



HAL
open science

Les aliments fermentés et le syndrome de l'intestin irritable

Lou Le Rouzic

► **To cite this version:**

Lou Le Rouzic. Les aliments fermentés et le syndrome de l'intestin irritable. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03629321

HAL Id: dumas-03629321

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03629321>

Submitted on 4 Apr 2022

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

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

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE
FACULTE DE PHARMACIE



ANNÉE 2021

THÈSE
Pour le Diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement
le 24 Septembre 2021
Par **Lou Le Rouzic**

**Les aliments fermentés et le
syndrome de l'intestin irritable**

Directeur de thèse
Mme Valérie LIVRELLI

Jury

Me Valérie Livrelli, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, UCA
Me Valérie Livrelli Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, UCA
Mr Éric Beyssac, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, UCA
Me Céline Nourrisson, Maître de Conférences – Praticien Hospitalier, Faculté de Médecine, UCA

Présidente
Directrice
Juge
Juge

Remerciements

La réalisation de cette thèse a été possible grâce à de nombreuses personnes, qui ont une place si importante dans mon cœur.

Mes parents, qui m'ont soutenu et encouragé durant ces longues années d'études, qui m'ont appris que la persévérance paye. Merci de votre affection et soutien inconditionnel. Merci de n'avoir jamais douté.

Mon frère et ma sœur, qui me feront toujours sourire.

Ma mamie d'amour, pour sa tendresse débordante.

Mes amies de toujours et pour toujours, Carolina, Léa, Matisse, Mélanie, CaLMe 4 ever.
Mes copines de bancs, devenues mes copines de soirée et devenues mes amies avec un grand A. Anne, Astrid, Gabrielle, Julie, Laura. A jamais, le gang des sirènes.

Mes complices et bien plus, Anouk, Jérôme, Julien, Juliette Douris, Juliette Cessart, Fanny, Louise Favier, Louise Martin.

Mes rencontres durant mes stages à l'étranger qui ont fait de mes années d'étude cet exotisme, Anita, Angel, Axel, Camilla, Geronimo, Hugo, José, Majd, Virginia. Os quiero

Merci à tous, les plus proches comme les moins.

Je vous aime, fort.

Mes vifs remerciements sont adressés à ma directrice de thèse, Valérie Livrelli, pour avoir accepté de me superviser dans ce long processus. Ses relectures méticuleuses de chacun des chapitres m'a sans aucun doute permis de préciser mon propos et d'arriver à ce produit final. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.

Je tiens également à exprimer une reconnaissance aux membres du jury : Mr Eric Beyssac et Mme Céline Nourrisson d'avoir accepté d'examiner le contenu du présent travail.

Merci à la faculté de Pharmacie de Clermont Ferrand de m'avoir accueillie durant ces nombreuses années.

Liste des abréviations

ACh : Acétylcholine
Ag : Antigène
AGCC : Acides Gras à Chaîne Courte
ARNr : ARN ribosomiaux
ATCC : American Type Culture Collection
BPF : Bonne Pratique de Fabrication
CD14 : Cluster of Differentiation 14
CFU : Colony-forming Unit
CGRP : Calcitonin gene related peptide
CI : Cystite Interstitielle
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
CMM : Complexe Moteur Migrant
EFSA : European Food Safety Authority
EMP : Embden-Meyerhof-Parnas
EPS : Exo-polysaccharides
FAO : Food and Agriculture Organization of the United Nations
FM : Fibromyalgie
FODMAPs : Fermentable Oligo Di Monosaccharides and Polyols
FOS : Fructo-oligosaccharides
GALT : Tissus Lymphoïdes Associés à l'intestin
GC : Glucosides Cyanogéniques
GRAS : Generally Recognized as Safe
GSL : Glucosinolates
HACCP : Hazard Analysis Critical Control Point
HePS : Hétéro-polysaccharides
HoPS : Homo-polysaccharides
IBS : Irritable Bowel Syndrome
IBS-SSS : Irritable Bowel Syndrome-Severity Scoring System
IgA : Immunoglobulines A
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
LBP : Lipopolysaccharide Binding Protein
LT : Lymphocyte T
LTh17 : Lymphocyte T helper 17
LTreg : Lymphocyte T regulator
MD2 : Myeloid Differentiation Protein-2
MLCK : Myosin Light Chain Kinase
NCIMB : National Collection of Industrial and Marine Bacteria
NCMC : National Collection of Microorganisms Cultures
NF-κB : Nuclear Factor-κB
NGF : Nerve Growth Factor
NK : Natural killer
NOS : Oligosaccharides Non Digestibles
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAD : Phenolic Acid Decarboxylase
PAMPS : Pathogen Associated Molecular Pattern
PNN : Polynucléaires Neutrophiles
PRR : Pattern Recognition Receptor
PSC : Polysaccharides capsulaires

QPS : Qualified Presumption of Safety
ROS : Espèces réactives de l'oxygène
SFC : Syndrome de Fatigue Chronique
SI : Système immunitaire
SII : Syndrome de l'Intestin Irritable
SII-PI : SII post-infectieux
SNA : Système Nerveux Autonome
TD : Tube Digestif
TLR4 : Toll Like Receptor 4
VIP : Vasoactive Intestinal Peptide

Table des matières

Chapitre 1 : Le microbiote intestinal.....	1
I. Introduction	1
II. Composition du microbiote intestinal.....	1
III. Développement du microbiote intestinal.....	3
1. Rôle du génotype de l'hôte	3
2. Rôle de l'environnement (accouchement / allaitement/ diversification alimentaire)	4
3. Microbiote et épigénétique	7
IV. Bénéfices du microbiote intestinal	9
1. Rôle de barrière.....	9
2. Rôle dans la digestion	9
3. Synthèse de facteurs vitaminiques	14
4. Développement du système immunitaire intestinal	14
Chapitre 2 : Le syndrome de l'intestin irritable.....	16
I. Définition	16
II. Épidémiologie et aspects évolutifs de la maladie	21
III. Physiopathologie, étiologies	22
1. Troubles de la sensibilité et anomalies du « brain-gut axis »	24
2. Troubles de la motricité	27
3. Micro-inflammation de la muqueuse intestinales	30
4. Rôle du microbiote intestinal (dysbiose microbienne)	31
5. Étiologies particulières.....	33
IV. Prise en charge du patient	33
1. Prise en charge médicamenteuse	33
2. Prise en charge non médicamenteuse : modification du régime alimentaire, thérapies alternatives, probiotiques	37
V. Implication du microbiote dans le SII	41
Chapitre 3 : Les probiotiques.....	44
I. Généralités sur les probiotiques	44
1. Historique et définition	44
2. Distinction entre prébiotiques et probiotiques	46
II. Nomenclature/ classification.....	47
III. Processus de production	47
IV. Résistance des probiotiques.....	49
V. Intérêt des probiotiques et prébiotiques.....	49
1. Amélioration de la digestibilité des protéines, du lactose et des nutriments	51
2. Synthèse de vitamines.....	52
3. Inhibition de micro-organismes pathogènes	53
4. Régulation du transit intestinal	53
5. Effets immunologiques	54
6. Modulation du microbiote intestinal.....	56
7. Autres propriétés	56
8. Accompagnement d'un traitement antibiotique.....	56
VI. Risques des probiotiques	57
1. Infections.....	57
2. Effet métabolique indésirable	58
3. Transfert de gènes	58

Chapitre 4 : Les aliments fermentés.....	60
I. Les végétaux, sources de nutriments.....	60
1. L'eau	60
2. Glucides, lipides, protéines	60
3. Minéraux	61
4. Fibres alimentaires	61
5. Vitamines	61
6. Caroténoïdes	63
7. Composés phénoliques.....	63
II. La fermentation lactique des végétaux	64
1. Historique de la fermentation.....	64
2. Différents types de fermentations	66
3. Pilotage de la fermentation	68
4. Bienfaits de la fermentation	69
Chapitre 5 : Bactéries lactiques et produits fermentés	73
I. Généralités.....	73
1. Taxonomie	73
2. Molécules produites	74
II. Exemples de produits fermentés à travers le monde.....	76
Chapitre 6 : Partie expérimentale	79
I. Introduction	79
II. Sauerkraut.....	79
III. Chou blanc	80
IV. Expérimentations	82
1. Échantillons de choucroute	82
2. Souches utilisées pour la production de « choucroute maison »	83
3. Production de la « choucroute maison »	83
4. Mesures physicochimiques	83
5. Détermination des CFU (Colony-forming Unit) de bactéries lactiques	84
6. Détermination du substrat et des métabolites de la choucroute	86
<i>Instrumentation</i>	86
V. Discussion	91
Conclusion.....	92
Courtes définitions	93
Bibliographie	94
Serment de Galien.....	109

Liste des figures

Figure 1 Concentration de micro-organismes du microbiote intestinal.....	2
Figure 2 Composition et densité du microbiote intestinal	3
Figure 3 Phyla bactériens colonisant le microbiote des nouveau-nés nés à terme	4
Figure 4 Comparaison du microbiote intestinal chez des nourrissons entre 3 et 6 mois en fonction du mode d'accouchement. A : voie basse ; B : césarienne	5
Figure 5 Facteurs influençant le développement du microbiote intestinal de l'enfant, de l'adulte et de la personne âgée. Les trois premières années de la vie représentent la période la plus critique pour les interventions alimentaires visant à améliorer la croissance et le développement de l'enfant grâce à la formation de son microbiote [8]	6
Figure 6 Communautés microbiennes présentes dans le lait maternel, sur la zone aréolaire et dans les fèces du nourrisson.....	7
Figure 7 Lien entre la nutrition, le microbiome et l'épigénome durant les premiers 1 000 jours de vie (DOHaD).....	8
Figure 8 Principales fonctions du microbiote intestinal chez son hôte.....	9
Figure 9 Schéma global de la chaîne trophique de dégradation et de fermentation des glucides par la microflore colique	11
Figure 10 Principales voies métaboliques de fermentation des glucides par la microflore colique.....	11
Figure 11 Principales voies du métabolisme des protéines dans le côlon	12
Figure 12 Devenir de l'hydrogène dans le côlon.....	13
Figure 13 Microbiote intestinal et pathologies	15
Figure 14 Échelle de Bristol	18
Figure 15 Comorbidités extra intestinales du SII	19
Figure 16 Algorithme de diagnostic pour les patients suspectés de SII [37].....	20
Figure 17 Prévalence globale du SII par pays [37].....	21
Figure 18 Physiopathologie impliquée dans le SII [37].....	23
Figure 19 Modèle biopsychosocial des troubles gastro-intestinaux fonctionnels [45].....	24
Figure 20 Représentation schématique des afférences viscérales digestives [46].....	25
Figure 21 Perception de la douleur viscérale mesurée par la méthode du barostat. Le seuil de perception douloureuse démarre à des pressions plus basses chez les patients atteints de SII [36].....	26
Figure 22 Schéma histologique du tube digestif.....	27
Figure 23 Régulation du péristaltisme par les influx neuronaux	28
Figure 24 Exemple d'une phase III jéjunale typique du CMM interdigestif.....	29
Figure 25 Enregistrement moteur dans l'iléon terminal (I2-I4) montrant des contractions iléales de grande amplitude associées à la survenue de crampes abdominales. Les contractions sont secondairement propagées dans le cæcum	29
Figure 26 Schéma vue en coupe et perspective d'une jonction serrée	31
Figure 27 Douleur abdominale et/ou amélioration de l'inconfort dans l'échantillon testé.....	36
Figure 28 <i>Lactobacillus plantarum</i>	45
Figure 29 <i>Bifidobacterium breve</i>	45
Figure 30 <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	46
Figure 31 Mécanismes des interactions entre le microbiote et les probiotiques chez l'hôte. Le microbiote normal et les probiotiques interagissent avec les activités métaboliques et la fonction immune de l'hôte et préviennent la colonisation par des micro-organismes pathogènes.....	50
Figure 34 Les apports alimentaires journaliers recommandés par la pyramide alimentaire....	60

Figure 35 Structure de la vitamine A	61
Figure 36 Structure de la vitamine C	62
Figure 37 La photolyse du 7-déhydrocholestérol pour produire la prévitamine D3, son équilibre en vitamine D3 et son transport ultérieur vers le foie lié à la protéine de liaison à la vitamine D dans le sang	62
Figure 38 Structure de la vitamine E	62
Figure 39 Structure de la vitamine K.....	62
Figure 40 Les grandes familles de composés phénoliques	63
Figure 41 Évènements majeurs de la fermentation et de la conservation des aliments au fil des ans	65
Figure 42 Voie homo-fermentaire	67
Figure 43 Voie hétéro-fermentaire.....	68
Figure 44 : Molécule d'acide phytique (A) et complexe formé de l'acide phytique et les ions métaux (B)	70
Figure 45 Profil sensoriel comparatif de smoothies fermentés et non fermentés	71
Figure 48 Représentation des possibles effets bénéfiques des EPS au niveau de l'organisme humain.....	75

Liste des tableaux

Tableau I Exemples d'aliments flatogéniques ayant tendance à augmenter les flatulences	14
Tableau II Comparaison des critères diagnostiques de Manning et Rome utilisés pour des études épidémiologiques [91]	17
Tableau III Les 4 sous-groupes définissant le SII [136]	18
Tableau IV Signes d'alarme associés à une pathologie organique et signes associés au diagnostic de SII d'après Hammer et al.	22
Tableau V Exemples de sources alimentaires riches en FODMAPs	38
Tableau VI Sources d'aliments contenant des FODMAPs et les alternatives.....	40
Tableau VII Exemple de nomenclature pour les microorganismes probiotiques	47
Tableau VIII Exemple de produits fermentés	66

Chapitre 1 : Le microbiote intestinal

I. Introduction

La composition et la diversité du microbiote intestinal, son rôle sur la santé humaine sont des thèmes qui sont actuellement au centre de l'attention de la communauté scientifique. En effet, la flore microbienne présente au niveau de l'intestin se développe dès la naissance et joue un rôle essentiel dans le développement de son hôte : plus de cent milliards de microorganismes (principalement des bactéries) peuplent notre système digestif, et participent à la digestion des aliments que nous ingérons. De nouvelles fonctions sont attribuées au microbiote intestinal, notamment la stimulation du système immunitaire et la communication avec le système nerveux central [1].

Le microbiote intestinal est constitué de l'ensemble des micro-organismes, c'est-à-dire bactéries, virus, archées, protozoaires et champignons vivant dans notre système digestif. Il est composé d'environ 10^{14} micro-organismes soit une à dix fois plus que de cellules dans l'organisme. Ils n'entraînent pas de désordre, on parle d'association mutualiste. Ces micro-organismes sont essentiellement situés au niveau colique et vivent donc en anaérobiose. Grâce au développement des méthodes d'analyses moléculaires, la composition et la fonction des microorganismes de notre intestin sont mieux connues. L'analyse bactériologique montre plus de 99% de bactéries anaérobies strictes et des espèces variées. Cependant, plus de 50% des espèces observables ne sont pas cultivables à ce jour. Cette flore intestinale est propre à chaque individu et fluctue aux différents stades de la vie. Elle possède de nombreux et différents rôles au sein de notre organisme dont certains ne sont pas encore complètement élucidés.

II. Composition du microbiote intestinal

La flore microbienne digestive est diverse et complexe et varie dans le temps ; la flore d'un nouveau-né aura une composition différente de celle d'un nourrisson et de celle d'un adulte. Cependant, la flore intestinale reste relativement stable chez un même individu, mais peut être influencée par des facteurs environnementaux (alimentation et traitements antibiotiques) [2].

La flore digestive colique est composée de la flore endogène résidente et de la flore de transit. La flore endogène est composée des micro-organismes présents de manière permanente. La flore de passage ou de transit, quant à elle est représentée par des micro-organismes présents de façon transitoire. Ils proviennent de l'alimentation ou de l'utilisation de probiotiques. Il est possible de retrouver les mêmes espèces de bactéries dans les deux types de flores, c'est le cas pour *Escherichia coli* ou certaines bifidobactéries. Une espèce bactérienne est capable de s'implanter et donc de coloniser le milieu colique grâce à des mécanismes finement régulés, des interactions complexes bactérie-hôte et bactérie-bactérie. Des caractéristiques propres aux espèces sont importantes : une bactérie capable d'adhérer au mucus intestinal et aux cellules entérocytaires, ou capable de dégrader certains substrats s'implantera plus facilement. D'autre part, il a été démontré que des bactéries sont capables de dialoguer avec l'hôte et d'adresser des signaux pour moduler l'expression des gènes de l'hôte pour qu'il puisse créer l'environnement nécessaire à l'implantation de ces bactéries [3].

Les bactéries composant le microbiote suivent un gradient oro-anal croissant, avec une richesse microbienne qui augmente de l'intestin grêle, où la motricité est importante, au côlon où la motricité est moindre.

Il est important de notifier deux caractéristiques physicochimiques dont les bactéries dépendent, le pH et l'oxygène. En effet au niveau de l'intestin grêle, le pH intraluminal oscille entre 7 et 8 et l'oxygène se raréfie. La flore augmente du duodénum (10^4 à 10^6 UFC/g de

contenu intestinal) jusqu'à l'iléon (10^5 à 10^7 UFC/g). Au niveau du duodénum, la flore de passage est composée d'espèces aérobie-anaérobies facultatives (*Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae*). La flore iléale elle se compose essentiellement de bactéries anaérobies strictes du genre *Bacteroides* et elle est associée à une flore anaérobie facultative. Quant au côlon, la concentration de bactéries est élevée allant de 10^9 à 10^{11} UFC/g de contenu, essentiellement anaérobie. On compte 400 à 500 espèces bactériennes différentes (Figure 1) [2].

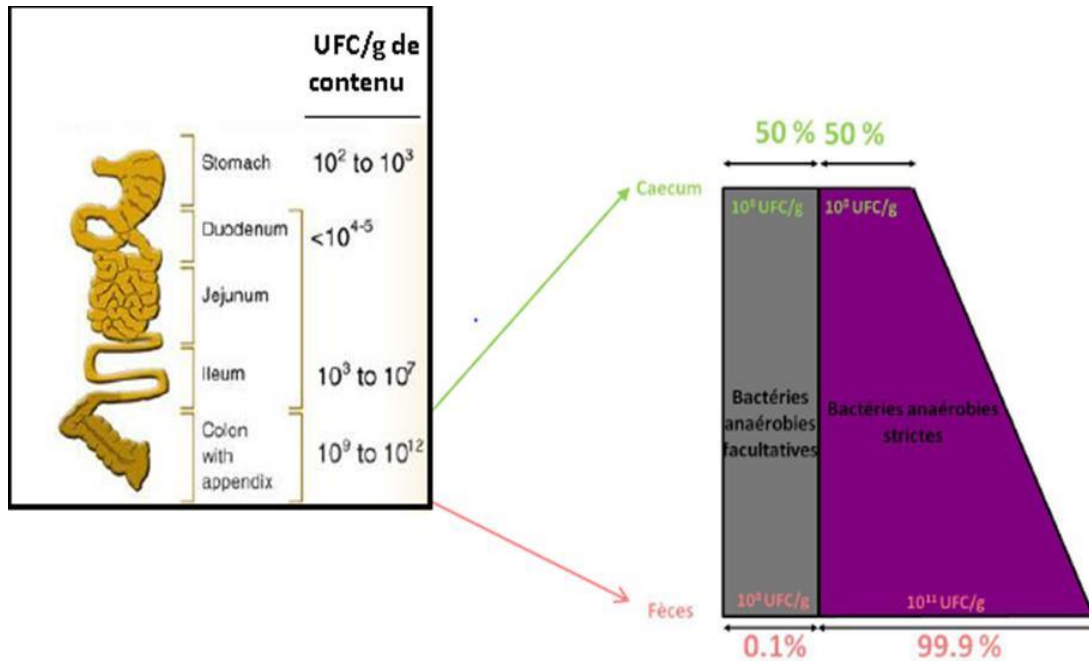


Figure 1 Concentration de micro-organismes du microbiote intestinal

La flore des fèces ou flore fécale est la plus simple à étudier et à mettre en culture. La flore dominante comporte des espèces présentes entre 10^9 et 10^{11} UFC/g de fèces. Cette flore est composée de bactéries anaérobies strictes dont des bacilles à Gram négatif (*Bacteroides*), des bacilles à Gram positif (*Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*), des cocci à Gram positif (*Peptostreptococcus*, *Ruminococcus*). Concernant la flore sous-dominante, elle a une concentration de 10^6 à 10^8 UFC/g, et comporte des bactéries aéro-anaérobies facultatives de la famille des *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*), des genres *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, etc. La flore en transit, retrouvée à des concentrations inférieures à 10^6 UFC/g, est polymorphe et ne s'implante pas sauf lors de pathologies. Elle est représentée par des entérobactéries (*Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* ou *Enterobacter*), par des *Pseudomonas*, des staphylocoques et des levures (*Candida*).

Les techniques de mise en culture anaérobie ont permis d'étudier la flore fécale, soit une partie du microbiote intestinal qui n'est donc pas représentative. D'autre part, l'exploration est réalisée sur les populations bactériennes de la lumière intestinale et non sur celles liées à la muqueuse. Pour explorer les populations de la muqueuse des biopsies peuvent être effectuées, suivies par des analyses moléculaires.

Les bactéries composant le microbiote appartiennent à six phyla principaux du domaine Bacteria : *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* et *Actinobacteria*. Trois grandes lignées phylogénétiques bactériennes rassemblent la majorité des bactéries fécales dominantes et sont retrouvées chez tous les individus :

- Phylum des *Firmicutes* (bactérie Gram positif) : il comprend le groupe *Eubacterium rectale* – *Clostridium coccoides* qui représente 14 à 31% des bactéries totales. Ce groupe est composé d'espèces appartenant aux genres *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Butyrovibrio*. Un autre groupe, *Clostridium leptum* représente 16 à 22% et comporte des espèces telles que *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus albus* et *Ruminococcus flavefaciens*.
- Le phylum des *Bacteroidetes* comporte les genres *Bacteroides*, *Prevotella* et *Porphyromonas*.
- Le phylum des *Actinobacteria* est composé des bifidobactéries (0,7 à 10%) ainsi que les bactéries du groupe *Collinsella* – *Atopobium* (0,3 à 3,7%).
- Les entérobactéries, les lactobacilles et streptocoques sont présents en moindre quantité (Figure 2) [4].

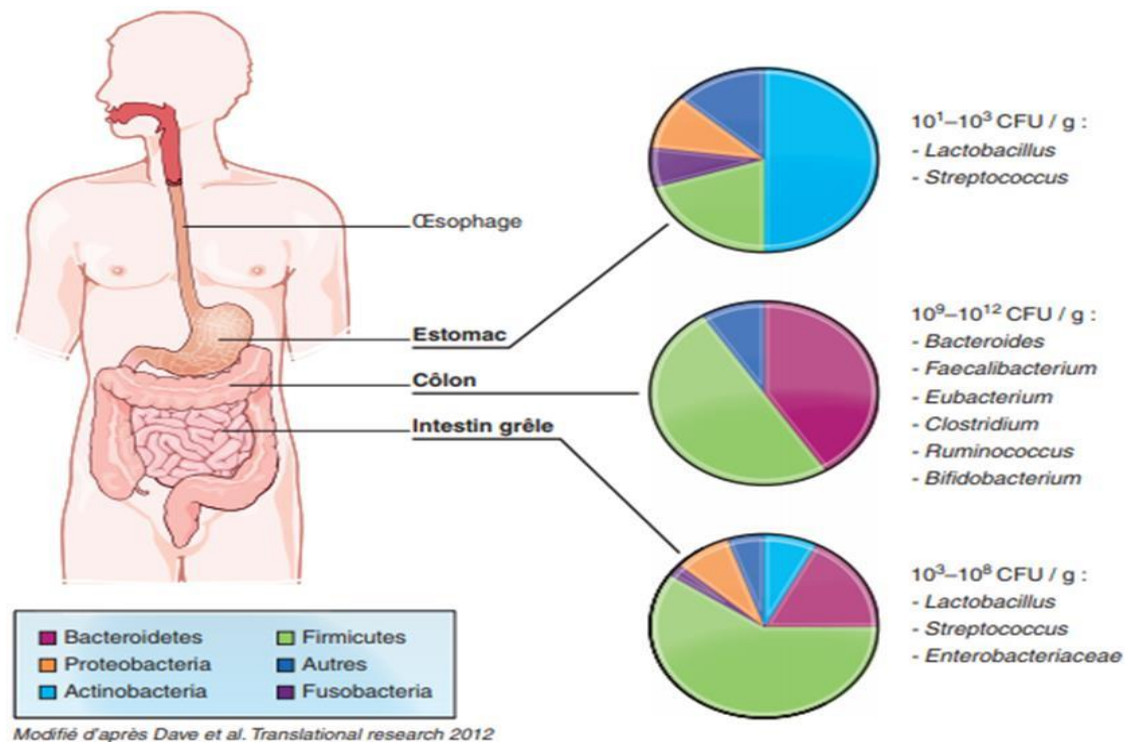


Figure 2 Composition et densité du microbiote intestinal

III. Développement du microbiote intestinal

Le développement du microbiote intestinal chez l'enfant est multifactoriel. Le mode de naissance, mais aussi la génétique, la glycosylation des mucines intestinales, la prise d'antibiotiques, l'hygiène, et le mode d'allaitement sont des facteurs importants.

1. Rôle du génotype de l'hôte

La génétique de l'hôte peut avoir un impact important sur la composition et la fonction du microbiote intestinal. Le patrimoine génétique, le régime alimentaire et d'autres facteurs environnementaux peuvent entraîner des changements dans le microbiote intestinal en ayant des impacts différents sur le métabolisme de l'hôte et créer des interactions entre le microbiome et l'hôte. Des modèles animaux appropriés ont aidé à comprendre la complexité des

interactions entre génétique de l'hôte et composition du microbiote intestinal [5]. Par exemple, une étude a montré que la composition du microbiote intestinal est contrôlée par les génomes des souris. La prochaine étape est d'identifier les gènes qui contrôlent la composition du microbiote et dictent ainsi le phénotype de l'hôte [6].

2. Rôle de l'environnement (accouchement / allaitement/ diversification alimentaire)

L'accouchement

La colonisation bactérienne du nouveau-né se fait lorsque l'enfant est mis en contact avec les bactéries de la mère mais aussi de l'environnement. Le nouveau-né se trouve brutalement plongé dans un univers bactérien riche et va se coloniser rapidement avec une flore simple, à partir des flores maternelles vaginales, intestinales et cutanées et des flores de l'environnement. Cette colonisation est mise en évidence par l'apparition de bactéries lors des analyses faites sur les fèces des enfants quelques heures après leur naissance. La colonisation initiale des enfants nés à terme et par voie basse se fait par des bactéries anaérobies facultatives comme les entérobactéries, les staphylocoques ou encore les streptocoques. Ces bactéries vont utiliser l'oxygène présent et créer un environnement anaérobie qui va permettre la prolifération de bactéries anaérobies strictes comme *Bifidobacterium*, *Bacteroides* ou *Clostridium* [7]. Cette succession d'activités microbiennes marque la mise en place du microbiote intestinal du nouveau-né (Figure 3).

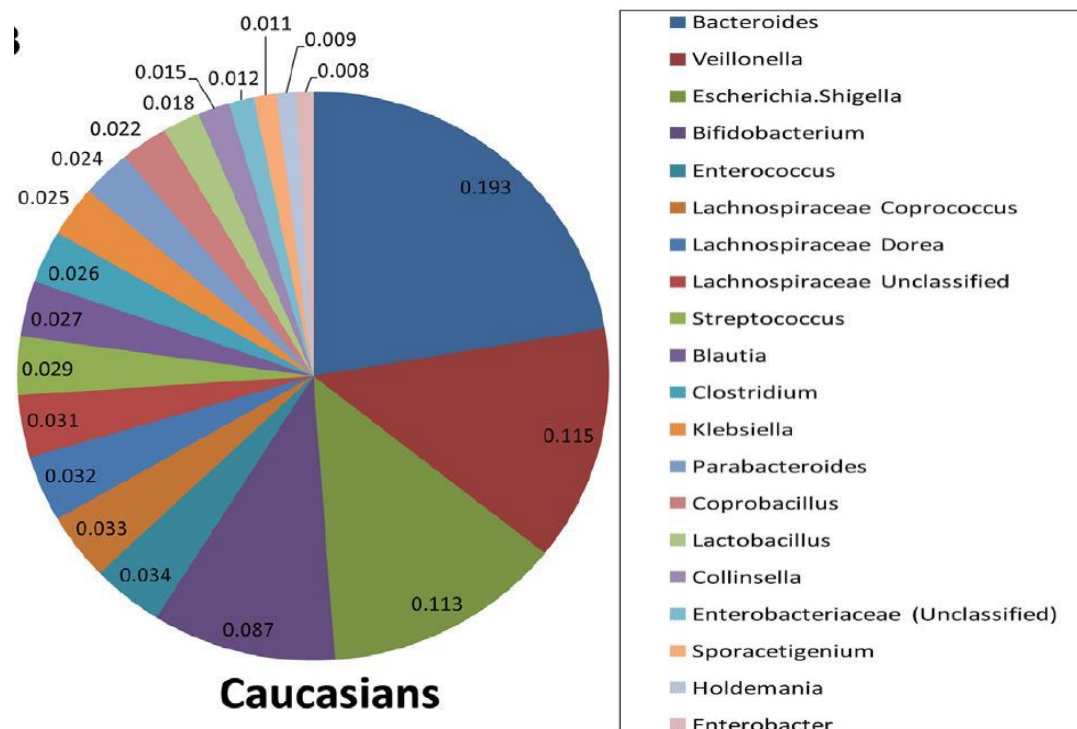


Figure 3 Phyla bactériens colonisant le microbiote des nouveau-nés nés à terme

Lors d'un accouchement par voie basse, le nouveau-né « stérile » entre en contact avec le microbiote vaginal mais le premier inoculum microbien vient essentiellement du tube digestif de la mère. Cette première colonisation par les bactéries présentes dans le tube digestif à la naissance permet de créer un microenvironnement favorable à la suite de la colonisation par les bactéries anaérobies strictes (*Bacteroides*, *Clostridium* et *Bifidobacterium* spp). Lors d'une

césarienne, le nouveau-né entre en contact avec les bactéries présentes dans l'air et celles sur la peau de la mère. Il est important de noter que les mères accouchant par césarienne reçoivent souvent une dose d'antibiotiques pour éviter les infections post-opératoires, le fœtus reçoit une certaine dose de ces antibiotiques entraînant une modification du microbiote liée à une perturbation de l'implantation de microbiote maternel.

Le microbiote intestinal est composé d'environ 160 espèces (échantillons de fèces) et joue un rôle majeur dans notre santé via des régulations immunologiques et métaboliques. Ce microbiote "nouveau" est peu diversifié avec une prédominance des phyla *Proteobacteria* et *Actinobacteria*, puis sa diversification est marquée par l'apparition et la domination des *Firmicutes* et *Bacteroides*. Vers l'âge de 3 à 5 ans, les enfants ont acquis leur microbiote "final" (même si des changements peuvent se produire tout au long de la vie), semblable à celui des adultes [8].

L'étude de l'ARNr 16S de 333 échantillons provenant de selles des enfants, dont un tiers est né par césarienne a permis de mettre en évidence quatre groupes prédominants : les *Firmicutes* (*Lachnospiraceae*, *Clostridiales*), les *Proteobacteria* (*Klebsiella*, *Enterobacter*), les *Bacteroidetes*, et les *Veillonella* (Figure 4) [9].

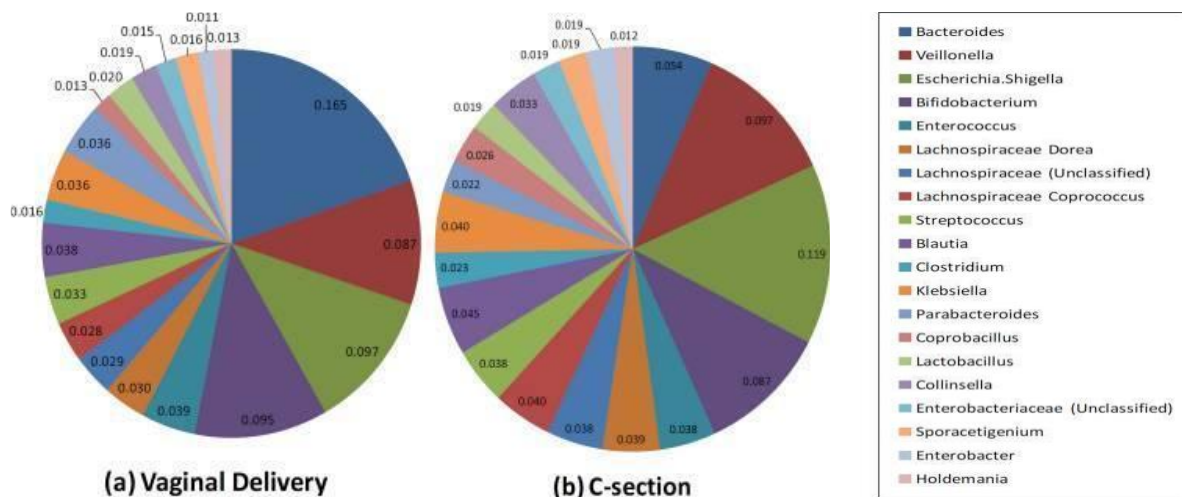


Figure 4 Comparaison du microbiote intestinal chez des nourrissons entre 3 et 6 mois en fonction du mode d'accouchement. A : voie basse ; B : césarienne

Des chercheurs britanniques ont récemment publié (septembre 2019) les résultats d'une vaste étude portant sur l'influence du mode de naissance et la composition du microbiote intestinal lors de la période néonatale jusqu'à la petite enfance (J4, J7, J21 et jusqu'à un an). Ils ont analysé 1 679 échantillons du microbiote intestinal chez 596 nouveau-nés nés à terme. Ils ont effectué une analyse métagénomique et ont reconstruit l'intégralité du génome. Les enfants nés par césarienne sont colonisés par des bactéries potentiellement pathogènes (*Enterococcus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*) présentes dans les hôpitaux, cette population bactérienne représenterait 30 % de leur microbiote total. Ainsi, ces enfants seraient plus susceptibles de développer des pathologies dans leur futur [10].

Pour conclure, le mode de naissance aurait un impact mais sur le court terme (< 3 ans) sur le développement du microbiote intestinal chez l'enfant (Figure 5) [11].

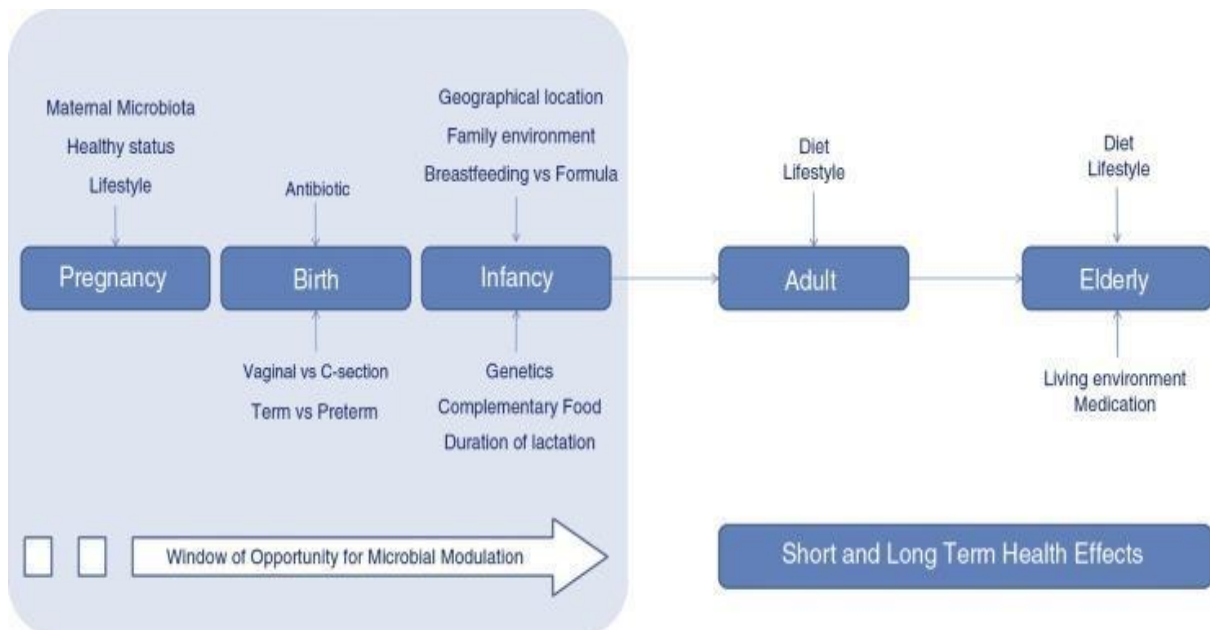


Figure 5 Facteurs influençant le développement du microbiote intestinal de l'enfant, de l'adulte et de la personne âgée. Les trois premières années de la vie représentent la période la plus critique pour les interventions alimentaires visant à améliorer la croissance et le développement de l'enfant grâce à la formation de son microbiote [8]

L'allaitement

Récemment, il a été démontré que le lait maternel n'était pas stérile, et que la transmission du microbiote pouvait également se produire lors de l'allaitement, à la fois de manière interne et externe. Plusieurs populations bactériennes sont retrouvées dans le lait, via un cheminement depuis le système digestif jusqu'aux glandes mammaires par la lymphe et la circulation sanguine. Les principaux genres retrouvés sont *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Serratia*, *Corynebacteria*, *Lactococcus*, *Weisella* et *Leuconostoc*. D'autres populations présentes habituellement dans le microbiote de la peau et transmises lors de la tétée, sont retrouvées dans le microbiote intestinal du nourrisson, telles que *Propionibacteria* [12]. De plus, certains composants du lait maternel (oligosaccharides, lysozyme, lactoferrine, IgA) et la faible concentration en protéines sont des facteurs favorables à l'implantation des bifidobactéries [13].

L'allaitement ne permet donc pas uniquement un développement de la flore microbienne intestinale du nouveau-né par la présence d'oligosaccharides ayant le rôle de prébiotiques, il permet aussi d'augmenter la diversité bactérienne du nourrisson par l'implantation de nouvelles souches (Figure 6) [14].

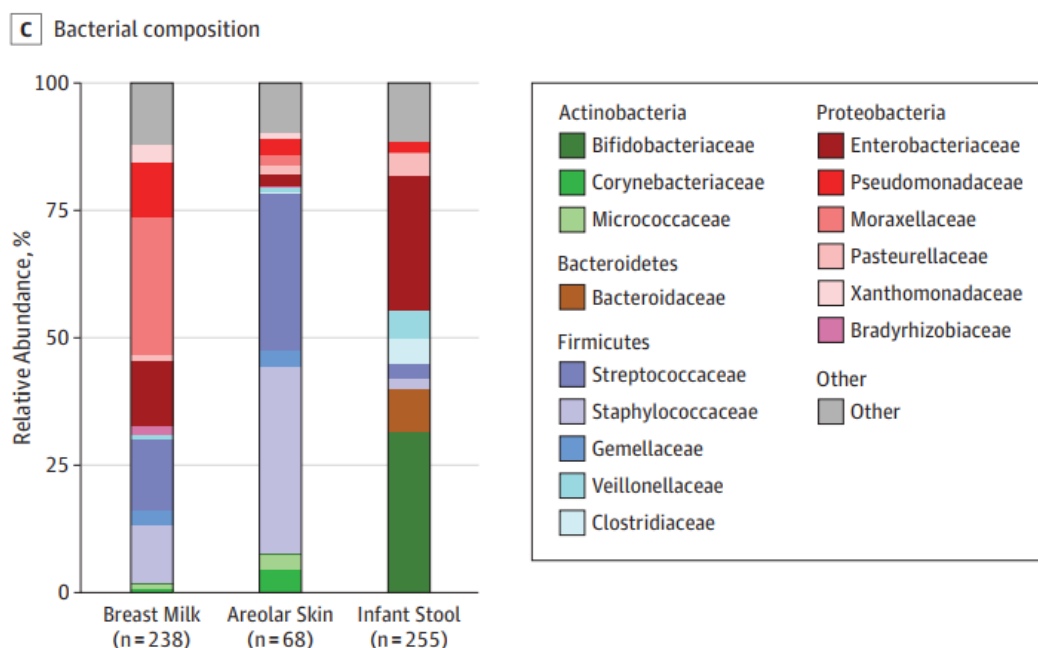


Figure 6 Communautés microbiennes présentes dans le lait maternel, sur la zone aréolaire et dans les fèces du nourrisson

Diversification alimentaire

Chez le nouveau-né, lors de la diversification alimentaire, le microbiote se développe et certaines populations microbiennes voient leur population augmenter d'un facteur 10 à 100. Des chercheurs de l'Institut Pasteur et de l'Inserm ont montré chez la souris qu'une réponse immunitaire importante se produit dès l'introduction de nourriture solide et du développement du microbiote. Cette réponse immunitaire intense se produit dans une fenêtre de temps très spécifique : entre 2 et 4 semaines chez la souris ce qui correspondrait à 3 et 6 mois chez l'homme. Cette étape de diversification est essentielle pour la construction du système immunitaire, ce qui déterminera partiellement la susceptibilité des enfants à développer certaines maladies chroniques comme l'arthrite, les allergies, les colites ou bien certains cancers [15]. Cependant, une diversification précoce est délétère et augmente le risque d'obésité infantile et de stress oxydatif. Dans une étude de 2020 concernant 67 nourrissons dont 27% ont commencé leur diversification avant 3 mois et 63% entre 4 et 6 mois, les chercheurs ont analysé le microbiote mais aussi les selles des nourrissons et leur concentration en AGCC. D'autres paramètres ont été relevés : la prise d'antibiotiques, l'allaitement maternel, données cliniques de la mère etc. Les nourrissons nourris avec des aliments solides de manière précoce présentaient des altérations dans la composition de leur microbiote intestinal et dans la concentration en AGCC de leurs selles jusqu'à leur 1 an minimum [16].

3. Microbiote et épigénétique

Le terme épigénétique désigne les différents processus changeant l'activité des gènes mais n'impliquant pas de modifications de la séquence ADN. Ces modifications dans l'activité des gènes peuvent être transmises lors des divisions mitotiques et méiotiques, devenant des caractères héréditaires par la descendance. Ces changements épigénétiques sont cependant réversibles. Les différents mécanismes épigénétiques sont notamment, la méthylation de l'ADN, la modification des histones et les ARNs interférents. Les modifications épigénétiques auront un impact plus important sur l'enfant lors du dernier trimestre de grossesse et jusqu'à ses deux ans (théorie des 1 000 jours). En effet, ces changements impactent la mise en place de

son microbiote. Durant ces 1 000 jours, les changements épigénétiques et la nutrition pourraient influencer le développement futur de certaines maladies (Figure 7).

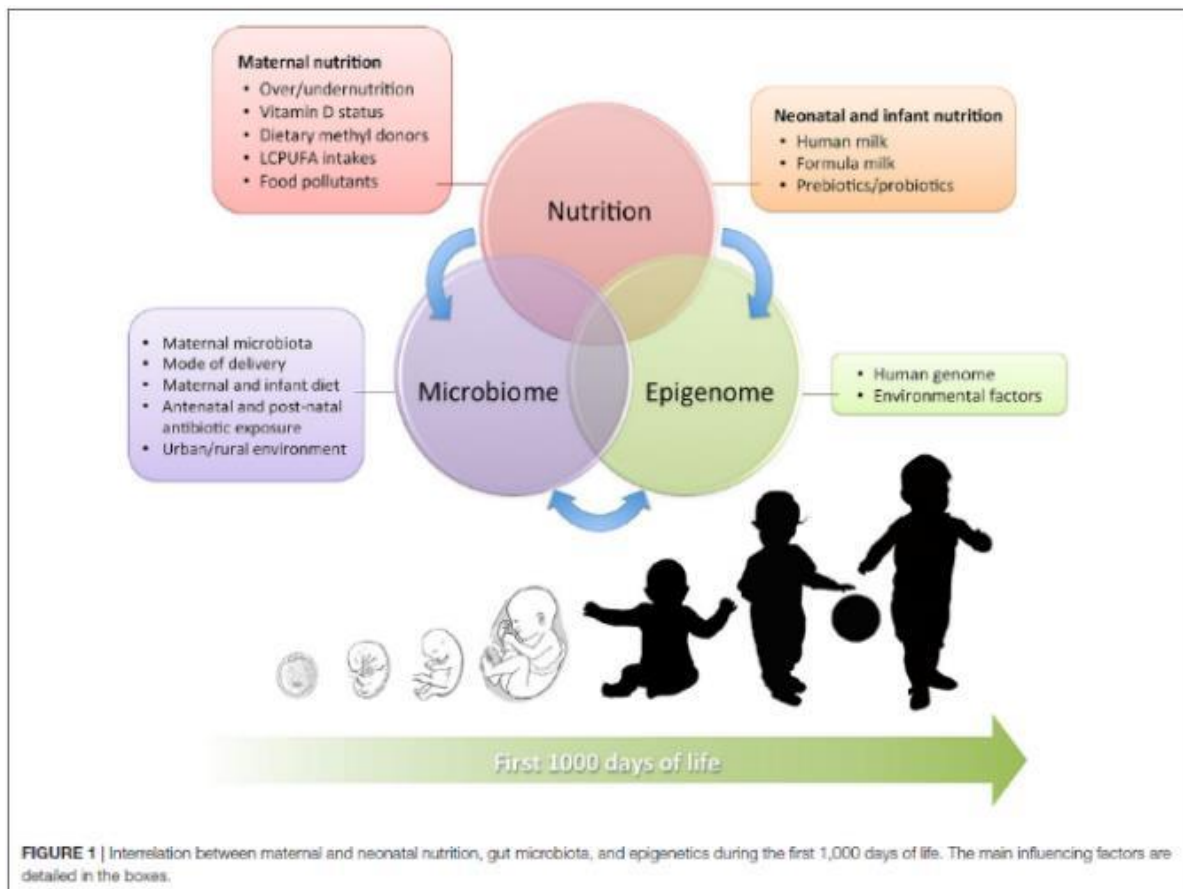


Figure 7 Lien entre la nutrition, le microbiome et l'épigénome durant les premiers 1 000 jours de vie (DOHaD)

Le microbiote intestinal joue un rôle clé sur les modifications épigénétiques à travers les nombreux métabolites provenant de la transformation directe de nutriments ou des produits secondaires formés. Ces métabolites interagissent avec les cellules épithéliales intestinales et certains sont transportés via la circulation sanguine dans le corps et agissent comme substrats ou cofacteurs de certaines enzymes épigénétiques (désacétylase, méthylases...).

Le rôle de certaines souches bactériennes et les mécanismes épigénétiques sur lesquelles elles ont une influence ont été étudiés [17], [18]. Il a été montré que les bactéries présentes dans le microbiote intestinal produisaient des acides gras volatiles à courtes chaînes (AGCC ou SCFA en anglais) par fermentation des glucides. L'abondance de ces acides gras volatiles est liée à la composition du microbiote intestinal et aux différents genres bactériens présents. Cette production de métabolites par les bactéries inhibe les histones désacétylases. Une diminution des histones désacétylases augmente le ratio d'histones acétylases, et entraîne une décondensation de la chromatine. Elle est alors dans une configuration active et donc plus transcrite par les polymérases, ces gènes seront donc plus exprimés [19].

Une dysbiose du microbiote intestinal peut donc amener à une dérégulation des voies métaboliques et altérer l'expression de certains gènes. Il apparaît donc important de s'intéresser aussi bien à l'aspect « fonctionnel » du microbiote intestinal qu'à sa composition bactérienne. Cependant, même si les premières recherches sur le rôle de l'épigénétique dans la détermination de maladies sur le long terme sont prometteuses, il est indispensable de poursuivre ces travaux pour mieux comprendre les mécanismes mis en jeu.

IV. Bénéfices du microbiote intestinal

Des modèles de souris axéniques (dépourvues de microbiote) et gnotoxéniques (à flore contrôlée) ont permis d'analyser les fonctions physiologiques et pathologiques du microbiote intestinal. Ces études ont mis en évidence le rôle de ce microbiote dans le métabolisme, la digestion, la fonction de barrière intestinale, le contrôle de la prolifération et différenciation des cellules épithéliales, la maturation du système immunitaire et la régulation de l'homéostasie intestinale (Figure 8) [4].

