capacité. Les espèces fibrolytiques appartiennent aux Firmicutes et Bacteroidetes.

La seconde étape est la fermentation des glucides, des fibres. Les substrats issus de l'hydrolyse sont fermentés par des espèces glycolytiques, à savoir la majorité des espèces dominantes (Bacteroidetes, Firmicutes). Le pyruvate, métabolite principal est ensuite transformé en produits terminaux de fermentation : des Acides Gras à Chaine Courte ou AGCC (acétate, propionate et butyrate) et des gaz (hydrogène, dioxyde de carbone et méthane). Certaines espèces produisent des produits intermédiaires (succinate, lactate, éthanol, formate) qui sont métabolisés par d'autres espèces.

Ces métabolites, issus de la dégradation des glucides par les bactéries sont ensuite absorbés en grande partie par les colonocytes et deviennent une source d'énergie considérable utile à la croissance et le renouvellement de ces cellules, surtout le butyrate. Ce dernier lutterait également contre le stress oxydatif et aurait donc des effets anti-cancéreux potentiels. L'acétate serait utilisé dans la synthèse du cholestérol et régulerait l'appétit. Quant au propionate, il serait utile à la néoglucogénèse et inhiberait la synthèse du cholestérol. Il pourrait également réguler la libération d'hormones de la satiété et serait anti-inflammatoire. Nous pouvons donc dire que l'apport de fibres alimentaires (légumes, fruits, céréales) et leur dégradation par notre microbiote pourraient avoir des effets bénéfiques et peut-être lutter contre la survenue de certaines pathologies métaboliques comme l'obésité ou inflammatoires comme les MICI.

- Les **protéines** disponibles au niveau du colon sont pour la plupart d'origine alimentaire. Il en recueille 12 à 18 grammes par jour (24).

Comme pour les glucides, la première étape consiste à dégrader ces grosses molécules, en molécules plus petites. C'est une activité protéolytique qui fait intervenir différentes espèces aux activités complémentaires. En effet, les Bacteroides, les Lactobacillus et les Clostridium sont dotées d'enzymes protéolytiques telles que les protéases, désaminases, transaminases. Ainsi,

cette hydrolyse libère des peptides et des acides aminés, véritables sources d'azote.

Les acides aminés sont dans un second temps fermentés grâce à des réactions d'oxydo-réduction : la désamination et la décarboxylation. La désamination produit de l'ammoniaque et d'autres molécules nocives pour l'organisme (composés phénoliques, sulfures, indole, etc).

- Les **lipides** sont en grande partie absorbés par l'intestin grêle donc peu présents au niveau du gros intestin. La quantité présente dans le colon est estimée à 5 à 8 grammes par jour selon le régime alimentaire (24).

La première réaction consiste à hydrolyser les triglycérides à chaînes longues par des lipases que possèdent un grand nombre de bactéries.

Le microbiote permet également de transformer le cholestérol en un métabolite : le coprostanol.

Les sels biliaires sont métabolisés par le microbiote intestinal en acides biliaires secondaires : désoxycholique et lithocholique.

Ainsi, le microbiote intestinal permet d'assimiler des nutriments grâce à ces enzymes dont l'organisme n'est pas pourvu. Mais l'ensemble de ces fermentations produit du gaz, l'hydrogène (H<sub>2</sub>), qui doit être éliminé pour maintenir une pression basse et l'efficacité de ces réactions. Ce gaz est en partie excrété par voie anale et pulmonaire mais aussi réutilisé par les micro-organismes hydrogénotrophes, notamment méthanogènes.

Le microbiote intestinal produit aussi des vitamines peu retrouvées dans notre alimentation. La vitamine K<sub>2</sub>, impliquée dans notre santé osseuse, la vitamine B<sub>12</sub> ou cobalamine essentielle au bon fonctionnement du cerveau et intervenant dans la formation du sang et la vitamine B<sub>8</sub> nécessaire au renouvellement des cellules de la peau, des cheveux et des ongles, sont synthétisées par les bactéries de notre microbiote intestinal.

### iii. Rôle immunitaire

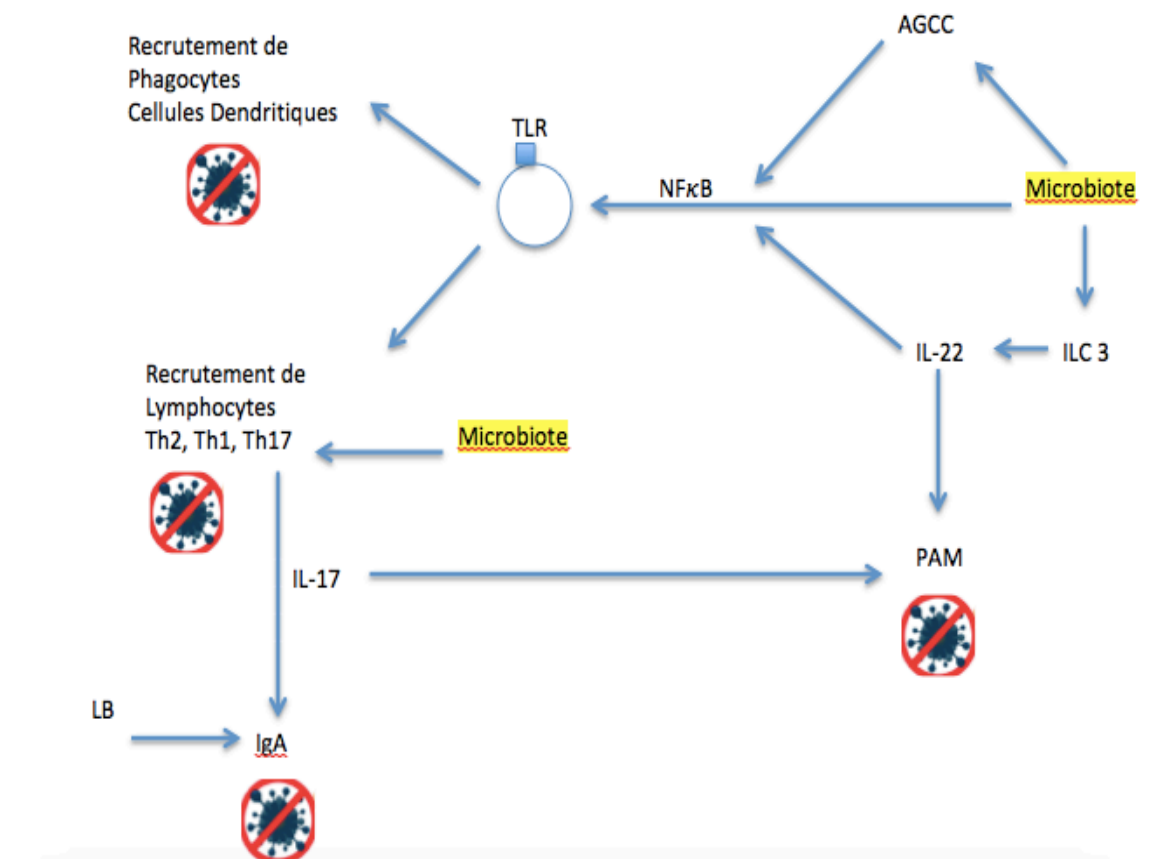
Tout comme le microbiote intestinal, le système immunitaire devient mature vers l'âge de 3 ans. Cette similarité nous fait penser que ces deux derniers évoluent ensemble, ils sont même étroitement liés. Premièrement, 60% de nos cellules immunitaires sont concentrées dans notre intestin (38). Deuxièmement, des altérations dans l'établissement du microbiote (césarienne, antibiotique en période périnatale) ont été associées à un défaut de maturation du système immunitaire, responsable plus tard du développement de pathologies. Nous allons dans cette partie étudier le rôle du microbiote dans le développement du système immunitaire.

Les bactéries de notre microbiote vont stimuler les mécanismes de défense de notre organisme :

- Dans les cryptes de la muqueuse intestinale, l'adhésion des bactéries sur les récepteurs NOD2 des cellules de Paneth déclenche la production de peptides antimicrobiens.
- La fixation des bactéries sur les récepteurs Toll-Like Receptors (TLR) au niveau de la membrane des cellules épithéliales et lymphoïdes induit le recrutement des phagocytes, lymphocytes et cellules dendritiques. Cela est possible par activation de la voie  $\text{NF}\kappa\text{B}$ , régulée par les AGCC, métabolites du microbiote intestinal.
- Les bactéries de notre microbiote seraient indispensables au développement et fonctions des cellules de l'immunité innée. En effet, les Cellules Lymphoïdes Innées (ILC) sont des lymphocytes qui produisent des cytokines. C'est surtout l'ILC3 dans l'intestin qui est intéressante car elle produit l'interleukine 22 (IL-22), une cytokine synthétisant des peptides anti microbiens.

- Le microbiote intestinal intervient dans l'immunité adaptative, car il développe les tissus lymphoïdes secondaires où sont stockés les lymphocytes T de réserve. Il induit la synthèse de lymphocytes T CD4+ régulateurs qui auront une activité anti-inflammatoire. Il stimule la maturation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes TH17 qui produiront l'IL 17 responsable de la production de peptides antimicrobiens mais aussi du passage d'Immunoglobulines A sécrétories (IgA) à travers la muqueuse intestinale pour rejoindre la lumière intestinale et neutraliser les agents pathogènes.

C'est ainsi, en participant à la régulation des réponses immunitaires innée et adaptative que le microbiote intestinal est considéré comme un nouvel organe immunitaire.



**Figure 11** : Dialogue entre microbiote et système immunitaire



### *c) Dysbiose et syndrome de l'intestin irritable*

Le microbiote intestinal peut être qualifié d'écosystème vivant en harmonie avec son hôte : l'intestin. Le microbiote intestinal n'est pas une succession de bactéries mais un véritable système structuré aux interrelations logiques avec les cellules, les tissus et les organes de notre organisme. Hôte et microbiote se façonnent ensemble dès la naissance et pour toute la vie. Ils dépendent l'un de l'autre. Effectivement, le microbiote dépend de l'intestin pour ses conditions de vie et l'intestin dépend du microbiote pour ses fonctions exclusives, notamment métaboliques. À la normale, ils sont en parfaite harmonie, c'est la symbiose. La richesse et la biodiversité du microbiote intestinal favorisent la stabilité et la résistance de cette association.

Cependant, lorsque le vieillissement, la mauvaise alimentation, les traitements médicamenteux (antibiotiques, anticancéreux, IPP, etc) ou les maladies surviennent, la composition du microbiote intestinal s'altère et cet équilibre se rompt : c'est la dysbiose.

Il existe trois types de dysbiose :

- Le microbiote s'enrichit en pathogènes. Cette vision a été envisagée en s'appuyant sur la théorie de Koch : un micro-organisme est forcément pathogène et donc responsable de maladies.
- Le microbiote s'appauvrit en micro-organismes protecteurs. Cette hypothèse a vu le jour lorsque des chercheurs ont découvert le manque de Firmicutes protecteurs chez les patients atteints de MICI.
- Le microbiote devient précaire avec une restriction de richesse et de biodiversité.

Actuellement, la dysbiose est considérée comme un trouble quantitatif mais surtout comme une rupture de la symbiose microbiote-hôte.

Au cours du SII, les malades produisent davantage et plus vite de l'hydrogène et/ou de méthane après un repas normal. Cette constatation nous fait penser à la

présence d'un microbiote intestinal fonctionnellement différent. Les différences les plus fréquentes avec les témoins sains sont une moindre diversité, un excès de Clostridia et autres Firmicutes (*Veillonella*) et réduction des bifidobactéries (24).

Mais si cette dysbiose était à l'origine de tous ces troubles physiopathologiques, et donc du SII ?

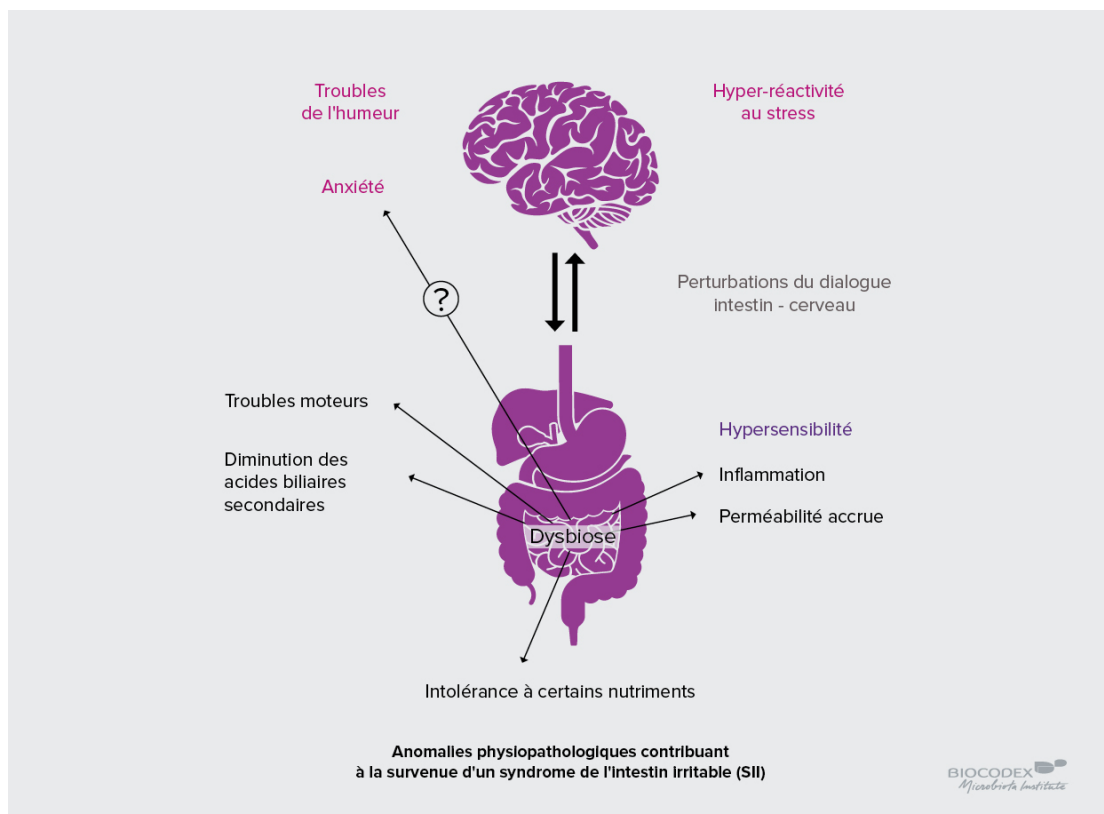
La dysbiose peut provoquer des troubles moteurs. Chez les souris axéniques, le transit grélique est ralenti, on parle de gastroparésie. Si on implante du microbiote, le transit retrouve une motricité normale et organisée (24). De plus, le microbiote intestinal augmente l'expression d'enzymes impliquées dans la synthèse des neuromodulateurs (acide gamma aminobutyrique) et stimule la synthèse de protéines musculaires spécifiques. Les métabolites, issus des fermentations par les bactéries (gaz, AGCC) modulent également la motricité digestive.

La dysbiose peut favoriser la survenue d'une hypersensibilité viscérale. Chez les souris axéniques l'implantation d'un microbiote de souris souffrant de SII avec hypersensibilité rend ces souris hypersensibles à la distension, alors que l'implantation d'un microbiote de souris saine n'a aucune conséquence (39).

Le microbiote participe à la formation du mucus protecteur et stimule l'expression des protéines constituant les jonctions serrées de la barrière intestinale. Ainsi, la dysbiose peut altérer cette muqueuse et augmenter la perméabilité intestinale. Les antigènes bactériens traversent donc plus facilement la barrière et stimulent la production de cytokines par les lymphocytes intestinaux et des médiateurs par les mastocytes. De plus, la dysbiose stimule la production de sérotonine par les cellules entérochromaffines. Le système nerveux entérique est alors sensibilisé et survient une inflammation de bas grade.

La dysbiose peut agir par l'intermédiaire des acides biliaires, en diminuant la transformation des acides biliaires primaires (acide cholique et chénodéoxycholique) en secondaires (désoxycholate et lithocholate).

Et si la dysbiose était en partie responsable des perturbations du dialogue intestin-cerveau vues précédemment ? Plusieurs hypothèses ont vu le jour. En effet, le microbiote enverrait des messages au cerveau via ses métabolites (AGCC, acide aminobutyrique), mais aussi via son activation de cellules immunitaires (cytokines par les lymphocytes). En réponse, la composition du microbiote se verrait affectée via les hormones du stress envoyées par le système nerveux central.



**Figure 12 :** La dysbiose, au cœur du SII

Pour conclure, à l'heure actuelle, nous sommes certains du rôle de la dysbiose dans la survenue du SII, et cela rendrait légitime de modifier le microbiote intestinal pour soulager les patients.

### III. Prise en charge du syndrome de l'intestin irritable

La mise en place d'un traitement est une étape compliquée car la guérison et l'amélioration durable de la maladie sont très rares. Le patient et chaque professionnel de santé ont donc un rôle à jouer dans la prise en charge de cette pathologie, notamment le pharmacien d'officine qui dispense les médicaments et les conseils. Cela nécessite une relation de confiance et d'écoute.

La première étape consiste à aider le patient à comprendre l'origine de ses symptômes et les cofacteurs les aggravant (gastroentérite, mode de vie, alimentation, facteurs psychologiques, etc). Malheureusement, les médicaments n'ont pas encore fait leur preuve dans la prise en charge du SII mais d'autres approches non pharmacologiques peuvent être proposées. Ainsi, la prise en charge du SII est multidisciplinaire.

#### *a) Prise en charge médicamenteuse*

Le SII est une pathologie chronique alternant des périodes de crise, symptomatiques, et des périodes d'accalmie. Actuellement, aucun traitement ne guérit complètement et définitivement cette maladie. Cependant, il est possible de diminuer l'intensité et la fréquence des troubles, améliorant ainsi les conditions de vie des malades. L'objectif premier du traitement est le soulagement de la douleur.

#### *i. Traitement symptomatique*

Le SII est principalement caractérisé par des troubles de la motilité intestinale. Les douleurs abdominales constituent un symptôme prédominant chez les patients atteints de SII. En première intention, les médicaments administrés ont donc pour but de rétablir une contraction intestinale normale.

- Les **antispasmodiques ou spasmolytiques intestinaux**, comme leurs noms l'indiquent, permettent de lutter contre les spasmes musculaires de l'intestin, symptôme prédominant chez les patients atteints de SII. Les spasmes sont des contractions involontaires et brutales des cellules musculaires lisses. Il existe deux types d'antispasmodiques.

Premièrement, les antispasmodiques neurotropes anticholinergiques bloquent les récepteurs à l'acétylcholine, inhibent le système parasympathique et relâchent ainsi les fibres musculaires lisses de l'intestin. Parmi eux, on compte l'atropine et la scopolamine très peu utilisés du fait de leurs nombreux effets indésirables (bouche sèche, rétention urinaire, risque de glaucome, etc). Soumis aux mêmes effets secondaires, on retrouve le Librax® contenant un antispasmodique atropinique : le bromure de clidinium, et une benzodiazépine : la chlordiazépoxyde. Il est utilisé dans le traitement de l'anxiété, lorsqu'elle est accompagnée de spasmes digestifs. La benzodiazépine augmente la somnolence déjà provoquée par l'anticholinergique. Il est important de préciser que les benzodiazépines ne sont prescrites dans le SII qu'en cas de troubles anxieux sous jacents pouvant aggraver les symptômes du SII.

Deuxièmement, les antispasmodiques musculotropes : la trimébutine, le phloroglucinol, le citrate d'alvérine, la mébévérine, le bromure de pinavérium qui sont plus largement utilisés notamment au cours du SII.

La trimébutine (Débridat®) exerce une activité au niveau du tube digestif sur la motricité intestinale. Elle a des propriétés agonistes enképhalinerigiques, modérant l'affinité des récepteurs opiacés kappa. Elle régule les ondes de phase III du CMM.

Le citrate d'alvérine (l'un des composants du Météospamyl®) est un antispasmodique musculotrope de type papavérinique.

Le bromure de pinavérium (Dicetel®) est un spasmolytique, sélectif du tube digestif. Il inhibe l'entrée du calcium au niveau de la cellule musculaire lisse intestinale, diminuant ainsi sa contraction.

La mébévérine (Duspatalin®), antispasmodique musculotrope, relâche les muscles du tube digestif et des voies biliaires.

La papavérine (l'un des composants de l'Acticarbine®) en tant qu'inhibiteur de phosphodiésterases, diminue l'entrée de calcium dans la cellule musculaire intestinale, diminuant sa contraction.

La trimébutine, le citrate d'alvérine, la mébévérine et le bromure de pinavérium ont démontré une efficacité supérieure au placebo (12). Quant au phloroglucinol (Spasfon®, l'un des composants du Météoxane®), antispasmodique musculotrope, il possède une activité sur les muscles lisses intestinaux et un effet anti-nociceptif viscéral. Il est généralement employé lors d'accès douloureux paroxystiques.

Ces antispasmodiques doivent être utilisés à des doses minimales efficaces, et ne pas être employés au long cours car leur efficacité diminue avec le temps. Ainsi, il est intéressant de changer de principe actif au cours du temps.

