



**HAL**  
open science

# Connaissances, utilisation et perception des probiotiques par les médecins généralistes de la région du Pays-Haut dans le cadre du syndrome de l'intestin irritable : étude qualitative

Jeanne Didier

## ► To cite this version:

Jeanne Didier. Connaissances, utilisation et perception des probiotiques par les médecins généralistes de la région du Pays-Haut dans le cadre du syndrome de l'intestin irritable : étude qualitative. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03297857

**HAL Id: hal-03297857**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297857v1>**

Submitted on 18 Oct 2021

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

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



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2019

N°10841

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**Jeanne LAFOREST (épouse DIDIER)**

Le 22 octobre 2019

**Connaissances, utilisation et perception des probiotiques par les  
médecins généralistes de la région du Pays-Haut dans le cadre du  
syndrome de l'intestin irritable : étude qualitative.**

Examineurs de la thèse :

Mme le Professeure Gisèle KANNY

Présidente

M. le Professeur François PAILLE

}

M. le Professeur Jean-Luc OLIVIER

}

M. le Docteur Bertrand KIMMEL

}

M. le Docteur Denis LANGINIER

}

Juges



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE  
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine :  
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine  
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne**

Pr Laure JOLY

**Assesseurs :**

*Premier cycle* : Dr Julien SCALA-BERTOLA  
*Deuxième cycle* : Pr Marie-Reine LOSSER  
*Troisième cycle* : Pr Laure JOLY  
*SIDES* : Dr Julien BROSEUS  
*Formation à la recherche* : Pr Nelly AGRINIER  
*Relations Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER  
*CUESIM* : Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie* : Pr Guillaume VOGIN  
*Orthophonie* : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER  
*PACES* : Pr Mathias POUSSEL  
*International* : Pr Jacques HUBERT  
*Vie Facultaire* : Dr Philippe GUERCI

*Président de Conseil Pédagogique* : Pr Louise TYVAERT  
*Président du Conseil Scientifique* : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGÉ - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

### **42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### **2° sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Professeur Christo CHRISTOV

#### **3° sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### **43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

#### **2° sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### **44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### **2° sous-section : (Physiologie)**

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

#### **3° sous-section (Biologie cellulaire)**

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

#### **4° sous-section : (Nutrition)**

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### **45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### **2° sous-section : (Parasitologie et Mycologie)**

Professeure Marie MACHOUART

#### **3° sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### **46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

#### **4° sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### **47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Pierre FEUGIER

#### **2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN

#### **3° sous-section : (Immunologie)**

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### **4° sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

### **48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE**

## ET THÉRAPEUTIQUE

### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

## 49<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER  
Professeure Louise TYVAERT

### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

### 5<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

## 50<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

## 51<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

## 52<sup>e</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

## 53<sup>e</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY  
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2° sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2° sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2° sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

**45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

**2° sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3° sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

**2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE

**3° sous-section : (Immunologie)**

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

**4° sous-section : (Génétique)**

Docteure Céline BONNET

**48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1° sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)**

Docteur Philippe GUERCI

**2° sous-section : (Médecine intensive-réanimation)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**2° sous-section : (Neurochirurgie)**

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

**3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

**50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)**

Docteure Nicla SETTEMBRE

**52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Anthony LOPEZ

**2° sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)**

Docteur Cyril PERRENOT

**54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)**

Docteure Eva FEIGERLOVA

**5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANTHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

**66° Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

**69° Section : NEUROSCIENCES**

Madame Sylvie MULTON

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Cédric BERBE - Docteure Kénora CHAU

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS  
(1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

## À NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENTE

Madame le Professeure Gisèle KANNY

Professeure des Universités – Praticien Hospitalier de MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE  
ET MÉDECINE GÉNÉRALE option *Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement*  
; *addictologie*

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Je vous remercie de l'attention que vous avez portée à mon travail. Puissiez-vous trouver dans ce travail l'expression de ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

À NOTRE MAITRE ET JUGE

M. le Professeur François PAILLE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier d'ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION,  
MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE option  
*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde et respectueuse considération.

## À NOTRE MAITRE ET JUGE

M. le Professeur Jean-Luc OLIVIER

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION option *Biochimie et biologie moléculaire*

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

Soyez assuré de ma reconnaissance.

## À NOTRE JUGE

M. le Docteur Bertrand KIMMEL

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements et mon profond respect.

## À NOTRE JUGE

M. le Docteur Denis LANGINIER

Un grand merci pour avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour votre disponibilité, votre implication et votre endurance !! Vous avez été un soutien indispensable à chaque étape de ce long travail. Merci pour tous ces précieux conseils.

Un chaleureux merci à l'ensemble des médecins généralistes qui ont eu la gentillesse de participer à ce travail de longue haleine. Merci pour votre disponibilité et votre bienveillance.

Remerciements à la génialissime équipe de pneumologie de Mont Saint Martin !! Le travail avec vous est un véritable plaisir !! Merci au Dr Berchier pour sa patience et son enseignement bienveillant autant en terme de médecine que de dynamisme. Merci au Dr Rockenbach pour sa gentillesse, sa pédagogie et sa disponibilité.

Merci à l'équipe des urgences de Mont-Saint-Martin pour son accueil chaleureux lors de mon premier stage d'internat.

Merci à Nathalie et Ève pour votre gentillesse lors de mon stage à la maternité.

Un énorme merci aux Dr Vauthier, Lecomte et Oldrini qui m'ont fait découvrir et aimer la médecine générale. Merci pour tout.

Remerciements à l'ensemble de mes maîtres de stage : Gilles, Pierre, Fahdi, Omar, Naziha, Dalila, Dr Stamer, Dr Schandel, Dr Mawad, Dr Plazonnet.

Merci à mon mari pour l'ensemble de son œuvre ! Plus sérieusement, Titi, sans toi je ne serais pas là alors merci d'être à mes côtés depuis maintenant 10 ans et de supporter mes coups de folies, de stress et autres excentricités.

Merci à mes parents que j'ai souvent inquiétés au cours de mes études ! Merci pour votre soutien et votre patience. Merci pour les dîners du jeudi soir. Merci pour les débriefings téléphoniques post examens, remplacements, gardes...

Merci à mes beaux-parents Geneviève et Philippe. Impressionnants d'organisation et de soutien notamment dans la préparation de l'ECN. Merci pour les pauses apicoles relaxantes. Merci pour votre gentillesse.

Merci à Jean-Baptiste, Marine et leur petit bout de choux Mathilde.

Merci à Joséphine et Charly.

Remerciements à Sheila et Manu, des amis incroyables et plein de soutien.

Remerciements à Fernanda, Vanessa, Damien, et Latifa. Je suis très heureuse d'avoir fait votre connaissance. Merci pour vos précieux conseils et votre amitié.

Remerciements à Olivier et Perrine. Même si la distance géographique est grande, les échanges restent précieux.

Remerciements à Poussine pour sa présence rassurante et ses bons petits plats préparés au cours de mes révisions de première année.

Pensées pour Grand-mère, Grand-père et Tante Nicole.

## SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>20</b>
<b>CONTEXTE</b> .....	<b>23</b>
I. LE SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE (SII).....	23
I.1. Définition.....	23
I.2. Épidémiologie .....	23
I.3. Impact en matière de qualité de vie et de santé publique.....	24
I.4. Physiopathologie.....	25
I.4.1. Troubles de la motricité.....	25
I.4.1.1. Motricité grêlique.....	25
I.4.1.2. Motricité colique.....	27
I.4.2. Hypersensibilité viscérale .....	27
I.4.2.1. Une origine nerveuse périphérique.....	28
I.4.2.2. Une origine centrale .....	28
I.4.2.3. Inflammation digestive de bas grade.....	29
I.4.2.4. Augmentation de la perméabilité intestinale.....	30
I.4.3. Dysbiose .....	30
I.4.4. Excès d'acides biliaires endoluminaux.....	30
I.4.5. Rôle des facteurs psychologiques et du stress .....	31
I.5. Diagnostic.....	31
I.5.1. Anamnèse.....	32
I.5.1.1. Symptômes compatibles avec le SII.....	32
I.5.1.2. Recherche des red flags ou signes d'alarme : exclusion des diagnostics différentiels .....	32
I.5.1.3. Facteurs déclenchants .....	34
I.5.1.4. Affections associées .....	34
I.5.1.5. Évaluation psychologique .....	34
I.5.2. Examen clinique.....	34
I.5.3. Examens complémentaires.....	35
I.5.4. Évaluation de la sévérité de la maladie et de la qualité de vie du patient .....	36
I.5.5. Algorithme Diagnostique du SII.....	36
I.6. Traitement.....	37
I.6.1. Premier pilier thérapeutique : la relation médecin-malade.....	37
I.6.1.1. Informations et écoute attentive .....	37
I.6.1.2. Étude des habitudes alimentaires, du style de vie et conseils appropriés .....	38
I.6.1.2.1. L'apport en fibres alimentaires.....	38
I.6.1.2.2. Mesures de réduction voire d'exclusion alimentaire .....	38
I.6.1.2.2.1. Fermentable Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides And Polyols (FODMAPS).....	38
I.6.1.2.2.2. Gluten .....	39
I.6.1.2.2.3. Fraction lipidique.....	39
I.6.1.2.3. Consommation alimentaire à privilégier .....	39
I.6.1.2.3.1. Menthe poivrée.....	39
I.6.1.2.3.2. Probiotiques, Prébiotiques et Symbiotiques .....	39
I.6.1.2.4. Recommandations « standards » .....	40
I.6.2. 2 <sup>ème</sup> pilier thérapeutique : les médicaments.....	40
I.6.2.1. Traitement de la douleur .....	40
I.6.2.1.1. Première intention .....	40
I.6.2.1.1.1. Les antispasmodiques.....	40
I.6.2.1.1.2. Les argiles : la montmorillonite beidellitique.....	41
I.6.2.1.1.3. L'association citrate d'alvérine-siméticone .....	41
I.6.2.1.2. Deuxième intention : médicaments agissant sur la sensibilité viscérale .....	41
I.6.2.1.2.1. Les AntiDépresseurs TriCycliques (ADTC).....	41
I.6.2.1.2.2. Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (IRS).....	41
I.6.2.1.2.3. Les Antiépileptiques : la prégabaline .....	42
I.6.2.1.2.4. Les Inhibiteurs de la Sérotonine et de la Noradrénaline : la duloxétine.....	42
I.6.2.1.2.5. Le cas particulier de l'eluxadoline.....	42
I.6.2.1.3. Quid des antalgiques de niveau 1,2 et 3 .....	42
I.6.2.1.4. En cours d'étude.....	42
I.6.2.1.4.1. Les médicaments agissant sur les récepteurs de la sérotonine 5-HT <sub>3</sub> et 5-HT <sub>4</sub> (alosétron, tégasérod, cilansétron) .....	42

I.6.2.1.4.2. Les médicaments agissant sur les récepteurs de la guanylate cyclase (linaclotide) pour le SII-C	43
I.6.2.1.4.3. La mélatonine	43
I.6.2.1.4.4. Les médicaments à action anti- inflammatoire intestinale (salicylés, budésonide)	43
I.6.2.2. Traitement des troubles du transit	43
I.6.2.3 Traitement du ballonnement, des flatulences et de la distension abdominale	43
I.6.2.4. Traitements pour agir sur le microbiote : probiotiques, prébiotiques, symbiotiques, antibiotiques et transplantation de microbiote fécal	44
I.6.2.5. Autres molécules à l'étude	44
I.6.3. 3 <sup>ème</sup> pilier thérapeutique : les ressources non médicamenteuses ou traitements alternatifs	45
I.6.3.1. L'hypnose	45
I.6.3.2. Les thérapies cognitivo-comportementales	46
I.6.3.3. Quid des autres traitements alternatifs	46
I.6.4. Algorithmes thérapeutiques	46
I.6.4.1 La World Gastroenterology Organization	46
I.6.4.2. Deux autres algorithmes	47
<i>I.7. Pronostic et suivi</i>	49
<b>II. LE MICROBIOTE INTESTINAL</b>	51
<b>II.1. Moyens d'études</b>	51
II.1.1. Cultures microbiennes	51
II.1.2. Séquençage des ARNr 16S	52
II.1.3. Approches métagénomique, métatranscriptomique – Étude des protéomes et métabolomes	53
II.1.4. Approche gnotobiotique	53
<b>II.2. Implantation et évolution du microbiote au cours de la vie. Facteurs d'influence</b>	55
II.2.1. Colonisation microbienne du tractus digestif : schéma d'implantation et facteurs d'influence	55
II.2.1.1. Schéma d'implantation	55
II.2.1.2. Facteurs d'influence de la cinétique d'implantation et de la composition de la flore intestinale du nouveau-né	56
II.2.1.2.1. Facteurs exogènes	56
II.2.1.2.1.1. Mode d'accouchement	56
II.2.1.2.1.2. Facteurs post-nataux : prématurité, mode d'alimentation, conditions d'hygiène, antibiotiques, antiacides et facteur géographique	56
II.2.1.2.2. Facteurs endogènes (facteurs génétiques et physico-chimie du biotope)	58
II.2.1.2.2.1. Facteurs Génétiques	58
II.2.1.2.2.2. Physico-chimie du biotope	59
II.2.2. Stabilisation du microbiote et facteurs d'influence au cours de la vie (conditions extérieures et vieillesse)	59
<b>II.3. Le microbiote de l'adulte</b>	61
II.3.1. Composition : socle commun à tous les individus et spécificité d'hôte	61
II.3.1.1. Composante bactérienne	61
II.3.1.1.1. Flore résidente permanente : dominante et sous-dominante	61
II.3.1.1.2. Flore de passage ou allochtone	64
II.3.1.2. Mycobiome, Archae et Virome	64
II.3.2. Propriétés	65
II.3.2.1. Diversité : « code barre microbiotique »	65
II.3.2.2. Stabilité et résilience	65
II.3.3. Répartition topographique	66
II.3.4. Fonctions	67
II.3.4. 1. Protection contre la colonisation du tube digestif : l'effet barrière	67
II.3.4. 2. Le métabolisme et la physiologie intestinale	67
II.3.4.2.1. Métabolisme	67
II.3.4.2.1.1. Métabolisme des glucides	68
II.3.4.2.1.2. Métabolisme des lipides et notamment des stérols	69
II.3.4.2.1.3. Métabolisme des protéines	70
II.3.4.2.1.4. Quid des gaz générés par ces processus de fermentation	71
II.3.4.2.1.5. Synthèse vitaminiques et métabolisme des xénobiotiques	71
II.3.4.2.2. La physiologie intestinale	71
II.3.4.2.2.1. Impact du microbiote sur l'épithélium intestinal	71
II.3.4.2.2.2. Impact du microbiote sur l'absorption glucido-lipidique et stockage des graisses	72
II.3.4.3. Développement et maturation du système immunitaire	72
II.3.4.4. Rôle du microbiote dans l'axe cerveau-intestin/brain gut axis	73
II.3.4.4.1. Impact du microbiote intestinal sur l'axe corticotrope : agent régulateur et éducateur	73
II.3.4.4.2. Impact du microbiote intestinal sur la réponse émotionnelle au stress	74

II.3.4.4.3. Manipulation du microbiote intestinal et conséquences sur les réponses neuroendocriniennes et émotionnelles au stress .....	74
II.3.4.4.4. Mécanismes d'action du microbiote intestinal sur la réponse au stress .....	75
<b>II.4. Eubiose et Dysbiose : quels arguments pour un rôle du microbiote dans la physiopathologie du SII ?..</b>	<b>76</b>
II.4.1. Arguments directs .....	76
II.4.1.1. Les anomalies de la composition du microbiote ou anomalies qualitatives .....	77
II.4.1.2. Les anomalies quantitatives .....	77
II.4.2. Arguments indirects .....	78
II.4.2.1. Lien entre infection intestinale et apparition de SII .....	78
II.4.2.2. Altération du métabolisme microbiotique et conséquences : impact du microbiote sur les éléments physiopathologiques connus du SII .....	79
II.4.2.2.1. Rôle du microbiote intestinal dans les troubles moteurs mis en évidence dans le SII .....	79
II.4.2.2.2. Rôle du microbiote intestinal dans l'hypersensibilité viscérale observée dans le SII .....	79
II.4.2.2.3. Rôle du microbiote dans l'excès d'acides biliaires observé dans le SII .....	80
II.4.2.2.4. Rôle du microbiote dans l'augmentation de la perméabilité intestinale observée dans le SII .....	80
II.4.2.2.5. Rôle du microbiote dans l'activation immunitaire mise en évidence au cours du SII .....	81
II.4.2.2.6. Rôle du microbiote dans les anomalies observées sur l'axe intestin-cerveau au cours du SII .....	81
II.4.2.3. Argument supplémentaire : les antibiotiques et les probiotiques semblent pouvoir améliorer les symptômes du SII .....	81
II.4.2.3.1. Les antibiotiques .....	81
II.4.2.3.2. Les probiotiques .....	81
<b>III. LES PROBIOTIQUES .....</b>	<b>84</b>
<b>III.1. Généralités .....</b>	<b>84</b>
III.1.1. Histoire d'une idée et évolution d'une définition .....	84
III.1.2. Réglementation .....	85
III.1.2.1 Nomenclature .....	85
III.1.2.2. Deux statuts juridiques : probiotiques médicaments et probiotiques alimentaires .....	86
III.1.2.2.1. Médicaments probiotiques .....	86
III.1.2.2.2. Aliments probiotiques .....	87
III.1.2.2.2.1. Compléments alimentaires et aliments fonctionnels : définition .....	87
III.1.2.2.2.2. Mise sur le marché .....	88
III.1.2.2.2.3. Cas particulier des Allégations .....	88
III.1.2.2.2.4. Règles d'étiquetage .....	89
III.1.2.2.2.5. Recommandations d'experts : FAO/OMS et Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments .....	90
III.1.3. Processus de fabrication .....	94
III.1.3.1. Étape numéro 1 : Conservation des souches .....	94
III.1.3.2. Étape numéro 2 : Préparation de l'Inoculum .....	94
III.1.3.3. Étape numéro 3 : Pré-fermentation et fermentation .....	94
III.1.3.4. Étape numéro 4 : Centrifugation ou ultra-filtration .....	95
III.1.3.5. Étape numéro 5 : Lyophilisation .....	95
III.1.3.6. Étape numéro 6 : Broyage .....	95
III.1.3.7. Étape numéro 7 : Mélange .....	95
III.1.3.8. Étape numéro 8 : Conditionnement .....	95
III.1.4. Critères d'obtention du qualificatif probiotique / de sélection des souches probiotiques .....	96
III.1.4.1. Avoir démontré un effet bénéfique sur l'hôte .....	96
III.1.4.2. Être vivant dans le vecteur jusqu'à la Date Limite de Consommation (DLC) .....	96
III.1.4.3. Présent en quantité suffisante : $10^9$ - $10^{11}$ UFC par jour .....	97
III.1.4.4. Innocuité pour le consommateur et l'environnement .....	98
III.1.4. Mécanismes d'action des probiotiques .....	99
III.1.4.1. Sur la flore digestive .....	100
III.1.4.2. Sur les fonctions digestives et la physiologie intestinale .....	101
III.1.4.2.1. Digestion et environnement intraluminal .....	101
III.1.4.2.2. Métabolisme des radicaux superoxydes .....	102
III.1.4.2.3. Motricité .....	102
III.1.4.2.3. Paroi digestive .....	102
III.1.4.2.3.1. Épithélium .....	102
III.1.4.2.3.2. Mucus .....	103
III.1.4.2.3.3. Barrière intestinale .....	104
III.1.4.2.3. Immunomodulation .....	104
III.1.4.3.1. Rappel sur l'immunité innée et adaptative intestinale .....	104
III.1.4.3.1.1. Immunité innée .....	104
III.1.4.3.1.2. Immunité adaptative .....	105

III.1.4.3.2. Impact des probiotiques sur le système immunitaire digestif .....	107
III.1.4.3.2.1. Activation des macrophages locaux et renforcement de l'activité natural killer .....	107
III.1.4.3.2.2. Production accrue d'immunoglobulines sécrétées .....	108
III.1.4.3.2.3. Modulation du profil cytokinique .....	108
III.1.4.3.2.4. Induction d'une tolérance aux antigènes alimentaires .....	108
III.1.4.4. Protecteur envers les pathogènes .....	109
III.1.4.4.1. Compétition pour les sites d'adhésion et pour les nutriments entre probiotiques et pathogènes .....	109
III.1.4.4.2. Acidification de l'écosystème intestinal de manière à créer un environnement défavorable à la croissance des pathogènes et à la synthèse de composés toxiques issus du métabolisme colique des protéines .....	109
III.1.4.4.3. Production de produits antimicrobiens (bactériocines, défensines) inhibant les pathogènes .....	109
III.1.4.4.4. Modification des toxines générées par les pathogènes et leurs récepteurs .....	110
III.1.4.4.5. Renforcement de la barrière intestinale .....	110
III.1.4.4.6. Action immunomodulatrice .....	110
III.1.4.5. Impact sur l'axe intestin-cerveau : agents anxiolytiques et modulateurs de l'activité cérébrale .....	110
III.1.5. Risques et contre-indications des probiotiques .....	111
III.1.5.1. Risques théoriques .....	111
III.1.5.1.1. Infections systémiques ou sepsis .....	111
III.1.5.1.2. Activités métaboliques délétères .....	113
III.1.5.1.3. Altérations dans le processus du développement immunitaire et stimulation excessive immunitaire .....	113
III.1.5.1.4. Transfert de gènes probiotiques .....	114
III.1.5.2. Dans le cadre de pancréatite aiguë grave, observation d'une surmortalité par ischémie mésentérique .....	114
III.1.5.3. Contre-indications et précautions d'emploi .....	114
III.1.6. Principaux microorganismes probiotiques (en pathologie digestive) .....	115
III.1.6.1. Les bactéries lactiques .....	115
III.1.6.1.1. Les Lactobacilles .....	115
III.1.6.1.2. Les coques .....	116
III.1.6.1.3. Les bifidobactéries .....	117
III.1.6.2. Les bactéries non lactiques .....	119
III.1.6.2.1. <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 .....	119
III.1.6.2.2. Certaines souches <i>Bacillus</i> .....	119
III.1.6.3. Les levures .....	120
III.1.6.4. Produits disponibles sur le marché .....	121
III.2. Application clinique : Probiotiques et SII .....	124
III.2.1. Approche physiopathologique .....	124
III.2.1.1. Motricité digestive .....	124
III.2.1.2. Hypersensibilité viscérale .....	124
III.2.1.3. Inflammation gastro-intestinale de bas grade .....	124
III.2.1.4. Pullulation microbienne grêlique .....	125
III.2.1.5. Défaut de la barrière gastro-intestinale .....	125
III.2.1.6. Anxiété .....	125
III.2.2. Effets bénéfiques .....	125
III.2.2.1. Impact des probiotiques sur les symptômes du SII .....	125
III.2.2.2. Etudes cliniques .....	126
III.2.2.3. Méta-analyse .....	126
III.2.3. Recommandations .....	129
III.2.3.1. La Société Nationale Française de Gastro-Entérologie .....	129
III.2.3.2. La World Gastroenterology Organization (WGO) .....	130
III.2.3.3. Les British Dietetic Association et British Society of Gastroenterology .....	133
III.2.3.4. L'American College of Gastroenterology .....	133
III.2.4. Guides d'utilisation .....	133
III.2.4.1. En Europe .....	133
III.2.4.1.1. La Société Européenne de Soins Primaires en Gastroentérologie (ESPCG-European Society for Primary Care Gastroenterology) : guide pratique .....	133
III.2.4.1.2. Ligue Scientifique Européenne des Préparations à base de Lactobacilles et Bifidobactéries : probiotiques labellisés .....	139
III.2.4.2. Guide de référence Canadien .....	140
III.2.4.3. Guide de référence Américain .....	142
III.3. Questions en suspens .....	144