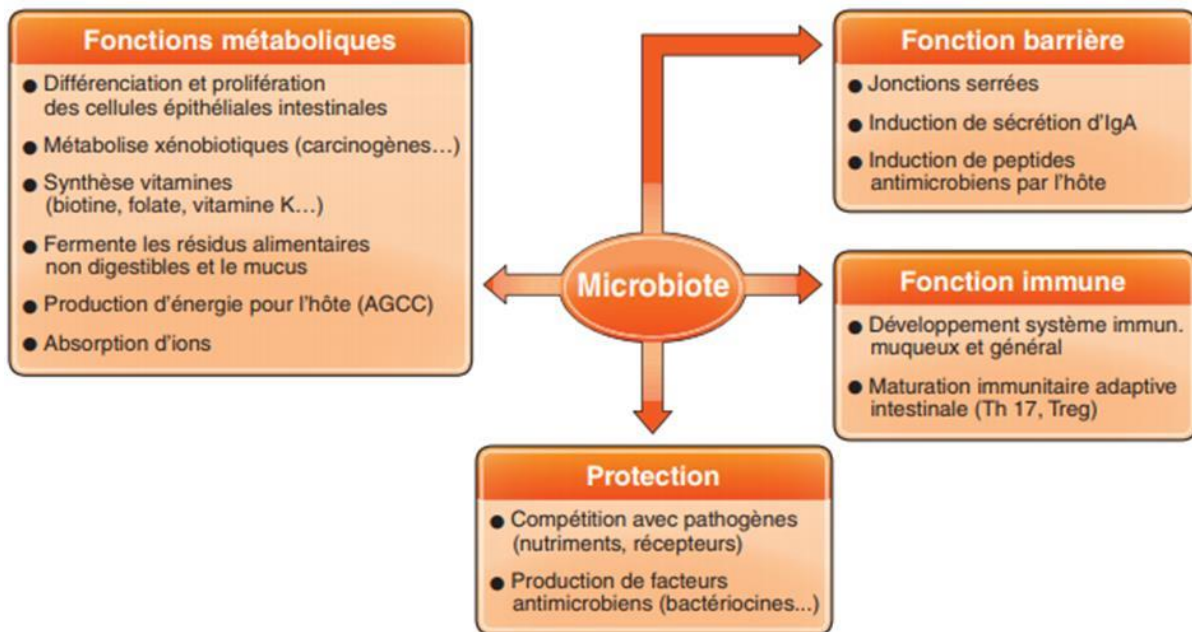


Figure 8 Principales fonctions du microbiote intestinal chez son hôte

1. Rôle de barrière

Ce rôle de barrière est une protection envers les bactéries pathogènes exogènes mais aussi envers les bactéries déjà présentes dans l'intestin en faible quantité pour réguler leur concentration si elles tendaient à croître. La compétition entre les bactéries pathogènes et les commensales concernant les nutriments et les sites d'adhérences épithéliaux est un exemple de barrière. En effet, les bactéries commensales sont adaptées à l'écosystème intestinal. De plus, le microbiote contrôle la production par les cellules épithéliales de peptides antimicrobiens, contre les agents pathogènes. Ce microbiote est aussi responsable de la production de bactériocines jouant le rôle d'antibiotique. Il joue un rôle dans la stimulation de la production des immunoglobulines A (IgA) sécrétoires et renforce les jonctions serrées entre les cellules épithéliales [4].

2. Rôle dans la digestion

Les bactéries, espèces procaryotes contiennent un bagage enzymatique et cellulaire permettant la transformation des substrats. Majoritairement, ces substrats sont apportés par l'alimentation. Ils sont issus des glucides non digérés dans la partie supérieure du tube digestif, ainsi que les lipides et protéines ingérés, presque totalement absorbés dans l'intestin grêle.

Métabolisme des glucides

Chaque jour, de 10 à 60 grammes (dépendant des individus) de glucides fermentescibles atteignent le côlon. Ces glucides sont principalement représentés par l'amidon résistant, les polyosides végétaux (paroi cellulaire et réserve) et certains oligosides et oses. Ces glucides sont retrouvés majoritairement dans les céréales, les fruits et les légumes. Il existe également des substrats endogènes provenant de l'intestin grêle (enzymes pancréatiques, stérols biliaires, cellules épithéliales desquamées, etc.) et de la paroi intestinale elle-même (mucopolysaccharides, mucines etc.). La dégradation en anaérobiose se fait par des groupes bactériens aux activités complémentaires dans le but de former une chaîne trophique pour transformer les polyosides en métabolites fermentaires. La chaîne trophique se compose de deux grandes étapes :

- L'hydrolyse des polymères glucidiques en fragments de petites tailles, appelés oses et oligosides. Cette hydrolyse est possible grâce aux enzymes hydrolases telles que la polysaccharidase et la glucosidase produites par des bactéries hydrolytiques. Les principales espèces bactériennes possédant cette activité sont celles appartenant aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et quelques espèces des genres *Clostridium* et *Eubacterium*.
- La glycolyse qui permet de transformer les glucides en pyruvate par les bactéries glycolytiques (sauf les bifidobactéries). Ce pyruvate est transformé en produits finaux de la fermentation pour donner des AGCC comme l'acétate, le propionate et le butyrate. Il existe des espèces bactériennes qui produisent des métabolites intermédiaires comme le lactate, le formate, le succinate qui seront transformés par d'autres espèces bactériennes en produits finaux (Figure 9 et 10) [2].

Ces AGCC sont absorbés au niveau du côlon et métabolisés localement ou non. Ils participent à la stimulation des lymphocytes T (LT) dans la muqueuse intestinale, ils donnent de l'énergie et aident à l'absorption colique du sodium. L'acétate se retrouve dans le sang pour fournir de l'énergie à l'organisme. Quant au butyrate, il est le principal nutriment des colonocytes, et il est immuno-modulateur local. L'hydrogène formé est majoritairement réutilisé in situ par les bactéries hydrogénotrophes. Ces dernières sont fondamentales dans l'écosystème car elles maintiennent la pression partielle en hydrogène à un niveau faible pour assurer l'efficacité de la dégradation de la matière organique dans le côlon [4].

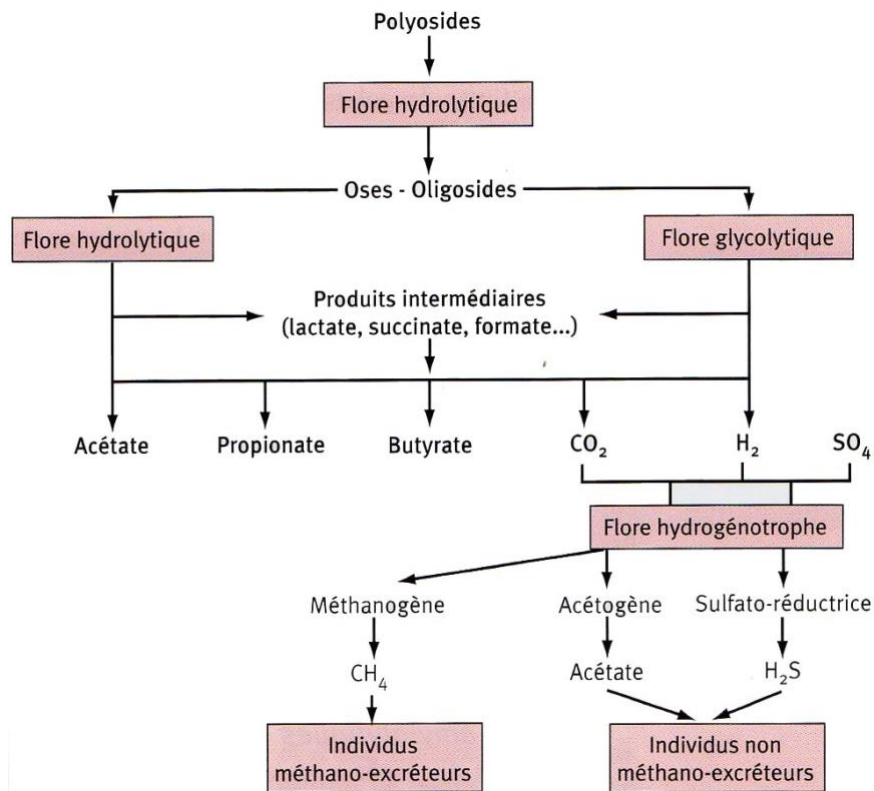


Figure 9 Schéma global de la chaîne trophique de dégradation et de fermentation des glucides par la microflore colique

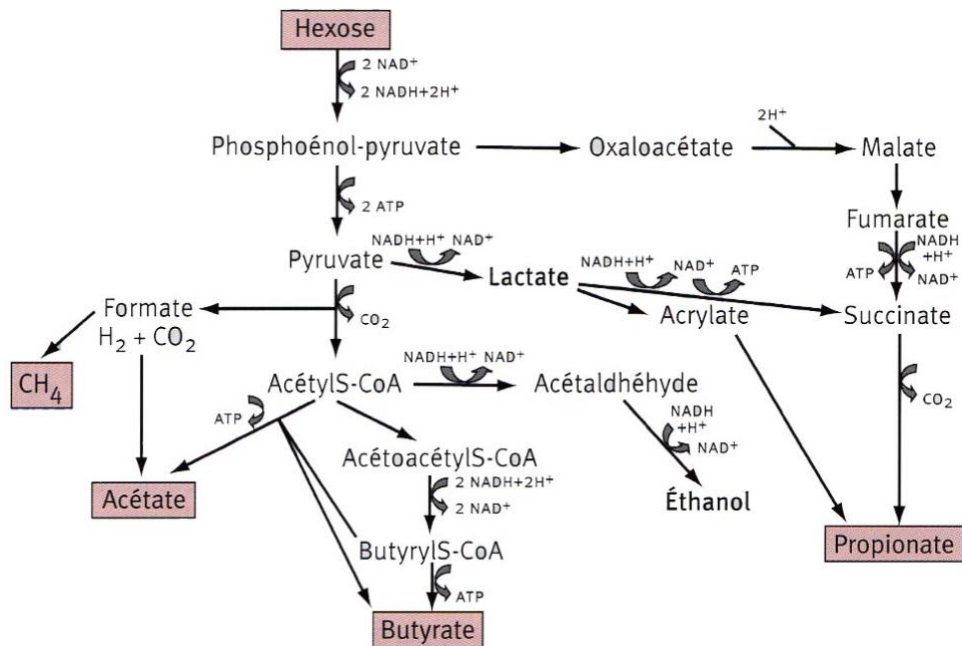


Figure 10 Principales voies métaboliques de fermentation des glucides par la microflore colique

Métabolisme des lipides

Les lipides de la lumière colique proviennent soit du tractus intestinal (5 à 8 g/j), soit de la desquamation des cellules épithéliales coliques, soit des lipides bactériens. Le microbiote, et notamment les bactéries transforment par différents procédés (hydrolyse, oxydation, réduction et hydroxylation) les acides gras non absorbés dans l'intestin grêle [4]. Quant au cholestérol colique, provenant de la bile majoritairement ainsi que de la desquamation et de l'alimentation est transformé en coprostanol par le microbiote. Le coprostanol est par la suite éliminé dans les

fèces. Concernant les acides biliaires, une faible proportion, 5% atteint le côlon et est métabolisée par déconjugaison, oxydation et épimérisation en acides biliaires secondaires. Une proportion d'hormones stéroïdiennes (2mg par jour) est métabolisée par la flore intestinale et ses métabolites sont réabsorbés puis transportés au foie pour être de nouveau conjugués et excrétés dans la bile.

Métabolisme des protéines

La microflore va générer des métabolites toxiques pour l'hôte comme les phénols, indoles, ammoniacque et amines. Les micro-organismes vont hydrolyser les polymères pour en retirer les carbones et l'azote. Ces protéines/peptides sont la source majoritaire en azote dans le côlon. Cependant, à ce jour, le mécanisme régulant la protéolyse est peu connu. Les bactéries dominantes dans cette activité sont quant à elles connues. Elles appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*. Les bactéries lors du métabolisme vont produire de l'acétate, du propionate et du butyrate qui seront transformés par d'autres bactéries en AGCC ou AG ramifiés. Les AA aromatiques comme la tyrosine, le tryptophane ou la phénylalanine sont dégradés en composés phénoliques et indoliques par des espèces telles que *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et des entérobactéries. L'ammoniacque est aussi un métabolite de la dégradation des protéines constituant la majeure partie de sa formation dans l'organisme (l'urée n'en produisant que très peu). Son absorption à travers la muqueuse colique l'emmène via la veine porte jusque dans le foie où il est converti en urée et excrété dans les urines. L'équilibre entre la désamination des acides aminés effectuée par les bactéries et l'utilisation de l'ammoniacque libéré par les cellules pour leur biosynthèse donne la concentration en ammoniacque dans le côlon (Figure 11) [2]. La dégradation des protéines entraîne la production de composés plus toxiques, les amines et polyamines. Ces amines sont capables d'affecter un grand nombre de fonctions chez l'homme.

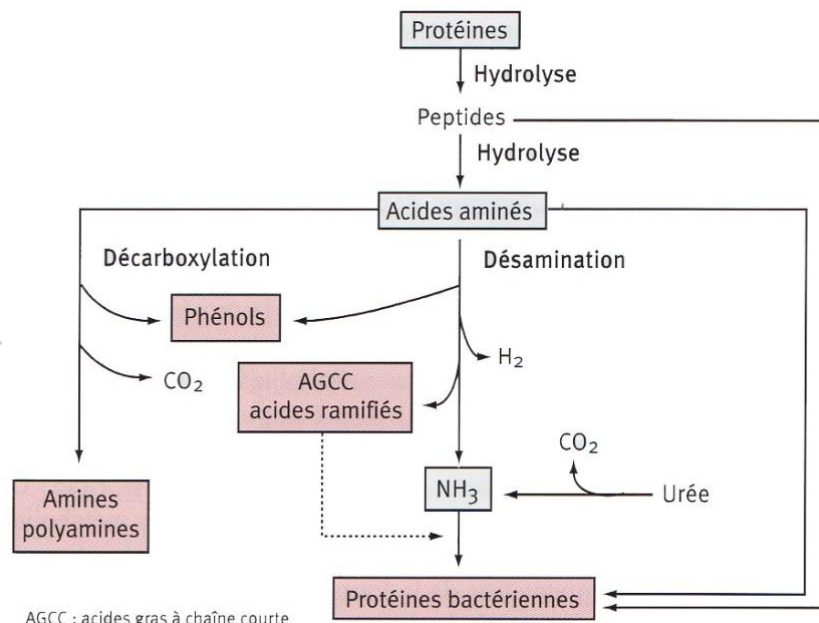


Figure 11 Principales voies du métabolisme des protéines dans le côlon

Formation de gaz

La fermentation entraîne la production quotidienne de gaz dans le côlon, principalement hydrogène (H₂), dioxyde de carbone (CO₂), ou hydrogène sulfuré (H₂S). L'hydrogène est le produit majoritaire avec environ 300 ml par gramme de substrat fermenté. L'excrétion de ce

gaz est faite de trois façons, soit l'émission de gaz rectaux (10%), soit par les poumons (15%), soit par un métabolisme in situ par des bactéries de la flore coliques. Les bactéries transformant l'hydrogène sont appelées hydrogénotrophes, on compte trois types de transformations :

- La méthanogenèse : seules deux archaea méthanogènes (*Methanobrevibacter smithii* et *Methanosphaera stadtmaniae*) présentes chez 30 à 50% des adultes, sont capables de produire du méthane (CH₄) à partir de l'hydrogène. On parle de sujets méthano-excréteurs [20].
- L'acétogenèse réductrice : les bactéries acétogènes produisent de l'acétate à partir d'hydrogène et de dioxyde de carbone. Les espèces acétogènes hydrogénotrophes isolées appartiennent à des genres variés comme *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Streptococcus*.
- La sulfato-réduction : les bactéries sulfato-réductrices, principalement du genre *Desulfovibrio*, produisent des sulfures d'hydrogène (H₂S) en réduisant le sulfate. Ces sulfures sont potentiellement délétères pour les colonocytes. L'activité hydrogénotrophe de la flore sulfato-réductrice dépend de la quantité de sulfate présente dans l'écosystème qui provient de substrats alimentaires sulfatés ou de sécrétions endogènes (Figure 12) [2], [4].

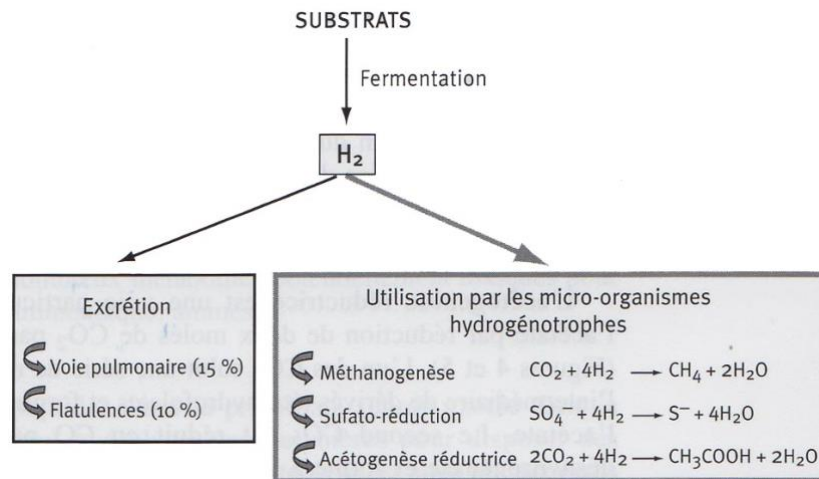


Figure 12 Devenir de l'hydrogène dans le côlon

Les aliments glucidiques conduisant à la production de gaz dans le côlon peuvent être classés de la manière suivante (Table 1) :

- Des fibres alimentaires, telles que les xylanes et la pectine sont fermentescibles et produisent des gaz, tandis que les fibres non fermentescibles, telles que la cellulose et le son de maïs, n'en produisent pas.
- Une proportion significative (10 à 30%) de l'amidon ingéré échappe à l'absorption dans l'intestin grêle et contribue à la production de gaz dans le côlon. Par exemple, l'amidon des macaronis et du pain blanc est incomplètement absorbé, tandis que l'absorption de l'amidon du pain à base de farine pauvre en gluten ou de farine de riz est complète dans l'intestin grêle.
- Certains oligosaccharides (raffinose et stachyose) semblent être la source de gaz la plus importante des haricots secs car ils ne sont pas absorbés dans l'intestin grêle.
- Des sucres comme le sorbitol et le fructose sont également incomplètement absorbés et fermentent dans le côlon.
- D'autres composants d'un repas normal exercent un rôle modulateur sur l'absorption. Par exemple, les haricots secs contiennent une protéine qui inhibe l'amylase pancréatique et contribue ainsi à la malabsorption des glucides. Enfin, il a été décrit des

interactions entre les différents composants alimentaires. Par exemple, les fibres majorent la malabsorption de l'amidon [3].

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

Tableau 1 Exemples d'aliments flatogéniques ayant tendance à augmenter les flatulences

Les substrats obtenus par la fermentation colique vont servir à l'organisme pour de nombreuses autres fonctions métaboliques. Ces substrats seront utilisés par la paroi intestinale pour nourrir les cellules qui la constituent telles que les entérocytes. Les AGCC constituent un substrat énergétique majeur de l'épithélium colique. D'autres métabolites utilisés par les entérocytes sont les AGCC, le glucose et la glutamine, d'origine sanguine. Ils sont utilisés dans la mitochondrie des cellules de la paroi intestinale et vont aboutir à la formation d'ATP via le cycle de Krebs et à la formation de corps cétoniques.

3. Synthèse de facteurs vitaminiques

Les bactéries ont un rôle important dans la synthèse de facteurs vitaminiques tels que :

- Vitamine K : elle intervient dans le processus de la coagulation sanguine et le métabolisme des os.
- Cobalamine (B12) : cette vitamine est essentielle au fonctionnement normal du cerveau, du système nerveux et à la formation du sang.
- Acide folique (B9) : c'est un précurseur métabolique d'une coenzyme, le tétrahydrofolate, pour la synthèse des bases nucléiques et de certains acides aminés (méthionine, histidine et sérine).
- Pyridoxine (B6) : elle intervient dans le métabolisme des acides aminés, du glycogène, synthèse de l'ADN, de l'hémoglobine et de messagers chimiques du cerveau.
- Biotine (B8) : elle a aussi un rôle de coenzyme pour le métabolisme des acides gras, des glucides, des acides aminés et à la biosynthèse des vitamines B9 et B12.
- Riboflavine (B2) : elle a un rôle dans la transformation des aliments simples « glucides, lipides et protéines » en énergie et dans le processus de réparation des muscles.

4. Développement du système immunitaire intestinal

La muqueuse intestinale est l'interface principale entre le système immunitaire et l'environnement externe. Ainsi, les tissus lymphoïdes associés à l'intestin (GALT) comportent

un grand nombre de cellules immunocompétentes. Le dialogue entre l'hôte et les bactéries à l'interface muqueuse semble jouer un rôle dans le développement et maturation d'un système immunitaire compétent. Ceci a été analysé grâce aux études comparatives entre souris axéniques et leurs homologues en animalerie. Les souris axéniques développent des anomalies au niveau du système immunitaire : une hypoplasie des plaques de Peyer, une réduction du nombre de lymphocytes intraépithéliaux, un déficit en certaines populations de LT, une réduction de la sécrétion intestinale d'IgA, une réduction de la concentration d'Ig sériques et de la production de cytokines. De plus, des anomalies étendues à la rate et ganglions lymphatiques ont été observées chez les animaux axéniques. Mais, l'introduction d'un microbiote à ces souris axéniques permet de restaurer ces anomalies en quelques semaines [21]. Le microbiote semble impliqué dans la mémoire de l'immunité, grâce aux interactions entre les bactéries, l'épithélium et le GALT, mais aussi dans les phénomènes de tolérance orale. Cette interaction entre le tissu lymphoïde associé à l'intestin et la flore dès le plus jeune âge semble importante pour le développement de mécanismes immunorégulateurs.

Des interactions hôte/bactéries intestinales entraînent des interactions chez les adultes modifiant l'immunité. Par exemple, l'espèce *Bacteroides fragilis* qui est une espèce dominante du côlon peut modifier son pouvoir antigénique de surface grâce à la production de polysaccharides capsulaires distincts et ainsi contourner la réponse immunitaire en maintenant une niche écologique prédominante dans le tractus intestinal [22].

En conclusion, grâce aux méthodes moléculaires et aux modèles animaux permettant des transferts de microbiote fécal, la composition et le rôle du microbiote intestinal sont de mieux en mieux connus. Il est désormais établi que ce microbiote joue un rôle capital dans les fonctions digestives, métaboliques, immunitaires voire neurologiques. Des modifications des populations microbiennes ou de leur potentiel fonctionnel (appelées dysbioses), sont observées dans de très nombreuses pathologies, qui vont des maladies inflammatoires chroniques à l'obésité en passant par les troubles neurologiques, l'allergie ou le Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) (Figure 13). La compréhension des mécanismes impliqués permettra d'explorer de nouvelles pistes thérapeutiques.

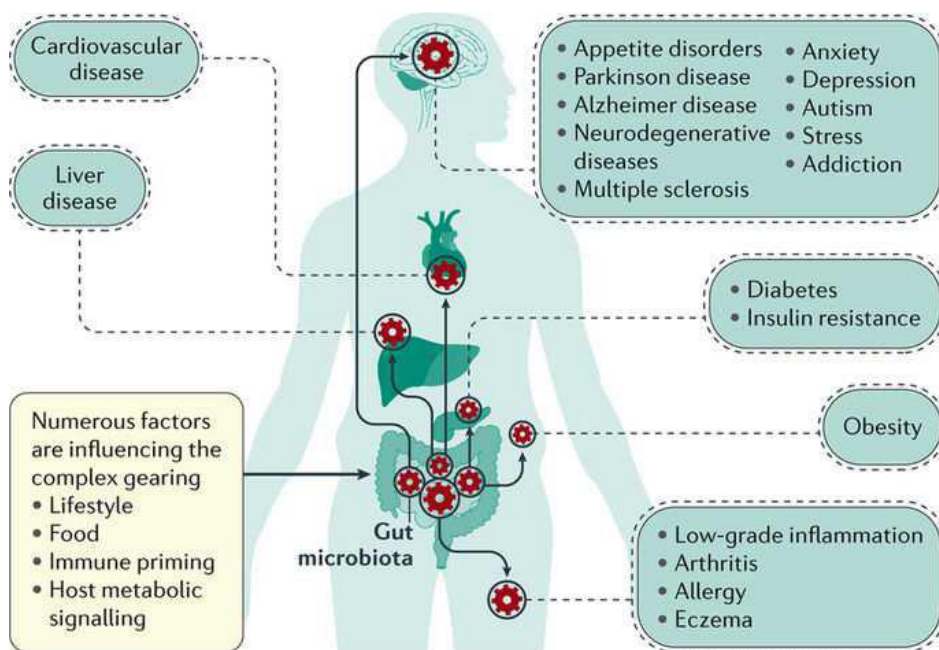


Figure 13 Microbiote intestinal et pathologies

Chapitre 2 : Le syndrome de l'intestin irritable

I. Définition

Le syndrome de l'intestin irritable (SII), ou syndrome du côlon irritable ou colopathie fonctionnelle ou irritable bowel syndrome (IBS) (pays anglo-saxons) est inclus dans la famille des troubles fonctionnels intestinaux. Cette dernière famille inclut 5 catégories : SII, constipation fonctionnelle, diarrhée fonctionnelle, distension abdominale fonctionnelle, et troubles non spécifiés [23].

Le SII est une maladie chronique fonctionnelle touchant le côlon. Elle est caractérisée par des douleurs abdominales, des crampes, des gaz, des ballonnements et est souvent associée à des modifications du transit intestinal et de la consistance des selles.

Le SII, maladie fonctionnelle de l'intestin est diagnostiquée en utilisant des critères cliniques étant donné qu'il n'existe pas de biomarqueurs. Pour standardiser et définir le SII, Manning a créé le premier jet de critères formels permettant un diagnostic ne nécessitant pas d'examen complémentaires pour exclure le diagnostic d'autres pathologies. Puis, ces critères se sont développés lors de la réunion d'experts à Rome pour créer les critères de ROME (Table 2). Ces derniers, en comparaison avec les critères de Manning sont plus restrictifs [24].

Manning (1978)	Rome I (1989)	Rome II (1999)	Rome III (2006)
2 ou plus des symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Distension abdominale - Soulagement de la douleur lors de la défécation - Selles fréquentes avec douleur - Selles molles avec douleurs - Passage de mucus - Sensation de défécation incomplète 	Au moins 3 mois de douleurs abdominales continues ou récurrentes : <ul style="list-style-type: none"> - Soulagement de la douleur lors de la défécation Ou <ul style="list-style-type: none"> - Association avec un changement de consistance des selles Avec au moins 2 des symptômes suivants sur au moins 25% des jours : <ul style="list-style-type: none"> - Fréquence des selles altérée - Forme des selles altérée - Passage des selles altéré - Passage de mucus - Ballonnement ou distension abdominale 	Au moins 12 semaines dans les 12 derniers mois d'inconfort ou douleurs abdominales continus ou récurrents Avec au moins 2 des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Soulagement lors de la défécation - Fréquence des selles altérée - Forme des selles altérée - Apparition des symptômes plus de 12 mois avant le diagnostic 	Au moins 3 jours par mois durant les 12 dernières semaines d'inconfort ou douleurs abdominales continus ou récurrents Avec au moins 2 des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Soulagement lors de la défécation - Fréquence des selles altérée - Forme des selles altérée - Apparition des symptômes plus de 6 mois avant le diagnostic

Comme énoncé précédemment, des spécialistes gastro-entérologues ont mis en place lors d'une réunion dans la ville de Rome une classification en fonction des symptômes : les critères de ROME. Cette réunion a permis également de différencier les symptomatologies des grands troubles fonctionnels et de légitimer les patients [25]. Les critères de ROME sont mis à jour régulièrement, la dernière version est parue en 2016 : ROME IV, tandis que ROME I est paru en 1992 [26]. Cette mise à jour définit des critères plus stricts, c'est-à-dire des symptômes plus sévères. Par exemple, une étude de 2016 a montré que les patients inclus dans ROME IV étaient un sous-groupe (la moitié) des patients de ROME III, ceux présentant les symptômes les plus sévères [27].

Syndrome de l'Intestin Irritable : Critères de ROME IV

Les critères de ROME IV sont :

Douleur abdominale chronique au moins 1j/semaine dans les 3 derniers mois associée avec au moins 2 des points suivants :

- En relation avec la défécation.
- Associée avec une modification de la fréquence des selles.
- Associée avec une modification de l'aspect (apparence) des selles [28].

Ainsi 4 sous-types ont émergé pour classifier ce syndrome : SII-D (diarrhée), SII-C (constipation), SII-M (mixte), SII non classé (absence de critères suffisants pour répondre aux critères des autres formes) (Table 3) [29].

Grâce à l'échelle de Bristol qui classifie la consistance des selles, les sous-groupes ont pu être définis (Figure 14) [30].

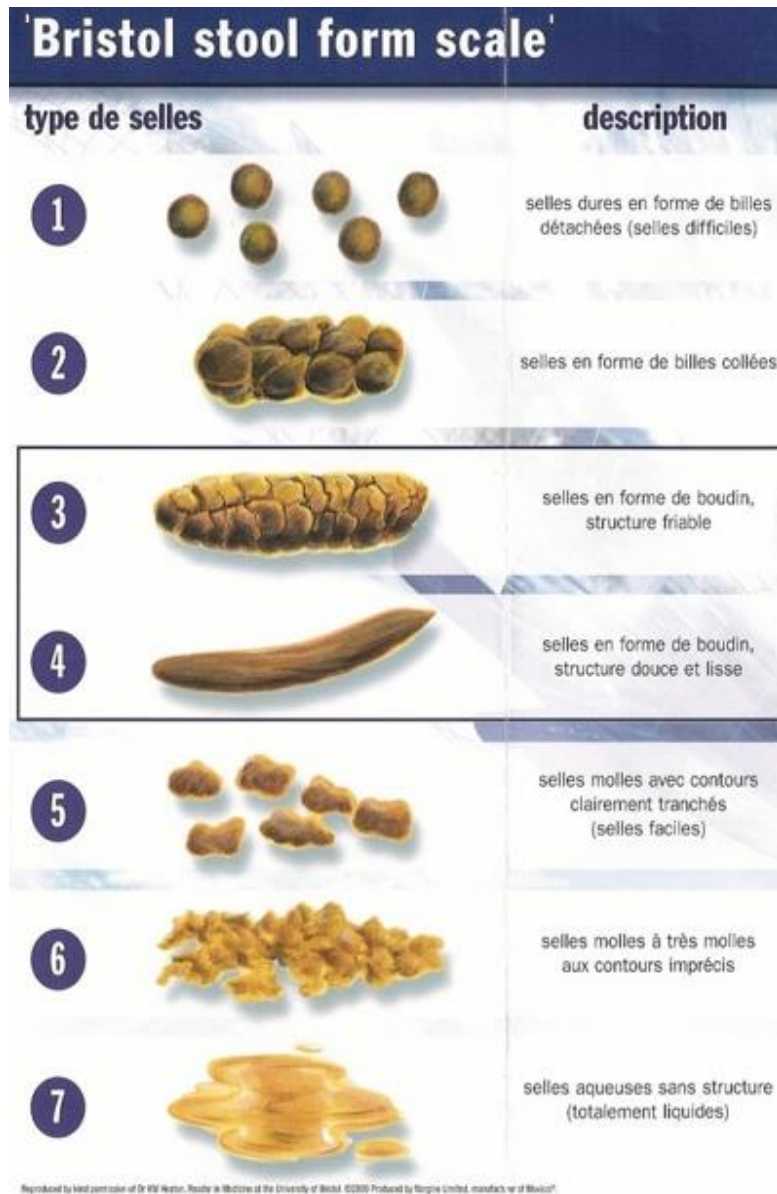


Figure 14 Échelle de Bristol

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

Tableau III Les 4 sous-groupes définissant le SII [136]

En pratique quotidienne, ces tests sont peu utilisés et ne prennent pas en compte des signes cliniques d'alarme (amaigrissement, symptômes nocturnes, présence de sang dans les selles, prise récente d'antibiotiques, antécédents familiaux de cancer colique, anomalie lors de l'examen clinique) qui potentiellement orienteraient vers une pathologie organique. On parle

alors de test d'exclusion permettant d'éliminer une pathologie digestive organique. En effet, au maximum 20% des praticiens non-gastroentérologues connaîtraient un des critères diagnostiques du SII. Celui-ci est donc largement sous-estimé, et des coûts supplémentaires sont engendrés par des tests complémentaires, comme des endoscopies, des bilans sanguins, une échographie, une tomodensitométrie, etc...[25].

En plus des manifestations digestives, le patient peut signaler des plaintes non digestives. Notons par exemple, le syndrome de fatigue chronique (SFC), des céphalées, des lombalgies chroniques, des symptômes urinaires (cystite interstitielle CI), une dyspareunie, une fibromyalgie (FM), de l'asthme. Ces signes sont souvent associés à une forme sévère du SII et aggravent la maladie digestive [31]. Ces manifestations extra-digestives sont sous-estimées : un tiers des patients SII présenterait une FM, 1 patient sur 10 un SFC et 40 à 60% des patients un CI. De plus, ces trois maladies, tout comme le SII peuvent être déclenchées par le stress, la présence d'une inflammation/infection et sont souvent associées aux troubles du sommeil, une anxiété et une dépression [32]. En effet, environ la moitié des patients ayant un SII ont des traits de personnalité anxieuse, dépressive ou hypochondriaque [25]. Des antécédents d'abus sexuel ou physique seraient plus fréquents dans ces troubles fonctionnels plutôt qu'organiques ; les formes graves d'abus sont donc des facteurs de développement d'un SII. Des comorbidités intestinales peuvent être présentes, comme une dyspepsie fonctionnelle, un reflux gastro-œsophagien, une constipation fonctionnelle, une incontinence anale, une malabsorption des carbohydrates, une inflammation intestinale (Figure 15) [33].

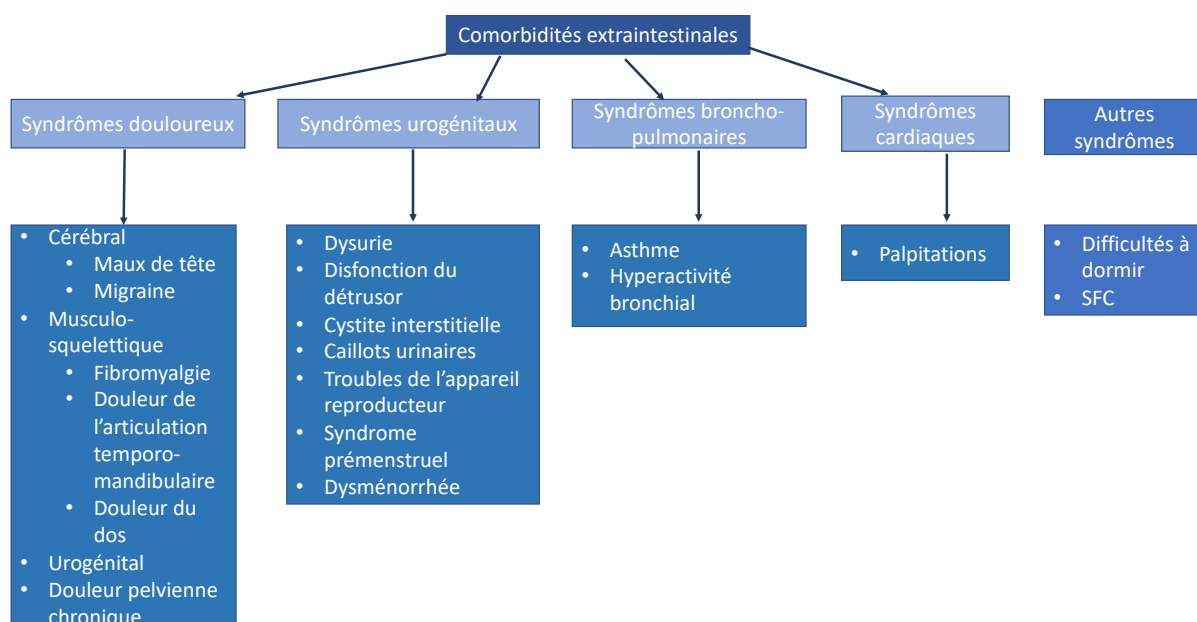


Figure 15 Comorbidités extra intestinales du SII

Comme indiqué précédemment, les signes d'alarmes permettent d'orienter vers un diagnostic différentiel avec un pronostic plus engagé, et le SII peut être mis en évidence sans examens complémentaires. Cependant, le SII-D nécessite une coloscopie ou fibroscopie pour éliminer une maladie cœliaque ou une colite microscopique (Figure 16) [34]. Parmi les maladies nécessitant des tests complémentaires figurent la maladie cœliaque et l'intolérance au lactose :

- Maladie cœliaque : il s'agit d'une entéropathie inflammatoire chronique auto-immune provoquée par un antigène (Ag) alimentaire, la gliadine présente dans le gluten. Cette gliadine est contenue dans certaines céréales amplement utilisées telles que le blé, l'orge ou le seigle. La recherche d'anticorps associée à des arguments cliniques et une

biopsie de l'intestin grêle permettent de poser un diagnostic. Les patients cœliaques présenteront des anticorps anti-réticuline, anti-gliadine, anti-endomysium et anti-transglutaminase lors des tests sérologiques. Par la suite, les patients devront exclure toute forme de gluten [35]. Dans la majorité des cas, une recherche d'anticorps chez un patient atteint du SII se révélera négative et donc inutile [36].

- Intolérance au lactose : ce trouble dont 23 % des français sont atteints entraîne des symptômes proches du SII. Une étude a démontré que la prévalence d'intolérants chez les patients atteints de SII est de 23 à 25,8 %, soit, autant que dans la population générale. Il n'est pas nécessaire d'effectuer un test respiratoire à l'hydrogène pour détecter une intolérance [33].

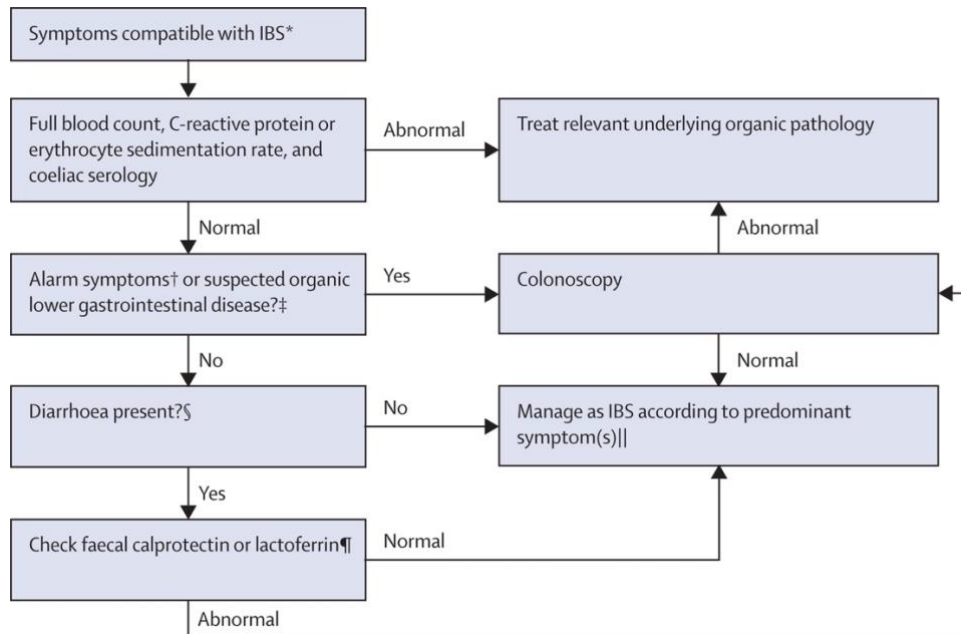


Figure 16 Algorithme de diagnostic pour les patients suspects de SII [37]

Pour conclure, un interrogatoire soigneux doit être mis en place dès le début en précisant l'ancienneté des symptômes, les signes de gravité, les antécédents personnels et familiaux, les prises médicamenteuses antérieures, des comorbidités etc. Toutes ces informations doivent orienter le médecin pour poursuivre sur un examen clinique complet. Le praticien orienté vers un SII s'appuie sur les critères de ROME pour poser un diagnostic en excluant les signes d'alarmes.

Pour évaluer la gravité des symptômes, les médecins ont mis en place un questionnaire, nommée IBS-SSS (Irritable Bowel Syndrome-Severity Scoring System). Ce questionnaire est composé de 5 questions à poids équivalents concernant les symptômes durant les 10 derniers jours :

- Moyenne de la sévérité des douleurs abdominales.
- Nombre de jours sans douleurs abdominales.
- Moyenne de la sévérité des distensions abdominales ou des ballonnements.
- Qualité du transit intestinal.
- Incidence des symptômes sur la vie quotidienne.

Chaque question est scorée de 0 à 100, ainsi le score total du questionnaire est compris entre 0 et 500. Moins il y a de symptômes, plus le score est bas. A noter qu'un changement significatif apparaît lorsqu'une réduction du score de 50 points est observée [38].

II. Épidémiologie et aspects évolutifs de la maladie

Il est difficile de définir le nombre de cas dans les études épidémiologiques. L'utilisation des ordonnances comme donnée est insuffisante : il n'y a pas de traitements standardisés ou spécifiques, certains médicaments sont en vente libre et certains patients ne nécessitent aucun traitement. Peu de patients sont admis à l'hôpital avec un SII et ce dernier n'est pas considéré comme une cause potentielle de décès : là encore, les données sont insuffisantes [24].

La prévalence du SII varie en fonction des pays (Figure 17). Les études récoltant ces informations par téléphone ou questionnaire postal proviennent essentiellement d'Europe, d'Asie du sud et d'Amérique du nord. Les données sont ensuite étudiées par des investigateurs selon un ensemble de critères diagnostiques. Malgré quelques biais (méthodologie, échantillonnage, critères de diagnostic du SII), les scientifiques ont estimé une prévalence internationale de personnes atteintes du SII de 11,2%. Le continent comptant le plus de cas est l'Amérique du Nord avec une prévalence de 21% tandis que le taux le plus bas est en Asie du sud avec 7%. La France se situe aux alentours de 4%, l'Espagne de 12,1% et la Croatie de 28% par exemple [24].

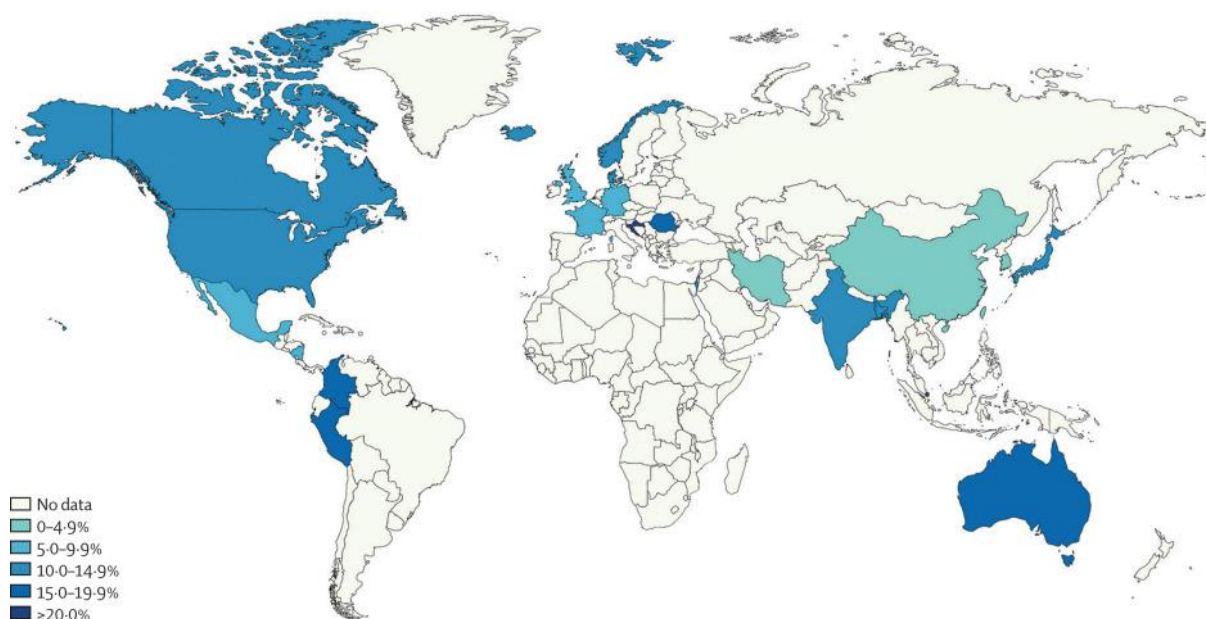


Figure 17 Prévalence globale du SII par pays [37]

Plusieurs facteurs ont été étudiés concernant le SII : le sexe, l'âge, le statut socioéconomique, les antécédents familiaux.

Dans la plupart des populations, les femmes rapportent plus les symptômes du SII que les hommes : les femmes seraient deux fois plus touchées. Ceci peut être expliqué par la différence de comportement vis-à-vis de la santé, la perception des symptômes, le fait qu'elles soient plus susceptibles à s'inscrire à des essais cliniques.

L'âge n'est pas un facteur prédisposant au SII, aucune différence notable n'a été notifiée. Cependant, 50% des patients ont rapporté les premiers symptômes avant l'âge de 35 ans, et la prévalence est 25% plus basse pour ceux âgés de plus de 50 ans. Cela suggère que les symptômes disparaissent avec le temps, ce qui est contraire à la croyance selon laquelle le SII est une maladie chronique à vie, car, si tel était le cas, la prévalence devrait rester constante ou

augmenter avec l'âge. Cependant, des facteurs environnementaux dont l'apparition est récente, tels que les aliments ultra transformés, pourraient expliquer une prévalence élevée du SII chez les adultes de moins de 50 ans.

Une étude a mis en évidence une association entre SII et un statut économique bas, c'est-à-dire qu'un revenu bas était associé à des résultats en matière de soins de santé moins bons, à une qualité de vie globale inférieure et à une augmentations des facteurs de stress [39]. Une autre étude a montré l'inverse, faire partie d'un groupe socioéconomique plus élevé était associé à une plus haute prévalence du SII [40]. Similairement, les zones où la proportion de personnes employées dans des travaux manuels est faible ont des taux de SII plus élevés. Ceci pourrait être dû au fait que les travailleurs dans le management par exemple ont un niveau de stress plus élevé.

Les antécédents familiaux sont un facteur important à prendre en compte, le risque de développer un SII est deux fois plus élevé lorsqu'un parent biologique souffre de SII [41].

Le SII est associé à un fardeau économique et une diminution de la qualité de vie des patients. Il serait intéressant que les patients et praticiens bénéficient d'un programme d'éducation permettant une meilleure compréhension de cette maladie. Il serait intéressant aussi d'avoir une approche diagnostique plus simple, pratique et fiable pouvant être appliquée dans la vie de tous les jours [42]. Par exemple Hammer et al. ont fait un tableau des signes d'alarme associés au diagnostic de SII présenté ci-dessous (Table 4) [43].

Signes d'alarme associés à une pathologie organique et signes associés au diagnostic de SII d'après Hammer et al.	
Associés à une pathologie organique	Age > 50 ans Sang dans les selles Diarrhée
Associés au diagnostic de SII	Sexe féminin Douleur répétée plus de 6 fois dans les 12 derniers mois Douleur diffuse Association de la douleur à une modification de la consistance des selles Présence d'un RGO
Sans valeur d'orientation	Intensité de la douleur Douleur nocturne Amaigrissement Anorexie

Tableau IV Signes d'alarme associés à une pathologie organique et signes associés au diagnostic de SII d'après Hammer et al.

III. Physiopathologie, étiologies

Autrefois considéré comme un syndrome psychosomatique, le SII est enfin admis comme un trouble à part entière du fonctionnement de la partie basse du système digestif. Cependant, à ce jour, aucune explication physiopathologique n'a été mise en évidence, même si des hypothèses concernant l'étiologie et la physiopathologie ont été émises.

Le modèle biopsychosocial développé par Engel et adapté par Drossman [44] permettant d'expliquer les symptômes abdominaux et les troubles intestinaux dans le SII suppose une prédisposition génétique dans laquelle des événements indésirables au début de la vie, des facteurs psychologiques, ou des infections gastro-intestinales ont déclenché une altération au

niveau du système nerveux entérique qui contrôle les moteurs gastro-intestinaux, sensoriels, de la barrière muqueuse et des réponses sécrétoires (Figure 18 & 19). Ce modèle est un complexe de dérégulations bidirectionnelles des interactions intestin-cerveau via le « gut-brain axis ».