L'huile essentielle de menthe poivrée ou la mélisse, reconnues pour leurs propriétés antispasmodiques relâcheraient les muscles lisses intestinaux et seraient une bonne alternative thérapeutique pour soulager les maux de ventre.

Les antispasmodiques, en relâchant les muscles intestinaux ralentissent les mouvements de l'intestin, et par conséquent le transport des gaz qui s'accumulent et aggravent les ballonnements. C'est pourquoi, ils sont régulièrement associés aux adsorbants intestinaux. C'est le cas du

Météoxane® (phloroglucinol + siméticone), Météospasmyl® (citrate d'alvérine + siméticone) et Acticarbine® (papavérine + charbon activé).

- Les **adsorbants intestinaux ou anti flatulents ou pansements digestifs** vont limiter les ballonnements en captant les gaz, diminuant ainsi les douleurs abdominales.

Nous l'avons étudié précédemment, notre microbiote produit des gaz, et lorsque la dysbiose s'installe la production de gaz peut être augmentée, provoquant ainsi des ballonnements.

La plupart des anti-flatulents sont composés d'argile ou de charbon, au fort pouvoir adsorbant. Les gaz sont ainsi captés.

L'Actapulgate®, le Bedelix® et le Smecta® ont pour composant principal l'argile. Le charbon végétal est présent dans l'Acticarbine®, la Formocarbine®, le Carbosymag®.

D'autres substances forment un pansement digestif. C'est le cas de la crospovidone (Bolinan®, Polykaraya®) et de la siméticone (contenue dans Météospasmyl®, Météoxane®, Carbosymag®). Cette dernière forme un pansement digestif au silicone, agit en modifiant la tension superficielle des bulles de gaz engendrant ainsi leur coalescence.

- Les **modificateurs du transit** ont pour but de rétablir un transit normal lorsque la motilité intestinale est rapide (diarrhée) ou lente (constipation).
  - o Les laxatifs, largement utilisés chez les patients souffrant de SII-C, dont la motilité intestinale est lente, permettent de favoriser le transit en ramollissant les selles.

On préfère utiliser chez ces patients des laxatifs osmotiques à base de polyéthylène glycol (Forlax<sup>®</sup>, Movicol<sup>®</sup>, Transipeg<sup>®</sup>) ou de sucres (Duphalac<sup>®</sup>, Importal<sup>®</sup>). Ils agissent en effectuant un appel d'eau dans l'intestin. (40)

Les laxatifs de lest (Spagulax<sup>®</sup>, Psylia<sup>®</sup>, Transilane<sup>®</sup>, Normafibe<sup>®</sup>) contiennent des fibres ou des mucilages et permettent d'augmenter le volume des selles. Cependant, ils sont peu employés dans la prise en charge du SII car ils peuvent augmenter la sensation de ballonnement intestinal.

- Les anti diarrhéiques employés chez les patients au phénotype SII-D sont généralement d'origine opiacée. C'est le cas du lopéramide (Imodium<sup>®</sup>) qui inhibe la motricité en augmentant la capacité du tube digestif à stocker les liquides. La fréquence des selles est donc diminuée, la consistance améliorée mais le lopéramide peut augmenter les douleurs intestinales (41).

Il est à noter que les patients SII-A doivent éviter l'emploi du lopéramide (42).

- Les **anti-inflammatoires** devraient avoir un effet bénéfique dans la prise en charge du SII du fait de la présence d'un état micro-inflammatoire intestinal. Une étude réalisée sur 20 personnes a révélé que la mésalazine (Pentasa<sup>®</sup>) à une dose de 2,4g/j diminuerait l'état inflammatoire mais pas les symptômes digestifs (43).



- ii. Traitement microbiologique : Quelle souche pour le syndrome de l'intestin irritable ? Cas du **Lactobacillus plantarum 299v**, *World Journal of Gastroenterology* et du **Bifidobacterium infantis 35624**, *American Journal of Gastroenterology*

À l'heure actuelle, nous sommes certains de l'implication d'un désordre microbiologique dans la survenue du SII. Il est alors intéressant de modifier la composition du microbiote via l'emploi d'antibiotiques et/ou de probiotiques.

- Si l'on considère que la dysbiose est due à une pullulation bactérienne, notamment de Clostridia et autres Firmicutes, alors l'emploi d'**antibiotiques** pourrait s'avérer efficace dans la prise en charge du SII.

C'est le cas du métronidazole (Flagyl®), antibiotique actif sur les bactéries à Gram négatif (12).

D'autres antibiotiques, peu ou pas absorbés par le tube digestif sont intéressants. En effet, la rifaximine (Tixtar®) est dénuée de passage systémique, donc toute son action est portée au niveau l'intestin. Elle n'est pas disponible en ville, mais réservée à l'usage hospitalier. Dans une récente étude chez les patients SII non constipés, l'utilisation de la rifaximine durant quinze jours à une dose de 550 mg 3x/j a révélé un effet positif durant trois mois pour 40,7% des patients contre 31,7% d'entre eux ayant reçu un placebo (44).

Cependant, il est à noter que l'utilisation d'antibiotique doit être réservée lorsqu'une colonisation bactérienne a été démontrée, et sur une courte période.

- Moultes études ont prouvé que le microbiote des patients atteints de SII était appauvri. Il est alors judicieux de le réensemencer avec de « bonnes bactéries ».

Les **probiotiques**, du grec « pro » en faveur et « biotikos » la vie, ont été définis selon l'OMS comme étant des « microorganismes vivants, qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels. »

Autrement dit, les probiotiques une fois administrés vont permettre de recoloniser et renforcer le microbiote afin de rétablir un équilibre entre « bonnes » et « mauvaises » bactéries. Ainsi, les « bonnes » bactéries, en faveur, vont aider le microbiote à réaliser au mieux ses fonctions. En effet, certains probiotiques après s'être fixés à la paroi de l'intestin produisent des substances antibactériennes. D'autres, de façon compétitive, empêchent la fixation à la paroi intestinale de pathogènes.

Il existe énormément de bactéries, mais peu d'entre elles entrent dans la composition d'un probiotique. En effet pour être un probiotique il faut que les souches soient (45) :

- Identifiées et leur efficacité clairement prouvée
- Gastro résistantes aux enzymes salivaires, à l'acidité de l'estomac pour atteindre leur cible : l'intestin
- Adhérentes à la muqueuse intestinale
- Tracées : la fabrication d'un probiotique doit suivre des bonnes pratiques, et être régulièrement contrôlée par des autorités compétentes
- Stables dans le temps. Vivantes, elles doivent néanmoins être facilement conservées.

La plupart du temps, les probiotiques sont essentiellement composés de bactéries lactiques, appartenant à quatre genres : Bifidobactéries, Lactobacilles, Lactocoques, Streptocoques (45). Elles-mêmes composées de milliers d'espèces et de plusieurs centaines de milliers de souches.

Un probiotique n'est pas universel. Chaque souche microbiotique exerce une fonction particulière. Mais alors quelle souche pour soulager le syndrome de l'intestin irritable ? Cas du **Lactobacillus plantarum 299**, *World Journal of Gastroenterology* et du **Bifidobacterium infantis 35624**, *American Journal of Gastroenterology* (Annexes 1 et 2).

(NB : A l'heure actuelle, *B. infantis 35624* a été reclassifiée comme appartenant à l'espèce *Bifidobacterium longum* sous espèce *longum*.)

|                             | <b><i>Lactobacillus plantarum 299v</i></b>  | <b><i>Bifidobacterium infantis 35624</i></b>   |
|-----------------------------|---|--|
| <b>Journal et année</b>     | World Journal of Gastroenterology, 2012   | The American Journal of Gastroenterology, 2006   |
| <b>Type d'étude</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Méta Analyse</li> <li>- Etude multicentrique</li> <li>- Double insu contrôlée par un placebo</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude multicentrique à grande échelle</li> <li>- Double aveugle contrôlée par un placebo</li> </ul>   |
| <b>Objectifs de l'étude</b> | Évaluer l'efficacité symptomatique de <i>L. plantarum 299v</i> dans le soulagement des patients atteints de SII   | Confirmer l'efficacité de <i>B. infantis 35624</i> chez des femmes présentant un SII   |
| <b>Durée de l'étude</b>     | 4 semaines  | 4 semaines   |
| <b>Patients ciblés</b>      | 214 hommes indiens recrutés par des médecins généralistes selon les critères de Rome III<br>Agés entre 18 et 70 ans<br>Majorité de SII-D  | 362 femmes anglaises recrutées en médecine générale selon critères de Rome II<br>Agées entre 18 et 65 ans<br>Majorité de SII-D (55% de SII-D, 20,7% de SII-C, 23,8% de SII-A)  |
| <b>Produit étudié</b>       | 1 x 10 <sup>10</sup> UFC/gel de <i>L. plantarum 299v</i>  | 1 x 10 <sup>8</sup> UFC/gel de <i>B. infantis 35624</i>  |
| <b>Critères de jugement</b> | <p><u>Principal</u> : amélioration de la fréquence des épisodes de douleurs abdominales</p> <p><u>Secondaire</u> : amélioration de la sévérité des douleurs abdominales et fréquence et sévérité des ballonnements et sensation d'évacuation incomplète</p> | <p><u>Principal</u> : douleurs abdominales ou inconfort</p> <p><u>Secondaire</u> : météorisme, ballonnement, sensation d'évacuation incomplète, flatulences, dyschésie et satisfaction vis-à-vis du transit intestinal</p> |

|  |   |   |
|--|---|---|
| <p><b>Echelles utilisées</b></p>                               | <p align="center"><b>ECHELLE DE LIKERT</b></p> <p>Fréquence : échelle à 4 points<br/>1 = symptôme occasionnel<br/>4 = symptôme quotidien</p> <p>Sévérité : échelle EVA (1-10) convertie à 4 points<br/>0 = pas de douleur<br/>3 = sévère</p>  | <p align="center"><b>ECHELLE DE LIKERT</b></p> <p>Echelle à 6 points<br/>0 = aucun<br/>5 = sévère</p>   |
| <p><b>Résultats à la fin de la 4<sup>ème</sup> semaine</b></p> | <p><u>Fréquence des symptômes</u><br/>Diminution significative de la fréquence des douleurs abdominales de 51,9% dans le groupe <i>L.plantarum 299v</i> contre 13,6% dans le groupe placebo</p> <p><u>Sévérité des symptômes</u><br/>Réduction du score moyen de sévérité des douleurs abdominales de 45,2% dans le groupe <i>L.plantarum 299v</i> contre seulement 23,3% dans le groupe placebo</p> <p><u>Évaluation globale</u><br/>78,1% des patients estiment que l'effet symptomatique du probiotique était excellent ou bon vs 8,1% pour le placebo</p> | <p><i>B. infantis 35624</i> est significativement supérieure au placebo sur les critères principaux et secondaires d'efficacité. Il soulage donc les principaux symptômes du SII.</p> <p>On constate une amélioration de l'évaluation globale des symptômes supérieure au placebo de plus de 20%, surtout chez les SII-D.</p>   |
| <p><b>Discussion</b></p>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude trop courte</li> <li>- N'inclut pas tous les sous-types de SII</li> <li>- Concerne des patients Indiens qui n'ont pas les mêmes conditions de vie qu'en Occident</li> <li>- Exclusivement des hommes alors que les femmes sont plus touchées en Occident</li> <li>- Les patients ont suivi un régime spécifique (végétariens, consommation quotidienne de yaourt dans la moitié des cas)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inclut tous les sous-types de SII</li> <li>- Concerne des patients en Occident</li> <li>- Etude chez des femmes, comme la majorité des patients SII</li> <li>- Cependant, étude courte alors que la pathologie est chronique et intermittente.</li> <li>- De plus les patientes ont été sélectionnées selon les critères de Rome II, alors que les critères diagnostics ont évolué aujourd'hui (Rome IV).</li> </ul> |

La microbiologie est un domaine en plein essor. En officine, nous avons vu arriver ces dernières années de nombreux compléments alimentaires à base de probiotique qui occupent aujourd'hui une bonne partie de notre espace « conseil ». En effet, beaucoup de laboratoires ont commencé à fabriquer « des bonnes bactéries », produits en vogue dont chaque commercial vante les effets sur les troubles intestinaux, les défenses immunitaires, la prévention des cancers, des allergies, de l'obésité, de l'eczéma... et bien d'autres encore.

Mais face à cette multitude de probiotiques, le patient a tendance à s'y perdre, et il faut bien le reconnaître, le pharmacien également.

Pour ce qu'y est du SII, l'analyse de ces deux études ne m'a pas permis de départager qui de *L.plantarum 299v* et *B. infantis 35624* est le plus efficace. En effet, on ne peut pas extrapoler un probiotique à un autre. Cependant, l'étude sur *B. infantis 35624* semble plus proche de notre réalité.

Je conseillerais plutôt un probiotique pour lequel des études ont prouvé une efficacité contre le SII et dont la forme galénique est simple pour le patient au quotidien.

### iii. Traitement neurologique

60% des patients atteints de SII souffrent d'hypersensibilité viscérale (42). Autrement dit, ils ont une perception de la douleur exagérée. De plus l'intestin, notre « deuxième cerveau » accueille de nombreux neurones, et communique en permanence avec notre « premier cerveau ». C'est pourquoi l'emploi de médicaments agissant sur le système nerveux ont été envisagé, en seconde intention, dans la prise en charge de la pathologie pour corriger cette perception de la douleur.

Il faut noter que les antalgiques de palier I et II n'ont pas montré d'efficacité sur les douleurs abdominales et que ceux du pallier III, de type morphiniques ne peuvent être utilisés du fait du risque de constipation important et d'accoutumance au long cours.

- Les **antidépresseurs** sont employés lors du SII, bien que les patients ne soient pas toujours dépressifs ou anxieux. Les antidépresseurs vont rétablir l'équilibre des neurotransmetteurs liés à l'humeur entre les neurones. Deux hypothèses existent pour expliquer le mode de fonctionnement des antidépresseurs dans le soulagement du SII. La première consiste à penser que les antidépresseurs diminuent la perception de la douleur. La deuxième s'intéresse aux neurones intestinaux produisant plus de 90% de sérotonine circulant dans notre corps. Les antidépresseurs en agissant sur ces neurones pourraient réguler la contractilité intestinale, diminuant ainsi les douleurs.
  - Les antidépresseurs tricycliques, utilisés à faible dose ont montré des effets sur l'humeur des patients mais surtout sur les douleurs abdominales quel que soit le trouble du transit (46) (47). L'imipramine (Tofranil®), l'amitriptyline (Laroxyl®) augmentent la concentration de sérotonine et de noradrénaline. Il est important d'instaurer une dose minimale et d'augmenter progressivement pour trouver la dose efficace afin d'atténuer les effets indésirables (bouche sèche, somnolence, prise poids, etc). En cas de bénéfice thérapeutique, il est conseillé de diminuer progressivement après 6 mois.
  - Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS), tels que la paroxétine (Deroxat®), fluoxétine (Prozac®) ou le citalopram (Seropram®) peuvent être également prescrits pour diminuer cette sensation de douleur et la motilité du tube digestif. Ils augmentent la concentration de sérotonine uniquement et causent généralement moins d'effets indésirables.
- Les **antiépileptiques** agissent au niveau médullaire. C'est pourquoi la prégabaline (Lyrica®) est régulièrement utilisée dans les douleurs neuropathiques chroniques. En inhibant la libération de neurotransmetteurs excitateurs, elle diminue l'hypersensibilité viscérale.

- La **mélatonine** administrée dans le cadre du SII constitue un véritable antalgique ; c'est ce que démontrent de nombreuses études. L'une d'entre elles a suivi 40 patients souffrant à la fois de troubles du sommeil et de troubles gastro-intestinaux liés au SII pendant 15 jours, en administrant 3 mg de mélatonine avant le coucher versus placebo (48). Le résultat est stupéfiant car la mélatonine a diminué le score moyen de la douleur abdominale de 2,35 contre 0,7 dans le groupe placebo. De plus, elle permet d'augmenter le seuil moyen de la douleur rectale de 8,9 mmHg contre une baisse de 1,2 mmHg dans le groupe placebo.

La mélatonine serait donc un allié contre les douleurs abdominales, en agissant sur la motricité et la sensibilité du tube digestif.

#### iv. Perspectives

La recherche sur des nouveaux traitements permettant de soulager, voire même de traiter le SII est importante dans le Monde compte tenu du nombre croissant de nouveaux patients diagnostiqués. Certains nouveaux médicaments reçoivent l'agrément de l'EMA pour une AMM européenne mais ne sont présentés aux autorités de santé françaises et donc ne sont pas commercialisés. C'est le cas au Canada de l'opiacé : eluxadoline (Viberzi®) dans le traitement du SII-D (49).

#### *b) Prise en charge non médicamenteuse*

##### i. L'alimentation

L'alimentation des patients atteints de SII est une véritable préoccupation. Même avant le diagnostic, ils ont pour la plupart constaté un lien entre la prise de certains aliments et la survenue ou l'aggravation de leurs symptômes. La thérapeutique médicamenteuse n'ayant pas prouvé d'efficacité, il

semble intéressant de moduler son alimentation pour aller mieux. C'est ce qu'ont fait 46% des 222 adhérents de l'APSII en 2013 (50).

Avant de débiter un régime ou modifier son alimentation, il est important d'éliminer le diagnostic d'une intolérance au gluten qui peut causer des symptômes similaires à ceux du SII (surtout SII-D et SII-A). Ce diagnostic se réalise à l'aide d'une biopsie du duodénum et d'une recherche d'anticorps anti-transglutaminases. Un régime sans gluten n'a pas d'intérêt dans la prise en charge du SII.

Les aliments les plus souvent responsables d'une aggravation des symptômes du SII sont : la crème, le lait, le chou, les oignons, les haricots blancs, les pois, les épices fortes, les aliments frits, l'alcool, le café et d'autres (51). Cependant, il est déconseillé de pratiquer un régime d'exclusion ou d'épargne digestive qui consiste à mettre l'intestin au repos en limitant certains aliments pendant quelque mois, car il pourrait causer des carences en nutriments, vitamines et minéraux. Il est important de garder une alimentation variée et équilibrée.

Beaucoup de praticiens conseillent une alimentation riche en fibres, en prébiotiques. Souvent confondus avec les probiotiques, les prébiotiques sont des fibres, autrement dit un enchaînement de sucres non digérés par les enzymes du tube digestif, mais digérés et fermentés par les bactéries de notre microbiote intestinal. Comme évoqué précédemment, leur fermentation par les bactéries produit des métabolites bénéfiques pour notre organisme (AGCC, etc). Ce sont en fait des friandises pour nos bactéries intestinales ; ils ne sont pas indispensables à leur existence mais favorisent leur croissance. Ainsi, des bactéries bien nourries par des aliments à effet prébiotique vont croître plus rapidement et en plus grande nombre, peuplant l'intestin de bactéries bénéfiques à la santé (52).

En plus de nourrir les probiotiques, les fibres permettent de limiter la constipation. Les fibres que l'on retrouve dans les légumes, fruits et céréales sont également source de vitamines et minéraux et ont un effet préventif sur le cancer colorectal (53). Une supplémentation a montré une efficacité pour les patients SII-C. Cependant, il faut privilégier les fibres solubles et supplémenter de 20 grammes et



de façon progressive sur dix jours (50). En effet, les fibres insolubles comme le son aggravent les ballonnements.

Toutefois, une chose est sûre : il faut diminuer les apports en glucides et hydrates de carbone fermentescibles (FODMAPs). Ils sont utilisés par l'industrie agro-alimentaire mais aussi ils sont présents sous forme naturelle dans de nombreux aliments. Effectivement, il est prouvé que ces sucres favorisent les symptômes du SII (douleurs abdominales, ballonnements et gaz).

Le terme FODMAPs est l'acronyme de « Fermentable Oligo, Di, Monosaccharides and Polyols » et rassemble des glucides de petites tailles qui sont très peu ou mal absorbés par l'intestin et donc très peu digestes. Ces sucres, non absorbés par l'intestin grêle, vont transiter dans le colon, provoquer une distension colique par effet osmotique et être fermentés par les bactéries du microbiote intestinal (54). Cette fermentation produit du gaz, et donc favorise les ballonnements.

Les Oligosaccharides comprennent les Fructo-OligoSaccharides (FOS) et les Galacto-OligoSaccharides (GOS). On les retrouve dans les farines à base de blé, seigle, orge. Mais aussi dans les oignons, l'ail, les artichauts, ou les pois chiches.

Les Disaccharides, notamment le lactose sont retrouvés dans les produits laitiers : le lait, la crème, les yaourts, les glaces, mais peu dans les fromages affinés.

Les Monosaccharides fermentés sont en général du fructose. Ce dernier est présent surtout dans les fruits : les pommes, les poires, les fruits secs mais aussi le miel.

Et enfin les polyols sont des sucres d'alcool : le sorbitol et le mannitol sont retrouvés dans certains fruits et légumes comme les champignons. Mais sont également utilisés comme édulcorant artificiel dans les boissons gazeuses sans sucres ou les chewing-gums sans sucres.

Dès les années 2000, une australienne s'est intéressée aux conséquences d'une alimentation trop riche en FODMAPs. Depuis, dans le monde entier, la « diète FODMAPs » est connue. Ce régime, destiné aux patients souffrants de SII diagnostiqué médicalement, se déroule en trois temps avec l'aide d'un diététicien ou nutritionniste formé en SII.