<b>MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>146</b>
I. RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE ET OBJECTIF D'ÉTUDE .....	146
II. TYPE D'ÉTUDE .....	147
III. RECUEIL DES DONNÉES .....	149
<i>III.1. Préparation</i> .....	149
III.1.1. L'échantillon .....	149
III.1.1.1. Principe en recherche qualitative .....	149
III.1.1.2. Caractéristiques de l'échantillon : critères de sélection et taille .....	149
III.1.1.3. Recrutement des participants .....	150
III.1.2. L'élaboration du guide d'entretien qualitatif .....	150
III.1.3. L'élaboration du guide d'entretien quantitatif : recueil des caractéristiques des participants .....	151
III.1.4. Organisation logistique .....	151
III.1.4.1. Les lieux de réunion .....	151
III.1.4.2. La date, l'horaire et durée .....	151
III.1.4.3. L'accueil des participants .....	151
III.1.4.4. La constitution du groupe .....	151
III.1.4.5. Le nombre d'entretiens à organiser .....	152
<i>III.2. Déroulement des entretiens</i> .....	152
III.2.1. L'enregistrement .....	152
III.2.2. L'animation du groupe et des entretiens individuels .....	152
III.2.2.1. L'animation du groupe .....	152
III.2.2.1.1. Le modérateur .....	152
III.2.2.1.2. L'observateur .....	153
III.2.2.2. L'animation des entretiens individuels .....	154
IV. ANALYSE .....	155
<i>IV.1. Phase de collecte : la transcription verbatim des discussions enregistrées</i> .....	155
<i>IV.2. L'analyse des données et la synthèse des résultats selon des méthodes qualitatives</i> .....	155
IV.2.1. L'analyse du contenu .....	155
IV.2.1.1. Catégorisation .....	156
IV.2.1.2. Synthèse .....	156
IV.2.2. Analyse de la dynamique .....	156
V. AUTRES : L'ÉTHIQUE .....	157
<b>RESULTATS .....</b>	<b>158</b>
I. CARACTÉRISTIQUES DES ENTRETIENS ET DES MÉDECINS INTERROGÉS .....	158
<i>I.1. Population, échantillon et organisation logistique des entretiens</i> .....	158
<i>I.2. Caractéristiques des intervenants</i> .....	158
I.2.1. Les participants .....	158
I.2.2. Le modérateur du FG .....	159
I.2.3. L'observateur du FG .....	159
I.2.4. L'interviewer des entretiens individuels .....	159
II. RÉSULTATS QUALITATIFS .....	159
<i>II.1. Résultats portant sur le contenu</i> .....	159
II.1.1. Transcription du verbatim .....	159
II.1.2. Catégorisation : découpage du verbatim en unité de signification, sous-catégorie d'analyse et catégories d'analyse .....	160
II.1.2.1. Découpage du verbatim en unité de signification .....	160
II.1.2.2. Sous-catégories d'analyse et catégories d'analyse .....	160
II.1.3. Application des catégories d'analyse aux unités de signification .....	160
II.1.3.1. Connaissances des médecins sur le SII .....	160
II.1.3.1.1. Définition .....	161
II.1.3.1.2. Démarche Diagnostique .....	163
II.1.3.1.3. Physiopathologie .....	167
II.1.3.1.4. Problèmes éventuels rencontrés avec le SII ou les patients atteints de ce syndrome .....	169
II.1.3.2. Connaissances des médecins sur les probiotiques .....	172
II.1.3.2.1. Définition .....	172
II.1.3.2.2. Mécanismes d'action .....	175
II.1.3.2.3. Sources de connaissances .....	176
II.1.3.2.4. Statut .....	178
II.1.3.2.5. Efficacité .....	179
II.1.3.2.6. Innocuité .....	181

II.1.3.3. Utilisation faite par les médecins des probiotiques dans le cadre de prise en charge thérapeutique du SII.....	182
II.1.3.3.1. Abord de la classe thérapeutique lors d'une consultation .....	182
II.1.3.3.2. Spécialités utilisées.....	183
II.1.3.3.3. Modalités de prescription.....	186
II.1.3.3.4. Place des probiotiques vis-à-vis des traitements allopathiques .....	189
II.1.3.3.5. Conduite d'une consultation d'un patient atteint de SII qui s'auto-médecine par probiotique.....	190
II.1.3.4. Freins et Leviers à l'utilisation des probiotiques dans la prise en charge thérapeutique du SII.....	191
II.1.3.4.1. Freins.....	191
II.1.3.4.2. Leviers.....	194
II.2. Résultats portant sur la dynamique .....	195
II.2.1 Dynamique du focus group.....	195
II.2.2. Dynamique des entretiens individuels.....	197
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>198</b>
I. SUR LA MÉTHODE .....	198
I.1 Les forces de l'étude.....	198
I.1.1. Originalité et intérêt du sujet.....	198
I.1.2. La méthode qualitative.....	199
I.2. Validité de l'étude : forces et faiblesses.....	199
I.3. Les faiblesses .....	200
I.3.1. L'échantillonnage.....	200
I.3.2. Le recueil de données.....	201
I.3.3 L'analyse.....	202
I.3.4 Autre limite de cette étude.....	203
II. SUR LES RÉSULTATS .....	203
II.1. Connaissance lacunaire des MG vis-vis des probiotiques .....	203
II.1.1. Définition : grands principes mais trop grande spécificité .....	203
II.1.2. Les mécanismes d'action : grandes notions mais connaissance floue, parcellaire et parfois erronée .....	204
II.1.3. Statut difficile à déterminer : médicament ? probiotique ? frontière ? .....	208
II.1.4. Innocuité : caractéristique reconnue de manière quasi-unanime .....	209
II.1.5. Efficacité : efficaces voire très efficaces mais sous certaines conditions .....	211
II.1.6. Sources de connaissances variables : origine d'un savoir flou, parcellaire voire erroné .....	212
II.2. Utilisation des probiotiques par les MG dans le SII .....	214
II.2.1. Une pathologie pour beaucoup difficile à gérer .....	214
II.2.2. Une prescription à l'initiative du médecin mais sous influence.....	216
II.2.3. Une sélection de probiotiques élaborée par les médecins généralistes .....	217
II.2.4. Une prescription conventionnelle mais variable selon les médecins à plusieurs niveaux.....	219
II.2.5. Une prescription concomitante aux traitements allopathiques majoritairement : traitement complémentaire plutôt qu'alternatif .....	220
II.2.6. Une position face au dévoilement d'une automédication par probiotique : auto-information et réponse variable selon le ressenti du patient .....	222
II.2.7. Une prescription freinée.....	223
II.2.8 Plusieurs leviers à la prescription des probiotiques dans le cadre du SII .....	225
II.3. Une opinion/perception mitigée et attente des médecins généralistes .....	226
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>228</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>230</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>240</b>

# Introduction

Le syndrome de l'intestin/du côlon irritable (SII), la colopathie fonctionnelle ou la colite spasmodique. Quatre termes pour désigner le trouble fonctionnel intestinal le plus fréquent [1]. Il correspond à l'association de douleurs abdominales chroniques, de ballonnements et de troubles du transit [2]. Ce syndrome, peu abordé lors des études médicales, fait pourtant partie du quotidien du médecin généraliste. Il représente 10% à 15% de ses consultations [3] et la moitié des patients vus en soins primaires pour des symptômes digestifs souffrent en réalité de troubles fonctionnels intestinaux [4].

Si les médecins généralistes ne considèrent pas la prise en charge du SII comme problématique [5][6], elle est source de frustration et d'épuisement. Frustration qui découle d'une incapacité à proposer une thérapeutique soulageant au long cours [4][5]. Sans traitement spécifique dédié, l'arsenal thérapeutique du médecin se résume aux traitements symptomatiques. Pourtant ces derniers peinent à faire preuve de leur efficacité et/ou engendrent des problèmes de tolérance [7][8][9][10][11]. À cela, s'ajoute le caractère chronophage de cette pathologie : trouble chronique et récurrent, patients ayant besoin d'une écoute attentive et d'une éducation régulière [6][12][13][14]. Tout ceci concourt à un épuisement des soignants.

Ces sentiments de frustration et d'épuisement sont partagés par les patients souffrant de SII [15]. Insatisfaits de leur prise en charge [14], mal soulagés par leurs traitements [16], ils voient leur qualité de vie impactée. À tel point que leur score Health Related Quality of Life (HRQoL) est plus bas que celui obtenu chez des patients diabétiques et insuffisants rénaux terminaux [17]. Désespérés ils se tournent de plus en plus vers des thérapeutiques « alternatives » [18][19] qui échappent à l'œil éclairé des professionnels de santé [20].

Une pathologie sans enjeu vital où médecins et patients semblent sans solution...

Toutefois une nouvelle cible thérapeutique émerge : le microbiote intestinal [21]. Si ces deux kilogrammes de micro-organismes -présents dans notre tube digestif et avec lesquels nous vivons en symbiose- sont connus depuis plus d'un siècle, nous commençons seulement à appréhender leurs rôles dans les fonctions digestive, métabolique, immunitaire et neurologique. Dès lors, la dysbiose -c'est à dire l'altération qualitative et fonctionnelle de cette flore intestinale- est une piste sérieuse pour comprendre l'origine de certaines maladies. Ainsi, les recherches actuelles semblent placer ce microbiote intestinal au cœur de la physiopathologie du SII [22][23][24]. Disposer de moyens permettant de le moduler enrichirait l'arsenal thérapeutique actuel plutôt restreint [25][26]. Pour ce faire six pistes sont explorées actuellement :

- une alimentation orientée : qui favoriserait le développement des micro-organismes bénéfiques ;
- un traitement antibiotique : ciblant les espèces néfastes impliquées dans la physiopathologie de la maladie ;
- la transplantation de microbiote fécal (TMF) : consistant à administrer à un malade -par sonde nasogastrique ou lavement- une suspension bactérienne préparée à partir des selles d'un individu sain permettant l'implantation d'un microbiote « normal » ;
- l'apport par voie orale de probiotiques [27] : microorganismes vivants qui, administrés en quantité adéquate, ont des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte ;

- la consommation de prébiotiques [27] : ingrédients sélectivement fermentés induisant des changements spécifiques dans la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal améliorant ainsi la santé de l'hôte ;
- et enfin, l'ingestion de symbiotiques [27] : combinaison de pré et probiotiques ayant un effet favorable sur la santé de l'hôte ;

Alors quelles perspectives pour le médecin généraliste ?

Les conseils hygiéno-diététiques constituent une des premières requêtes des patients souffrant de SII. Les médecins se sont ainsi familiarisés avec ces mesures et les abordent lors des consultations [5][15].

Un traitement antibiotique possiblement répété et bien qu'ayant démontré une certaine efficacité dans la prise en charge du SII [1], accentuerait la pression de sélection exercée sur les populations bactériennes intestinales. Ainsi, en plus de sélectionner les bactéries naturellement résistantes à cet antibiotique, nous nous exposerions à l'accélération du processus d'acquisition d'une nouvelle résistance des autres bactéries et donc à l'émergence de souches nouvellement résistantes, multi- voire toto-résistantes [28]. Hypothèse non démontrée à l'heure actuelle mais peu séduisante.

Quant à la TMF, elle paraît difficilement envisageable en soins primaires.

Restent alors les pro / pré et symbiotiques.

Si les pré et symbiotiques n'ont pas encore fait preuve de leur efficacité, les probiotiques semblent prometteurs [27]. Tellement prometteurs que leur étude ne se limite pas à leur emploi dans le SII. Les probiotiques sont sérieusement envisagés pour la prise en charge des Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI), l'intolérance au lactose, l'éradication d'*Helicobacter Pylori*, les coliques du nourrisson, l'entérococolite nécrosante chez les prématurés, la stéatose hépatique non alcoolique [21][27][29]... Leur champ d'action dépasse la sphère digestive puisque de nombreuses études ont démontré qu'ils sont en mesure d'améliorer la vaginite bactérienne ; de prévenir la dermatite atopique chez les enfants ; de diminuer les pathogènes oraux et caries dentaires ou l'incidence et la durée des infections des voies respiratoires courantes [21][27][29]. Ils sont, enfin, en cours d'évaluation pour la prévention de certaines manifestations du syndrome métabolique y compris l'obésité, le diabète de type 2, et la dyslipidémie. Les probiotiques éveillent ainsi la curiosité des médecins. À l'heure actuelle, une poignée de probiotiques ont fait leurs preuves dans le cadre du SII sans pour autant obtenir d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) [30]. Rappelons que si l'éventail des produits disponibles est large (aliments, compléments alimentaires, préparations pour nourrissons, médicaments et même dispositifs médicaux tels que des tampons fournissant des probiotiques) la grande majorité d'entre eux sont des compléments nutritionnels non soumis aux principes de qualité pharmaceutique et avec lesquels les médecins sont moins familiarisés [30].

Côté patients, les probiotiques séduisent. Perçus comme sûrs et naturels [31], ils sont déjà largement utilisés en automédication.

Enfin, face à des essais prometteurs mais inégaux -en terme de qualité et de conclusions- les sociétés savantes sont prudentes quant à leurs recommandations. La Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) les mentionne en les plaçant dans ses traitements médicamenteux de deuxième intention, en précisant que « l'efficacité de ce traitement dépend

de la souche testée, de la dose et de la forme utilisée et ne peut être extrapolée à d'autres circonstances » [2]. La World Gastroenterology Organisation (WGO) les recommande explicitement et ce avant même la mise en route des traitements symptomatiques [7]. La British Dietetic Association les conseille en deuxième intention si une alimentation saine ne suffit pas à gérer les symptômes [32]. La British Society of Gastroenterology les place en traitement de deuxième ligne notamment pour la prise en charge du ballonnement dans le SII en précisant que le niveau de preuve est modéré [12]. Quant à l'American College of Gastroenterology, s'il reconnaît que cette nouvelle classe thérapeutique est en mesure de soulager la globalité des symptômes du SII, il précise qu'il base sa recommandation sur des essais de faible niveau de preuve. Il ajoute que face à des « données insuffisantes et contradictoires » il ne statue pas sur les souches à employer [33]. À l'heure de l'Evidence Based Medicine, la tâche du médecin se complique.

Le médecin est donc dans une position délicate : essais cliniques prometteurs, recommandations floues et parfois contradictoires, couverture médiatique et demande des patients importantes.

En 2010, une étude [34] menée auprès d'hépatogastroentérologues et de médecins généralistes dans la région de Saint-Louis -Missouri EU- révèle que 98% d'entre eux pensent que les probiotiques ont un rôle à jouer dans le traitement des maladies digestives et que 98% de leurs patients souffrant de SII sont sous probiotiques (61% sur leurs recommandations). Face à une exposition médiatique de plus en plus grande, une littérature qui s'étaye de jour en jour et aux limites des traitements « traditionnels », ces médecins ont intégré les probiotiques dans leur algorithme thérapeutique de prise en charge du SII.

En France peu de données existent sur la connaissance, la perception des médecins généralistes et leur utilisation de cette nouvelle classe thérapeutique prometteuse et médiatisée. Comment ont-ils interprété les découvertes récentes sur les probiotiques et le SII ? Les ont-ils intégrés dans leur pratique quotidienne et si oui comment ?

Dans cette thèse nous nous intéresserons à la connaissance des médecins généralistes de la région du Pays Haut, de la littérature actuelle et à leur opinion concernant l'utilisation des probiotiques dans la prise en charge du SII.

Afin d'explorer les comment et les pourquoi qui sous-tendent notre questionnement nous avons opté pour une méthode qualitative de recueil des données : le focus group [35][36]. Il s'agit d'une technique d'entretiens semi-structurés auprès de groupes de participants sélectionnés, modérés par un animateur neutre. Cette approche apparaissant comme la plus appropriée pour comprendre les opinions, motivations et comportements des médecins généralistes concernant les probiotiques et le SII. Nous avons également procédé à des entretiens individuels semi-dirigés afin de compléter le recueil de données.

# CONTEXTE

## I. LE SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE (SII)

### I.1. Définition

Le SII est un trouble fonctionnel intestinal chronique et récidivant dans lequel des douleurs abdominales ou un inconfort digestif sont associés à la défécation et/ou à une modification de la fréquence des selles. Un ballonnement ou une distension abdominale coexistent également fréquemment. [2][7]

Sa définition repose sur les critères de ROME IV (tableau 1). Ces derniers doivent être remplis dans les 3 derniers mois, et le début des symptômes doit dater d'au moins 6 mois.

**Tableau 1** : Critères de ROME IV :

Douleur abdominale récurrente	
<ul style="list-style-type: none"><li>• survenant en moyenne au moins 1 jour par semaine</li><li>• dans les 3 derniers mois</li><li>• avec au moins 2 des critères suivants :<ul style="list-style-type: none"><li>- Associée à la défécation ;</li><li>- Associée à une modification de la fréquence des selles ;</li><li>- Associée à une modification de la consistance (aspect des selles).</li></ul></li></ul>	
Les sous-groupes se définissent en fonction de la consistance des selles selon l'échelle de Bristol (cf annexe 1). Les patients passant souvent d'un sous-groupe à l'autre.	
SII avec constipation prédominante (SII-C)	Bristol 1-2 : $\geq 25\%$ du temps et Bristol 6-7 $\leq 25\%$
SII avec diarrhée prédominante (SII-D)	Bristol 6-7 : $\geq 25\%$ du temps et Bristol 1-2 $\leq 25\%$
SII avec alternance diarrhée-constipation (SII-M ou SII-A)	Bristol 1-2 : 25% du temps et Bristol 6-7 : 25%
SII non spécifié	Absence de critères suffisants pour répondre aux critères du SII-C, SII-D ou SII-M/A

### I.2. Épidémiologie

Le SII est le trouble fonctionnel intestinal le plus fréquent. Si sa prévalence varie selon les critères d'évaluation utilisés, elle est estimée en France à 11,3% [37] (soit environ 7,5 millions de français) et en Europe entre 10 et 15% [2].

Elle est probablement plus élevée en réalité. Le SII est, en effet, souvent méconnu. En France, il a été estimé que seuls 3,2% des patients sont diagnostiqués. Beaucoup de sujets atteints, ne consultent pas de médecin, estimant qu'ils ne sont pas suffisamment pris au sérieux ou par manque de temps. De plus, le délai pour établir le diagnostic est souvent long, les médecins ayant des difficultés à poser le diagnostic formel de SII comme nous le verrons plus loin [37]. Le SII survient le plus souvent chez les femmes (sex ratio de 2 à 3 femmes pour un homme), entre 15 et 65 ans. Toutefois, les symptômes peuvent remonter à l'enfance et sa fréquence diminue chez les sujets âgés [2].

### **I.3. Impact en matière de qualité de vie et de santé publique**

Le SII n'est pas associé à un risque accru de développer un cancer ou une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI). Il ne comporte pas non plus une mortalité augmentée [2].

Pourtant ce trouble est invalidant pour les patients qui en souffrent. Il entrave leurs activités de la vie quotidienne, leur travail ou leurs loisirs. Il peut affecter leur sommeil, leurs habitudes alimentaires, leur capacité à voyager, leur vie sexuelle, et leurs relations sociales [37]. L'évaluation de leur qualité de vie liée à la santé -via des questionnaires généraux de type SF 36 ou des questionnaires spécifiques comme l'IBS Quality of Life- révèle des scores moins bons que ceux obtenus chez les patients présentant la grippe, chez les diabétiques et même chez les insuffisants rénaux terminaux [17].

Le SII est également coûteux pour la société et représente un réel fardeau économique. En France, il correspond à la 4<sup>ème</sup> dépense médicale annuelle [38]. Aux États-Unis, l'estimation de son coût sur une année est comparable à celui des pathologies chroniques comme l'asthme, l'hypertension artérielle ou l'insuffisance cardiaque. Soit approximativement 30 milliards de dollars [39]. L'enjeu en termes de santé publique est majeur.

L'explication de ce coût ne repose pas uniquement sur le caractère fréquent et chronique de ce trouble. En effet, le SII engendre deux types de dépenses : directes et indirectes.

Les dépenses directes correspondent au nombre de consultations chez le médecin généraliste/spécialiste, à la prescription et la réalisation d'exams complémentaires, aux hospitalisations, à la prescription médicamenteuse et à l'achat des médicaments. En France, elles varient de 525 à 756 euros/an/patient [37][40]). Il a été estimé que les patients souffrant du SII consultent plus fréquemment (9,1 vs 6,85) et consomment sur une année plus de médicaments (5,9 vs 4,8) qu'une population contrôle [38]. La moitié des patients français ayant un SII consultent à la fois un médecin généraliste et gastroentérologue. 66% d'entre eux se voient alors prescrire des exams complémentaires [41]. 8% des patients sont hospitalisés dans l'année en raison de leurs symptômes (6,6 jours en moyenne) [38]. Enfin, insuffisamment soulagés, les malades se tournent vers des médicaments sans prescription médicale et ont recours à des thérapeutiques alternatives. Ce qui représente aux États-Unis une centaine de dollars par mois.

À ces dépenses directes, s'ajoutent des coûts indirects encore difficiles à évaluer. Ils s'expliquent par une diminution de la productivité des patients souffrant de SII engendrée par un absentéisme important et un présentéisme perturbé. La sévérité des symptômes ou des

poussées peut être à l'origine d'une réduction d'activité (absentéisme) : 12% des patients ont des arrêts de travail en rapport avec leur affection, soit en moyenne 9,6 jours d'arrêt sur un semestre [38]. De plus, il est raisonnable de concevoir qu'un patient présentant des douleurs abdominales ou des troubles du transit puisse être gêné dans son activité professionnelle. Il est alors moins efficace au travail (présentéisme perturbé).

## **I.4. Physiopathologie**

Considéré initialement comme un trouble purement moteur, le SII est devenu une affection multifactorielle. Les pistes physiopathologiques se multiplient associant désormais : troubles de la motricité digestive, hypersensibilité viscérale, dysbiose, excès d'acides biliaires endoluminaux, facteurs psychologiques et stress.

### **I.4.1. Troubles de la motricité**

Des perturbations motrices existent au cours du SII. Elles ont été décrites au niveau du côlon mais également au niveau de l'intestin grêle, principalement chez les patients SII-D. Ainsi, la terminologie de « colopathie fonctionnelle » devenue impropre s'est effacée au profit de la notion de « syndrome de l'intestin irritable » [1][3].

Afin de mieux comprendre les anomalies motrices identifiées rappelons [42][43][44][45] brièvement quelques notions de motricité digestive sur les deux segments qui nous intéressent : l'intestin grêle et le côlon.

#### **I.4.1.1. Motricité grêlique**

La motricité grêlique se découpe en 2 deux temps : post-prandial et inter-digestif. Durant la phase post-prandiale, la digestion a lieu. Une fois cette dernière accomplie, le temps inter-digestif est mis à profit pour faire place nette : se débarrasser des particules alimentaires non digérées, des sécrétions digestives non réabsorbées, des bactéries ayant résisté à l'action de l'acide gastrique et des sels biliaires. Chacun de ces temps correspond à un profil moteur permettant à l'intestin grêle d'assurer ses trois fonctions :

- mélange du chyme - aliments réduits à l'état de particules par l'action gastrique- avec les sécrétions digestives ;
- facilitation du contact chyme/muqueuse intestinale pour une meilleure absorption ;
- propulsion du contenu intestinal dans le sens oral-aboral.