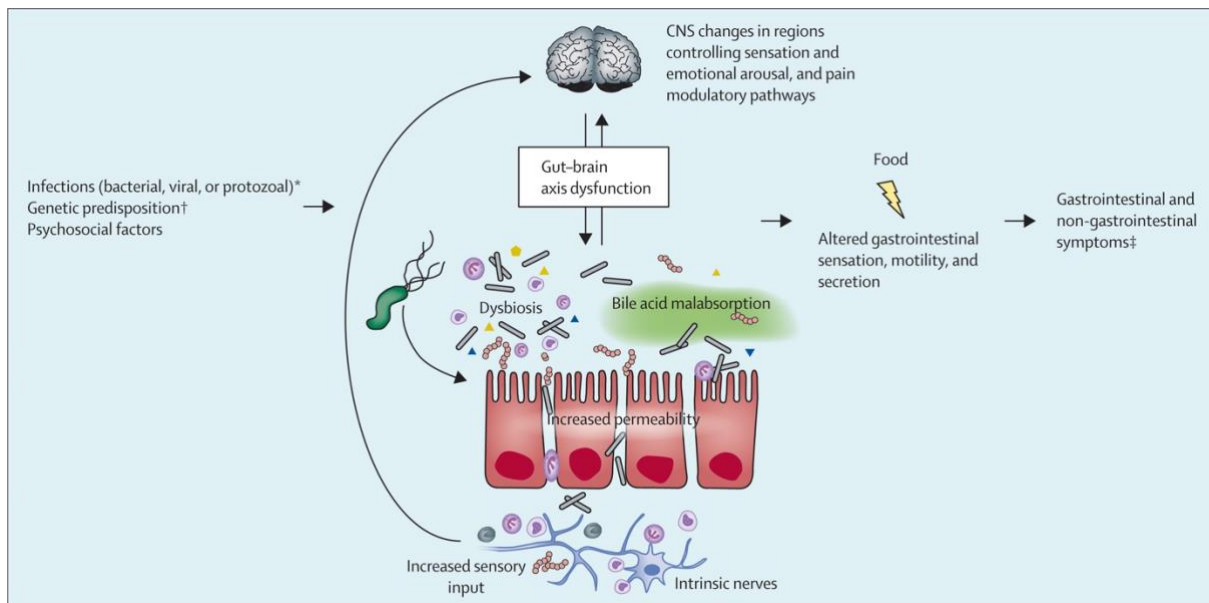


Figure 18 Physiopathologie impliquée dans le SII [37]

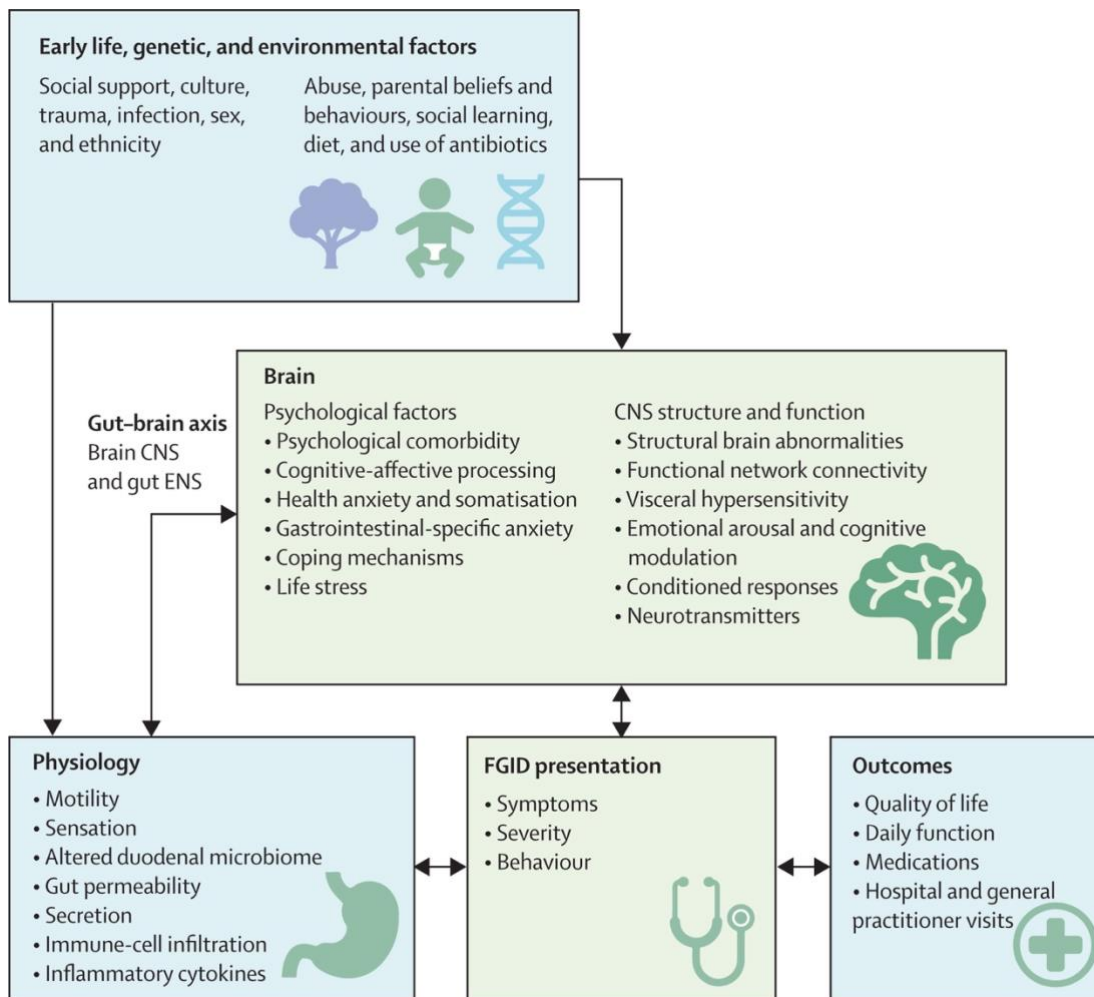


Figure 19 Modèle biopsychosocial des troubles gastro-intestinaux fonctionnels [45]

1. Troubles de la sensibilité et anomalies du « brain-gut axis »

Le tube digestif possède une double innervation afférente : le système nerveux entérique (intrinsèque) permet une autonomie fonctionnelle partielle (notamment au niveau des réflexes péristaltiques) et le système nerveux extrinsèque qui transmet l'information de la muqueuse et de la musculature via les fibres afférentes extrinsèques vagales et spinales. Ce dernier système a un rôle de régulation sur le système nerveux intrinsèque et les viscères abdominaux. Le système nerveux extrinsèque est composé par des afférences vagales passant par le nerf pneumogastrique et aboutissent dans le tronc cérébral au niveau du noyau du tractus solitaire, puis des afférences au niveau du cortex et des voies supérieures. Il y a aussi d'autres afférences digestives qui arrivent au niveau spinal et passent par la corne postérieure de la moelle épinière et remontent vers les voies supérieures. Les afférences viscérales de la sensibilité ou nociception peuvent rejoindre des boucles sensitivo-motrices qui peuvent influencer les neurones efférents moteurs ou sécréteurs. On parle d'homéostasie de l'organisme (Figure 20). Il existe une hiérarchie pour le traitement des informations sensibles digestives selon différents niveaux d'intégration. Une faible proportion des informations atteint le cortex (et donc la perception consciente) ce qui induit des sensations beaucoup moins précises et spécifiques que les sensations somatiques. Cependant, lorsque ces afférences nociceptives récoltées dans la muqueuse intestinale sont intégrées au niveau du cortex et du système limbique (impliqué dans les émotions), elles sont perçues par le conscient et engendrent des douleurs, comparables à

celles impliquées dans le SII. Ces informations peuvent être contrôlées par le cortex et le système limbique via des rétrocontrôles inhibiteurs ou excitateurs de cette douleur [46].

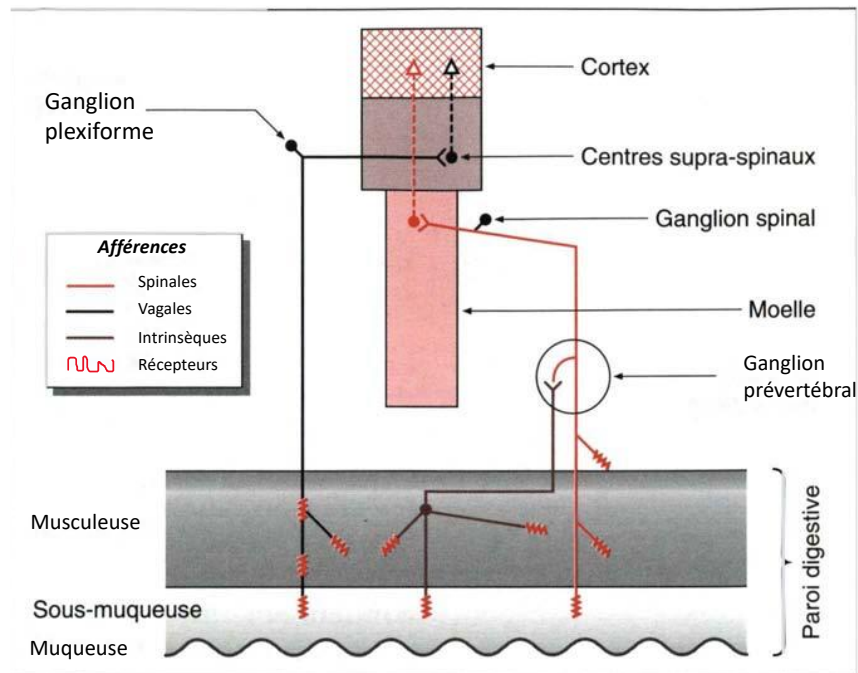


Figure 20 Représentation schématique des afférences viscérales digestives [46]

Une grande variété de neuropeptides est présente au niveau des récepteurs entériques et des fibres viscérales afférentes. Ces neuropeptides jouent potentiellement un rôle dans la régulation des récepteurs et la transmission de l'information sensitive. Un dérèglement de ces mécanismes pourrait être en cause dans le SII. Certains neuropeptides ne sont pas spécifiques, ils sont aussi retrouvés dans les neurones sensitifs et nociceptifs d'autres organes. Il y a, par exemple, la somatostatine, la sérotonine, les endorphines, les enképhalines, la substance P, le VIP, le monoxyde d'azote. D'autres médiateurs sont retrouvés seulement dans le système digestif, telle que la cholécystokinine.

En 1973, Ritchie a mis en évidence une anomalie de la viscéro-perception lors d'un SII. Il a démontré qu'une distension sigmoïdienne lors d'une insertion d'un ballonnet contenant 60 ml d'air induisait une douleur abdominale chez 55% des malades. Seulement 6% des témoins ont signalé une douleur pour le même niveau de distension (Figure 21). Un défaut de distensibilité (compliance) de l'intestin a été écarté, car la tension exercée par la paroi intestinale sur le ballonnet est la même chez les deux groupes. De plus, cette douleur ne se retrouve pas systématiquement lors des phases de la digestion, où la motricité est maximale, ainsi cette hypersensibilité n'est pas liée au péristaltisme intense chez les SII. Cette dernière hypothèse remettrait en cause la physiopathologie motrice du SII [47].

Triangles noirs : patients SII
Ronds blancs : témoins

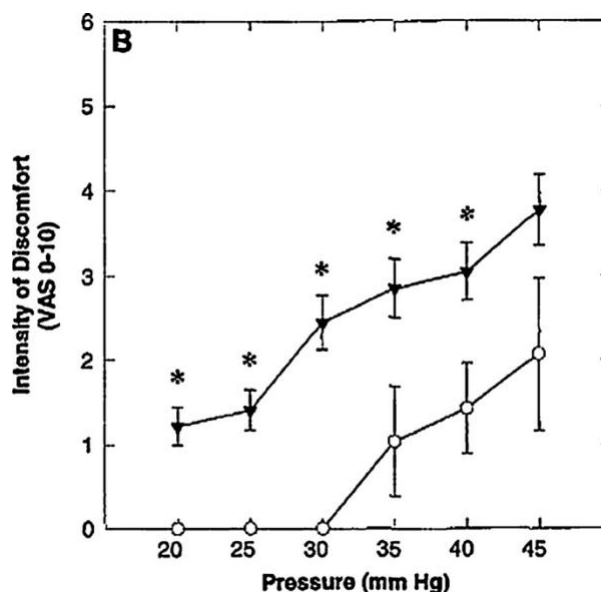


Figure 21 Perception de la douleur viscérale mesurée par la méthode du barostat. Le seuil de perception douloureuse démarre à des pressions plus basses chez les patients atteints de SII [36].

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer cette hypersensibilité. Une première serait un mécanisme périphérique où les neurones afférents primaires de la paroi du TD seraient sensibilisés, ou bien la levée de silence des récepteurs pariétaux. Dans le mécanisme périphérique, les neurones afférents primaires sont anormalement stimulés par des médiateurs (sérotonine, certaines cytokines etc.) et/ ou par les mastocytes qui se trouvent au contact des terminaisons sensibles de la paroi du TD. Les mastocytes abaissent le seuil de sensibilité des neurones afférents par l'intermédiaire de l'histamine, la sérotonine et certaines cytokines [48]. Il est probable que leur sécrétion découle d'une inflammation de la muqueuse initiale auto-entretenu par des processus classiques d'inflammation neurogène faisant intervenir un réflexe d'axone. Par la suite, des neuromédiateurs algogènes sont libérés en périphérie telles que la substance P et le Calcitonin gene related peptide (CGRP).

Une deuxième hypothèse serait une hyperexcitabilité des neurones de la corne postérieure de la moelle et ainsi une amplification des messages sensitifs et/ou nociceptifs digestifs.

Une troisième hypothèse, découverte grâce aux techniques de pointe d'imagerie cérébrale fonctionnelle serait un trouble de l'intégration des influx sensitifs digestifs. En effet, durant une stimulation digestive, les patients SII activent davantage des régions cérébrales telles que la région cingulaire antérieure du cortex préfrontal qui correspond à la zone d'intégration des émotions. Cette région est plus activée chez les SII en comparaison aux témoins lors d'une stimulation colique par une distension qui atteint le seuil douloureux, ou bien quand les patients anticipent la survenue d'une sensation douloureuse. Il existe un phénomène d'anticipation de la douleur chez les patients SII, c'est-à-dire qu'ils rapportent une sensation de douleur pour un stimuli de moindre intensité. Ce phénomène est marqué chez les femmes, ce qui serait un argument pouvant expliquer cette prédisposition féminine.

Il n'y a pas d'anomalies organiques, structurelles ou histologiques au niveau du TD pour expliquer cette hypersensibilité viscérale où le seuil de sensibilité à la douleur est abaissé chez les patients SII. Une relation étroite est intéressante entre les zones du cerveau impliquées dans les émotions et celles impliquées dans les centres de régulation de la sensibilité viscérale. Ainsi, les états d'âme, comme l'anxiété, le stress, la dépression et les troubles de l'humeur peuvent influencer les troubles fonctionnels intestinaux. Le développement d'un SII est associé à un

évènement traumatisant dans l'enfance, et entraîne des altérations structurelles et fonctionnelles du cerveau avec des profils de méthylation de certains gènes.

2. Troubles de la motricité

On distingue deux systèmes nerveux : l'intrinsèque ou entérique qui domine la motilité du tube digestif et l'extrinsèque.

- Système nerveux intrinsèque :
 - Plexus myentérique (ou d'Auerbach) : situé entre les couches musculaires circulaires et longitudinales, il est responsable du contrôle moteur.
 - Plexus sous-muqueux (ou de Meissner) : situé entre la couche musculaire circulaire et la muqueuse, il est responsable des sécrétions gastro-intestinales et du débit sanguin local.
- Système nerveux extrinsèque :
 - Sympathique : les fibres efférentes en provenance des ganglions cœliaques ou mésentériques inhibent le système nerveux intrinsèque et donc entraînent une diminution des contractions et du tonus du tube digestif (effet opposé concernant les sphincters). Ce système est responsable aussi de l'innervation sensitive (douleur) du tube digestif.
 - Parasympathique : la stimulation des nerfs vagues et pelviens entraîne l'augmentation de l'activité motrice et sécrétoire.

Le tube digestif est composé par une tunique musculaire, c'est-à-dire des muscles lisses disposés en deux faisceaux : une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe (Figure 22). On parle de faisceaux de fibres unitaires car toutes les fibres au sein d'un faisceau sont interconnectées, elles communiquent par des jonctions communicantes pour une contraction à l'unisson. On distingue deux types de mouvement, le mouvement de brassage permettant la segmentation du bol alimentaire en mélangeant ce dernier avec les enzymes digestives, et le mouvement propulsif qui permet de faire avancer le bol alimentaire dans le sens oral-aboral.

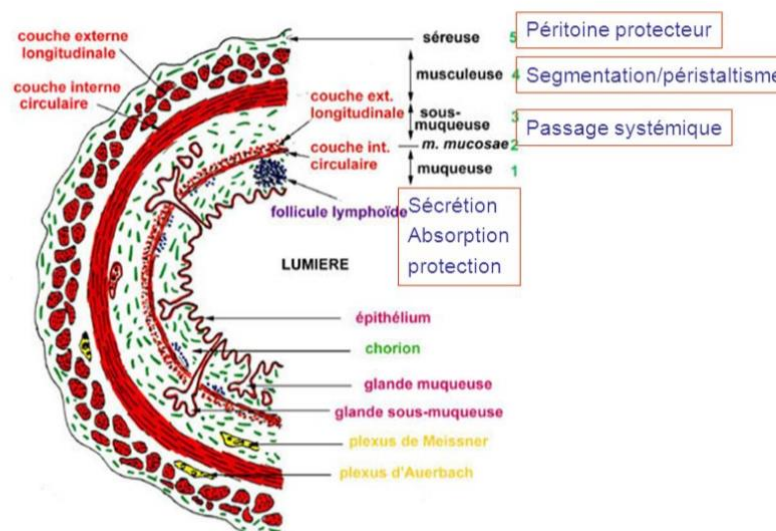


Figure 22 Schéma histologique du tube digestif

Le contrôle de la motricité au niveau du tube digestif est dirigé par le système nerveux entérique, qui est une innervation intrinsèque. Cette succession de contractions et relâchements est appelée le péristaltisme intestinal. Il est enclenché lors du passage du bol alimentaire au niveau de la lumière intestinale du tube digestif. Cette distension de la paroi digestive est perçue

par des mécanorécepteurs entre les deux couches de cellules musculaires. Des impulsions vont se propager de ces mécanorécepteurs par des fibres afférentes vers les plexus d'Auerbach pour faire synapse avec des interneurons qui *in fine* assurent la formation d'un anneau contractile via l'acétylcholine (ACh) 2-3 cm en amont du bol et une distension de la paroi à 5-6cm en aval via le VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) / NO (Figure 23). Cette contraction est segmentaire, c'est-à-dire qu'elle survient à plusieurs endroits simultanément. La vitesse de progression du chyme alimentaire est de 25cm/min.

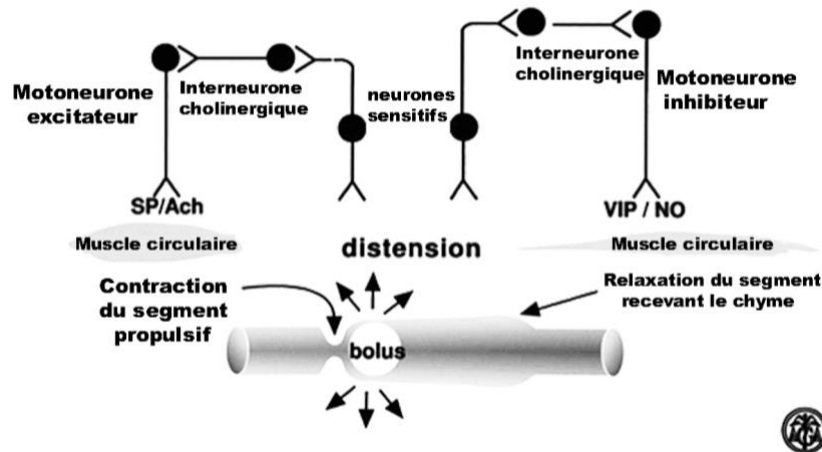


Figure 23 Régulation du péristaltisme par les influx neuronaux

La coordination des contractions et la rythmogenèse sont assurées par l'ensemble des cellules pacemaker intra-myentériques de Cajal. Ces cellules déclenchent des ondes lentes qui sont des variations spontanées du potentiel de membrane qui peut varier de -65mV à -45mV. La fréquence des cycles d'apparition des ondes varie en fonction de la partie du tube digestif :

- Fundus gastrique : 3 cycles/min
- Duodénum : 12 cycles/min
- Iléon : 8 cycles/min
- Côlon : 9 cycles/min au niveau du cæcum à 16 cycles/min au niveau du sigmoïde

Les potentiels d'action sont déclenchés lorsque le potentiel de membrane dépasse -40mV. Plusieurs stimuli tels que l'étirement, l'ACh, et le système nerveux parasympathique peuvent modifier les potentiels de membrane en potentiels d'action.

Lorsque le tube digestif n'est pas « en pleine digestion », la motricité interdigestive du grêle s'organise sous forme de cycle en 3 phases :

- Phase I : phase de repos moteur.
- Phase II : phase d'activité motrice irrégulière non propagée.
- Phase III : contractions régulières de forte intensité sur quelques minutes. La fréquence est proche de celle maximale. Puis s'en suit une période de repos moteur. Cette phase est nyctémérale et est plus fréquente la nuit (Figure 24).

Cet enchainement des trois phases constitue le complexe moteur migrant (CMM). Ce CMM s'étale en général sur 85 à 120 minutes, mais beaucoup de facteurs influencent ce paramètre.

Le CMM permet au grêle d'éliminer les derniers éléments du repas et les sécrétions résiduelles et prévient des pullulations bactériennes endo-luminales. Il est régulé par les cellules de Cajal et par les hormones intestinales comme la motiline ou la somatostatine via des effets paracrines ou endocrines. La relation entre le système nerveux central et l'intestin se retrouve notamment lors de la phase postprandiale où la régulation de la motricité est liée aux caractéristiques

qualitatives et quantitatives du repas et la sécrétion d'hormones intestinales. Cette régulation est effectuée par le système nerveux extrinsèque et les neurones sensitifs de la muqueuse intestinale.

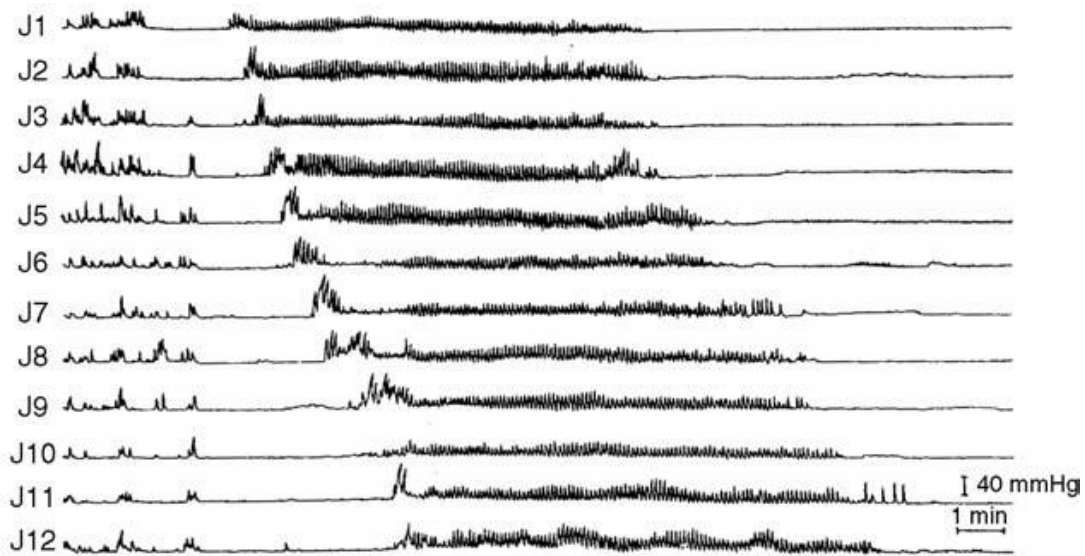


Figure 24 Exemple d'une phase III jéjunale typique du CMM interdigestif

Les troubles de la motricité se retrouvent dans le SII, majoritairement ceux de l'intestin grêle chez les patients diarrhéiques pour les deux profils moteurs grêliques : interdigestifs et postprandial. Les études ont montré que les complexes de phase III sont plus nombreux et deux fois plus souvent propagés jusque dans l'iléon. Ainsi, le temps de transit oro-cœcal est raccourci. Concernant les autres événements moteurs grêliques chez les patients SII, ils sont de courtes salves de contractions rythmiques survenant toutes les minutes dans la journée, et disparaissent la nuit. On trouve aussi des contractions iléales de fortes amplitudes propagées dans le cœcum, et sont contemporaines dans plus de 60% des cas de crampes abdominales.

Un second facteur après l'alimentation déclenche des troubles moteurs grêliques ; le stress. Des salves de contractions jéjunales (Figure 25) sont observées lors de périodes de stress psychologiques et surviennent avant les crampes abdominales. Elles ne sont pas spécifiques d'un sous-groupe de SII contrairement à l'alimentation.

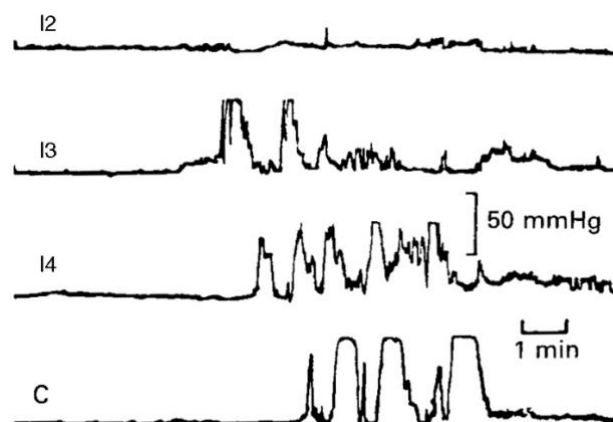


Figure 25 Enregistrement moteur dans l'iléon terminal (I2-I4) montrant des contractions iléales de grande amplitude associées à la survenue de crampes abdominales. Les contractions sont secondairement propagées dans le cœcum

Le trouble de la motricité du côlon est moins notable. Ces troubles se retrouvent lors du repas, certains patients atteints de SII et notamment le sous-groupe diarrhéique ont une réponse motrice recto sigmoïdienne à la nourriture plus marquée et/ou anormalement prolongée. A l'opposé, d'autres groupes de malades ont une réponse du côlon face à l'alimentation faible. Ainsi, cette perturbation du transit affecte le chemin des gaz digestifs. Cette rétention des gaz est concomitante avec une sensation d'inconfort abdominal avec des ballonnements. Le site et le mécanisme de rétention sont un point clef dans l'intensité de la sensation de ballonnement. La sensation la plus intense est déclenchée par une rétention jéjunale. La rétention gazeuse peut être secondaire soit à un défaut de propulsion, soit à une résistance accrue à l'écoulement.

Pour conclure cette partie, l'intensité des symptômes dépend d'un manque de coordination de la motricité au niveau de l'intestin grêle, ce qui entraîne la formation de poches gazeuses se succédant le long de l'intestin et amplifient le symptôme douloureux par un phénomène de sommation des influx nociceptifs. Cependant, le phénomène menant à la rétention gazeuse est encore peu compris. Il est partiellement secondaire à la perturbation des réflexes viscéro-viscéraux coordonnant l'activité motricité tout le long du tube digestif [49].

3. Micro-inflammation de la muqueuse intestinales

Les intestins comportent un système immunitaire (SI) très important avec de très nombreuses cellules impliquées dans l'immunité innée (cellules épithéliales et cellules présentatrices d'antigène) et dans l'immunité adaptative (lymphocytes). Les plaques de Peyer et les follicules lymphoïdes isolés sont impliqués dans la composante adaptative. Ces follicules sont des petites structures, nombreuses, éparpillées dans tout le TD mais essentiellement dans l'iléon. Le SI intestinal est capable à la fois de protéger et défendre l'organisme face aux micro-organismes, mais aussi de tolérer les nutriments de l'alimentation ou le microbiote intestinal (sans cela, il pourrait y avoir des désordres inflammatoires ou auto-immuns).

Les premières études qui ont fait un lien entre une composante inflammatoire et un SII ont montré que des personnes ayant contracté une gastro-entérite aiguë avaient une prédisposition à développer un SII et notamment un D-SII [50]. Entre 3,7% et 36% ont développé un SII post infectieux (SII-P) notamment suite à des infections par *Campylobacter jejuni*, *Shigella spp*, *Salmonella enteritidis*, *Norovirus*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*. Les symptômes de SII-post infectieux sont ceux décrits dans les critères de ROME. Après avoir effectué une biopsie chez les patients infectés, même un an après, il y a présence d'une infiltration lymphocytaire, d'une augmentation du nombre de macrophages et la persistance d'une hyperplasie des cellules entéro-chromaffines qui sont riches en sérotonine.

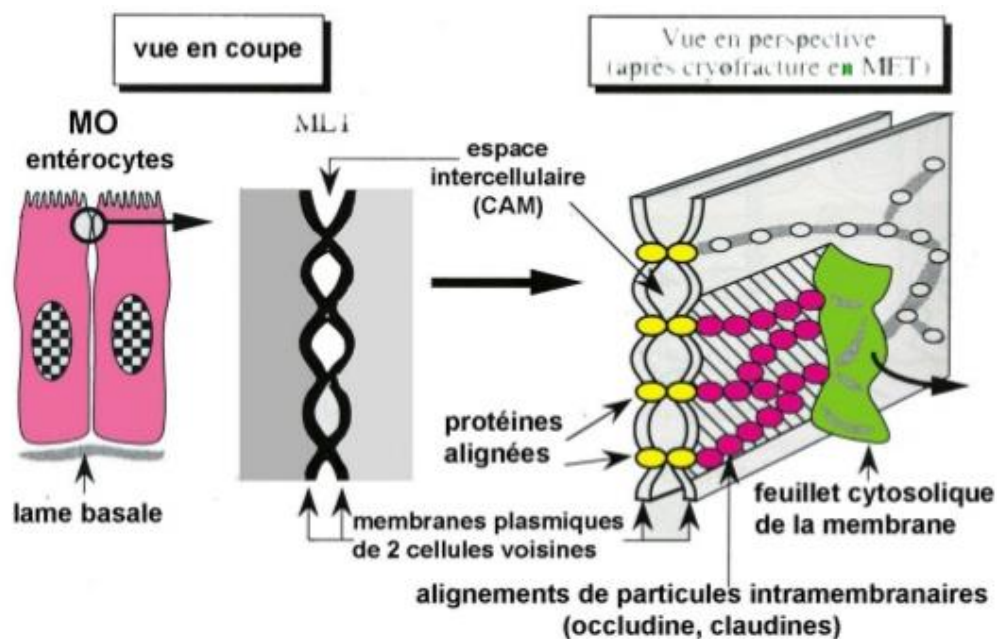
Il a aussi été notifié une augmentation du nombre de mastocytes, un degré de dégranulation plus élevé près des plexus et dans les terminaisons nerveuses. Ces caractéristiques sont corrélées avec la sévérité des symptômes. Les mastocytes contiennent des médiateurs qui sont libérés lors de la dégranulation et liés dans l'hypersensibilité viscérale, tels que la tryptase, l'histamine ou le nerve growth factor (NGF). Une influence psychologique entretiendrait la micro-inflammation. Dans des études animales, le nombre de mastocytes et leur activation est augmenté par le stress. Concernant les études humaines, une biopsie du jéjunum de patients SII en situation de stress montre une hyperplasie des mastocytes [48].

Il a aussi été notifié une augmentation du nombre de lymphocytes T et des concentrations sériques des IL-1, IL-6 et IL-8 qui sont pro-inflammatoires.

Ces micro-inflammations vont engendrer l'augmentation des neuromédiateurs de la douleur (substance P, sérotonine), l'apparition d'anomalies motrices et de la perméabilité intestinale ainsi que l'implication du microbiote intestinal.

La perméabilité paracellulaire intestinale augmentée favorise la pénétration de toxines, d'antigènes et la translocation bactérienne pouvant enclencher une réponse inflammatoire locale avec la présence de cellules immunocompétentes et des médiateurs de l'inflammation. Ces derniers sensibilisent les terminaisons des neurones afférents primaires, notamment les mécanorécepteurs pariétaux. C'est une explication de l'hypersensibilité à la distension chez les sujets SII.

Comme dit précédemment, la barrière épithéliale assure une fonction de protection, avec une faible perméabilité essentielle pour assurer l'équilibre, grâce aux jonctions serrées. Ces dernières sont constituées de protéines (occludine, claudine) ancrées au cytosquelette des cellules adjacentes par des protéines de liaison intracytoplasmiques (Figure 26). Une contraction sous l'influence des facteurs luminaux et endogènes est permise grâce aux filaments d'actinomyosine qui forment un anneau périjonctionnel. Ainsi, l'ouverture des jonctions serrées après contraction du cytosquelette entraîne le passage de toxines, allergènes, fragments membranaires et bactéries de la lumière vers l'espace sous-muqueux. Cette contraction est permise par la phosphorylation des chaînes légères de myosine grâce à la Myosin Light Chain Kinase (MLCK).



Jonction serrée (= Zonula occludens)

Figure 26 Schéma vue en coupe et perspective d'une jonction serrée

Des substances exogènes et endogènes du contenu digestif comme les acides biliaries, la trypsine, d'autres protéases, des composants bactériens (LPS), le stress, les antibiotiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou une altération de la flore commensale sont capables d'activer la MLCK pour entraîner l'ouverture des jonctions serrées [37].

4. Rôle du microbiote intestinal (dysbiose microbienne)

L'implication du microbiote intestinal dans la physiopathologie du SII est suspectée depuis de nombreuses années. De nombreuses études ont montré que le microbiote intestinal des patients SII est différent de celui de personnes saines. D'autres part, la prise d'antibiotiques entraîne une modification du microbiote et serait associée avec le SII, tout comme la micro-inflammation abordée plus haut [51].

Plusieurs hypothèses ont été émises pour montrer l'implication du microbiote dans la physiopathologie du SII :

- Les bactéries intestinales influencent la physiologie digestive.
- Certains patients ont développé un SII suite à une infection.
- Il y a des différences qualitatives et quantitatives dans la composition de la flore colique et grêlique chez les patients SII et témoins.

La sensibilité ainsi que la motricité digestive sont impactées par la flore intestinale. En effet, les animaux dépourvus de flore présentent une gastroparésie, un transit dans le grêle ralenti, et une dilatation caecale. Il a été montré que les produits résultant de la fermentation bactérienne colique tels que les gaz (H₂, CH₄) et les acides gras à chaîne courtes (AGCC) impactent la motricité dans la région iléo-colique, affectent le fonctionnement des cellules épithéliales et immunitaire intestinales, et peuvent entraîner une hypersensibilité [49].

Le SII-PI représenterait 15 à 20 % des SII dont le risque est multiplié par 5 après une infection. Le SII-PI succède à une infection bactérienne (salmonellose, shigellose, gastro-entérite à *Campylobacter*) ou parasitaire (giardiase). Un facteur important est la durée de l'infection initiale, plus celle-ci est longue, plus il est probable de développer un SII. Par exemple, si l'infection dure plus de 3 semaines, la probabilité de développer un SII après une diarrhée aiguë est multipliée par 11. Pour une infection brève, donc moins de 7 jours, la probabilité semble très faible. Le terrain, tel que le jeune âge, un terrain anxieux/dépressif sont d'autres facteurs de risque de SII-PI par la persistance d'un état « inflammatoire » local après l'infection. Par exemple, 3 mois après un SII-PI, les biopsies ont révélé que les patients avaient un taux élevé d'IL1b, cytokine pro-inflammatoire, au niveau du rectum [49].

Les différences qualitatives et quantitatives dans la composition de la flore colique et grêlique chez les patients SII et témoins ont été étudiées :

- Modification quantitative : un test respiratoire montre une surproduction précoce d'hydrogène et de méthane après charge en lactulose ou en glucose et l'hypothèse d'une pullulation bactérienne dans le grêle a vu le jour. Ceci s'explique par l'extension de la zone de fermentation des résidus glucidiques au-delà du côlon, dans l'iléon et même le jéjunum distal. Cette pullulation serait responsable d'une inflammation intestinale et déclencherait des troubles moteurs grêliques. En effet, chez les patients SII-C il y a une corrélation entre la quantité de méthane produite et la sévérité du ralentissement du transit. Cette hypothèse a été renforcée par l'administration d'un antibiotique (néomycine ou rifaximine) pendant 10 jours et où les symptômes se sont améliorés [52][53][54][55]. Cependant, d'autres études montrent le contraire.
- Modification qualitative : lors d'un SII, il y a une modification de la composition de la flore endoluminale et de celle présente dans le biofilm au contact de la muqueuse. Ceci a été étudié grâce aux techniques de séquençage des génomes bactériens via la fraction 16S ribosomale. Les résultats montrent qu'il y a un excès de *Firmicutes* (*Faecalibacterium*, *Acetivibrio*, ...) seulement, mais cette anomalie peut être associée à une réduction des *Bacteroidetes* (*Bacteroides*, *Alistipes*). Chez les patients SII-C et dépressifs, il y a majoritairement une augmentation du rapport *Firmicutes/Bacteroidetes*. Chez les patients SII-D, il y a une augmentation des *Bacteroides* et des *Clostridia* associée à une diminution des bifidobactéries.

Un des rôles de la flore colique est la transformation des résidus glucidiques. Cette transformation ou fermentation aboutit à la production de gaz, méthane et hydrogène. Une

étude a montré que les patients SII avec un régime alimentaire normal ont une production d'hydrogène deux fois plus élevée, et une vitesse de production de gaz plus rapide après un repas. Pour comparer, une diète excluant les céréales hautement riches en fibres insolubles (sauf riz) et les produits laitiers a fait diminuer significativement la production d'hydrogène et donc réduit les symptômes du SII. Nous aborderons dans la partie « Prise en charge du patient » le changement de régime pour diminuer les symptômes [49].

5. Étiologies particulières

Une étude pangénomique a fourni des associations avec les variantes du chromosome 9 (locus 9q31.2) qui sont liées aux fonctions de divers canaux ioniques et dysfonctionnement autonome, et mutations du gène de la sucrase-isomaltase. De plus, environ 2% des patients atteints de SII sont porteurs de mutations faux-sens dans SCN5A, ce qui altère la fonction du canal ionique sodique NaV1.5 mécanosensible au voltage et affecte la fonction des muscles lisses et leur sensibilité mécanique.

Une étude portant sur les jumeaux a montré que les jumeaux monozygotes ont un plus fort taux de concordance pour le SII que les dizygotes. De plus, le fait d'avoir un parent atteint du SII est un fort prédicteur. L'hérédité contribue donc au développement du SII, mais les études soulignent également l'influence très importante des facteurs environnementaux.

IV. Prise en charge du patient

Il est important de tenir compte de l'altération de la qualité de vie qui est souvent sous-estimée et est à l'origine de coûts importants (consultations, examens, arrêt de travail, diminution de la productivité au travail etc.) pour mettre en place la meilleure prise en charge qui soit.

Les objectifs réalisables sont une diminution de la fréquence, de l'intensité des épisodes symptomatiques et douloureux, une diminution de la sévérité de la maladie et amélioration de la qualité de vie. Par la suite, même si la guérison paraît peu probable, les études longitudinales montrent que 40 à 50% des patients peuvent ne plus être symptomatiques à 5 ans.

L'effet placebo fonctionne particulièrement bien dans ce syndrome, 40 à 50% avec un gain d'efficacité des traitements inférieur à 20% par rapport au placebo.

Un aperçu général des recommandations des traitements sont :

- Le traitement est pris à la demande lors des poussées symptomatiques et pas systématiquement au long cours.
- Un traitement ne fonctionnant pas dès le début ne doit pas être poursuivi.
- Une non-réponse à un traitement est courante et ne remet pas en cause le diagnostic.
- En l'absence de critères prédictifs de l'efficacité des traitements, les différentes classes thérapeutiques sont souvent utilisées les unes après les autres [34].

1. Prise en charge médicamenteuse

Antispasmodiques

Leur mécanisme d'action n'est toujours pas connu à l'heure actuelle mais leur utilisation repose sur l'aspect moteur de la physiopathologie du SII et le lien avec la sensation douloureuse. Ils agissent directement sur les cellules musculaires lisses au niveau du système digestif en réduisant la motricité colique et le réflexe gastro-colique lors d'une prise alimentaire. Les méta-analyses concernant leur efficacité montrent qu'il y a eu de nombreux biais méthodologiques

(définition insuffisante des critères de sélection, défaut de puissance des essais, schémas d'études inadaptés, critères de jugement imprécis, important nombre de perdus de vue etc.). Toutefois, il y a systématiquement un effet bénéfique sur la douleur abdominale et une amélioration des symptômes.

Les méta-analyses de Jaiwala et al. et Poynard et al. se basent sur 26, 23 et 16 essais contrôlés et concluent que certains antispasmodiques (trimébutine, pinavérium et mébévérine) étaient supérieurs au placebo dans le soulagement de la douleur abdominale (53% contre 41% pour le placebo). La conclusion était une inefficacité dans la correction des troubles du transit [56], [57].

Une autre méta-analyse montre que l'utilisation des antispasmodiques relaxant les cellules musculaires lisses pour traiter le SII pose des problèmes méthodologiques. Le bromure de pinavérium et la trimébutine sont inefficaces. Tandis que le bromure de cimétopre, le bromure d'octylonium, la mébévérine, l'hyoscine et l'huile de menthe poivrée ont montré des résultats positifs, mais sur la base d'essais qui ne concluent pas d'efficacité significative. Les essais de faible qualité ont été exclus de cette méta-analyse. Cette étude va à l'encontre des résultats obtenus par Poynard et al. qui a conclu que les antispasmodiques sont des médicaments efficaces dans le SII. Par ailleurs, les antispasmodiques peuvent provoquer et aggraver la constipation mais restent les médicaments de première intention dans les formes avec douleurs abdominales ou ballonnements [58].

Laxatifs

Certains patients atteints du SII, notamment les SII-C et les SII-M se plaignent de constipation, un symptôme non spécifique. Ceci est dû à un transit lent du côlon, une défécation et une poussée défectueuse, ou bien un côlon sensible qui provoque un sentiment de ballonnement et un désir de déféquer sans résultat. Les laxatifs sont ainsi une prise en charge symptomatique sans améliorer l'évaluation globale du SII. En effet, une amélioration du transit n'améliore pas obligatoirement les douleurs abdominales ou les ballonnements. Ils sont de deuxième intention pour les patients SII-C et SII-M, après les recommandations des mesures hygiéno-diététiques [59]. Il existe plusieurs types de laxatifs dont leurs propriétés d'action sont différentes.

- Les laxatifs osmotiques sont bien tolérés et ont une bonne efficacité. Ils augmentent la fréquence des selles, modifient leur consistance et limitent les efforts de poussée. Ce type comprend les laxatifs polyols (lactulose, sorbitol et lactitol) qui sont des disaccharides de synthèse non digérés et non absorbés par l'intestin. Ils provoquent un appel d'eau et d'électrolytes, d'où un effluent iléal augmenté. L'effet est dépendant de la dose. Toutefois, ces laxatifs polyols, donc ces sucres sont l'objet de fermentation par la flore bactérienne colique. Ceci entraîne une réabsorption de certains métabolites de fermentation et donc un apport calorique. Cette fermentation peut entraîner des douleurs abdominales, des ballonnements, des flatulences, ce qui est dérangent chez un patient SII. Pour contrer ce phénomène de fermentation, des macrogols qui sont des mélanges de polymères de polyéthylène glycol (PEG) de haut poids moléculaire, sont utilisés. Leur effet, à charge égale est plus élevé que celui des laxatifs polyols.
- Les laxatifs de lest (psyllium, ispaghul, gomme de sterculia, son de blé) forment un ballast qui retient l'eau dans la lumière intestinale. Ils augmentent la fréquence des selles et améliorent leur consistance.
- Les laxatifs émoullissants ou lubrifiants, représentés par les huiles de paraffine non absorbables modifient le transit en lubrifiant le bol fécal. Il est important de ne pas utiliser ces huiles de façon prolongée car elles peuvent majorer l'incontinence anale et favoriser les suintements anaux. De plus, elles peuvent être à l'origine de déficits en vitamines liposolubles A, D, E et K.

- Les laxatifs stimulants (huile de ricin, bisacodyl, docusate et picosulfate de sodium) sont susceptibles d'entraîner des troubles hydro-électriques, d'altérer l'épithélium colique et de favoriser l'accoutumance si l'utilisation est prolongée. Leur utilisation est réservée à des situations particulières et sur de courtes périodes [59].

En conclusion, 10% des patients sont améliorés par les laxatifs de lest. Les fibres insolubles n'ont aucun effet sur la douleur et n'exacerbent pas les flatulences et les ballonnements. La moitié des patients affirment que certaines fibres aggravent leurs symptômes. Les laxatifs osmotiques, et notamment le polyéthylène glycol ont une efficacité et une tolérance supérieures au lactulose avec moins de flatulences [60]. Cependant des revues systématiques ont conclu sur l'appui de 13 études que l'efficacité des laxatifs de lest n'est pas clairement établie [56]. Une autre revue a inclus 7 études et a conclu qu'il n'y a pas d'agents de charge efficace pour le SII [61]. L'utilisation des laxatifs pour le traitement du SII est purement à visée symptomatique. Ils permettent d'améliorer le confort, la qualité du transit et de vie du quotidien du patient SII. Cependant, ils n'améliorent pas l'évaluation globale du SII, dont la douleur abdominale. L'utilisation doit être raisonnable sans entraîner d'effets indésirables ou de comorbidités supplémentaires.

Antidiarrhéiques

Les analogues opioïdes (lopéramide) stimulent les récepteurs au niveau du système nerveux entérique en inhibant le péristaltisme et la sécrétion de liquide. Le loperamide est efficace dans le traitement de la diarrhée, la réduction de la fréquence des selles et l'amélioration de la consistance des selles. Mais, il n'est pas plus efficace que le placebo dans la réduction de la douleur, des ballonnements ou des symptômes globaux du SII [62]. Le loperamide est le seul anti diarrhéique à avoir été suffisamment analysé dans les essais randomisés contrôlés pour le traitement du SII-D. Deux essais ont montré 100% d'amélioration de la consistance des selles pour le groupe traité au loperamide, comparé à 20-45% des témoins. Cependant, il n'y a pas eu d'amélioration des symptômes globaux par rapport au placebo [63]. Pour conclure, le loperamide a un effet bénéfique et efficace pour améliorer la consistance et fréquence des selles sans effets sur les ballonnements, l'inconfort abdominal etc.

Argiles, silicates et adsorbants intestinaux

L'argile est un type de roche trouvé dans différents pays. Elle se compose de minéraux et de métaux, dont les silicates (molécules polymériques qui sont des sels de silices (SiO₂) associés à d'autres oxydes métalliques comme le magnésium, le calcium, l'aluminium, le lithium etc.). Les appellations qui diffèrent en fonction de la composition du silicate et sa conformation polymérique : kaolinite, talc, attapulgite, illite ou montmorillonite. Ces argiles sont utilisées depuis l'antiquité par voie cutanée ou par voie orale, dans les troubles digestifs. Leurs indications sont dans le traitement symptomatique de la diarrhée ou le traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales. Le mécanisme d'action des silicates sur la diminution de la diarrhée n'a pas encore été établi. Leur conformation leur permet un pouvoir adsorbant, et la finesse des particules peut tapisser l'ensemble du tube digestif. Deux études versus placebo ont testé l'efficacité des silicates dans le SII. Dans une étude de 2005, 524 patients répondants aux critères de Rome I ont pris de la montmorillonite beidellitique (BEDELIX®) ou un placebo trois fois par jour pendant 8 semaines. Le silicate a significativement amélioré la douleur abdominale et le confort digestif comparé au placebo pour le groupe des patients SII-C. Quant aux groupe SII-D et SII-M, il n'y a pas eu d'efficacité significative (Figure 27). La montmorillonite ne semble pas être un choix thérapeutique pour tous les sous-types du SII. D'autres essais sont nécessaires pour conclure une efficacité certaine [64].

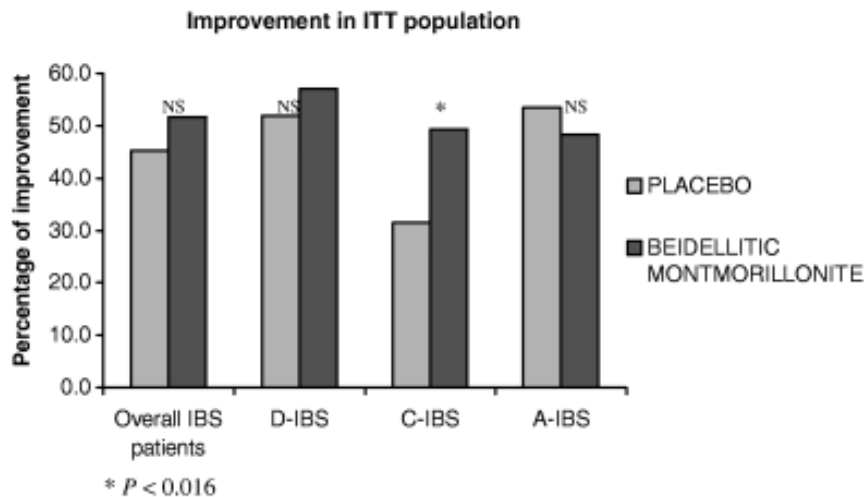


Figure 27 Douleur abdominale et/ou amélioration de l'inconfort dans l'échantillon testé

Concernant la diosmectite (SMECTA®) elle a été testée chez des patients SII-D. Son efficacité pour des diarrhées aiguës d'origines infectieuses est prouvée, mais dans la diarrhée chronique son efficacité est peu étudiée. Au total, 104 patients dont 52 répondants aux critères de Rome II et étiquetés SII-D ont reçu pendant 8 semaines trois fois par jour 3g de diosmectite ou de placebo. Son mécanisme exact n'est pas connu, mais elle semble renforcer la fonction de barrière intestinale, prévenir les dommages muqueux ainsi qu'une action cytoprotectrice sur la muqueuse gastro-intestinale [65].

Les argiles n'agissent pas sur l'ensemble des symptômes mais améliorent la diarrhée ou les gaz avec une tolérance assez bonne. Il peut arriver qu'une prise trop importante entraîne une constipation. Il est aussi probable que, de par leur structure en feuillet et leur grande capacité d'adsorption, ils capturent les composés de la terre comme le plomb et d'autres substances potentiellement toxiques. Néanmoins, aucune preuve scientifique n'a été apportée concernant un relargage de plomb et un potentiel risque de développer un saturnisme [66].

Pour conclure, il n'y a pas, à l'heure actuelle d'études précises sur l'utilisation des silicates et des adsorbants intestinaux dans la prise en charge du SII. Une efficacité, modérée voir minime a été démontrée concernant les ballonnements, les flatulences ou la diarrhée.