La première étape consiste à éliminer les aliments à haute teneur en FODMAPs de notre alimentation et cela pendant deux à six semaines.

La seconde permet de réintroduire de façon progressive, sur deux à trois mois, les FODMAPs famille par famille (FOS, GOS, lactose, fructose, sorbitol et mannitol) afin d'identifier celle(s) responsable(s) d'une majoration des symptômes du SII.

Enfin, la dernière étape est la personnalisation, un suivi adapté et individuel pour tenir sur le long cours (55).

Il est important de souligner que les FODMAPs ne causent pas le SII mais une gestion de leur consommation pourrait permettre aux patients de mieux appréhender la survenue des symptômes. L'université Monash a montré qu'un régime pauvre en FODMAPs diminue les symptômes chez trois personnes sur quatre et améliore donc la qualité de vie (56).

Il ne faut pas supprimer sur le long terme tous les aliments sources de FODMAPs puisqu'ils sont nécessaires pour le bon fonctionnement de notre organisme. En effet, les produits laitiers sont sources de calcium, les fruits et légumes de vitamines, fibres et minéraux, les légumineuses de protéines. Même si on emploie les mots « régime » ou « diète », ils ne visent en aucun cas une perte de poids.

|   | <b>Aliments riches en FODMAPs</b>  | <b>Alternatives à faible teneur en FODMAPs</b>  |
|---|--|---|
| <b>Produits laitiers et substituts</b>  | Lait de vache, lait concentré sucré, lait de soja (à base de soja entier), lait évaporé, crème anglaise, yaourt, glace | Lait sans lactose, lait d'amande, lait de soja (à base de protéines de soja), fromages à pâte dure, feta, camembert, brie           |
| <b>Légumes</b>                          | Artichaut, asperge, chou-fleur, pois, haricots blancs, champignon, ail, oignons  | Aubergine, haricots verts, poivron, carotte, concombre, courgette, pomme-de-terre, tomate, laitue                                   |
| <b>Fruits</b>                           | Pomme, poire, pêche, nectarine, mangue, cerise, prune, pastèque, fruits secs   | Kiwi vert, mandarine, orange, ananas, fraises, raisins  |
| <b>Pains et céréales</b>                | Pains à base de blé/seigle/orge, céréales pour petit-déjeuner, biscuits  | Flocons de maïs, avoine, quinoa, pâtes de quinoa, riz, maïs, galettes de riz, pain d'épeautre au levain, pains sans blé/seigle/orge |
| <b>Graines et noix</b>                  | Noix de cajou, pistaches   | Macadamia, arachides, noix, graines de citrouille   |
| <b>Sucres, édulcorants, confiseries</b> | Sirop de maïs, miel et confiseries sans sucres   | Chocolat noir, sirop d'érable, sirop de malt de riz, sucre de table   |
| <b>Protéines</b>                        | La plupart des légumineuses, fruits de mer marinés   | Œufs, fruits de mer cuits naturels, volailles, viandes  |

*Source : Monarsh University (57)*

Il est également conseillé de limiter les apports en lipides. Les repas trop riches en graisses favorisent les symptômes.

Des études sont en cours concernant une alimentation enrichie en glutamine (58). Cette dernière est un acide aminé non essentiel, produit par notre organisme qui permettrait de restaurer la barrière intestinale et donc limiter les symptômes du SII. Certaines personnes, après notamment un choc, un stress sont en déficit de glutamine. Les aliments riches en glutamines sont les viandes, les poissons.

En plus de ces conseils alimentaires, il est important de ne pas sauter de repas, de prendre les trois repas à heure régulière, de manger lentement, au calme, et surtout de bien mastiquer pour faciliter la digestion.

L'hydratation est également cruciale. Il faut boire 1,5 litre d'eau chaque jour. Cela permettra d'éviter une déshydratation en cas de SII-D et lutter contre la constipation en cas de SII-C.

En conclusion, il peut s'avérer difficile de prodiguer des conseils diététiques simples aux patients souffrant de SII. Les conseils se doivent d'être adaptés après une analyse individuelle de l'alimentation du patient par un diététicien formé en SII.

## ii. L'activité physique

Une personne sur quatre trouve que l'alimentation n'a aucun effet sur ses symptômes. En complément, une approche sportive peut être une alternative plus concluante.

Depuis plusieurs années maintenant, il est prouvé que la pratique d'une activité physique prévient et améliore les pathologies chroniques (59). Ce rapprochement a été fait pour le SII également. Effectivement, les études montrent un lien entre la sédentarité et le SII (60). Attention, l'excès de sport induit des troubles digestifs. Il convient de pratiquer une activité physique modérée mais régulière.

Dans le cadre du SII, l'activité physique comprend les tâches quotidiennes : monter les escaliers, faire le ménage, jardiner, bricoler mais aussi les pratiques sportives adaptées comme la marche ou le yoga.

La pratique d'une activité physique est bénéfique pour notre santé mentale. En fait, elle permet d'évacuer les tensions et émotions négatives, de se relaxer. En ayant une activité physique régulière, on diminue la synthèse du cortisol, hormone du stress. On sécrète davantage de dopamine « hormone du plaisir ». On réduit ainsi son anxiété. L'activité physique pratiquée trois fois par semaine pendant minimum vingt minutes permet de synthétiser du tryptophane, acide aminé précurseur de la sérotonine, elle-même à l'origine de la synthèse de la mélatonine, hormone du sommeil. Elle permet de ce fait, d'améliorer la qualité du sommeil.

Aussi, l'activité physique agit sur notre santé physique et intestinale à condition qu'elle ne soit pas trop intense. Lors d'un exercice, les mouvements du corps permettent d'accélérer le péristaltisme intestinal et donc le transit des gaz et des selles, soulageant ainsi les ballonnements et la constipation. L'effort accélère le flux sanguin et les intestins sont mieux irrigués, oxygénés.

L'important est de trouver une activité qui plait, pour qu'elle soit réalisée régulièrement et dans la durée. La marche, accessible pour tous, permet en plus de ces effets bénéfiques, d'accélérer la digestion. Le yoga par ses postures et respirations détend et masse les organes digestifs et donc relance le transit. Il permet aussi de mieux gérer son stress, facteur aggravant voire déclenchant les symptômes du SII.

### iii. La transplantation fécale

La dysbiose est l'une des causes d'apparition du SII. Alors, la modification du microbiote intestinal par Transplantation de Microbiote Fécal (TMF) suscite beaucoup d'espoir chez les patients et les professionnels de santé.

Aujourd'hui en France, la seule indication de la TMF est l'infection récidivante à *Clostridium difficile* (61), puisque le niveau de preuves est insuffisant pour le traitement des MICI ou des troubles fonctionnels intestinaux. Elle est cependant utilisée lors d'essais cliniques.

Selon l'ANSM, la TMF consiste en l'introduction de selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur ayant une flore intestinale altérée en vue de la rééquilibrer. Toutefois, elle est réservée aux formes graves, et ne peut être utilisée qu'en cas d'échec aux traitements conventionnels et en l'absence d'alternatives thérapeutiques.

Dans un premier temps, le donneur est sélectionné par un clinicien après consultation de son dossier médical. Il peut être un proche du patient ou un donneur anonyme mais est soumis à un questionnaire rigoureux sur son état de santé, ses traitements, ses antécédents médicaux et de voyage. Un bilan biologique complet est réalisé grâce à une prise de sang et une coproculture des selles pour rechercher la présence éventuelle de virus, bactéries ou parasites. Si les résultats sont bons, il est choisi (62).

La seconde étape est la préparation du transplant. Le microbiote est considéré comme un médicament. Sa préparation se réalise dans une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) d'un établissement de santé. Si le transplant est administré immédiatement, les selles sont diluées dans un sérum physiologique stérile, elles sont ensuite homogénéisées, filtrées puis conditionnées et administrées dans un délai inférieur à six heures après leur émission. Si l'administration est retardée, les selles sont diluées dans une solution de conservation contenant du glycérol. Cela permettra de les conserver pendant six mois à -80°C (62).

Enfin, la dernière étape consiste à l'administrer au receveur. Cela est possible lors d'une hospitalisation, parfois en ambulatoire, sous contrôle médical et après signature d'un consentement éclairé. L'administration peut se faire soit par sonde nasogastrique, soit par lavement, ou lors d'une coloscopie. Aussi, beaucoup de PUI préparent des gélules gastro-résistantes de microbiote, pour les administrer par voie orale à raison de deux fois quinze gélules, à 24 heures d'intervalle. Cela permet une meilleure acceptation et compliance de la part du patient, et ne nécessite pas de geste invasif (62).

Concernant l'efficacité de le TMF dans le traitement du SII, une étude (63) a été évoquée lors de l'United European Gastroenterology Week (UEGW) en 2019, puis relatée dans le journal *La lettre de l'hépatogastroentérologue*. C'est une étude contrôlée randomisée sur 165 patients atteints du SII. Le donneur de la greffe fécale est unique pour ces 165 patients. Il a 36 ans, est sportif, en bonne santé et a un index de dysbiose fécal normal. Les 165 patients sont divisés en trois groupes. Le

premier reçoit dans son duodénum par un fibroscope un placebo, le deuxième 30 grammes de transplant fécal et le troisième 60 grammes de transplant fécal.

Le taux de réponse correspond à une diminution, d'au moins 50 points du score IBS-SSS à trois mois.

Le résultat est flagrant. À trois mois, 89% des personnes ayant reçu 60 grammes de TF ont vu leur score IBS-SSS diminuer d'au moins 50 points, contre 23% chez ceux ayant reçu un placebo. La fatigue et la qualité de vie sont également améliorées.

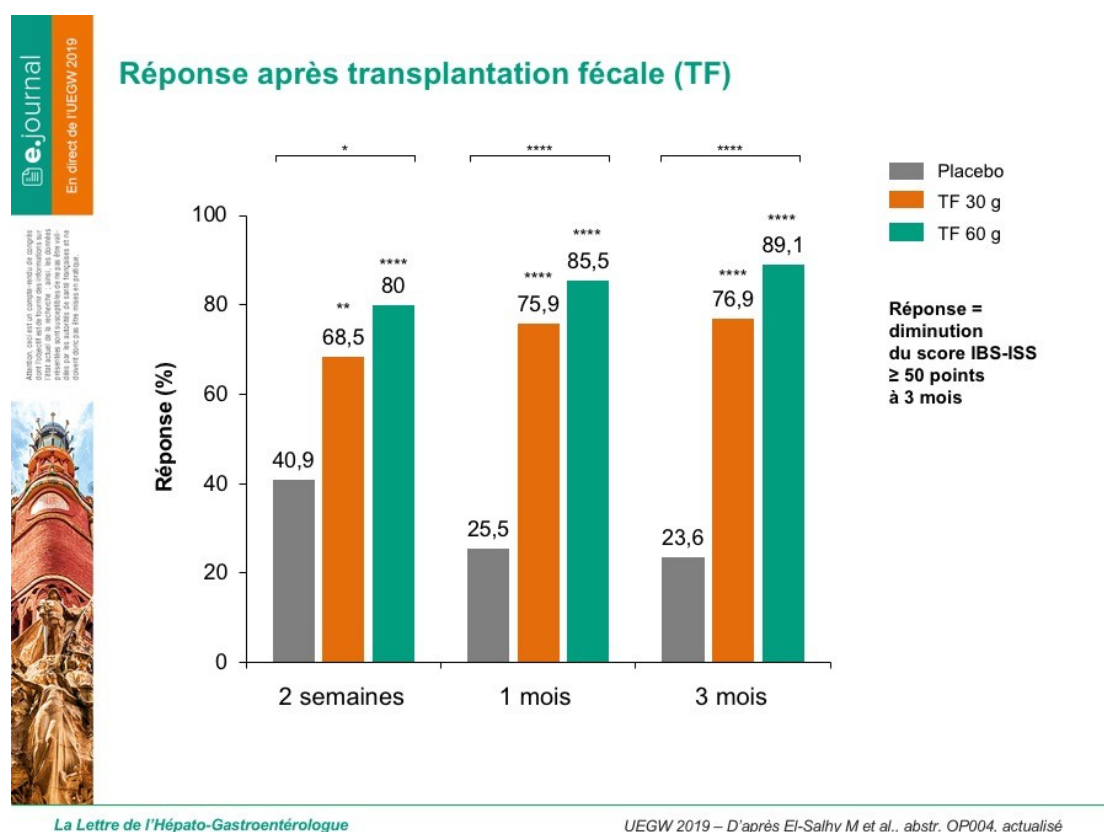


Figure 13 : Taux de réponse à la TMF, UEGW, 2019

Pour le moment, les seuls effets indésirables de cette pratique sont de l'ordre digestif. 20 % des patients TF ont présenté des douleurs abdominales ou des troubles du transit les jours suivants.

Une autre étude japonaise (64) s'est intéressée aux effets d'une TMF chez des patients SII dépressifs. Les résultats sont encourageants car plus de la moitié des patients ont retrouvé un transit normal, qu'ils soient constipés ou diarrhéiques. Parmi eux, la moitié des patients SII dépressifs ne présentent plus de troubles psychiques. Ceci s'explique par l'existence de l'axe cerveau-intestin à travers lequel le cerveau et le microbiote communiquent.

La France réalise encore des essais cliniques sur les effets de la TMF, notamment au long cours. Certains résultats sont contradictoires, mais ils restent prometteurs, tant au niveau des troubles intestinaux que du psychique.

*c) La place du pharmacien d'officine dans la prise en charge de cette pathologie*

Le pharmacien d'officine a un rôle à jouer dans la prise en charge du SII, comme dans toute autre pathologie chronique. En effet, depuis la publication de la loi « Hôpital, Patients, Santé, Territoires » (HPST) en 2009, le pharmacien voit évoluer sa profession.

Dans un premier temps, les entretiens pharmaceutiques ont vu le jour pour les patients sous traitement anticoagulants oraux et les patients asthmatiques sous corticoïdes inhalés. Puis ils se sont élargis plus récemment en ciblant les personnes âgées polymédiquées et les patients sous anticancéreux oraux (65).

Dans cette même idée le pharmacien peut participer à l'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP). Cette dernière s'adresse à toute personne, quel que soit son âge, souffrant d'une maladie chronique. Selon l'OMS, l'ETP « vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont il a besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique » (66).

Aujourd'hui l'ETP est proposée dans des hôpitaux pour la prise en charge des MICI. Il pourrait alors être intéressant de l'adresser également aux patients souffrant de SII.



En effet, on s'aperçoit à l'officine que peu de malades atteints de SII ont de réelles connaissances sur leur maladie.

Le pharmacien, en collaboration avec d'autres professionnels de santé formés en ETP (médecins, diététiciens, etc) pourrait aider le patient à mieux comprendre cette pathologie, et à mieux gérer son traitement. Il pourrait davantage soutenir et accompagner le patient dans la prise en charge du SII car ce sont souvent des patients isolés et démotivés.

Dans la pratique officinale, actuellement, deux cas de figure se présentent à nous.

Soit le patient est diagnostiqué SII et est suivi par un gastroentérologue et/ou son médecin traitant. Il se présente à la pharmacie avec son ordonnance et est à la recherche de conseils associés.

Soit le patient n'est pas diagnostiqué SII, il vient une première fois à l'officine pour chercher un traitement symptomatique. Puis on le retrouve car les symptômes se chronicisent, ou bien parce que le premier traitement n'a pas été efficace.

Dans le premier cas, le patient diagnostiqué SII se présente à la pharmacie avec sa prescription. Tout d'abord, le pharmacien explique l'intérêt du traitement et les modalités de prise. Dans la majorité des cas, les médicaments ou les compléments alimentaires tels que les huiles essentielles, la phytothérapie ou les probiotiques, non remboursés mais tout aussi efficaces, ne sont pas prescrits sur l'ordonnance. Le pharmacien a alors tout intérêt à proposer ses conseils associés, en complément de l'ordonnance.

L'huile essentielle de menthe poivrée (*Mentha piperita*) a des propriétés antispasmodiques, anti-inflammatoires. Elle a montré ses preuves dans le soulagement du SII (67) et peut être proposée en complément d'un traitement allopathique. Elle doit être utilisée de manière ponctuelle, deux gouttes trois fois par jour au début des repas permettraient de mieux digérer et de limiter les maux de ventre. Cependant, il faut privilégier des capsules enrobées afin de limiter les brûlures d'estomac. PRANAROM, laboratoire spécialisé dans l'aromathérapie,





propose Oleocaps confort digestif®, des capsules composées d'huiles essentielles de Menthe poivrée, de Cardamome, de Gingembre, de Cannelle de Chine, de Carvi et de Citron pour les troubles de la digestion, ou Oléocaps santé intestinale® à base d'huiles essentielles d'Origan vulgaire, de Cannelle de Chine, de Menthe poivrée et de Citron pour réguler le transit intestinal. Une capsule à avaler avec un peu d'eau trois fois par jour durant la période délicate.


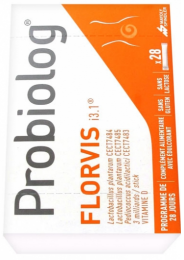

Aussi, une formule intéressante est proposée par les enseignements de Dominique Baudoux afin de réaliser des massages intestinaux dans le but de détendre les intestins tout en stimulant le transit (67) :

- HECT Basilic exotique (*Ocimum basilicum*) ..... 25 gouttes
- HECT Gingembre (*Ziingiber officinale*) ..... 20 gouttes
- HECT Estragon (*Artemisia dracunculus*) ..... 25 gouttes
- Ess Mandarine zeste (*Citrus reticulata*) ..... 20 gouttes
- HECT Camomille noble (*Chamaelum nobile*) ..... 25 gouttes
- HV Arnica montana ..... 10 mL
- Dans HV Noisette ..... QSP 50 mL

L'emploi de la phytothérapie a souvent lieu dans la prise en charge du SII à l'officine. La mélisse (*Melissa officinalis*), antispasmodique également, calme les maux de ventre. Dans le cadre de la prise en charge du SII, elle est souvent associée à d'autres plantes aux effets prébiotiques. C'est le cas chez NUTERGIA avec l'ERGYPROTECT Confort® qui contient de la mélisse et de la camomille (luttant contre les spasmes involontaires du colon) du curcuma et de l'oignon (aliments à effets prébiotiques) de la vitamine B2 et de la glutamine (restaurant la muqueuse intestinale). Il se prend à la posologie de quatre gélules par jour pendant sept jours puis deux gélules par jour. D'autres plantes peuvent être administrées pour soulager les ballonnements et les troubles du transit. On note le charbon végétal pour capter les gaz responsables de ballonnements et le psyllium blond à forte teneur en mucilages pour réguler le transit intestinal.

De nombreux probiotiques existent sur le marché, mais peu ont une indication dans la prise en charge du SII. Ce tableau me permet de faire une liste exhaustive des probiotiques mis sur le marché officinal, dans le but d'aider les pharmaciens dans leurs conseils.

| Spécialité  | Laboratoire | Composition qualitative   | Composition quantitative             | Posologie & Particularités   |
|---|-------------|---|--------------------------------------|--|
| <b>ALFLOREX®</b><br>             | BIOCODEX    | <i>B. longum</i> 35634  | 1 milliard de bactéries par gélule   | 1 gélule/jour<br>→ 1 Mois<br><br>Au cours du repas, mais à distance des boissons acides (ex : jus de fruits) qui pourraient détériorer la souche microbienne |
| <b>SMEBIOCTA CONFORT®</b><br>    | IPSEN       | <i>L. plantarum</i> 299v  | 10 milliards de bactéries par gélule | 1 à 2 gélule(s)/jour<br>→ 1 Mois   |
| <b>LACTIPLUS®</b><br>           | PILEJE      | <i>L. gasseri</i> LA806   | 5 milliards de bactéries par gélule  | 2 gélules/jour<br><br>20 minutes avant le repas  |
| <b>ERGYPHILUS CONFORT®</b><br> | NUTERGIA    | <i>L. plantarum</i> LMG P-21021<br><i>L. rhamnosus</i> GG ATCC 53103<br><i>B. longum</i> DSM 16603<br><i>L. acidophilus</i> DSM 21717<br><i>B. bifidum</i> DSM 22892<br><br>+ vitamine B3 (pour restaurer ou maintenir la muqueuse intestinale) | 6 milliards de bactéries par gélule  | 2 à 4 gélules/jour<br><br>en fonction de la sévérité des symptômes<br><br>Se conserve au réfrigérateur<br><br>Souvent associé à ERGYPROTECT Confort®         |

|   |                         |  |   |  |
|---|-------------------------|--|---|--|
| <p><b>BIOTIC P7 ENTERO IHS®</b></p>  | <p>ARAGAN</p>           | <p><i>L. plantarum</i> R1012<br/> <i>L. helveticus</i> R0052<br/> <i>B. longum</i> R0175<br/> <i>B. animalis</i> ssp. <i>Lactis</i> LAFTI B94<br/> <i>L. rhamnosus</i> R0011<br/> <i>B. Breve</i> (R0070)<br/> <i>Streptococcus thermophilus</i> R0083</p> | <p>12 milliards de bactéries par gélule</p> | <p>1 gélule/jour</p> <p>Se conserve au réfrigérateur</p>               |
| <p><b>PROBIOLOG FLORVIS®</b></p>     | <p>MAYOLY SPINDLER</p>  | <p><i>L. plantarum</i> CECT7494<br/> <i>L. plantarum</i> CECT7485,<br/> <i>Pediococcus acidilactici</i> CECT7483</p> <p>+ vitamine D (pour l'immunité)</p>   | <p>3 milliards de bactéries par stick</p>   | <p>1 stick orodispersible/jour<br/> → 1 Mois</p>                       |
| <p><b>KIJIMEA PRO®</b></p>         | <p>SYNFORMULAS GMBH</p> | <p><i>B. bifidum</i> HI-MIMBb75</p>  |   | <p>2 gélules/jour en une prise au cours du repas<br/> → 1 à 3 Mois</p> |

À la pharmacie, nous devons aussi prodiguer aux patients des conseils hygiéno-diététiques. En effet, l'alimentation et la qualité de vie influent énormément sur les symptômes du SII. En règle générale, nous pouvons leur conseiller d'éviter les repas trop copieux et gras, de manger des fibres en quantité normale, et de diminuer sans les exclure le lactose (lait, crème, yaourt, glaces), le fructose (miel, pommes), le xylitol (chewing-gum sans sucres) et les aliments producteurs de gaz (pois, brocolis, chou, son, etc).