**Tableau 2 :** les 2 profils moteurs grêliques.

	<b>Phénomènes moteurs</b>			<b>Conséquences</b>
<b>Post prandial</b>	II like : salves de contractions irrégulières souvent groupées en courtes bouffées entrecoupées de périodes de repos			<p>&gt; Mélange des particules alimentaires avec les sécrétions bilio-pancréatiques</p> <p>&gt; Large contact des particules alimentaires avec la muqueuse grêlique (absorption)</p> <p>&gt; Progression du chyme intestinal dans le sens oral-aboral</p>
	Variation du tonus de l'iléon			<p>&gt; Rôle de réservoir de l'iléon permettant le remplissage intermittent du caecum</p> <p>&gt; Frein iléal : par des phénomènes de rétrocontrôle, ralentissement de la vidange gastrique et du transit grêlique</p>
<b>Interdigestif</b>	Complexe Moteur Migrant (CMM)	I	Repos	Repos de 35 à 65 min
		II	Activité segmentaire irrégulière et non propagée	Mélange des sécrétions digestives avec particules alimentaires
		III	Activité régulière avec contractions propagées (40 à 50 % atteignant l'iléon proximal et moins de 5 % atteignant la valvule iléocœcale)	Propulsion du chyme vers le côlon

Les anomalies motrices du grêle concernent ses deux profils moteurs et sont favorisés par l'alimentation et le stress. Ont été décrites :

- des phases III du CMM plus nombreuses et deux fois plus souvent propagées jusque dans l'iléon ;
- de courtes salves de contractions jéjunales rythmiques (1/min), et des contractions iléales de grande amplitude se propageant jusqu'au caecum. Contemporaines dans 50% des cas à des douleurs/crampes abdominales.

#### **I.4.1.2. Motricité colique**

Le côlon est lui physiologiquement moins actif. Deux types de contractions coliques sont observés. Les premières sont segmentaires, irrégulières, de faible amplitude, uniques ou en courtes bouffées et non propagées. Leur fréquence est plus soutenue et plus régulière (3/min) dans le côlon distal et particulièrement au niveau de la région sigmoïdienne. Les secondes, sont Propagées (dans le sens oral-aboral) et de Grande Amplitude : les CPGA. Elles surviennent plus particulièrement le matin, lors du réveil ou après les repas, notamment au petit déjeuner. Ces deux types de contractions s'observent en plus grand nombre 30 à 180 minutes suivant l'ingestion d'un repas, avec une réponse motrice plus marquée dans le côlon distal que proximal. Ce phénomène - initié par l'arrivée des aliments dans l'estomac- correspond au réflexe gastrocolique. Elles sont également plus nombreuses 2 à 4 heures après l'ingestion d'un repas (au moment de l'arrivée de la tête du repas dans le cæcum). C'est le pic d'activité motrice postprandial décalé.

Les perturbations coliques dans le SII sont moins nettes que celles observées dans l'intestin grêle. Aucune anomalie de la motricité basale n'a été clairement identifiée. C'est principalement après la prise des repas que les troubles moteurs coliques s'observent. Durant cette période certains patients atteints de SII, en particulier les malades diarrhéiques, ont une réponse motrice recto-sigmoïdienne à l'alimentation plus marquée et/ou anormalement prolongée par rapport à celle observée chez les sujets témoins. Inversement, les malades souffrant de SII-C -eux- ont parfois une réponse colique à l'alimentation anormalement faible.

Ces troubles moteurs affectent le transit des gaz digestifs. Ils favorisent leur rétention intestinale engendrant sensation d'inconfort et ballonnement.

Ces perturbations motrices digestives ne peuvent expliquer à elles seules la physiopathologie du SII. En effet, leur présence et leur coïncidence avec les symptômes sont aléatoires. De plus, si les médicaments destinés à les corriger améliorent les troubles du transit, ils ont habituellement une efficacité moindre sur les douleurs abdominales.

#### **I.4.2. Hypersensibilité viscérale**

L'hypersensibilité viscérale est pour la première fois évoquée comme piste physiopathologique du SII en 1973, après la démonstration qu'une distension rectale ou sigmoïdienne -réalisée à l'aide d'un ballonnet- déclenchait une douleur chez 55% des patients atteints de SII alors que cette même distension n'était perçue douloureuse que chez 6% des sujets témoins. Cet abaissement du seuil douloureux s'observant indépendamment de toute modification des

propriétés mécaniques de la paroi digestive, il s'agit ainsi d'une hypersensibilité viscérale vraie [1][3].

Cette hypersensibilité est retrouvée chez 50 à 60 % des malades (principalement chez les SII-D) et ne se cantonne pas aux seuls intestin grêle et côlon. Elle touche également la partie haute du tube digestif expliquant pourquoi le SII est souvent associé à une dyspepsie douloureuse ou un pyrosis fonctionnel. Elle peut aussi être extradigestive : bronchique (hyperréactivité bronchique à un stimulus inhalé) ; vésicale (pollakiurie, impériosités mictionnelles, tableaux de cystites sans infection urinaire identifiable), musculaire, ou encore articulaire (fibromyalgie). Toutefois, aucune hypersensibilité somatique n'a pu être mise en évidence chez les patients atteints de SII.

Quatre pistes sont évoquées pour expliquer ce phénomène d'hypersensibilité viscérale : une origine nerveuse périphérique / centrale, une activation immunitaire de bas grade et une augmentation de la perméabilité intestinale.

#### **I.4.2.1. Une origine nerveuse périphérique**

Le système nerveux entérique des patients atteints de SII pourrait être le siège de perturbations. Parmi ces 200 millions de neurones qui contrôlent le fonctionnement moteur, sécrétoire et vasculaire du système digestif - dont l'activité est régie par un ensemble de neurotransmetteurs (sérotonine, acétylcholine, noradrénaline, GABA...), il semblerait que :

- les neurones afférents primaires de la paroi digestive soient sensibilisés en étant anormalement stimulés par des médiateurs (sérotonine, certaines cytokines) libérés par des mastocytes situés au contact des terminaisons sensibles ;
- des récepteurs nociceptifs pariétaux -normalement silencieux- soient mis en jeu.

#### **I.4.2.2. Une origine centrale**

Cette hypersensibilité viscérale pourrait également être d'origine centrale. En effet, chez les patients atteints de SII, la communication entre le tube digestif et le système nerveux central (l'axe brain-gut selon les anglosaxons) semble défaillante.

Physiologiquement, les échanges entre le système nerveux central et tube digestif se font via le système nerveux autonome. Les influx sensitifs du tube digestif sont véhiculés vers le système nerveux central via les voies ortho et parasympathiques du système nerveux autonome. Ensuite, ces informations sont intégrées au niveau du système nerveux central et déclenchent une réponse adaptative du tube digestif, via le système nerveux autonome. Le but de ces échanges neuro-digestifs étant de maintenir l'homéostasie de l'organisme. La plupart de ces boucles réflexes ne sont pas perçues par l'individu, mais peuvent le devenir dans des conditions pathologiques.

Chez les patients atteints de SII, plusieurs anomalies ont été décrites au cours de ce processus :

- Une hyperexcitabilité des neurones de la corne postérieure de la moelle. Elle se traduit par la perception de façon consciente et pénible de stimuli qui, en situation normale, seraient intégrés de façon inconsciente au niveau sous-cortical ;

- Un trouble de l'intégration cérébrale des influx sensitifs digestifs (révélé par l'imagerie cérébrale fonctionnelle) avec la mise en jeu inhabituelle de certaines régions cérébrales (région cingulaire antérieure dans le cortex pré-frontal, et / ou activation cérébrale d'emblée maximale quelle que soit l'intensité du stimulus) ;
- Le système des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) - qui en temps normal module la douleur en exerçant une activité analgésique- peut être inopérant. Ainsi, les stimulations nociceptives n'activent plus en cascade un système descendant -mettant en jeu la substance grise péri-aqueducal et péri-ventriculaire de l'hypothalamus, la région rostro-ventrale du bulbe et les cornes postérieures de la moelle- qui aurait permis d'inhiber l'activité des neurones nociceptifs non spécifiques de la moelle ;
- Enfin, certains patients atteints de SII présentent un phénomène d'anticipation de la réponse douloureuse les conduisant à rapporter une sensation douloureuse pour des stimuli de moindre intensité comparé aux témoins.

#### **I.4.2.3. Inflammation digestive de bas grade**

En plus des rôles respectifs joués par les systèmes nerveux entérique et central, il semble qu'une inflammation digestive de bas grade existe chez les patients atteints de SII et qu'elle contribue à cette hypersensibilité viscérale.

Les cellules immunocompétentes (mastocytes et lymphocytes), ayant afflué dans la muqueuse digestive ou ayant été activés de façon accrue, sensibiliseraient les neurones entériques afférents primaires via la libération de médiateurs. Cette libération s'effectuerait en réponse à des perturbations du microbiote, à une surexpression de certains récepteurs des cellules immunocompétentes (TLR 2 et 4) qui reconnaîtraient des motifs bactériens, ou à d'autres facteurs encore inconnus.

Cette interaction entre terminaisons nerveuses et cellules immunocompétentes serait, de plus, facilitée par un nombre accru de terminaisons nerveuses sensibles à la substance P et à la sérotonine. Rappelons que la substance P est un neuropeptide associé à la régulation des troubles de l'humeur, de l'anxiété, du rythme respiratoire, des nausées et de la douleur. Libérée en cas de stimulus douloureux, elle stimule les neurones de la corne postérieure de la moelle. La sérotonine ou 5 HydroxyTryptamine (5HT), neuromédiateur connu pour sa capacité à moduler l'humeur, est sécrétée dans le cerveau (neurones du raphé) et dans le tractus digestif (par les cellules entéro-endocrines ou neurones intestinaux voire certaines cellules immunitaires). Elle est notamment impliquée dans la transmission/contrôle de la douleur et dans le péristaltisme intestinal (des taux bas engendrant un transit intestinal lent et une vidange gastrique plus rapide).

Cette hypothèse d'activation immunitaire de bas grade a été avancée face à la mise en évidence de plusieurs phénomènes chez les patients atteints de SII :

- De manière quasi constante, une augmentation du nombre de mastocytes a été observée sur des biopsies iléales et coliques de patients souffrant de SII . Par ailleurs, leur degré de dégranulation est particulièrement important au niveau des terminaisons nerveuses et près des plexus. Ainsi, cette hypermastocytose s'associe à des taux élevés de tryptase (protéase contenue dans les granules cytoplasmiques de tous les mastocytes et ce de manière quasi spécifique) dans la muqueuse intestinale. Ceci suggérant une étroite

corrélation entre le nombre de mastocytes, leur degré de dégranulation et la sévérité des symptômes.

- Les lymphocytes intra-épithéliaux (population hétérogène de lymphocytes T localisée entre les cellules épithéliales à la partie basale de l'épithélium intestinal) pourraient être surreprésentés et activés.
- Des travaux semblent conclure également à une expression réduite des cytokines anti-inflammatoires (IL-10 et TGF- $\beta$ ) et un excès de cytokines pro-inflammatoires libérées par certaines stimulations antigéniques.
- Enfin, il semble exister des taux différents de sérotonine entre patients atteints de SII et patients sains. Les cellules entéro-endocrines sont retrouvées en plus grand nombre dans les muqueuses colique et rectale des patients atteints de SII dits post-infectieux (SII développé à la suite d'une gastroentérite) particulièrement s'ils sont déprimés. Sous l'effet de stimuli -notamment alimentaires- ces cellules libèrent de la sérotonine qui semble ainsi avoir un rôle important dans la physiopathologie du SII.

#### **I.4.2.4. Augmentation de la perméabilité intestinale**

Dernière hypothèse avancée actuellement pour expliquer cette hypersensibilité viscérale : l'augmentation de la perméabilité intestinale

Une perméabilité intestinale accrue a été retrouvée lors de l'analyse de biopsies de muqueuses grêliques et coliques issues de patients atteints de SII. La pénétration d'antigènes alimentaires et bactériens est alors facilitée. Elle engendre une réponse inflammatoire locale avec afflux de cellules immunocompétentes et la libération de médiateurs de l'inflammation capables à leur tour de sensibiliser les neurones afférents primaires.

L'altération des jonctions serrées entre les cellules intestinales pourrait résulter de :

- l'action de certaines protéases bactériennes activant un sous-type de récepteurs aux protéases (PAR-2) situés sur le pôle apical des colonocytes ;
- la dégradation accrue de la zonuline, occludine ou claudine par le protéasome ;
- l'action du stress via l'un de ses médiateurs le Cortico-Releasing-Factor (CRF) ;
- un régime riche en lipides.

#### **I.4.3. Dysbiose**

Les arguments plaidant en faveur d'une participation du microbiote intestinal dans la physiopathologie du SII sont de plus en plus nombreux. Nous aborderons ce point ci-après. [1]

#### **I.4.4. Excès d'acides biliaires endoluminaux**

Cette piste physiopathologique récente semble résulter de 3 facteurs (1) :

- une surproduction hépatique : chez les malades souffrant de SII, il y existe un déficit de sécrétion iléale de Fibroblast Growth Factor 19 (FGF19) qui assure habituellement un rétro-contrôle négatif sur la synthèse hépatocyttaire des acides biliaires ;
- un défaut de réabsorption : les capacités d'absorption de l'iléon se trouvent dépassés par cet excès endoluminal ;
- une limitation de la transformation des acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires, semble-t-il par action/inaction du microbiote intestinal, empêchant leur réabsorption colique.

Leur excès expliquerait l'accélération du transit chez au moins 30% des malades souffrant de SII-D.

#### **I.4.5. Rôle des facteurs psychologiques et du stress**

Plusieurs facteurs psychologiques coexistent avec le SII : anxiété, dépression, somatisation, hypochondrie, peur en relation avec les symptômes, obnubilation, dramatisation...[1][3](14).

Toutefois, il est encore difficile de statuer sur leur caractère primitif ou secondaire. Agissent-ils sur le système nerveux autonome, voie permettant la communication bidirectionnelle entre le système nerveux central et le tube digestif comme nous l'avons vu précédemment, via des taux de catécholamines perturbés ? Ou sont-ils secondaires, compte tenu du fort retentissement du SII sur la qualité de vie des patients en souffrant [17] ?

Le stress quant à lui, semble avoir un impact non négligeable dans la physiopathologie du SII.

Il a été observé que les patients atteints de SII rapportent des événements de vie stressants plus nombreux et plus sévères (histoire d'abus sexuel retrouvé chez 30% des patients) par rapport à la population générale [46]. De plus, les poussées de SII et/ou l'entrée dans la maladie semblent corrélées à la survenue d'un événement de vie stressant (divorce, deuil...).

Or si la réponse de l'organisme à un stress aigu est physiologique, ayant pour finalité le maintien de l'homéostasie grâce à l'activation de l'axe corticotrope, du système limbique, de l'axe sympathique (avec inhibition du parasympathique simultanée) et du système immunitaire. Il a été démontré que l'exposition à un stress chronique ou particulièrement intense pouvait causer des dommages résultant d'un dysfonctionnement de cet « axe du stress »[47][48][49]. Sur la fonction digestive, les effets délétères du stress ont été associés à des modifications de la sensibilité douloureuse, à une inflammation locale, à des modifications de la motricité digestive et à des altérations de la perméabilité intestinale.

### **I.5. Diagnostic**

Sans marqueur biologique ou aspect d'imagerie spécifique, le diagnostic de SII, comme tout trouble fonctionnel, repose avant tout sur la clinique [2][7].

Pourtant le SII est souvent non diagnostiqué ou alors il l'est avec retard [37][50].

Les symptômes du SII, loin d'être pathognomoniques et difficilement objectivables, rendent son diagnostic difficile.

Et même si ce trouble fonctionnel est défini par les critères de ROME et que la démarche diagnostique a fait l'objet de recommandations récentes[2][7], il apparaît que les médecins continuent à considérer le SII comme un diagnostic d'exclusion [16][50] particulièrement dans le contexte actuel du médicolégal. Ainsi de nombreux examens complémentaires sont demandés [41] engendrant coûts pour la société, stress pour le patient, et retard diagnostique.

### **I.5.1. Anamnèse**

L'interrogatoire est fondamental pour la mise en évidence du SII.

Il permet de recueillir les symptômes compatibles avec ce trouble fonctionnel, l'absence de signes d'alarme, les facteurs déclenchants, les affections associées et de réaliser une première évaluation psychologique du patient.

#### **I.5.1.1. Symptômes compatibles avec le SII**

L'association de douleurs abdominales chroniques, de ballonnements et de troubles du transit forme le point de départ de la démarche diagnostique / socle du diagnostic de SII.

Les critères de ROME actualisés en mai 2016 (tableau 1), utilisés surtout dans les études scientifiques plutôt qu'en pratique clinique, replacent ces signes fonctionnels dans une perspective temporelle soulignant le caractère chronique et récidivant de ce syndrome.

Le type de troubles du transit permet de définir la forme du SII via l'échelle de Bristol (annexe n°1). On distingue alors les formes avec diarrhée ou constipation prédominante, avec alternance diarrhée/constipation et les formes inclassables. Ce classement n'est pas figé puisque les patients passent souvent d'un sous-groupe à l'autre.

Point important, le transit intestinal doit être évalué en l'absence de prise de laxatifs ou d'anti-diarrhéiques en gardant à l'esprit que les patients ont souvent du mal à interpréter les symptômes tels que la diarrhée et la constipation.

#### **I.5.1.2. Recherche des red flags ou signes d'alarme : exclusion des diagnostics différentiels**

Leur présence doit faire rechercher une pathologie organique.

Ils regroupent :

- début de la symptomatologie après 50 ans ;
- antécédent familiaux de cancer colorectal, de maladie cœliaque, de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) ;
- une apparition/modification récente des symptômes ;

- la présence de sang dans les selles ou d'anémie ;
- des symptômes nocturnes ;
- un amaigrissement involontaire ;
- douleur abdominale accompagnée de fièvre ;
- diarrhée persistante peu douloureuse ;
- association des symptômes avec :
  - Une prise de médicaments (notamment les antibiotiques) ;
  - La consommation de certains aliments tels que les édulcorants alimentaires, produits diététiques, l'alcool ou connus pour être à l'origine d'une intolérance (lait) ;
  - Un voyage dans les régions tropicales ou sous tropicales ;
  - La menstruation.
- la présence d'une masse abdominale ou rectale.

En effet les diagnostics différentiels sont nombreux et peuvent être sérieux :

- malabsorption des acides biliaires
- maladie cœliaque
- intolérance au lactose
- maladie inflammatoire chronique intestinale (maladie de Crohn, colite ulcéreuse)
- cancer colorectal
- colite microscopique (lymphocytaire et collagène)
- diarrhée aiguë ou chronique due à des protozoaires ou à des bactéries
- colonisation bactérienne de l'intestin grêle (SIBO) en particulier dans un contexte de post opératoire intestinale ou de déficit immunitaire
- sprue tropicale
- diverticulite
- endométriose
- maladie inflammatoire du petit bassin
- cancer ovarien

- colite associée à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens...

### **I.5.1.3. Facteurs déclenchants**

L'entrée dans la maladie ou les poussées de SII peuvent s'observer à la suite :

- d'une infection intestinale bactérienne (bactérienne, parasitaire voire virale). Ce SII appelé post infectieux représente 15 à 20% des SII [1] ;
- d'une intervention chirurgicale abdominale et/ou pelvienne ;
- d'évènements importants de la vie ou des périodes de stress considérable ;
- d'un traitement antibiotique ;
- d'une certaine alimentation : 2/3 des patients font un lien entre leurs symptômes et l'alimentation (lien temporel ou exacerbation des symptômes) [2].

### **I.5.1.4. Affections associées**

Les co-morbidités associées au SII orientent également vers le diagnostic. On retrouve :

- une fibromyalgie chez 20 à 50 % des patients avec SII ;
- dans les autres affections douloureuses chroniques, le SII existe :
  - Chez 51% des patients avec un syndrome de fatigue chronique ;
  - Chez 64% des patients avec un trouble de l'articulé temporo-maxillaire ;
  - Chez 50 % des patients avec des douleurs pelviennes chroniques ;
  - Fréquemment en cas de dyspepsie non ulcéreuse ou de dyskinésie biliaire ;
- la cystite interstitielle ;
- les MICI non active et la maladie coeliaque .

### **I.5.1.5. Évaluation psychologique**

Les facteurs psychologiques (anxiété, dépression, somatisation, hypochondrie, dramatisation...) peuvent jouer un rôle dans la persistance et la sévérité des symptômes perçus par le patient, et/ou contribuer à la détérioration de sa qualité de vie ou à un recours excessif aux services de santé.

Afin d'optimiser la prise en charge, il est important de les dépister.

## **I.5.2.Examen clinique**

Il se doit d'être complet : général (à la recherche de signes de maladie systémique) et abdominal comprenant la région péri-anale (toucher rectal).

### **I.5.3.Examens complémentaires**

Dans la majorité des cas de SII, aucun examen complémentaire n'est nécessaire. Ils doivent être réalisés avec discernement et justifiés par l'anamnèse et la région où vit le patient. Ils sont principalement réalisés pour éliminer une pathologie organique puisqu'aucun d'entre eux ne permet de poser le diagnostic de SII.

Ainsi en France, la Société Nationale Française de Gastro-Enterologie énumère les examens paracliniques suivants :

- un bilan sanguin comprenant une NFS (à la recherche d'une anémie), un dosage de la CRP (à la recherche d'un syndrome inflammatoire), de la TSH (en cas de SII-D pour éliminer une hyperthyroïdie), et des anticorps anti-transglutaminases (en cas de SII-D pour éliminer une maladie cœliaque) ;
- un examen parasitologique des selles en cas de SII-D à début brutal pour exclure une lambliaose ;
- le dosage de la calprotectine fécale peut aider à différencier un SII (taux normal), d'une colite microscopique (taux modérément élevé), ou encore d'une MICI en poussée (taux élevé) ;
- la coloscopie doit suivre les recommandations actuelles. La mise en évidence de polypes ou diverticules non compliqués ne devant pas exclure le diagnostic de SII. En cas de SII-D, des biopsies coliques étagées doivent être réalisées afin d'exclure une colite microscopique ;
- la gastroscopie peut être effectuée en cas de dyspepsie ou bien dans le cadre d'un SII-D (avec biopsies duodénales) pour éliminer une maladie cœliaque ou une lambliaose ;
- les examens radiologiques (échographie ou tomodensitométrie) et la coproculture n'ont pas d'intérêt dans les formes typiques de SII.

La World Gastroenterology Organisation recommande, elle, en l'absence de symptômes d'alarme les tests de laboratoire suivants :

- NFS ;
- vitesse de sédimentation et CRP ;
- fonction thyroïdienne ;
- et si cela est justifié par l'anamnèse ou la situation géographique : recherche de sang dans les selles, examen microbiologique des selles et la sérologie de la maladie cœliaque.

Dans le cas de SII tous ces tests sont normaux.

Si à l'heure actuelle il n'existe aucun test diagnostique spécifique au SII, de nouveaux outils sont à l'étude : étude de la fréquence et de la consistance des selles, marqueurs fécaux, sérums de biomarqueurs...[50]

### I.5.4. Évaluation de la sévérité de la maladie et de la qualité de vie du patient

L'évaluation de ces deux paramètres est importante notamment pour le suivi du patient.