Antidépresseurs (tricycliques et ISRS)

Ces psychotropes ont pour but de potentialiser la présence de neurotransmetteurs comme la sérotonine ou la noradrénaline dans la fente synaptique de certains neurones centraux ou périphériques. Ils peuvent être utilisés dans le traitement de certaines douleurs neuropathiques. En cas d'échec des traitements de première intention les antidépresseurs sont utilisés notamment pour les formes douloureuses. Ils sont classés en plusieurs catégories en fonction de leur mode d'action. Il y a deux classes privilégiées dans le traitement des douleurs neuropathiques et donc le SII : les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Les antidépresseurs tricycliques inhibent de façon non sélective les transporteurs des monoamines au niveau de la fente synaptique et permettent d'augmenter les concentrations en sérotonine et noradrénaline. Ils ont aussi un effet antagoniste sur des récepteurs adrénergiques, histaminergiques ou cholinergiques. Ils sont utilisés pour leur capacité à potentialiser les analgésiques et donc réduire les douleurs d'origine neurogène qui sont dues à un déséquilibre entre les neurotransmetteurs au niveau des influx nerveux nociceptifs ou sensitifs. Environ 10% des patients SII ont recours aux antidépresseurs tricycliques, car la majorité présente des symptômes réfractaires [60]. Un des bénéfices serait dû à leurs propriétés anticholinergiques.

Les doses et le temps effectifs semblent être diminués comparé à l'effet recherché en tant qu'antidépresseur. Ils sont efficaces dans les deux semaines suivant le début du traitement. Par ailleurs, malgré les faibles doses utilisées, les effets secondaires tels que la constipation, la sécheresse buccale, la somnolence et la fatigue surviennent chez plus d'un tiers des patients entraînant une mauvaise observance. Les bénéfices sont plus importants chez les patients SII-D selon une étude car un des effets secondaires des antidépresseurs est la constipation [67], [62], [68]. Ces antidépresseurs tricycliques sont recommandés pour le SII modéré à sévère dans lequel la douleur est importante ou si d'autres traitements ont échoué.

Les ISRS ont été étudiés dans le traitement du SII car ils ont moins d'effets secondaires que les tricycliques pour une efficacité similaire dans le traitement de la dépression. Cependant, ils ont fait l'objet de peu d'études concernant les troubles gastro-intestinaux fonctionnels et le SII. Les résultats des études montrent qu'ils sont moins convaincants que les tricycliques mais toutes les méta-analyses ne sont pas concordantes [69], [70], [71].

2. Prise en charge non médicamenteuse : modification du régime alimentaire, thérapies alternatives, probiotiques

Depuis quelques années, les autorités de santé et les professionnels de santé rappellent l'importance du mode de vie, de l'alimentation, de l'exposition environnementale ou de l'activité physique dans la prise en charge de pathologies. Une prise en charge psychologique peut aussi améliorer le quotidien des patients. Concernant le SII, deux aspects sont à prendre en compte, la modification du régime alimentaire ainsi qu'une prise en charge psychologique.

Modification du régime alimentaire

Le lien entre prise alimentaire et survenue ou aggravation des symptômes est couramment décrit chez les patients SII. La question de l'alimentation est souvent en première place parmi leurs préoccupations. Il n'est pas rare que les patients déduisent une allergie à un aliment et excluent par exemple de leur diète le gluten, ou le lactose. Les chercheurs ont donc cherché les aliments responsables de l'aggravation des symptômes du SII dans les sociétés occidentales. En Australie, ils ont tenté de déterminer les nutriments à l'origine des troubles digestifs. Ainsi, une nutritionniste australienne, Sue Shepherd a travaillé sur le concept de FODMAPs (Fermentable Oligo Di Monosaccharides and Polyols). Ce sont des glucides à chaîne courte et des alcools de sucre (polyols) qui comprennent le fructose, le lactose, les fructo- et galacto-oligosaccharides (fructanes, galactanes) et des polyols (sorbitol, mannitol, xylitol et maltitol). Ces éléments ont trois propriétés fonctionnelles communes :

- Une faible absorption dans l'intestin grêle : une absorption médiocre, due aux mécanismes de transports lents et de faible capacité à travers l'épithélium (fructose). Il y a aussi une diminution de l'activité des hydrolases de la bordure de brosse (lactose), un déficit d'hydrolases (fructanes, galactanes) et des molécules trop grandes pour la diffusion simple (polyols).
- Une petite taille et une activité osmotique : cet effet a été montré grâce au lactulose, un FODMAP synthétique qui exerce un effet laxatif lorsqu'il est administré en dose suffisante. C'est-à-dire qu'il augmente la teneur en eau du contenu luminal et modifie la motilité intestinale. Quant à la modulation de la motricité colique, la variable étudiée est le temps de transit intraluminal oro-anal, total et/ ou segmentaire.
- Une capacité à être fermentés par les bactéries : les oligosaccharides et les sucres sont rapidement fermentés par rapport aux polysaccharides tels que les fibres alimentaires solubles [37].

Ces aliments fermentescibles sont présents en taux élevés dans certains fruits, sucrants artificiels, légumes, légumes verts etc. (Table 5, [72], [73]).

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

Tableau V Exemples de sources alimentaires riches en FODMAPs

L'objectif du régime pauvre en FODMAPs est de réduire les apports en sucres à chaîne courte peu absorbés (effet osmotique élevé et fermentation rapide) pour une meilleure efficacité dans la distension lumenale. De nombreuses études prouvent que ce régime FODMAPs diminue les symptômes abdominaux des troubles fonctionnels intestinaux et que cette restriction globale aurait un effet plus grand et cohérent qu'une restriction limitée telle que l'exclusion du fructose, du lactose ou du sorbitol.

Il existe des sous-groupes de FODMAPs, variant selon les groupes ethniques et alimentaires en fonction de la dose administrée dans le régime alimentaire. Par exemple, les régimes alimentaires nord-américains et d'Europe occidentale, sont caractérisés par une présence de fructose et fructane très importante, et les patients SII sont exposés quotidiennement. Par ailleurs, le fructose joue un rôle important car son absorption dans l'intestin grêle varie beaucoup, ceci dépendra des personnes car il est souvent accompagné dans les aliments par le sorbitol. Le fructose est présent dans les fruits, le miel et le sirop de maïs. Il se trouve dans la lumière intestinale sous forme d'hexose libre présent dans les aliments ou après une hydrolyse du saccharose. Puis, il est absorbé à travers l'épithélium selon deux mécanismes. Le fructose libre est pris en charge par un transporteur facultatif, GLUT-5 présent dans tout l'intestin grêle, ou par GLUT-2 au niveau de la membrane apicale de l'entérocyte lorsque le fructose est avec du glucose. On parle de malabsorption du fructose lorsque ce dernier est libre, c'est-à-dire en excès par rapport au glucose qui se trouve dans la lumière [72]. Cependant la capacité d'absorption du fructose est spécifique à chaque individu ; il est donc préférable d'identifier les personnes absorbant complètement une charge de fructose pour éviter l'éviction du fructose chez ces personnes qui ne présentent pas de malabsorption.

Les fructanes, polymères de fructose linéaires ou bien ramifiés sont des glucides naturels de stockage de certains végétaux. Les oignons, l'ail, les artichauts, les bananes et céréales dont le blé en contiennent une grande quantité (1 à 4 %). L'inuline (fructane à chaîne longue) et les FOS sont des sources de fructanes ajoutées aux aliments pour les effets prébiotiques. En effet, l'intestin grêle manque d'hydrolases capables de rompre les liaisons fructose-fructose, les fructanes ne pouvant pas être transportés à travers l'épithélium, ne sont pas absorbés [72].

Les galactanes, sont retrouvés en grande quantité dans les légumineuses comme les lentilles, les pois chiches et les haricots rouges, qui sont couramment utilisés comme source importante de protéines dans le régime végétarien.

Les polyols sont aussi répandus dans les aliments, mais ils n'ont pas de systèmes de transports actifs associés dans l'intestin grêle et sont probablement absorbés par diffusion passive : la diffusion se fait par « pores » dans l'épithélium et dépend de la taille des molécules. Il y a une variation de la taille des pores au niveau de l'intestin grêle, les plus gros diamètres se situent dans la partie haute. La taille des pores peut être affectée en fonction de l'état de la personne, par exemple chez les patients cœliaques, la taille des pores diminue. Ces polyols sont utilisés comme édulcorants artificiels (sorbitol (E420), xylitol (E967), mannitol (E421), maltitol (E965), isomalt (E953)).

L'éviction ou la restriction du fructose alimentaire et du sorbitol associée à la restriction d'autres FODMAPs a permis, dans une étude rétrospective, une diminution globale des symptômes (notamment les douleurs abdominales) chez trois patients sur quatre atteints de SII. Cette efficacité durable est liée à l'observance alimentaire [74]. Une autre étude randomisée en double aveugle versus placebo a démontré que le régime alimentaire FODMAPs est convaincant dans la prise en charge du SII. Il améliorerait les symptômes digestifs dont la sévérité des douleurs abdominales et ballonnements chez tous les types de patients en comparaison d'un régime australien standard [75].

Cependant ce régime pauvre en FODMAPs a des limites. Il est efficace chez 75% des patients [72]. Cette restriction a aussi un effet négatif en diminuant les composants alimentaires de type prébiotiques. Une étude a montré l'efficacité d'un régime pauvre en FODMAPs n'amène pas plus de bénéfices qu'un régime « équilibré » conseillé à un patient SII, c'est-à-dire une supplémentation faible en fibres, pauvres en aliments fermentescibles, en graisses et en sucres rapides [76]. Le changement de régime australien à un régime pauvre en FODMAPs a modifié le microbiote intestinal chez les sujets sains et les patients SII en diminuant l'abondance bactérienne totale. Le régime australien augmente l'abondance de *Clostridium cluster XIVa* qui produit du butyrate et *Akkermansia muciniphila* associé au mucus et réduit la quantité de *Ruminococcus torques*. La consommation diminuée de blé doit être contrebalancée avec une consommation d'amidon résistant et de polysaccharides non amylacés [77].

Pour conclure, ce régime exclut au maximum les FODMAPs pendant 3 à 4 semaines pour juger l'effet symptomatique de cette réduction, puis les réintroduit progressivement pour déterminer la dose tolérable par le patient (Table 8). Néanmoins, le régime strict est difficile à suivre, une étude a montré que si 75% des patients adhéraient au régime, seulement 12,2% le suivaient en permanence [78].

Groupes d'aliments	Sources principales de FODMAPs	Alternatives
Fruits	Pomme, abricot, cerise, mûre, mangue, nectarine, pêche, poire, kaki, prune, pastèque	Banane, myrtille, melon, pamplemousse, raisin, citron, mandarine, orange, fruit de la passion, fraise, framboise, rhubarbe
Légumes	Artichaut, asperge, chou-fleur, chou de Bruxelles, brocoli, poireau, ail, champignon, oignon, échalote, pois	Carotte, poivron, ciboulette, concombre, aubergine, gingembre, haricot vert, laitue, olive, pomme de terre, épinard, tomate, courgette
Céréales	Blé, seigle, orge	Sarrasin, maïs, avoine, polenta, quinoa, riz

Produits laitiers	Lait concentré ou lyophilisé, fromage blanc, ricotta, crème anglaise, crème glacé, lait, yaourt	Beurre, produits laitiers dans lactose, autre fromages
Sources de protéines	Légumineuse, pistache, noix de cajou	Viandes, poissons, œufs, noix de macadamia, arachide, noix, pignon, tofu
Autres	Miel, sorbitol, mannitol, sirop de maïs riche en fructose, fructose	Mélasses et dérivés, sirop d'érable, saccharose, glucose

Tableau VI Sources d'aliments contenant des FODMAPs et les alternatives

Ce type de régime est donc complexe et difficile à suivre sur le long terme. Des recommandations « standards » ont montré une efficacité similaire sur une courte période au régime pauvre en FODMAPs :

- Faire 3 repas par jour en ne mangeant ni trop ni trop peu, en évitant d'avoir faim ou la sensation de « trop plein ».
- Manger lentement, dans un endroit calme et une bonne mastication des aliments.
- Diminuer la quantité d'aliments gras ou épicés, de café, d'alcool, d'oignons, de choux et de haricots.
- Éviter les boissons gazeuses, les chewing-gums et les édulcorants finissant par « ol ».
- Répartir l'apport de fibres de façon homogène sur la journée [34].

Thérapies cognitivo-comportementales

Les thérapies cognitivo-comportementales qui sont malheureusement peu utilisées en France ont une certaine efficacité.

Thérapies alternatives

Certains patients ont essayé plusieurs traitements alternatifs comme :

- L'hypnose qui a montré son efficacité au cours d'études cliniques de bonnes qualités.
- L'ostéopathie, qui est encore à l'étude.
- L'acupuncture n'a cependant pas montré ses preuves [34].

Probiotiques

Les probiotiques, qui seront développés dans le chapitre suivant, sont capables de jouer sur la sensibilité et la motricité intestinale. Une perturbation de la sensibilité viscérale est la principale anomalie objective mise en évidence au cours du SII. Des études chez l'animal montrent que les probiotiques peuvent moduler l'hypersensibilité viscérale par le biais de leurs propriétés anti-inflammatoires et neuro-modulatrices [79]. Une étude randomisée a montré ce même effet chez des sujets sains de 50 à 75 ans : *B. animalis* DN-173 010 et les souches du yaourt ont un effet dose dépendant qui se prolonge jusqu'à 6 semaines après son arrêt. Quant à l'effet sur le temps de transit colique total et sigmoïdien, il a été démontré pour *B. animalis* sur des femmes saines de 18 à 45 ans (pH, masse bactérienne et concentrations d'acides biliaires des selles n'étaient pas modifiés) [80].

Une étude récente de février 2021 randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo a évalué l'efficacité, chez des personnes SII à prédominance diarrhéique (IBS-D), d'une association de souches de probiotiques, composée de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Streptococcus thermophilus*. La durée du traitement était de 8 semaines. Les critères d'évaluation se sont portés essentiellement sur la gravité et l'amélioration des symptômes grâce au système IBS-SSS. En conclusion cette étude a montré que les souches de probiotiques ont significativement amélioré les symptômes [81].

Les mécanismes sur l'effet des probiotiques sur le temps de transit ne sont pas établis. La démonstration d'une accélération du transit chez des sujets sains ne garantit pas un effet clinique significatif chez des sujets se plaignant de constipation. L'efficacité dépend de la souche testée, de la dose et de la forme utilisée.

V. Implication du microbiote dans le SII

Le microbiote est impliqué dans de multiples rôles métaboliques, notamment dans la production de gaz dans la lumière intestinale, mais aussi dans l'homéostasie de la muqueuse intestinale. Ainsi, une question se pose « la flore intestinale de par sa modification quantitative et qualitative a-t-elle un rôle dans la physiopathologie et les symptômes du SII ? ».

Une altération de la microflore a été notée lors d'un SII, avec une augmentation du nombre de bactéries anaérobies et une diminution du nombre de lactobacilles et de bifidobactéries. Il a aussi été noté un accroissement de la production de méthane et d'hydrogène par la fermentation colique. Néanmoins, malgré les exemples qui vont suivre, aucun argument ne permet de définir le rôle exact dans le SII [48].

Une étude chez des animaux dépourvus de flore a montré différentes anomalies : une gastroparésie, un transit dans le grêle significativement ralenti et une importante dilatation caecale. Lors de l'introduction d'une flore, ces anomalies disparaissent. La motricité grêlique apparaît d'une manière organisée avec les phases III des complexes moteurs migrants se propageant jusque dans l'iléon. Ceci s'accompagne d'une activation de la synthèse de protéines musculaires spécifiques, d'enzymes impliquées dans la synthèse de neuro-modulateurs tel que le GABA. Ceci s'expliquerait par l'activité catabolique que la flore, colique majoritairement, a sur des substrats exo/endogènes [82]. La fermentation colique entraînant la production de gaz (hydrogène et méthane) et d'AGCC a un impact sur la motricité digestive, spécialement au niveau de la région iléo-colique. Ces produits peuvent affecter la sensibilité digestive en altérant le fonctionnement des cellules épithéliales et immunitaires intestinales, dont la survenue d'une hypersensibilité est possible [83].

La transformation glucidique via la fermentation aboutit à la production de gaz. Chez les patients SII, la production d'hydrogène est excessive lors d'un régime standard en comparaison avec des personnes sans SII. La production nyctémérale d'hydrogène était deux fois plus élevée, la vitesse de production du gaz plus rapide après un repas chez des patients SII que chez les contrôles. La grande production de gaz et d'AG est un facteur susceptible d'altérer les transferts d'eau et d'électrolytes et de favoriser une diarrhée. Un régime excluant les céréales sauf le riz et les produits laitiers a montré une baisse significative de la production d'hydrogène chez les sujets SII mais pas chez les contrôles [54].

Des modifications quantitatives de la flore ont été corrélées avec la présence d'une pullulation bactérienne au niveau grêlique grâce à un test respiratoire mesurant la production d'hydrogène après charge en lactulose [53]. Dans une situation normale, la zone de fermentation des résidus glucidiques se trouve dans le côlon, mais, dans cette situation, le grêle (iléon et jéjunum distal) est colonisé et est la cause de production d'hydrogène et de méthane. Cette pullulation favorise l'inflammation et le déclenchement des troubles moteurs grêliques. Si le méthane est produit en quantité majoritaire, le patient SII décrira une constipation et une corrélation entre la quantité de méthane et la sévérité du ralentissement du transit [84].

Des modifications qualitatives ont aussi été décrites lors d'un SII. Une étude finlandaise a comparé la flore bactérienne fécale de patients SII (critère de Rome II et pas de prises d'antibiotiques) à celle de témoins sains, par séquençage de la fraction 16S ribosomale. Cette étude a montré que la flore est différente entre patients SII et témoins sains. Chez les SII il y a une nette diminution des lactobacilles et des *Collinsella*. Une différence de composition de la flore fécale entre les sous-groupes de SII a été décrite : les patients décrivant une alternance diarrhée-constipation, présentent une plus grande proportion de *Bacteroides* et d'*Allisonella*. Chez les patients diarrhéiques purs, il y a un plus faible nombre de bifidobactéries [85].

Les dysbioses sont associées à des changements de la motricité, des douleurs viscérales, des altérations dans la sécrétion des entérocytes, la fonction de barrière et la fonction inflammatoire et immunologique. La plupart des études sont basées sur une comparaison entre des animaux avec et sans microbiote. Cette dysbiose artificielle peut être provoquée par l'introduction d'antibiotiques. Après administration d'un mélange d'antibiotiques pour provoquer la dysbiose, on observe une diminution du seuil de la douleur viscérale grâce à la méthode du ballonnet. Ceci est accompagné par un accroissement de la sécrétion de substance P et de CGP, deux substances immunoréactives dans le plexus myentérique, et une micro-inflammation. Au niveau bactérien, on observe une diminution des lactobacilles, *Bacteroides* et entérocoques. Par ailleurs, une autre étude a montré que l'administration de *Lactobacillus paracasei* prévient les changements induits par la dysbiose sur la douleur viscérale [86]. A contrario, d'autres études ont montré qu'introduire des antibiotiques améliorait les symptômes sur la sensibilité et la douleur. Pour conclure il est difficile de comparer des études car les modèles et les méthodes utilisées sont différents [87].

Le rôle du système immunitaire inné dans un modèle de dysbiose induite par antibiotiques a été étudié dans une publication. Les souris, dépourvues de composants essentiels du système immunitaire inné telles que les cellules immunitaires et les protéines de l'inflammation ont présenté un retard de la motricité gastro-intestinale, et une réduction du nombre de neurones dans le côlon. La conclusion des auteurs est que le microbiote influence la fonction motrice gastro-intestinale via l'activation du système immunitaire inné et des récepteurs TLR4 [88].

L'utilisation d'animaux associés au microbiote humain est une stratégie intéressante pour établir la pertinence fonctionnelle du microbiote chez les patients SII. Le concept est de coloniser des souris axéniques avec un microbiote provenant de patients SII ou de témoins sains. Une étude a montré que des rats axéniques colonisés par des micro-organismes de patients SII ayant une hypersensibilité viscérale, présentent une augmentation des réponses à la distension colrectale, sans modifications de la perméabilité intestinale ou de la densité des mastocytes [89]. Dans une étude de 2014, trois groupes de souris recevaient le microbiote de patients SII-D, de patients anxieux, ou de patients non anxieux. Les souris ont développé les symptômes correspondant au type de microbiote inoculé : pour les SII-D, les souris avaient un transit rapide, une perméabilité augmentée, et des signes d'activation de l'immunité innée. Ceci démontre que le microbiote intestinal des patients SII-D contribue aux manifestations intestinales et comportementales de cette pathologie [90].

Des études affirment une activation immunitaire de la muqueuse avec une production accrue de cytokines pro-inflammatoires lors d'un SII. Certaines souches de lactobacilles et bifidobactéries ont un effet anti-inflammatoire. Les espèces bactériennes ont des propriétés métaboliques différentes, les bifidobactéries métabolisent les oligosaccharides tandis que les *Bacteroides* ont une action protéolytique et saccharolytique [82].

Le symptôme majoritaire du SII est le ballonnement, association de rétention gazeuse avec une distension abdominale et une sensation d'inconfort voire des douleurs. Ceci s'explique par deux possibilités : soit une production excessive due à une malabsorption, soit à une fermentation colique anormale et une altération dans la disponibilité intestinale des gaz. Les fibres sont des nutriments apportés en excès chez certains patients SII et entraînent une fermentation colique et la production de gaz, donc un effet délétère. Une diminution de l'apport en fibres a un effet bénéfique en termes de réduction des symptômes. Ceci suggère que la présence d'une dysbiose colique chez les sujets SII entraîne cette surproduction de gaz [54].

Néanmoins, les douleurs abdominales liées aux ballonnements ne sont pas expliquées par une production de gaz. Les sujets sains sont capables de propulser de grandes quantités de gaz sans pleine conscience. Ainsi, des anomalies de sensibilité viscérale, où les gaz accentueraient cette hypersensibilité est probable. Aussi, la rétention gazeuse où normalement l'évacuation des gaz se fait par une contraction abdominale et une relaxation anale est impactée. Chez les patients SII la coordination ne s'effectue pas, il n'y pas de relaxation du sphincter anal [91].

De plus en plus d'études et donc d'arguments montrent que la composition et les activités métaboliques de la flore peuvent jouer un rôle non négligeable dans la physiopathologie du SII. Ceci amène une perspective thérapeutique à l'aide de pro et prébiotiques, et peut-être d'antibiotiques.

Chapitre 3 : Les probiotiques

Les probiotiques font partie de notre quotidien car ils sont retrouvés dans des aliments tels que les yaourts, les laits fermentés, les légumes, les céréales, le germe de blé, la levure de bière ou le kéfir. Ils ont un intérêt en thérapeutique pour moduler, améliorer ou renforcer le microbiote intestinal.

I. Généralités sur les probiotiques

1. Historique et définition

Elie Metchnikoff, un scientifique russe, professeur à l'Institut Pasteur de Paris et prix Nobel pour ses découvertes sur la phagocytose, émit l'hypothèse que les bactéries lactiques amélioreraient la santé en augmentant la longévité : « La dépendance des microbes intestinaux vis-à-vis des aliments rend possible l'adoption de mesures pour modifier la flore dans nos corps et remplacer les microbes dangereux par des microbes utiles ». Cet argument était basé sur l'observation des populations bulgares, qui malgré leurs conditions de vie difficiles vivaient « longtemps ». Il était convaincu que « l'auto-intoxication intestinale » et le vieillissement prématuré pouvaient être limités en modifiant la flore microbienne de l'intestin. Il développa un régime alimentaire à base de lait fermenté par une bactérie qu'il dénomma « Bacille bulgare ».

En 1917, le professeur allemand Alfred Nissle isola à partir des selles d'un soldat de la Première Guerre mondiale, une souche non pathogène d'*Escherichia coli*. Ce soldat n'avait pas développé d'entérococolite au cours d'une épidémie sévère de shigellose. C'est un rare exemple de probiotique qui ne soit pas une bactérie lactique.

Henry Tissier (Institut Pasteur) isola une bifidobactérie chez un enfant nourri au sein, en émettant l'hypothèse que ce *Bacillus bifidus communis*, remplacerait une bactérie protéolytique responsable de diarrhées, et recommanda l'administration de bifidobactéries aux enfants souffrant de diarrhée.

Ces chercheurs furent des précurseurs dans un domaine scientifique qui s'est épanoui par la suite. De nos jours, plus de 1500 études ont été publiées sur les probiotiques et près de 350 sur les prébiotiques. Malgré l'hétérogénéité des souches probiotiques utilisées et des populations testées, leurs bienfaits sont prouvés dans différents contextes [92].

Le terme de probiotique fut introduit en 1965 par Lilly et Stillwell en opposition aux antibiotiques pour définir les facteurs dérivés des micro-organismes et stimulant la croissance des autres organismes. Roy Fuller, en 1989 suggère que les probiotiques doivent être viables et qu'ils ont un effet bénéfique sur l'hôte.

Par définition, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et la Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), un probiotique est un micro-organisme vivant qui, lors de son ingestion en quantité suffisante, exerce plusieurs activités bénéfiques pour l'hôte, en particulier sur le transit intestinal. Plusieurs espèces bactériennes, parmi lesquelles de nombreuses bactéries lactiques sont considérées comme des probiotiques : *Lb. plantarum*, *Lb. acidophilus*, *Lb. brevis*, *Lb. casei*, *Lb. fermentum*, *Lb. helveticus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bb. longum*, *Bb. infantis* ou encore *Lactococcus lactis*. La levure *Saccharomyces boulardii* et des espèces d'*E. coli* et de *Bacillus* sont aussi utilisées. Le dernier découvert et autorisé comme aliment nouveau par l'Union européenne est *Clostridium butyricum*. Ces espèces sont

retrouvées fréquemment dans les aliments fermentés (mais un aliment fermenté ne contient pas forcément des probiotiques). Ils sont aussi retrouvés dans certains médicaments et compléments alimentaires.

Les lactobacilles sont des bactéries lactiques à Gram positif, immobiles, non flagellées, non sporogènes. Elles peuvent être soit homofermentaires (produisant à partir du glucose plus de 85% d'acide lactique), soit hétérofermentaires (produisant du CO₂, de l'acide lactique, de l'éthanol (et/ou de l'acide acétique) en quantités équimolaires). Elles sont également aérotolérantes ou anaérobies. Leur croissance est lente et exige des milieux enrichis en facteurs de croissance, dont le milieu de culture MRS est le plus utilisé (Figure 28).

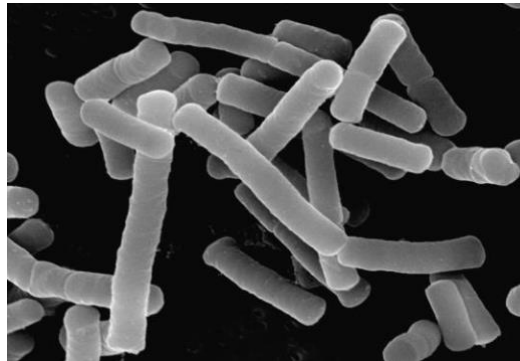


Figure 28 *Lactobacillus plantarum*

Les **Bifidobactéries** sont également des bactéries lactiques, à Gram positif, immobiles, non flagellées, en forme de Y, anaérobies strictes, ne produisant pas de spores. Les probiotiques les plus utilisés de ce genre sont *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium breve* (Figure 29).

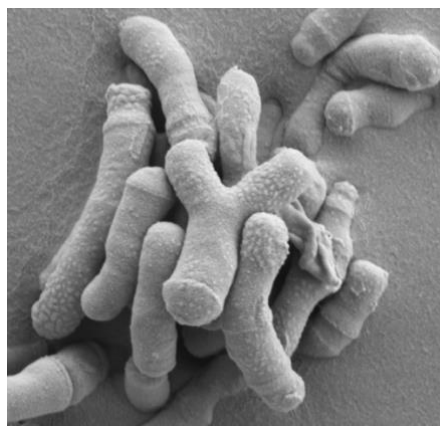


Figure 29 *Bifidobacterium breve*

Enfin, les **levures** font parties du règne des *Fungi*, appelés communément les champignons. Ce sont des cellules eucaryotes, dont la paroi est constituée principalement de chitine. Elles sont hétérotrophes, c'est-à-dire qu'elles ne peuvent synthétiser elles-mêmes leur source de carbone et ont besoin de molécules carbonées comme carburant de leur métabolisme. Elles peuvent être saprophyte, parasite ou parfois symbiotique. Le genre *Saccharomyces* est le plus utilisé en tant que probiotique, en particulier les espèces *Saccharomyces cerevisiae* (Figure 30) et *Saccharomyces boulardii*. Il s'agit d'un champignon de la famille des Ascomycètes ne donnant pas de mycélium. Son métabolisme peut être à la fois aérobie et anaérobie selon les conditions de vie. Son arsenal enzymatique lui permet de cataboliser toutes sortes de substrats, aboutissant à la fabrication de nombreux métabolites comme l'éthanol ou le CO₂. Les levures

comme *Saccharomyces cerevisiae* sont utilisées en agro-alimentaire depuis des millénaires dans la fabrication du pain, du vin, des dérivés du lait, des yaourts ou de la bière grâce à la fermentation alcoolique ou aérobie. *Saccharomyces boulardii* est une levure tropicale, découverte en Indochine en 1923 par le scientifique français Henri Boulard. Il a isolé la levure à partir de divers fruits tropicaux (litchis, papaye) après avoir constaté que la population indigène utilisait la peau de ces fruits comme médicament anti-diarrhéique [93]. Elle a une température optimale de développement inhabituellement élevée, de l'ordre de 37°C, c'est pour cela que l'on parle d'« ultra-levure ». Cette variété est proche (mais distincte) de *Saccharomyces cerevisiae* dont les caractéristiques taxonomiques, métaboliques et génétiques sont différentes.

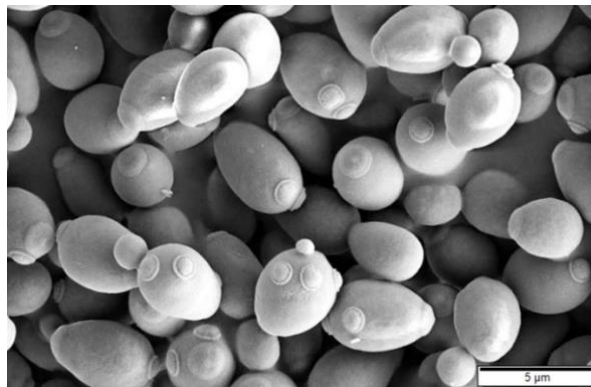


Figure 30 *Saccharomyces cerevisiae*

2. Distinction entre prébiotiques et probiotiques

Le concept des prébiotiques est plus récent que celui des probiotiques et a été proposé en 1995 par Gibson et Roberfroid [94]. C'est une substance alimentaire qui n'est pas assimilable par l'hôte et confère un effet bénéfique sur la santé de l'hôte en ayant une influence positive sur les microbes bénéfiques natifs en influençant l'environnement intestinal. Les prébiotiques sont des polysaccharides à l'exclusion de l'amidon et des oligosaccharides. Ils sont retrouvés dans les aliments tels que les biscuits, céréales, chocolat, pâte à tartiner et produits laitiers. Les plus communs sont les galacto-oligosaccharides, les fructo-oligosaccharides (ou oligofructose), l'inuline, le lactulose et les oligosaccharides du lait maternel [95].

Le lactulose est un disaccharide de synthèse utilisé comme médicament dans le traitement de la constipation et de l'encéphalopathie hépatique. Quant à l'oligofructose il se trouve dans des aliments comme le blé, les oignons, bananes, miel, ail et poireaux. Il peut être isolé à partir de la racine de la chicorée ou être synthétisé par des enzymes à partir du sucrose. Sa fermentation dans le côlon engendre des effets physiologiques tels que :

- Augmentation du nombre des bifidobactéries dans le côlon. Ceci est bénéfique car il y a une production de composés inhibant les agents pathogènes potentiels en diminuant la teneur du sang en ammoniac et en produisant des vitamines et des enzymes digestifs.
- Accroissement de l'absorption de calcium.
- Augmentation du poids des selles.
- Raccourcissement du temps de transit gastro-intestinal.
- Diminution du taux de lipides sanguins.

Il existe une combinaison de prébiotiques et probiotiques appelée synbiotiques qui exercent des effets bénéfiques pour la santé.

II. Nomenclature/ classification

Une souche probiotique est identifiée par son genre, son espèce, sa sous-espèce et des caractères alphanumériques permettant d'identifier sa souche spécifique. C'est une nomenclature reconnue et acceptée pour les micro-organismes. Par exemple, *Lactobacillus casei* DN-114 001 ou *Lactobacillus rhamnosus* GG. Concernant le marketing et les noms commerciaux, la communauté scientifique n'a pas instauré de réglementation. Les fabricants de probiotiques sont tenus d'enregistrer leurs souches dans un registre international. Les dépositaires confèrent une désignation supplémentaire des souches (Table 7).

Genre	Espèce	Sous-espèce	Désignation de la souche	Désignation de la souche selon le registre international	Surnom de la souche	Nom du produit
<i>Lactobacillus</i>	<i>rhamnosus</i>	sans	GG	ATTC 53103	LGG	Culturelle
<i>Bifidobacterium</i>	<i>animalis</i>	<i>lactis</i>	DN-173 010	CNCM I-2494	<i>Bifidus regularis</i>	Yogourt Activia
<i>Bifidobacterium</i>	<i>longum</i>	<i>longum</i>	35624	NCIMB 41003	Bifantis	Align

Tableau VII Exemple de nomenclature pour les microorganismes probiotiques

Cette dénomination par souche est importante, car on ne retrouve pas les mêmes propriétés d'une souche à l'autre au sein de la même espèce. Cela peut être dû à certaines différences génétiques au sein d'une même espèce. La souche qui est isolée par le laboratoire doit être ensuite déposée dans une collection de cultures reconnue à l'échelon international, comme par exemple l'Institut Pasteur.

Certaines souches ont des propriétés uniques qui sont responsables de certaines de leurs activités neurologiques, immunologiques et antimicrobiennes, mais certains des mécanismes de l'activité probiotique sont partagés entre les différentes souches, espèces ou même genres. Beaucoup de probiotiques peuvent agir d'une manière similaire en ce qui concerne leurs capacités à favoriser la résistance à la colonisation, à régulariser le transit intestinal ou à normaliser un microbiote perturbé. Par exemple, des souches / espèces différentes de probiotiques contribuent à améliorer la production d'AGCC ou à diminuer le pH luminal dans le côlon. Certains effets bénéfiques des probiotiques peuvent ainsi être fournis par plusieurs souches d'un genre comme *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*.

Il est maintenant courant dans le domaine des probiotiques que les études systématiques et les méta-analyses étudient de multiples souches.

III. Processus de production

Les industriels qui fabriquent les produits à base de probiotiques utilisent des procédés technologiques de pointe dans le domaine à la fois des biotechnologies, de la microbiologie et de la galénique. Plusieurs étapes importantes sont nécessaires : la conservation des souches, la préparation de l'inoculum, l'inoculum industriel, la pré-fermentation et la fermentation, la centrifugation ou l'ultra-filtration, la lyophilisation, le broyage, le mélange et le conditionnement.

Conservation des souches

Les bactéries sont issues d'une banque de cellules conservées à -80°C pour garantir la stabilité génétique pendant une longue période. Premièrement, les cryotubes dont les souches ont été sélectionnées en laboratoire en fonction de leurs propriétés sont prélevés et décongelés pour effectuer plusieurs contrôles en qualité. Ces contrôles détectent les contaminations et vérifient la caractérisation biochimique de chaque souche.

Préparation de l'inoculum

Ensuite, un inoculum est préparé, dans un milieu de culture adapté, riche en nutriments.

Inoculum industriel

L'inoculum est introduit et les bactéries deviennent actives et se multiplient.

Pré-fermentation et fermentation

Après contrôle de la qualité et de la pureté, l'inoculum est transféré dans des conditions stériles vers un pré-fermenteur où les conditions de croissance sont surveillées en permanence : pH, température, pression etc. Puis, lorsque toutes les données sont bonnes, la culture est transférée au fermenteur industriel. Les conditions dans ce fermenteur sont modulables en fonction des bactéries ou levures présentes.

Centrifugation ou ultrafiltration

Une centrifugation ou une ultrafiltration est réalisée pour séparer les bactéries vivantes du milieu de culture : 75% de l'eau est éliminée à ce stade. Les bactéries sont par la suite mélangées avec une formule cryoprotectrice adaptée pour leur survie durant la lyophilisation.

Lyophilisation

La lyophilisation est obtenue en diminuant fortement la température et en éliminant l'eau restante par sublimation (passage de l'état solide à la phase gazeuse sans passer par l'état liquide) sous basse pression. Le produit final contient 2 à 4 % d'eau et forme une masse semi-solide.

Broyage

Cette dernière est broyée pour obtenir une poudre fine et homogène, dont chaque grain peut contenir jusqu'à un milliard de bactéries. Cette poudre peut être livrée en vrac ou mélangée pour obtenir la formulation souhaitée.

Mélange

Cette poudre peut être mélangée avec d'autres ingrédients tels que des agents de charge ou des diluants qui vont agir pour obtenir la concentration désirée en bactéries, sous un contrôle strict de la température et de l'humidité.

Conditionnement

Le conditionnement est crucial pour assurer la survie des bactéries tout au long de la durée de vie [96].

L'OMS et la FAO soulignent dans le rapport sur l'utilisation des probiotiques dans l'alimentation (2002) et sur les procédés de fabrication et étiquetage des probiotiques : « La viabilité et l'activité du probiotique doivent être maintenues pendant toutes les opérations de

transformation, de manipulation et de stockage et être vérifiées à la fin de la durée de conservation de ce produit ». La viabilité du probiotique doit être assurée par :

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

Des programmes d'assurance qualité adéquats ont été mis en place en suivant les bonnes pratiques de fabrication (BPF). La Consultation recommande que les principes généraux d'hygiène alimentaire du Codex Alimentarius et les directives pour l'application du système HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point ou système d'analyse des dangers – points critiques pour leur maîtrise) soient appliqués [97].

IV. Résistance des probiotiques

L'ingestion est la voie d'administration principale. Cependant, cela pose un problème concernant la viabilité des organismes, car l'acidité gastrique constitue un obstacle à l'arrivée intacte des bactéries au niveau intestinal. Un contact limité avec l'acidité est souhaitable. Ainsi, la prise à jeun, l'enrobage (protection par un système galénique, la micro-encapsulation) ou la prise avec un aliment vecteur possédant un pouvoir tampon, permettent cette diminution. La concentration de probiotiques est aussi un facteur important permettant d'obtenir des concentrations élevées dans les différentes parties du tube digestif. Par exemple, une étude a montré qu'une quantité de 10^{10} UFC/ml devait être consommée pour détecter *L. rhamnosus* GG dans les fèces [98]. Il est souvent dit que la concentration en probiotique doit être supérieure ou égale à 10^6 UFC/ml dans l'iléon et 10^8 UFC/g dans le côlon. Cependant, ces affirmations se basent sur des données fragiles. Des tests *in vitro* sont réalisés pour permettre d'établir leur aptitude à rester viables et efficaces sur le site cible. Ceci est très dépendant de la souche bactérienne, de nombreuses souches de bifidobactéries et lactobacilles survivent bien au transit intestinal. Ainsi, les tests suivants sont réalisés sur les souches probiotiques :

- La résistance à l'acidité gastrique (principal mécanisme endogène d'inactivation des bactéries ingérées).
- La résistance aux sucs biliaires.
- L'adhérence à la muqueuse intestinale.
- L'activité antimicrobienne contre les bactéries pathogènes.
- La capacité à réduire l'adhésion des agents pathogènes sur la muqueuse.
- La capacité à hydrolyser les sels biliaires [99].

V. Intérêt des probiotiques et prébiotiques

Les probiotiques influencent les bactéries intestinales en augmentant le nombre de bactéries anaérobies bénéfiques et en diminuant la population des microorganismes potentiellement pathogènes. Les probiotiques affectent l'écosystème intestinal en stimulant les mécanismes immunitaires muqueux, par une interaction avec des microbes commensaux ou potentiellement pathogènes, en produisant des produits métaboliques tels que les AGCC et en communiquant avec les cellules hôtes par des signaux chimiques (Figure 31). Ces mécanismes peuvent induire un antagonisme envers des pathogènes potentiels, améliorer l'environnement intestinal, renforcer la barrière intestinale, diminuer l'inflammation et renforcer la réponse immune contre la stimulation antigénique. Ces phénomènes induisent la plupart des effets positifs, y compris

la réduction de l'incidence et de la sévérité des diarrhées. Il s'agit là, de l'utilisation la plus largement reconnue des probiotiques.

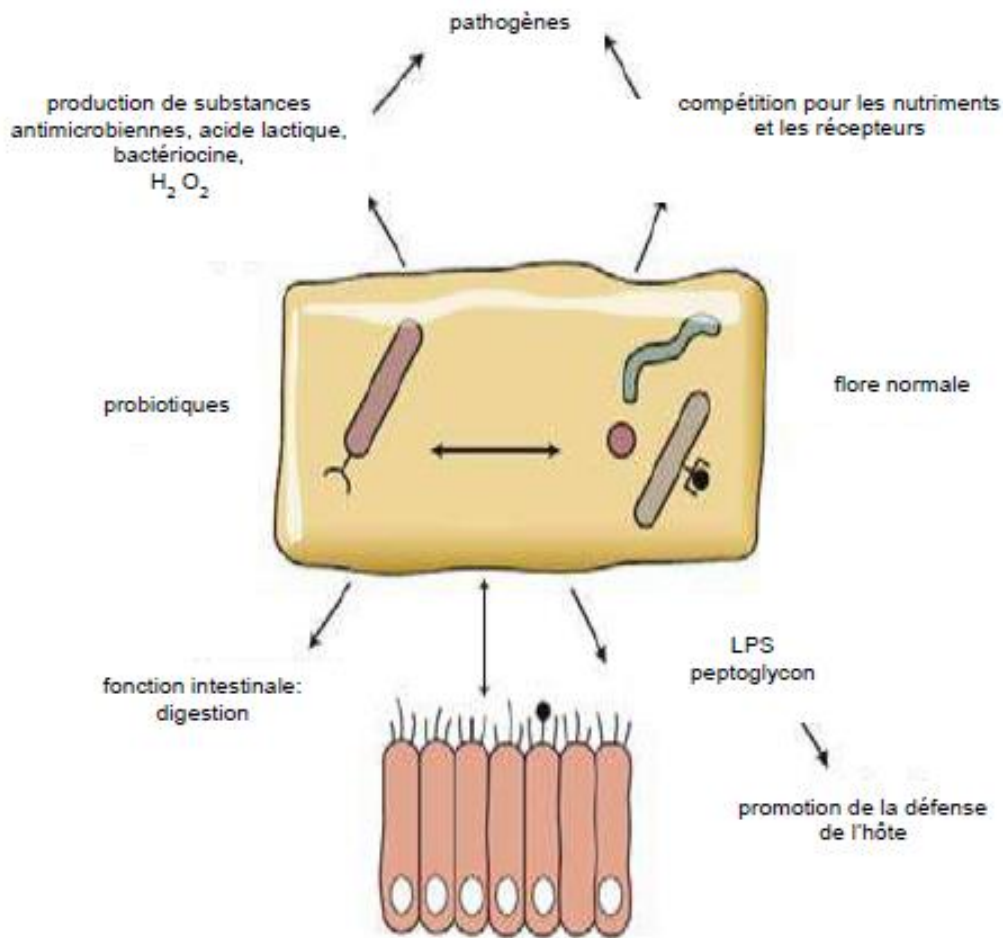


Figure 31 Mécanismes des interactions entre le microbiote et les probiotiques chez l'hôte. Le microbiote normal et les probiotiques interagissent avec les activités métaboliques et la fonction immune de l'hôte et préviennent la colonisation par des micro-organismes pathogènes.

La symbiose entre la flore microbienne et l'hôte peut être optimisée par une intervention pharmacologique ou nutritionnelle sur l'écosystème microbien de l'intestin en utilisant des probiotiques. Ces derniers peuvent agir sur la flore ou le métabolisme intestinal de plusieurs façons, et ainsi sur des pathologies aiguës ou chroniques par des modalités différentes. En voici quelques exemples qui seront développés par la suite :

- Activation des macrophages locaux pour augmenter la présentation des antigènes aux lymphocytes B et augmenter la production d'immunoglobulines sécrétées A (IgA) à la fois sur un plan local et systémique, afin de stimuler l'immunité intestinale voire globale.
- Modulation du profil des cytokines et augmentation des cytokines anti-inflammatoires et diminution des cellules pro-inflammatoires.
- Induction d'une réponse régulée aux antigènes alimentaires et ainsi prévention des phénomènes d'allergies types Th2.
- Digestion de certains nutriments peu digestibles afin d'améliorer le confort digestif.
- Modification du pH local de manière à créer un environnement défavorable aux pathogènes.

- Production des bactériocines, "antibiotiques" naturellement sécrétés par les bactéries probiotiques, afin d'inhiber les pathogènes.
- Élimination des radicaux superoxydes et action antioxydante et préventive contre certains cancers.
- Stimulation de la production de mucus par l'épithélium et amélioration de la fonction de la barrière intestinale.
- Compétition pour l'adhésion et pour les nutriments avec les pathogènes.
- Modification des toxines dérivées des pathogènes .

1. Amélioration de la digestibilité des protéines, du lactose et des nutriments

Les pré et probiotiques alimentaires revendiquent en général des allégations fonctionnelles et s'intègrent dans le groupe large des « aliments fonctionnels ». La démonstration d'un effet sur une fonction intestinale n'est pas synonyme d'une action sur la santé : la relation effet physiologie/santé doit faire l'objet d'une analyse attentive et documentée.

Digestion de disaccharides : lactose et saccharose

L'intolérance au lactose est une situation fréquente chez l'adulte. La difficulté à digérer le lactose est due à la faible quantité de lactase intestinale. La digestion du lactose grâce à des probiotiques a été démontrée par des études physiopathologiques *in vivo* chez l'homme adulte hypolactasique ou ayant un syndrome du grêle court :

- Le yaourt, donc les souches *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*, favorise la digestion du lactose dans l'intestin grêle en comparaison à un lait standard ou fermenté thermisé. Le yaourt améliore aussi la tolérance clinique au lactose sans que celle-ci soit en corrélation avec le degré de malabsorption du disaccharide [100].
- De nombreux autres probiotiques ont aussi un effet favorable, améliorant l'absorption du lactose des laits fermentés suivants : laits à *L. bulgaricus*, à *S. thermophilus*, à *L. acidophilus*.
- Les mécanismes de l'effet favorable des probiotiques sur la digestion du lactose sont principalement dus à :
 - L'ajout intra-luminal de lactase d'origine bactérienne libérée par lyse cellulaire notamment sous l'effet de l'acidité gastrique et des sels biliaires dans le grêle proximal, et/ou produite par les corps bactériens vivants et en transit.
 - L'activité de la perméase bactérienne (du probiotique), permettant l'entrée du lactose dans la cellule probiotique et son hydrolyse lactasique, ce qui implique la conservation au moins partielle de l'intégrité bactérienne.
 - Un ralentissement de son transit oro-cœcal et/ou de sa vidange gastrique.
- Des données préliminaires suggèrent que l'ajout intra-luminal d'autres enzymes digestives pourrait être assuré par des vecteurs probiotiques naturels ou génétiquement modifiés [101].

Ces effets sur la digestion du lactose ont été validés et approuvés par l'European Food Safety Authority (EFSA) qui a attribué aux probiotiques du yaourt une allégation de santé concernant une amélioration de la digestion du lactose. Ce sont les seuls probiotiques (*Lactobacilli delbrueckii subsp. Bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*) à avoir obtenu une allégation de santé par l'institution européenne.

Saccharomyces cerevisiae, levure riche en saccharase aide à la digestion du saccharose et supprime les signes cliniques d'intolérance au cours de la carence congénitale en saccharase-isomaltase, situation clinique exceptionnelle surtout observée chez l'enfant [102].

Absorption eau et sodium

Les prébiotiques peuvent avoir un effet stimulant sur la réabsorption colique de l'eau et du sodium, via les AGCC, notamment le butyrate. Cet effet est plus marqué avec les oligosaccharides non digestibles (NOS) les plus fermentescibles à dose faible ou moyenne. Il disparaît avec les fortes quantités de NOS et la diminution relative de leur fermentation, derrière leur effet laxatif. Plusieurs modèles physiopathologiques ont montré que certains probiotiques pouvaient inhiber ou prévenir la sécrétion entérocytaire de chlore d'origine bactérienne ou toxinique conduisant à une diarrhée infectieuse [103].

Absorption calcium et magnésium

Chez l'homme, il a été noté des résultats divergents sur ces paramètres. Les prébiotiques, notamment inuline et fructo-oligosaccharides (FOS) stimuleraient l'absorption colique du calcium à la faveur de l'abaissement du pH colique et d'une solubilisation accrue, peut être due aux AGCC qui induiraient une absorption calcique jusque dans le côlon distal. Cet effet, qui n'est pas retrouvé dans certaines études serait positivement corrélé aux besoins en calcium et à la dose ingérée de FOS [104]. *In vivo* chez l'homme sain, un lait fermenté (yaourt) entraîne 67% d'absorption duodénale du calcium, tandis qu'un lait non fermenté n'obtient que 44%. Le lactose stimule aussi l'absorption colique du calcium, surtout chez l'adulte hypolactasique, à la faveur de sa fermentation colique [105].

Absorption des protéines et de l'azote

Chez l'homme sain, un yaourt (lait fermenté) retarde, par rapport à un lait non fermenté, la vidange gastrique de l'azote sans modifier le haut niveau d'hydrolyse des protéines ni le taux d'absorption de N¹⁵ ni la sécrétion intestinale endogène d'azote [106]. Attention, chez le sujet âgé, le retard de vidange gastrique et de l'apport d'azote peut être néfaste. Il faut apporter au maximum d'azote le plus vite possible pour des problèmes d'accrétion digestive et de montée rapide des acides aminés sériques.