Si un apport d'environ trente grammes de fibres par jour ne peut se faire par l'ingestion de fruits, légumes, céréales complètes, graines, alors nous disposons à la pharmacie de prébiotiques. C'est le cas chez PILEJE avec le Biofilm<sup>®</sup>, composé de 2,4 grammes de fibres solubles d'inuline de chicorée et de FOS. Un sachet doit être dilué dans un grand verre d'eau et bu au cours du repas, et cela durant quatorze jours. Cette supplémentation de fibres permettra de stimuler la croissance des bactéries bénéfiques de notre microbiote intestinal.

De plus, il est nécessaire de gérer au mieux son stress. Cela peut se faire par le biais de l'hypnose mais surtout par le biais de la pratique physique. La marche semble adéquate.

En association avec les probiotiques, nous pouvons conseiller également des postbiotiques. Ces derniers sont des métabolites issus de la fermentation bactérienne. On note, le butyrate, acide gras à chaîne courte, principale source d'énergie pour les cellules de la paroi intestinale et produit par la fermentation des bactéries de notre microbiote intestinal. Lorsque le microbiote est appauvri la production de butyrate diminue, ce qui provoque des dégâts intestinaux.

Perméabiane<sup>®</sup>, chez PILEJE permet d'apporter de façon exogène, lorsque le microbiote n'est pas capable de le faire, ce métabolite indispensable à notre bon fonctionnement. Ils sont à prendre en même temps que les probiotiques et à arrêter dès que l'apport en fibres est possible et dès que le microbiote est rétabli. Perméabiane<sup>®</sup> apporte 150 milligrammes de butyrate de sodium sous forme de microgranules, permettant une libération prolongée tout le long de l'intestin.

Pour terminer, nous pouvons donner une fiche de conseils et de recommandations hygiéno-diététiques pour ces patients souffrant de SII (cf : Annexe 3). Nous devons aussi leur parler d'associations de malades, telles que l'APSSII pour qu'ils puissent échanger et mieux comprendre leur pathologie.

Dans le second cas de figure, lorsque le patient n'est pas diagnostiqué SII, il se présente à la pharmacie car il souffre le plus souvent de crises de maux de ventre, d'aérophagie et de troubles du transit et est à la recherche d'un traitement.

Notre démarche consiste à demander d'emblée : « depuis combien de temps ces symptômes existent-ils ? Est-ce la première fois ? » « Y a-t-il d'autres signes préoccupants (fièvre, perte de poids, présence de selles ou mucus dans les selles) ? », « Souffrez-vous d'une malabsorption alimentaire (gluten par exemple) ? » Si les réponses à ces questions sont rassurantes, nous pouvons lui délivrer un traitement symptomatique sans ordonnance.

Si le patient souffre de maux de ventre à type de crampes intestinales on lui conseillera en première intention un antispasmodique musculotrope tels que le phloroglucinol (Spasmocalm®) ou la trimébutine dosée à 100 milligrammes (Debricalm®), à la posologie d'un comprimé trois fois par jour.

Si ces douleurs sont associées à des ballonnements, on lui proposera plutôt du Dolospasmyl® qui associe un antispasmodique musculotrope : la citrate d'alvérine avec un adsorbant intestinal : la siméticone, à prendre trois fois par jour, au début des repas.

Pour traiter uniquement les ballonnements, le Carbosylane® composé de deux adsorbants : le charbon activé et la siméticone serait judicieux. Attention cependant au moment de prise. Les deux types de gélules (bleue gastro soluble et rouge gastro résistante) se prennent trois fois par jour mais à distance des autres médicaments (2 heures idéalement).

Dans le but de soulager la constipation, au comptoir nous proposerons pour ce type de patient un laxatif osmotique à base de macrogol (Dulcosoft constipation®) à la posologie maximale de 2 sachets par jour le matin. Si la constipation est associée à des ballonnements on y ajoute de la siméticone (Dulcosoft 2 en 1 constipation et ballonnement®), 2 à 5 cuillères par jour.

Contre la diarrhée, on conseillera du loperamide (Imodium®) : prendre deux gélules d'emblée, puis une gélule après chaque selle liquide, sans dépasser six gélules par jour.

Pour les adeptes de médecine naturelle, on peut utiliser la phytothérapie comme traitement symptomatique. On pense à la mélisse comme antispasmodique, le charbon végétal ou l'argile verte comme adsorbants intestinaux.

Si les symptômes se chronicisent on incitera grandement le patient à consulter un médecin (traitant ou spécialiste). On pourra lui conseiller les mêmes solutions que pour le patient diagnostiqué, surtout la prise d'un probiotique et une alimentation adaptée en attendant que le diagnostic soit posé.

## CONCLUSION

Le syndrome de l'intestin irritable est une pathologie digestive chronique qui touche particulièrement les femmes jeunes et qui se caractérise par des douleurs abdominales et des troubles du transit. Les connaissances sur la physiopathologie du SII ont progressé et ont permis d'identifier cette maladie multifactorielle et complexe. Nous supposons aujourd'hui qu'elle résulte d'un trouble moteur au niveau de l'intestin, et/ou d'une hypersensibilité viscérale, et/ou d'un déséquilibre du microbiote intestinal, et/ou d'un excès d'acides biliaires. Nous n'en sommes qu'au début en terme de recherche sur le SII.

Comme nous avons pu le voir, grâce aux avancées moléculaires, le microbiote intestinal des patients atteints de SII a pu être analysé et montre une dysbiose avec un excès de *Firmicutes* et une diminution des bifidobactéries. Il est donc apparu que la modification du microbiote intestinal par l'apport de probiotiques spécifiques pourrait constituer une piste intéressante. La transplantation de microbiote fécal semble également prometteuse même si elle est pour l'instant onéreuse et compliquée à mettre en place.

Actuellement, aucun traitement ne permet de guérir durablement du SII. Pour être mieux pris en charge, celui-ci doit davantage être connu par les patients mais aussi par les professionnels de santé. Ces derniers une fois formés sur cette nouvelle pathologie pourront mieux l'expliquer et placer le patient au centre de son parcours de soin.

Tout comme l'émergence de maladies virales encore inconnues il y a quelques années comme la Covid-19, le SII fait partie de ces nouvelles pathologies trouvant vraisemblablement leur origine dans les actions souvent incontrôlées de l'homme sur son environnement ainsi que dans la modification de son mode de vie et de consommation. Une prise de conscience de ces éléments ainsi qu'une meilleure éducation alimentaire dans le cadre du SII permettraient sans doute de limiter leur développement.



## Annexe 1



BRIEF ARTICLE

## Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome

Philippe Ducrotté, Prabha Sawant, Venkataraman Jayanthi

Philippe Ducrotté, Department of Gastroenterology (Inserm UMR-1073), Rouen University Hospital and Rouen University, 76031 Rouen Cedex, France

Prabha Sawant, Department of Gastroenterology, Lokmanya Tilak Municipal Medical College and Lokmanya Tilak Municipal General Hospital, Mumbai 400022, India

Venkataraman Jayanthi, Department of Gastroenterology, Gov Stanley Hospital, Chennai 600108, India

Author contributions: Ducrotté P designed the trial and wrote the paper; Sawant P designed the trial and recruited the patients; and Jayanthi V designed the trial and recruited the patients.

Supported by Rosell-Lallemand Institute, France and Probi AB, Sweden

Correspondence to: Dr. Philippe Ducrotté, Department of Gastroenterology (Inserm UMR-1073), Charles Nicolle Rouen University Hospital, 1 Rue de Germont, 76031 Rouen Cedex, France. [philippe.ducrotte@chu-rouen.fr](mailto:philippe.ducrotte@chu-rouen.fr)

Telephone: +33-2-32886707 Fax: +33-2-35151623

Received: May 26, 2011 Revised: April 4, 2012

Accepted: May 13, 2012

Published online: August 14, 2012

*L. plantarum* 299v (DSM 9843) than with placebo. Similar results were obtained for bloating. At week 4, 78.1 % of the patients scored the *L. plantarum* 299v (DSM 9843) symptomatic effect as excellent or good vs only 8.1 % for placebo ( $P < 0.01$ ).

**CONCLUSION:** A 4-wk treatment with *L. plantarum* 299v (DSM 9843) provided effective symptom relief, particularly of abdominal pain and bloating, in IBS patients fulfilling the Rome III criteria.

© 2012 Baishideng. All rights reserved.

**Key words:** Irritable bowel syndrome; Probiotics; *Lactobacillus plantarum* 299v; Clinical trial; Abdominal pain

**Peer reviewer:** John K Marshall, MD, Associate Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, McMaster University Medical Centre, 1200 Main Street West, Hamilton, Ontario L8N 3Z5, Canada

Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2012; 18(30): 4012-4018 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v18/i30/4012.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i30.4012>

### Abstract

**AIM:** To assess the symptomatic efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299v (*L. plantarum* 299v) (DSM 9843) for the relief of abdominal symptoms in a large subset of irritable bowel syndrome (IBS) patients fulfilling the Rome III criteria.

**METHODS:** In this double blind, placebo-controlled, parallel-designed study, subjects were randomized to daily receive either one capsule of *L. plantarum* 299v (DSM 9843) or placebo for 4 wk. Frequency and intensity of abdominal pain, bloating and feeling of incomplete rectal emptying were assessed weekly on a visual analogue scale while stool frequency was calculated.

**RESULTS:** Two hundred and fourteen IBS patients were recruited. After 4 wk, both pain severity (0.68 + 0.53 vs 0.92 + 0.57,  $P < 0.05$ ) and daily frequency (1.01 + 0.77 vs 1.71 + 0.93,  $P < 0.05$ ) were lower with

### INTRODUCTION

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most frequent digestive tract disorders encountered by general practitioners and gastroenterologists. IBS is a functional bowel disorder characterized by chronic and relapsing abdominal pain or discomfort associated with altered bowel habits. The primary aim of any treatment is the relief of abdominal pain which can significantly impair the patient's quality of life. According to published guidelines, the main treatment options for abdominal pain include antispasmodics or anti-depressants at low dose while anti-



diarrheal or laxative drugs are given to improve transit disturbances<sup>[1,2]</sup>. However, in many cases, all these options remain disappointing for the relief of abdominal pain. The therapeutic efficacy in IBS is probably impacted by the heterogeneous pathogenesis of the disease which includes altered intestinal motility, visceral hypersensitivity, abnormal brain-gut interactions, food intolerance, altered intestinal permeability and post infectious and/or inflammatory changes<sup>[3]</sup>.

Recently, the deleterious role of qualitative or quantitative alterations of gut microbiota at the onset of symptoms has been emphasized. Therefore, a rationale exists to discuss the therapeutic use of probiotics, which are live microorganisms conferring health benefits to the host when ingested in adequate amounts<sup>[4]</sup>. Clinical evidence regarding the efficacy of some probiotic strains to improve IBS symptoms has recently emerged<sup>[5,6]</sup>, although the mechanism of action of probiotics on IBS symptoms is not completely understood. Some probiotics bind to small and large bowel epithelium and may produce substances with antibiotic properties, while others compete for attachment and thereby reduce invasion by pathogenic organisms<sup>[7]</sup>. Probiotics also modulate gastrointestinal luminal immunity by changing the cytokine and cellular milieu from a pro-inflammatory to anti-inflammatory state<sup>[8]</sup>. They may also convert undigested carbohydrates into short chain fatty acids, which act as nutrients for colonocytes and affect gut motility<sup>[4]</sup>.

*Lactobacillus plantarum* 299v (*L. plantarum* 299v) (DSM 9843) is a probiotic strain able to reside in the human colonic mucosa *in vivo* due to a specific mechanism of mannose adhesion<sup>[7]</sup>. *L. plantarum* 299v (DSM 9843) also increases the amount of carboxylic acid, particularly acetic and propionic acids, in the stools of healthy volunteers<sup>[9]</sup>. The strain has shown antibacterial activity against several potential pathogenic agents such as *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Enterobacter cloacae* and *Enterococcus faecalis*<sup>[10]</sup>. *L. plantarum* 299v (DSM 9843) also has beneficial immunomodulatory activity *via* an increased interleukin-10 synthesis and secretion in macrophages and T-cells derived from the inflamed colon. And recently, an experimental study reported that *L. plantarum* 299v (DSM 9843) increased the transcription and excretion of the mucins MUC2 and MUC3 in goblet cells<sup>[11,12]</sup>.

Three single-centre studies have tested the clinical efficacy of *L. plantarum* 299v (DSM 9843) in IBS patients<sup>[13-15]</sup>. Two trials have demonstrated significant benefits in comparison with placebo on improvement of flatulence scores<sup>[13]</sup> and a reduction of abdominal pain<sup>[14]</sup> while the results of the third trial, based on only 12 patients, were not conclusive. The aim of the present randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial was to assess the symptomatic efficacy of *L. plantarum* 299v (DSM 9843) in a larger subset of IBS patients fulfilling the Rome III criteria.

## MATERIALS AND METHODS

### Patients

Participants ( $n = 214$ ) were recruited by general practitio-

ners in four clinical centres in India: one in Mumbai, two in Chennai and one in Bangalore. Subjects between 18-70 years of age with IBS according to the Rome III criteria were eligible for inclusion. All subjects had a colonic examination at baseline to exclude any organic disease while an intestinal infection was excluded by stool cultures in any patient in whom this diagnosis was suspected. Subjects with severe chronic medical disease including colorectal and other gastrointestinal diseases were excluded. Pregnant and breast-feeding women and patients with dietary habits which might interfere with the assessment of the study product or patients with known allergy to the study product components were also excluded. Throughout the study, the subjects were not allowed to consume any other probiotic and were encouraged not to change their usual dietary and physical exercise habits.

### Study design

This study was designed as a multicentre double blind, placebo-controlled study with parallel groups to assess the beneficial effects of a daily consumption of *L. plantarum* 299v (DSM 9843) on IBS symptoms. Treatment duration was 4 wk with 3 follow-up visits at weekly intervals. The study protocol was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the local Ethics Committee. All volunteers gave written informed consent prior to participation in the study.

### Study products

The test product was a probiotic preparation containing a mixture of freeze-dried lactic acid bacteria and excipients. The lactic acid bacteria strain was *L. plantarum* 299v (DSM 9843). It is deposited at the DSM collection (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH) under number DSM 9843. The test product contained 10 billion colony-forming units (cfu) per capsule in a potato starch and magnesium stearate base. The control product contained potato starch (97%) and magnesium stearate (3%). Both the test and control products had a similar appearance, texture and taste. Both products were specifically prepared for the study and provided by the Rosell-Lallemand Institute (Blagnac, France).

### Assessments and study endpoints

The primary endpoint was the improvement of the frequency of abdominal pain episodes. Secondary endpoints were changes in severity of abdominal pain, changes in frequency and severity of abdominal bloating and in feeling of incomplete rectal emptying. Both frequency of abdominal pain and feeling of incomplete rectal emptying were assessed weekly using a four-point scale ranging from 1 (only occasional symptom) to 4 (daily symptom). Symptom severity (abdominal pain, abdominal bloating and feeling of incomplete rectal emptying) was rated on a visual analogue scale (VAS 1-10) and converted to a 4 point scale ranging from 0 (No pain, VAS = 0) to 3 (Severe, VAS = 8 to 10).

The daily number of stools and bloating episodes were calculated and registered at each visit. At the end

**Table 1** Baseline characteristics of the subjects between the two groups (mean ± SD)

|                          | <i>L. plantarum</i> 299v (DSM 9843) (n = 108) | Placebo (n = 106) | P  |
|--------------------------|---|-------------------|----|
| Age (yr)                 | 36.53 ± 12.08                                 | 38.40 ± 13.13     | NS |
| Men/women                | 70/38   | 81/25             | NS |
| IBS duration (yr)        | 3.4   | 4.6               | NS |
| Abdominal pain frequency | 2.1 ± 1.01                                    | 1.98 ± 0.91       | NS |
| Abdominal pain severity  | 1.24 ± 0.60                                   | 1.20 ± 0.63       | NS |
| Bloating severity        | 1.07 ± 0.62                                   | 1.14 ± 0.64       | NS |
| Stool frequency          | 3.94 ± 1.51                                   | 3.69 ± 1.34       | NS |
| Pure vegetarians (%)     | 30.5  | 20.2              | NS |
| Daily yoghurt intake (%) | 46.7  | 42.1              | NS |

No significant differences were found between the groups for all the variables tested. NS: No significant; *L. plantarum* 299v: *Lactobacillus plantarum* 299v.

of the 4-wk treatment period, both the patient's and the practitioner's opinion about the overall efficacy of the treatment were recorded using a 4-point scale, from "poor" to "excellent".

Regarding safety assessment, blood samples were taken at baseline and week 4 in each patient for the assessment of blood cell counts, glycaemia, blood urea nitrogen and liver function tests. Physical examinations and verification of any adverse events were performed at each visit.

**Sample size and randomization**

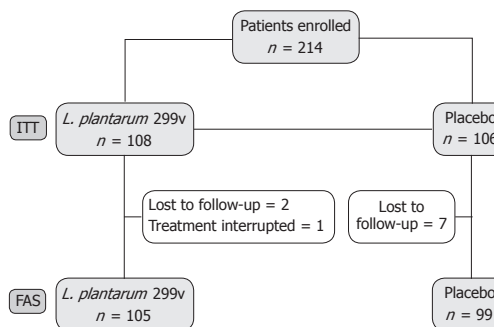
The sample-size calculation was based on the main outcome, the frequency of abdominal pain episodes. The trial sample size required to detect a significant difference of 20% between the two groups with an 80% power and 5% statistical significance level was calculated to be at least seventy-nine patients per group. Taking into account that all subjects who withdrew prematurely were not replaced, 214 subjects were randomised according to a computer-generated randomization list in the ratio 1:1. For each site, randomization charts were provided to investigators keeping a 1:1 ratio. All investigators, patients and monitors were blinded throughout the study. To ensure allocation concealment, packaging and labelling were performed by a third party, and the randomization code was kept in a secure place during the study.

**Statistical analysis**

All the analyses of efficacy were performed with full analysis set (FAS) population. The FAS population corresponds to all randomised subjects who took at least one dose of the study drug and who had at least one post-baseline efficacy assessment. Overall assessment of symptoms were analysed using a repeated-measures analysis of variance (ANOVA) with time, treatment group, interaction time x product and baseline score as fixed factors for each period.

**RESULTS**

The flow chart of the study is given in Figure 1. A total



**Figure 1** Flow-chart of the study. *L. plantarum* 299v: *Lactobacillus plantarum* 299v; FAS: Full analysis set; ITT: Intention to treat.

of 214 patients were randomized and 108 subjects assigned to receive *L. plantarum* 299v (DSM 9843) group and 106 patients the placebo. Among these 214 subjects, 10 were excluded, either because they did not complete the entire 4-wk double-blind period, or because they did not provide any available data about the treatment period. A majority of patients were IBS-D patients, 63.89% and 60.3% in *L. plantarum* 299v (DSM 9843) and placebo groups, respectively. Baseline characteristics of the two groups are given in Table 1.