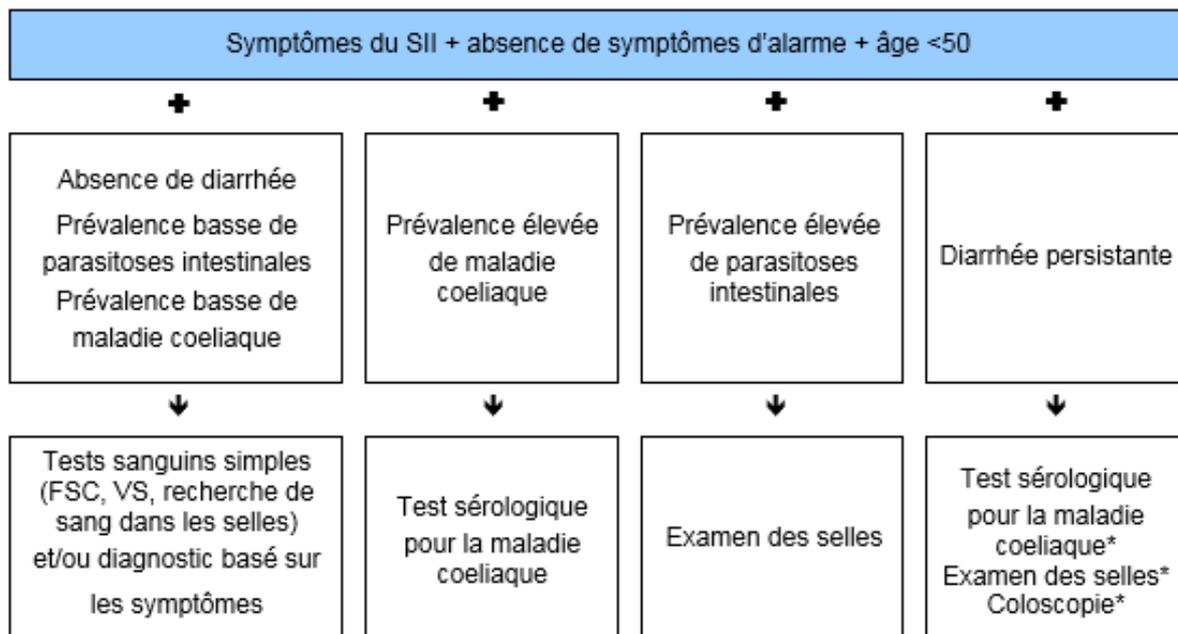
La sévérité de la maladie est appréciée via le score composite de Francis (cf annexe 2).

La qualité de vie du patient est appréhendée par l'intermédiaire de divers questionnaires plus ou moins spécifiques (Short Form 36, Gastrointestinal Quality of Life Index, Functional Digestive Disorder Quality of Life ...) [51].

### I.5.5. Algorithme Diagnostique du SII

Il a été établi par la World Gastroenterology Organisation en septembre 2015 en tenant compte des ressources à disposition et de la prévalence de certaines pathologies selon les pays.

**Figure 1** : Algorithme diagnostique établi par la World Gastroenterology Organisation en septembre 2015



Notes: VS, vitesse de sédimentation; FSC, formule sanguine complète; FOBT recherche de sang occulte dans les selles.

Dans des régions à ressources importantes, les examens suivants peuvent être recommandés dans certains cas : oesogastroduodénoscopie et biopsie de l'intestin grêle à la recherche d'une entéropathie, d'une giardiase ainsi que la détection de changements pouvant être dus à une colonisation bactérienne du grêle.

\* lorsque cela se justifie—i.e., prévalence élevée de maladie coeliaque, de parasitoses intestinales, de maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou de colite lymphocytaire.

Si les tests sont positifs ou qu'il existe des signes d'alarme, des investigations complémentaires sont nécessaires.

## **I.6. Traitement**

Le SII est un trouble multifactoriel, sa prise en charge thérapeutique nécessite d'être globale et multidisciplinaire.

La meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques du SII offrant de nouvelles cibles thérapeutiques, a permis l'enrichissement de l'arsenal thérapeutique.

### **I.6.1. Premier pilier thérapeutique : la relation médecin-malade**

#### **I.6.1.1. Informations et écoute attentive**

L'attente des patients est grande, proportionnelle à l'impact qu'a cette maladie sur leur qualité de vie. Les patients souffrant de SII désirent, bien sûr, être soulagés mais également mieux informés pour comprendre et gérer au quotidien ce trouble chronique et récidivant [14][15].

Inquiets pour leur santé, beaucoup sont insatisfaits de leur prise en charge [14]. Les patients souffrant de SII rapportent un manque d'attention et d'écoute, une impression d'un désintérêt complet du médecin regardant leur pathologie, et l'impression de ne pas être reconnu/crus ou que leur trouble est réduit à une problématique purement psychologique [15].

Pour remédier à cela, le médecin doit tout d'abord poser les bases d'une relation thérapeutique.

Pour ce faire, il importe donc dans un premier temps d'informer sur le SII :

- poser le diagnostic ;
- fournir des explications brèves sur la physiopathologie ;
- expliquer la réalité de ce trouble, ce malgré l'absence d'anomalie des différents examens complémentaires ;
- rassurer sur la bénignité de la maladie et notamment d'apaiser la cancérophobie des patients [52].

Une information sur les causes et la bénignité du SII diminue le recours aux soins et la sévérité du SII. Elle permet également au patient de développer des stratégies d'adaptation [2].

Par la suite, la démarche thérapeutique sera expliquée et élaborée à la lumière des événements de vie, notamment d'éventuels traumatismes psychiques et / ou physiques, de chaque patient :

- Il importe de fixer des objectifs thérapeutiques raisonnables. La guérison ne paraissant pas réaliste, la diminution des épisodes symptomatiques dans leur fréquence et intensité,

la diminution de la sévérité de la maladie, et l'amélioration de la qualité de vie sont des buts envisageables.

- En cas de prescription médicamenteuse, il est nécessaire de préciser que la non réponse à un traitement est un phénomène fréquent et qu'elle ne doit pas faire remettre en cause le diagnostic. Les différentes classes médicamenteuses sont souvent utilisées les unes après les autres.

Deuxième pilier de la relation thérapeutique : une écoute attentive et empathique concernant l'impact du SII sur la qualité de vie, les craintes en relation avec la symptomatologie et l'identification des facteurs de stress (pour essayer de les résoudre). Cette attitude adoptée par le médecin permet au patient de se sentir appréhendé dans sa globalité et compris.

Enfin, il apparaît important d'informer sur l'existence d'association de patients notamment l'Association de Patients souffrant de SII (APSSII).

### **I.6.1.2. Étude des habitudes alimentaires, du style de vie et conseils appropriés**

La question de l'alimentation est très présente et récurrente chez les malades, occupant la première place parmi leur préoccupation.

Alors qu'il y a quelques années, un régime riche en fibres sans exclusion alimentaire était la règle, les conseils actuels sont désormais de recommander un apport limité en fibres et éventuellement l'exclusion de certains aliments tout en veillant à éviter régime drastique et carence alimentaire [7][53].

#### **I.6.1.2.1. L'apport en fibres alimentaires**

Les fibres insolubles (tel que le son de blé) aggravent souvent l'inconfort intestinal/ballonnement, en particulier si leur augmentation ne s'est pas faite progressivement. Cet effet délétère semble lié à une dysbiose : le microbiote intestinal « pathologique » serait responsable d'une production plus importante de gaz (H<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>).

Les fibres solubles (tel que l'ispaghul ou psyllium), quant à elles, peuvent améliorer les symptômes et la qualité de vie des patients [54].

#### **I.6.1.2.2. Mesures de réduction voire d'exclusion alimentaire**

Certains patients décrivent une relation claire et souvent reproductible entre l'ingestion de certains aliments et la survenue de leurs symptômes. Certains sucres, le gluten ou même les lipides semblent déclencher ou aggraver les symptômes de SII.

##### ***I.6.1.2.2.1. Fermentable Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides And Polyols (FODMAPS)***

Le rôle délétère de ces sucres (les fructo-oligosaccharides, le fructose, le fructane ou encore le lactose) s'explique par la distension abdominale (via leur fort pouvoir osmotique) et production gazeuse (secondaire à leur fermentation) qu'ils engendrent. La distension abdominale stimule alors les mécanorécepteurs digestifs accentuant ou déclenchant la douleur.

Quelques essais ont démontré le bénéfice apporté, notamment sur le long terme, de la réduction de l'apport en FODMAPS [55].

Principaux aliments riches en différents « Fermentable Oligosaccharides Disaccharides, Monosaccharides and Polyols » (FODMAPS).
Aliments riches en fructose : Pommes, poires, pastèque, miel, jus de fruits industriels, sodas, fruits secs, sirop d'érable
Aliments riches en polyols : Bonbons, avocat, champignons, chou-fleur
Aliments riches en fructanes et galactanes: Blé, seigle, ail, oignons, artichauts, asperge, soja, poireau, lentilles, chou, chou de Bruxelles, brocoli

#### ***1.6.1.2.2.2. Gluten***

L'hypersensibilité au gluten en dehors de toute maladie cœliaque a été démontrée [56].

Des essais tendent à prouver l'utilité d'une réduction voire d'une exclusion du gluten notamment sur la perméabilité intestinale qui comme nous l'avons vu est une piste physiopathologique du SII.

Cependant, des données récentes suggèrent qu'il s'agirait plutôt d'une mauvaise digestion des fructanes, un oligosaccharide, et non d'une intolérance au gluten [30].

#### ***1.6.1.2.2.3. Fraction lipidique***

Une charge lipidique importante (60% de la ration calorique) abaisse le seuil d'inconfort lors de la distension rectale ou colique [57].

Un excès de lipides pourrait ainsi aggraver l'hypersensibilité viscérale – piste physiopathologique du SII.

Proposer un régime d'exclusion ne semble alors pas déraisonnable chez certains malades, tout en veillant à ce que l'impact nutritionnel soit acceptable.

### **1.6.1.2.3. Consommation alimentaire à privilégier**

#### ***1.6.1.2.3.1. Menthe poivrée***

L'essence de menthe poivrée a un effet antispasmodique statistiquement significatif [56]. Par ailleurs, le risque de rencontrer des effets secondaires n'est pas plus grand qu'avec un placebo.

#### ***1.6.1.2.3.2. Probiotiques, Prébiotiques et Symbiotiques***

La WGO recommande pour les pays aux ressources importantes et moyennes, un « essai thérapeutique avec un probiotique dont l'effet a été démontré » [7][27].

En effet, comme nous le verrons ci-après, l'effet des probiotiques est hautement lié à la souche utilisée. Si certains ont démontré leur efficacité pour réduire les ballonnements intestinaux, les flatulences, pour soulager la douleur et fournir un soulagement global voire une amélioration

de la qualité de vie ; d'autres peuvent aggraver les symptômes. Il convient ainsi de recommander la souche adaptée [27][58].

Quant aux pré- et symbiotiques, ils n'ont pas encore fait preuve de leur efficacité dans les études jusqu'à maintenant. Dès lors, leur utilisation dans le SII ne peut pas être recommandée.

#### **I.6.1.2.4. Recommandations « standards »**

Basiques, elles ont pourtant démontré une efficacité similaire, sur une courte période, à un régime pauvre en FODMAPS [2][7].

Elles consistent en plusieurs points :

- faire 3 repas par jour à heure régulière en quantité adaptée : ni trop ni trop peu à chaque repas, en évitant d'avoir faim ou de se sentir « trop » plein ;
- manger lentement, au calme et en mâchant bien les aliments ;
- réduire la quantité des 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
- veiller à avoir un apport liquidien et une activité physique suffisants.

#### **I.6.2. 2<sup>ème</sup> pilier thérapeutique : les médicaments**

L'arsenal thérapeutique s'est enrichi au fur et à mesure grâce aux découvertes physiopathologiques offrant de nouvelles cibles.

Pourtant, il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement permettant de soulager la symptomatologie globale du SII. Les médicaments disponibles sont « seulement » à visée symptomatique spécifique. Ils sont d'efficacité limitée et s'accompagnent d'effets indésirables.

##### **I.6.2.1. Traitement de la douleur**

###### **I.6.2.1.1. Première intention**

###### ***I.6.2.1.1.1. Les antispasmodiques***

Les troubles moteurs objectivés au cours du SII rendent logique l'utilisation de cette classe médicamenteuse.

Leur efficacité a fait l'objet de plusieurs méta-analyses [53][59]. Elles concluent que les antispasmodiques disponibles en France (comme la trimébutine, le pinavérium, la mébévérine)

soulagent mieux la douleur que le placebo. Le phloroglucinol [53] quant à lui, s'est révélé plus efficace que le placebo pour soulager rapidement la douleur au cours d'une poussée.

Toutefois, des effets secondaires sont plus fréquemment rencontrés avec cette classe versus placebo [7].

#### ***1.6.2.1.1.2. Les argiles : la montmorillonite beidellitique***

Cette argile a un effet bénéfique sur la douleur abdominale et le confort digestif dans le sous-groupe des malades SII-C [53].

Dans les autres groupes le bénéfice n'atteint pas la signification statistique.

#### ***1.6.2.1.1.3. L'association citrate d'alvérine-siméticone***

Après un traitement de 4 semaines, elle entraîne une amélioration de la douleur abdominale et du transit par rapport au placebo [20].

### **1.6.2.1.2. Deuxième intention : médicaments agissant sur la sensibilité viscérale**

L'hypersensibilité viscérale retrouvée dans le SII conduit à considérer la douleur abdominale rencontrée dans ce syndrome comme une douleur neuropathique.

Les options thérapeutiques en découlant ne possèdent toutefois pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) à l'exception de l'eluxadoline.

#### ***1.6.2.1.2.1. Les AntiDépresseurs TriCycliques (ADTC)***

Deux méta-analyses ont montré que la probabilité d'amélioration de la douleur abdominale au cours du SII avec cette classe médicamenteuse était supérieure au placebo ; et que la probabilité de devenir asymptomatique était deux fois plus élevée sous traitement que sous placebo [20].

Cet effet bénéfique ne nécessite pas des doses aussi élevées que celles employées pour traitement des troubles de l'humeur. La dose optimale est atteinte progressivement sur quelques jours afin de minimiser les effets secondaires et augmenter la compliance.

Un test thérapeutique d'un à trois mois est nécessaire avant de conclure à une absence d'efficacité. Et en cas de succès, la pratique habituelle est de diminuer la dose progressivement après six mois de traitement.

#### ***1.6.2.1.2.2. Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (IRS)***

Ils représentent une option thérapeutique intéressante compte tenu du rôle de la sérotonine dans la régulation de la motricité et de la sensibilité viscérale comme nous l'avons abordé précédemment. Toutefois, le résultat des essais cliniques est moins convaincant que celui obtenu avec les ADTC.

#### ***1.6.2.1.2.3. Les Antiépileptiques : la prégabaline***

Possédant une action au niveau médullaire, la prégabaline inhibe la libération neuronale de neurotransmetteurs excitateurs, ils sont intéressants dans le cadre du SII.

La prégabaline a d'ailleurs démontré une efficacité supérieure au placebo pour corriger l'hypersensibilité viscérale observée dans le SII. Toutefois, sa tolérance est médiocre rendant son utilisation difficile. L'obtention progressive de la dose efficace permet de limiter les effets secondaires qu'elle engendre.

#### ***1.6.2.1.2.4. Les Inhibiteurs de la Sérotonine et de la Noradrénaline : la duloxétine***

Il semble que la duloxétine ait un effet bénéfique sur la symptomatologie du SII mais le niveau de preuve actuelle est encore trop faible.

#### ***1.6.2.1.2.5. Le cas particulier de l'eluxadoline***

Ayant un effet agoniste sur les récepteurs opioïdes  $\mu$  et kappa, cette molécule a démontré son efficacité dans la prise en charge des patients SII-D [30].

Bien que plusieurs cas de pancréatites aiguës sous traitement aient été rapportés par des études de phase 3, l'eluxadoline a obtenu une AMM européenne mais n'est pas encore commercialisée [30].

### **1.6.2.1.3. Quid des antalgiques de niveau 1,2 et 3**

Les antalgiques de niveau 1 et 2 ne sont pas efficaces sur la douleur abdominale du SII.

Quant aux antalgiques de pallier 3, il n'est pas recommandé de les utiliser compte tenu de l'absence de preuve d'efficacité, de la constipation et de la dépendance avec le temps qu'ils entraînent [20].

### **1.6.2.1.4. En cours d'étude**

Aujourd'hui, plusieurs classes thérapeutiques sont en cours d'étude : les médicaments agissant sur les récepteurs de la sérotonine 5-HT3 et 5-HT4 ; les médicaments agissant sur les récepteurs de la guanylate cyclase ; la mélatonine ; les médicaments à action anti-inflammatoire intestinale.

#### ***1.6.2.1.4.1. Les médicaments agissant sur les récepteurs de la sérotonine 5-HT3 et 5-HT4 (alosétron, tégasérod, cilansétron)***

Bien qu'ayant une efficacité supérieure au placebo, les effets secondaires vasculaires potentiellement graves (colite ischémique) parfois responsables de décès ont conduit à les retirer du marché [20].

Le prulacopride – nouvel agoniste 5-HT4- est toutefois en cours d'étude et semble prometteur. Compte tenu de sa haute sélectivité pour les récepteurs 5-HT4, son impact vasculaire/cardiaque est nul réduisant le risque d'effets secondaires [20]. Il est pour le moment recommandé pour la constipation chronique et n'est pas remboursé.

#### ***1.6.2.1.4.2. Les médicaments agissant sur les récepteurs de la guanylate cyclase (linaclotide) pour le SII-C***

L'activation des récepteurs de la guanylate cyclase présents à la surface des cellules épithéliales intestinales entraîne la sécrétion de chlore, bicarbonate et d'eau dans la lumière intestinale facilitant le transit ; et une action sur les mécanorécepteurs coliques permettant un effet nociceptif.

Le linaclotide semble améliorer de façon significative la douleur abdominale chez les patients atteints de SII-C. Cette molécule a obtenu une AMM européenne mais n'est pas disponible en France. [20]

#### ***1.6.2.1.4.3. La mélatonine***

Outre sa capacité à réguler le sommeil (25 à 50% des patients atteints de SII rapportent des troubles du sommeil), elle possède un effet régulateur sur la motricité et la sensibilité du tube digestif.

Deux essais contre placebo ont démontré une amélioration des symptômes après 3 à 8 semaines de traitement par mélatonine [20][53].

#### ***1.6.2.1.4.4. Les médicaments à action anti- inflammatoire intestinale (salicylés, budésonide)***

Cette classe est en cours d'étude depuis la mise en évidence d'une inflammation de bas grade chez les patients atteints de SII chez au moins un sous-groupe de malades. Les conclusions des essais actuels vont pour le moment dans les 2 sens.

### **I.6.2.2. Traitement des troubles du transit**

La correction des troubles du transit ne doit pas être oubliée dans la prise en charge du SII puisqu'ils altèrent grandement la qualité de vie des patients et participent à l'inconfort abdominal [20][53].

Dans le sous-groupe SII-C, les laxatifs osmotiques, notamment les macrogols, doivent être préférés aux laxatifs de lest susceptibles de majorer la sensation de ballonnement [20][53].

Concernant la diarrhée, le lopéramide réduit la fréquence des selles et améliore leur consistance chez les SII-D mais augmente parfois la douleur abdominale. Il est à éviter chez les patients atteints de SII-M/A puisque ces derniers alternent diarrhée et constipation. En cas d'échec du lopéramide, la diarrhée peut être liée à une malabsorption iléale des acides biliaries, la colestyramine peut alors être proposée [20][53].

### **I.6.2.3 Traitement du ballonnement, des flatulences et de la distension abdominale**

L'utilisation de produits contenant du charbon actif, des antifatulents, de la siméticone n'a pas fait preuve de son efficacité [7].

La gestion de ces symptômes semble passer par des traitements non médicamenteux (régimes alimentaires ne produisant que peu de gaz tel que le régime low FODMAPS ) ou par une action sur le microbiote comme nous le verrons ci-après [7].

#### **I.6.2.4. Traitements pour agir sur le microbiote : probiotiques, prébiotiques, symbiotiques, antibiotiques et transplantation de microbiote fécal**

Les découvertes physiopathologiques sur le microbiote intestinal offrent une nouvelle cible thérapeutique. L'arsenal thérapeutique du médecin s'étoffe : probiotiques, prébiotiques, symbiotiques, antibiotiques et transplantation de microbiote fécal sont en cours d'évaluation.

Si les pré- et symbiotiques n'ont pas encore fait preuve de leur efficacité, les probiotiques comme nous le verrons plus loin sont prometteurs[21](27)[29].

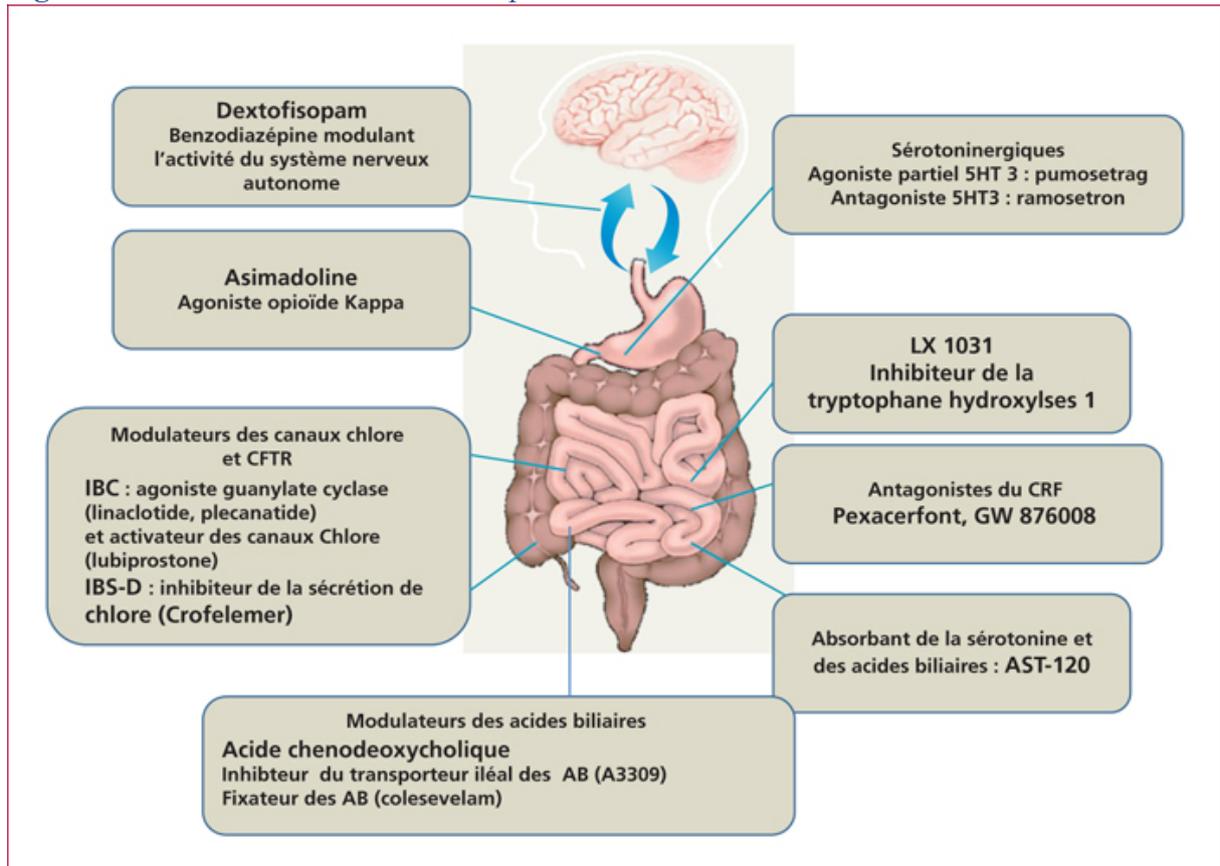
La place des antibiotiques est débattue. Leur utilisation repose sur la théorie d'une pullulation microbienne. Hypothèse contestée. Cependant, la rifaximine a été en mesure d'améliorer les symptômes du SII, surtout pour les sujets diarrhéiques, dans plusieurs essais [53].