2. Synthèse de vitamines

Les lactobacilles probiotiques présents dans le côlon ont la capacité de fabriquer un certain nombre de vitamines du groupe B (vitamines B1, B2, B6 et B12) mais aussi de l'acide folique et de la vitamine K qui peuvent être utilisés par notre organisme qui ne sait pas les fabriquer lui-même. Les vitamines B1, B2, B6 et B9 sont produites en trop faible quantité pour couvrir nos besoins, mais les vitamines K2, B8 et B12 sont produites en quantité importante. L'acide folique provenant de sources alimentaires est presque complètement absorbé dans l'intestin grêle, principalement dans le jéjunum, et n'atteint pas le gros intestin. L'administration de souches probiotiques capables de synthétiser les folates de novo et de les libérer dans l'espace extracellulaire peut fournir une source endogène supplémentaire et constante de cette vitamine importante chez l'homme. Une étude pilote impliquant 23 volontaires en bonne santé a été menée pour évaluer la capacité de 3 souches probiotiques, *Bifidobacterium adolescentis* DSM 18350, *B. adolescentis* DSM 18352, et *Bifidobacterium pseudocatenulatum* DSM 18353 pour produire les folates dans l'intestin humain. Cette capacité de ces 3 souches à synthétiser et sécréter des folates dans l'environnement intestinal humain peut fournir une source endogène complémentaire qui est particulièrement utile pour l'homéostasie des entérocytes mucosaux du

côlon et, contrairement à l'administration orale complémentaire de la vitamine, assure sa biodisponibilité constante [107], [108].

Une étude randomisée contrôlée contre placebo a mis en évidence une augmentation de 25% de vitamine D circulante chez des sujets hypercholestérolémiques après ingestion pendant 9 semaines de *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 [109].

3. Inhibition de micro-organismes pathogènes

L'inhibition de l'adhérence des bactéries pathogènes peut s'exercer par une compétition pour les mêmes récepteurs, une expression accrue des ARN messagers des mucines, la production de bactériocines (antibiotiques naturellement sécrétés par les bactéries), voire des modifications de l'environnement comme la production de radicaux libres, d'acides organiques ou de peroxyde d'hydrogène qui sont des substances bactéricides par leurs effets pro-oxydants. Certaines bactéries endogènes adhèrent à l'épithélium digestif par des sites d'adhésion, et les probiotiques peuvent aussi adhérer à ces sites s'ils sont libres et que le milieu est propice. Ainsi, les bactéries endogènes et probiotiques entrent en compétition avec les germes pathogènes. *In vitro*, des études ont montré l'inhibition de l'adhérence et croissance d'une gamme d'entéropathogènes par des souches probiotiques comme *Saccharomyces boulardii* et *Lactobacillus rhamnosus* GG. Une autre étude a montré que ces souches sont aussi efficaces sur *Salmonella* [110].

Certains probiotiques peuvent aussi agir au niveau des jonctions serrées. Ils peuvent empêcher la diffusion paracellulaire de micro-organismes commensaux ou pathogènes et modifier l'expression et la distribution des gènes des protéines constituant ces jonctions. Par exemple, *E. coli* Nissle 1917 induit l'expression de la protéine zonula occludens ZO-2 et sa redistribution cellulaire. Ainsi, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 prévient des effets néfastes des *E. coli* entéropathogènes en limitant les altérations de distribution de la protéine zonula occludens ZO-1 [110].

Les probiotiques ont aussi la capacité de produire des substances antibactériennes. *Lactobacillus reuteri* DSM 12246 montre une inhibition des bactéries pathogènes telles que *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli* lors de test *in vitro* grâce à la production potentielle de reutélines [111].

La production de bactériocines a été démontrée par le genre *Enterococcus*, on parle ainsi d'entérocoïnes. Elles sont capables d'inhiber *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus spp* et *Clostridium spp* [112].

Certaines bactéries synthétisent des AGCC donc la conséquence est une diminution de pH luminal, donc une croissance des bactéries acido-résistantes et une diminution de l'adhésion de germes pathogènes.

Par exemple, la prévention et le traitement de la diarrhée aiguë causée par les rotavirus chez les enfants est démontrée pour les souches *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Bifidobacterium lactis* BB-12 [97]. La diarrhée du voyageur causée probablement par des agents bactériens peut être améliorée par des souches de probiotiques. Une revue montre que le traitement par probiotiques des diarrhées aiguës infectieuses chez l'adulte et l'enfant entraîne une guérison plus fréquente sous probiotiques à 3 jours et à 4 jours, avec une réduction de la durée de la diarrhée de 29,20 heures. L'utilisation des probiotiques en prévention de la diarrhée aiguë peut être bénéfique chez l'enfant et l'adulte [113].

4. Régulation du transit intestinal

Le temps de transit intraluminal oro-anal ou colique est une variable étudiée. Une souche de propionibactéries accélère le transit colique gauche chez l'adulte [114]. Il en est de même pour

Bifidobacterium animalis et des bactéries lactiques (présentes dans un lait fermenté), qui accélèrent le transit chez des volontaires âgés de 60 à 75 ans [115]. Ce même effet est retrouvé chez des volontaires âgés de 50 à 75 ans (effet dose dépendant), des volontaires âgés de 20 à 40 ans (effet chez la femme plus prononcé), ainsi que chez des sujets de 18 à 45 ans [116], [101], [117]. Un effet positif de la même souche mais sous forme de yaourt fermenté a été montré chez des enfants de 3 à 16 ans atteints de constipation fonctionnelle. Cette étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, et contre placebo regroupait 160 enfants. Une augmentation de la fréquence des selles a été observée après 3 semaines de consommation [118]. Le mélange de probiotiques n'a pas d'effet pour les patients atteints de SII sur la vitesse de transit gastro-intestinal, mais atténue certains signes cliniques comme le météorisme abdominal.

Par ailleurs, une étude de 2009 a montré l'effet d'un lait fermenté par la souche *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 sur les femmes souffrant du SII avec constipation. Cette étude randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo a montré une baisse significative de la distension abdominale, une accélération du temps de transit de l'intestin grêle et du côlon, ainsi qu'une amélioration de la sévérité des symptômes totaux liés au SII-C [119].

Pour conclure, certains probiotiques accélèrent le transit intraluminal oro-anal ou le transit colique, total et/ou segmentaire notamment sigmoïdien. La démonstration d'une accélération du transit chez des sujets sains ne garantit pas un effet clinique significatif chez des sujets se plaignant de constipation. Les résultats restent cependant hétérogènes et chaque souche peut avoir des propriétés propres.

Quant aux prébiotiques, ils ont un effet gazogène et augmentent le poids des selles et peuvent, à forte dose, avoir un effet diarrhéogène.

5. Effets immunologiques

La microflore bactérienne tient une place importante dans la maturation et l'intégrité épithéliale ainsi que dans la modulation des réponses immunitaires vis-à-vis des antigènes luminaux. De même que pour la flore résidente, les probiotiques peuvent interférer avec le système immunitaire de l'hôte. Lors du transit dans la lumière intestinale, ils sont séparés du système immunitaire local par la barrière épithéliale. Ils communiquent avec les cellules de la lamina propria indirectement en envoyant des signaux (cytokines) via les entérocytes et directement par contact, lors de translocation vers la lamina propria et les ganglions mésentériques. Les probiotiques ont aussi la capacité de libérer des composés dans la lumière qui sont susceptibles d'être absorbés par l'épithélium intestinal et d'agir sur les cellules immunitaires.

Les probiotiques sont responsables d'effets paradoxaux en fonction de l'état immunitaire initial de l'hôte. Ils peuvent avoir un effet anti-inflammatoire chez des sujets porteurs de pathologie inflammatoire mais aussi des effets immunostimulants chez des sujets immunodéprimés. Une étude en double aveugle avec cross-over contre placebo montre que la souche *Lactobacillus Rhamnosus* GG modifie la réponse immunitaire non spécifique de façon différente. En effet, chez les sujets sains elle exerce un effet immuno-stimulateur tandis que chez les sujets hypersensibles aux protéines de lait, cette souche inhibe la réponse immuno-inflammatoire [120].

Les études *in vitro* montrent que les probiotiques peuvent entraîner une stimulation de la sécrétion de cytokines, Th1 majoritairement en sécrétant de l'IFN γ , TNF α , IL-1b dont les effets sont dépendants des souches [121]. Cependant, ces études *in vitro* impliquent un contact direct bactérie / cellule immunitaire et ne représentent pas la physiologie intestinale. De même, l'environnement cytokinique et les interactions avec les autres types cellulaires ne sont pas pris en compte dans ce type d'étude.

Les études cliniques en double aveugle contre placebo sont donc à privilégier. L'activité immunostimulante est ainsi mise en évidence chez des sujets sains avec plusieurs souches. *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 augmente l'expression des récepteurs de la phagocytose et des récepteurs aux IgA et C sur les PNN (polynucléaires neutrophiles) et les monocytes [122]. *Bifidobacterium lactis* HN019 à la dose de $1,5 \cdot 10^{11}$ UFC/j augmente la sécrétion d'IFN α , majore l'effet bactéricide et les capacités phagocytaires jusqu'à 12 semaines après la fin de la supplémentation [123]. Quant à *Lactobacillus Rhamnosus* HN001 dosé à $5 \cdot 10^{10}$ UFC/j favorise l'activité phagocytaire et lymphocytaire NK (Natural Killer) de plus de 70% [124]. Chaque souche semble avoir son effet spécifique, il ne peut être extrapolé un effet d'une souche à l'ensemble des probiotiques.

Les acteurs de l'**immunité innée** sont les macrophages, les monocytes, les cellules dendritiques, les lymphocytes NK, les cellules épithéliales et les PNN. Lors d'une agression, ces cellules agissent rapidement pour éliminer les bactéries pathogènes et les éléments du non soi. Cette reconnaissance est permise grâce aux motifs bactériens « PAMPS, Pathogen Associated Molecular Pattern » reconnus par les cellules immunitaires entraînant une phagocytose par les macrophages. Les TLR sont capables de reconnaître les motifs bactériens, puis entraînent une cascade de signalisation pour *in fine* libérer des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires. Les probiotiques sont capables d'interagir avec ces éléments [125]. Concernant l'immunité innée, l'ensemble des études cliniques chez l'homme convergent vers une modulation de l'immunité innée (activation de la phagocytose et des lymphocytes NK) par l'administration orale de différentes souches de lactobacilles et bifidobactéries. Néanmoins, les conséquences sur une meilleure efficacité de la réponse immunitaire en cas d'infections bactériennes ou virales sur l'issue de cette infection (rapidité de la guérison, influence sur les taux d'anticorps, incidence sur les taux d'infection dans une classe d'âge, etc.) ne sont que très peu connues.

Quant à l'**immunité adaptative**, elle est plus lente à se mettre en place. Elle nécessite l'activation de lymphocytes B pour la production d'anticorps (Ig M, G et A) et l'activation de lymphocytes T CD4 ou CD8 après un contact avec un antigène ou une bactérie pathogène. Cette réponse est locale pour la protection des muqueuses (IgA) ou périphérique (IgG) pour une réponse plus générale. Quand les Ag infectieux (bactériens ou viraux) pénètrent par voie orale, une réponse IgA sécrétoire est induite visant à bloquer l'entrée des agents pathogènes dans la muqueuse, au niveau de la lamina propria. Une étude chez des souris axéniques montre l'apparition rapide de plasmocytes à IgA dans la lamina propria. Il a été suggéré que des probiotiques par voie orale pourraient être utilisés pour activer l'immunité sécrétoire [126]. Au regard des résultats sur les diarrhées à rotavirus chez les enfants, *Lactobacillus rhamnosus* GG induisait une augmentation de la sécrétion d'IgA anti-rotavirus plus importante lorsque les bactéries étaient vivantes [121]. L'apport de lait fermenté contenant *Lactobacillus acidophilus* La1 et des Bifidobactéries pendant 3 semaines chez des volontaires sains augmente les IgA sériques par rapport à la prise du lait non fermenté suite au contact d'une souche de *Salmonella typhi* atténuée [127].

Il existe aussi une potentialisation de la réponse anticorps lorsque les probiotiques sont utilisés en tant qu'adjuvant vaccinal. Une supplémentation par *Bifidobacterium breve* et *Streptococcus thermophilus* pendant 4 mois chez des nourrissons dès leur naissance augmente le taux d'IgA anti polio après la vaccination [128]. Une autre étude a montré des résultats similaires chez des adultes. *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Lactobacillus acidophilus* CRL431 ont induit une réponse immunitaire supérieure après vaccination par voie orale contre le poliovirus [129].

Il est probable que l'immunité sécrétoire IgA contre les pathogènes viraux ou bactériens au niveau de la muqueuse intestinale soit renforcée par des probiotiques. Toutefois, des études complémentaires sont indispensables.

L'ingestion de probiotiques montre un effet immunomodulateur (innée et adaptative, notamment Th1) chez la personne saine, mais les conséquences sur la santé humaine ne sont pas encore établies.

6. Modulation du microbiote intestinal

Grâce à l'approche métagénomique quantitative, une mesure précise de la richesse en gènes et en espèces est possible. Un catalogue de 10 millions de gènes permet de rechercher des homologies. Néanmoins, pour un gène du catalogue, plusieurs gènes peuvent présenter une homologie très proche [110]. Ce catalogue a été permis grâce au projet lancé en 2008 nommé MetaHIT qui a analysé des échantillons de 124 personnes danoises et espagnoles, saines ou souffrant de maladies inflammatoires de l'intestin ou d'obésité. Ainsi, 3,3 millions de gènes ont été mis en évidence, soit 150 fois plus que notre propre génome [130].

Les études montrent que les souches probiotiques ont la capacité de modifier le microbiote intestinal, sans modifier le microbiote dominant. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 augmente la biodiversité des bactéries fécales par rapport au placebo dans une étude randomisée en aveugle de 2015 [131]. Une autre étude a comparé 52 volontaires, séparés en deux groupes : l'un consommant du lait écrémé supplémenté de 10^{10} UFC de *Lactobacillus paracasei* LC01 pendant 4 semaines puis un placebo pendant 4 semaines après un wash out de 2 semaines et l'autre groupe dans l'ordre inverse. Une diminution des *E. coli* et augmentation des *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Roseburia intestinalis* dans les fèces a été observée après la prise de probiotiques [132]. Chez des sujets atteints de diarrhées chroniques et dont le microbiote est altéré en comparaison avec des sujets sains, l'administration de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 permet d'augmenter les taux de *Bacteroides* et *Roseburia* tout en améliorant partiellement ou complètement les symptômes diarrhéiques [133].

Pour conclure, les probiotiques de par leur capacité à moduler le microbiote sont une voie thérapeutique d'avenir. En effet, de nombreuses pathologies sont associées à des altérations du microbiote. Néanmoins, c'est un vrai challenge dû à la variabilité interindividuelle du microbiote, et à la spécificité de chaque souche de probiotique.

7. Autres propriétés

Le séquençage du génome des probiotiques a permis d'en apprendre plus sur leurs fonctions et de découvrir de nouvelles molécules issues de leur métabolisme. Par exemple, la souche d'*E. coli* Nissle 1917 est capable de synthétiser le GABA qui est un lipopeptide formé d'un AG et un AA lui permettant la traversée de la barrière intestinale. Une expérimentation sur des souris hypersensibles a montré une inhibition du flux de calcium par le GABA lorsque les nocicepteurs ont été activés. Le lipopeptide est capable d'inhiber l'hypersensibilité viscérale et donc d'apporter un effet analgésique [134].

8. Accompagnement d'un traitement antibiotique

La prise d'antibiotique est délétère pour le microbiote intestinal. En effet, ils ne tuent pas que les bactéries nocives à l'origine de l'infection, mais aussi les bactéries bénéfiques, dont la population va subir un appauvrissement plus ou moins transitoire. Étant donné que les probiotiques ont la capacité de restaurer la flore intestinale, ils sont souvent conseillés lors d'un traitement par antibiotique pour éviter la survenue des diarrhées.

Une étude israélienne a séparé les participants à qui on a administré des antibiotiques en deux groupes. L'un recevait un mélange de 11 souches de probiotiques pendant quatre semaines tandis que le second groupe recevait un placebo. Le résultat a montré que les dommages causés par les antibiotiques ont permis une colonisation efficace des probiotiques. Cependant, cette colonisation retardait la récupération du microbiote durant toute la durée de l'étude, 6 mois. Quant au groupe placebo, leur microbiote revenait à la normale après trois semaines dès la fin du traitement antibiotique [135]. A ce jour, il n'est toujours pas connu quelles sortes de bactéries nous sont réellement bénéfiques. Il est probable que la collaboration de milliers de bactéries, au sein de communautés diversifiées procure des bénéfices et que ces communautés soient spécifiques à chacun.

L'étude a aussi mis en avant l'efficacité d'une transplantation fécale autologue. Les selles d'un groupe de patients ont été prélevées avant la prise d'antibiotiques puis réintroduites dans leur intestin à la fin du traitement. Ceci a permis de rétablir le microbiome à son niveau initial après seulement 8 jours contre 21 pour le groupe témoin [135].

VI. Risques des probiotiques

La consultation FAO/OMS de 2002 questionne sur la sécurité d'emploi des probiotiques. Des principes généraux et des critères pratiques doivent être définis afin d'élaborer des directives sur une façon de tester les micro-organismes probiotiques potentiels pour en réduire les risques. En effet, ces derniers pourraient déclencher ou être associés à l'étiologie de la maladie, au lieu d'exercer un effet bénéfique sur la santé.

Il est à noter que certaines espèces nécessitent une évaluation plus rigoureuse que d'autres ; la meilleure preuve de sécurité sanitaire est l'utilisation ancienne et traditionnelle, comme c'est le cas pour les lactobacilles.

Ce groupe d'experts recommande de :

- Déterminer les souches résistantes aux antibiotiques.
- Évaluer certaines activités métaboliques des souches.
- Évaluer les effets secondaires durant les études *in vivo*.
- Effectuer une surveillance épidémiologique des réactions secondaires survenues chez les consommateurs des produits probiotiques après leur mise sur le marché, et les effets à long terme de ces consommations.
- Contrôler les souches qui peuvent produire des toxines.
- Déterminer l'activité hémolytique de certaines souches.

Le but est de qualifier les souches probiotiques de « Generally Recognized as Safe » (GRAS), donc non pathogènes [99], [136].

Les probiotiques peuvent être impliqués dans 4 types d'effets secondaires : les infections, les activités métaboliques délétères, une immunostimulation excessive et les transferts de gènes. Pour cela, l'EFSA établit depuis 2007 une liste des compléments alimentaires qualifiés sur leur présomption d'innocuité (QPS, qualified presumption of safety).

1. Infections

Les lactobacilles ou bifidobactéries n'ont aucune propriété pathogène ou de virulence [97]. Cependant, il a été notifié que certaines souches de lactobacilles ont été associées à des effets négatifs tels que des bactériémies. Une étude épidémiologique sur les cas de bactériémies par lactobacilles a rapporté que la fréquence n'augmente pas avec l'utilisation accrue de lactobacilles probiotiques. De rares cas ont été rapportés, touchant principalement des populations à risques : des patients immunodéprimés ou avec des pathologies sous-jacentes

[137], [138], et des infections chez des enfants atteints du syndrome du grêle court ou d'une cardiopathie congénitale [139], [140].

Les bifidobactéries peuvent être potentiellement associées à des infections mais chez des personnes immunodéprimées [141]. Un seul cas de bactériémie est recensé, chez un nouveau-né recevant un mélange de 2 souches probiotiques [142].

Lors d'un essai clinique chez des patients à haut risque de pancréatite aiguë avec une administration de probiotiques, 9 patients du groupe probiotique ont développé une ischémie intestinale et 8 en sont décédés. Cependant, la raison du décès n'est pas claire, une hypothèse serait la voie d'administration par tubage nasogastrique avec un apport massif de bactéries directement au niveau de l'intestin grêle [143].

Quant à *Saccharomyces boulardii*, de rares cas d'hémocultures positives ou fongémies ont été notifiées [2]. Tous les patients étaient porteurs d'un cathéter veineux central et certains d'entre eux étaient immunodéprimés (majoration de l'expression de la symptomatologie). A l'arrêt de ce probiotique ou à l'instauration d'un traitement antifongique, les fongémies ont cessé. Parfois, le retrait du cathéter veineux était nécessaire.

Les effets à long terme ne sont pas documentés, mais certainement très faibles. Un des risques potentiels est lié à la production de D-lactate lors de la fermentation bactérienne responsable d'une acidose lactique, chez les enfants avec un grêle court. Cette acidose a pour conséquence une hyperventilation ou une encéphalopathie [144].

Pour conclure cette partie, une revue a comptabilisé jusqu'en 2015, 33 cas de fongémies à *Saccharomyces cerevisiae* ou *boulardii*, 8 cas de bactériémies à *Lactobacillus* species, 9 cas de septicémies manifestes à *Saccharomyces cerevisiae*, *Lactobacillus GG*, *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium breve* ou des formulations combinées de probiotiques. Ainsi, la consommation de probiotiques n'augmente pas statistiquement le risque infectieux dans une population générale mais par précaution il n'est pas recommandé d'en prescrire chez des patients avec cathéter veineux central [110].

2. Effet métabolique indésirable

Une étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo a mis en exergue des cas d'ischémie intestinale chez des personnes souffrant de pancréatites aiguës graves après une administration en intra-jéjunale de 4 souches de probiotiques. L'explication probable par les auteurs seraient une augmentation de la demande en oxygène ou un déclenchement d'une réaction inflammatoire entraînant une diminution du flux sanguin [143]. Néanmoins, une revue de 2010 a montré des résultats réconfortants quant à l'utilisation de probiotiques en tant que support nutritionnel en comparaison avec les effets métaboliques ou infectieux [145].

3. Transfert de gènes

L'utilisation de probiotiques est fréquente lors d'un traitement par antibiotique. Le transfert de gènes de résistance aux antibiotiques des souches probiotiques vers les micro-organismes du microbiote commensal est un risque lors de l'utilisation de probiotiques. En 2008, les experts de l'EFSA ont établi une liste des souches probiotiques QPS, qui évalue le risque de la résistance aux antibiotiques [146].

Pour contrer ce transfert de résistance ou éviter le réservoir de gènes de résistance par les probiotiques, déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) aux antibiotiques devient une nécessité. Il a été démontré que certaines bactéries probiotiques contiennent des gènes de résistance aux antibiotiques, tels que les gènes *tet* et *erm* chez les bactéries lactiques et *tet* dans le genre *Bifidobacterium* [147], [148]. Ceci pose le problème des concentrations critiques pour les bactéries lactiques qui doivent permettre de séparer les souches sauvages des

souches ayant potentiellement acquis un gène de résistance. Le support de ces gènes est soit chromosomique, soit porté par des éléments génétiques mobiles, et leur transfert est assuré par différents mécanismes à d'autres bactéries de la même espèce ou non [149]. Ceci reste un évènement très rare. Les bactéries des genres entérocoques ou entérobactéries sont connus pour être des probiotiques à réservoir de gènes de résistance transférables. Ce transfert a été possible vers des bactéries à Gram positif comme à Gram négatif et peut se faire dans le tube digestif lors de leur ingestion [150]. Les recommandations sont d'éliminer au maximum les souches comportant ces gènes acquis de résistance, et d'analyser de manière approfondie le génome de ces souches.

Pour conclure cette partie, un rapport a évalué la sécurité des probiotiques au travers d'une revue jusqu'à 2011 incluant 622 études portant sur 6 genres de probiotiques (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Enterococcus* et *Saccharomyces*). Les auteurs ne sont pas convaincus quant à l'évaluation correcte dans la majorité des études, et mettent en avant le manque d'évaluation et de déclaration systématique. L'analyse de la littérature ne peut permettre de conclure définitivement à l'innocuité des probiotiques [128], [151]. Pour rappel, les souches de probiotiques ne sont pas soumises aux mêmes critères qu'un médicament pour en vérifier la sécurité d'emploi [152].

Chapitre 4 : Les aliments fermentés

I. Les végétaux, sources de nutriments

Les végétaux sont classés en différentes catégories :

- Les produits amylacés (céréales et tubercules)
- Les graines et/ou noix
- Les légumes
- Les fruits (Figure 34)

Ils sont riches en nutriments essentiels tel que les minéraux, les vitamines, les fibres et les composés phénoliques. Ils sont essentiels à notre organisme.

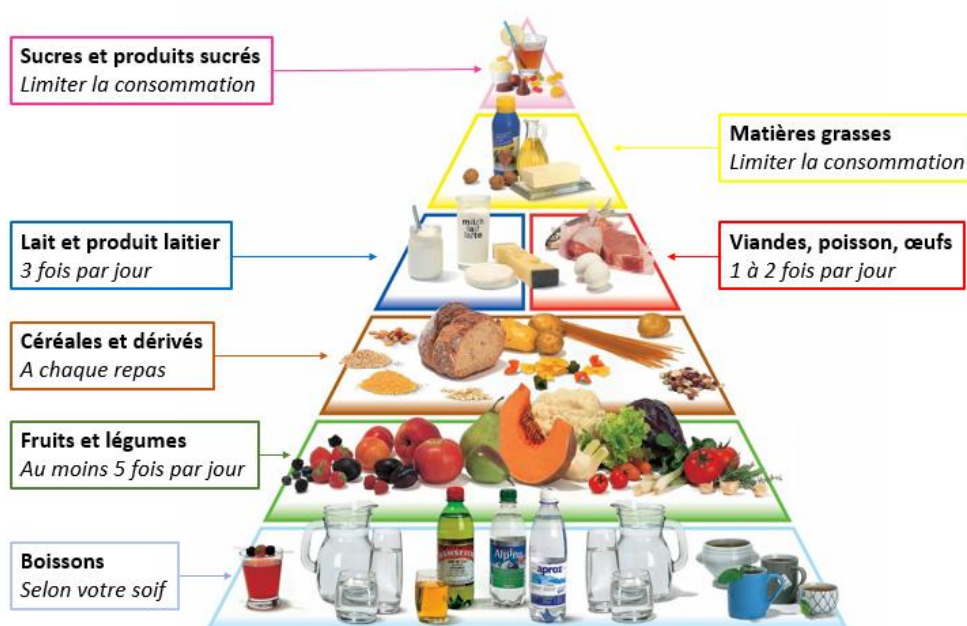


Figure 32 Les apports alimentaires journaliers recommandés par la pyramide alimentaire

1. L'eau

C'est un composé majoritaire des végétaux représentant plus de 90% de la masse totale, ainsi que le composé en plus grande quantité dans le corps humain. Les réactions métaboliques de notre organisme se déroulent en milieu aqueux. Cet élément aide au transport des minéraux, des vitamines, sucres, acides aminés et autres nutriments. La molécule d'eau est aussi capable de stabiliser les structures de protéines [153].

2. Glucides, lipides, protéines

Ces trois éléments sont des nutriments essentiels, sources d'énergie pour l'organisme. Ils entretiennent la vie cellulaire, la synthèse et la réparation de certains constituants cellulaires, et le fonctionnement de l'organisme comme l'activité cérébrale, la respiration et la digestion. Le glucose, fructose, saccharose, amidon et fibres alimentaires sont trouvés essentiellement dans les fruits, les légumes et les céréales. Les huiles végétales (huile de noix, colza ou olive) apportent des acides gras essentiels, comme l'acide linoléique (oméga 6) et l'acide α -linoléique (oméga 3). Ces acides gras jouent un rôle dans la fluidité membranaire car ils

entrent dans la composition lipidique de celle-ci. Certains végétaux (sarrasin, quinoa, noix et haricots) comportent des protéines végétales.

3. Minéraux

Les minéraux sont des éléments indispensables à l'organisme car ils ne peuvent être synthétisés par notre corps, et sont apportés par l'alimentation. Ils sont classés en fonction de leur importance quantitative dans le corps :

- Macroéléments, en plus grande quantité dans l'organisme : on retrouve par exemple le sodium (Na), le potassium (K), le calcium (Ca), le magnésium (Mg), le phosphore (P), le chlore (Cl) et l'azote (N).
- Microéléments, en plus faible quantité : on retrouve par exemple le fer (Fe), le cuivre (Cu), le cobalt (Co), le zinc (Zn), le manganèse (Mn), l'iode (I), le fluor (F), le soufre (S) et le sélénium (Se).
- Oligoéléments : ils sont souvent classés avec les microéléments et sont souvent retrouvés sous forme de traces dans l'organisme.

Les minéraux aident à la structure osseuse, à l'activité de certaines hormones, protéines et enzymes. Ces minéraux sont essentiellement retrouvés en grande quantités dans les noix, les bananes, les légumes verts, les herbes et les abricots [154].

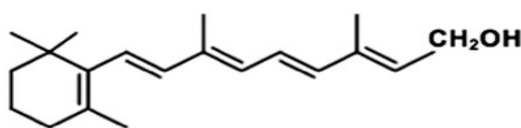
4. Fibres alimentaires

Les fibres alimentaires sont incluses dans la catégorie des glucides, les polysides, ce qui correspond à des chaînes de plus de 10 sucres. Elles constituent les parois des cellules végétales et sont des glucides non assimilables, c'est-à-dire qu'elles ne sont pas digérées par les enzymes du tube digestif mais sont hydrolysées par la microflore du colon [155]. On peut noter par exemple, la pectine, la cellulose, l'hémicellulose, les hydrocolloïdes, les β -glucanes et les amidons, et sont retrouvés essentiellement dans les céréales, les légumineuses et les fruits. Elles ralentissent l'absorption des lipides et du cholestérol et facilitent leur élimination dans les selles. Elles réduisent les risques de maladie cardio-vasculaire, régulent la glycémie en retardant l'absorption des sucres.

5. Vitamines

Les vitamines sont non synthétisables par l'organisme, à l'exception de la vitamine D et doivent être apportées en quantité suffisante par l'alimentation. Les vitamines au nombre de 13 sont divisées sous forme de groupes :

- Vitamines A, apportées sous forme de caroténoïdes, elles sont indispensables à la vision et ont un pouvoir anti-infectieux. On les retrouve dans les carottes, les épinards, les citrouilles, les tomates, les papayes, les mangues, les patates douces et les poivrons rouges (Figure 35).



Vitamin A
All Trans Retinol

Figure 33 Structure de la vitamine A

- Vitamines B : vitamines B1 (thiamine), B2 (riboflavine), B3 (niacine), B5 (acide pantothénique), B6 (pyridoxine), B7 (biotine), B9 (acide folique), B12 (cobalamine).
- Vitamine C ou acide ascorbique, apportée par les fruits frais comme l'orange, le citron, le pamplemousse, la fraise, le cassis, l'ananas (Figure 36).

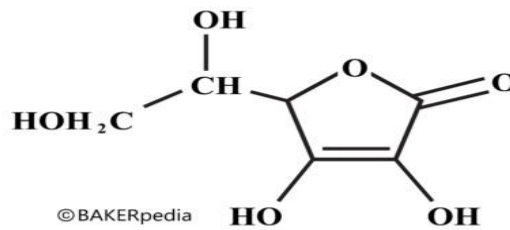


Figure 34 Structure de la vitamine C

- Vitamine D, apportée par les huiles de foie de poisson ou la chair de poisson gras, mais peu par les végétaux. Elle est formée au niveau de la peau grâce au 7-déhydrocholestérol sous l'action des rayons ultraviolets, et aide à la fixation du calcium au niveau des os (Figure 37).

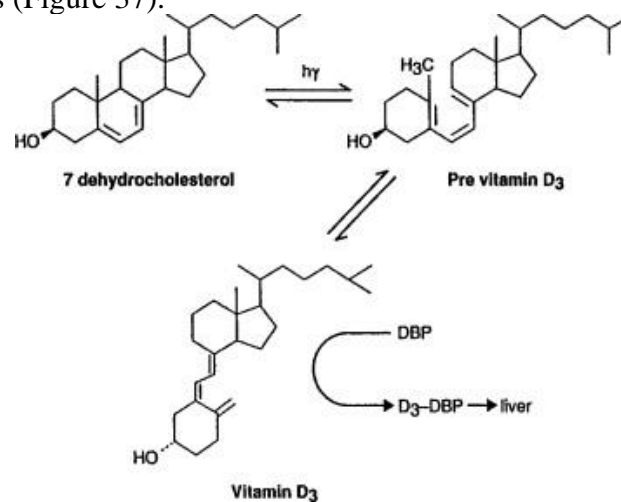


Figure 35 La photolyse du 7-déhydrocholestérol pour produire la prévitamine D3, son équilibre en vitamine D3 et son transport ultérieur vers le foie lié à la protéine de liaison à la vitamine D dans le sang

- Vitamine E ou tocophérol, apportée par les huiles végétales et les noix (Figure 38).

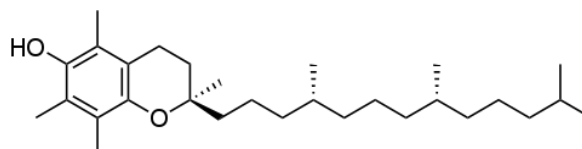


Figure 36 Structure de la vitamine E

- Vitamine K, apportée par les légumes verts comme les choux et les épinards, et a un rôle dans l'activation des facteurs de coagulation (Figure 39).

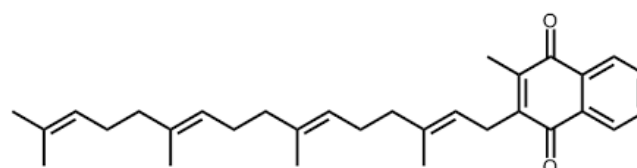


Figure 37 Structure de la vitamine K

La classification se fait en fonction de la solubilité de vitamines dans l'eau. Les vitamines liposolubles sont les vitamines A, D, E et K, les vitamines hydrosolubles sont les vitamines C et B. Les vitamines B sont précurseurs de nombreuses coenzymes et assurent via une action synergique des fonctions métaboliques [156]. Les vitamines C et E sont de puissants antioxydants piégeant les espèces réactives. La vitamine C est protectrice des parties aqueuses de par son hydrosolubilité, tandis que la vitamine E liposoluble protège les lipides membranaires de la peroxydation lipidique.

6. Caroténoïdes

Ce sont des pigments naturels qui donnent la couleur jaune, orangée, des fruits et légumes. Ils sont des antioxydants puissants piégeant les radicaux libres. Cette famille est composée des β -carotènes, α -carotènes, le lycopène, la lutéine, la zeaxanthine et la β -cryptoxanthine. La vitamine A est produite au niveau du foie grâce aux précurseurs qui sont le β -carotène, l' α -carotène et la β -cryptoxanthine.

7. Composés phénoliques

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires des plantes, synthétisés durant leur développement. Ils agissent comme moyens de défense contre des conditions telles que le stress comme les UV ou les radiations. En fonction de leurs structures, on distingue plusieurs familles ; les acides phénoliques, les tanins, les lignanes, les flavonoïdes, les stilbènes, les coumarines et les curcuminoïdes (Figure 40).

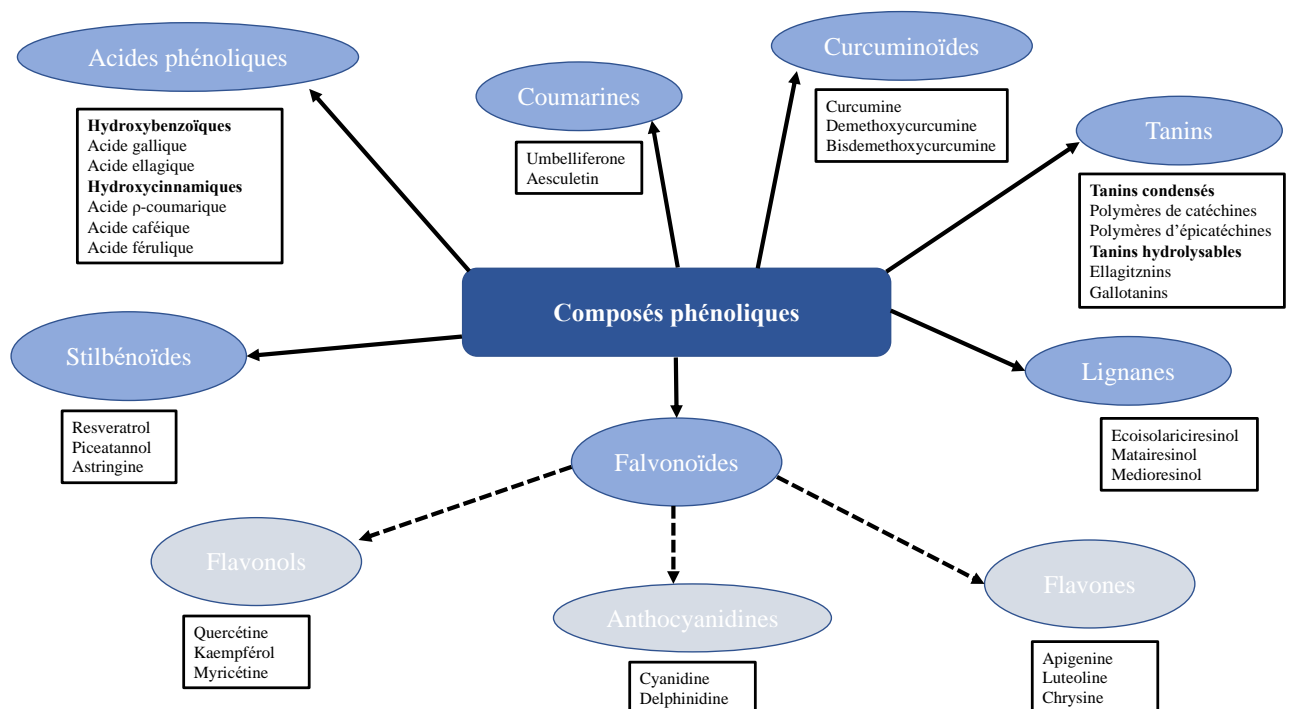


Figure 38 Les grandes familles de composés phénoliques

II. La fermentation lactique des végétaux

Notre société est dans une dynamique de changement alimentaire : les consommateurs se tournent de plus en plus vers des produits bruts, ou moins transformés, pour améliorer leur santé, mais ils souhaitent aussi des produits faciles et rapides à consommer. La fermentation lactique est le parfait exemple de produit en expansion, ou ré-expansion de par son ancienneté. Les scientifiques se sont penchés sur la fermentation et ont montré les nombreux bénéfices des microorganismes et des métabolites produits pendant la fermentation sur notre organisme.

1. Historique de la fermentation

La transformation moderne des aliments dépend de toute une gamme de technologies de conservation pour garantir un maintien des aliments à un niveau de qualité acceptable lors de la consommation. Cependant, l'une des techniques de conservation les plus anciennes est la **fermentation**, un processus dépendant de l'activité biologique des micro-organismes pour la production d'une gamme de métabolites qui peuvent inhiber la croissance et la survie de la microflore indésirable dans les denrées alimentaires. Cette fermentation en tant que mode de conservation remonte à des milliers d'années (Figure 41). En effet, l'art de la fabrication du fromage s'est développé il y a 8000 ans dans le Croissant fertile entre le Tigre et l'Euphrate en Irak. Puis, est arrivée la fermentation alcoolique du vin et le brassage dans la période 2000-4000 av. J-C par les égyptiens et les sumériens. Les boissons alcooliques à base de riz, de miel et de fruits étaient produites en Chine 7000 ans av. J-C [157]. Les concombres fermentés sont apparus 2000 ans av. J-C au Moyen-Orient [158]. Quant aux légumes fermentés (chou, radis, navets, concombres, betteraves) ils sont apparus en Chine 300 ans av. J-C et servaient de repas aux ouvriers durant la construction de la muraille de Chine [159]. Il est probable que la choucroute européenne provienne de Chine, et la recette fut emmenée lors de l'invasion de l'Europe centrale par les Mongols au XIIIème siècle. Cependant, le fonctionnement et l'implication des micro-organismes étaient inconnus. Il a fallu attendre le développement de la pasteurisation en 1861 pour comprendre pour la première fois le rôle essentiel des micro-organismes dans la fermentation. Puis, avec la révolution industrielle et le passage à une production alimentaire à grande échelle, sont apparus des procédés de fermentation à grande échelle.

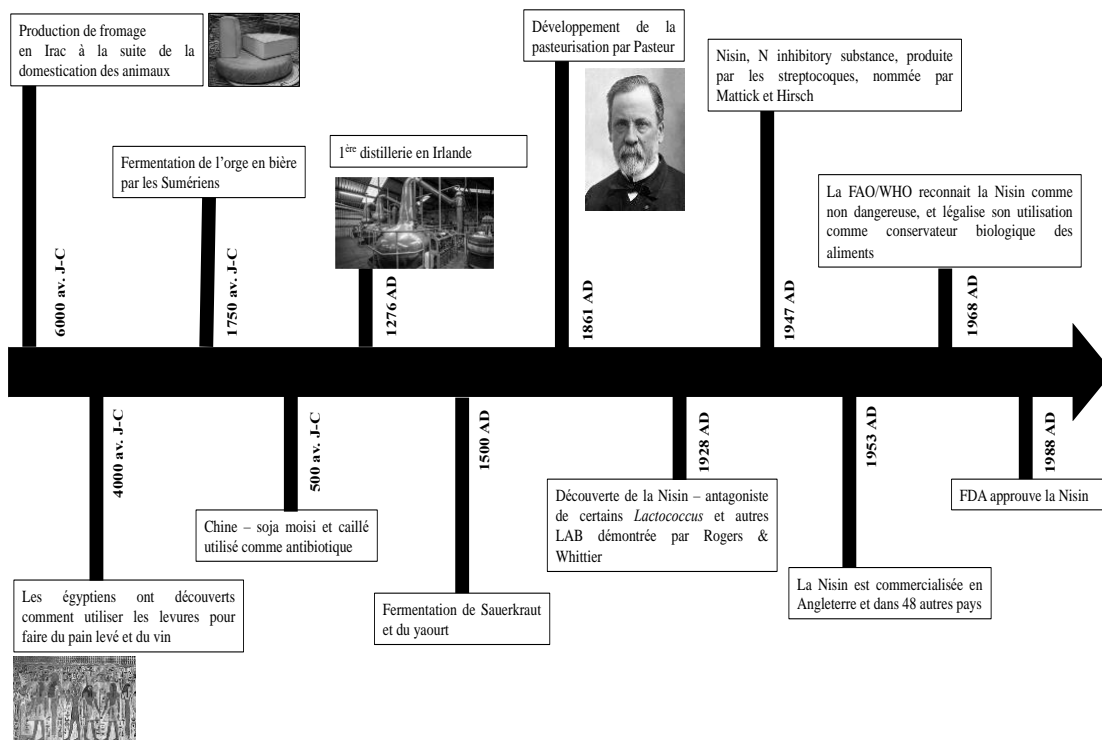


Figure 39 Évènements majeurs de la fermentation et de la conservation des aliments au fil des ans

Dans chaque cas, la matière première qu'elle soit solide ou liquide, fournit les substrats pour la formation d'une gamme de métabolites microbiens qui contribuent à l'allongement de la durée de conservation et à la qualité du produit (Table 8). La production moderne à grande échelle de produits fermentés est dépendante de l'utilisation de souches définies inoculées. Ces dernières ont remplacé les mélanges de souches non définis présents naturellement sur le produit brut. Le passage à des souches connues a entraîné une amélioration des performances de la culture, et de la qualité et la cohérence des produits [159].

Un **starter de fermentation ou culture de démarrage** ou simplement un starter est une préparation utilisée pour permettre d'accélérer le procédé de fermentation dans de nombreuses industries, dont l'agroalimentaire. Ces starters sont dérivées d'espèces indéfinies produites de manière empirique pour l'obtention d'un produit fini possédant des caractéristiques de qualité et quantité reproductibles. On parle de fermentation spontanée, c'est-à-dire que les bactéries lactiques sont présentes naturellement sur la surface des matières premières. Il y a deux étapes pour l'obtention de ces cultures de démarrage :

- Après fermentation, les bactéries doivent être traitées et séparées de la solution de fermentation comprenant les micro-organismes cultivés ainsi que le reste du milieu de culture. Les bactéries sont séparées de la phase liquide puis concentrées à l'aide de matériel spécifique.
- La culture concentrée est transférée dans un lyophilisateur et séchée. Puis elle est mise sous emballage clos et stockée à basse température.

Ces micro-organismes sont inoculés directement dans les produits alimentaires pour permettre des changements souhaités et prévisibles dans le produit fini. Ces changements incluent une meilleure préservation, une meilleure valeur nutritive, des qualités sensorielles modifiées et une diminution des coûts [160].

Produit	Micro-organismes	Substrat
Vin, bière	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , LAB	Raisins, céréales, houblon
Pain	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , LAB	Blé, seigle, céréales
Fromage cheddar	<i>Lactococcus (cremoris, lactis)</i> et <i>leuconostoc</i>	Lait
Fromage suisse	<i>Lactobacillus (delbruckii, bulgaricus, helveticus)</i>	Lait
Fromage affiné à la moisissure et à l'étalement	<i>Carnobacterium piscicola</i> , <i>Brevibacterium linens</i>	Lait
Yaourt	<i>St. thermophilus</i> et <i>Lb. bulgaricus</i>	Lait
Kéfir	Lactococci, levures, <i>Lb. kefir</i> (et autres)	Lait
Viande fermentée	Pediococci, Staphylococci, plusieurs LAB	Porc, bœuf
Sauerkraut, choucroute	<i>L.lactis</i> , <i>Leuc.mesent.</i> , <i>Lactobacillus (brevis, plantarum, curvatus, sake)</i>	Choux
Sauce soja	<i>Aspergillus oryzae/soyae</i> , lactobacilli et <i>Zygosaccharomyces rouxii</i>	Soja et blé
Légumes	<i>Enterococcus (mundtii, faecium)</i> , <i>Lactococcus (cremoris, lactis)</i> , <i>Lactobacillus (plantarum, casei)</i>	Légumes
Poisson	<i>Carnobacterium (piscicola, divergens)</i>	Poisson

Tableau VIII Exemple de produits fermentés

La fermentation a permis l'allongement de la durée de conservation ainsi que l'amélioration de la sécurité des aliments à l'aide de micro-organismes et/ou de leurs métabolites. Par conséquent, les microorganismes de démarrage peuvent produire une large gamme de composés antimicrobiens et de substances protéiniques qui peuvent inhiber ou réduire la flore indésirable dans les produits alimentaires. Ils produisent également une gamme de peptides et de protéines antimicrobiens qui sont collectivement appelés bactériocines. Une étude a montré que presque toutes les espèces qui composent le groupe LAB produisent ces protéines inhibitrices [159].

2. Différents types de fermentations

La fermentation lactique est un processus métabolique réalisé par les bactéries lactiques permettant de convertir les glucides (principalement le glucose) de l'aliment en acide lactique ou en un mélange d'acide lactique, d'acide acétique, d'éthanol et de CO₂.

En fonction du métabolisme des glucides, on distingue deux voies :

- Voie homo-fermentaire ou homolactique.
- Voie hétéro-fermentaire ou hétéro-lactique.

La voie homo-fermentaire

Cette voie correspond à la conversion des sucres en lactate. Elle emprunte la voie de la glycolyse ou voie de Embden-Meyerhof-Parnas (EMP). C'est-à-dire que le glucose est converti en deux molécules de pyruvate avec une phosphorylation de deux molécules d'ADP en ATP. Le pyruvate est par la suite converti en lactate par la lactate déshydrogénase, ainsi les cofacteurs sont réoxydés (Figure 42).

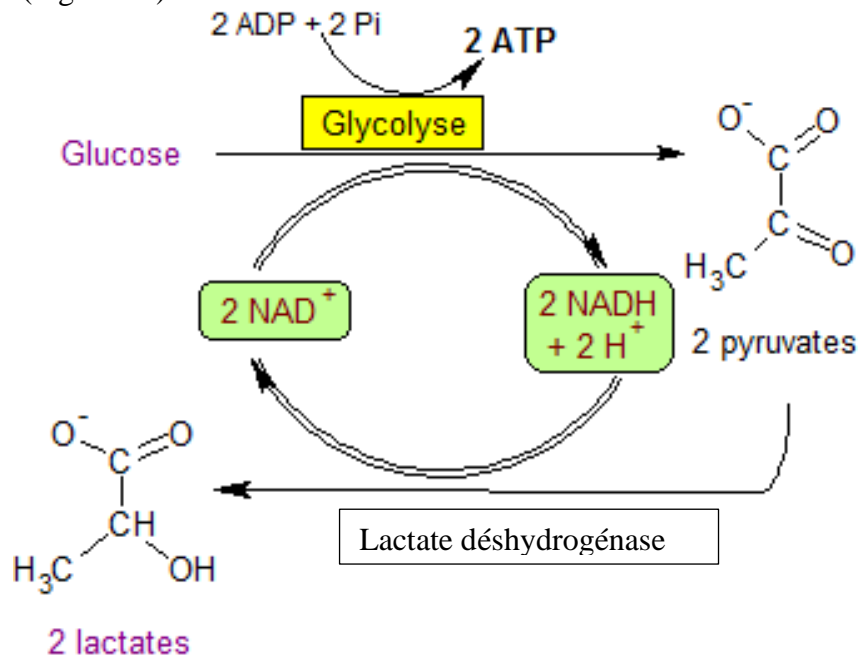


Figure 40 Voie homo-fermentaire

Certains genres bactériens sont spécifiques à cette voie fermentaire comme les *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* et *Pediococcus*. Puis, en fonction de l'espèce chez les *Lactobacillus*, les bactéries peuvent être homo ou hétéro-fermentaires [161].

La voie hétéro-fermentaire

Cette voie correspond à la conversion des sucres en lactate mais aussi en CO₂, en éthanol ou acétate. Elle emprunte la voie des pentoses phosphate pour convertir le glucose, elle est permise grâce à l'absence et la présence d'enzymes clefs (Figure 43).