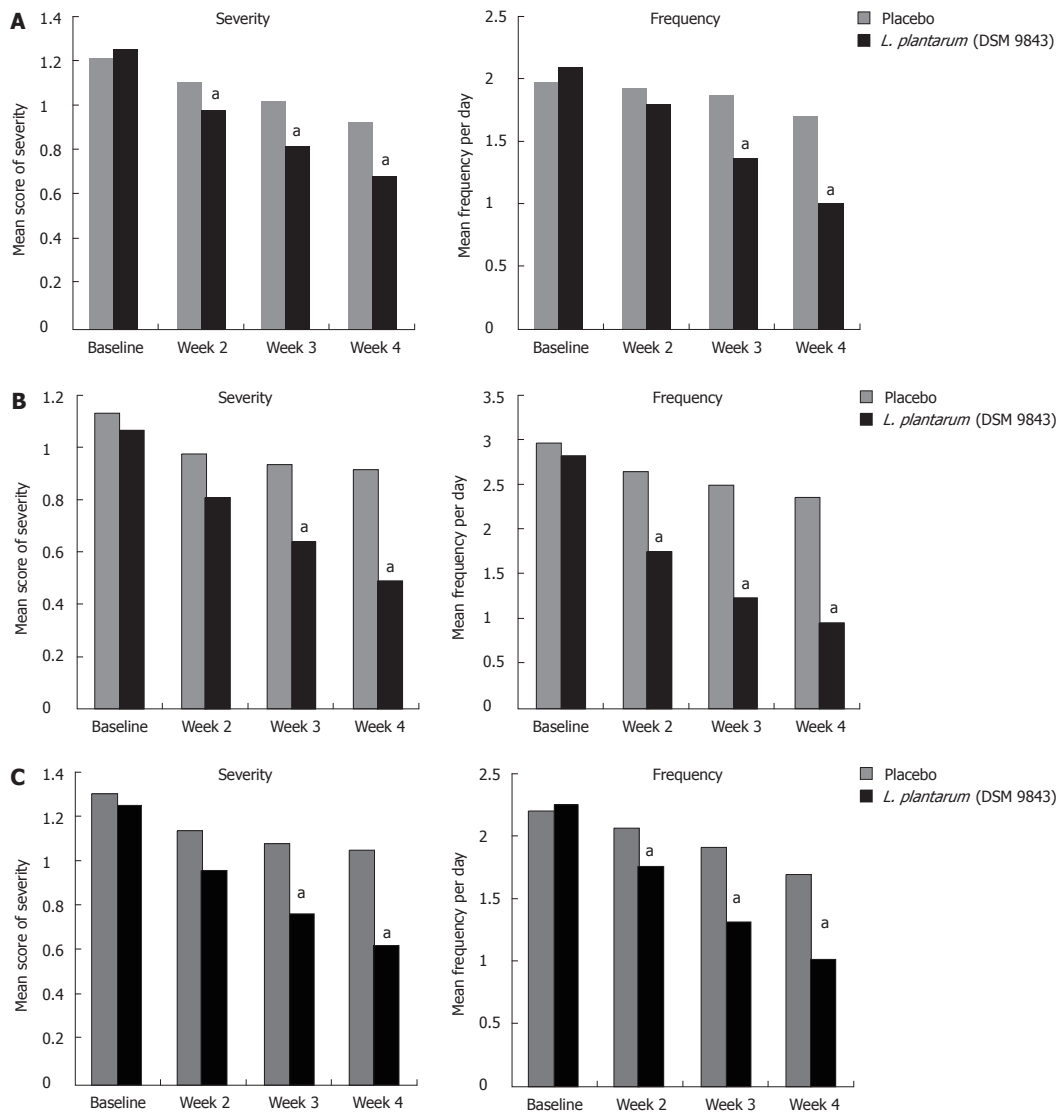
**Frequency of digestive symptoms**

The mean changes over this 4-wk period of the frequency of each digestive symptom are shown in Figure 2. The decrease of abdominal pain frequency was significantly higher in the *L. plantarum* 299v (DSM 9843) group than in the placebo group at weeks 3 and 4. At the end of week 4 the mean frequency was reduced significantly by 51.9% in the *L. plantarum* 299v group in comparison with the 13.6% reduction in the placebo group. Overall reductions in stool frequency, bloating and feeling of incomplete emptying frequency were also significantly greater in the *L. plantarum* 299v (DSM 9843) group when compared with the placebo group over the 4-wk period (*P* < 0.05). The effects of both treatments on stool frequency are shown in Figure 3. A significant reduction of the daily number of stools was observed with *L. plantarum* 299v (DSM 9843) after the second week of treatment.

**Severity of digestive symptoms**

The change in mean severity of abdominal pain over the 4-wk period was analysed on the VAS. At the end of the 4th week, the mean score was reduced by 45.2% in the *L. plantarum* 299v (DSM 9843) group and reduced by only 23.3% in the placebo group (Figure 2A). The weekly analysis of this score showed significantly lower scores at weeks 2, 3 and 4 in the *L. plantarum* 299v (DSM 9843) group in comparison with placebo. The decrease of the mean scores of severity of abdominal bloating and feeling of incomplete emptying were also statistically higher in the *L. plantarum* 299v (DSM 9843) group when compared to the placebo group at weeks 3 and 4 (Figure 2B and C).





**Figure 2** Changes in frequency and severity of symptoms in both groups. A: Abdominal pain; B: Bloating; C: Feeling of incomplete evacuation. *L. plantarum* (DSM 9843): *Lactobacillus plantarum* 299v. <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs baseline group.

**Overall assessment**

The percentage of patients who considered the efficacy of the treatment they received as good or excellent was significantly higher in the *L. plantarum* 299v (DSM 9843) group than in the placebo group (78.1% vs 8.1%) (Figure 4). Similar results were observed when the efficacy was estimated by the investigators (82.8% vs 11.1%) (Figure 4).

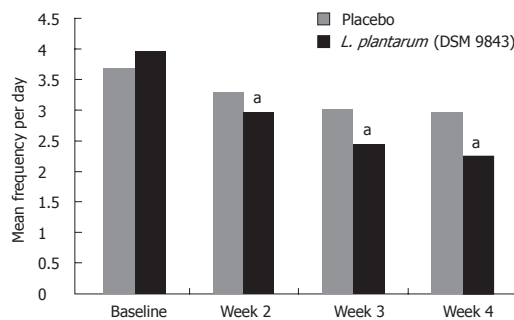
**Comparative efficacy according to dietary habits**

Yoghurt consumption did not affect the results and did not induce any difference between the two arms of treatment (data not shown). The frequency of abdominal pain

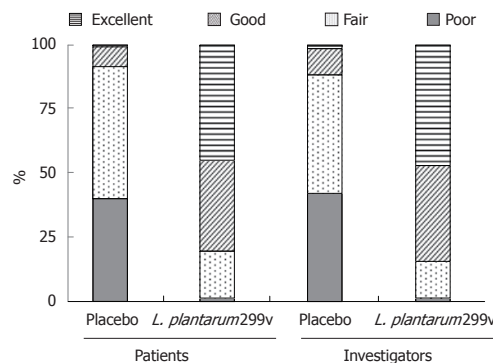
was also not different between the two arms when the vegetarian or non vegetarian status was considered. However, the severity of the abdominal pain with *L. plantarum* 299v (DSM 9843) was lower in the vegetarians than in the non-vegetarians at weeks 2, 3 and 4 ( $P < 0.05$ ).

**Safety**

No significant side-effect was reported in any group during the 4 wk of treatment. The only adverse event reported was a transient vertigo onset by one of the patients who received *L. plantarum* 299v (DSM 9843). No change in blood parameters was detected throughout the study.



**Figure 3** Changes in stool frequency in both groups. *L. plantarum* (DSM 9843); *Lactobacillus plantarum* 299v. <sup>a</sup>*P* < 0.05 vs baseline group.



**Figure 4** Overall assessment of the treatment efficacy by the patients and by the investigators.

## DISCUSSION

The present placebo-controlled trial demonstrated that in an Indian population *L. plantarum* 299v (DSM 9843) is a probiotic strain able to relieve IBS symptoms, particularly abdominal pain and bloating, in IBS patients fulfilling the Rome III criteria. Abdominal pain was chosen as the primary end point because it is the major symptom leading to the seeking of medical advice by IBS patients. This trial was designed for a group of IBS patients of any subtype, complaining of moderate IBS symptoms and recruited by general practitioners. Several trials with probiotics have involved mainly IBS-D patients but microbiological studies have emphasized that qualitative changes of the microbiota exist in all IBS sub-types<sup>[16]</sup>. Therefore, we considered that any IBS patient, whatever the subtype, could be eligible to participate. In the present study, the majority of recruited participants were males as compared to previous trials where approximately two-thirds of study subjects were females. The female predominance in IBS patients reported in the West has not been observed in Asian populations, particularly in India. Two major recent community studies reported higher prevalence of IBS in the male population. In Mumbai, male prevalence was 7.9% *vs* female prevalence of 6.9%, and in a pan-Indian study male prevalence was 4.3% *vs* female prevalence of 4.0%<sup>[17]</sup>. However, other population surveys in the Indian subcontinent have reported an IBS prevalence of 8.5% using the Rome I criteria and demonstrated a female predominance similar to Western countries<sup>[18]</sup>. The notable gender difference between the population of this study and that of previously published trials can also be explained by the fact that, in the Indian subcontinent but not in other parts of Asia, men seem to have a greater access to healthcare<sup>[19]</sup>. However, data about the consultation behaviour of the community groups are not all in agreement. In the recent large survey conducted by the Indian Society of Gastroenterology Task Force (3000 IBS patients and 4500 community subjects in 18 centres), 33% of men and 38% of women had consulted a doctor in the preceding 12 mo<sup>[20]</sup>. Eating behaviours of the patients enrolled in this trial were also somewhat different from that of Western IBS patients

with a high percentage of pure vegetarians and with daily yoghurt consumption in almost half of the cases. Due to the possible interactions between nutrients and bacteria, we cannot exclude that this regimen might have influenced the therapeutic results even if eating behaviours were not different between the two groups. We have even observed that *L. plantarum* results on abdominal pain intensity were better in vegetarian than in non vegetarian IBS patients. This suggests that the symptomatic effect of the strain could be, at least partly, related to interactions between the luminal content and *L. plantarum* or that the strain affects the luminal metabolism of nutrients. However, the design of our study does not allow us to conclude that this is indeed the case.

This trial was performed according to the Rome III guidelines on design of trials for functional GI disorders<sup>[21]</sup> in order to demonstrate statistical superiority to placebo with a double-blind, placebo-controlled parallel design and outcome measures including both the effect of the treatment on the main symptom, i.e., abdominal pain, and a global assessment of the treatment efficacy to obtain adequate relief. Several clinical trials testing the symptomatic efficacy of probiotics in IBS were longer than this trial. However, a duration of treatment of 4 weeks follows not only the Rome III guidelines but is also the recommendation of international agencies<sup>[22]</sup>. One potential weakness of this study was the choice of a four-point Likert scale to analyze the frequency of symptoms instead of a score such as the IBS symptom severity scale that has been shown to be responsive to treatment effect<sup>[23]</sup>.

We enrolled patients with moderate abdominal pain. Some studies have suggested that the achievement of a satisfactory relief end-point was significantly influenced by baseline symptom severity<sup>[23,24]</sup>. However, the concern that baseline severity compromises the achievement of an end point, such as satisfactory relief, does not appear to affect the current design of clinical trials. For example, trials with 5-HT<sub>3</sub> antagonists<sup>[25]</sup> or antidepressant at low dose<sup>[26]</sup> or even with a non pharmacological approach<sup>[27]</sup> have not confirmed the impact of baseline severity on the

achievement of an adequate relief as a trial end point<sup>[17,28]</sup>.

In accordance with previous findings in many trials, IBS patients who received placebo exhibited a significant improvement with time. However this improvement was lower than in the *L. plantarum* group and the overall number of patients in the placebo group who considered themselves as improved was low. Furthermore, in the present study, the placebo results were lower than that calculated in a recent meta-analysis of 73 randomized controlled trials (RCTs) reporting a pooled placebo response of 37.5%. But the same meta-analysis of the factors affecting placebo response rate outlined that rates were significantly higher in European RCTs<sup>[29]</sup>. The percentage of patients who considered the efficacy of the treatment as good or excellent was very high (78.1%) in the *L. plantarum* 299v (DSM 9843) group and low in the placebo group (8.1%). This result cannot be explained only by the greater effects of *L. plantarum* 299v (DSM 9843) vs placebo on each IBS symptom. This satisfaction rate could also be explained by a possible efficacy of the strain on upper abdominal symptoms that are very frequent in Indian IBS patients. Indeed, the Indian Society of Gastroenterology Task Force have outlined that 49% of Indian IBS patients reported epigastric pain, and that 70% complained of upper abdominal fullness or bloating rather than pain<sup>[20]</sup>.

Three studies using *L. plantarum* 299v (DSM 9843) have been published prior to this trial. In the first study, Nobaek *et al*<sup>[13]</sup> enrolled 60 IBS patients and compared *L. plantarum* 299v to placebo to determine whether endogenous colonic flora could be altered by probiotic consumption. Multiple secondary symptom-based end-points were also evaluated. The active treatment period lasted 4 wk after a 2-wk observation period. Compared with placebo, a statistically significant decrease in flatulence was observed during the second half of the treatment period but only 52/60 patients were included in the analysis of this secondary endpoint. In another study, Niedzielin *et al*<sup>[14]</sup> enrolled 40 IBS patients and assessed abdominal pain and global IBS symptoms as primary and secondary outcomes, respectively. At 4 wk, 20/20 patients in the *L. plantarum* 299v group compared to 11/20 in the control group had complete resolution of their pain ( $P = 0.0012$ ). Moreover, 19/20 patients in the *L. plantarum* 299v group compared to 3/20 patients in the control group also experienced improvement in their global IBS symptoms ( $P < 0.0001$ ). In both trials, no adverse effects were identified. The final study, performed by Sen *et al*<sup>[15]</sup>, showed no significant improvement but it was a pseudo-randomized study with only 12 patients with a cross-over design and evaluated changes of a composite score of IBS symptoms. At 8 wk, no significant differences were identified between groups<sup>[15]</sup>. Given the significant differences in the enrolled populations, study designs, outcome variables, and statistical analyses, it is difficult to make comparisons across the studies and all three previous studies suffered from multiple design flaws.

In conclusion, the present study shows the potential benefit of a particular strain *L. plantarum* 299v (DSM

9843), in the management of IBS. Further studies are warranted in order to identify the mechanism of the probiotic's potential beneficial effect.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank the investigators and Soham consultancy for the management of the study; **We thank also Dr. Bhavesh Kotak**, clinical project coordinator for Ranbaxy Laboratories Ltd, India and Dr. Manish Maladkar for his involvement as the clinical project coordinator for Aristo Pharmaceuticals Pvt Ltd, India.

## COMMENTS

### Background

*Lactobacillus plantarum* 299v (*L. plantarum* 299v) (DSM 9843) is a probiotic strain able to reside in the human colonic mucosa *in vivo*, with an antibacterial activity against several potential pathogenic agents and an immunomodulatory activity via an increased interleukin-10 synthesis and secretion in colonic macrophages and T-cells.

### Research frontiers

Recent studies have highlighted disturbances of the relationship between the complex community of the gut microbiota and their host in irritable bowel syndrome. The potential to correct this using probiotics has been suggested but the effective strains need to be determined.

### Innovations and breakthroughs

After a treatment of 4 wk, the relief or improvement of irritable bowel syndrome (IBS) symptoms was greater with the *L. plantarum* 299v group than with placebo ( $P < 0.05$ ) leading to greater patient satisfaction.

### Applications

*L. plantarum* 299v (DSM 9843) is a suitable candidate for the relief of moderate symptoms in any IBS patient.

### Peer review

Overall this is a well written paper reporting a trial of reasonable methodology. It should be published if authors can revise it in a satisfactory manner.

## REFERENCES

- 1 **Brandt LJ**, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM, Talley NJ, Quigley EM. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; **104** Suppl 1: S1-S5
- 2 **Jones J**, Boorman J, Cann P, Forbes A, Gomborone J, Heaton K, Hungin P, Kumar D, Libby G, Spiller R, Read N, Silk D, Whorwell P. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of the irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; **47** Suppl 2: ii1-ii9
- 3 **Mertz HR**. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2003; **349**: 2136-2146
- 4 **Quigley EM**, Flourie B. Probiotics and irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. *Neurogastroenterol Motil* 2007; **19**: 166-172
- 5 **McFarland LV**, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008; **14**: 2650-2661
- 6 **Moayyedi P**, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, Quigley EM. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010; **59**: 325-332
- 7 **Johansson ML**, Molin G, Jeppsson B, Nobaek S, Ahrné S, Bengmark S. Administration of different *Lactobacillus* strains in fermented oatmeal soup: *in vivo* colonization of human intestinal mucosa and effect on the indigenous flora. *Appl Environ Microbiol* 1993; **59**: 15-20
- 8 **Ménard S**, Candall C, Bambou JC, Terpend K, Cerf-Bensus-

- san N, Heyman M. Lactic acid bacteria secrete metabolites retaining anti-inflammatory properties after intestinal transport. *Gut* 2004; **53**: 821-828
- 9 **Jacobsen CN**, Rosenfeldt Nielsen V, Hayford AE, Møller PL, Michaelsen KF, Paerregaard A, Sandström B, Tvede M, Jakobsen M. Screening of probiotic activities of forty-seven strains of *Lactobacillus* spp. by in vitro techniques and evaluation of the colonization ability of five selected strains in humans. *Appl Environ Microbiol* 1999; **65**: 4949-4956
  - 10 **Johansson ML**, Nobaek S, Berggren A, Nyman M, Björck I, Ahrné S, Jeppsson B, Molin G. Survival of *Lactobacillus plantarum* DSM 9843 (299v), and effect on the short-chain fatty acid content of faeces after ingestion of a rose-hip drink with fermented oats. *Int J Food Microbiol* 1998; **42**: 29-38
  - 11 **Mack DR**, Ahrne S, Hyde L, Wei S, Hollingsworth MA. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut* 2003; **52**: 827-833
  - 12 **Mack DR**, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol* 1999; **276**: G941-G950
  - 13 **Nobaek S**, Johansson ML, Molin G, Ahrné S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**: 1231-1238
  - 14 **Niedzielin K**, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; **13**: 1143-1147
  - 15 **Sen S**, Mullan MM, Parker TJ, Woolner JT, Tarry SA, Hunter JO. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on colonic fermentation and symptoms of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2002; **47**: 2615-2620
  - 16 **Rajilić-Stojanović M**, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, de Vos WM. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; **141**: 1792-1801
  - 17 **Gwee KA**, Lu CL, Ghoshal UC. Epidemiology of irritable bowel syndrome in Asia: something old, something new, something borrowed. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; **24**: 1601-1607
  - 18 **Mendis BL**, Wijesiriwardena BC, Sheriff MH, Dharmadasa K. Irritable bowel syndrome. *Ceylon Med J* 1982; **27**: 171-181
  - 19 **Masud MA**, Hasan M, Khan AK. Irritable bowel syndrome in a rural community in Bangladesh: prevalence, symptoms pattern, and health care seeking behavior. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**: 1547-1552
  - 20 **Ghoshal UC**, Abraham P, Bhatt C, Choudhuri G, Bhatia SJ, Shenoy KT, Banka NH, Bose K, Bohidar NP, Chakravartty K, Shekhar NC, Desai N, Dutta U, Das G, Dutta S, Dixit VK, Goswami BD, Jain RK, Jain S, Jayanthi V, Kochhar R, Kumar A, Makharia G, Mukewar SV, Mohan Prasad VG, Mohanty A, Mohan AT, Sathyaprakash BS, Prabhakar B, Philip M, Veerajulu EP, Ray G, Rai RR, Seth AK, Sachdeva A, Singh SP, Sood A, Thomas V, Tiwari S, Tandan M, Upadhyay R, Vij JC. Epidemiological and clinical profile of irritable bowel syndrome in India: report of the Indian Society of Gastroenterology Task Force. *Indian J Gastroenterol* 2008; **27**: 22-28
  - 21 **Irvine EJ**, Whitehead WE, Chey WD, Matsueda K, Shaw M, Talley NJ, Veldhuyzen van Zanten SJ. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1538-1551
  - 22 **Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)**. Points to consider on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome. London: CPMP, 2003. Available from: URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/078597en>
  - 23 **Camilleri M**, Chang L. Challenges to the therapeutic pipeline for irritable bowel syndrome: end points and regulatory hurdles. *Gastroenterology* 2008; **135**: 1877-1891
  - 24 **Whitehead WE**, Palsson OS, Levy RL, Feld AD, VonKorff M, Turner M. Reports of "satisfactory relief" by IBS patients receiving usual medical care are confounded by baseline symptom severity and do not accurately reflect symptom improvement. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 1057-1065
  - 25 **Andresen V**, Montori VM, Keller J, West CP, Layer P, Camilleri M. Effects of 5-hydroxytryptamine (serotonin) type 3 antagonists on symptom relief and constipation in nonconstipated irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; **6**: 545-555
  - 26 **Leventer SM**, Raudibaugh K, Frissora CL, Kassem N, Keogh JC, Phillips J, Mangel AW. Clinical trial: dextofisopam in the treatment of patients with diarrhoea-predominant or alternating irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; **27**: 197-206
  - 27 **Lackner JM**, Jaccard J, Krasner SS, Katz LA, Gudleski GD, Holroyd K. Self-administered cognitive behavior therapy for moderate to severe irritable bowel syndrome: clinical efficacy, tolerability, feasibility. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; **6**: 899-906
  - 28 **Ameen VZ**, Heat AT, McSorley D, Spiegel BM, Chang L. Global measure of adequate relief predicts clinically important difference in pain and is independent of baseline pain severity in IBS. *Gastroenterology* 2007; **132**: A-140
  - 29 **Ford AC**, Moayyedi P. Meta-analysis: factors affecting placebo response rate in the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; **32**: 144-158

S- Editor Cheng JX L- Editor A E- Editor Xiong L

# Efficacy of an Encapsulated Probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in Women with Irritable Bowel Syndrome

Peter J. Whorwell, M.D., F.R.C.P.,<sup>1</sup> Linda Altringer, B.S.,<sup>2</sup> Jorge Morel, Ph.D.,<sup>2</sup> Yvonne Bond,<sup>3</sup> Duane Charbonneau, Ph.D.,<sup>2</sup> Liam O'Mahony, Ph.D.,<sup>4</sup> Barry Kiely, Ph.D.,<sup>5</sup> Fergus Shanahan, M.D., F.R.C.P., F.R.C.P.I., F.A.C.P.,<sup>4</sup> and Eamonn M. M. Quigley, M.D., F.R.C.P., F.A.C.P., F.A.C.G., F.R.C.P.I.<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>Department of Medicine, University of Manchester, Manchester, UK; <sup>2</sup>The Procter and Gamble Company, Personal Health Care Division, Mason, Ohio; <sup>3</sup>Procter & Gamble, Rusham Park Technical Center, Egham, UK; <sup>4</sup>Alimentary Pharmabiotic Center, University College, Cork, Ireland; and <sup>5</sup>Alimentary Health Ltd, Kinsale, Co Cork, Ireland

- BACKGROUND:** Probiotic bacteria exhibit a variety of properties, including immunomodulatory activity, which are unique to a particular strain. Thus, not all species will necessarily have the same therapeutic potential in a particular condition. We have preliminary evidence that *Bifidobacterium infantis* 35624 may have utility in irritable bowel syndrome (IBS).
- OBJECTIVES:** This study was designed to confirm the efficacy of the probiotic bacteria *B. infantis* 35624 in a large-scale, multicenter, clinical trial of women with IBS. A second objective of the study was to determine the optimal dosage of probiotic for administration in an encapsulated formulation.
- METHODS:** After a 2-wk baseline, 362 primary care IBS patients, with any bowel habit subtype, were randomized to either placebo or freeze-dried, encapsulated *B. infantis* at a dose of  $1 \times 10^6$ ,  $1 \times 10^8$ , or  $1 \times 10^{10}$ , cfu/mL for 4 wk. IBS symptoms were monitored daily and scored on to a 6-point Likert scale with the primary outcome variable being abdominal pain or discomfort. A composite symptom score, the subject's global assessment of IBS symptom relief, and measures of quality of life (using the IBS-QOL instrument) were also recorded.
- RESULTS:** *B. infantis* 35624 at a dose of  $1 \times 10^8$  cfu was significantly superior to placebo and all other bifidobacterium doses for the primary efficacy variable of abdominal pain as well as the composite score and scores for bloating, bowel dysfunction, incomplete evacuation, straining, and the passage of gas at the end of the 4-wk study. The improvement in global symptom assessment exceeded placebo by more than 20% ( $p < 0.02$ ). Two other doses of probiotic ( $1 \times 10^6$  and  $1 \times 10^{10}$ ) were not significantly different from placebo; of these, the  $1 \times 10^{10}$  dose was associated with significant formulation problems. No significant adverse events were recorded.
- CONCLUSIONS:** *B. infantis* 35624 is a probiotic that specifically relieves many of the symptoms of IBS. At a dosage level of  $1 \times 10^8$  cfu, it can be delivered by a capsule making it stable, convenient to administer, and amenable to widespread use. The lack of benefits observed with the other dosage levels of the probiotic highlight the need for clinical data in the final dosage form and dose of probiotic before these products should be used in practice.