Enfin, la transplantation de microbiote fécal consiste à administrer à un malade, par sonde nasogastrique ou lavement, une suspension bactérienne préparée à partir des selles d'un ou plusieurs individus sains permettant l'implantation d'un microbiote « normal ». Si elle fait l'objet d'une recommandation de grade A1 pour les infections multirécidivantes à *Clostridium difficile*, elle est en cours d'évaluation pour plusieurs autres pathologies dont le SII [60]. Une étude ouverte préliminaire utilisant la voie haute chez 13 patients (dont 9 cas rebelles de SII-D) a obtenu 70% d'amélioration symptomatique [61][62]. Cependant, des essais randomisés sont encore nécessaires avant de pouvoir recommander cette méthode lourde et difficile d'accès. Il serait également important de pouvoir préciser les modalités optimales de cette technique : donneur unique ou multiples, voie d'administration, fréquence...

#### **I.6.2.5. Autres molécules à l'étude**

Bien d'autres molécules sont en cours d'étude à l'heure actuelle.

**Figure 2** : Molécules en cours d'étude pour le traitement du SII



### I.6.3. 3<sup>ème</sup> pilier thérapeutique : les ressources non médicamenteuses ou traitements alternatifs

34% des patients atteints de SII reconnaissent avoir recours à des traitements ne relevant pas de la médecine conventionnelle. Insuffisamment satisfaits par les traitements classiques, ils en ont fréquemment essayé un voire plusieurs. Dans la jungle des traitements dits « alternatifs », il est important de pouvoir orienter vers ceux ayant démontré leur efficacité.

#### I.6.3.1. L'hypnose

Cette technique est désormais reconnue comme une option thérapeutique valide au cours du SII notamment chez les sujets jeunes.

Efficace sur le long terme, elle a également montré des taux élevés en matière de sûreté et de tolérabilité.

Si ses mécanismes d'action ne sont pas connus, son efficacité s'explique à la fois par un meilleur vécu des symptômes et une amélioration objective de la sensibilité viscérale.

Un traitement de groupe prodigué par un hypnothérapeute certifié puis une pratique quotidienne effectuée par le patient semble permettre une amélioration de la qualité de vie, des symptômes extra-digestifs, la correction de l'hypersensibilité viscérale à la distension et une diminution du recours au soin [7][20] [53][63][64].

### **I.6.3.2. Les thérapies cognitivo-comportementales**

En groupe ou individuelles, elles peuvent donner de bons résultats [10].

Peu utilisées en France, elles comprennent : technique de relaxation, entraînement de l'affirmation de soi et gestion de la contingence visant à récompenser les comportements souhaités.

### **I.6.3.3. Quid des autres traitements alternatifs**

D'autres thérapeutiques alternatives ont été évaluées dans le cadre du SII [2][7][20].

- L'ostéopathie

Peu d'études existent. Leur comparaison est par ailleurs difficile puisque les techniques d'ostéopathie varient selon les pays. Pourtant, un essai allemand randomisé a démontré une efficacité de l'ostéopathie supérieure à une prise en charge standard [65] et deux essais randomisés français comparant l'ostéopathie vraie à une ostéopathie placebo confirment l'efficacité de cette technique sur le SII [20][66].

- L'acupuncture

Pour le moment, l'acupuncture thérapeutique n'a pas montré d'efficacité par rapport à une acupuncture placebo [67].

- La phytothérapie

Largement employée en Chine, il est cependant difficile de juger de son efficacité compte tenu de la variabilité des mélanges utilisés rendant l'organisation d'essais compliquée [20].

- Les cures thermales, l'homéopathie

Aucune étude randomisée n'a montré une quelconque efficacité sur les symptômes digestifs au cours du SII [20].

## **I.6.4. Algorithmes thérapeutiques**

### **I.6.4.1 La World Gastroenterology Organization**

La WGO a pensé son algorithme thérapeutique selon les ressources à disposition dans le pays des patients et médecins.

Pour les pays à ressources importants, comme la France, elle préconise :

- 1/ Réassurance, étude des habitudes alimentaires/du style de vie et conseils appropriés.
- 2/ Essai thérapeutique avec un probiotique dont l'efficacité est démontrée.
- 3/ Traitement symptomatique de :

- la douleur : par un antispasmodique et si l'atteinte est plus sévère l'ajout d' un ADTC ou IRS à faible dose est préconisé ;
- la constipation : grâce à des mesures diététiques +/- apport supplémentaire en fibres alimentaires et si nécessaire, la prescription d'un laxatif osmotique tel le lactulose.
- la diarrhée : antidiarrhéique simple.

4/ Envisager une approche psychologique (hypnose, psychothérapie, thérapie de groupe) et consultation chez une diététicienne si nécessaire.

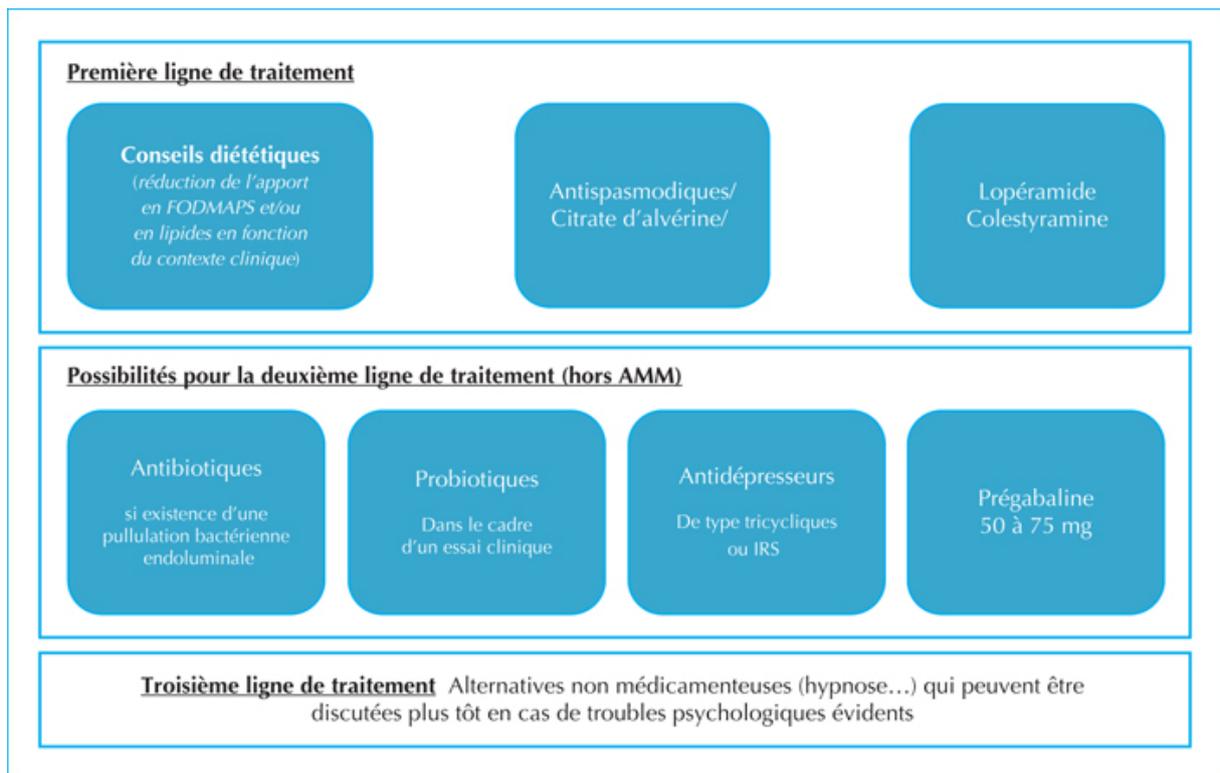
5/ Ajouter un traitement médicamenteux spécifique (non disponible en France) là où il est approuvé :

- Lubiprostone ou linaclotide pour le SII-C ;
- Rifaximine pour la diarrhée et le ballonnement ;
- Alosetron et eluxadoline pour le SII-D

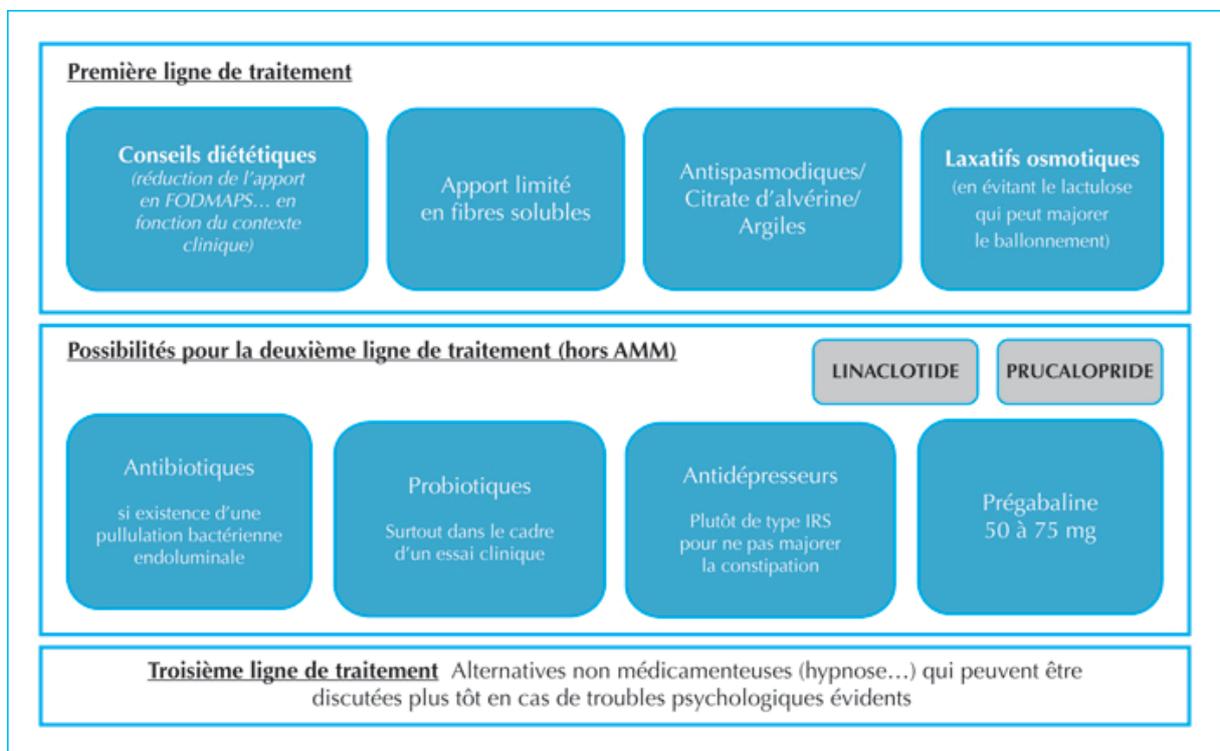
#### **I.6.4.2. Deux autres algorithmes**

Deux autres algorithmes ont été pensés par les auteurs français de l'article paru en 2013 dans la revue Hépatogastroentérologie et Oncologie digestive [53]:

**Figure 3 :** Algorithme thérapeutique pour le SII avec diarrhée



**Figure 4 :** Algorithme thérapeutique pour le SII avec constipation



## I.7. Pronostic et suivi

Pour la plupart des patients souffrant d'un SII, la symptomatologie va persister, mais dans la majorité des cas elle ne s'aggravera pas voire disparaîtra dans de rares cas [7].

Plusieurs facteurs peuvent avoir un impact négatif sur le pronostic et sont donc à dépister/prendre en considération :

- comportement d'évitement ou fonctionnement perturbé en relation avec les symptômes du SII ;
- craintes à propos de certaines maladies ;
- symptômes présents depuis longtemps ;
- état de stress chronique et durable ;
- comorbidité psychiatrique.

D'autres peuvent avoir un effet bénéfique sur le résultat des traitements :

- reconnaissance de la maladie ;
- information du patient sur le SII ;
- réassurance du patient.

Dans les cas légers, un suivi au long cours n'est pas nécessaire sauf si :

- les symptômes persistent et amènent des désagréments ou un dysfonctionnement considérable ;
- le patient est très inquiet au sujet de son affection ;
- il présente une diarrhée depuis plus de 2 semaines ;
- la constipation persiste et ne répond pas au traitement ;
- des signes d'alarme évocateurs d'une maladie gastro-intestinale organique apparaissent : rectorragies, anémie, amaigrissement involontaire, antécédents familiaux de cancer colorectal, fièvre, changement marqué de la symptomatologie.

Il convient de prêter attention au développement d'une pathologie thymique (au vue de l'impact considérable que peut avoir le SII sur la qualité de vie des patients) et/ou d'une pathologie du comportement alimentaire (régimes de toute sorte, apports inadéquats d'un point de vue nutritionnel, ingestion en quantité anormale de fruits, caféine, produits laitiers, fibres alimentaires...).

*Les médecins généralistes sont face à une pathologie multifactorielle dont la physiopathologie n'est pas encore élucidée, le diagnostic non corroboré par des preuves paracliniques objectivables, et le traitement non ciblé est peu efficace et source d'effets indésirables.*

*Les patients atteints de ce syndrome en souffrent physiquement, psychologiquement et se sentent abandonnés par la médecine conventionnelle.*

*Médecins et patients sont donc en quête de solutions.*

*Les découvertes actuelles pourraient apporter un début de réponse : le microbiote intestinal.*

## II. LE MICROBIOTE INTESTINAL

Le microbiote correspond à l'ensemble des micro-organismes non pathogènes : bactéries, archaea, virus, parasites, champignons, vivant dans un endroit spécifique [21][43].

Chez l'Homme, il existe plusieurs microbiotes : cutané, vaginal, pulmonaire, intestinal...[21]

Le microbiote intestinal est le plus étudié et le plus imposant. Il est constitué de  $10^{12}$  à  $10^{14}$  micro-organismes (majoritairement des bactéries). Ainsi, le tractus digestif humain renferme 10 fois plus de cellules microbiennes que de cellules intestinales. Ces 2 kilogrammes d'agents commensaux vivent en symbiose avec leur hôte humain et jouent un rôle majeur dans de nombreuses fonctions physiologiques (digestive, métabolique, immunitaire et neurologique), nous amenant à le considérer comme un « nouvel organe ». Dès lors, l'atteinte de ce dernier, ou dysbiose, constitue une piste sérieuse pour comprendre l'origine de certaines maladies dont celle(s) du syndrome de l'intestin irritable [21].

### II.1. Moyens d'études

#### II.1.1. Cultures microbiennes

L'étude du microbiote intestinal a débuté vers la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle [29].

Initialement, les cultures microbiennes ont permis la caractérisation morphologique et fonctionnelle (capacité fermentaire des souches bactériennes en culture par exemple) des différentes colonies bactériennes logeant dans le tractus digestif [43]. De ces informations, une première classification a émergé, les bactéries du microbiote intestinal sont ainsi hiérarchisées en :

Domaine (bacteria)

Règne (procaryotæ)

Phylum (firmicutes)

Classe (clostridia)

Ordre (clostridiales)

Famille (eubacteriaceae)

Genre ou Taxa (eubacterium)

Espèce (eubacterium foedans)

Cependant, seules 30% des bactéries le composant sont accessibles à cette technique d'étude, la majorité étant anaérobie stricte [43]. Ainsi, pendant de nombreuses années, le microbiote intestinal n'a été que peu ou superficiellement étudié.

Ce n'est qu'avec l'avènement de la biologie moléculaire que ce nouvel organe a commencé à livrer ses secrets.

### II.1.2. Séquençage des ARNr 16S

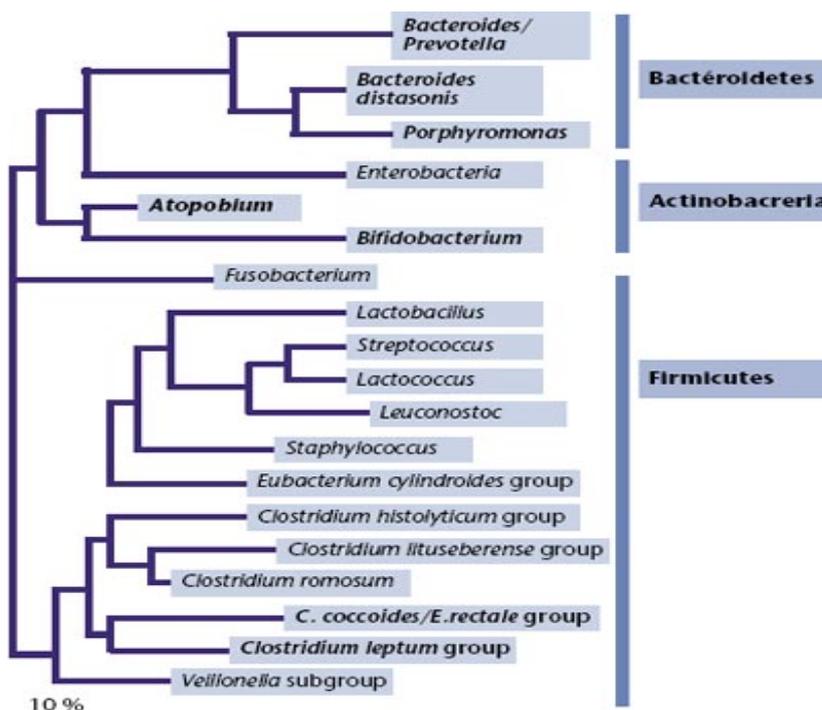
La détermination de la séquence des molécules d'ARN enfermées dans la petite sous-unité 16S des ribosomes bactériens (ARNr 16S) a été la première technique moléculaire développée pour étudier le microbiote intestinal [29] [43].

Les caractéristiques de cette molécule sont très intéressantes pour l'identification, la quantification et la classification des bactéries du microbiote [29]. En effet, cette molécule d'ARN :

- est ubiquitaire : présente dans toutes les bactéries ;
- possède une structure primaire en mosaïque avec des régions conservées (communes à l'ensemble des bactéries), des régions variables (communes aux bactéries d'un même groupe bactérien) et des régions hypervariables (spécifiques d'une espèce) ;
- De plus, elle a conservé une relation structure/fonction stable au cours de l'évolution.

Les données recueillies par cette technique ont permis l'élaboration d'une nouvelle classification bactérienne, cette fois phylogénétique ou taxonomie bactérienne, regroupant les bactéries en taxa (genres bactériens et/ou grands groupes phylogénétiques) [43].

**Figure 5 :** Arbre phylogénétique du microbiote intestinal humain. L'échelle indique selon l'axe horizontal une divergence de séquence de 10 % pour une comparaison d'environ 1 000 nucléotides homologues (dérivant d'un même nucléotide ancestral).



### **II.1.3. Approches métagénomique, métatranscriptomique – Étude des protéomes et métabolomes**

Depuis, les méthodes d'étude du microbiote intestinal se sont étoffées [29][43].

Désormais, le séquençage de l'ensemble de l'ADN microbien du microbiote, métagénome ou microbiome, est réalisable. C'est l'approche métagénomique [21][29][43]. L'étude du microbiome fait l'objet d'un Consortium international (International Human Microbiome Consortium) ayant pour objectif d'étudier le métagénome d'individus sains et de le comparer à celui d'individus atteints de maladies dans lesquelles le rôle prépondérant de la flore intestinale a été démontré (obésité, MICI...). Cela dans l'optique de caractériser des profils métagénomiques spécifiques de ces maladies[23].

Récemment, une approche métatranscriptomique est utilisée. Elle permet de séquencer non plus l'ADN, mais l'ARN microbien et ainsi d'obtenir un inventaire des gènes microbiens transcrits à un temps donné autrement dit de déterminer quels gènes sont actifs [29].

En parallèle de l'étude des acides nucléiques du microbiote, il est également possible d'étudier le protéome ou le métabolome de ce dernier. Ils constituent respectivement l'ensemble des protéines et des métabolites du microbiote. Ces techniques nous informent sur les capacités fonctionnelles des différentes communautés bactériennes [29].

Rappelons que le microbiote intestinal diffère entre les segments du tube digestif du fait des conditions écologiques (pressions de sélection) qui lui sont imposées (pH, concentrations en oxygène, acides biliaires, nutriments...) [43]. Des différences existent également au sein d'un même étage du tube digestif : entre lumière intestinale, mucus superficiel et mucus profond [29]. De ce fait, l'étude du microbiote intestinal par les techniques évoquées ci-dessus nécessite le recueil d'échantillons représentatifs. Des échantillons de selles et des biopsies intestinales permettent l'étude respective des micro-organismes siégeant dans la lumière intestinale (ou microbiote fécal) et ceux localisés dans la muqueuse digestive [29][68]. Le microbiote fécal est le plus accessible et de ce fait le mieux connu [69]. Même s'il est plus éloigné des cellules humaines que le microbiote du mucus, il possède des liens prouvés avec la physiologie, la santé et les maladies [69].

### **II.1.4. Approche gnotobiotique**

Enfin, pour appréhender l'impact fonctionnel du microbiote, une autre stratégie a été mise au point.

Elle consiste à réduire et à moduler les interactions entre le microbiote et son hôte. Pour ce faire, des animaux gnotobiotiques (animaux de laboratoire obtenus dans des conditions qui permettent le contrôle parfait de leur flore microbienne) sont utilisés. Ces derniers sont dépourvus de flore digestive (animaux dits axéniques) ou bien porteurs de microbiotes simplifiés, parfois à l'extrême : leur tube digestif abritant seulement une voire deux bactéries issues de culture (animaux mono ou duo-associés). Ils sont ensuite observés pour déterminer l'impact de chaque entité microbienne sur l'état de santé ou de maladie de l'hôte [29].

**Tableau 3 : Avantages et inconvénients des techniques d'étude du microbiote intestinal [29].**

Techniques	Avantages	Inconvénients
Cultures microbiennes	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Etude des cellules vivantes du microbiote</li> <li>&gt; Caractérisation des différences morphologiques et fonctionnelles des colonies microbiennes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; La plupart des espèces formant le microbiote intestinal ne sont pas cultivables</li> <li>&gt; Existence d'un risque de contamination</li> </ul>
Séquençage des ARNr 16S	Détermine l'abondance des différents taxa et la diversité des micro-organismes dans un échantillon	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; La qualification d'un taxa repose sur l'analyse d'un seul gène</li> <li>&gt; Ne fait pas de différence entre micro-organismes morts/vivants</li> </ul>
Approche métagénomique	Capable de déterminer la capacité fonctionnelle des communautés du microbiote	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Plus coûteux que le séquençage des ARNr16S</li> <li>&gt; Gène présent ne signifie pas gène actif</li> </ul>
Approche métatranscriptomique	Capable de déterminer quel gène est actif/inactif	Quelques protéines sont régulées en post transcriptionnel : l'ARN n'est pas informatif dans ce cas
Etude des protéomes et des métabolomes	Identification des molécules microbiennes potentiellement responsables de la physiologie de son hôte	Différencie avec difficultés les métabolites de l'hôte et ceux issus du microbiote
Approche gnotobiotique	Détermine l'impact fonctionnel d'un micro-organisme ou d'un groupe de micro-organismes sur le phénotype de l'hôte	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Coûteux</li> <li>&gt; La physiologie des souris axéniques diffère de celle des souris ayant un microbiote intestinal « normal », ce qui peut biaiser les résultats</li> </ul>

## II.2. Implantation et évolution du microbiote au cours de la vie. Facteurs d'influence

### II.2.1. Colonisation microbienne du tractus digestif : schéma d'implantation et facteurs d'influence

#### II.2.1.1. Schéma d'implantation

Longtemps, il a été considéré que la colonisation microbienne du tube digestif débutait à la naissance : le fœtus, stérile, était alors exposé aux micro-organismes du microbiote urogénito-fécal maternel et aux micro-organismes de l'environnement immédiat. En l'absence des mécanismes immunitaires sophistiqués de l'adulte, ces derniers y pullulaient rapidement [43][70].