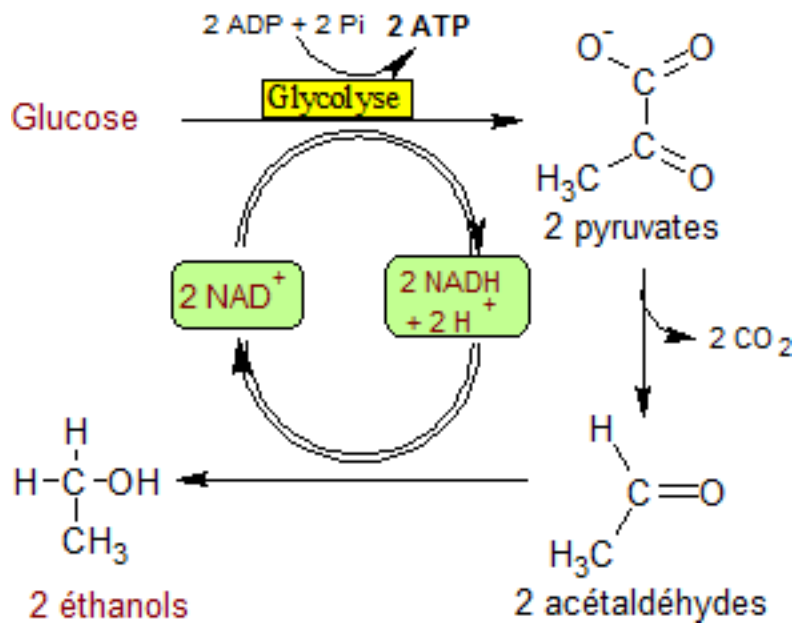


Figure 41 Voie hétéro-fermentaire

Parmi les genres bactériens hétéro-fermentaires, il y a *Leuconostoc*, *Weissella*, *Oenococcus* et certaines espèces de *Lactobacillus* : *Lb. brevis*, *Lb. hilgardii*. Certaines espèces sont hétéro-fermentaires facultatives ; *Lb. plantarum*, *Lb. paraplantarum* et *Lb. pentosus*. La production de chaque composé est spécifique à un type d'aliment, par exemple, l'éthanol est le plus important dans l'obtention de boissons alcoolisées comme le vin ou la bière. Le CO_2 apporte des caractéristiques sensorielles, un effet pétillant ou rafraichissant, il aide à la levée de la pâte à pain pour obtenir la texture aérée.

3. Pilotage de la fermentation

Effet du pH

La fermentation a pour caractéristique majeure l'acidité. C'est un élément clef dans la conservation des aliments fermentés. La plupart des bactéries lactiques requièrent un pH dans une fourchette comprise entre 5 et 9 pour leur croissance [162]. Cependant, certains végétaux tels que l'ananas, l'orange, le citron, la pomme, la groseille, la tomate sont très acides et requièrent des bactéries capables de tolérer une plus grande acidité. Parmi ces bactéries plus tolérantes il y a *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Weissella* et *Enterococcus* qui sont capables de croître à un pH inférieur à 4. Citons par exemple un jus d'ananas au pH proche de 3,5 fermenté par des souches *Lb. plantarum* et *Lb. rossiae* ont entraîné une diminution du pH à 2,93 [163]. Dans un jus de tomate à un pH de 4,3 des souches *Lb. plantarum*, *W. cibaria/confusa*, *Ec. faecium/faecalis* sont capables de se développer et de survivre pendant 40 jours à un pH proche de 3,5 [164]. Ainsi, le pH est un élément important à prendre en compte. Il joue aussi un rôle sur l'aspect sensoriel du produit en fonction de l'acide organique présent.

Effet de la température

En général, les bactéries lactiques ont une croissance optimale à une température environnant les 30°C. Mais, comme pour le pH, certaines bactéries sont plus tolérantes aux faibles températures. Selon le produit désiré, la température sera optimisée pour une croissance optimale des micro-organismes présents et une cinétique d'acidification adaptée [162]. Par exemple, *Lb. sakei* est capable de croître à 4°C [165].

Effet de la teneur en sel

Le salage est aussi un élément clef de la fermentation lactique. La concentration en chlorure de sodium (NaCl) varie entre 20 et 80 g.L⁻¹, soit entre 2% et 8%. Les bactéries lactiques sont résistantes au milieu riche en sel. Certaines souches ont une forte tolérance, *Lb. plantarum*, *Lb. sakei* et *Lb. curvatus* ont une tolérance à 6,5%, 8% et 10% en NaCl [165].

La composition de l'aliment

La croissance des bactéries lactiques nécessite plusieurs nutriments comme les sucres, les acides aminés, les minéraux et les vitamines. Ainsi, la composition de l'aliment est un facteur important pour obtenir une bonne fermentation. Par exemple, les composés phénoliques sont des inhibiteurs de croissance des bactéries lactiques, et une trop forte concentration dans un aliment en composés phénoliques inhibera la croissance des bactéries. Les flavonols et les stilbènes ont une forte action inhibitrice sur la croissance (CI₅₀ entre 0,160 et 0,855 g.L⁻¹). Les flavan-3-ols (catéchine et épicatechine) n'ont quant à eux eu aucun effet sur les souches. Par exemple, les catéchines sont retrouvées dans le thé vert, et les stilbènes dans la peau du raisin [166].

4. Bienfaits de la fermentation

La valeur nutritionnelle des végétaux (fruits et légumes) est dépendante d'un grand nombre de facteurs :

- Type de végétal
- Type du cultivar
- Des conditions climatiques
- Du stade de maturité
- Des conditions de récolte
- La façon de préparation (frais, surgelé, cuisiné, transformé, etc.)
- Les conditions de stockage après transformation

Préservation et durée de conservation

Les végétaux sont des aliments sensibles, notamment après leur récolte ils se décomposent rapidement, ils perdent plusieurs propriétés comme leur couleur, leur odeur, leur apparence, leur texture etc. Ceci est dû à différents types d'altérations : physiques, chimiques, biochimiques et microbiologiques. La maturation est un processus comprenant différentes réactions menant à la destruction de la paroi cellulaire. Ceci correspond à une déstructuration des tissus et des cellules et ainsi un ramollissement du fruit. Il existe aussi un processus biochimique appelé le brunissement enzymatique qui apparaît lorsque le végétal a subi un stress ou une déchirure de la peau. Il correspond à l'oxydation des composés phénoliques en quinones par la polyphénol oxydase en présence d'oxygène, et par conséquent l'apparition de pigments bruns ou noirs. La présence d'une microflore à la surface du végétal peut entraîner, si les conditions sont favorables, le développement des moisissures et champignons avec pour finalité le pourrissement du végétal.

Lorsque l'on parle d'une durée de conservation d'un aliment, on parle d'une période durant laquelle l'aliment reste consommable d'une part sans aucun risque pathogène (sécurité), d'autre part, en gardant ses propriétés sensorielles et nutritionnelles (salubrité).

Pour contrer la faible durée de vie des fruits et légumes, la plupart sont transformés pour réduire les pertes de production. Ainsi, des jus, des confitures, des purées, des concentrés, des soupes, des légumes en morceaux, hachés, en conserve, ou séchés sont confectionnés pour allonger la durée de conservation. Mais, lorsqu'un processus de transformation est mis en jeu, la valeur

nutritionnelle des végétaux est affectée d'une manière positive ou négative. Pour citer quelques exemples de procédés de transformation, il y a des procédés thermiques (blanchiment, pasteurisation, stérilisation, séchage) ou non (fermentation, ultrasons, ultraviolets, haute pression, champ électrique pulsé), des procédés de préparation (lavage, épluchage, cuisson) ou de conservation (conservation, séchage) [167].

L'augmentation de la durée de conservation est un objectif principal de la fermentation lactique. La production d'acide lactique entraîne une diminution du pH qui crée un environnement non propice au développement des microorganismes contaminants ou pathogènes. Une étude a montré qu'une purée de poire qui a subi une fermentation par *Lc. mesenteroides* se conservait pendant 21 jours à 4°C, tandis que le témoin a subi un développement important de levures et d'entérobactéries [168]. Par ailleurs, les bactéries lactiques produisent des bactériocines qui aident à la préservation du produit. Ce procédé est appelé biopréservation ou bioconservation, c'est-à-dire que les aliments sont préservés par des microorganismes, on parle alors de cultures protectrices [169]. Il est courant d'utiliser cette méthode, d'inoculer un microorganisme non pathogène à l'aliment pour inhiber la croissance de ceux indésirables, mais en préservant les caractéristiques sensorielles de l'aliment. Les bactéries lactiques sont par conséquent de bons éléments pour la biopréservation des aliments.

Élimination des composés antinutritionnels

Certains composés des végétaux sont considérés comme des facteurs antinutritionnels car ils interfèrent avec l'absorption des nutriments. Il y a par exemple les saponines, les tanins, les inhibiteurs enzymatiques (anti-protéase, anti-amylase, anti-invertase, anti-trypsine), les oxalates, l'acide phytique, les lectines et les glucosides cyanogéniques (GC) [170]. Ces composés antinutritionnels sont trouvés essentiellement dans les céréales, les graines et les tubercules. Les fruits et légumes sont pauvres en ces composés.

L'acide phytique est considéré comme un facteur antinutritionnel car ses groupements phosphate forment des complexes avec les ions métaux (Zn^{2+} , Fe^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+}) réduisant leur biodisponibilité (Figure 44). Cet acide se trouve dans les céréales et les graines oléagineuses et permet aux plantes de stocker le phosphore [171].

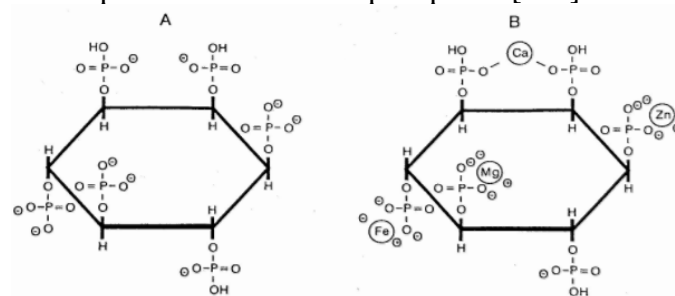


Figure 42 : Molécule d'acide phytique (A) et complexe formé de l'acide phytique et les ions métaux (B)

La fermentation lactique est un procédé qui permet de réduire la quantité de facteurs antinutritionnels. Après une fermentation lactique de 24h, la teneur en acide phytique dans les graines de seigle, de blé et d'avoine ont diminué considérablement. Par exemple, le taux d'acide phytique dans le blé est passé de 14,7 $\mu\text{mol.g}^{-1}$ à 0,1 $\mu\text{mol.g}^{-1}$ [171]. Une autre étude a montré que lors d'une fermentation d'une pâte à pain par des bactéries lactiques (*Lb. plantarum*, *Lb. brevis* et *Lb. curvatus*), 80 à 90% de l'acide phytique a été éliminé [172].

L'inhibiteur anti-trypsine dans les flocons de soja a été éliminé à une hauteur de 85,5% après fermentation [173].

Le manioc contient des GC (linamarine et lotaustraline), qui sont des facteurs antinutritionnels. Il se consomme transformé en Afrique, Amérique latine et Asie car les cyanogènes sont très toxiques : en Afrique, le manioc subit une fermentation pour obtenir du Gari, du Fufu ou du

Lafun et ceci permet de réduire de 77,53% les GC [174]. Une étude montre qu'il y a dégradation de tous les GC après 29h de fermentation par *Lb. plantarum*, grâce à l'enzyme linamarase ou β -glucosidase. Cette enzyme est présente naturellement dans le manioc mais s'active lorsque le pH atteint 5,5 ce qui est rendu possible lors d'une fermentation [175].

L'amélioration des propriétés sensorielles

La texture, saveur, odeur et goût des produits fermentés ont des caractéristiques uniques qui proviennent des éléments produits lors de la fermentation (composés aromatiques, acides organiques, EPS etc.). La fermentation, lors du catabolisme des glucides, protéines et lipides peut produire des alcools, aldéhydes, cétones, esters, acides gras ou composés sulfurés qui sont tous des composés aromatiques. Ainsi, une étude a démontré que des smoothies fermentés sont préférés aux non fermentés, grâce à leur saveur, douceur et texture (Figure 45) [176].

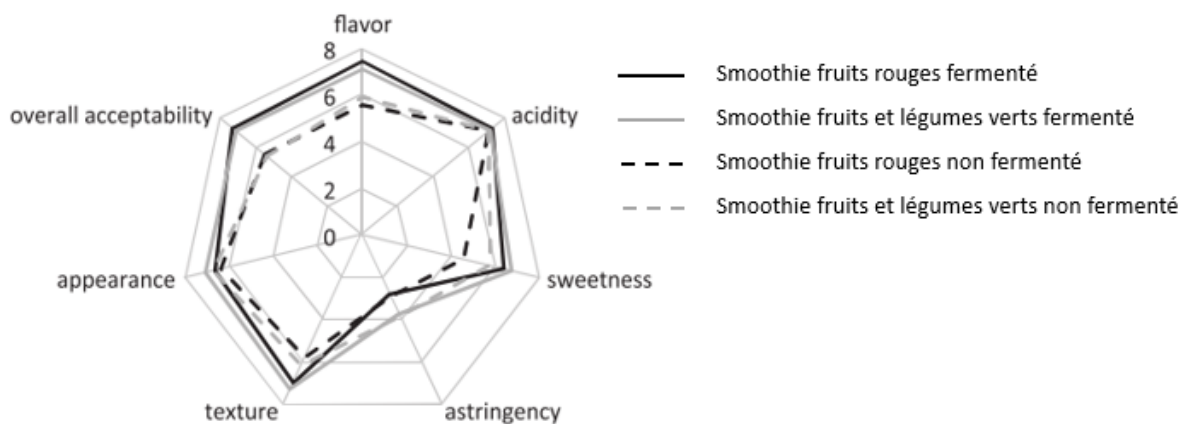


Figure 43 Profil sensoriel comparatif de smoothies fermentés et non fermentés

Préservation des minéraux et des vitamines

Les traitements thermiques affectent les composés hydrosolubles comme la vitamine B et C et des composés phénoliques. Une diminution de l'activité antioxydante d'une purée de fraises est observée lorsque cette dernière est traitée à 70°C pendant 2 min, avec une perte de 22,6% de sa teneur en vitamine C et 25% de son activité antioxydante. Cependant, les composés phénoliques n'ont pas été affectés [177]. Une cuisson au microondes des fleurs de brocoli pendant 300 secondes entraîne une perte de 71,9% des composés phénoliques ; 65,9% des vitamines C et 22,9% des caroténoïdes [178]. Étonnamment, une autre étude a montré une augmentation de l'activité antioxydante et de la teneur en lycopène pour des tomates traitées à 88°C pendant 30 min [179]. Ainsi, en fonction du processus de transformation et du végétal les effets sont différents. Des techniques sont ainsi développées dans le but de réduire ces pertes nutritionnelles lors de transformations, par exemple des traitements à haute pression, des radiations par ionisation et champs électriques pulsés.

La fermentation lactique est un procédé non thermique permettant d'obtenir des végétaux à haute valeur nutritionnelle tout en préservant les minéraux, les vitamines et les composés phénoliques et donc les propriétés antioxydantes de l'aliment. Elle entraîne une meilleure biodisponibilité des minéraux grâce à la dégradation de l'acide phytique. Par exemple, le lait de soja fermenté par des souches de *Lactobacillus* conduit à une biodisponibilité augmentée du calcium, magnésium et zinc. Cet aliment possède une concentration en vitamine B, riboflavine et niacine supérieure lors d'un processus de fermentation [85]. Le même phénomène a été observé lors de la fermentation de la farine de blé entier avec de l'eau par *Lc. mesenteroides*.

La concentration en calcium et magnésium solubles augmentait tandis que l'acide phytique diminuait [181]. Les bactéries lactiques, de par leur capacité à synthétiser des vitamines, et notamment celles du groupe B sont intéressantes pour l'obtention d'aliments aux propriétés nutritionnelles améliorées [182].

Amélioration de la digestibilité

Des enzymes intra et extracellulaires sont présentes dans certaines bactéries comme les α -amylases, les pectinases, les phytases et protéinases et permettent d'améliorer la digestion des aliments. Par exemple, les protéases hydrolysent les protéines végétales ou des composés sulfurés pendant la fermentation. Les α -amylases utilisées par les bactéries lactiques hydrolysent l'amidon puis utilisent le glucose formé pour libérer de l'acide lactique [183].

Un exemple bien connu est celui du yaourt. Une grande partie de la population est intolérante au lactose, le sucre du lait (41% en France, 80 % en Sardaigne, chiffre de 2017) [184]. Le yaourt est issu de la fermentation du lait par deux ferments, *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*. Ces deux espèces sont retrouvées à la date limite de consommation à une concentration de 10^7 UFC/g de yaourt. Ces bactéries thermophiles vont abaisser le pH du lait pour favoriser la formation du gel spécifique au yaourt. En fin de fermentation, 1/3 du lactose est transformé en acide lactique par les ferments. Le lactose, glucide fermentescible fait partie des FODMAPS. Sa digestion nécessite une enzyme présente (s'il y a présence) au niveau de la paroi intestinale, la β -galactosidase ou la lactase permettant la libération du glucose et du galactose pour être métabolisé au niveau du foie, jouant un rôle important au niveau du tissu cérébral. Ainsi, ces ferments vont améliorer la digestion du lactose, et notamment chez les personnes hypolactasiques [185].

Augmentation des capacités antioxydantes

Les bactéries lactiques vont hydrolyser les composés phénoliques des végétaux présents sous forme de polymères pour libérer des molécules bioactives et ainsi augmenter leur biodisponibilité pour *in fine* accroître l'activité antioxydante [186]. Les enzymes impliquées dans cette dépolymérisation sont la féruloyl estérase, la β -glucosidase, la tanase et la phenolic acid decarboxylase (PAD) [187]. Les β -glucosidases ont la capacité d'hydrolyser les liaisons β -glucosidiques des oligosaccharides, des pigments, des glucosides cyanogéniques. Quant à la tanase, elle hydrolyse les liaisons ester présentes dans la gallotanine, les polymères de tanins et les esters d'acide gallique [188]. La PAD catalyse la décarboxylation des acides hydroxycinnamiques (acide caféiques, acide férulique) en leur dérivés vinyl [189].

Il a été observé qu'une métabolisation des composés phénoliques, notamment par des espèces *Lactobacillus* est corrélée à une augmentation de l'activité antioxydante lors d'une fermentation lactique du thé [190], [191]. Une fermentation lactique du niébé (ou cornille) a eu de nouveaux composés phénoliques tels que le tyrosol et la quercétine qui sont apparus. Et, la teneur de certains glycosides de quercétine a diminué [192].

La fermentation des végétaux entraîne donc un grand nombre d'effets bénéfiques ; ces effets sont principalement dus à des bactéries lactiques, dont les principales caractéristiques seront développées dans les paragraphes suivants.

Chapitre 5 : Bactéries lactiques et produits fermentés

I. Généralités

Les bactéries lactiques sont l'un des groupes de microorganismes le plus largement utilisé dans la production de divers types d'aliments fermentés. Ce groupe est très diversifié, caractérisé par la formation d'acide lactique en tant que métabolite primaire du métabolisme des sucres. Ces bactéries sont Gram positif, catalase négatives, et possèdent parfois une pseudo-catalase. Elles ne sont pas capables de former des spores, se présentent sous forme de coques, de bacilles ou de bacilles arrondis (Figure 46). Elles sont anaérobies mais aérotoles. Leur croissance nécessite des acides aminés, des acides gras, des vitamines et des minéraux. Elles sont retrouvées dans différentes niches, dans l'estomac et les intestins d'animaux et des êtres humains ou dans l'environnement. Ceci est dû à leur capacité d'adaptation et de survie à une grande variété d'environnement, et à un métabolisme diversifié.

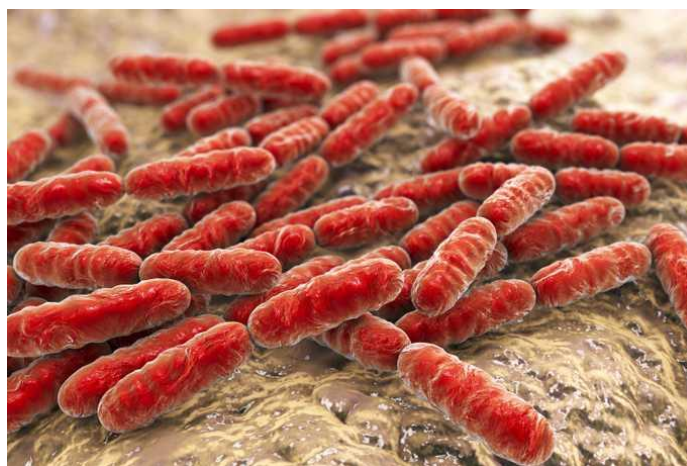


Figure 46 Lactobacilles

1. Taxonomie

Les bactéries lactiques appartiennent au phylum XIII des *Firmicutes*, la classe I des *Bacilli* et l'ordre II des *Lactobacillales*. Plus de 500 espèces de bactéries lactiques sont classées sous forme de genres qui sont répartis en six grandes familles :

- **Lactobacillaceae** qui comprend les genres *Lactobacillus* et *Pediococcus*.
- **Aerococcaceae** qui comprend les genres *Abiotrophia*, *Aerococcus*, *Dolosicoccus*, *Eremococcus*, *Facklamia*, *Globicatella* et *Ignavigranum*.
- **Carnobacteriaceae** qui comprend les genres *Alkalibacterium*, *Allofustis*, *Alloiococcus*, *Atopobacter*, *Atopococcus*, *Atopostipes*, *Carnobacterium*, *Desemzia*, *Dolosigranulum*, *Granlucateella*, *Isobaculum*, *Lacticigenium*, *Marinilactibacillus*, *Pisciglobus* et *Trichococcus*.
- **Enterococcaceae** qui comprend les genres *Bavariicoccus*, *Catelicoccus*, *Enterococcus*, *Melissococcus*, *Pilibacter*, *Tetragenococcus* et *Vagococcus*.
- **Leuconostocaceae** qui comprend les genres *Leuconostoc*, *Fructobacillus*, *Oenococcus* et *Weissella*.
- **Streptococcaceae** qui comprend les genres *Lactococcus*, *Lactovum* et *Streptococcus* [193].

2. Molécules produites

La fermentation entraîne la synthèse d'un nombre de molécules permettant d'allonger la durée de vie, d'améliorer les propriétés sanitaires, sensorielles et nutritionnelles.

L'acide lactique

En solution aqueuse, l'acide lactique se transforme en lactate (Figure 47). Il existe deux isomères d'acide lactique produits durant la fermentation, l'isomère D(-) ou l'isomère L(+). L'isomère L(+) est assimilé par les cellules intestinales et utilisé pendant les activités métaboliques chez l'humain, tandis que l'isomère D(-) est éliminé directement par les reins sous forme de sels [193]. L'acide lactique, un acide organique a un effet antimicrobien et assure une sécurité sanitaire des produits fermentés. Sous forme non ionisée il entre dans les cellules par diffusion simple tandis qu'au pH intracellulaire, il est ionisé et ne peut plus sortir de la cellule par diffusion.

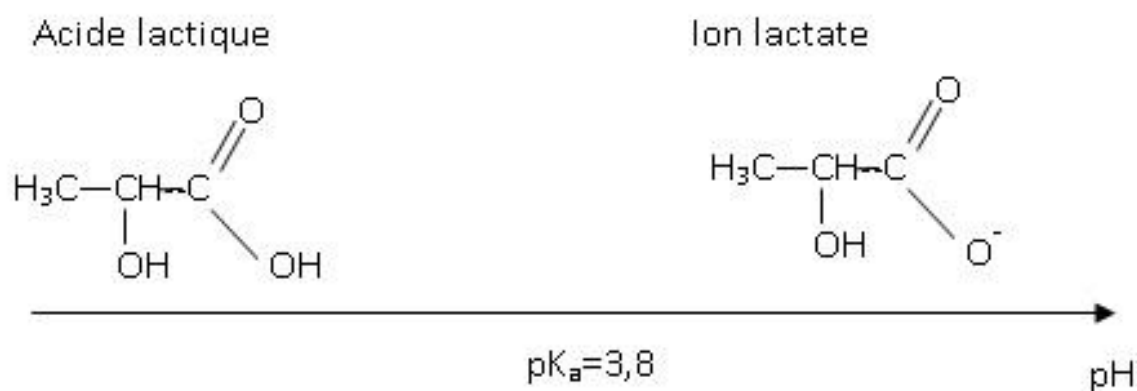


Figure 47 Équilibre acide lactique - ion lactate

Les exo-polysaccharides

Les bactéries peuvent synthétiser des polysaccharides de surface dont la finalité est différente selon leur position. S'ils sont excrétés dans leur milieu environnant, on parle d'exo-polysaccharides (EPS), s'ils restent attachés à la surface de la cellule sous forme de capsule on parle de polysaccharides capsulaires (PSC) [194]. Ces polymères de sucres sont classés en deux types :

- Les hétéro-polysaccharides (HePS) : composés de plusieurs sucres tels que le glucose, galactose, rhamnose, mannose, N-acétylglucosamine ou acide glucuronique.
- Les homo-polysaccharides (HoPS) : composés d'un seul type de monosaccharide, ils sont classés en quatre catégories :
 - α -D-glucanes
 - β -D-glucanes
 - Fructanes
 - Polygalactanes

Des espèces bactériennes sont reconnues pour être capable de synthétiser des EPS comme par exemple *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Weissella*, *Lactococcus* et *Streptococcus* [195].

L'EPS a plusieurs applications, notamment dans l'industrie alimentaire car il agit en tant qu'agent gélifiant, épaississant, émulsifiant et stabilisant. Ainsi, il permet d'augmenter la

viscosité et ainsi améliorer la texture en particulier dans les produits laitiers (yaourts, fromages, crèmes) [196].

Concernant l'application sur l'organisme humain, l'EPS serait capable de neutraliser les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et donc exercerait un effet antioxydant. D'autres effets ont été montrés sur le système immunitaire, sur l'estomac, le sang et l'intestin (Figure 48) [197].

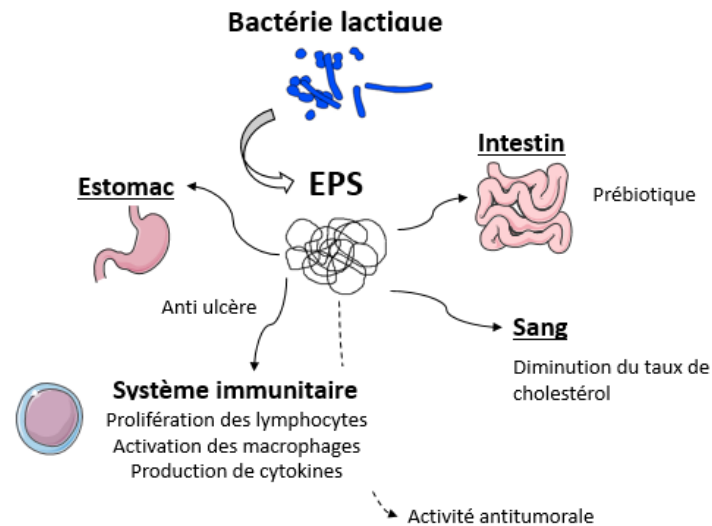


Figure 44 Représentation des possibles effets bénéfiques des EPS au niveau de l'organisme humain

Les bactériocines

Ce sont des protéines ou peptides antimicrobiens produits par des bactéries lactiques et qui inhibent la croissance de certaines bactéries à Gram (+) ou (-) et parfois sont actifs contre des bactéries lactiques. La première observation qui a amené à la découverte des bactériocines fut par Rogers and Whittier en 1928 en Angleterre. Ils ont découvert que certaines souches de *Lactococcus* avaient un effet inhibiteur sur la croissance d'autres BAL. Peu de temps après, en 1933, des chercheurs de Nouvelle-Zélande ont observé une activité similaire sur des cultures de démarrage de fromage. Ils ont isolé et identifié l'antimicrobien actif comme étant de nature protéique. En raison des souches productrices identifiées comme streptocoque lactique du groupe sérologique N, cette bactériocine a été appelée « nisine » ou substance inhibitrice du groupe.

On distingue trois classes de bactériocines en fonction de leur structure et composition :

- Classe I : Elles sont appelées les lantibiotiques et sont de petits peptides (<5 kDa) stables à la chaleur et contiennent des acides aminés tels que la lanthionine ou la méthyllanthionine.
- Classe II : Les non-lantibiotiques sont de petits peptides (<10 kDa), stables à la chaleur mais qui ne contiennent pas de lanthionine. Cette classe II est divisée en quatre sous-classes.
 - o Classe IIa : petits peptides thermiquement stables, synthétisés sous forme de précurseurs et actifs contre *Listeria*.
 - o Classe IIb : bactériocines composées de deux peptides différents.
 - o Classe IIc : ces bactériocines forment une structure circulaire, c'est-à-dire que les extrémités N et C-terminales sont liées de façon covalente.
 - o Classe IId : ce sont les bactériocines n'entrant pas dans les autres catégories, celles qui n'ont pas de peptide signal ni les bactériocines *sec*-dépendantes. Ceci signifie qu'elles n'ont pas le peptide *sec* qui permet de traverser la membrane cytoplasmique par la voie *sec*-dépendante.

- Classe III : ce sont des grosses molécules de plus de 30 kDa, et sensibles à la chaleur. Des espèces comme *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Enterococcus* et *Weissella* sont connues comme étant productrices de bactériocines [198].

Autres substances microbiennes

Les bactéries lactiques sont productrices de composés antimicrobiens, c'est-à-dire qui inhibent la croissance de microorganismes potentiellement pathogènes ou contaminants. Parmi ces composés il y a les acides organiques, le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), le CO₂, le diacétyl. Une action contre les levures et les bactéries gram positif ou négatif est permise grâce à l'acide lactique ou l'acide acétique [199]. Le peroxyde d'hydrogène est quant à lui toxique pour les bactéries à Gram positif mais pour les bactéries lactiques aussi via la peroxydation des lipides membranaires et l'oxydation des acides nucléiques. Le diacétyl, responsable des propriétés sensorielles caractéristiques du beurre et des fromages a une action antimicrobienne envers les bactéries à Gram négatif et les levures, et plus faiblement contre les bactéries à Gram positif [200].

II. Exemples de produits fermentés à travers le monde

Les aliments fermentés à base de végétaux sont consommés dans le monde entier de par leur saveur et goût, mais aussi par leurs effets bénéfiques pour notre santé. Ils sont classés en plusieurs catégories, dépendant de leur composition, et des micro-organismes impliqués dans les processus de fermentation :

- Les produits à base de fruits et légumes (chou, radis, concombre, olives, chou-fleur)
- Les produits à base de céréales (maïs, riz, millet)
- Les produits à base de légumineuses (soja, haricots)
- Les produits à base de racines et tubercules (manioc, patate douces)
- Les boissons (thé, riz, céréales)

Produit fermenté	Pays	Fruit/Légume/Légumineuse/Végétal
Almagro	Espagne	Aubergine
Choucroute	Monde entier	Chou
Concombres	Europe, États-Unis	Concombre
Dhamuoi	Vietnam	Chou et autres légumes
Fu-tsai	Taiwan	Moutarde
Fufu	Nigéria	Manioc
Gari	Afrique de l'Ouest	Manioc
Gundruk	Népal, Inde	Chou, radis, moutarde, chou-fleur
Jiang-gua	Taiwan	Concombre
Khalpi	Népal	Concombre
Kimchi	Corée	Chou chinois, radis, gingembre, autres légumes
Kanji (boisson)	Inde	Racines de betterave et carotte
Kombucha (boisson)	Chine	Thé
Kocho	Éthiopie	False banana
Lafun	Nigéria	Manioc
Olive	Monde entier	Olives
Ogi	Nigéria	Mais, sorgo, millet
Sinki	Inde, Népal	Radis

Suan-tsai	Taiwan	Chou chinois, chou, feuilles de moutarde
Tempoyak	Malaisie	Durian
Yan-taozih	Chine, Taiwan	Pêches
Yan-tsai-chin	Taiwan	Brocoli
Tursu	Turquie	Concombre, chou, tomates vertes, poivrons verts et autres légumes

La choucroute

Certainement le produit fermenté le plus connu, elle est élaborée à partir du chou blanc (*Brassica oleracea var. capitata L. f. alba*). Ce chou est émincé en fine lamelles de quelques millimètres puis mélangé et malaxé avec du sel à une concentration de 2,5 % environ. Le sel est un conservateur aidant à inhiber les mauvaises bactéries. Le tout est laissé pendant 21 jours dans un bocal fermé pour créer un environnement anaérobie. Les bactéries présentes sur la surface du chou vont entraîner une fermentation spontanée et vont utiliser le jus issu de la pression du chou et sel comme substrat. Quelques espèces sont spécifiques à cette fermentation *Lc. mesenteroides*, *Lb. brevis*, *Lb. plantarum* et *Pc. cerevisiae*. Les bactéries vont entraîner une chute du pH et conduire aux propriétés sensorielles caractéristiques de la choucroute.

Le kimchi

Ce produit est un aliment originaire de Corée, qui ressemble à la choucroute et consiste en du chou chinois (*Brassica rpa subsp. pekinensis*) fermenté salé ainsi que d'autres légumes comme le radis et le concombre par exemple. Sa saveur est plus forte due à l'ajout d'épices (piment fort), d'ail et de gingembre. Les espèces mises en jeu sont *Leuconostoc*, *Weissella*, *Lactobacillus* et *Pediococcus* dont les espèces *Lc. mesenteroides* et *Lb. plantarum* sont dominantes. Ces bactéries lactiques vont produire des composés comme des acides organiques, du CO₂, de l'éthanol, des vitamines, des composés antimicrobiens et des composés aromatiques [201]. Cet aliment possède des propriétés antioxydantes, antidiabétiques et des effets contre l'obésité, le cancer ainsi que l'athérosclérose [202].

Le yaourt

Le yaourt est une préparation laitière originaire des Balkans datant du début de l'élevage des mammifères produisant du lait dans l'Antiquité. Aujourd'hui, il est obtenu grâce à l'action de deux ferments, *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* dont la matière première est le lait écrémé, demi-écrémé ou entier. Une enzyme, la lactase, présente dans les micro-organismes cités vont digérer le lactose du lait en divers produits entraînant la conformation des protéines du lait et changer la texture du produit final. *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* produit de l'acide lactique donnant le goût acide du yaourt, tandis que *Streptococcus thermophilus* synthétise de l'acide lactique et de l'acide formique. Cet acide lactique va entraîner la précipitation de certaines protéines, les caséines. La fermentation se produit à 43°C [203].

Le tempeh

Il est originaire d'Indonésie, c'est une variante des fèves de soja fermentées. Les graines de soja entières sont cassées en deux puis débarrassées de leur peau. Puis, elles sont cuites et écrasées avant d'êtreensemencées avec un champignon, le *Rhizopus oligosporus*. Lors de la fermentation, des moisissures blanches se forment et donnent au tempeh un aspect particulier, une texture de nougat ferme et légèrement caoutchouteux avec une croûte semblable à celle d'un fromage vieilli.

Le kombucha

C'est une boisson rafraichissante de Chine, obtenue grâce à la fermentation du thé (*Camelia sinensis*) et du sucre par un mélange de bactéries acétiques et de levures. Les feuilles de thé sont plongées dans de l'eau bouillante et laissées infuser 10 min. Puis, les feuilles sont retirées et du saccharose est ajouté, le tout est laissé à refroidir. Ensuite, du vinaigre ou du kombucha déjà préparé est ajouté et le tout est incubé à température ambiante (entre 20°C et 30°C) pendant une à huit semaines. Les champignons vont se développer à la surface et seront enlevés lors du stockage à 4°C [204]. Les espèces de bactéries acétiques présentes appartiennent aux genres *Acetobacter* et *Gluconobacter*. Quant aux levures, il y a *Saccharomyces*, *Saccharomycodes*, *Schizosaccharomyces*, *Zygosaccharomyces*, *Brettanomyces/Dekkera*, *Candida*, *Torulospora*, *Koleckera*, *Pichia*, *Mycotorula* et *Mycoderma* [205].

Marinades, chutneys etc

Les légumes sont de bons agents de fermentation, c'est ainsi qu'on peut en utiliser une grande variété, depuis les choux jusqu'aux radis piquants ou aux concombres marinés.

Chapitre 6 : Partie expérimentale

I. Introduction

L'objectif de ce projet était d'évaluer les caractéristiques de différentes choucroutes commerciales ou réalisées au laboratoire, en termes de microorganismes et de composés bénéfiques ou délétères pour le microbiote intestinal. Il a fait l'objet de mon stage de Master 2 à l'Université de Copenhague.

Ce projet a émergé suite à une étude menée à la faculté de sciences de Copenhague concernant l'effet d'une supplémentation quotidienne de choucroute lacto-fermentée chez des patients atteints de SII. Les symptômes gastro-intestinaux et la composition du microbiote intestinal ont été analysés. Cette étude randomisée en double-aveugle a été menée sur 34 patients norvégiens SII. Deux groupes ont été formés : dans le 1^{er}, les patients consommaient de la choucroute pasteurisée ; dans l'autre groupe, ils consommaient de la choucroute non pasteurisée pendant 6 semaines. La variation du IBS-SSS a été significativement améliorée dans les deux groupes, et l'amélioration des symptômes n'était pas différente entre les groupes d'intervention [206]. La conclusion de l'étude était que l'effet observé est dû aux prébiotiques potentiels de la choucroute lacto-fermentée plutôt qu'aux *Lactobacillus plantarum* et *Lactobacillus brevis* viables.

Malgré la présence de certains composants bénéfiques pour les patients atteints du SII, la choucroute peut contenir un sucre-alcool, le mannitol qui aggrave les symptômes. Le but de notre étude était d'analyser différents types de choucroutes et de vérifier s'il est possible de produire des choucroutes sans mannitol.

II. Sauerkraut

La choucroute est un plat couramment consommé en Allemagne, dans le nord de la France, au Danemark, dans d'autres pays européens, dans les pays asiatiques et aux États-Unis. On trouve différentes variétés de choucroute, résultat de l'ajout de certaines épices ou ingrédients lors de la fermentation, en fonction des zones géographiques [207]. La choucroute est préparée à partir de chou haché mélangé avec du sel (concentration d'environ de 2 - 3%) et laissé à une fermentation spontanée.

Les fruits et légumes sont des sources de vitamines C et de complexes B hydrosolubles, de provitamine A, de phytostérols, de fibres alimentaires, de minéraux et de composés phytochimiques pour l'alimentation humaine. Le pH neutre trouvé dans les légumes peut fournir un milieu naturel pour la fermentation [208]. C'est pourquoi la choucroute est une riche source de minéraux et de vitamines. Elle contient également des bactéries lactiques autochtones qui peuvent avoir des propriétés probiotiques [207]. Le processus microbien séquentiel implique une fermentation lactique hétérofermentaire et homofermentaire. La choucroute est une bonne alternative pour les non tolérants au lactose et les végétariens comme source de probiotiques tels que *Lactobacillus plantarum* et *L. delbrueckii* trouvés dans le jus de chou fermenté [209]. Cette fermentation implique *Leuconostoc spp* dans la phase initiale, et *Lactobacillus spp.* et *Pediococcus spp* dans les phases suivantes (figure 49). Le produit final aura un pH compris entre 3,5 et 3,8 et il pourra être conservé pendant une longue période.

Parfois, l'ajout d'une culture de démarrage (starter) produit une choucroute contenant certaines espèces spécifiques. Par exemple, l'ajout de *Lactobacillus casei* 11MZ-5-1 augmentera les *Lactobacillus* et *Lactococcus* dans la choucroute [208], tandis que la choucroute spontanée contient en plus *Enterobacter*, *Leuconostoc* et *Pseudomonas* en forte concentration. L'ajout de starters permet de raccourcir la période de fermentation, et d'induire une modification des

communautés microbiennes [210], [211]. Elle génère également des conditions plus acides qui conduisent à l'inhibition de la croissance de certaines souches bactériennes, y compris des bactéries pathogènes [212], [213].

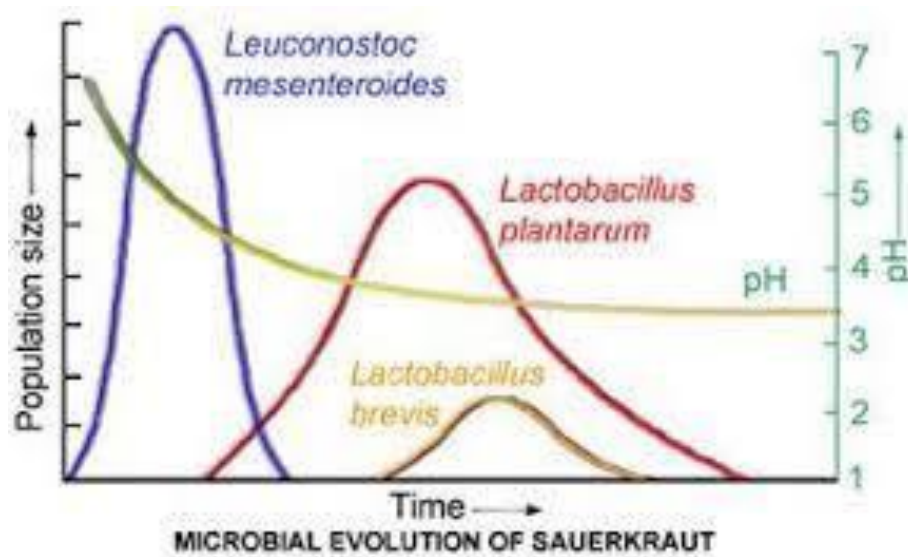


Figure 49 Évolution microbienne de la choucroute

Quelques exemples de micro-organisme retrouvés dans le produit final : *Lactobacillus sakei*, *L. plantarum*, *Candidatus accumulibacter phosphatis*, *Thermatoga* spp., *Pseudomonas rhizosphaerae*, *L. hokkaidonensis*, *L. rhamnosus*, *Leuconostoc carnosum*, *Clostridium saccharobutylicum*, *Rahnella aquatillis*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Bifidobacterium dentium*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Staphylococcus epidermidis*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus brevis*, *Weissella confusa*, *Lactococcus lactis*, *Enterobacteriaceae*, *Leuconostoc* spp., *Yarrowia brassicae* [214].

III. Chou blanc

Le chou blanc (*Brassica oleraceae* var. *Capitata* f. *alba*) est un légume commun qui est cultivé dans le monde entier (sauf en Antarctique). Il appartient à la famille de la moutarde (*Brassicaceae* ou *Cruciferae*). *Brassicaceae* est un groupe monophylétique de 338 genres connus et d'environ 3700 espèces. Cette famille se distingue facilement par sa morphologie florale et fruitière. L'espèce la plus connue est *B. oleracea* qui comprend des variétés célèbres telles que le chou (var. *Capitata*), le brocoli et le chou-fleur (var. *Botrytis*), le chou frisé (var. *Acephala*) etc. *Capitata* tire sa racine du mot latin «capita» qui signifie tête [215].

Les usages ancestraux du chou blanc en médecine sont principalement dus à son importante source de phytonutriments, à sa capacité à limiter l'inflammation, à déclencher des enzymes de détoxication, donc dans les problèmes gastro-intestinaux ou « purification du sang », à l'élimination des radicaux libres et à l'activation du système immunitaire [216]. Cela s'explique par la composition : en effet, il contient des composés naturels pour la chimoprévention (composés phytochimiques alimentaires) et des antioxydants tels que les glucosinolates (GSL), des composés phénoliques, des caroténoïdes et de nombreuses vitamines, notamment la vitamine C [217].

Les **glycosides contenant du soufre (GSL)** sont des molécules d'anions organiques dérivées de plusieurs groupes R d'acides aminés. Ils sont divisés en trois groupes (Figure 50) :

- Groupe aliphatique dont le précurseur est la méthionine, présent en grande quantité dans les feuilles de *Brassica*. Des sous-groupes sont définis en fonction de la taille des chaînes latérales carbonées (GSL à 3, 4 ou 5 atomes de carbone, ou avec une structure de chaîne latérale telle que hydroxyalcény, méthylsulfinylalkyle, etc.).
- Groupe indole dont le précurseur est le tryptophane.
- Groupe aromatique dont le précurseur est la phénylalanine.

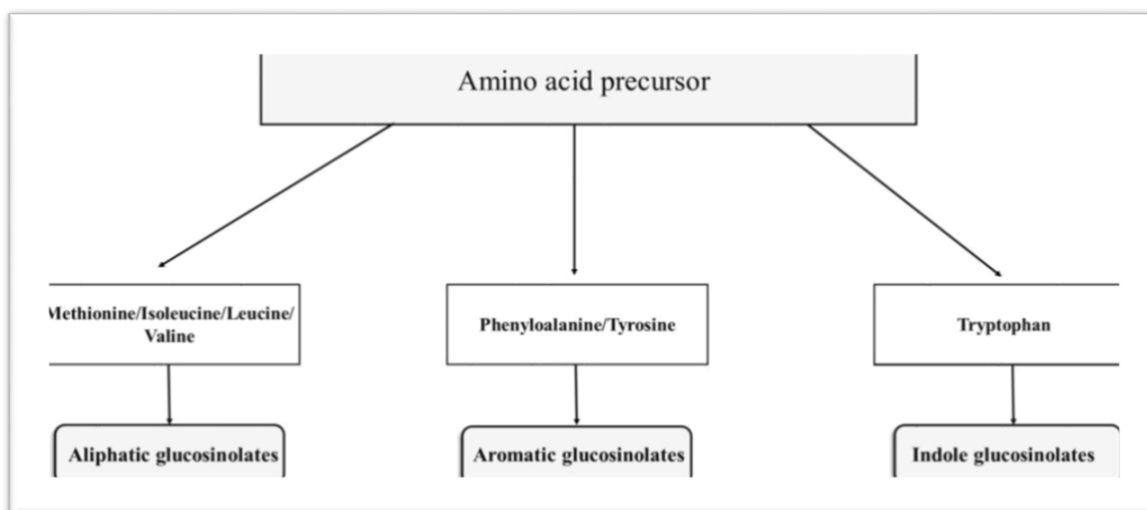


Figure 50 Classification des glucosinolates basée sur la structure de leurs précurseurs d'acides aminés.

Les GSL sont des métabolites secondaires des végétaux présentant de nombreux avantages pour la santé. Les GSL sont des agents anticancéreux potentiels. Le soufre est un élément clef de la biosynthèse des métabolites secondaires comme les phytoalexines, le GSL et les alliines. Le GSL est responsable de la saveur et du goût de la famille *Brassica*. Comme indiqué précédemment, le GSL présente de nombreux avantages :

- **Activité antioxydante** : le GSL peut annihiler les effets néfastes des ROS directement ou indirectement. Les ROS et les radicaux libres sont très susceptibles d'endommager les cellules par oxydation, puis après une longue exposition mener à des maladies liées à l'âge.
- **Activité anti-inflammatoire** : les GSL sont capables de supprimer les médiateurs inflammatoires. Cette activité peut être établie en fonction de la concentration.
- **Activité anti-hépatotoxique** : activité inhibitrice de la cholinestérase.
- **Activité cytotoxique et anticancéreuse** : propriétés chimiopréventives et / ou antitumorales [218].

Concernant la dégradation du GSL (Figure 51), elle peut se produire lorsque des enzymes β -thioglycosidase ou myrosinase (thioglycosidase) sont libérées lors de la coupe, du mélange, du hachage ou de la mastication des aliments. Au cours de cette métabolisation, il conduit au β -D-glucose et au thiohydroximate-O-sulfonate (une aglycone instable), aux sulfates, aux isothiocyanates, aux nitriles, aux alcools indoliques, aux amines, etc. [216].

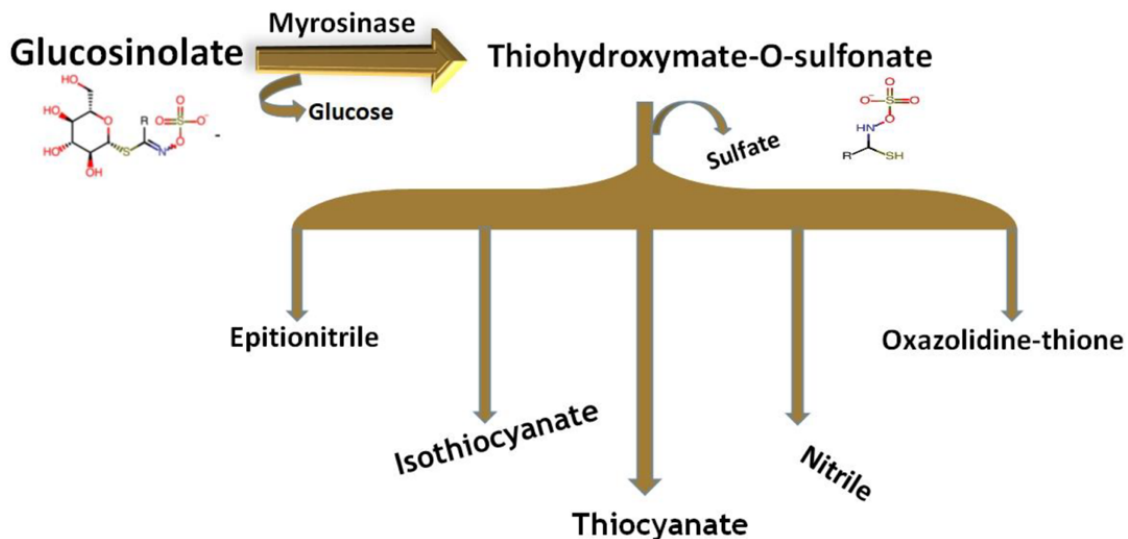


Figure 51 Répartition des glucosinolates et des produits de dégradation alternatifs possibles

IV. Expérimentations

L'objectif de notre travail était d'étudier différents types de choucroutes (commerciales ou fabriquées au laboratoire), d'analyser leur composition et de vérifier s'il est possible de produire des choucroutes sans mannitol.