(Am J Gastroenterol 2006;101:1581-1590)

## INTRODUCTION

After many years without therapeutic innovation, new medications have recently become available for irritable bowel syndrome (IBS). A number of potential targets for manipulation such as cholecystokinin (1), neurokinin (2), corticotrophin (3), and serotonin (4) have been identified, with the latter being the focus of particular attention. One of the drawbacks associated with the advent of some of the newer drugs is that it has become essential, in many instances, to select patients for a specific treatment according to bowel habit

subtype (diarrhea- or constipation-predominant), rather than necessarily being able to give a single medication to any IBS patient, as has been traditional in the past (5, 6).

Another more recent development in the understanding of the pathogenesis of IBS is the recognition that in a proportion of patients, there might be an inflammatory component (7). Up to 25% of patients date the onset of their problem from a gastrointestinal infection (8), and evidence accumulates to indicate the presence of an inflammatory response in the gastrointestinal mucosa in IBS (9-12). In addition, the observation that IBS may be exacerbated by antibiotics (13),



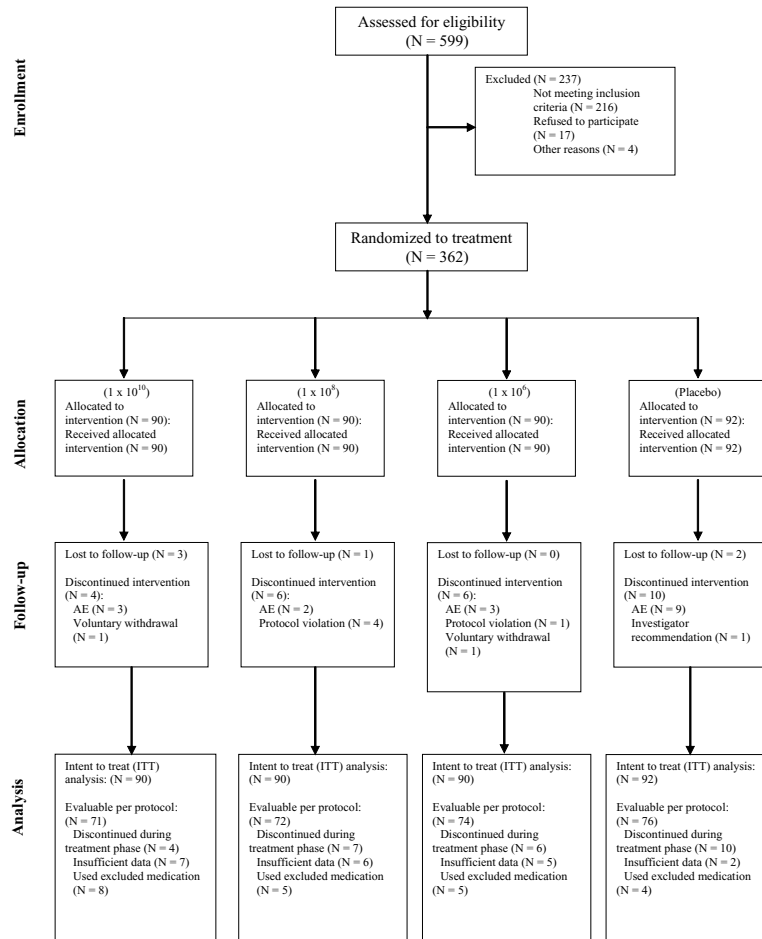


Figure 1. Diagram of flow of subjects through the study protocol.

coupled with reports of abnormal colonization of the small bowel in some patients (14, 15), suggests that it is possible that alterations in the bacterial flora of the gut may be of relevance.

The therapeutic potential of probiotic bacteria, especially lactobacilli and bifidobacteria, is the center of considerable interest in a number of fields and gastroenterology is no exception (16). Some of these organisms appear to have properties that might be advantageous, especially in conditions in which there maybe an infectious trigger or an inflammatory component, such as IBS. We have demonstrated that one specific strain, *Bifidobacterium infantis* 35624, stimulates an antiinflammatory response within the host (17, 18), inhibits the growth of pathogenic organisms such as salmonella, and prevents bacterial translocation (19). These properties are not shared by every strain and while combinations of probiotics may have theoretical appeal, such synergies are not always borne out when two or more strains are formally tested together, being found, in some instances, to be antagonistic

(18). These observations might explain why, despite their apparent promise, previous trials using other species and strains have been disappointing (20).

In contrast, we recently reported that *B. infantis* 35624 appears to have considerable promise in the treatment of IBS (21). However, the organism was delivered in milk, a formulation which is not optimal or practical for use in clinical practice. The objectives of this study were, therefore, first, to confirm our observations in the pilot study, second, to evaluate a more convenient encapsulated formulation of *B. infantis* 35624 and, third, to establish the optimal dosage for this formulation.

**PATIENTS AND METHODS**

**Study Population**

Patients were recruited from 20 primary care centers across the United Kingdom. The study protocol was approved by MREC (Multi Research Ethics Committee), and all subjects

**Table 1.** Demographic Characteristics (Intent-to-Treat Population)

| Demographic        | Statistic    | Group                |                     |                     |                     | Overall<br>(N = 362) | p Value* |
|--------------------|--------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------|
|                    |              | BIFIDO10<br>(N = 90) | BIFIDO8<br>(N = 90) | BIFIDO6<br>(N = 90) | Placebo<br>(N = 92) |                      |          |
| Age                | Mean (SE)    | 41.8 (1.10)          | 42.7 (1.10)         | 40.8 (1.10)         | 42.4 (1.09)         | 41.9 (0.55)          | 0.6206   |
|                    | Min-max      | 22-63                | 20-62               | 20-65               | 19-69               | 19-69                |          |
| Alcohol (units/wk) | Mean (SE)    | 4.42 (0.54)          | 3.77 (0.54)         | 3.59 (0.54)         | 5.32 (0.53)         | 4.28 (0.27)          | 0.0915   |
|                    | Min-max      | 0-28                 | 0-20                | 0-18                | 0-21                | 0-28                 |          |
| Height (cm)        | Mean (SE)    | 163 (0.79)           | 163 (0.79)          | 163 (0.79)          | 164 (0.78)          | 163 (0.39)           | 0.8992   |
|                    | Min-max      | 147-176              | 149-180             | 101-179             | 145-179             | 101-180              |          |
| Weight (kg)        | Mean (SE)    | 69.2 (1.57)          | 71.6 (1.57)         | 71.7 (1.57)         | 71.4 (1.55)         | 71.0 (0.78)          | 0.6317   |
|                    | Min-max      | 46-118               | 48-155              | 48-130              | 50-118              | 46-155               |          |
| Smoker?—N (%)      | No           | 73 (81.1)            | 67 (74.4)           | 74 (82.2)           | 70 (76.1)           | 284 (78.5)           | 0.5139   |
|                    | Yes          | 17 (18.9)            | 23 (25.6)           | 16 (17.8)           | 22 (23.9)           | 78 (21.5)            |          |
| Race—N (%)         | Caucasian    | 89 (98.9)            | 89 (98.9)           | 89 (98.9)           | 90 (97.8)           | 357 (98.6)           | 0.5469   |
|                    | Asian Indian | 0 (0.0)              | 1 (1.1)             | 1 (1.1)             | 2 (2.2)             | 4 (1.1)              |          |
|                    | Multiracial  | 1 (1.1)              | 0 (0.0)             | 0 (0.0)             | 0 (0.0)             | 1 (0.3)              |          |
| Sex—N (%)          | Female       | 90 (100)             | 90 (100)            | 90 (100)            | 92 (100)            | 362 (100)            | N/A      |

\*p values were obtained by using analysis of variance or Pearson's  $\chi^2$  test.

provided informed consent. Women aged between 18 and 65 yr of age who met Rome II criteria (22) for the diagnosis of IBS and in whom organic diseases, including inflammatory bowel disease, and significant systemic diseases had been excluded were eligible to participate. Subjects were also excluded if they were over 55 yr of age and had not had a sigmoidoscopy or colonoscopy performed in the previous 5 yr, had used antipsychotic medications within the prior 3 months or systemic steroids within the prior month, had suf-

fered from a major psychiatric disorder (DSM-III-R or DSM-IV) (23) within the past 2 years, were pregnant, had known lactose intolerance or immunodeficiency, or had undergone any abdominal surgery, with the exception of hernia repair or appendectomy.

**Study Protocol**

This was a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, dose-ranging study. Each potentially eligible

**Table 2.** LS Mean Scores for Efficacy Variables at Wk 4: *B. infantis* Compared with Placebo

|                                     | LS Mean Scores $\pm$ SE (Change from Baseline)— <i>B. infantis</i> versus Placebo |                                      |                     |                                      |                     |                                       |                     |
|-------------------------------------|---|--------------------------------------|---------------------|--------------------------------------|---------------------|---------------------------------------|---------------------|
|                                     | Placebo   | Bifido<br>1 $\times$ 10 <sup>6</sup> | p versus<br>placebo | Bifido<br>1 $\times$ 10 <sup>8</sup> | p versus<br>placebo | Bifido<br>1 $\times$ 10 <sup>10</sup> | p versus<br>placebo |
| Base size                           | 92  | 90                                   |                     | 90                                   |                     | 90                                    |                     |
| Abdominal pain/discomfort*          | 1.73 $\pm$ 0.10<br>(-0.58)  | 1.89 $\pm$ 0.10<br>(-0.42)           | 0.24                | 1.43 $\pm$ 0.10<br>(-0.89)           | <0.03               | 1.84 $\pm$ 0.10<br>(-0.47)            | 0.44                |
| Bloating/distention*                | 1.96 $\pm$ 0.10<br>(-0.44)  | 2.04 $\pm$ 0.10<br>(-0.36)           | 0.54                | 1.70 $\pm$ 0.10<br>(-0.71)           | <0.05               | 2.07 $\pm$ 0.10<br>(-0.34)            | 0.43                |
| Urgency*                            | 1.68 $\pm$ 0.09<br>(-0.34)  | 1.81 $\pm$ 0.09<br>(-0.21)           | 0.29                | 1.48 $\pm$ 0.09<br>(-0.54)           | 0.09                | 1.63 $\pm$ 0.09<br>(-0.38)            | 0.71                |
| Incomplete evacuation*              | 1.73 $\pm$ 0.10<br>(-0.25)  | 1.67 $\pm$ 0.10<br>(-0.30)           | 0.69                | 1.43 $\pm$ 0.10<br>(-0.54)           | <0.04               | 1.86 $\pm$ 0.10<br>(-0.12)            | 0.34                |
| Straining*                          | 1.63 $\pm$ 0.09<br>(-0.07)  | 1.46 $\pm$ 0.09<br>(-0.24)           | 0.19                | 1.32 $\pm$ 0.09<br>(-0.38)           | <0.02               | 1.65 $\pm$ 0.09<br>(-0.05)            | 0.89                |
| Passage of gas*                     | 2.04 $\pm$ 0.09<br>(-0.30)  | 2.13 $\pm$ 0.09<br>(-0.21)           | 0.47                | 1.80 $\pm$ 0.09<br>(-0.54)           | <0.04               | 2.10 $\pm$ 0.09<br>(-0.24)            | 0.63                |
| Bowel habit satisfaction†           | 2.21 $\pm$ 0.09<br>(-0.26)  | 2.17 $\pm$ 0.09<br>(-0.29)           | 0.75                | 1.92 $\pm$ 0.09<br>(-0.55)           | <0.02               | 2.32 $\pm$ 0.09<br>(-0.15)            | 0.39                |
| Overall assessment of IBS symptoms* | 2.09 $\pm$ 0.10<br>(-0.42)  | 2.15 $\pm$ 0.09<br>(-0.36)           | 0.63                | 1.76 $\pm$ 0.09<br>(-0.76)           | <0.01               | 2.13 $\pm$ 0.09<br>(-0.38)            | 0.76                |
| Composite score‡                    | 5.91 $\pm$ 0.26<br>(-1.27)  | 6.09 $\pm$ 0.25<br>(-1.09)           | 0.59                | 5.06 $\pm$ 0.25<br>(-2.12)           | <0.02               | 6.22 $\pm$ 0.26<br>(-0.96)            | 0.36                |
| Global assessment of pain relief§   | 51.6 $\pm$ 6.1  | 43.2 $\pm$ 6.1                       | 0.29                | 58.8 $\pm$ 6.0                       | 0.36                | 39.1 $\pm$ 6.0                        | 0.11                |
| Global assessment of IBS relief§    | 42.0 $\pm$ 6.4  | 44.0 $\pm$ 6.4                       | 0.80                | 62.3 $\pm$ 6.2                       | <0.02               | 36.9 $\pm$ 6.1                        | 0.51                |

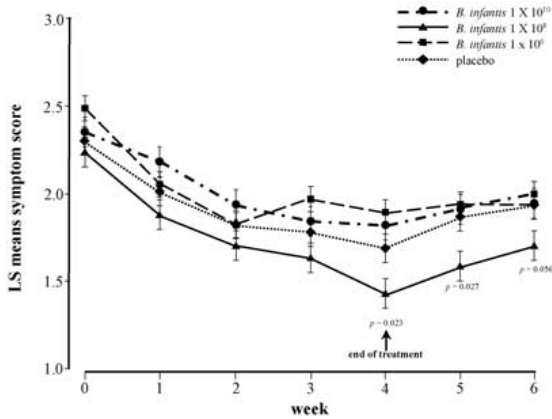
Wherever available, baseline values are provided.

\*Assessed using a 6-point scale where 0 = none and 5 = very severe.

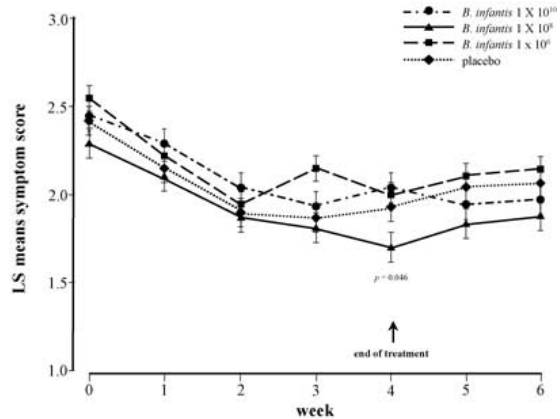
†Assessed using a 6-point scale where 0 = very satisfied and 5 = very dissatisfied.

‡Combined variable of scores for abdominal pain/discomfort, bloating, and bowel habit satisfaction.

§Yes or No answer assessed at end of each treatment wk. No baseline value is available. Percent reported is percent of subjects responding "yes."



**Figure 2.** Comparison of effects of placebo and *Bifidobacterium infantis* 35624 on abdominal pain/discomfort. Recorded on a six-point scale from 0 (none) to 5 (severe). Treatment commenced at wk 0 and continued to wk 4.



**Figure 3.** Comparison of effects of placebo and *Bifidobacterium infantis* 35624 on bloating/distention.

patient was evaluated by a full review of clinical history and physical examination as well as full blood count and serum chemistry. Clinically significant abnormalities in any of the latter tests resulted in exclusion of the patient from the study. All clinical assessments were standardized across sites.

Eligible patients entered a 2-wk run-in phase during which symptoms were recorded on a daily basis using a telephone-based interactive voice recording system (IVRS). The second wk of this run-in phase was considered as the baseline period for statistical analysis.

At the end of the baseline period, diary data obtained from the IVRS over the last 7 days were reviewed and subjects with at least 5 days of complete symptom data, at least one bowel movement in that wk, an average abdominal pain/discomfort score of at least one but not exceeding four, and an average Bristol Stool Form score (24) for that wk exceeding two but less than seven, were considered for randomization.

Subjects eligible for the treatment phase were stratified by study center and average Bristol Stool Form scale (scores <4 and ≥ 4) during the last wk of the baseline phase. Subjects were randomly assigned to receive one of four treatments: *B. infantis* 35624 at treatment concentrations of 1 × 10<sup>6</sup> live bacterial cells, *B. infantis* 35624 1 × 10<sup>8</sup>, *B. infantis* 35624 1 × 10<sup>10</sup>, or placebo, in a 1:1:1:1 ratio. Each treatment was provided in an identical capsule and taken once daily for 4 wk during the treatment phase.

On completion of the treatment phase subjects were followed, off all therapy, for a further 2 wk: the follow-up (wash-out) phase. At the end of the study, a full review of clinical history, physical examination, and analysis of full blood count and serum chemistry were performed.

**Probiotic Preparation**

Clinical product was prepared for this study by The Procter & Gamble Company under good manufacturing process (GMP) conditions. Probiotic bacteria were grown in a protein-rich liquid growth medium by an internationally

**Table 3.** LS Mean Scores for Efficacy Variables by IBS Subtype—Change from Baseline

|                                    | Change in LS Mean Scores— <i>B. infantis</i> 1 × 10 <sup>8</sup> versus Placebo |                |       |                |       |                |
|------------------------------------|---|----------------|-------|----------------|-------|----------------|
|                                    | IBS-D   | <i>p</i> Value | IBS-C | <i>p</i> Value | IBS-A | <i>p</i> Value |
| Base size: Bifido                  | 49  |                | 18    |                | 18    |                |
| Placebo                            | 56  |                | 18    |                | 23    |                |
| Abdominal pain/discomfort          | -0.29   | 0.099          | -0.58 | <b>0.036</b>   | -0.24 | 0.403          |
| Bloating/distention                | -0.33   | 0.056          | -0.15 | 0.622          | -0.25 | 0.362          |
| Urgency                            | -0.29   | 0.075          | 0.01  | 0.978          | -0.12 | 0.623          |
| Incomplete evacuation              | -0.45   | <b>0.008</b>   | -0.07 | 0.834          | -0.11 | 0.730          |
| Straining                          | -0.39   | <b>0.007</b>   | 0.08  | 0.799          | -0.34 | 0.263          |
| Passage of gas                     | -0.28   | 0.073          | -0.00 | 0.995          | -0.35 | 0.169          |
| Bowel habit satisfaction           | -0.37   | <b>0.014</b>   | -0.59 | <b>0.047</b>   | 0.24  | 0.355          |
| Overall assessment of IBS symptoms | -0.36   | <b>0.028</b>   | -0.48 | 0.078          | -0.21 | 0.456          |
| Composite score                    | -0.99   | <b>0.027</b>   | -1.32 | 0.074          | -0.15 | 0.838          |

Values in bold are significant.

recognized fermentation specialist. Probiotic bacteria were harvested through centrifugation, stabilized, freeze-dried, milled, and sieved. The dry powder bacteria were mixed with an excipient and packed into capsules. For this study, the blend of bacteria to excipient was adjusted to achieve the desired dosing concentrations for the active probiotic capsules. Because of the hygroscopic nature of the product, containers used for the clinical product contained an integrated desiccant. Placebo capsules were identical in all aspects, but contained excipient only.