Cependant, de récentes études [71] ont mis en évidence la présence de bactéries dans le méconium des nourrissons nés à terme et prématurément ; suggérant ainsi que le processus d'implantation microbien débute en réalité in utero. La source de cette première inoculation n'est pas encore élucidée même si plusieurs hypothèses sont avancées : les membranes fœtales, le placenta, le cordon ombilical, le liquide amniotique renferment tous des bactéries ; ils pourraient donc constituer un réservoir possible. Le fœtus avale, au cours de la grossesse, du liquide amniotique. Une partie de ce liquide atteint la lumière intestinale fœtale, ainsi pourrait débiter la colonisation microbienne [29].

Après l'accouchement, le nouveau-né est continuellement exposé à de nouvelles bactéries provenant de l'environnement, de la nourriture et des bactéries cutanées des adultes avec lesquels il est en contact. L'établissement du microbiote intestinal suit alors un schéma relativement organisé [23][29][43][70] :

Chez le nourrisson à terme né par voie vaginale, les premières bactéries à s'implanter ne sont pas les premières rencontrées, micro-organismes anaérobies stricts du microbiote urogénito-fécal maternel. En effet, le taux d'oxygène au sein du tractus digestif empêche leur développement. Ce sont des organismes aérobies-anaérobies facultatifs : les Entérobactéries (principalement l'espèce *Escherichia coli*), les Entérocoques et les Staphylocoques qui sont les premiers à coloniser le site intestinal. Ils croissent rapidement (pour atteindre un niveau de  $10^9$  à  $10^{10}$  Unité Formant Colonie par gramme de contenu digestif ou ufc/g), consomment l'oxygène, diminuant ainsi le potentiel redox de la lumière du tube digestif, permettant alors l'implantation des genres anaérobies stricts (*Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides*) ainsi que celle des Lactobacilles et des autres microaérophiles (microorganismes partiellement tolérantes à l'oxygène).

Par la suite, la composition du microbiote se complexifie progressivement au moment du sevrage en lait et de l'introduction d'aliments solides pour atteindre un équilibre à l'âge de 2 ans.

Toutefois, de nombreux facteurs exogènes et endogènes vont influencer cette cinétique d'implantation et la composition de la flore intestinale du nouveau-né [23][29][43][70].

## **II.2.1.2. Facteurs d'influence de la cinétique d'implantation et de la composition de la flore intestinale du nouveau-né**

### **II.2.1.2.1. Facteurs exogènes**

#### ***II.2.1.2.1.1. Mode d'accouchement***

Les enfants nés par césarienne rencontrent initialement et majoritairement les bactéries de leur environnement : air et personnel soignant.

Dès lors, l'implantation de leur flore est différente de celle des nouveau-nés nés par voie basse [23].

Les premières bactéries implantées sont toujours les anaérobies facultatifs, mais la flore anaérobie stricte s'implante beaucoup plus tardivement. Ce retard portant principalement sur les genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides*.

Le suivi sur 6 mois d'une cohorte a montré que ce retard de colonisation était toujours significatif à 1 mois pour le genre *Bifidobacterium* et à 6 mois pour le genre *Bacteroides* [70].

#### ***II.2.1.2.1.2. Facteurs post-nataux : prématurité, mode d'alimentation, conditions d'hygiène, antibiotiques, antiacides et facteur géographique***

- La prématurité

Chez les nouveau-nés prématurés, deux phénomènes ont été observés [70] :

- un retard de colonisation important par rapport aux enfants à terme ;
- une colonisation par un nombre plus réduit d'espèces bactériennes.

Si la flore aérobie (Entérobactéries, Entérocoques, Staphylocoques) colonise assez rapidement le prématuré, l'implantation de la flore anaérobie (*Bifidobacterium* et *Bacteroides*) est, elle, retardée.

Les différences observées entre prématurés et nouveau-nés nés à terme pourraient être attribuables aux différences dans les pratiques d'accouchement, l'environnement néonatal aseptique notamment aux soins intensifs, le régime alimentaire, l'immaturation de leurs tubes digestifs, et les traitements médicaux per-partum ou post-nataux administrés [70].

- Le mode d'alimentation

Le mode d'alimentation du nouveau-né est l'un des facteurs d'influence les plus étudiés [29][43][70].

La flore qui s'implante chez le nouveau-né allaité est moins diversifiée que celle du nouveau-né nourri au lait artificiel [23].

Parallèlement, l'implantation des Entérobactéries, et surtout des *Clostridium* et des *Bacteroides* est retardée et/ou se fait à un niveau moins élevé [23].

Enfin, la différence la plus notable est la colonisation dominante par le genre *Bifidobacterium* chez le nouveau-né allaité [23][70].

De nombreux travaux ont recherché à identifier les composants du lait responsables de cette colonisation dominante par le genre *Bifidobacterium*. Initialement, la plus faible concentration en protéines du lait maternel, une capacité tampon réduite, des protéines particulières -telles que le lysozyme, la lactoferrine, les immunoglobulines (de type A surtout : IgA), ont été évoquées comme facteurs bifidogènes. Cependant, l'enrichissement des formules infantiles par ces molécules n'ont pas favorisé l'implantation d'une flore similaire à celle du nouveau-né allaité supposée être une flore à effets bénéfiques. L'intérêt s'est alors porté sur les oligosaccharides : le 3<sup>ème</sup> constituant du lait humain après le lactose et les lipides. En raison de leur structure (liaisons glycosidiques  $\beta$ ), ils ne sont pas hydrolysables par les enzymes digestives humaines et ne sont alors pas assimilés au niveau de l'intestin grêle, constituant ainsi les véritables facteurs bifidogènes du lait maternel [70].

Notons pour finir que, dès la mise en route d'une alimentation mixte, la flore semble reprendre un profil de flore de nouveau-né nourri au lait artificiel [70].

- Les conditions d'hygiène

L'environnement joue un rôle important dans la colonisation intestinale [29][43][70].

La colonisation habituelle par des espèces commensales, comme *Escherichia coli*, sera retardée dans les pays industrialisés par rapport aux pays en voie de développement où les conditions d'hygiène sont plus précaires [23][70].

Certaines études ont mis en évidence une colonisation à plus haut niveau et plus fréquente chez les enfants nés dans les pays en voie de développement par les Bifidobactéries. Ces différences de flore sont vraisemblablement liées aux conditions plus strictes d'hygiène entourant les accouchements dans les pays industrialisés, réduisant l'exposition de l'enfant aux flores fécale et vaginale de sa mère [29][69][70].

- Les antibiotiques

Les conséquences d'une antibiothérapie ont d'abord été étudiées sur la sélection de micro-organismes résistants [70].

La plupart des études ont été effectuées dans des unités de soins intensifs, montrant qu'une antibiothérapie supérieure à 3 jours est un facteur de risque de colonisation par des entérobactéries résistantes.

Par la suite, l'influence de l'antibiothérapie sur l'implantation globale de la flore a également été étudiée. Cependant selon les études, les conclusions divergent.

Goldman n'a pas observé de modification de l'implantation de la flore chez le nouveau-né même avec une antibiothérapie de plus de 3 jours, mais seule la flore aérobie a été étudiée [70]. Dans l'étude de Bennet, 60 à 80 % des enfants ayant reçu une antibiothérapie ont été colonisés

par une flore anaérobie à un niveau n'excédant pas  $10^6$  bactéries/g fécès alors que 100% des enfants non traités étaient colonisés à un niveau de  $10^7$  bactéries/g fécès [70].

L'antibiothérapie administrée à la mère en per-partum peut aussi influencer l'implantation de la flore du nouveau-né. Le cas le plus fréquent concerne l'antibioprophylaxie per-partum de l'infection néonatale à streptocoque du groupe B. Certaines études ont montré une augmentation des infections néonatales à germes résistants à l'antibiotique, un retard de colonisation de 10 jours en cas d'antibioprophylaxie de 2 à 4 jours et une modification de l'implantation de la flore chez le nouveau-né avec diminution de la colonisation par les genres *Bifidobacterium* et *Clostridium* [70].

Enfin, de nombreuses études ont examiné l'effet des antibiotiques sur la microflore intestinale et notamment au long court.

Tandis que la plupart de ces études suggèrent que les modifications du microbiote intestinal engendrées par une antibiothérapie ne persistent pas au-delà de quelques heures ; certaines suggèrent que ces modifications temporaires, pendant la période de développement immunitaire, peuvent entraîner des effets de dérégulation immunitaire qui persistent plus longtemps. De nombreuses études observationnelles ont mis en évidence des associations entre l'utilisation d'antibiotiques pendant la petite enfance et le développement ultérieur de maladies à médiation immunitaire comme l'asthme ou les MICI [29].

- Les antiacides (Inhibiteurs de la pompe à protons, antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2)

Ces molécules sont de plus en plus employées pour prendre en charge les reflux ou coliques du nourrisson. Or, il a été démontré que cette classe médicamenteuse altère le microbiote gastrique en contribuant au surdéveloppement de Staphylocoques et Streptocoques [29].

- Facteurs géographiques

Le pays de résidence a également un impact sur la composition du microbiote.

Une étude européenne récente [23] a montré un axe Nord-Sud dans la composition de la microflore des enfants de 6 ans avec prédominance de *Bifidobacterium* dans les pays du Nord (Ecosse, Suède) et de *Bacteroides* dans les pays du Sud (Espagne, Italie).

#### **II.2.1.2.2. Facteurs endogènes (facteurs génétiques et physico-chimie du biotope)**

##### ***II.2.1.2.2.1. Facteurs Génétiques***

Plusieurs études menées sur des souris ont mis en évidence des interactions entre le génotype de l'hôte et son microbiote [29][72].

Si les études chez l'homme sont moins nombreuses, elles confirment que le génotype de l'hôte contribue à la mise en place de son microbiote. Dans une étude menée chez des jumeaux monozygotes et dizygotes, une plus grande concordance dans l'abondance relative des bactéries intestinales a été observée chez les premiers par rapport aux seconds [23]. Leur environnement

étant pour chaque couple de jumeaux, identique, l'hypothèse du génome comme un facteur d'influence de la colonisation microbienne semble donc plus que plausible.

#### ***II.2.1.2.2.2. Physico-chimie du biotope***

L'ensemble des sécrétions du tube digestif et les produits des premiers micro-organismes colonisateurs, conditionnent globalement la physico-chimie du biotope, lieu de vie défini par des caractéristiques physiques et chimiques déterminées relativement uniformes propre à chacun, et influencent le développement de telle ou telle espèce bactérienne [43].

Tous ces facteurs jouent un rôle dans la colonisation microbienne du tractus digestif.

#### **II.2.2. Stabilisation du microbiote et facteurs d'influence au cours de la vie (conditions extérieures et vieillesse)**

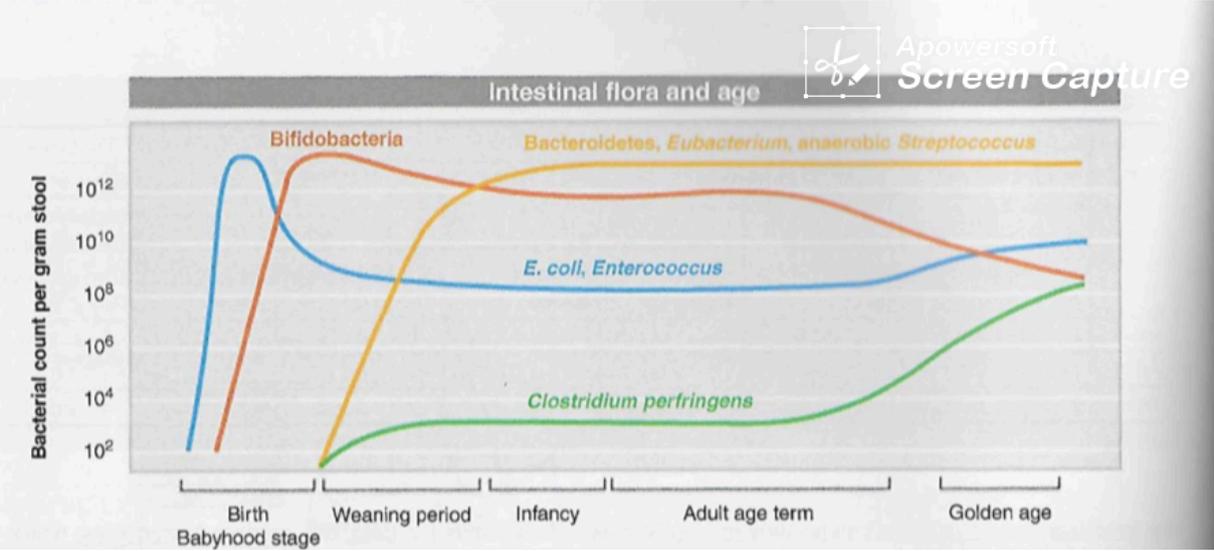
Par la suite, le microbiote intestinal atteint un équilibre vers l'âge de 2 ans et est caractérisé par sa grande résilience. Au cours de la vie adulte, le microbiote semble, en effet, très stable dans le temps [23][29][43] (figure 6).

Même si sa composition peut varier transitoirement en fonction des conditions extérieures (régime alimentaire, prise d'antibiotiques ou autres médicaments, stress, pathologies...) elle tendra à revenir à son niveau de base. Par exemple, après une prise d'antibiotique, le retour à l'équilibre du microbiote est rapide (de l'ordre d'un ou deux mois)[23].

Cette stabilité s'observe jusqu'à un certain âge [73]. En effet, chez les personnes âgées plusieurs modifications s'opèrent au sein du microbiote [29] (figure 6) :

- une décroissance du ratio Firmicutes/Bacteroidetes ;
- une diminution de la diversité microbienne, moins résistante à l'environnement ;
- un déclin des bactéries considérées comme bénéfiques. Les groupes dominants chez la personne âgée sont Bacteroidetes, Firmicutes et Actinobacteria.

Figure 6 : évolution du microbiote intestinal au cours de la vie



## II.3. Le microbiote de l'adulte

### II.3.1. Composition : socle commun à tous les individus et spécificité d'hôte

Le microbiote intestinal de l'homme désigne l'ensemble des micro-organismes présents dans son tractus digestif : bactéries (largement majoritaires), archaea, levures, champignons, et virus, avec lesquels il vit en symbiose [23][29][43].

#### II.3.1.1. Composante bactérienne

On distingue parmi ces micro-organismes endogènes [29][69] :

- des résidents permanents que l'on peut scinder en une flore dominante et une sous-dominante ;
- et des micro-organismes de passage provenant essentiellement de l'alimentation, mais aussi de la bouche, du nez et du rhinopharynx, et des voies aériennes (expectorations dégluties) ou flore allochtone.

##### II.3.1.1.1. Flore résidente permanente : dominante et sous-dominante

On estime aujourd'hui que chaque individu adulte héberge en moyenne 540 000 gènes microbiens, soient environ 160 espèces bactériennes, réparties en sept phyla (groupes de familles) : Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobactéries, Actinobactéries, Fusobacteria, Verrucomicrobia et Spirochaetes [21][43].

L'utilisation d'outils moléculaires a montré que la plus grande partie (2/3 environ) des espèces dominantes observées dans le microbiote fécal d'un individu lui sont propres [43].

Cependant, l'analyse en taxa (genres bactériens et/ou grands groupes phylogénétiques) fait ressortir l'existence de composantes récurrentes, retrouvées chez tous les individus, en proportions variables cependant. Il existe donc un noyau (« core » en anglais) microbien commun à tous les individus [23][43][69].

Ainsi la flore dominante, retrouvée chez tous les individus mais en proportion variable, est composé des 4 phyla suivants [43] :

- Firmicutes : ces bactéries anaérobies strictes à Gram positif représentent entre 60 et 80 % de chaque microbiote digestif humain ;
- Bacteroidetes : ces bactéries anaérobies strictes à Gram négatif comptent pour 15 à 30% de la microflore intestinale de chaque individu ;

Le ratio entre les phyla Firmicutes et Bacteroidetes est de l'ordre de 10 pour 1 chez un homme adulte en bonne santé [23][29][43].

- Actinobactéries : ces bactéries anaérobies strictes à Gram positif composent 2 à 25% du microbiote intestinal humain ;
- Proteobactéries : ces bactéries anaérobies facultatives constituent 1 à 2% de la flore digestive humaine.

**Tableau 4 :** Micro-organismes bactériens importants au sein du microbiote intestinal (\* exemples)

Phylum	Classe	Ordre	Famille/Cluster*	Représentants « célèbres* »
Firmicutes	Bacilli	Bacillales		
		Lactobacillales	Lactobacillaceae	<i>Lactobacillus plantarum</i>
			Lactococcaceae	
			Leuconostocaceae	
Streptococcaceae				
Clostridia	Clostridiales	Cluster IV (Clostridium leptum)	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	
		Cluster XIV (Eubacterium rectale – Clostridium coccoides)		
Bacteroidetes	Bacteroidetes	Bacteroidales	Bacteroidaceae	<i>Bacteroides fragilis</i>
			Prevotellaceae	
			Prophyromonadaceae	
Actinobacteria	Actinobacteria	Actinomycetales	Actinomycetaceae	
			Corynebacteriaceae	
		Bifidobacteriales	Bifidobacterium	<i>Bifidobacterium bifidum</i>
		Alphaproteobacteria		
Proteobacteria	Gammaproteobacteria	aeromonadales		
		Enterobacteriales	Enterobacteriaceae	<i>Escherichia coli</i>
		Pasteurellales		
		Pseudomonadales		
		Vibrionales		
		Desulfovibrionales		
	Deltaproteobacteria			
Epsilonproteobacteria	Campylobacteriales	Campylobacteraceae	<i>Campylobacter jejuni</i>	
		Helicobacteraceae	<i>Helicobacter pylori</i>	
Fusobacteria	Fusobacteria	Fusobacteriales	Fusobacteriaceae	
Verrumicrobia	Verrumicrobia	Verrumicrobiales	Verrumicrobiaceae	<i>Akkermansia muciniphila</i>
Spirochaetes	Spirochaetes	Spirochaetales		

La flore sous dominante, elle, est formée par les trois phyla bactériens restants : Fusobacteria, Verrucomicrobia et Spirochaetes [43].

Si l'on reconnaît ainsi des caractéristiques très conservées en termes de composition au niveau des phyla et grands groupes phylogénétiques ; au niveau des espèces, la caractéristique principale semble être la présence de nombreuses espèces sujet-spécifiques [23][43][69].

#### **II.3.1.1.2. Flore de passage ou allochtone**

La flore de passage est variable et ne s'implante pas au sein du tube digestif, sauf lors de circonstances pathologiques [74].

Cette flore se trouve à des taux inférieurs à  $10^6$  UFC/g [74].

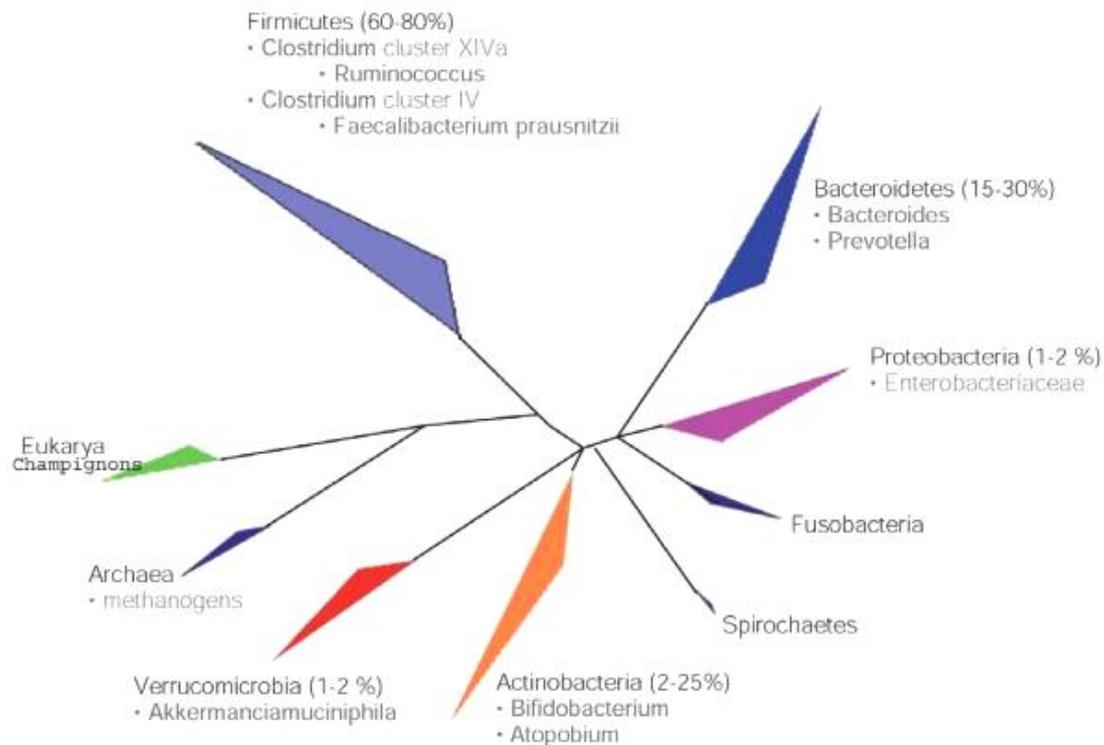
Très polymorphe, elle est représentée par des bactéries du genre Citrobacter, Klebsiella, Proteus ou Enterobacter mais aussi par des Pseudomonas, des Staphylocoques et des levures essentiellement du genre Candida [74].

#### **II.3.1.2. Mycobiome, Archae et Virome**

En plus de cette population bactérienne, le microbiote intestinal renferme [21][29] :

- une composante fongique, ou mycobiome, constituée par des champignons et levures. Le mycobiome est encore très peu étudié ;
- des Archaea sont également retrouvées : ce sont des micro-organismes unicellulaires procaryotes. Longtemps considérées comme des bactéries, elles constituent désormais un groupe de micro-organismes à part entière. Dans le tractus digestif humain, ces archaea sont en grande majorité méthanogènes ;
- des virus bactériens ou bactériophages, ou virome : très nombreux dans le microbiote intestinal, ils sont insérés dans le génome de multiples bactéries siégeant dans le tube digestif. Les phages, en infectant et en lysant certaines bactéries sont ainsi impliqués dans le maintien de la diversité des espèces microbiennes. Le virome constitue sans doute une autre pièce dans le puzzle de la physiopathologie propre à la flore intestinale.

**Figure 7 :** Composition du microbiote intestinal (Cheng et al. 2013)



## II.3.2. Propriétés

### II.3.2.1. Diversité : « code barre microbiotique »

Si certaines espèces sont retrouvées systématiquement chez tous les hommes, formant ainsi les piliers du microbiote ou « noyau » (« core » en anglais) microbien commun humain, chaque individu peut être identifié par son microbiote intestinal ou son code barre microbiotique [23][43].