1. Échantillons de choucroute

Six choucroute différentes ont été achetées dans les supermarchés locaux de Copenhague (Figure 52):

- Choucroute fermentée juteuse (bio)
- Clearspring, Bio Kitchen (bio) (aux baies de genièvre)
- Rømer, surkål (bio)
- Paulsen, Jubiläums Weinkraut
- Klassisk Kraut (bio)
- Rødkåls Kraut (chou rouge, bio)

Pour chaque échantillon, 1 mL de la partie liquide a été prélevé et filtré dans des filtres de 0,45 μm et conservés pour une future HPLC. D'autres échantillons ont été dilués (200 μL de jus de choucroute + 800 μL d'eau milli Q).

Différents lots de « choucroute maison » ont été préparés avec des cultures de départ spécifiques afin d'analyser les différences avec celles achetées en supermarché.



Figure 52 Choucroutes achetées à Copenhague dans les supermarchés

2. Souches utilisées pour la production de « choucroute maison »

Deux cultures de départ ont été sélectionnées dans le stock du laboratoire :

- *Lactobacillus plantarum* MI2567 a été obtenu à partir de la culture mère de la Faculté des Sciences, Copenhague, Danemark. Les cultures mères ont été conservées sous forme de suspensions congelées dans du glycérol à -80°C . *Lactobacillus plantarum* a été activé dans 10 ml de bouillon MRS (De Man_Rogosa-Sharpe) pendant une nuit à 30°C . Ensuite, 2 ml du milieu ont été placés dans 200 ml de bouillon MRS et cultivés pendant une nuit à 30°C afin d'obtenir environ 5×10^8 CFU. Après centrifugation pendant 10 min (5000 xg), le culot a été collecté et dissous dans 20 ml d'eau saline stérile (2,5%). 2mL de cette solution ont été ajoutés dans le pot contenant le chou, soit 10^7 CFU/g.
- *Lactococcus lactis* NCDO 2118 MI1424 a été obtenu à partir de la culture mère de la Faculté des Sciences, Copenhague, Danemark. Les cultures mères ont été conservées sous forme de suspensions congelées dans du glycérol à -80°C . *Lactococcus lactis* a été activé dans 10 ml de bouillon M17 pendant une nuit à 30°C . 2 ml du milieu ont été placés dans 200 ml de bouillon M17 et cultivés pendant une nuit à 30°C afin d'obtenir environ 5×10^8 CFU. Après centrifugation pendant 10 min (5000 xg), le culot a été collecté et dissous dans 20 ml d'eau saline stérile (2,5%). 2mL de cette solution ont été ajoutés dans le pot contenant le chou, soit 10^7 CFU/g.

3. Production de la « choucroute maison »

Les feuilles externes des têtes de chou blanc ont été enlevées ainsi que le cœur. Les têtes ont été coupées en lamelles d'une épaisseur de 4 à 6 mm. Le chou tranché a été uniformément mélangé avec du NaCl, puis pressé pour faire sortir l'eau. La concentration finale de NaCl était de 2,5%. Ces mélanges ont été mis dans quatre bocaux différents en verre, pressés pour éliminer l'oxygène et de l'eau salée a été ajoutée (eau provenant de la compression) pour couvrir le mélange (Figure 53). Dans un pot a été ajoutée une souche *Lactobacillus plantarum*, dans un autre pot a été ajoutée *Lactococcus lactis*, dans le troisième pot les deux souches ont été ajoutées, et le quatrième pot était un témoin (sans souche). Les bocaux ont été incubés à $25^{\circ}\text{C} \pm 0,2$ pendant 21 jours. En effet, le maintien d'une température optimale pendant la fermentation se traduit par une croissance microbienne et une activité enzymatique améliorées, et par conséquent les bénéfices de la fermentation sont améliorés [186].



Figure 53 Étapes de production de choucroute

4. Mesures physicochimiques

Le **pH** est un paramètre important concernant la fermentation. Il a été mesuré en utilisant un pH-mètre (PHM250, analyseur d'ions, MeterLab®) avec une électrode pH BlueLine 11 pH. Le

pH de la choucroute a été mesuré au jour 0, au jour 1, au jour 2, au jour 3, au jour 5 et au jour 22 avec 1 ml.

Résultats

Le pH est lié à la croissance microbienne et aux changements structuraux des composés phytochimiques [186]. Le pH ne doit pas être inférieur à 3 [219]. Le pH de la choucroute (figure 54) était de 5,5 le premier jour, puis a chuté après l'inoculation à 4,5 (*Lactococcus lactis*), à 3,6 (*Lactobacillus plantarum*) et à 3,6 également pour le mélange des deux souches (*Lactococcus lactis* et *Lactobacillus plantarum*). En ce qui concerne le contrôle, la valeur du pH ne différait pas considérablement, de 5,5 à 5,3. Au cours du jour 2, le pH n'a pas présenté de changement, sauf pour le contrôle de la choucroute. Au cours du jour 5, le pH a chuté rapidement pour le contrôle de la choucroute et le starter *Lactococcus lactis*. Le starter *Lactobacillus plantarum* affecte considérablement le pH au début. Les changements de pH se produisent à mesure que la fermentation progresse et que des acides organiques sont produits.

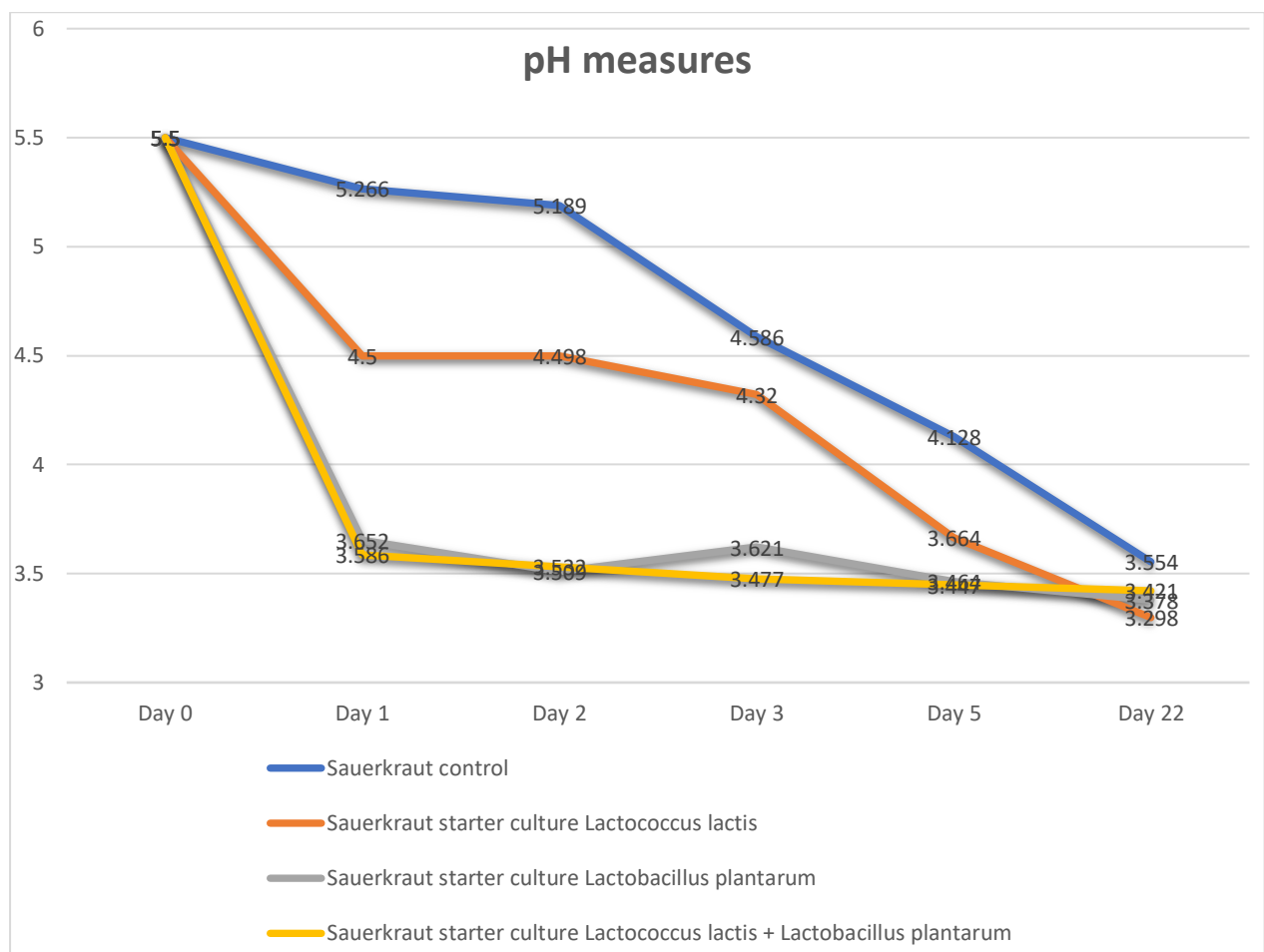


Figure 54 Évolution du pH durant 22 jours

5. Détermination des CFU (Colony-forming Unit) de bactéries lactiques

Comme le pH, le nombre de CFU est un paramètre important concernant la fermentation. Le nombre de micro-organismes dans la choucroute a été déterminé par une procédure standard de comptage sur plaque. Un milieu MRS a été préparé pour inoculer une solution. Pour chaque échantillon, 5 g de choucroute solide a été prélevé et mélangé à 45 g d'eau saline à 0,9% dans

un sac stomacher. Ce mélange a été ajouté dans un mélangeur stomacher pendant 2 minutes à une vitesse élevée.

Des dilutions ont été préparées : 100 µl du mélange + 900 µl d'eau saline 0,9% jusqu'à 10^{-6} et 100 µl de chaque dilution ont été étalés sur une plaque MRS avec un épandeur triangulaire. Les boîtes de pétri ont été incubées en anaérobiose à 30°C pendant 3 jours grâce à un ANAEROGEN.

Résultats

L'augmentation du nombre de bactéries est directement corrélée à la diminution du pH. Le nombre de cellules initiales (jour 6) dans la choucroute avec inoculation de starter est élevé (~ 10^7 CFU/ml) par rapport à la choucroute sans inoculation où il n'y a aucune bactérie (Figure 55). Le nombre final de bactéries au jour 22 pour la choucroute avec inoculation est proche de 0, les bactéries sont mortes. Pour la choucroute témoin, il y a environ 10^7 UFC/ml. Les bactéries lactiques sont entrées dans la phase de croissance logarithmique et ont produit de grandes quantités d'acides organiques. Les souches LAB ont produit des acides organiques à partir d'hydrates de carbone pendant la fermentation de la choucroute, ce qui a réduit les valeurs de pH. L'augmentation du nombre de bactéries est corrélée avec la diminution du pH. En raison de la pandémie, les échantillons ne pouvaient pas être prélevés plus souvent.

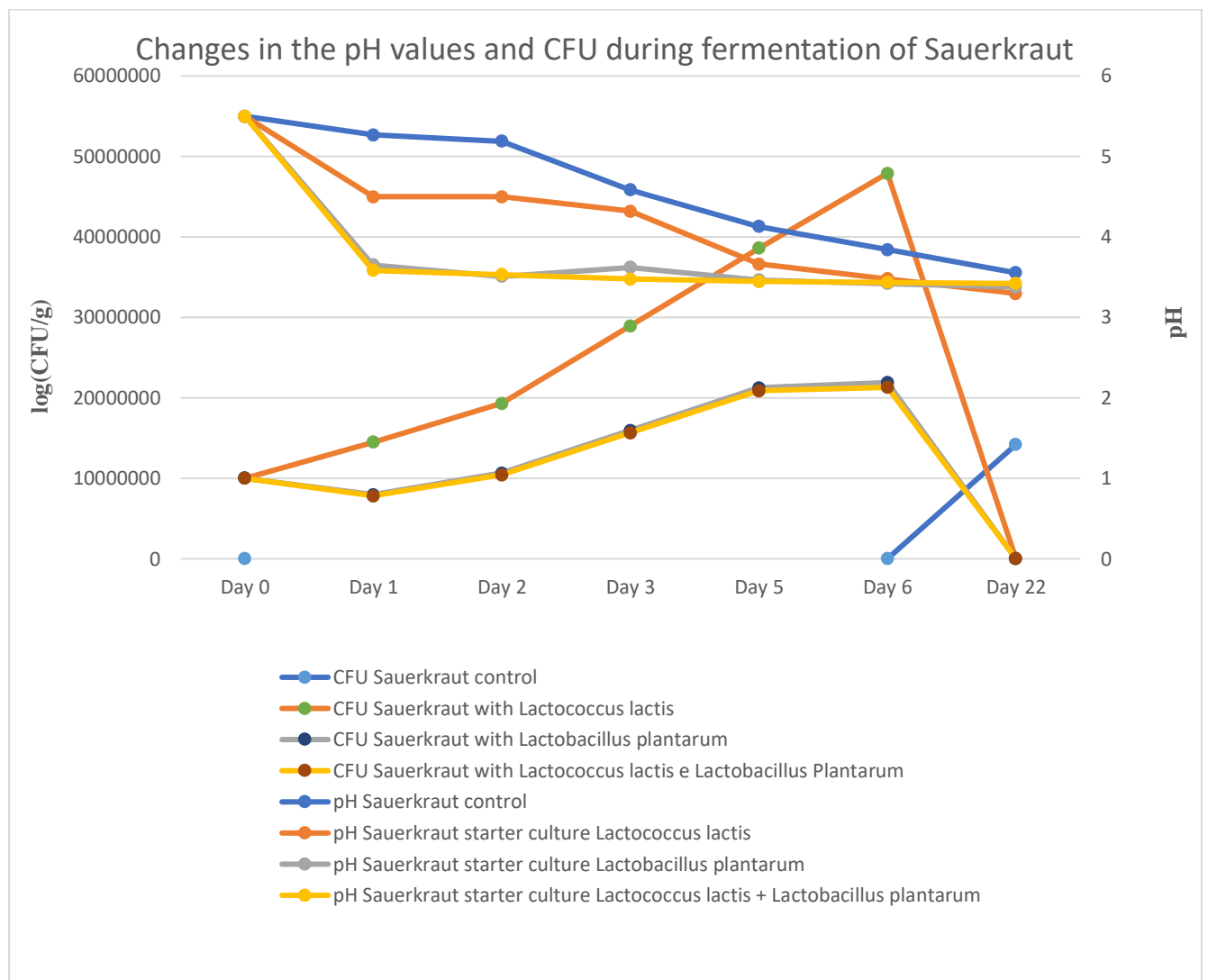


Figure 55 Changement du pH et log(CFU/g) lors de la fermentation de la choucroute

6. Détermination du substrat et des métabolites de la choucroute

Instrumentation

Une méthode spécifique a été utilisée sur la machine HPLC utilisant une HPLC série 1200 connectée à un détecteur RI série 1100 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) avec une colonne Rezex ROA-Organic Acid H + (8%) (Phenomenex, Torrance, CA, États-Unis). La colonne a été éluée avec une phase mobile dégazée contenant 5 mM de H₂SO₄, pH 2,25 à 60 ° C et un débit de 0,5 ml/min.

Produits chimiques et réactifs

Trois sucres (saccharose, glucose, fructose), trois acides (acide lactique, acide acétique, acide succinique), un alcool sucre (mannitol) et un alcool (éthanol) ont été achetés auprès de Sigma-Aldrich Chemical Co. (St. Louis, MO, États-Unis). Les niveaux de pureté de tous les composants standards étaient supérieurs à 99,9%, à l'exception du glucose (99,5%) et de l'acide lactique (85%).

Préparation des substrats

Chaque composant a été préparé en dissolvant une quantité précise dans de l'eau milli-Q pour obtenir une concentration de 10g/L afin d'obtenir des courbes d'étalonnage.

Un mélange standard a également été préparé avec tous les composants (saccharose, glucose, fructose, acide lactique, acide acétique, mannitol, éthanol, acide succinique) dont la concentration est de 2g/100 ml. Puis des dilutions ont été faites.

Résultats

La courbe standard (Figure 56) a été réalisée pour obtenir des équations afin de calculer les concentrations des différents composants présents dans les échantillons de choucroute.

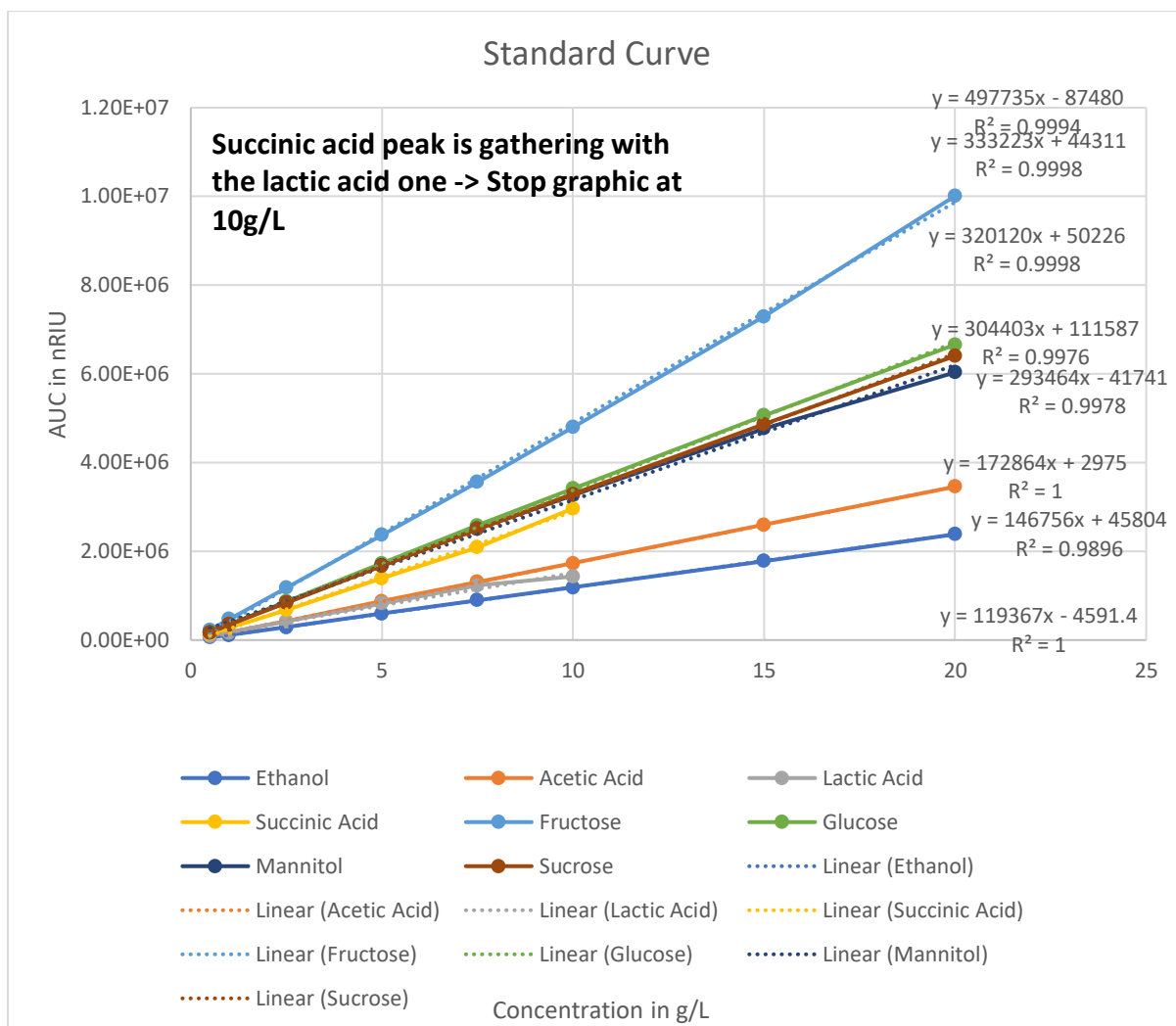


Figure 56 Courbes obtenues par HPLC pour l'éthanol, l'acide acétique, l'acide lactique, l'acide succinique, le glucose, le mannitol et le sucrose

L'analyse des échantillons a été réalisée à J0, J1, J2, J3, J5, J6, J22. La concentration des composants après pasteurisation et fermentation (éthanol, acide acétique, acide lactique, fructose, glucose, mannitol et saccharose) est très différente selon les marques (Figure 57). Dans la Sauerkraut Normal, aucun fructose et aucun saccharose ne sont présents. Dans la sauerkraut Basheer, pas de fructose, glucose, saccharose mais beaucoup de mannitol (14,08 g/L). Pour la sauerkraut red, même résultat que la précédente, pas de fructose, pas de glucose, pas de saccharose mais une concentration élevée de mannitol (10,88 g/L). De manière surprenante, le glucose est présent dans la sauerkraut normal, la sauerkraut organic, la sauerkraut organic kitchen et Sorkal. Il est étonnant que la totalité du glucose ne soit pas métabolisée par les micro-organismes.

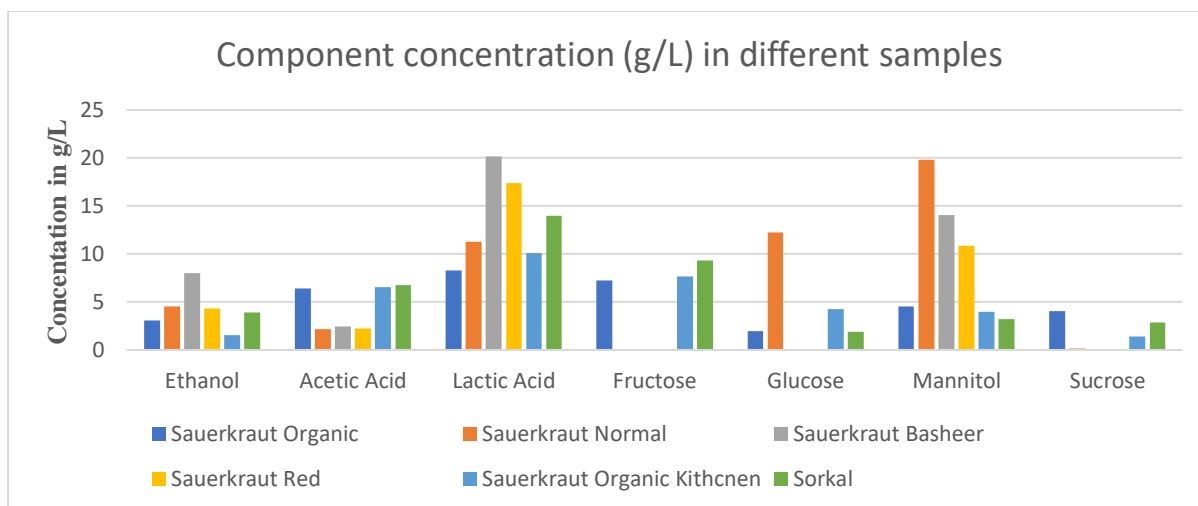


Figure 57 Concentration de différents composés dans 6 échantillons

En ce qui concerne les « choucroutes maison » réalisées avec les différentes souches starters, les changements de teneur en sucre en fonction du temps sont présentés dans les figures 58 à 61.

Trois sucres libres, le fructose, le glucose et le saccharose, et l'acide lactique ont été identifiés. De manière surprenante, aucun mannitol n'a été détecté.

Au début de la fermentation, du fructose (4,48 g/L), du glucose (6,37 g/L), du saccharose (1,09 g/L) ont été détectés, mais pas d'acide lactique.

Dans la sauerkraut témoin (Sauerkraut), le taux de fructose est relativement stable, une baisse est observée au jour 3 (3,2 g/L) mais au jour 5 la quantité est doublée (6g/L) et au jour 22 elle est toujours à 5,97 g/L. Dans la sauerkraut avec *Lactococcus lactis*, le taux de fructose augmente beaucoup du jour 1 au jour 2 (4,75 g/L à 7,8 g/L). Au jour 22, presque tout le fructose est consommé. Le même schéma s'est produit avec la culture starter de *Lactobacillus plantarum* et le mélange des deux souches. Lorsque la fermentation est facilitée par la culture de démarrage, tout le fructose est consommé par les bactéries.

Concernant le glucose, on observe le même schéma que pour le fructose pour les 4 échantillons, mais sa concentration est plus élevée dès le début.

Le saccharose est présent dans tous les échantillons du jour 0 à une concentration très faible (1,09 g/L) et disparaît complètement pour la sauerkraut témoin. Pour les 3 autres échantillons, le saccharose est très stable dans le temps.

Concernant l'acide lactique, sa production débute après 24 h de fermentation pour les échantillons avec starter et 48 h pour le contrôle. Le taux d'acide lactique augmente de jour en jour jusqu'à la fin, avec une concentration finale de 21,17 g/L.

En comparaison avec les échantillons de sauerkraut achetées, les « sauerkraut maison » ne contiennent pas d'éthanol, d'acide acétique et surtout de mannitol. Toutes les sauerkraut achetées ont été pasteurisées, ce qui pourrait être une des raisons expliquant une telle différence.

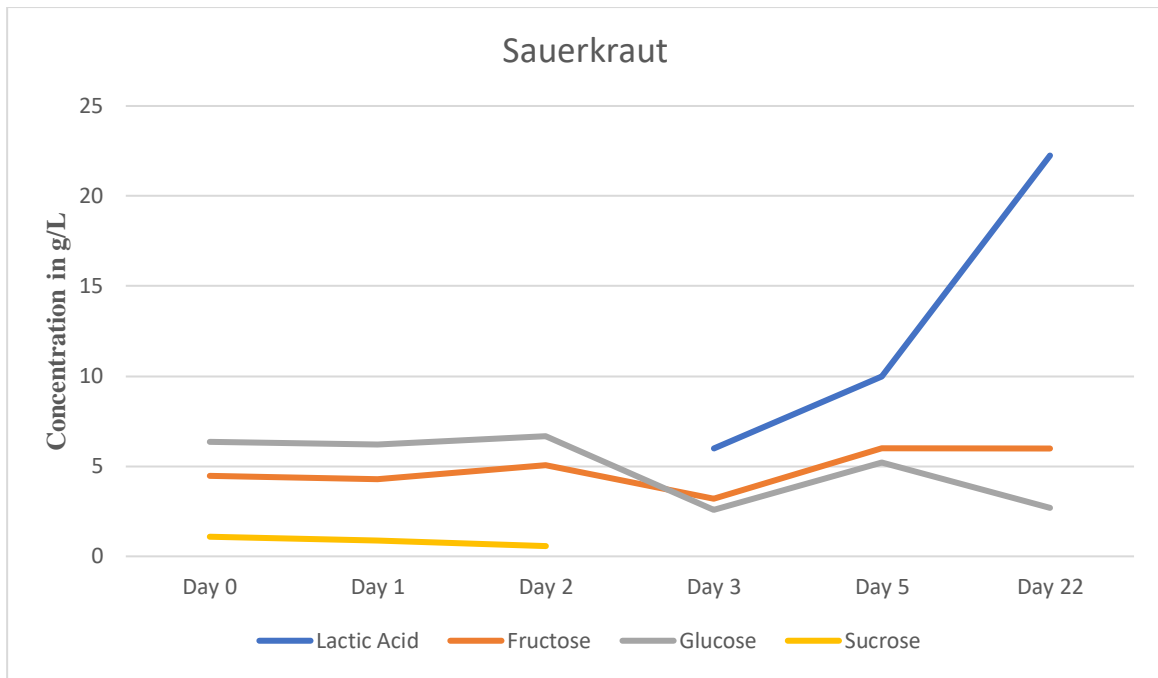


Figure 58 Concentration en acide lactique, fructose, glucose et sucrose en fonction du temps dans la choucroute contrôle

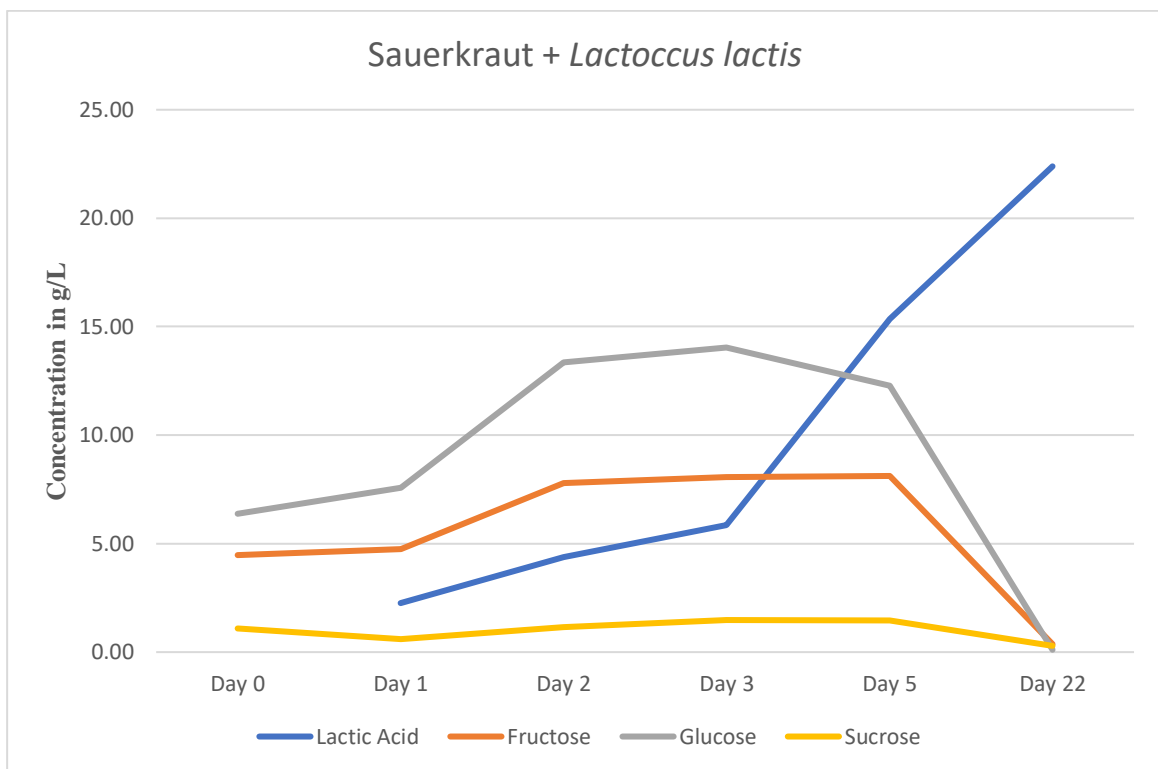


Figure 59 Concentration en acide lactique, fructose, glucose et sucrose en fonction du temps dans la choucroute avec *Lactococcus lactis*

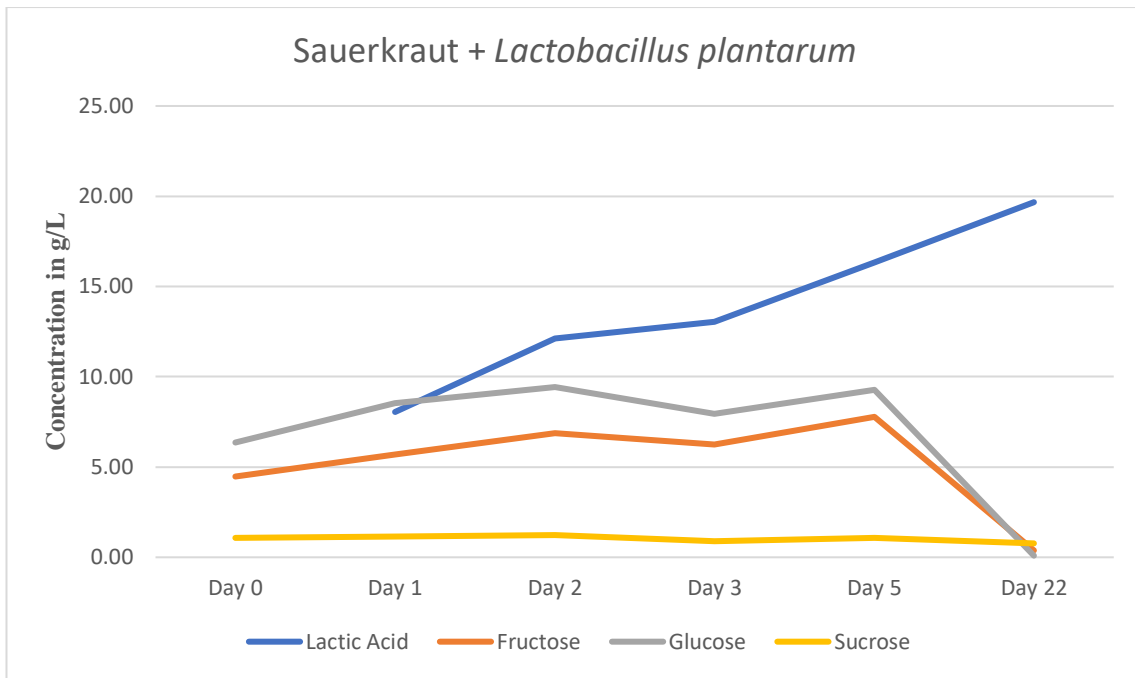


Figure 60 Concentration en acide lactique, fructose, glucose et sucrose en fonction du temps dans la choucroute avec *Lactobacillus plantarum*

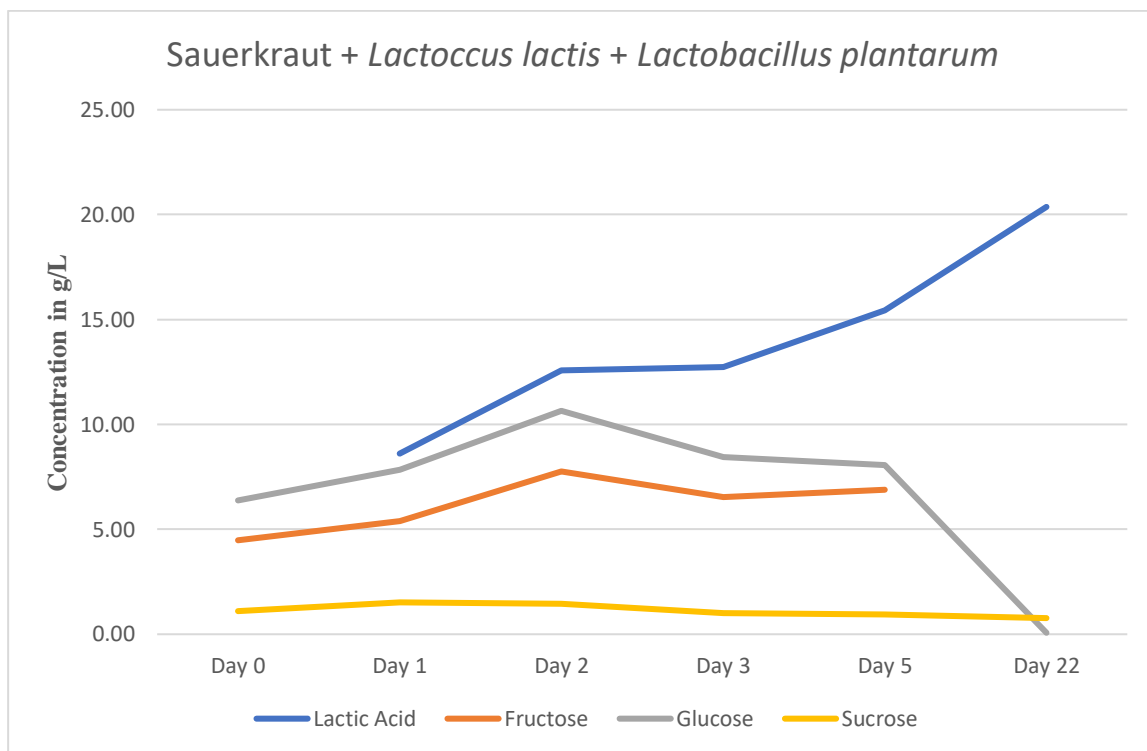


Figure 61 Concentration en acide lactique, fructose, glucose et sucrose en fonction du temps dans la choucroute avec *Lactococcus lactis* et *Lactobacillus plantarum*

Les expériences réalisées au cours du stage n'ont pu être répétées en raison des conditions sanitaires. De nouvelles expérimentations devraient être menées afin de vérifier les résultats préliminaires obtenus et confirmer les différences grâce à des analyses statistiques.

V. Discussion

Le SII est une maladie invalidante qui touche de nombreuses personnes dans le monde. Les patients affectés sont incités à modifier leur régime alimentaire pour obtenir un régime pauvre en FODMAP, qui exclut le mannitol et les autres sucres alcool, présents dans de nombreux aliments.

Dernièrement, les aliments fermentés sont devenus très à la mode grâce à la présence de bactéries considérées comme des probiotiques. La choucroute, un chou fermenté consommé dans de nombreux pays, s'est avérée populaire car la population est plus consciente de l'importance d'un microbiote intestinal équilibré. La choucroute lacto-fermentée non pasteurisée contient un large éventail de BAL viables qui sont censées diminuer les symptômes gastro-intestinaux des patients atteints du SII. Mais, une étude de l'université de Copenhague (laboratoire de microbiologie alimentaire) a montré que « les effets positifs observés sur les symptômes du SII peuvent être attribués à des facteurs autres que la présence de BAL viables dans la choucroute » [206]. D'autre part, la choucroute peut contenir du mannitol qui est produit par la fermentation de fructose par les BAL, ce qui aggrave les symptômes chez les personnes atteintes du SII. Ce fructose est naturellement présent dans le chou. Mais, selon le type de chou, la production de mannitol sera différente, car par exemple le chou rouge présente moins de fructose, donc la fermentation produira moins de mannitol [220].

Après avoir effectué une HPLC sur différents échantillons de choucroute achetées en supermarché, nous avons mis en évidence la présence de mannitol dans les six échantillons testés en concentration relativement élevée. Par conséquent, la décision de faire de la choucroute maison a été prise. Quatre échantillons ont été fabriqués (sans culture starter, avec une culture starter de « *Lactobacillus plantarum* », avec une culture starter de « *Lactococcus lactis* » et avec les deux cultures starter précédentes). L'utilisation de cultures starter permet d'augmenter le niveau de sécurité du produit fermenté. Il permet également de contrôler et d'être plus stable pour le processus de fermentation car la croissance microbienne est dominée par la culture de départ [221]. Dans cette étude, les cultures de démarrage ont été choisies spécifiquement, elles ne doivent pas produire de mannitol à partir de fructose. L'idée était de dominer la fermentation avec des BAL ne formant pas de mannitol, empêchant ainsi la croissance de ceux qui produisent du mannitol. Étonnement, aucune bactérie productrice de mannitol ne semble non plus être présente dans le contrôle non inoculé. Plusieurs raisons peuvent expliquer la non-présence de mannitol dans la choucroute témoin : (i) le type de chou utilisé peut présenter moins de fructose que les autres et donc la production de mannitol est moindre, (ii) la souche de bactéries naturellement présente sur le chou fait de l'homofémentation, donc peu de mannitol est produit.

D'autres expérimentations devront donc être menées afin de pouvoir comprendre les phénomènes mis en jeu dans la production de mannitol au cours de la fermentation de la choucroute.

Conclusion

Le microbiote intestinal constitue un écosystème complexe, dont le rôle sur la santé humaine est aujourd'hui bien établi. Grâce aux outils moléculaires et aux modèles animaux à flores contrôlées, sa composition et ses fonctions sont de mieux en mieux connues. Il contribue à la digestion, à la maturation du système immunitaire et assure une barrière contre la colonisation par des agents pathogènes. Son implication dans de nombreuses pathologies (maladies métaboliques, obésité, allergies, maladies inflammatoires de l'intestin ...) est reconnue.

Le syndrome de l'intestin irritable est une pathologie dont l'étiologie est encore mal connue, mais qui semble multifactorielle. De nombreux facteurs sont à prendre en compte, parmi lesquels des altérations du microbiote intestinal, du système immunitaire, des troubles de la motricité et de la sensibilité intestinale.

La prise en charge des patients est difficile, il n'existe pas de médicaments permettant de guérir définitivement le SII, donc pas de traitement curatif, mais des traitements symptomatiques. Ces médicaments, qui sont pris lors des poussées, reposent sur différents types de molécules parmi lesquelles les antispasmodiques, les antidépresseurs, ou des médicaments agissant sur le transit. Les études montrent un fort pouvoir placebo dans le SII ce qui peut entraîner une surévaluation des effets des traitements.

Le microbiote intestinal semble jouer un rôle important dans la physiopathologie du SII, une dysbiose étant fréquemment associée aux signes cliniques. Cependant, il est encore difficile de savoir exactement quelles espèces sont impliquées et si un microbiote perturbé est la cause ou la conséquence du SII. L'utilisation de souches de probiotiques, micro-organismes ayant un effet bénéfique sur le microbiote intestinal, paraît donc prometteuse.

Des régimes spécifiques sont préconisés dans la prise en charge des patients SII, comme un régime pauvre en FODMAPs. Plusieurs études soulignent également l'intérêt des aliments fermentés sur le microbiote intestinal, car ils permettent d'enrichir ce microbiote en bactéries bénéfiques. Les bactéries lactiques et leurs produits de fermentation présents dans les aliments fermentés vont être ingérés et peuvent agir sur le système immunitaire dans l'intestin grêle et le côlon de manière positive. Les aliments fermentés pourraient donc constituer une alternative recommandée aux personnes souffrant du syndrome du côlon irritable.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,

Brigitte VENNAT

Le président du Jury,

Valérie LIVRELLI

Courtes définitions

Aboral : coté opposé à la bouche.

Axénique : qui se développe ou est élevé dans un milieu stérile, totalement dépourvu de germes contaminants.

Colonocytes : cellules épithéliales du colon.

Cross-over : type de protocole de recherche qui implique l'administration d'un ou plusieurs traitements de façon consécutive au même groupe de sujets.

Cultivar : variété d'une espèce végétale obtenue artificiellement pour être cultivée.

Epimérisation : réaction chimique qui inverse la configuration absolue d'un seul centre asymétrique tétraédrique dans une molécule en contenant plusieurs.

Gnotoxéniques : qualifie un animal axénique à qui a été inoculé une ou plusieurs souches microbiennes.

Paracrines : communication paracrine est un mode de signalisation cellulaire impliquant des messagers chimiques qui agissent dans le voisinage de la cellule qui les a synthétisés.

Reutélines : puissant composé antimicrobien par *Lactobacillus reuteri*.

Somatostatine : une hormone protéique inhibitrice de l'hormone de croissance.

Bibliographie

- [1] J. Howland, « Biochemistry: by D Voet and J G Voet. pp 1223. John Wiley and Sons, New York. 1990. \$54.95 ISBN 0-471-61769-5 », *Biochem. Educ.*, vol. 18, n° 4, p. 212, oct. 1990, doi: 10.1016/0307-4412(90)90145-E.
- [2] J.-C. Rambaud, J.-P. Buts, G. Corthier, et B. Flourié, « Flore microbienne intestinale ». https://www.jle.com/fr/ouvrages/e-docs/flore_microbienne_intestinale_263435/ouvrage.phtml (consulté le nov. 09, 2020).
- [3] « Commensal host-bacterial relationships in the gut - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11352068/> (consulté le nov. 10, 2020).
- [4] « Les fondamentaux de la pathologie digestive - 1st Edition ». <https://www.elsevier.com/books/les-fondamentaux-de-la-pathologie-digestive/unknown/978-2-294-73118-1> (consulté le nov. 11, 2020).
- [5] D. A. Gasmi, « Interactions entre la génétique de l'hôte et le microbiome intestinal dans le diabète et le syndrome métabolique », *OrthoDiet*, nov. 09, 2020. <https://www.orthodiet.org/fr/interactions-entre-la-genetique-de-lhote-et-le-microbiome-intestinal-dans-le-diabete-et-le-syndrome-metabolique> (consulté le déc. 03, 2020).
- [6] loicgicquel, « MICROBIOME INTESTINAL : Façonné par les gènes, il fait le risque métabolique », *Microbiote Blog*, févr. 19, 2017. <https://microbiote.santelog.com/2017/02/19/microbiome-intestinal-faconne-par-les-genes-il-fait-le-risque-metabolique/> (consulté le déc. 04, 2020).
- [7] J. Penders *et al.*, « Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy », *Pediatrics*, vol. 118, n° 2, p. 511-521, août 2006, doi: 10.1542/peds.2005-2824.
- [8] « The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4315782/> (consulté le nov. 12, 2020).
- [9] « Factors Influencing the Infant Gut Microbiome at Age 3–6 months: Findings from the ethnically diverse Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART) ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5303123/> (consulté le nov. 12, 2020).
- [10] « Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth | Nature ». <https://www.nature.com/articles/s41586-019-1560-1> (consulté le nov. 12, 2020).
- [11] Z. Pei *et al.*, « Cesarean Delivery and Risk of Childhood Obesity », *J. Pediatr.*, vol. 164, n° 5, p. 1068-1073.e2, mai 2014, doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.044.
- [12] L. J. Funkhouser et S. R. Bordenstein, « Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission », *PLoS Biol.*, vol. 11, n° 8, p. e1001631, 2013, doi: 10.1371/journal.pbio.1001631.
- [13] F. Campeotto, A.-J. Waligora-Dupriet, F. Doucet-Populaire, N. Kalach, C. Dupont, et M.-J. Butel, « Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né », *Gastroentérologie Clin. Biol.*, vol. 31, n° 5, p. 533-542, mai 2007, doi: 10.1016/S0399-8320(07)89424-3.
- [14] P. S. Pannaraj *et al.*, « Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome », *JAMA Pediatr.*, vol. 171, n° 7, p. 647-654, 01 2017, doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0378.
- [15] « Microbiote et diversification alimentaire : tête-à-tête avec Gérard Eberl », *Institut Pasteur*, avr. 16, 2019. <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/microbiote-diversification-alimentaire-tete-tete-gerard-eberl> (consulté le déc. 04, 2020).

- [16] M. K. Differding, S. E. Benjamin-Neelon, C. Hoyo, T. Østbye, et N. T. Mueller, « Timing of complementary feeding is associated with gut microbiota diversity and composition and short chain fatty acid concentrations over the first year of life », *BMC Microbiol.*, vol. 20, n° 1, p. 56, mars 2020, doi: 10.1186/s12866-020-01723-9.
- [17] F. Indrio *et al.*, « Epigenetic Matters: The Link between Early Nutrition, Microbiome, and Long-term Health Development », *Front. Pediatr.*, vol. 5, p. 178, 2017, doi: 10.3389/fped.2017.00178.
- [18] « Gut Microbiota Composition Is Associated With the Global DNA Methylation Pattern in Obesity ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6616130/> (consulté le nov. 12, 2020).
- [19] « Epigenetic Regulation at the Interplay Between Gut Microbiota and Host Metabolism ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628876/> (consulté le nov. 12, 2020).
- [20] L. El Oufir *et al.*, « Relations between transit time, fermentation products, and hydrogen consuming flora in healthy humans. », *Gut*, vol. 38, n° 6, p. 870-877, juin 1996.
- [21] F. Guarner et J.-R. Malagelada, « Gut flora in health and disease », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 361, n° 9356, p. 512-519, févr. 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0.
- [22] A.-G. Goubet, R. Daillère, B. Routy, L. Derosa, P. M. Roberti, et L. Zitvogel, « The impact of the intestinal microbiota in therapeutic responses against cancer », *C. R. Biol.*, vol. 341, n° 5, p. 284-289, mai 2018, doi: 10.1016/j.crv.2018.03.004.
- [23] B. E. Lacy *et al.*, « Bowel Disorders », *Gastroenterology*, vol. 150, n° 6, p. 1393-1407.e5, mai 2016, doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
- [24] C. Canavan, J. West, et T. Card, « The epidemiology of irritable bowel syndrome », *Clin. Epidemiol.*, vol. 6, p. 71-80, févr. 2014, doi: 10.2147/CLEP.S40245.
- [25] « Syndrome de l'intestin irritable : diagnostic chez l'adulte », *Gastroentérologie Clin. Biol.*, vol. 33, p. S9-S16, févr. 2009, doi: 10.1016/S0399-8320(09)71520-9.
- [26] M. J. Schmulson et D. A. Drossman, « What Is New in Rome IV », *J. Neurogastroenterol. Motil.*, vol. 23, n° 2, p. 151-163, avr. 2017, doi: 10.5056/jnm16214.
- [27] T. Bai *et al.*, « Comparison of the Rome IV and Rome III criteria for IBS diagnosis: A cross-sectional survey », *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 32, n° 5, p. 1018-1025, 2017, doi: 10.1111/jgh.13642.
- [28] SGI, « De Rome III à Rome IV : Changements dans le diagnostic du SII », *Société gastro-intestinale* / www.mauxdeventre.org. <https://badgut.org/centre-information/sujets-de-a-a-z/de-rome-iii-rome-iv-changements-dans-le-diagnostic-du-sii/?lang=fr> (consulté le déc. 10, 2020).
- [29] M. Pimentel et A. Lembo, « Microbiome and Its Role in Irritable Bowel Syndrome », *Dig. Dis. Sci.*, févr. 2020, doi: 10.1007/s10620-020-06109-5.
- [30] K. W. Heaton, J. Radvan, H. Cripps, R. A. Mountford, F. E. Braddon, et A. O. Hughes, « Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study. », *Gut*, vol. 33, n° 6, p. 818-824, juin 1992.
- [31] « Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: What are the causes and implications? - Gastroenterology ». [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(02\)80189-5/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(02)80189-5/fulltext) (consulté le oct. 13, 2020).
- [32] « Comorbidités somatiques dans le Syndrome de l'Intestin Irritable : fibromyalgie, syndrome de fatigue chronique et cystite interstitielle/syndrome de la vessie douloureuse - ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com.ezproxy.uca.fr/science/article/pii/S0399832009715210> (consulté le oct. 13, 2020).