#### Data Analysis

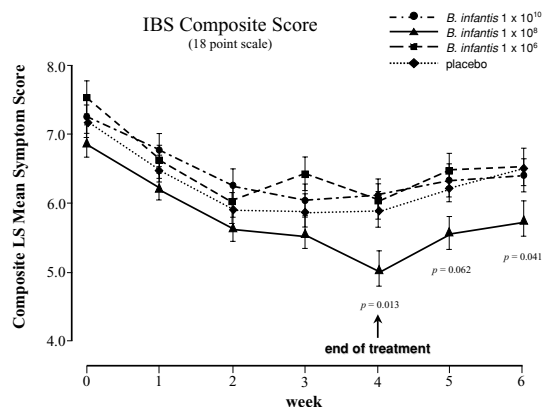
Throughout the study, subjects recorded symptoms on a daily basis using the IVRS, whereby patients telephoned a voice-prompted recording system and recorded scores for the primary symptoms of IBS (abdominal pain/discomfort, bloating/distension, sense of incomplete evacuation, straining at stool, urgency of bowel movement, passage of gas and mucus, and bowel habit satisfaction). Each was recorded on a six-point scale, which ranged from 0 (none) to 5 (very severe). They also recorded the frequency (number per day) and consistency (Bristol Stool Form (24); seven-point scale) of bowel movements. Rescue medication (bisacodyl 5 mg for constipation, if no bowel movement on four consecutive days or loperamide 2 mg for troublesome diarrhea) usage was also recorded. During the treatment phase, subjects also recorded, at the end of each wk, their global assessment (SGA) of relief for both abdominal pain/discomfort and IBS symptoms. This assessment was obtained by defining the response (Yes or No) to the following question. "Please consider how you felt in the past week in regard to your IBS-related abdominal pain and discomfort (or, your IBS, in particular your overall well-being, and symptoms of abdominal discomfort or pain, bloating or distension and altered bowel habit). Compared to the way you usually felt before beginning the study medication, have you had adequate relief of your IBS-related abdominal pain and discomfort (or IBS symptoms)?" At these same intervals they were also asked to give an opinion as to whether they were receiving an active treatment or a placebo.

At baseline, at the end of the treatment phase and at the end of the study each subject completed an IBS-specific quality of life questionnaire (IBS-QOL) (25) and the Hospital Anxiety and Depression Scale (26).

#### Statistical Analyses

All data were collected and analyzed independently of the investigators, who did not have access to the data until the study had been completed. Thereafter, investigators had full access to all data. Wk 0 (the end of the second wk of the run-in phase) was considered as baseline in all statistical analyses.

As designated by the protocol, the primary comparison for efficacy was the daily abdominal pain/discomfort score, with the last wk of the treatment period (wk 4) considered as primary and the other wk of the treatment and follow-up

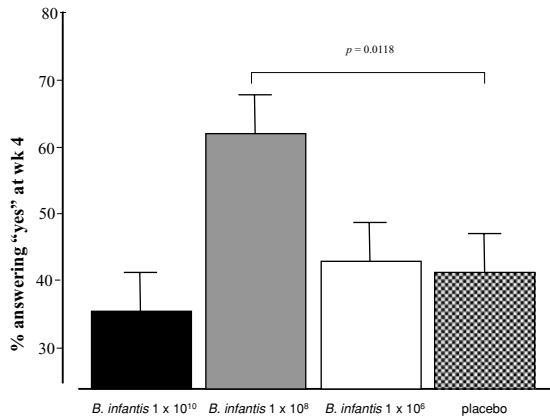


**Figure 4.** Comparison of effects of placebo and *Bifidobacterium infantis* 35624 on IBS Composite Score. Treatment commenced at wk 0 and continued to wk 4. The Composite Score represents the sum of individual scores for abdominal pain/discomfort, bloating/distension, and bowel movement difficulty (straining at stool or urgency of bowel movement). Recorded on a 0–15 scale.

period considered as secondary. All other efficacy variables were considered as secondary.

Two sets of populations were identified for the purpose of assessing efficacy, namely, the "intent-to-treat" population and the "per-protocol" (PP) population. Efficacy results were similar on both populations, therefore only the results based on the "intent-to-treat" population are reported because this analysis is more conservative. All the statistical comparisons were two-sided using the 0.05 significance level. After adjusting by baseline and taking into account the different sources of variability, the daily IVRS symptom scores were analyzed on a weekly basis using a linear mixed model so that LS means are interpreted as weekly averages. Because an analysis of covariance was performed at each wk, symptom scores and changes in symptom scores are presented as adjusted (least-squares [LS]) means. In the mixed models, the fixed effects were BASELINE and TREATMENTS. The baseline was the average of the repeated measurements during the second wk of the screening phase. The random effects of the linear mixed model were CENTERS, SUBJECTS WITHIN CENTERS, and RESIDUAL. Weekly global assessments were analyzed using a generalized linear mixed model with logistic link and binomial distribution. The fixed effect was TREATMENTS and the random CENTERS.

Based on the data from our prior probiotic study (21)\*, we determined that a sample size of 90 women per treatment group would provide at least 95% power to detect a difference of 0.7 unit in the wk 4 abdominal pain/discomfort score on a 0 to 5 point scale (previous probiotic IBS study\* used a 0–7 scale) assuming a variance of 1.13 and a two-sided type I error rate of 0.05. Because the study was sized and powered based on a primary efficacy end point at a specific time point, no adjustments for multiple comparisons were made.



**Figure 5.** Comparison of effects of placebo and *Bifidobacterium infantis* 35624 on Subjects' Global Assessment (SGA) of IBS symptoms. Positive response rates recorded at wk 4 at the end of therapy. Subjects responded "yes" or "no" to the following question: "Please consider how you felt in the past week in regard to your IBS, in particular your general well-being, and symptoms of abdominal discomfort or pain, bloating or distension and altered bowel habit. Compared to the way you felt before beginning the medication, have you had adequate relief of your IBS symptoms?"

## RESULTS

### Subjects

Figure 1 describes the flow of subjects through the protocol. A total of 362 subjects were randomized to treatments; 32 discontinued and 330 completed the study. Prior to unblinding of the data, a further 37 subjects were deemed nonevaluable thus providing an intention-to-treat (ITT) population of 362 and a PP population of 293.

### Baseline Characteristics

No significant differences were evident between the groups in terms of baseline characteristics (Table 1). Using Rome II criteria and a previously described scoring algorithm (27), 55.5% subjects were classified as diarrhea-predominant IBS (D-IBS), 20.7% as constipation-predominant IBS (C-IBS), and 23.8% of subjects as alternators (A-IBS); at baseline, a similar distribution of IBS subgroups was evident in all treatment groups ( $p = 0.55$ ). No significant differences were found between the *bifidobacterium* 1 × 10<sup>8</sup> group and the placebo group in terms of the mean scores for the symptom efficacy variables at baseline.

### Response to Treatment

**PRIMARY EFFICACY VARIABLE—WK 4 ABDOMINAL PAIN/DISCOMFORT.** As stated in the methods, wk 4 was declared as the *a priori* time point to be considered the primary end point. At wk 4, the LS mean values for each dose of the probiotic capsule were compared with placebo. Only one of the three dosages studied, *Bifidobacterium* in a dose of 1 × 10<sup>8</sup>, was associated with a significant improvement in

the primary variable of abdominal pain/discomfort (change from baseline of  $-0.89$  vs  $-0.58$ ,  $p = 0.023$ ): a therapeutic gain of 0.31 (Table 2, Fig. 2). The other dosages were not significantly different from placebo (1 × 10<sup>6</sup>, change from baseline  $-0.42$  vs  $-0.58$ ,  $p = 0.24$ ; 1 × 10<sup>10</sup> change from baseline  $-0.47$  vs  $-0.58$ ,  $p = 0.44$ ).

**SECONDARY EFFICACY VARIABLES—WK 4 RESULTS VERSUS PLACEBO.** Table 3 provides the wk 4 LS mean scores and the change from baseline symptoms scores for the probiotic doses compared with placebo. For the 1 × 10<sup>8</sup> capsule dose, the secondary variables of bloating/distension (Fig. 3), sense of incomplete evacuation, passage of gas, straining, and bowel habit satisfaction were all significant in comparison to placebo. The magnitude of the therapeutic gain for the other symptoms in which 1 × 10<sup>8</sup> had a significant benefit was similar to the gain for the primary efficacy variable (0.25–0.31). There was no significant change in the quality of life or HAD scores with any of the probiotic dosages in comparison to placebo.

Comparisons of the effects of the various doses on a composite score (the sum of the individual scores for the three cardinal IBS symptoms: abdominal pain/discomfort, bloating/distension, and bowel movement satisfaction) also demonstrated a significant benefit for the *Bifidobacterium* 1 × 10<sup>8</sup> capsule over placebo (Table 3, Fig. 4). At wk 4, the reduction in composite score was 2.12 for 1 × 10<sup>8</sup> and 1.27 for placebo, a therapeutic gain of 0.85 ( $p < 0.02$ ).

Figure 5 illustrates the response rates for the SGA of IBS symptoms. Response rates for *Bifidobacterium* in a dose of 1 × 10<sup>8</sup> was again superior to placebo, being over 20% greater than placebo ( $p < 0.02$ ).

Subjects were asked each wk to guess whether they were on active or placebo therapy. Among subjects randomized to *Bifidobacterium* in doses of 1 × 10<sup>6</sup>, 1 × 10<sup>8</sup>, 1 × 10<sup>10</sup>, and placebo, 48%, 70%, 42%, and 46%, respectively, stated that they were on an active medication when questioned at wk 4;  $p < 0.003$  for the 1 × 10<sup>8</sup> capsule group versus placebo.

**SECONDARY EFFICACY VARIABLES—RESULTS AT OTHER TIME POINTS VERSUS PLACEBO.** The probiotic legs were compared with placebo at other time points as part of the secondary analysis. The 1 × 10<sup>8</sup> capsule continued to show efficacy for abdominal pain/discomfort during wk 5 when compared with placebo ( $p < 0.03$ ). This capsule dosage was also significant versus placebo for urgency at wk 3 ( $p < 0.04$ ), reduction in passage of gas at wk 1 ( $p < 0.02$ ) and wk 6 ( $p < 0.01$ ), increased bowel habit satisfaction at wk 6 ( $p < 0.02$ ), and composite score at wk 6 ( $p < 0.05$ ). There were two time points for which the 1 × 10<sup>6</sup> capsule was superior to placebo for softer stool form using the Bristol Stool Form scale—wk 4 ( $p < 0.01$ ) and wk 5 ( $p < 0.02$ ). There were no time points at which the 1 × 10<sup>10</sup> capsule was significantly different from placebo, and additionally, there were no time points for which the placebo capsule was significantly better than any of the probiotic doses.

**Table 4.** Analysis by Baseline BM Frequency

| Baseline Percentile | Average BM/Day | Week 4   |         |            |         |
|---------------------|----------------|--|---------|------------|---------|
|                     |                | Change from Baseline: Number of Daily BMs        |         |            | p Value |
|                     |                | <i>B. infantis</i> 35624 $1 \times 10^8$ capsule | Placebo | Difference |         |
| 10th                | 0.71           | +0.57  | +0.31   | +0.25      | 0.037   |
| 15th                | 0.80           | +0.51  | +0.27   | +0.23      | 0.049   |
| 25th                | 1.00           | +0.36  | +0.18   | +0.18      | 0.098   |
| 50th                | 1.43           | +0.04  | -0.03   | +0.07      | 0.457   |
| 75th                | 2.29           | -0.58  | -0.44   | -0.15      | 0.145   |
| 81st                | 2.57           | -0.79  | -0.58   | -0.22      | 0.049   |
| 88th                | 3.00           | -1.11  | -0.78   | -0.33      | 0.010   |
| 90th                | 3.14           | -1.21  | -0.85   | -0.36      | 0.007   |

Stool frequencies at baseline arranged in percentiles and changes from baseline for each percentile calculated and compared between probiotic and placebo groups. Note significant increase in frequency noted for those treated with *Bifidobacterium infantis* 35624, who had lower frequencies at baseline (10th and 15th percentiles), and reduced frequency for those who had higher frequencies at baseline (81st, 88th, 90th percentiles).

**ANALYSIS BY IBS SUBTYPE AND BASELINE BM FREQUENCY.** To determine the impact of the probiotic on each IBS subtype, two additional *post hoc* analyses were performed. For the first analysis, subjects were categorized based on the Rome II criteria and symptom efficacy and LS mean scores for the effective *Bifidobacterium* dosage of  $1 \times 10^8$  were compared with placebo within each subtype for each of the efficacy variables. Additionally, the effects of the probiotic on those with different frequencies of bowel movement was evaluated by grouping subjects, at baseline, into percentiles based on BM frequency, and then comparing the change in BM frequency, from baseline, within each percentile group at wk 4 between *Bifidobacterium*  $1 \times 10^8$  and placebo groups.

The data for each IBS subtype are provided in Table 3. Even with the very small baseline sizes in this subanalysis, there were some significant results. Of interest, first, is that the improvement in scores for bowel habit satisfaction were significant for both the IBS-D and the IBS-C subtypes, and, second, that the assessment of overall IBS relief and the IBS composite score were both significantly improved in the larger IBS-D group and approached significance in the IBS-C group.

The median BM frequency at baseline was 1.43 BM/day, with an interquartile range of 1 BM/day to 2.39 BM/day. The distribution of BM frequencies over the entire range of percentiles is illustrated in Table 4. While there were no statistical differences in the change in BM frequency from baseline between placebo and *Bifidobacterium* at the midpoint of the distribution frequency, significant differences ( $p < 0.05$ ) were noted at both ends (*i.e.*, below the 15th percentile and above the 81st percentile) of the frequency distribution, with the *Bifidobacterium*-treated group experiencing a normalization of bowel habit in each instance (Table 4).

#### Use of Rescue Medication

Use of rescue medication was low in all treatment groups; no significant treatment effect was noted.

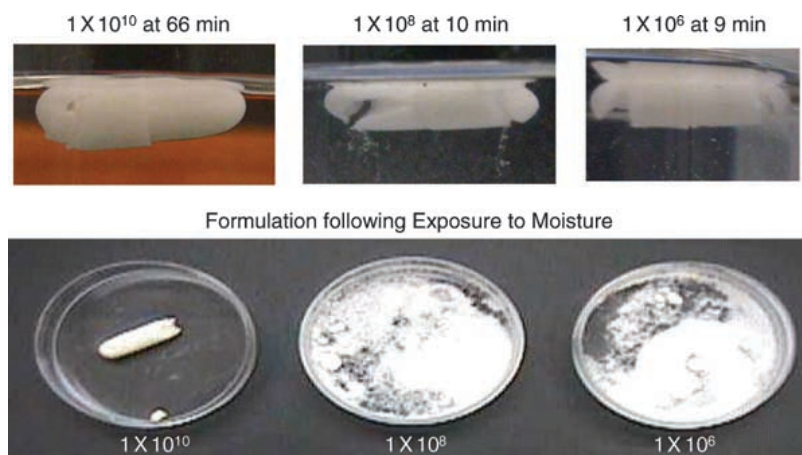
**ADVERSE EVENTS.** Only 17 (<5%) of all subjects withdrew from the study because of an adverse event. The over-

all prevalence of adverse events was not different between placebo and active treatment groups.

## DISCUSSION

This study provides additional evidence, in a much larger cohort of patients than our pilot study, and in a more convenient formulation, that a specific probiotic strain *B. infantis* 35624 at a dosage level of  $1 \times 10^8$  cfu, is effective, albeit in a short-term, 4-wk study, in reducing the symptoms of IBS irrespective of bowel habit subtype (IBS-C or IBS-D) and independent of an effect on stool form or frequency. Indeed, subjects at the extremes of bowel habit frequency at baseline experienced a normalization of stool frequency and therapy, with the probiotic demonstrating efficacy among subjects who, at baseline, were defined as constipation- and diarrhea-predominant according to Rome II criteria. We acknowledge, however, that the numbers in some of these subgroups were small and that there were trends toward more efficacy for the IBS-D subgroup.

The effective dosage level of  $1 \times 10^8$  cfu of *B. infantis* 35624 was effective across a range of IBS symptoms. In this study, we chose pain as the primary outcome measure, in line with the recently proposed points-to-consider for IBS trials developed by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) (CPMP/EWP/785/97: www.emea.eu) (28). We emphasize that although pain or discomfort was the primary outcome measure, other parameters showed significant improvement. In particular, there was a positive effect on bloating, which is a notoriously difficult symptom to treat (29). This more generalized beneficial effect on symptoms is important as some of the traditional medications for IBS only improve one feature, such as pain or bowel habit. Furthermore, when the outcome was evaluated by an instrument which determined the SGA of improvement of IBS symptoms, taken as a whole, it was striking that the therapeutic gain for the  $1 \times 10^8$  dose was in excess of 20% over placebo, whereas the effects of this dose on individual symptoms was more modest. This suggests that a given SGA of all of their symptoms captures elements of symptomatology,



**Figure 6.** Photographs of results of experiments with study product. The first series of photographs (upper panels) shows the dissolution experiment and time to capsule rupture. Note that for the high-dose capsule, not only is the time significantly longer but also the capsule breaks apart in a different manner. The second series of photographs (lower panels) shows the formulation response to exposure to moisture. Capsules were exposed to ambient temperatures and humidity overnight and then opened. The high dose capsule solidified while, under the same conditions, the lower dosage capsules continued to disperse in a normal fashion when opened.

positively influenced by probiotic therapy, and of considerable clinical significance to the patient, which are not captured by conventional scores of “classical” IBS symptoms. This is not surprising, given the description of the frequent occurrence, in IBS, of other symptoms, both gastrointestinal (30, 31) and extra-intestinal (32–34), which may impact considerably on quality of life. We suggest that some form of global assessment of total IBS symptomatology be an integral part of future studies. This global effect of the probiotic, producing improvement in symptoms other than those usually regarded as primary outcomes in IBS studies, might also explain why, in this study, patients on the effective active treatment had a striking ability to correctly conclude that they were not on placebo. The validity of this observation is supported by the fact that this effect became more marked over the duration of the trial rather than being apparent right from the beginning.

We deliberately chose to study IBS in a primary care setting and to select patients who would be regarded as being at the mild-to-moderate end of the spectrum. We felt that it was important to render the study population as homogeneous as possible and to avoid the various issues that arise when one studies a tertiary referral population. Furthermore, should this product become available, as other probiotic products have, over-the-counter, it is most likely to be sought as an initial therapy by patients with such symptomatology.

This trial demonstrated that *B. infantis* 35624, in a dose of  $1 \times 10^8$  cfu, provided greatest benefit. Given that the  $1 \times 10^{10}$  dosage level of the same probiotic strain had been demonstrated effective when provided in a milk-based formulation (21), the lack of efficacy with the capsule formulation in this current study was surprising. A series of *post hoc* dissolution experiments found that the dissolution characteristics of the

three different strength capsules clearly showed that the highest dose formulation,  $1 \times 10^{10}$  cfu, “coagulated” into a firm glue-like mass which was resistant to acid and intense, prolonged agitation, a phenomenon that can be explained by the intensely hygroscopic nature of this organism (Fig. 6). The formation of such a coagulum would impact the growth characteristics of the organism, especially in the proximal gut, a site which probably contributes to the symptoms of IBS just as much as the large bowel. These findings highlight the need for the development of rigorous quality control standards for this industry and preferably, for clinical trials to be conducted with probiotic products, in the final formulation, prior to their use in clinical practice. Furthermore, it needs to be reiterated that a milk vehicle was used in the pilot study and a capsule in this study.

When compared with the milk-based  $1 \times 10^{10}$  dose used in the previous study, it appears that the encapsulated probiotic formulation may be associated with some delay in the onset of noticeable benefits (21). It seems reasonable to assume that with sustained use, the bacteria would replicate within the gut, eventually reaching the concentrations that were attained following administration of the milk-based formulation, and efficacy would continue to improve with longer use. This notion is supported by the observation that in this trial the slope of the therapeutic response curve had not flattened out by the end of the treatment phase. It is also noteworthy that the beneficial effect was gradually lost after the cessation of treatment, suggesting that more prolonged dosing may be required if an improvement in symptoms is to be sustained. We readily acknowledge that this was a short-term study of only 4 wk duration in a condition that is, by definition, chronic and often intermittent and that further long-term studies will

be required before one can truly assess the impact of this promising therapy in IBS.

The treatment was remarkably well tolerated. While the quality of life and hospital anxiety and depression scores did not improve, this would not necessarily be expected in a trial only lasting 4 wk as these parameters are known to change in either direction slowly. This view is supported by the fact that in the previous trial using a milk vehicle (21), which was of longer (8 wk) duration, quality of life did improve.