En effet, le microbiote intestinal de chaque être humain est composé de plusieurs centaines d'espèces bactériennes différentes, qui lui sont propres, et dont le pool de gènes est 100 à 150 fois supérieur à celui du génome humain. Le microbiote intestinal est donc porteur d'une très grande diversité d'espèces bactériennes et de fonctions potentielles [43].

Malgré cette diversité interindividuelle en termes de composition bactérienne, les fonctions portées par le microbiote sont globalement conservées entre les individus. Ceci laisse à penser qu'il existe sur le plan fonctionnel une interchangeabilité entre les espèces. Les données récentes de métagénomique vont dans ce sens, en montrant que les fonctions portées par les gènes du microbiote sont similaires d'un sujet à l'autre [43].

### II.3.2.2. Stabilité et résilience

Une fois le microbiote mis en place, et si les conditions environnementales ne changent pas, la composition en grands groupes bactériens et en espèces dominantes est stable dans le temps [23][29][43]. En revanche, les populations sous-dominantes, minoritaires, peuvent varier [43].

Des facteurs environnementaux peuvent induire des changements majeurs. C'est le cas de prises d'antibiotiques, de changement dans le régime alimentaire ou encore d'infections intestinales [43].

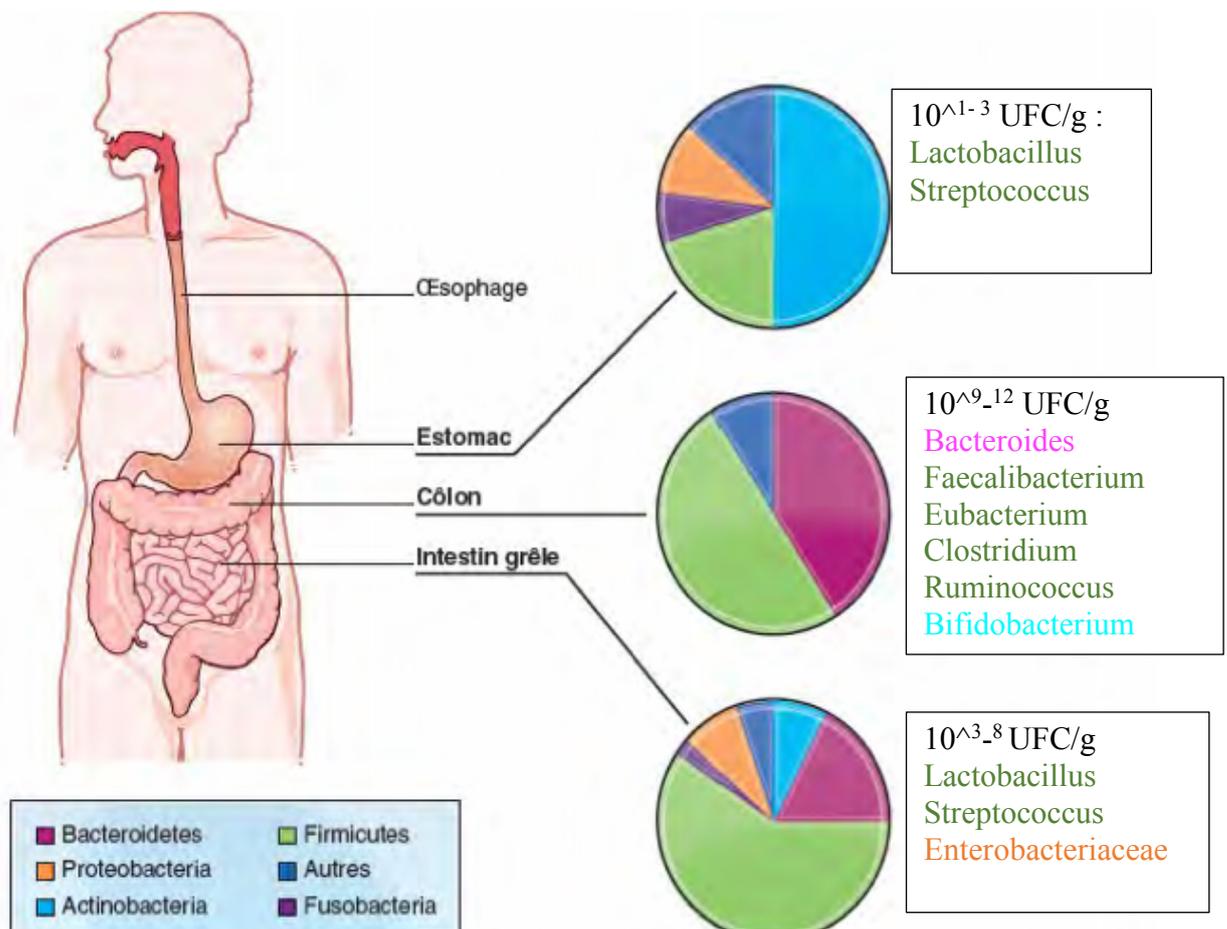
### II.3.3. Répartition topographique

Le microbiote varie quantitativement et qualitativement tout au long du tube digestif s'adaptant aux changements de son environnement : teneur en oxygène ; pH ; sécrétions (tolérance à la bile) ; nutriments disponibles ; vitesse du transit [23][43].

On dénombre ainsi 3 gradients :

- Un gradient quantitatif longitudinal : le nombre de bactéries augmente progressivement dans le sens oral-aboral : (estomac  $< 10^3$  UFC/g ; duodénum  $10^{3-4}$  UFC/g ; jéjunum  $10^{4-6}$  UFC/g ; iléon  $10^{6-8}$  UFC/g ; côlon  $10^{9-12}$  UFC/g)
- Un gradient qualitatif longitudinal : les bactéries aérobies diminuent progressivement au profit des bactéries anaérobies strictes dans le sens oral-aboral.
- Un gradient radial : la flore observée dans la lumière du digestif est différente de celle présente dans la couche muqueuse intestinale superficielle et profonde.

**Figure 8** : Composition et densité du microbiote intestinal



### **II.3.4. Fonctions**

Les micro-organismes endogènes n'exercent, pour la plupart, pas de pouvoir pathogène (soit parce qu'ils n'en ont aucun, soit parce que ce dernier est réprimé) mais au contraire beaucoup de fonctions bénéfiques et ce, tout en se développant grâce aux produits du métabolisme de leur hôte [69]. Ce dernier fournit un environnement riche en nutriments tandis que les bactéries commensales occupent des fonctions indispensables que les humains ne peuvent exercer eux-même. On parle d'association mutualiste ou symbiotique [43].

Ce sont des études menées sur des souris axéniques et gnotoxéniques (animal axénique à qui on a inoculé une souche microbienne connue) qui ont permis d'identifier les fonctions assurées par le microbiote intestinal[23].

Ce dernier intervient notamment dans la protection du tube digestif contre la colonisation ; le métabolisme et la physiologie intestinale, le développement et la maturation du système immunitaire, et l'axe intestin-cerveau.

#### **II.3.4. 1. Protection contre la colonisation du tube digestif : l'effet barrière**

Le microbiote intestinal assure un effet barrière : il empêche la colonisation du tube digestif par des bactéries pathogènes exogènes, et limite la croissance de bactéries présentes dans l'intestin en faible quantité potentiellement délétères si leur concentration augmentait.

Son action protectrice repose sur 4 mécanismes [23][43][75] :

- La compétition pour les nutriments et les sites d'adhérence épithéliaux entre les bactéries pathogènes et les bactéries commensales qui sont plus adaptées à l'écosystème intestinal est le premier moyen d'action de la flore intestinale pour protéger son hôte. Le microbiote résident forme alors un film protecteur à la surface de l'épithélium intestinal.
- Lorsqu'elles détectent des bactéries pathogènes, les bactéries de la flore intestinale peuvent stimuler la synthèse de peptides antimicrobiens, générés par les cellules de l'épithélium intestinal, telles que des bactériocines. Ces peptides possèdent une activité de type antibiotique bactéricide ou bactériostatique.
- Le microbiote peut également stimuler la production d'IgA sécrétoires.
- Enfin, la microflore renforce les jonctions serrées entre les cellules épithéliales bloquant ainsi le passage des macronutriments qui peuvent s'avérer être des allergènes, des toxines, des virus ou des bactéries.

#### **II.3.4. 2. Le métabolisme et la physiologie intestinale**

##### **II.3.4.2.1. Métabolisme**

Les aliments non digérés (glucides, lipides, protéines) dans la partie supérieure du tube digestif arrivant dans le côlon, vont être prises en charge par les bactéries du microbiote. En effet, ces dernières sont équipées d'enzymes, dont l'homme ne dispose pas, capables de métaboliser ces éléments. Elles vont alors former des métabolites pouvant être utilisés par l'hôte tout en produisant leur propre source d'énergie [23][29][43][76].

Les autres fonctions métaboliques de « l'organe microbiote » regroupent la synthèse de vitamines et le métabolisme de certains xénobiotiques [43].

#### ***II.3.4.2.1.1. Métabolisme des glucides***

Les polysaccharides que l'on trouve dans les fruits, les légumes, les céréales, non digérés dans l'intestin grêle, parviennent au côlon [43][76].

Ils sont alors pris en charge par les différents groupes bactériens du microbiote siégeant à cet étage.

Ces derniers participent à la dégradation anaérobie de ces longues chaînes de sucres complexes. Ce processus dit de fermentation va conduire à la formation d'acides organiques et de gaz.

La première étape de cette transformation est l'hydrolyse des polymères glucidiques en fragments de petite taille. Elle est assurée par des bactéries dites « fibrolytiques » (*Bacteroides*, *Bifidobacterium*) possédant plusieurs types d'hydrolases non produites par les cellules eucaryotes humaines.

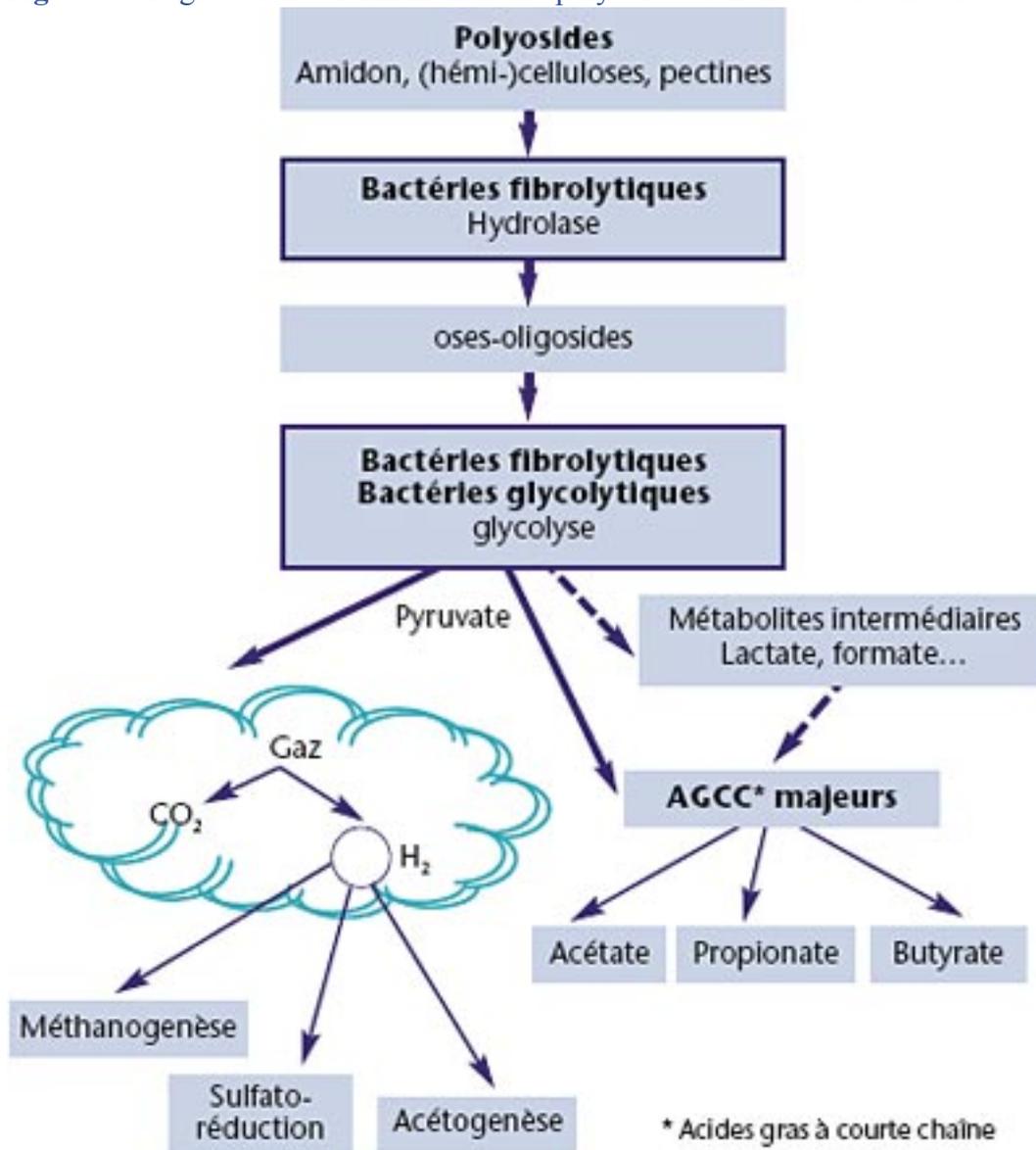
La deuxième phase est assurée par les bactéries glycolytiques. Elle consiste à transformer les glucides produits lors de la première étape en divers métabolites :

- la majorité des espèces utilisent la glycolyse pour convertir les glucides en pyruvate qui sera lui-même transformé en produits finaux de la fermentation ;
- certaines espèces bactériennes produisent des métabolites intermédiaires (notamment lactate, formate, succinate) qui seront ensuite transformés, par d'autres espèces bactériennes, en produits finaux de la fermentation.

Ces produits finaux de la fermentation : acétate (en majorité), propionate et butyrate, sont des acides gras à chaîne courte. Ils interviennent à plusieurs niveaux [43][76] :

- Ce sont des substrats énergétiques. Ils sont rapidement absorbés par l'épithélium colique puis métabolisés localement et à distance. L'acétate passe dans le sang et fournit de l'énergie à l'ensemble de l'organisme. Le butyrate est le principal nutriment des colonocytes, il stimule également la prolifération des cellules épithéliales et favorise l'absorption du  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  et  $\text{Fe}^{2+}$  ;
- Ils stimulent l'absorption colique de sodium ;
- Ils possèdent également un rôle immuno-modulateur. En effet, ils participent à la stimulation des lymphocytes T régulateurs dans la muqueuse intestinale.

**Figure 9** : Dégradation et fermentation des polyosides dans le côlon humain



#### *II.3.4.2.1.2. Métabolisme des lipides et notamment des stérols*

Les lipides de la lumière colique ont trois origines [43]:

- les lipides arrivant du tractus intestinal d'amont (5 à 8 grammes par jour en condition physiologique) ;
- les lipides provenant de la desquamation des cellules épithéliales coliques ;
- et les lipides bactériens.

Les acides gras non absorbés dans l'intestin grêle sont transformés (notamment par hydrolyse, oxydation, réduction et hydroxylation) dans le côlon par les bactéries du microbiote [43][76].

Le cholestérol colique, provenant de la bile (en majorité), de l'alimentation et de la desquamation des cellules épithéliales intestinales, est transformé en coprostanol par le microbiote. Le coprostanol n'est pas absorbé et éliminé dans les fèces.

Produits de transformation du cholestérol par le foie, les acides biliaires sont à 85% réabsorbés tout au long de l'intestin grêle pour être ensuite transportés par la veine porte au foie où ils sont à nouveau excrétés dans la bile (cycle entéro-hépatique). Les 15 % restants échappent à ce cycle. Ces derniers parviennent au côlon où ils sont métabolisés (notamment par déconjugaison, oxydation et épimérisation) par les bactéries du microbiote en acides biliaires secondaires (acides désoxycholique et lithocholique). Cette étape permet la réabsorption de 10% d'entre-eux, leur reconjugaison hépatique après transport via la veine porte, puis leur ré-excrétion dans la bile. Les 5 % restant sont éliminés dans les selles et participent à l'hydratation du bol fécal.

Autre catégorie de lipides prise en charge par les bactéries du microbiote intestinal : les hormones stéroïdiennes. Ces dernières suivent les mêmes voies métaboliques que les acides biliaires avec conjugaison hépatique, déconjugaison bactérienne colique et circulation entérohépatique.

#### ***II.3.4.2.1.3. Métabolisme des protéines***

Les protéines sont la principale source d'azote dans le côlon. Les bactéries siégeant à ce niveau doivent donc, pour leur survie, être capables de les hydrolyser afin de disposer de l'azote et du carbone qui leur sont nécessaires. Certaines bactéries utilisent les acides aminés comme source d'énergie principale alors que d'autres les utilisent comme des réservoirs d'azote nécessaires à leur métabolisme [43][76].

Un grand nombre de bactéries coliques possèdent une activité protéasique permettant la fragmentation des protéines. Les peptides ainsi obtenus peuvent alors être directement métabolisés par certaines espèces bactériennes permettant la libération d'acides aminés libres qui seront utilisés par d'autres bactéries incapables d'assimiler des peptides.

Les acides aminés obtenus par cette fragmentation sont ensuite fermentés, le plus fréquemment par la voie réductrice de désamination.

Cette chaîne de réactions aboutit à la formation :

- d'acides gras à chaîne courte (acétate, propionate, butyrate) dont le devenir et les rôles ont été évoqués ci-dessus ;
- d'ammoniac, qui sera absorbé dans le côlon puis éliminé par voie urinaire sous forme d'urée après passage hépatique. L'ammoniac est également une source majeure d'azote pour les bactéries du microbiote colique qui l'utilisent pour la synthèse de leurs acides aminés ;
- de nombreux autres composés comme des phénols, des acides dicarboxyliques et des acides gras ramifiés (isobutyrate et isovalérate notamment). Les composés phénoliques et indoliques (toxiques), issus de la dégradation des acides aminés aromatiques (tyrosine, tryptophane et phénylalanine) sont absorbés et détoxifiés par les cellules coliques, puis excrétés dans les urines.

#### ***II.3.4.2.1.4. Quid des gaz générés par ces processus de fermentation***

L'hydrogène est un des gaz majoritairement formé par la fermentation, de grandes quantités en sont produites quotidiennement dans le côlon (environ 300 ml par gramme de substrat fermenté) [23][29][43][76].

L'efficacité de la fermentation dépend de la capacité de l'écosystème à éliminer cet hydrogène.

Son excrétion peut se faire par émission de gaz rectaux ou par voie pulmonaire.

Néanmoins, la plus grande partie de l'hydrogène est transformée in situ par des bactéries du microbiote colique dites hydrogénotrophes. Trois principaux types de transformation sont alors possibles :

- Les archaea méthanogènes produisent du méthane à partir de l'hydrogène ;
- Les espèces bactériennes acétogènes permettent de synthétiser de l'acétate à partir de l'hydrogène et de dioxyde de carbone ;
- Les bactéries sulfato-réductrices (dont le genre prédominant est *Desulfovibrio*) forment à partir de l'hydrogène des sulfures (potentiellement délétères pour le colonocyte).

#### ***II.3.4.2.1.5. Synthèse vitaminiques et métabolisme des xénobiotiques***

Le microbiote participe à la synthèse vitaminique [23][43][75][76].

Les bactéries de la flore intestinale peuvent notamment produire des folates ou vitamine B9 (intervenant dans la synthèse de l'hémoglobine), la cobalamine ou vitamine B12 (rôles dans la synthèse des neurotransmetteurs, de l'hémoglobine et dans le maintien de l'intégrité de la myéline), la vitamine K (essentielle dans la coagulation), la Riboflavine (Vitamine B2), l'acide pantothénique (Vitamine B5), la Pyridoxine (Vitamine B6), et la Biotine (Vitamine B8 ou H).

Les xénobiotiques sont des substances étrangères présentes dans l'organisme, en général toxiques y compris à de faibles concentrations (exemples : pesticides, médicaments, antibiotiques). Ces molécules sont également prises en charge par la flore intestinale puisqu'après conjugaison hépatique, elles sont déconjuguées par les bactéries coliques [43].

### **II.3.4.2.2. La physiologie intestinale**

#### ***II.3.4.2.2.1. Impact du microbiote sur l'épithélium intestinal***

Les études comparant la muqueuse digestive de rongeurs avec ou sans microbiote ont permis de révéler l'impact de ce dernier sur le développement et le renouvellement de la muqueuse intestinale.

En effet, chez les animaux axéniques, le renouvellement de l'épithélium est ralenti et la taille des microvillosités intestinales est diminuée [23]. Ajoutons également que l'administration d'acides gras à chaîne courte, produits issus du métabolisme bactérien, chez ces animaux

stimule la prolifération des cellules des cryptes coliques, soulignant ainsi l'importance du métabolisme du microbiote dans le fonctionnement de l'épithélium colique [23][43][76].

La microflore semble également intervenir dans l'expression génique des cellules de l'épithélium colique. Un travail récent [76], comparant les profils d'expression génique de l'intestin grêle distal de souris axéniques, a permis de mettre en évidence que l'absence de flore s'accompagne d'une augmentation ou d'une diminution de l'expression d'une centaine de gènes codant pour des protéines impliquées dans le transport de nutriments (lipides, glucides, fer) ; le métabolisme des enzymes impliquées dans la production énergétique cellulaire ; la fonction de barrière de l'épithélium ; la réponse aux hormones ; la composition de la matrice extracellulaire ; les voies de transduction du signal.

#### ***II.3.4.2.2. Impact du microbiote sur l'absorption glucido-lipidique et stockage des graisses***

Les travaux de l'équipe de Jeffrey Gordon [23] ont suggéré que le microbiote interviendrait dans l'absorption des glucides et des lipides mais également dans le stockage des graisses.

Leurs études ont révélé que des souris axéniques présentaient un volume de tissu adipeux réduit par rapport à des souris conventionnelles. La colonisation de ces dernières par un microbiote intestinal aboutissait à l'augmentation de 60% de la masse grasse et à une insulino-résistance en 2 semaines malgré une réduction alimentaire de 30%. Ces observations s'expliquent par l'augmentation de l'absorption des monosaccharides, une induction de la lipogénèse hépatique et l'inhibition de la protéine Fasting induced adipocyte factor (Fiaf) qui inhiberait la lipoprotéine lipase conduisant à une augmentation du stockage des triglycérides dans les adipocytes.

Par ailleurs, les travaux de Ley et al.[23] ont montré que les souris rendues génétiquement obèses par inactivation du gène de la leptine (régulant la lipogénèse), ont un rapport Firmicutes sur Bacteroidetes augmenté. Le transfert de leur microbiote à des souris axéniques induit une récupération de l'énergie supérieure à celui obtenu lors du transfert du microbiote de souris minces à ces mêmes souris axéniques.

#### **II.3.4.3. Développement et maturation du système immunitaire**

Le système immunitaire intestinal est un équilibriste. Il doit développer des réponses protectrices cellulaires et humorales vis-à-vis des virus/bactéries/parasites/champignons entéro-pathogènes. Et en parallèle, doit tolérer les aliments et les bactéries commensales présentes dans le tractus digestif (« tolérance orale ») c'est à dire empêcher l'induction de réactions immunitaires envers ces derniers. Le fonctionnement de ce dernier est disponible au paragraphe III.1.4.3.1 du contexte.