- [33] « Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: A systematic analysis », *J. Psychosom. Res.*, vol. 64, n° 6, p. 573-582, juin 2008, doi: 10.1016/j.jpsychores.2008.02.021.
- [34] J.-M. Sabaté et P. Jouët, « Prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) », p. 8.
- [35] « Recherche d'autoanticorps : diagnostic de la maladie cœliaque et suivi de l'observance du régime sans gluten », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/r_1498756/fr/recherche-d-autoanticorps-diagnostic-de-la-maladie-coeliaque-et-suivi-de-l-observance-du-regime-sans-gluten (consulté le oct. 14, 2020).
- [36] H. Duboc, M. Dior, et B. Coffin, « Le syndrome de l'intestin irritable : nouvelles pistes physiopathologiques et conséquences pratiques », *Rev. Médecine Interne*, vol. 37, n° 8, p. 536-543, août 2016, doi: 10.1016/j.revmed.2015.12.030.
- [37] A. C. Ford, A. D. Sperber, M. Corsetti, et M. Camilleri, « Irritable bowel syndrome », *The Lancet*, oct. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8.
- [38] P. Singh *et al.*, « Symptom Severity, Mood, and Healthcare Use Are Associated With Satisfaction in Patients With Irritable Bowel Syndrome », *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, févr. 2020, doi: 10.1016/j.cgh.2020.01.045.
- [39] D. A. Drossman *et al.*, « U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact », *Dig. Dis. Sci.*, vol. 38, n° 9, p. 1569-1580, sept. 1993, doi: 10.1007/BF01303162.
- [40] S. Howell, N. J. Talley, S. Quine, et R. Poulton, « The irritable bowel syndrome has origins in the childhood socioeconomic environment », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 99, n° 8, p. 1572-1578, août 2004, doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.40188.x.
- [41] G. R. Locke, A. R. Zinsmeister, N. J. Talley, S. L. Fett, et L. J. Melton, « Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders », *Mayo Clin. Proc.*, vol. 75, n° 9, p. 907-912, sept. 2000, doi: 10.4065/75.9.907.
- [42] E. M. M. Quigley, P. Bytzer, R. Jones, et F. Mearin, « Irritable bowel syndrome: The burden and unmet needs in Europe », *Dig. Liver Dis.*, vol. 38, n° 10, p. 717-723, oct. 2006, doi: 10.1016/j.dld.2006.05.009.
- [43] J. Hammer, G. D. Eslick, S. C. Howell, E. Altiparmak, et N. J. Talley, « Diagnostic yield of alarm features in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia », *Gut*, vol. 53, n° 5, p. 666-672, mai 2004, doi: 10.1136/gut.2003.021857.
- [44] L. Van Oudenhove *et al.*, « Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders: How Central and Environmental Processes Contribute to the Development and Expression of Functional Gastrointestinal Disorders », *Gastroenterology*, vol. 150, n° 6, p. 1355-1367.e2, mai 2016, doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.027.
- [45] C. J. Black, D. A. Drossman, N. J. Talley, J. Ruddy, et A. C. Ford, « Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management », *The Lancet*, oct. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)32115-2.
- [46] B. Coffin, M. Lémann, et R. Jian, « Sensibilité viscérale digestive », *médecine/sciences*, vol. 10, n° 11, p. 1107, 1994, doi: 10.4267/10608/2534.
- [47] J. Ritchie, « Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome », *Gut*, vol. 14, n° 2, p. 125-132, févr. 1973, doi: 10.1136/gut.14.2.125.
- [48] P. Ducrotté, « Physiopathologie et traitement des troubles fonctionnels intestinaux », *EMC - Hépatogastroentérologie*, vol. 2, n° 4, p. 400-412, oct. 2005, doi: 10.1016/j.emchg.2005.07.002.
- [49] « Syndrome de l'intestin irritable : de la physiopathologie au traitement », *FMC-HGE*, mars 27, 2013. <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/syndrome-de-lintestin-irritable-de-la-physiopathologie-au-traitement/> (consulté le oct. 26, 2020).

- [50] « Postinfectious Irritable Bowel Syndrome - ScienceDirect ». https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508509003618?casa_token=XAiurYF_X34AAAAA:6Kdu3vpBaLrI2VQytgBaeMk04qdb_7TFBZcVakQO63cB0t9OE7nOjN138IHOBacc-G_UUAcB9lw (consulté le oct. 27, 2020).
- [51] L. R. Krogsgaard, A. L. Engsbro, et P. Bytzer, « Antibiotics: a risk factor for irritable bowel syndrome in a population-based cohort », *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 53, n° 9, p. 1027-1030, sept. 2018, doi: 10.1080/00365521.2018.1500638.
- [52] M. Simrén *et al.*, « Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report », *Gut*, vol. 62, n° 1, p. 159-176, janv. 2013, doi: 10.1136/gutjnl-2012-302167.
- [53] H. C. Lin, « Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Framework for Understanding Irritable Bowel Syndrome », *JAMA*, vol. 292, n° 7, p. 852, août 2004, doi: 10.1001/jama.292.7.852.
- [54] T. S. King, M. Elia, et J. O. Hunter, « Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 352, n° 9135, p. 1187-1189, oct. 1998, doi: 10.1016/s0140-6736(98)02146-1.
- [55] C. Chassard *et al.*, « Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 35, p. 828-38, févr. 2012, doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05007.x.
- [56] « Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized controlled trials ». <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12000008660&ID=12000008660> (consulté le déc. 18, 2020).
- [57] T. Poynard, C. Regimbeau, et Y. Benhamou, « Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 15, n° 3, p. 355-361, 2001, doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x>.
- [58] D. Lesbros-Pantoflickova, P. Michetti, M. Fried, C. Beglinger, et A. L. Blum, « Meta-analysis: The treatment of irritable bowel syndrome », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 20, n° 11-12, p. 1253-1269, déc. 2004, doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02267.x.
- [59] « (PDF) MISE AU POINT Recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge et le traitement de la constipation chronique de l'adulte ». https://www.researchgate.net/publication/237647941_MISE_AU_POINT_Recommandations_pour_la_pratique_clinique_dans_la_prise_en_charge_et_le_traitement_de_la_constipation_chronique_de_l%27adulte (consulté le déc. 18, 2020).
- [60] R. Spiller *et al.*, « Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management », *Gut*, vol. 56, n° 12, p. 1770-1798, déc. 2007, doi: 10.1136/gut.2007.119446.
- [61] R. Akehurst et E. Kaltenthaler, « Treatment of irritable bowel syndrome: a review of randomised controlled trials », *Gut*, vol. 48, n° 2, p. 272-282, févr. 2001, doi: 10.1136/gut.48.2.272.
- [62] American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome *et al.*, « An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 104 Suppl 1, p. S1-35, janv. 2009, doi: 10.1038/ajg.2008.122.
- [63] N. Hovdenak, « Loperamide treatment of the irritable bowel syndrome », *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.*, vol. 130, p. 81-84, 1987, doi: 10.3109/00365528709091004.
- [64] P. Ducrotte, M. Dapoigny, B. Bonaz, et L. Siproudhis, « Symptomatic efficacy of beidellitic montmorillonite in irritable bowel syndrome: a randomized, controlled trial », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 21, n° 4, p. 435-444, 2005, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02330.x>.

- [65] F.-Y. Chang, C.-L. Lu, C.-Y. Chen, et J.-C. Luo, « Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome », *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 22, n° 12, p. 2266-2272, 2007, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.04895.x>.
- [66] « Compléments et médicaments à base d'argile ». <https://www.quechoisir.org/comparatif-complement-et-medicament-a-base-d-argile-n911/> (consulté le déc. 19, 2020).
- [67] A. O. Quartero, V. Meineche-Schmidt, J. Muris, G. Rubin, et N. de Wit, « Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome - art. no. CD003460.pub2 », *Cochrane Database Syst. Rev. Online*, vol. 142, p. CD003460, févr. 2005, doi: 10.1002/14651858.CD003460.pub2.
- [68] « Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. » <https://reference.medscape.com/medline/abstract/11059442> (consulté le déc. 20, 2020).
- [69] S. D. Kuiken, G. N. J. Tytgat, et G. E. E. Boeckstaens, « The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine does not change rectal sensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome: A double blind, randomized, placebo-controlled study », *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 1, n° 3, p. 219-228, mai 2003, doi: 10.1016/S1542-3565(03)70039-1.
- [70] G. Tabas, M. Beaves, J. Wang, P. Friday, H. Mardini, et G. Arnold, « Paroxetine to Treat Irritable Bowel Syndrome Not Responding to High-Fiber Diet: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 99, p. 914-20, juin 2004, doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.04127.x.
- [71] F. Creed *et al.*, « The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome », *Gastroenterology*, vol. 124, n° 2, p. 303-317, févr. 2003, doi: 10.1053/gast.2003.50055.
- [72] P. R. Gibson et S. J. Shepherd, « Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach », *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 25, n° 2, p. 252-258, févr. 2010, doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06149.x.
- [73] « Conseil de pratique », *studylibfr.com*. <https://studylibfr.com/doc/2809278/conseil-de-pratique> (consulté le déc. 21, 2020).
- [74] A. Marsh, E. M. Eslick, et G. D. Eslick, « Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis », *Eur. J. Nutr.*, vol. 55, n° 3, p. 897-906, avr. 2016, doi: 10.1007/s00394-015-0922-1.
- [75] E. P. Halmos, V. A. Power, S. J. Shepherd, P. R. Gibson, et J. G. Muir, « A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome », *Gastroenterology*, vol. 146, n° 1, p. 67-75.e5, janv. 2014, doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.046.
- [76] L. Böhn *et al.*, « Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial », *Gastroenterology*, vol. 149, n° 6, p. 1399-1407.e2, nov. 2015, doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.054.
- [77] M. El-Salhy et D. Gundersen, « Diet in irritable bowel syndrome », *Nutr. J.*, vol. 14, p. 36, avr. 2015, doi: 10.1186/s12937-015-0022-3.
- [78] « CP041 - Régime pauvre en sucres fermentescibles, les FODMAPs | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive ». <https://www.snfge.org/content/cp041-regime-pauvre-en-sucres-fermentescibles-les-fodmaps> (consulté le déc. 28, 2020).
- [79] E. Masson, « PROPRIÉTÉS FONCTIONNELLES DES PROBIOTIQUES », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/79240/proprietes-fonctionnelles-des-probiotiques> (consulté le nov. 26, 2020).

- [80] P. Moayyedi *et al.*, « The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review », *Gut*, vol. 59, n° 3, p. 325-332, mars 2010, doi: 10.1136/gut.2008.167270.
- [81] B. Skrzydło-Radomańska *et al.*, « The Effectiveness and Safety of Multi-Strain Probiotic Preparation in Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Study », *Nutrients*, vol. 13, n° 3, févr. 2021, doi: 10.3390/nu13030756.
- [82] G. Barbara *et al.*, « Interactions Between Commensal Bacteria and Gut Sensorimotor Function in Health and Disease », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 100, n° 11, p. 2560-2568, nov. 2005, doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00230.x.
- [83] P. Ducrotté, « Flore et syndrome de l'intestin irritable », *Gastroentérologie Clin. Biol.*, vol. 34, n° 4, Supplement 1, p. 56-60, sept. 2010, doi: 10.1016/S0399-8320(10)70008-7.
- [84] M. Pimentel, E. J. Chow, et H. C. Lin, « Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 98, n° 2, p. 412-419, févr. 2003, doi: 10.1016/S0002-9270(02)05902-6.
- [85] A. Kassinen *et al.*, « The Fecal Microbiota of Irritable Bowel Syndrome Patients Differs Significantly From That of Healthy Subjects », *Gastroenterology*, vol. 133, n° 1, p. 24-33, juill. 2007, doi: 10.1053/j.gastro.2007.04.005.
- [86] E. F. Verdú *et al.*, « Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice », *Gut*, vol. 55, n° 2, p. 182-190, févr. 2006, doi: 10.1136/gut.2005.066100.
- [87] S. M. Collins, « The Intestinal Microbiota in the Irritable Bowel Syndrome », *Int. Rev. Neurobiol.*, vol. 131, p. 247-261, 2016, doi: 10.1016/bs.irn.2016.08.003.
- [88] M. Anitha, M. Vijay-Kumar, S. V. Sitaraman, A. T. Gewirtz, et S. Srinivasan, « Gut Microbial Products Regulate Murine Gastrointestinal Motility via Toll-Like Receptor 4 Signaling », *Gastroenterology*, vol. 143, n° 4, p. 1006-1016.e4, oct. 2012, doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.034.
- [89] L. Crouzet *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.*, vol. 25, n° 4, p. e272-282, avr. 2013, doi: 10.1111/nmo.12103.
- [90] G. De Palma *et al.*, « Tu1797 The Adoptive Transfer of Anxiety and Gut Dysfunction From IBS Patients to Axenic Mice Through Microbiota Transplantation », *Gastroenterology*, vol. 146, p. S-845, mai 2014, doi: 10.1016/S0016-5085(14)63073-0.
- [91] *Flore microbienne intestinale. Physiologie et pathologie digestives - Jean-Claude Rambaud, Jean-Paul Buts, Gérard Corthier, Bernard Flourié.* Consulté le: déc. 07, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.decitre.fr/livres/flore-microbienne-intestinale-9782742005123.html>
- [92] C. Hill *et al.*, « The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic », *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 11, n° 8, Art. n° 8, août 2014, doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
- [93] « *Saccharomyces boulardii* », *Wikipédia*. mai 29, 2020. Consulté le: déc. 01, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Saccharomyces_boulardii&oldid=171432873

- [94] G. R. Gibson et M. B. Roberfroid, « Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics », *J. Nutr.*, vol. 125, n° 6, p. 1401-1412, juin 1995, doi: 10.1093/jn/125.6.1401.
- [95] « Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22572875/> (consulté le nov. 23, 2020).
- [96] « Usines probiotiques certifiées | Lallemand Solutions Santé », juill. 16, 2014. <https://lallemand-health-solutions.com/fr/procede-de-fabrication/> (consulté le nov. 24, 2020).
- [97] Nutrition Division, *Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes: Cordoba, Argentine, 1er - 4 octobre 2001*. Rome, Italy: FAO, 2001. Consulté le: nov. 24, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.fao.org/publications/card/en/c/46e753c9-b369-5723-80f5-74609a287fc4/>
- [98] R. Korpela, E. Moilanen, M. Saxelin, et H. Vapaatalo, « Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 53103) and platelet aggregation in vitro », *Int. J. Food Microbiol.*, vol. 37, n° 1, p. 83-86, juin 1997, doi: 10.1016/S0168-1605(97)00049-4.
- [99] N. K. Ganguly *et al.*, « ICMR-DBT Guidelines for Evaluation of Probiotics in Food », *Indian J. Med. Res.*, vol. 134, n° 1, p. 22-25, juill. 2011.
- [100] O. Adolfsson, S. N. Meydani, et R. M. Russell, « Yogurt and gut function », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 80, n° 2, p. 245-256, août 2004, doi: 10.1093/ajcn/80.2.245.
- [101] M. BOUVIER, S. MEANCE, C. Bouley, J. Berta, et J. Grimaud, « Effects of Consumption of a Milk Fermented by the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis DN-173 010 on Colonic Transit Times in Healthy Humans », *Biosci. Microflora*, vol. 20, janv. 2001, doi: 10.12938/bifidus1996.20.43.
- [102] H. K. Harms, R. M. Bertele-Harms, et D. Bruer-Kleis, « Enzyme-substitution therapy with the yeast *Saccharomyces cerevisiae* in congenital sucrase-isomaltase deficiency », *N. Engl. J. Med.*, vol. 316, n° 21, p. 1306-1309, mai 1987, doi: 10.1056/NEJM198705213162104.
- [103] S. Resta-Lenert et K. E. Barrett, « Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC) », *Gut*, vol. 52, n° 7, p. 988-997, juill. 2003.
- [104] K. E. Scholz-Ahrens, G. Schaafsma, E. G. van den Heuvel, et J. Schrezenmeir, « Effects of prebiotics on mineral metabolism », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 73, n° 2 Suppl, p. 459S-464S, 2001, doi: 10.1093/ajcn/73.2.459s.
- [105] M. Griessen *et al.*, « Calcium absorption from milk in lactase-deficient subjects », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 49, n° 2, p. 377-384, févr. 1989, doi: 10.1093/ajcn/49.2.377.
- [106] C. Gaudichon *et al.*, « Exogenous and endogenous nitrogen flow rates and level of protein hydrolysis in the human jejunum after [15N]milk and [15N]yoghurt ingestion », *Br. J. Nutr.*, vol. 74, n° 2, p. 251-260, août 1995, doi: 10.1079/bjn19950128.
- [107] J. H. Cummings et G. T. Macfarlane, « Role of intestinal bacteria in nutrient metabolism », *Clin. Nutr.*, vol. 16, n° 1, p. 3-11, févr. 1997, doi: 10.1016/S0261-5614(97)80252-X.
- [108] gian paolo Strozzi et L. Mogna, « Quantification of Folic Acid in Human Feces After Administration of Bifidobacterium Probiotic Strains », *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 42 Suppl 3 Pt 2, p. S179-84, oct. 2008, doi: 10.1097/MCG.0b013e31818087d8.
- [109] « (PDF) Oral Supplementation With Probiotic *L. reuteri* NCIMB 30242 Increases Mean Circulating 25-Hydroxyvitamin D: A Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial ». https://www.researchgate.net/publication/236266866_Oral_Supplementation_With_Pr

- obiotic_L_reuteri_NCIMB_30242_Increases_Mean_Circulating_25-Hydroxyvitamin_D_A_Post_Hoc_Analysis_of_a_Randomized_Controlled_Trial (consulté le déc. 08, 2020).
- [110] « Le Microbiote intestinal, un organe à part entière ». <https://numerique.larecherche.fr/le-microbiote-intestinal-un-organe-à-part-entiere> (consulté le déc. 01, 2020).
- [111] C. N. Jacobsen *et al.*, « 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.*, vol. 65, n° 11, p. 4949-4956, nov. 1999, doi: 10.1128/AEM.65.11.4949-4956.1999.
- [112] A. Aguilar-Galvez, R. Dubois-Dauphin, J. Destain, D. Campos, et P. Thonart, « Les entérocoques : avantages et inconvénients en biotechnologie (synthèse bibliographique) », *Biotechnol Agron Soc Env.*, p. 10, 2012.
- [113] E. Masson, « Probiotiques », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/184303> (consulté le nov. 25, 2020).
- [114] D. Bouglé, N. Roland, F. Lebourrier, et P. Arhan, « Effect of propionibacteria supplementation on fecal bifidobacteria and segmental colonic transit time in healthy human subjects », *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 34, n° 2, p. 144-148, févr. 1999, doi: 10.1080/00365529950172998.
- [115] ~ Meance, C. Cayuela, P. Riello, Aldo, Claudio, et J.-M. Antoine, « A fermented milk with a Bifidobacterium probiotic strain DN-173 010 shortened oro-fecal gut transit time in elderly », *Microb. Ecol. Health Dis.*, vol. 13, déc. 2001, doi: 10.3402/mehd.v13i4.8026.
- [116] S. Meance, C. Cayuela, A. Raimondi, P. Turchet, C. Lucas, et J. Antoine, « Recent Advances in the Use of Functional Foods: Effects of the Commercial Fermented Milk with Bifidobacterium Animalis Strain DN-173 010 and Yoghurt Strains on Gut Transit Time in the Elderly », *Microbiol Ecol Health Dis*, vol. 15, p. 15-22, juill. 2009, doi: 10.1080/08910600310015565.
- [117] P. Marteau *et al.*, « Bifidobacterium animalis strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 16, n° 3, p. 587-593, mars 2002, doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01188.x.
- [118] Y. Bouhnik, P. Pochart, P. Marteau, G. Arlet, I. Goderel, et J. C. Rambaud, « Fecal recovery in humans of viable Bifidobacterium sp ingested in fermented milk », *Gastroenterology*, vol. 102, n° 3, p. 875-878, mars 1992, doi: 10.1016/0016-5085(92)90172-U.
- [119] A. Agrawal *et al.*, « CO.29 Effets d'un lait fermenté avec le probiotique Bifidobacterium lactis DN-173 010 sur la distension abdominale, le temps de transit gastrointestinal et les symptômes digestifs chez des sujets atteints du syndrome de l'intestin irritable avec constipation », *Gastroentérologie Clin. Biol.*, vol. 33, n° 3, Supplement 1, p. A15, mars 2009, doi: 10.1016/S0399-8320(09)72624-7.
- [120] M. Heyman et É. Heuvelin, « Micro-organismes probiotiques et régulation immunologique : le paradoxe », *Nutr. Clin. Métabolisme*, vol. 20, n° 2, p. 85-94, juin 2006, doi: 10.1016/j.nupar.2006.04.003.
- [121] « Page non trouvée | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Preprobiotiq.pdf>. (consulté le nov. 25, 2020).
- [122] Pelto, Isolauri, Lilius, Nuutila, et Salminen, « Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an

- immunostimulatory effect in healthy subjects », *Clin. Exp. Allergy*, vol. 28, n° 12, p. 1474-1479, 1998, doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.00449.x>.
- [123] K. Arunachalam, H. S. Gill, et R. K. Chandra, « Enhancement of natural immune function by dietary consumption of Bifidobacterium lactis (HN019) », *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 54, n° 3, p. 263-267, mars 2000, doi: 10.1038/sj.ejcn.1600938.
- [124] Y. H. Sheih, B. L. Chiang, L. H. Wang, C. K. Liao, et H. S. Gill, « Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium Lactobacillus rhamnosus HN001 », *J. Am. Coll. Nutr.*, vol. 20, n° 2 Suppl, p. 149-156, avr. 2001, doi: 10.1080/07315724.2001.10719027.
- [125] www.unitheque.com, « Aliments fonctionnels », *Unithèque*. <https://www.unitheque.com/aliments-fonctionnels/sciences-techniques-agroalimentaires/lavoisier-tec-doc/Livre/20013> (consulté le déc. 02, 2020).
- [126] M. Kaila, E. Isolauri, E. Soppi, E. Virtanen, S. Laine, et H. Arvilommi, « Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human Lactobacillus strain », *Pediatr. Res.*, vol. 32, n° 2, p. 141-144, août 1992, doi: 10.1203/00006450-199208000-00002.
- [127] H. Link-Amster, F. Rochat, K. Y. Saudan, O. Mignot, et J. M. Aeschlimann, « Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake », *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, vol. 10, n° 1, p. 55-63, nov. 1994, doi: 10.1111/j.1574-695X.1994.tb00011.x.
- [128] C. Mullié *et al.*, « Increased Poliovirus-Specific Intestinal Antibody Response Coincides with Promotion of Bifidobacterium longum-infantis and Bifidobacterium breve in Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial », *Pediatr. Res.*, vol. 56, p. 791-5, nov. 2004, doi: 10.1203/01.PDR.0000141955.47550.A0.
- [129] M. de Vrese, P. Rautenberg, C. Laue, M. Koopmans, T. Herremans, et J. Schrezenmeir, « Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination », *Eur. J. Nutr.*, vol. 44, n° 7, p. 406-413, oct. 2005, doi: 10.1007/s00394-004-0541-8.
- [130] CEA, « METAHIT, microbiome de l'intestin humain », *CEA/Institut de biologie François Jacob*, sept. 14, 2018. <https://www.cea.fr/drf/francoisjacob/Pages/Departements/Genoscope/Les-projets-de-Genoscope/METAHIT.aspx> (consulté le déc. 02, 2020).
- [131] R. Cl *et al.*, « Probiotic supplementation in systemic nickel allergy syndrome patients: study of its effects on lactic acid bacteria population and on clinical symptoms », *Journal of applied microbiology*, janv. 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25363062/> (consulté le déc. 02, 2020).
- [132] Z. H *et al.*, « Lactobacillus paracasei subsp. paracasei LC01 positively modulates intestinal microflora in healthy young adults », *Journal of microbiology (Seoul, Korea)*, déc. 2013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24385355/> (consulté le déc. 02, 2020).
- [133] G. G *et al.*, « Consumption of a Bifidobacterium bifidum Strain for 4 Weeks Modulates Dominant Intestinal Bacterial Taxa and Fecal Butyrate in Healthy Adults », *Applied and environmental microbiology*, sept. 16, 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27451450/> (consulté le déc. 02, 2020).
- [134] T. Pérez-Berezo *et al.*, « Identification of an analgesic lipopeptide produced by the probiotic Escherichia coli strain Nissle 1917 », *Nat. Commun.*, vol. 8, n° 1, p. 1314, 03 2017, doi: 10.1038/s41467-017-01403-9.
- [135] J. Suez *et al.*, « Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT », *Cell*, vol. 174, n° 6, p. 1406-1423.e16, 06 2018, doi: 10.1016/j.cell.2018.08.047.

- [136] M.-T. Liong, « Safety of probiotics: translocation and infection », *Nutr. Rev.*, vol. 66, n° 4, p. 192-202, avr. 2008, doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00024.x.
- [137] E. Vahabnezhad, A. B. Mochon, L. J. Wozniak, et D. A. Ziring, « Lactobacillus bacteremia associated with probiotic use in a pediatric patient with ulcerative colitis », *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 47, n° 5, p. 437-439, juin 2013, doi: 10.1097/MCG.0b013e318279abf0.
- [138] D. R. Snyderman, « The safety of probiotics », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 46 Suppl 2, p. S104-111; discussion S144-151, févr. 2008, doi: 10.1086/523331.
- [139] M. H. Land, K. Rouster-Stevens, C. R. Woods, M. L. Cannon, J. Cnota, et A. K. Shetty, « Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy », *Pediatrics*, vol. 115, n° 1, p. 178-181, janv. 2005, doi: 10.1542/peds.2004-2137.
- [140] R. J. Young et J. A. Vanderhoof, « Two cases of Lactobacillus bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome », *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 39, n° 4, p. 436-437; author reply 437, oct. 2004, doi: 10.1097/00005176-200410000-00027.
- [141] EFSA BIOHAZ Panel *et al.*, « The list of QPS status recommended biological agents for safety risk assessments carried out by EFSA ». Zenodo, mai 15, 2020. doi: 10.5281/zenodo.3828466.
- [142] A. Jenke, E.-M. Ruf, T. Hoppe, M. Heldmann, et S. Wirth, « Bifidobacterium septicaemia in an extremely low-birthweight infant under probiotic therapy », *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.*, vol. 97, n° 3, p. F217-F218, mai 2012, doi: 10.1136/archdischild-2011-300838.
- [143] T. Venkatesan, « Probiotic Prophylaxis in Predicted Severe Acute Pancreatitis: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial », *Nutr. Clin. Pract. Off. Publ. Am. Soc. Parenter. Enter. Nutr.*, vol. 23, n° 6, p. 662-663, déc. 2008, doi: 10.1177/0884533608326323.
- [144] P. D. N. Şanlıer, « Probiyotikler, Prebiyotikler ve Diabetes Mellitus », *Klin. Tıp Aile Hekim.*, vol. 11, n° 2, Art. n° 2, mars 2019.
- [145] K. Whelan et C. E. Myers, « Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 91, n° 3, p. 687-703, mars 2010, doi: 10.3945/ajcn.2009.28759.
- [146] « The maintenance of the list of QPS microorganisms intentionally added to food or feed - Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards », *EFSA J.*, vol. 6, n° 12, p. 923, 2008, doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2008.923>.
- [147] C. Verraes *et al.*, « Antimicrobial resistance in the food chain: a review », *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 10, n° 7, p. 2643-2669, juin 2013, doi: 10.3390/ijerph10072643.
- [148] J. Aires, F. Doucet-Populaire, et M. J. Butel, « Tetracycline Resistance Mediated by tet(W), tet(M), and tet(O) Genes of Bifidobacterium Isolates from Humans », *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 73, n° 8, p. 2751-2754, avr. 2007, doi: 10.1128/AEM.02459-06.
- [149] C. Van Reenen et L. Dicks, « Horizontal gene transfer amongst probiotic lactic acid bacteria and other intestinal microbiota: What are the possibilities? A review », *Arch. Microbiol.*, vol. 193, p. 157-68, mars 2011, doi: 10.1007/s00203-010-0668-3.
- [150] C. Moubareck, N. Bourgeois, P. Courvalin, et F. Doucet-Populaire, « Multiple antibiotic resistance gene transfer from animal to human enterococci in the digestive tract of gnotobiotic mice », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 47, n° 9, p. 2993-2996, sept. 2003, doi: 10.1128/aac.47.9.2993-2996.2003.
- [151] S. Hempel *et al.*, « Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease », *Evid. Report Technology Assess.*, n° 200, p. 1-645, avr. 2011.

- [152] E. Stavropoulou et S. Emonet, « [Probiotics: benefits and harms] », *Rev. Med. Suisse*, vol. 16, n° 710, p. 1916-1919, oct. 2020.
- [153] S. M. Kleiner, « Water: an essential but overlooked nutrient », *J. Am. Diet. Assoc.*, vol. 99, n° 2, p. 200-206, févr. 1999, doi: 10.1016/S0002-8223(99)00048-6.
- [154] K. O. Soetan, C. O. Olaiya, et O. E. Oyewole, « The importance of mineral elements for humans, domestic animals and plants: A review », p. 23.
- [155] J. L. Slavin et B. Lloyd, « Health Benefits of Fruits and Vegetables1 », *Adv. Nutr.*, vol. 3, n° 4, p. 506-516, juill. 2012, doi: 10.3945/an.112.002154.
- [156] J. G. LeBlanc *et al.*, « B-group vitamin production by lactic acid bacteria--current knowledge and potential applications », *J. Appl. Microbiol.*, vol. 111, n° 6, p. 1297-1309, déc. 2011, doi: 10.1111/j.1365-2672.2011.05157.x.
- [157] P. E. McGovern *et al.*, « Fermented beverages of pre- and proto-historic China », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 101, n° 51, p. 17593-17598, déc. 2004, doi: 10.1073/pnas.0407921102.
- [158] M. P. Doyle, F. Diez-Gonzalez, et C. Hill, *Food Microbiology: Fundamentals and Frontiers*. John Wiley & Sons, 2020.
- [159] R. Paul Ross, S. Morgan, et C. Hill, « Preservation and fermentation: past, present and future », *Int. J. Food Microbiol.*, vol. 79, n° 1, p. 3-16, nov. 2002, doi: 10.1016/S0168-1605(02)00174-5.
- [160] « Starter Culture - an overview | ScienceDirect Topics ». <https://www.sciencedirect.com/topics/food-science/starter-culture> (consulté le déc. 10, 2020).
- [161] F. Faria-Oliveira, *The Role of Yeast and Lactic Acid Bacteria in the Production of Fermented Beverages in South America*. IntechOpen, 2015.
- [162] « Stress responses in lactic acid bacteria | SpringerLink ». <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1020631532202> (consulté le déc. 14, 2020).
- [163] R. Di Cagno *et al.*, « Taxonomic structure of the yeasts and lactic acid bacteria microbiota of pineapple (*Ananas comosus* L. Merr.) and use of autochthonous starters for minimally processing », *Food Microbiol.*, vol. 27, n° 3, p. 381-389, mai 2010, doi: 10.1016/j.fm.2009.11.012.
- [164] R. Di Cagno *et al.*, « Effect of autochthonous lactic acid bacteria starters on health-promoting and sensory properties of tomato juices », *Int. J. Food Microbiol.*, vol. 128, n° 3, p. 473-483, janv. 2009, doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2008.10.017.
- [165] E. Papamanoli, N. Tzanetakis, E. Litopoulou-Tzanetaki, et P. Kotzekidou, « Characterization of lactic acid bacteria isolated from a Greek dry-fermented sausage in respect of their technological and probiotic properties », *Meat Sci.*, vol. 65, n° 2, p. 859-867, oct. 2003, doi: 10.1016/S0309-1740(02)00292-9.
- [166] A. García-Ruiz, M. V. Moreno-Arribas, P. J. Martín-Álvarez, et B. Bartolomé, « Comparative study of the inhibitory effects of wine polyphenols on the growth of enological lactic acid bacteria », *Int. J. Food Microbiol.*, vol. 145, n° 2, p. 426-431, févr. 2011, doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2011.01.016.
- [167] U. Tiwari et E. Cummins, « Factors influencing levels of phytochemicals in selected fruit and vegetables during pre- and post-harvest food processing operations », *Food Res. Int.*, vol. 50, n° 2, p. 497-506, mars 2013, doi: 10.1016/j.foodres.2011.09.007.
- [168] R. Di Cagno, P. Filannino, O. Vincentini, A. Lanera, I. Cavoski, et M. Gobbetti, « Exploitation of *Leuconostoc mesenteroides* strains to improve shelf life, rheological, sensory and functional features of prickly pear (*Opuntia ficus-indica* L.) fruit puree », *Food Microbiol.*, vol. 59, p. 176-189, oct. 2016, doi: 10.1016/j.fm.2016.06.009.

- [169] F. Leroi *et al.*, « Selection of bioprotective cultures for preventing cold-smoked salmon spoilage », *Int. J. Food Microbiol.*, vol. 213, p. 79-87, nov. 2015, doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2015.05.005.
- [170] K. Soetan et O. Oyewole, « The need for adequate processing to reduce the anti-nutritional factors in plants used as human foods and animal feeds: A review », *Afr J Food Sci*, vol. 3, janv. 2009.
- [171] « The Importance of Lactic Acid Bacteria for Phytate Degradation during Cereal Dough Fermentation | Journal of Agricultural and Food Chemistry ». <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jf063507n> (consulté le nov. 06, 2020).
- [172] A. Reale *et al.*, « Phytate degradation by lactic acid bacteria and yeasts during the wholemeal dough fermentation: a 31P NMR study », *J. Agric. Food Chem.*, vol. 52, n° 20, p. 6300-6305, oct. 2004, doi: 10.1021/jf049551p.
- [173] S. Refstie, S. Sahlstrøm, E. Bråthen, G. Baeverfjord, et P. Krogedal, « Lactic acid fermentation eliminates indigestible carbohydrates and antinutritional factors in soybean meal for Atlantic salmon (*Salmo salar*) », *Aquaculture*, vol. 246, p. 331-345, mai 2005, doi: 10.1016/j.aquaculture.2005.01.001.
- [174] S. C. Kobawila, D. Louembe, S. Keleke, J. Hounhouigan, et C. Gamba, « Reduction of the cyanide content during fermentation of cassava roots and leaves to produce bikedi and ntoba mbodi, two food products from Congo », *Afr. J. Biotechnol.*, vol. 4, n° 7, Art. n° 7, août 2005, doi: 10.4314/ajb.v4i7.15168.
- [175] V. Lei, W. K. Amoa-Awua, et L. Brimer, « Degradation of cyanogenic glycosides by *Lactobacillus plantarum* strains from spontaneous cassava fermentation and other microorganisms », *Int. J. Food Microbiol.*, vol. 53, n° 2-3, p. 169-184, déc. 1999, doi: 10.1016/s0168-1605(99)00156-7.
- [176] R. Di Cagno, G. Minervini, C. G. Rizzello, M. De Angelis, et M. Gobbetti, « Effect of lactic acid fermentation on antioxidant, texture, color and sensory properties of red and green smoothies », *Food Microbiol.*, vol. 28, n° 5, p. 1062-1071, août 2011, doi: 10.1016/j.fm.2011.02.011.
- [177] A. Patras, N. Brunton, S. Pieve, et F. Butler, « Impact of high pressure processing on total antioxidant activity, phenolic, ascorbic acid, anthocyanin content and color of strawberry and blackberry purées », *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.*, vol. 10, p. 308-313, juill. 2009, doi: 10.1016/j.ifset.2008.12.004.
- [178] D. Zhang et Y. Hamazu, « Phenolics, ascorbic acid, carotenoids and antioxidant activity of broccoli and their changes during conventional and microwave cooking », *Food Chem.*, vol. 88, n° 4, p. 503-509, déc. 2004, doi: 10.1016/j.foodchem.2004.01.065.
- [179] « Thermal Processing Enhances the Nutritional Value of Tomatoes by Increasing Total Antioxidant Activity | Journal of Agricultural and Food Chemistry ». <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jf0115589> (consulté le nov. 02, 2020).
- [180] C. R. Rekha et G. Vijayalakshmi, « Bioconversion of isoflavone glycosides to aglycones, mineral bioavailability and vitamin B complex in fermented soymilk by probiotic bacteria and yeast », *J. Appl. Microbiol.*, vol. 109, n° 4, p. 1198-1208, 2010, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2010.04745.x>.
- [181] H. W. Lopez *et al.*, « Strains of lactic acid bacteria isolated from sour doughs degrade phytic acid and improve calcium and magnesium solubility from whole wheat flour », *J. Agric. Food Chem.*, vol. 48, n° 6, p. 2281-2285, juin 2000, doi: 10.1021/jf000061g.
- [182] V. Capozzi, P. Russo, M. T. Dueñas, P. López, et G. Spano, « Lactic acid bacteria producing B-group vitamins: a great potential for functional cereals products », *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 96, n° 6, p. 1383-1394, déc. 2012, doi: 10.1007/s00253-012-4440-2.

- [183] G. Reddy, Md. Altaf, B. J. Naveena, M. Venkateshwar, et E. V. Kumar, « Amylolytic bacterial lactic acid fermentation — A review », *Biotechnol. Adv.*, vol. 26, n° 1, p. 22-34, janv. 2008, doi: 10.1016/j.biotechadv.2007.07.004.
- [184] « Combien de Français sont intolérants au lactose ? » <https://www.lanutrition.fr/les-news/combien-de-francais-sont-intolerants-au-lactose-> (consulté le déc. 15, 2020).
- [185] « Quelle place pour le yaourt dans la prise en charge diététique de l'intolérance au lactose ? », *Yogurt in Nutrition*, août 02, 2018. <https://www.yogurtinnutrition.com/fr/quelle-place-pour-le-yaourt-dans-la-prise-en-charge-dietetique-de-lintolerance-au-lactose/> (consulté le déc. 15, 2020).
- [186] S. J. Hur, S. Y. Lee, Y.-C. Kim, I. Choi, et G.-B. Kim, « Effect of fermentation on the antioxidant activity in plant-based foods », *Food Chem.*, vol. 160, p. 346-356, oct. 2014, doi: 10.1016/j.foodchem.2014.03.112.
- [187] H. Rodríguez *et al.*, « Food phenolics and lactic acid bacteria », *Int. J. Food Microbiol.*, vol. 132, n° 2, p. 79-90, juin 2009, doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2009.03.025.
- [188] J. Yao, G. S. Guo, G. H. Ren, et Y. H. Liu, « Production, characterization and applications of tannase », *J. Mol. Catal. B Enzym.*, vol. 101, p. 137-147, mars 2014, doi: 10.1016/j.molcatb.2013.11.018.
- [189] J. A. Curiel, H. Rodríguez, J. M. Landete, B. de las Rivas, et R. Muñoz, « Ability of *Lactobacillus brevis* strains to degrade food phenolic acids. », *Food Chem.*, vol. 120, n° 1, p. 225-229, 2010.
- [190] D. Zhao et N. P. Shah, « Lactic acid bacterial fermentation modified phenolic composition in tea extracts and enhanced their antioxidant activity and cellular uptake of phenolic compounds following in vitro digestion », *J. Funct. Foods*, vol. 20, p. 182-194, janv. 2016, doi: 10.1016/j.jff.2015.10.033.
- [191] P. Filannino, Y. Bai, R. Di Cagno, M. Gobbetti, et M. G. Gänzle, « Metabolism of phenolic compounds by *Lactobacillus* spp. during fermentation of cherry juice and broccoli puree », *Food Microbiol.*, vol. 46, p. 272-279, avr. 2015, doi: 10.1016/j.fm.2014.08.018.
- [192] M. Dueñas, D. Fernández, T. Hernández, I. Estrella, et R. Muñoz, « Bioactive phenolic compounds of cowpeas (*Vigna sinensis* L). Modifications by fermentation with natural microflora and with *Lactobacillus plantarum* ATCC 14917 », *J. Sci. Food Agric.*, vol. 85, n° 2, p. 297-304, 2005, doi: <https://doi.org/10.1002/jsfa.1924>.
- [193] G. E. Felis, E. Salvetti, et S. Torriani, « Systematics of Lactic Acid Bacteria », in *Biotechnology of Lactic Acid Bacteria*, John Wiley & Sons, Ltd, 2015, p. 25-31. doi: 10.1002/9781118868386.ch2.
- [194] E. Zannini, D. M. Waters, A. Coffey, et E. K. Arendt, « Production, properties, and industrial food application of lactic acid bacteria-derived exopolysaccharides », *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 100, n° 3, p. 1121-1135, févr. 2016, doi: 10.1007/s00253-015-7172-2.
- [195] P. Ruas-Madiedo, J. Hugenholtz, et P. Zoon, « An overview of the functionality of exopolysaccharides produced by lactic acid bacteria », *Int. Dairy J.*, vol. 12, n° 2, p. 163-171, janv. 2002, doi: 10.1016/S0958-6946(01)00160-1.
- [196] P. Duboc et B. Mollet, « Applications of exopolysaccharides in the dairy industry », *Int. Dairy J.*, vol. 11, n° 9, p. 759-768, janv. 2001, doi: 10.1016/S0958-6946(01)00119-4.
- [197] L. Zhang *et al.*, « Antioxidant activity of an exopolysaccharide isolated from *Lactobacillus plantarum* C88 », *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 54, p. 270-275, mars 2013, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2012.12.037.
- [198] M. P. Zacharof et R. W. Lovitt, « Bacteriocins Produced by Lactic Acid Bacteria a Review Article », *APCBEE Procedia*, vol. 2, p. 50-56, janv. 2012, doi: 10.1016/j.apcbee.2012.06.010.

- [199] J. Šušković, B. Kos, J. Beganović, A. Leboš Pavunc, K. Habjanič, et S. Matošić, « Antimicrobial Activity – The Most Important Property of Probiotic and Starter Lactic Acid Bacteria », *Food Technol. Biotechnol.*, vol. 48, n° 3, p. 296-307, août 2010.
- [200] « Evaluation of diacetyl antimicrobial activity against *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* and *Staphylococcus aureus* », *Dialnet*, 2003. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=661370> (consulté le nov. 05, 2020).
- [201] J. Y. Jung, S. H. Lee, et C. O. Jeon, « Kimchi microflora: history, current status, and perspectives for industrial kimchi production », *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 98, n° 6, p. 2385-2393, mars 2014, doi: 10.1007/s00253-014-5513-1.
- [202] K.-Y. Park, J.-K. Jeong, Y.-E. Lee, et J. Daily III, « Health Benefits of Kimchi (Korean Fermented Vegetables) as a Probiotic Food », *J. Med. Food*, vol. 17, p. 6-20, janv. 2014, doi: 10.1089/jmf.2013.3083.
- [203] « Syndifrais - Produits laitiers frais ». <https://www.syndifrais.com/> (consulté le déc. 15, 2020).
- [204] C. Dufresne et E. Farnworth, « Tea, Kombucha, and health: a review », *Food Res. Int.*, vol. 33, n° 6, p. 409-421, juill. 2000, doi: 10.1016/S0963-9969(00)00067-3.
- [205] « A Review on Kombucha Tea—Microbiology, Composition, Fermentation, Beneficial Effects, Toxicity, and Tea Fungus - Jayabalan - 2014 - Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1541-4337.12073> (consulté le nov. 03, 2020).
- [206] E. S. Nielsen *et al.*, « Lacto-fermented sauerkraut improves symptoms in IBS patients independent of product pasteurisation - a pilot study », *Food Funct.*, vol. 9, n° 10, p. 5323-5335, oct. 2018, doi: 10.1039/c8fo00968f.
- [207] J. Majcherczyk et K. Surówka, « Effects of onion or caraway on the formation of biogenic amines during sauerkraut fermentation and refrigerated storage », *Food Chem.*, vol. 298, p. 125083, nov. 2019, doi: 10.1016/j.foodchem.2019.125083.
- [208] M. R. Swain, M. Anandharaj, R. C. Ray, et R. Parveen Rani, « Fermented Fruits and Vegetables of Asia: A Potential Source of Probiotics », *Biotechnology Research International*, 2014. <https://www.hindawi.com/journals/btri/2014/250424/> (consulté le mars 05, 2020).
- [209] « (PDF) Production of probiotic cabbage juice by lactic acid bacteria », *ResearchGate*. https://www.researchgate.net/publication/7636151_Production_of_probiotic_cabbage_juice_by_lactic_acid_bacteria (consulté le août 27, 2020).
- [210] D. Zhao, R. P. Du, J. P. Ge, X. Y. Wang, L. Q. Mu, et W. X. Ping, « Impact of *Lactobacillus paracasei* HD1.7 as a Starter Culture on Characteristics of Fermented Chinese Cabbage (*Brassica rapa* var. *pekinensis*) », *Food Sci. Technol. Res.*, vol. 22, n° 3, p. 325-330, 2016, doi: 10.3136/fstr.22.325.
- [211] J. Y. Jung, S. H. Lee, H. J. Lee, H.-Y. Seo, W.-S. Park, et C. O. Jeon, « Effects of *Leuconostoc mesenteroides* starter cultures on microbial communities and metabolites during kimchi fermentation », *Int. J. Food Microbiol.*, vol. 153, n° 3, p. 378-387, févr. 2012, doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2011.11.030.
- [212] M. L. Scatassa *et al.*, « Anti-*Listeria* Activity of Lactic Acid Bacteria in Two Traditional Sicilian Cheeses », *Ital. J. Food Saf.*, vol. 6, n° 1, janv. 2017, doi: 10.4081/ijfs.2017.6191.
- [213] H.-D. Paik et J.-Y. Lee, « Investigation of reduction and tolerance capability of lactic acid bacteria isolated from kimchi against nitrate and nitrite in fermented sausage condition », *Meat Sci.*, vol. 97, n° 4, p. 609-614, août 2014, doi: 10.1016/j.meatsci.2014.03.013.

- [214] E. Dimidi, S. R. Cox, M. Rossi, et K. Whelan, « Fermented Foods: Definitions and Characteristics, Impact on the Gut Microbiota and Effects on Gastrointestinal Health and Disease », *Nutrients*, vol. 11, n° 8, p. 1806, août 2019, doi: 10.3390/nu11081806.
- [215] D. Šamec, I. Pavlović, et B. Salopek-Sondi, « White cabbage (*Brassica oleracea* var. capitata f. alba): botanical, phytochemical and pharmacological overview », *Phytochem. Rev.*, vol. 16, n° 1, p. 117-135, févr. 2017, doi: 10.1007/s11101-016-9454-4.
- [216] N. Miękus, K. Marszałek, M. Podlacha, A. Iqbal, C. Puchalski, et A. H. Świergiel, « Health Benefits of Plant-Derived Sulfur Compounds, Glucosinolates, and Organosulfur Compounds », *Molecules*, vol. 25, n° 17, Art. n° 17, janv. 2020, doi: 10.3390/molecules25173804.
- [217] L. Gibellini *et al.*, « Quercetin and Cancer Chemoprevention », *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, avr. 14, 2011. <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2011/591356/> (consulté le août 27, 2020).
- [218] S. Maina, G. Misinzo, G. Bakari, et H.-Y. Kim, « Human, Animal and Plant Health Benefits of Glucosinolates and Strategies for Enhanced Bioactivity: A Systematic Review », *Molecules*, vol. 25, n° 16, août 2020, doi: 10.3390/molecules25163682.
- [219] S. A. Villarreal-Soto, S. Beaufort, J. Bouajila, J.-P. Souchard, et P. Taillandier, « Understanding Kombucha Tea Fermentation: A Review », *J. Food Sci.*, vol. 83, n° 3, p. 580-588, 2018, doi: 10.1111/1750-3841.14068.
- [220] H. F. Guide, « Is fermented cabbage (sauerkraut) actually low FODMAP? », *Healthy Food Guide*, oct. 09, 2016. <https://www.healthyfood.com/advice/is-fermented-cabbage-sauerkraut-actually-low-fodmap/> (consulté le sept. 17, 2020).
- [221] P. Canaviri Paz, R. J. Janny, et Å. Håkansson, « Safeguarding of quinoa beverage production by fermentation with *Lactobacillus plantarum* DSM 9843 », *Int. J. Food Microbiol.*, vol. 324, p. 108630, juill. 2020, doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108630.

Serment de Galien

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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Résumé

Le microbiote intestinal a plusieurs rôles sur la santé humaine. Son développement est multifactoriel, mais sa composition reste plus ou moins stable tout au long de la vie. Il est impliqué dans des dérèglements tel que le syndrome de l'intestin irritable. Le SII est un trouble fonctionnel intestinal chronique dont il reste à élucider plusieurs questionnements mais surtout son origine. Ceci implique qu'un traitement efficace ne pourra ainsi être mis en place. Les probiotiques de par leurs multiples fonctions ont été étudiés et joueraient un rôle bénéfique dans le SII, tout comme les aliments fermentés. En effet, un aliment fermenté a subi l'action d'une bactérie (essentiellement des bactéries lactiques) qui entraîne la formation de métabolites (prébiotiques) très intéressants pour enrichir la population du microbiote intestinal.

Mots clefs

- Syndrome du côlon irritable
- Microbiote
- Probiotiques
- Prébiotiques
- Aliments fermentés
- Choucroute