*B. infantis* 35624 has been shown to be superior to *Lactobacillus salivarius* UCC4331 (21) in a head-to-head comparison in IBS, and the results presented here are superior to those achieved previously with other probiotic strains (20, 35–39) suggesting that this particular organism may possess unique properties that are especially important in the management of IBS. Given the increasing evidence that some patients with IBS may have dysregulation of pro- and antiinflammatory cytokines and the demonstration that *B. infantis* 35624 has been shown to restore the balance of these cytokines to normal in such individuals (21), the antiinflammatory effects of this organism may be of particular relevance.

In conclusion, this study has shown that *B. infantis* 35624, delivered in a formulation that is convenient for patient use and when administered for a short, 4-wk period, is a safe and effective treatment for patients with mild to moderate IBS symptoms and has the distinct advantage that it can be given to patients whose IBS is characterized by either diarrhea or constipation.

#### STUDY HIGHLIGHTS

##### What Is Current Knowledge

- Irritable bowel syndrome (IBS) is a common disabling disorder.
- Evidence accumulates to implicate mucosal inflammation and abnormalities in the enteric flora.
- Preliminary data suggest a possible role for probiotics.

##### What Is New Here

- The probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 can be delivered to the human intestine in an encapsulated form in doses of  $10^6$  and  $10^8$  cfu.
- *Bifidobacterium infantis* 35624 relieves the primary symptoms of IBS in female subjects.
- This therapy is well tolerated.

**Reprint requests and correspondence:** Eamonn M. M. Quigley, M.D., F.R.C.P., F.A.C.P., F.A.C.G., F.R.C.P.I., Alimentary Pharmabiotic Centre, Department of Medicine, Clinical Sciences Building, Cork University Hospital Cork, Ireland.

Received January 11, 2006; accepted April 5, 2006.

#### REFERENCES

1. Cremonini F, Camilleri M, McKinzie S, et al. Effect of CCK-1 antagonist, dexloiglumide, in female patients with irritable bowel syndrome: A pharmacodynamic and pharmacogenomic study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:652–63.
2. Lecci A, Maggi CA. Peripheral tachykinin receptors as potential therapeutic targets in visceral diseases. *Expert Opin Ther Targets* 2003;7:343–62.
3. Tache Y. Corticotropin releasing factor receptor antagonists: Potential future therapy in gastroenterology? *Gut* 2004;53:919–21.
4. Talley NJ. Serotonergic neuroenteric modulators. *Lancet* 2001;358:2061–8.
5. Cremonini F, Delgado-Aros S, Camilleri M. Efficacy of alosetron in irritable bowel syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurogastroenterol Motil* 2003;15:79–86.
6. Muller-Lissner SA, Fumagalli I, Bardhan KD, et al. Tegaserod, a 5-HT receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1655–66.
7. Spiller RC. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003;124:1662–71.
8. Chadwick V, Chen W, Shu D, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;122:1778–83.
9. Tornblom H, Lindberg G, Nyberg B, et al. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:1972–9.
10. Gonsalkorale WM, Perrey C, Pravica V, et al. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: Evidence for an inflammatory component? *Gut* 2003;52:91–3.
11. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126:693–702.
12. Quigley EM. Irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: Interrelated diseases? *Chin J Dig Dis* 2005; 6:122–32.
13. Maxwell PR, Rink E, Kumar D, et al. Antibiotics increase functional abdominal symptoms. *Am J Gastroenterol* 2002;97:104–8.
14. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small bowel bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3503–6.
15. Pimentel M, Chow E, Lin H. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:412–9.
16. Quigley EM. The use of probiotics in functional bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34:533–45.
17. McCarthy J, O'Mahony L, O'Callaghan L, et al. Double blind, placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance. *Gut* 2003;52:975–80.
18. Duke K, Murphy S, Smith M, et al. Probiotic performance in IBD is not uniform: A multi-strain comparison in the lymphocyte transfer model of enterocolitis. *Gastroenterology* 2004;126:A283–4.
19. O'Mahony L, Sheil B, MacSharry J, et al. Mechanism of probiotic/commensal mediated protection against invasive salmonella infection. *Gastroenterology* 2004;126:A516.



20. Hamilton-Miller JMT. Probiotics in the management of irritable bowel syndrome: A review of clinical trials. *Microb Ecol Health Dis* 2001;13:212–6.
21. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: Symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541–51.
22. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999;45:1143–7.
23. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
24. Heaton KW, Radvan J, Cripps H, et al. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: A prospective study. *Gut* 1992;33:818–24.
25. Drossman DA, Patrick DL, Whitehead WE, et al. Further validation of the IBS-QOL: A disease-specific quality-of-life questionnaire. *Am J Gastroenterol* 2000;95:999–1007.
26. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression index. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361–70.
27. Drossman DA, Morris CB, Hu Y, et al. A prospective assessment of bowel habit in irritable bowel syndrome in women: Defining an alternator. *Gastroenterology* 2005;128:580–9.
28. Corazzari E, Bytzer P, Delvaux M, et al. Consensus report: Clinical trial guidelines for pharmacological treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:569–80.
29. Quigley EMM. From comic relief to real understanding; how intestinal gas causes symptoms. *Gut* 2003;52:1659–61.
30. Whorwell PJ, McCallum M, Creed FH, et al. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut* 1986;27:37–40.
31. Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Fett SL, et al. Overlap of gastrointestinal symptom complexes in a US community. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:29–34.
32. Azpiroz F, Dapoigny M, Pace F, et al. Nongastrointestinal disorders in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 2000;62:66–72.
33. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: What are the causes and implications? *Gastroenterology* 2002;122:1140–56.
34. Hungin APS, Whorwell PJ, Tack J, et al. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: An international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:643–50.
35. Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, et al. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:895–904.
36. Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M, et al. A randomised controlled trial of probiotic combination VSL#3 and placebo in IBS with bloating. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:687–96.
37. Kajander K, Hatakka K, Poussa T, et al. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome: A controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:387–94.
38. Niv E, Naftali T, Hallak R, et al. The efficacy of *Lactobacillus reuterii* ATCC 55740 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome—a double blind, placebo-controlled, randomized study. *Clin Nutr* 2005;24:925–31.
39. Bausserman M, Michail S. The use of *Lactobacillus* GG in irritable bowel syndrome in children: Results of a double-blind randomized control trial. *J Pediatr* 2005;147:197–201.

---

#### CONFLICT OF INTEREST

**Guarantor:** Eamonn M.M. Quigley

**Specific author contributions:** Peter J. Whorwell was the principal investigator. All other authors participated in the design and analysis of the study and in writing the manuscript.

**Financial support:** The authors are supported, in part, by grants from the Higher Education Authority, Science Foundation Ireland, the Health Research Board, the European Union and Procter and Gamble.

**Potential conflicts:** Peter J. Whorwell

Linda Altringer, Jorge Morel, Yvonne Bond, and Duane Charbonneau are employees of Procter and Gamble.

Liam O'Mahony is an employee of Alimentary Health and the Alimentary Pharmabiotic Centre.

Barry Kiely is an employee of Alimentary Health.

Fergus Shanahan and Eamonn M.M. Quigley are affiliated with a multidisciplinary university campus company (Alimentary Health), which investigates host-flora interactions and the therapeutic manipulation of these interactions in various human and animal disorders. The content of this article was neither influenced nor constrained by this fact.

---



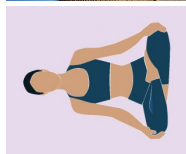
**VIVRE AVEC LE SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE**



**Le Syndrome de l'Intestin Irritable** est une maladie CHRONIQUE alternant des périodes de crise et d'accalmie. Les causes sont multiples mais aucune anomalie physiologique et biologique n'existe. Vous souffrez de MAUX DE VENTRE, BALLONNEMENTS, DIARRHÉES et/ou CONSTIPATION. Le traitement est essentiellement symptomatique mais protéger votre MICROBIOTE INTESTINAL est essentiel. Parlez-en à votre pharmacien, et évitez l'automédication.

**L'alimentation et le stress influent beaucoup sur vos symptômes, donc :**

- Mangez à heure fixe, calmement, et sans écran.
- Ne sautez pas de repas.
- Pensez à bien mastiquer pour améliorer la digestion et à vous hydrater suffisamment.
- Évitez de manger trop copieux, trop gras, trop épicé.
- Diminuez votre stress :
  - o Pour cela, pratiquez une activité physique DOUCE (par exemple, la marche qui favorise la digestion ou le yoga qui détend les intestins, tout en relaxant).
  - o L'hypnose peut aussi être efficace pour gérer son stress en cas de colon irritable.



**Quelques conseils alimentaires...**

| Aliments à éviter   | Aliments à privilégier  |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lait de vache, crème fraîche, yaourt, glace</li> <li>• Artichaut, asperge, chou, pois, haricot blanc, champignon, ail, oignon, légumineuses</li> <li>• Pomme, poire, pêche, nectarine, mangue, cerise, prune, pastèque, fruits secs</li> <li>• Produits à base de blé/seigle/orge (pains, biscuits)</li> <li>• Miel, sirop de maïs, confiseries sans sucres (chewing-gum sans sucres)</li> <li>• Soda (sans sucres), café</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lait sans lactose, lait d'amande, fromages à pâte dure, camembert, brie</li> <li>• Aubergine, haricot vert, poivron, carotte, concombre, courgette, pomme de terre, laitue, tomate</li> <li>• Kiwi vert, mandarine, orange, ananas, fraise, raisin</li> <li>• Quinoa, riz, maïs, pain d'épeautre, avoine</li> <li>• Chocolat noir, sirop d'érable, sucre de table</li> <li>• Viandes et volailles, œufs, fruits de mer naturels</li> </ul> |

## BIBLIOGRAPHIE

1. À la découverte du système digestif | PiLeJe [Internet]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/decouverte-systeme-digestif>
2. Microbiote intestinal | Biocodex Microbiote Institut [Internet]. | Biocodex Microbiote Institut. Disponible sur: /intestinal
3. L'intestin, notre second cerveau avec 200 millions de neurones ? [Internet]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/intestin-second-cerveau>
4. Syndrome de l'intestin irritable | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/syndrome-de-lintestin-irritable>
5. Constipation chronique | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/constipation-chronique>
6. Diarrhée chronique | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/diarrhee-chronique>
7. Coffin B. What is the impact of Irritable Bowel Syndrome on patients' quality of life? Hépatogastro Oncol Dig. 1 déc 2013;20(4):11-5.
8. fiche\_syndrome\_de\_lintestin\_irritable\_digestsience.pdf [Internet]. Disponible sur: [http://www.digetscience.com/images/fiche\\_syndrome\\_de\\_lintestin\\_irritable\\_digetscience.pdf](http://www.digetscience.com/images/fiche_syndrome_de_lintestin_irritable_digetscience.pdf)
9. Prévalence de l'intestin irritable - Dr. Schär [Internet]. Disponible sur: <https://www.drschaer.com/fr/institute/a/prevalence-intestin-irritable>
10. Reconnaître le syndrome de l'intestin irritable [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/syndrome-intestin-irritable/reconnaitre-syndrome-intestin-irritable>
11. Syndrome de l'intestin irritable | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/syndrome-de-lintestin-irritable>
12. abrege-hge-cd\_2015\_chap20\_item281\_ue8\_sans\_illustrations.pdf [Internet]. Disponible sur: [https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/Abrege-HGE/abrege-hge-cd\\_2015\\_chap20\\_item281\\_ue8\\_sans\\_illustrations.pdf](https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/Abrege-HGE/abrege-hge-cd_2015_chap20_item281_ue8_sans_illustrations.pdf)
13. Enders G. Le charme discret de l'intestin. Actes Sud. 2015.

14. Médecine T. Chapitre 12 : Motricité de l'intestin grêle. :9.
15. Syndrome de l'intestin irritable : de la physiopathologie au traitement [Internet]. FMC-HGE. 2013. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/syndrome-de-lintestin-irritable-de-la-physiopathologie-au-traitement/>
16. L'intestin : Quel est son rôle sur la bonne humeur ? [Internet]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/liens-humeur-intestin>
17. Vers un soulagement pour le syndrome de l'intestin irritable [Internet]. Inserm - La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/vers-soulagement-pour-syndrome-intestin-irritable>
18. Spiller R, Garsed K. Postinfectious Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 1 mai 2009;136(6):1979-88.
19. Microbiote intestinal et syndrome de l'intestin irritable : une nouvelle piste ? [Internet]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/gastroscoop/microbiote-intestinal-et-syndrome-de-lintestin-irritable-une-nouvelle-piste>
20. Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(6):592-600.
21. Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. *N Engl J Med*. 25 oct 2012;367(17):1626-35.
22. Coffin B. Syndrome de l'intestin irritable : prise en charge, y-a-t-il du neuf ? :4.
23. Suau A, Bonnet R, Sutren M, Godon J-J, Gibson GR, Collins MD, et al. Direct Analysis of Genes Encoding 16S rRNA from Complex Communities Reveals Many Novel Molecular Species within the Human Gut. *Appl Environ Microbiol*. nov 1999;65(11):4799-807.
24. Marteau P, Doré J. Le microbiote intestinal Un organe à part entière. John Libbey Eurotext.
25. Vol33-4-Cherbuy.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www6.inrae.fr/ciag/content/download/5203/40683/file/Vol33-4-Cherbuy.pdf>
26. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut*. avr 2014;63(4):559-66.

27. Effect of Breast and Formula Feeding on Gut Microbiota Shaping in Newborns [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3472256/>
28. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 19 mars 2013;185(5):385-94.
29. Arboleya S, Solís G, Fernández N, de los Reyes-Gavilán CG, Gueimonde M. Facultative to strict anaerobes ratio in the preterm infant microbiota: a target for intervention? *Gut Microbes.* déc 2012;3(6):583-8.
30. Moles L, Gómez M, Heilig H, Bustos G, Fuentes S, de Vos W, et al. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PloS One.* 2013;8(6):e66986.
31. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, Tateyama A, Tsubouchi M, Kiyohara C, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol.* juin 2009;56(1):80-7.
32. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, Wall R, Ryan CA, Dempsey EM, et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2012;56(11):5811-20.
33. Yurkovetskiy L, Burrows M, Khan AA, Graham L, Volchkov P, Becker L, et al. Gender bias in autoimmunity is influenced by microbiota. *Immunity* [Internet]. 22 août 2013;39(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3822899/>
34. R F, J S, B F, X X, Td V, Mh G, et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study. *J Transl Med* [Internet]. 21 déc 2012;10. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23259758/>
35. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, Weerd H de, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci.* 15 mars 2011;108(Supplement 1):4586-91.
36. Gordon HA, Bruckner-Kardoss E, Staley TE, Wagner M, Wostmann BS. CHARACTERISTICS OF THE GERMFREE RAT. *Cells Tissues Organs.* 1966;64(1-3):367-89.
37. Bernalier-Donadille A. Fermentative metabolism by the human gut microbiota. *Gastroentérologie Clin Biol.* 1 sept 2010;34:S16-22.

38. Immunité : le rôle du microbiote intestinal [Internet]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/immunite-role-microbiote-intestinal>
39. Crouzet L, Gaultier E, Del'Homme C, Cartier C, Delmas E, Dapoigny M, et al. The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* avr 2013;25(4):e272-282.
40. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 juill 2010;(7):CD007570.
41. Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, Fried M, Beglinger C, Blum AL. Meta-analysis: The treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* déc 2004;20(11-12):1253-69.
42. Syndrome de l'intestin irritable : traitements conventionnels et alternatifs [Internet]. FMC-HGE. 2011. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/syndrome-de-lintestin-irritable-traitements-conventionnels-et-alternatifs/>
43. Corinaldesi R, Stanghellini V, Cremon C, Gargano L, Cogliandro RF, De Giorgio R, et al. Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controlled proof-of-concept study. *Aliment Pharmacol Ther.* août 2009;30(3):245-52.
44. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med.* 6 janv 2011;364(1):22-32.
45. Probiotiques : comment bien les choisir ? | PiLeJe [Internet]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/probiotiques-comment-bien-les-choisir>
46. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EMM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut.* mars 2009;58(3):367-78.
47. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11059442/>
48. APMnews - Syndrome de l'intestin irritable: la mélatonine soulage les douleurs abdominales chez les patients ayant des troubles du sommeil [Internet]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/freestory/10/148937/syndrome-de-l-intestin-irritable-la-melatonine-soulage-les-douleurs-abdominales-chez-les-patients-ayant-des-troubles-du-sommeil>

49. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, Schey R, Dove LS, Andrae DA, et al. Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *N Engl J Med*. 21 janv 2016;374(3):242-53.
50. Régimes et syndrome de l'intestin irritable [Internet]. FMC-HGE. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2015/regimes-et-syndrome-de-lintestin-irritable/>
51. Simrén M, Månsson A, Langkilde AM, Svedlund J, Abrahamsson H, Bengtsson U, et al. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion*. 2001;63(2):108-15.
52. PiLeJe | Les bénéfiques des prébiotiques sur la santé [Internet]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/benefices-prebiotiques-sante>
53. Association des Patients Souffrant du Syndrome de l'Intestin Irritable [Internet]. APSSII. Disponible sur: <http://www.apssii.org/>
54. Staudacher HM, Irving PM, Lomer MCE, Whelan K. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. avr 2014;11(4):256-66.
55. Soulager votre côlon irritable avec le régime pauvre en FODMAP [Internet]. Guty. 2019. Disponible sur: <https://www.guty.me/intestin-irritable-le-regime-fodmap/>
56. À propos des FODMAP et IBS | Monash FODMAP - Monash Fodmap [Internet]. Disponible sur: <https://www.monashfodmap.com/about-fodmap-and-ibs/>
57. Liste des aliments FODMAP | Monash FODMAP - Monash Fodmap [Internet].. Disponible sur: <https://www.monashfodmap.com/about-fodmap-and-ibs/high-and-low-fodmap-foods/>
58. Soulager son intestin irritable & sa perméabilité avec la Glutamine [Internet]. Disponible sur: <https://www.guty.me/soulager-intestin-irritable-avec-la-glutamine/>
59. L'activité physique, un antidépresseur naturel | UQAM [Internet]. Actualités UQAM. Disponible sur: <http://actualites.uqam.ca/2018/activite-physique-antidepresseur-naturel>
60. Sadeghian M, Sadeghi O, Hassanzadeh Keshteli A, Daghighzadeh H, Esmailzadeh A, Adibi P. Physical activity in relation to irritable bowel syndrome among Iranian adults. *PLoS ONE* [Internet]. 18 oct 2018;13(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6193664/>
61. 2015 - La transplantation de microbiote fécal et son enca.pdf [Internet]. Disponible sur: <http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2015/07/Microbiote-fecal-juillet-20151.pdf>

62. Modalités pratiques pour la réalisation d'une transplantation de microbiote fécal (TMF). [Internet]. Disponible sur: <https://www.gftf.fr/45+modalites-pratiques-pour-la-realisation-d-une-transplantation-de-microbiote-fecal-tmf.html>
63. Transplantation fécale dans le syndrome de l'intestin irritable : ça marche ! [Internet]. Disponible sur: [https://www.edimark.fr/uegw/2019/ej/transplantation-fecale-syndrome-intestin-irritable-ca-marche?signup\\_express=1](https://www.edimark.fr/uegw/2019/ej/transplantation-fecale-syndrome-intestin-irritable-ca-marche?signup_express=1)
64. Kurokawa S, Kishimoto T, Mizuno S, Masaoka T, Naganuma M, Liang K-C, et al. The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with irritable bowel syndrome, functional diarrhea and functional constipation: An open-label observational study. *J Affect Disord.* 1 août 2018;235:506-12.
65. Anticancéreux oraux : les officines initient de nouveaux accompagnements pharmaceutiques - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Anticancereux-oraux-les-officines-initient-de-nouveaux-accompagnements-pharmaceutiques>
66. L'éducation thérapeutique - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/L-education-therapeutique>
67. Diarrhée ? Constipation ? La menthe poivrée pour apaiser le côlon irritable [Internet]. Disponible sur: <https://www.pranarom.fr/fr/blog/post/diarrhee-constipation-la-menthe-poivree-pour-apaier-le-colon-irritable.html>



---

**RÉSUMÉ :**

Le Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) est une pathologie digestive chronique alternant des périodes de crises douloureuses et des périodes d'accalmie. Elle représente près de la moitié des consultations en gastroentérologie et se caractérise par des douleurs abdominales et des troubles du transit (diarrhées, constipation ou alternance des deux). Le diagnostic se fait souvent par exclusion entraînant un coût non négligeable. Bien qu'elle soit d'origines diverses (troubles moteurs, hypersensibilité viscérale, excès d'acides biliaires, etc) l'implication d'un désordre microbiologique est indéniable. Le microbiote intestinal des personnes atteintes de SII est déséquilibré et l'usage de probiotiques semblerait intéressant. Actuellement aucun traitement ne permet de guérir de cette pathologie. Certains médicaments contribuent à diminuer l'intensité des symptômes et ainsi d'améliorer la qualité de vie des patients. Des alternatives thérapeutiques non médicamenteuses (relaxation, activité physique, hypnose, etc) sont en discussion, en particulier chez les patients pour qui le stress aggrave les symptômes.

---

**TITRE :** Le syndrome de l'intestin irritable.

---

**MOTS CLÉS :**

Syndrome de l'intestin irritable ; Microbiote intestinal ; Probiotiques, Pharmacien

---

**ADRESSE DE LA FACULTÉ :**

U.F.R. de PHARMACIE  
Université de Picardie Jules Verne  
1 Rue des Louvels  
80000 AMIENS