La grande majorité des informations sur les fonctions immunitaires du microbiote proviennent des études comparatives entre des souris axéniques et leurs homologues élevés classiquement en animalerie dits conventionnels. Ces travaux ont démontré le rôle essentiel joué par le microbiote dans le développement et la maturation du système immunitaire [23][43][76].

Les animaux axéniques présentent, en effet, de nombreuses anomalies au niveau du système immunitaire intestinal : hypoplasie des plaques de Peyer, nombre de lymphocytes

intraépithéliaux réduits, déficit en certaines populations lymphocytaires T, sécrétion intestinale d'IgA réduite, concentration d'Ig sériques et production de cytokines limitées [23][43].

Les anomalies observées ne se limitent cependant pas à l'épithélium intestinal puisque la rate et les ganglions lymphatiques des animaux axéniques sont non structurés et présentent des zones lymphocytaires atrophiées [43].

L'ensemble de ces anomalies peuvent être « réparées » en quelques semaines en inoculant un microbiote de souris conventionnelle à ces souris axéniques [23][76].

Ajoutons également que physiologiquement au niveau intestinal, il existe une activation des lymphocytes T de manière basale, même en l'absence d'infection. Cette activation est en grande partie sous la dépendance de bactéries du microbiote intestinal et jouerait un rôle dans le maintien de l'homéostasie intestinale. Il existe notamment un équilibre fin entre les populations Th17 et Treg. Certaines bactéries stimulent particulièrement les populations Th17 intestinales alors que d'autres stimulent les lymphocytes T régulateurs. La composition du microbiote joue ainsi un rôle majeur dans l'équilibre entre Th17 et Treg, indispensable au maintien de l'homéostasie intestinale[43]. Lorsque cet équilibre est rompu, il peut par exemple en résulter une inflammation intestinale incontrôlée, comme c'est le cas dans la maladie de Crohn [69].

#### **II.3.4.4. Rôle du microbiote dans l'axe cerveau-intestin/brain gut axis**

Une fois encore, la comparaison d'animaux axéniques et conventionnels a fourni les preuves du rôle prépondérant joué par le microbiote dans le dialogue intestin-cerveau [77].

Le parallèle effectué entre ces deux populations a permis de révéler par exemple, que l'absence de microbiote intestinal augmente la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, altère la maturation de la microglie mais également des aires cérébrales [77].

L'influence du microbiote ne s'arrête pas là puisqu'elle s'exerce aussi sur les systèmes de neurotransmissions, la production de neurotrophines et la synaptogenèse [77].

La flore intestinale est également capable de modifier la réponse de l'organisme face au stress. Le stress, rappelons-le, est une piste physiopathologique sérieuse du SII. En effet, le microbiote jouerait le rôle d'éducateur et de régulateur de l'axe corticotrope et modifierait les réponses émotionnelles et neuroendocriniennes engendrées par un stress [77].

##### **II.3.4.4.1. Impact du microbiote intestinal sur l'axe corticotrope : agent régulateur et éducateur**

La réponse de l'organisme à un stress aigu est physiologique et met notamment en jeu l'axe corticotrope.

Ce dernier semble être régulé par le microbiote intestinal. Lors de plusieurs travaux, les corticostéronémies mesurées chez des souris axéniques soumises à un stress sont trois fois plus élevées que chez les souris conventionnelles [77].

L'absence de microbiote intestinal accroît donc la réactivité de l'axe corticotrope.

Il semblerait que le microbiote intestinal ne se cantonne pas à réguler l'axe corticotrope dans les situations de stress. Il interviendrait également dans la maturation des aires cérébrales constituant et régulant l'axe corticotrope comme le démontrent les études de Sudo et al en 2004 [78]. L'hypothèse formulée était la suivante : les différences observées chez les animaux axéniques et conventionnels face à un stress pourraient résulter de la communication entre l'intestin et le cerveau établie au cours la période post-natale, période pendant laquelle le microbiote s'établit progressivement et le cerveau se développe. Pour le prouver, des souris axéniques ont été colonisées, à différents âges de leur vie, par des microbiotes fécaux prélevés chez des congénères conventionnels. L'hyperréactivité de l'axe corticotrope observée chez les animaux axéniques est corrigée si la colonisation microbienne a lieu à l'adolescence, mais pas à l'âge adulte. Une mono-colonisation à l'adolescence avec *Bifidobacterium infantis* (une des premières bactéries à s'installer chez l'enfant) normalise la réactivité de l'axe corticotrope, alors qu'une mono-colonisation avec une souche entéropathogène d'*Escherichia coli* aggrave son hyperréactivité.

La qualité de l'établissement du microbiote intestinal dans le jeune âge est ainsi un élément critique pour la maturation des aires cérébrales constituant et régulant l'axe corticotrope[77].

#### **II.3.4.4.2. Impact du microbiote intestinal sur la réponse émotionnelle au stress**

Le comportement anxieux des rongeurs axéniques au cours de tests comportementaux, destinés à évaluer le niveau d'anxiété des animaux placés en situation de stress, est presque systématiquement différent de celui de leurs congénères conventionnels[77].

Cependant, les différences varient selon les études, de telle sorte que le sens de la régulation exercée par le microbiote intestinal (augmentation ou atténuation du comportement anxieux) ne fait pas aujourd'hui consensus [77].

#### **II.3.4.4.3. Manipulation du microbiote intestinal et conséquences sur les réponses neuroendocriniennes et émotionnelles au stress**

Plusieurs études ont montré que la manipulation du microbiote intestinal (par l'administration d'antibiotiques et de probiotiques) modifiait la réactivité de l'axe corticotrope et le comportement anxieux [77].

Par exemple, un traitement oral, d'une à quatre semaines, avec des antibiotiques non absorbables, atténue le comportement anxieux chez la souris (BALB/c, lignée sensible au stress) soumise aux tests d'anxiété. Cette modification est transitoire puisque le phénotype comportemental initial est rétabli quelques jours après l'arrêt du traitement. Elle est aussi due sans équivoque à la perturbation du microbiote intestinal puisque le même traitement antibiotique appliqué à des souris axéniques est sans effet sur leur niveau d'anxiété [77].

D'autres équipes ont expérimenté l'effet de probiotiques. Toujours chez la souris BALB/c, la consommation du probiotique *Lactobacillus rhamnosus JB-1* pendant un mois atténue l'augmentation de corticostérone plasmatique et le niveau d'anxiété induits par le test anxigène. Un traitement de deux semaines avec le probiotique *Lactobacillus farciminis*, ou avec la combinaison *Lactobacillus helveticus R0052* et *Bifidobacterium longum R0175*, atténue respectivement la réponse de l'axe corticotrope et la réponse émotionnelle à un stress aigu [77].

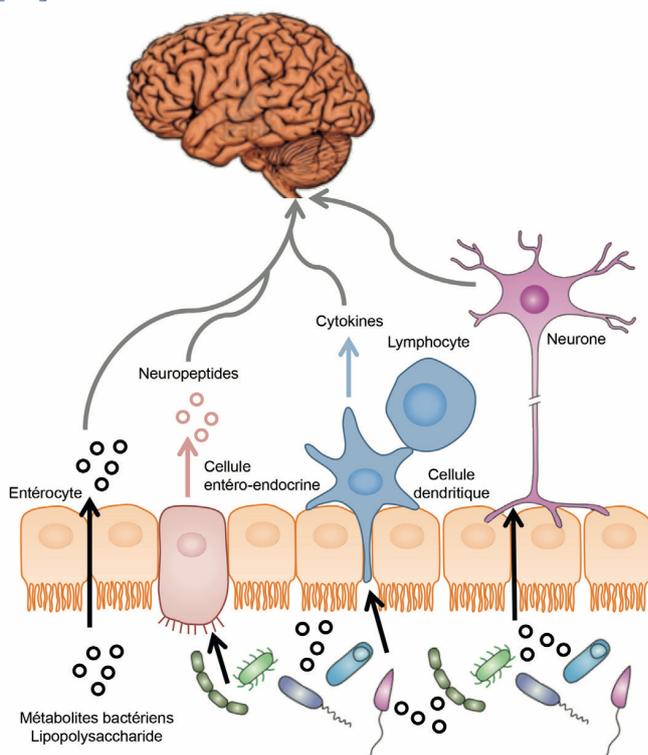
#### II.3.4.4. Mécanismes d'action du microbiote intestinal sur la réponse au stress

Les facteurs bactériens du dialogue entre le microbiote intestinal et le cerveau peuvent être des macromolécules de l'architecture cellulaire bactérienne (comme le lipopolysaccharide, le peptidoglycane, la flagelline) ; et/ou des produits du catabolisme bactérien (tels que les acides gras à chaîne courte) excrétés dans la lumière intestinale [77].

Ces facteurs peuvent communiquer avec le cerveau par différentes voies, faisant intervenir les populations cellulaires de la muqueuse intestinale comme médiateurs [77](cf figure 10) :

- Voie métabolique : absorption par les entérocytes (voie transcellulaire) ou les jonctions intercellulaires (voie paracellulaire), excrétion dans la circulation sanguine, puis passage de la barrière hémato-encéphalique ;
- Voie nerveuse : stimulation des neurones du système nerveux entérique et de la composante parasympathique du système nerveux autonome, qui projettent sur des aires intégratives cérébrales ;
- Voie immunitaire : stimulation des cellules immunitaires intestinales et modification de l'équilibre des cytokines pro- et anti-inflammatoires, connu pour affecter le fonctionnement du cerveau ;
- Voie endocrine : stimulation de la production de neuropeptides par les cellules entéro-endocrines intestinales.

**Figure 10** : Voies de communication possibles entre le microbiote intestinal et le cerveau [77].



## II.4. Eubiose et Dysbiose : quels arguments pour un rôle du microbiote dans la physiopathologie du SII ?

L'hôte vit en général en bonne harmonie avec son microbiote dont les fonctions (portées par sa composition) lui sont favorables. On désigne cette situation écologique par le terme d'eubiose[69].

Au cours de maladies, des anomalies de la composition de la flore intestinale ont pu être observées. Le terme de dysbiose a alors émergé pour désigner ces dernières. Des recherches ont ensuite été entreprises afin d'établir si ces altérations observées au sein du microbiote pouvaient avoir une utilité diagnostique ou pronostique (bio-indicateurs) voire une signification pathogénique[69].

Il existe trois types d'anomalies compositionnelles au cours d'une dysbiose [69] :

- un excès de pathobiontes (micro-organismes potentiellement délétères) ;
- un manque de micro-organismes bénéfiques ;
- et une perte de structure de l'écosystème : notamment une restriction de la biodiversité et/ou de la richesse microbiennes.

La seule présence d'un pathogène n'est donc pas suffisante pour définir une dysbiose. Il existe par exemple des porteurs sains de *Clostridium difficile* toxino-sécréteurs ou de Salmonelles [69].

La biodiversité et la richesse microbienne sont des caractéristiques écologiques en règle générale favorables au maintien de la stabilité d'un écosystème, car elles aident à sa résistance et à sa résilience en cas de perturbation. Au contraire, instabilité, faible biodiversité et pauvreté microbienne sont habituellement observées au cours d'une dysbiose [69].

La définition initiale de dysbiose basée sur la composition et la structure du microbiote a aujourd'hui évolué. On considère actuellement qu'une dysbiose est une rupture de la symbiose microbiote-hôte [21][29][69].

Le microbiote favorable n'est pas universel à tous les hommes mais il est intéressant de constater que certains micro-organismes dominants sont communs à la majorité des hommes et que leurs perturbations sont très fréquemment associées à des situations de dysbiose-maladie [69].

De nombreux arguments d'observation ou d'intervention sur des modèles animaux ou chez l'humain témoignent du rôle du microbiote dans la pathogénie du SII [22].

### II.4.1. Arguments directs

Ces derniers correspondent à la mise en évidence d'anomalies qualitatives et quantitatives du microbiote intestinal au cours du SII[22].

#### **II.4.1.1. Les anomalies de la composition du microbiote ou anomalies qualitatives**

Les anomalies décrites dans le SII varient selon les études [1][22][62].

Ces différences peuvent résulter de plusieurs facteurs [62]:

- la méthodologie employée selon les études et notamment le recueil d'échantillonnages. Les bactéries étudiées peuvent être issues de selles, de biopsies ou de brossage de la muqueuse intestinale de patients ;
- le phénotype de la maladie (SII-C/D/A/non spécifié) influence les résultats tout comme les critères diagnostiques utilisés (Rome II ou III) ;
- enfin l'alimentation, souvent restrictive chez ces malades, modifie le microbiote, rendant difficile la distinction entre anomalie primaire ou simple conséquence du régime alimentaire.

Cependant, une dysbiose est malgré tout mise en évidence chez environ la moitié des malades atteints de SII [62]. Les différences les plus fréquentes identifiées chez ces derniers par rapport à un groupe de témoins sont [29][62] :

- une moindre diversité du microbiote ;
- un excès de certaines clostridies et Firmicutes ;
- une réduction des lactobacilles et des bifidobactéries.

#### **II.4.1.2. Les anomalies quantitatives**

Chez les patients atteints de SII, les populations bactériennes sont-elles présentes en excès, notamment au niveau du grêle [1][22][62] ?

L'éventualité d'une pullulation microbienne grêlique pourrait, au moins théoriquement, expliquer certains symptômes du SII, notamment le ballonnement abdominal. En effet, une colonisation bactérienne chronique du grêle aboutit à une production accrue d'hydrogène et de méthane dans la mesure où la fermentation des résidus glucidiques n'est plus limitée au côlon mais se produit également dans l'iléon voire dans le jéjunum distal. Il semble également que, par rapport à une population contrôle, la production d'hydrogène chez les patients atteints de SII lors d'une diète standard est deux fois plus élevée et deux fois plus rapide [1] .

Cette idée de pullulation s'est trouvée renforcée par la démonstration d'une amélioration symptomatique des malades après traitement antibiotique [1][22].

Cette hypothèse reste encore à l'heure actuelle très débattue. La discussion porte essentiellement sur la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives négative et positive du test respiratoire (après ingestion de glucose ou lactulose) pour affirmer l'existence d'une pullulation bactérienne dans le grêle[22]. Plusieurs auteurs considèrent que ce test est à l'origine de nombreux faux positifs. Néanmoins une méta-analyse récente aboutit à la conclusion que la

probabilité d'observer une pullulation bactérienne endoluminale grêlique est trois fois plus élevée en cas de SII que chez des témoins sains[22].

Il paraît raisonnable de conclure qu'une pullulation microbienne endoluminale est sans doute présente chez quelques malades et qu'elle peut contribuer au ballonnement abdominal dont se plaignent les patients atteints de SII[22].

## **II.4.2. Arguments indirects**

### **II.4.2.1. Lien entre infection intestinale et apparition de SII**

Un argument historique et important en faveur de l'implication du microbiote intestinale dans la physiopathologie du SII est la survenue d'un SII à la suite d'une infection digestive aiguë ayant entraîné une perturbation de la flore digestive[62].

En effet, l'anamnèse d'un patient atteint de SII peut révéler un lien chronologique entre une infection intestinale et l'apparition ultérieure de symptômes du SII. On parle alors de SII post infectieux (SII-PI). Il se caractérise plutôt par un SII à forme diarrhéique au cours duquel la date de déclenchement des symptômes est bien identifiée par le patient. Comme chez tous les patients souffrant de SII les explorations biologiques et morphologiques de routine sont normales. Cependant, la particularité physiopathologique du SII-PI réside dans la démonstration d'un discret infiltrat inflammatoire et d'une activation immunitaire muqueuse persistante à distance de l'épisode aigu initial. Des biopsies rectales ont permis de mettre en évidence une infiltration par des cellules inflammatoires et entérochromaffines jusqu'à 52 semaines après l'infection [22].

Le SII-PI pourrait être favorisé ou entretenu par une perméabilité intestinale accrue. La perméabilité para-cellulaire intestinale aux petites molécules augmente en même temps que survient l'infection aiguë chez la plupart des malades lors d'une gastroentérite avant de se normaliser. Chez les malades atteints de SII-PI, cette perméabilité intestinale accrue a été observée plus de 4 ans après l'infection initiale [22]. Cette perméabilité anormale favorise le contact entre les antigènes luminaux/bactériens/alimentaires, les cellules immunocompétentes et les terminaisons sensibles des neurones afférents primaires.

Le suivi de grandes cohortes de patients touchés par une gastroentérite aiguë à *Salmonelle* ou *Campylobacter* démontre que le risque de développer un SII est multiplié par un facteur allant de 5 à 10. Même une banale diarrhée du voyageur pourrait augmenter le risque de SII [62].

Plusieurs facteurs [22] influencent ce risque :

- la durée de l'infection initiale : la probabilité de voir apparaître un SII au décours de l'infection est multipliée par 11 lorsque cette dernière dure plus de 3 semaines alors qu'elle n'est pas différente de celle d'une population témoin pour une infection de moins de 7 jours ;
- le terrain : un âge inférieur à 60 ans lors de l'infection et une anxiété ou dépression sous-jacente sont des facteurs de risque de SII-PI ;
- l'agent infectieux : les agents infectieux pouvant déclencher un SII-PI sont essentiellement bactériens (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia*

*coli*). Le rôle déclenchant d'une parasitose ne doit toutefois pas être méconnu. Il a été démontré que 3 ans après une giardiose, le risque de SII-PI était multiplié par 3 chez les sujets infectés [22]. Un SII succédant à une infection virale est une éventualité plus rare ;

- une prédisposition génétique. Il semblerait que le développement de SII-PI pourrait être facilité par une faible prévalence du génotype assurant une forte production de cytokines anti-inflammatoires IL-10 et TGF- $\beta$ . Plus récemment, d'autres variations génomiques concernant le TLR9 (facteur de reconnaissance bactérienne), l'IL6 (facteur d'inflammation) et le CDH1 (facteur impliqué dans la perméabilité intestinale) ont été observées avec une fréquence particulière en cas de SII-PI [22].

#### **II.4.2.2. Altération du métabolisme microbiotique et conséquences : impact du microbiote sur les éléments physiopathologiques connus du SII**

Nous l'avons vu le microbiote intervient dans plusieurs fonctions essentielles du tube digestif [43]. Une altération de ce dernier engendre une activité métabolique anormale et une physiologie de l'hôte impactée [1][22].

Il existe de plus en plus d'arguments sur le rôle de la dysbiose dans la physiopathologie multifactorielle du SII.

##### **II.4.2.2.1. Rôle du microbiote intestinal dans les troubles moteurs mis en évidence dans le SII**

Il semble que le microbiote intestinal intervienne dans la survenue de troubles moteurs observés dans le SII.

En effet, chez les animaux axéniques, une gastroparésie, un transit grêlique significativement ralenti et une importante dilatation caecale sont des constatations habituelles [1].

De plus, la restauration d'une flore s'accompagne d'une réapparition d'une motricité grêlique normalement organisée [1][26].

Ajoutons également que les produits de l'activité bactérienne de fermentation colique (gaz (hydrogène et méthane) et acides gras à chaîne courte) modulent la motricité intestinale [1][22].

Un autre élément témoigne de l'impact du microbiote intestinal sur la motricité digestive. Il a été démontré que des bactéries spécifiques sont en mesure d'influencer la motricité intestinale [26]. Ainsi, *Bacteroides thetaiotaomicron* altère l'expression des gènes impliqués dans la régulation des muscles lisses du tractus digestif et dans la neurotransmission. Les métabolites générés par la souche probiotique *Escherichia coli* Nissle 1917 renforcent la contractilité colique en stimulant directement les cellules musculaires lisses. Le liposaccharide d'une souche pathogène *Escherichia coli* altère quant à lui la contraction des cellules musculaires coliques...[26]

##### **II.4.2.2.2. Rôle du microbiote intestinal dans l'hypersensibilité viscérale observée dans le SII**

Nous l'avons vu quatre pistes sont évoquées pour expliquer ce phénomène d'hypersensibilité viscérale observée dans le SII : une origine nerveuse périphérique / centrale, une activation immunitaire de bas grade et une augmentation de la perméabilité intestinale.

Il semblerait que la dysbiose pourrait également être responsable de cette perturbation. Et ce, par différents mécanismes, comme en témoignent les études d'implantation de microbiote du sujet normal ou de patients atteints de SII chez des souris axéniques[62].

Le mécanisme le plus séduisant fait appel à une perméabilité excessive de la barrière muqueuse secondaire à une altération du microbiote (cf. rôle du microbiote dans les jonctions serrées). Cela aboutirait à une inflammation de bas grade et à une sensibilisation des afférences[62].

Des données récentes menées chez la souris montrent également que le microbiote est capable de moduler négativement certains récepteurs anti-nociceptifs (cannabinoïdes 1,2 et  $\mu$ -opioïde) et positivement les récepteurs TLR4 et TLR7 qui une fois activés stimulent la production de cytokines pro-inflammatoires et dès lors responsables d'une activation immunitaire[26].

De plus, l'aptitude de certaines souches probiotiques à moduler directement la perception viscérale des stimuli nociceptifs a été objectivée. *Lactobacillus reuteri*, par exemple, inhibe la réponse autonome à la distension colo-rectale chez le rat par des effets sur les nerfs entériques et les afférences vagues. Il est aussi en mesure de diminuer l'activation in vitro et in vivo du canal du récepteur potentiel transitoire vanilloïde 1 (TRPV1) dont l'activation déclenche des signaux nociceptifs[26].

Enfin, les gaz engendrés par l'activité métabolique bactérienne peuvent provoquer l'apparition d'une hypersensibilité en impactant l'expression de neuro-modulateurs [1][22].

#### **II.4.2.2.3. Rôle du microbiote dans l'excès d'acides biliaries observé dans le SII**

Nous l'avons vu le microbiote intervient dans la gestion des acides biliaries et permet notamment une réabsorption d'une partie d'entre-eux. L'excès de ces derniers observé dans le SII pourrait donc résulter d'une dysbiose [1][62].

#### **II.4.2.2.4. Rôle du microbiote dans l'augmentation de la perméabilité intestinale observée dans le SII**

L'étude de biopsies muqueuses grêliques et coliques de patients atteints de SII a mis en évidence une perméabilité intestinale accrue [1].

Il semble que le microbiote joue également un rôle dans cette altération par l'intermédiaire de ses métabolites. Le butyrate, produit du métabolisme bactérien, aide à maintenir la barrière intestinale en augmentant l'expression des protéines constitutives des jonctions serrées de l'épithélium intestinal. Or une forte baisse de sa production a été observée chez des patients atteints de SII[79].

#### **II.4.2.2.5. Rôle du microbiote dans l'activation immunitaire mise en évidence au cours du SII**

Une inflammation de bas grade et une infiltration de la muqueuse intestinale par des cellules inflammatoires ont été mises en évidence chez les patients atteints de SII. Le microbiote semble une fois encore impliqué dans ces éléments physiopathologiques [1].

Ce dernier est capable de moduler l'expression des Toll-like recepteurs (TLRs) présents sur les macrophages et responsables d'une cascade de réactions aboutissant à la production de molécules inflammatoires (histamine, tryptase, prostaglandines...). Chez les patients atteints de SII une surexpression des TLR 2 et 4 a été observée [1].

La balance cytokines pro- et anti-inflammatoire semble déséquilibrée dans le SII. Chez les patients atteints de SII, un taux de cytokines pro-inflammatoires (telles que TNF-alpha, IL1 $\beta$ , IL6, IL8) largement augmenté et associé à une faible concentration de cytokines anti-inflammatoires (IL10) a été observé [1]. Des études ont, par ailleurs, démontré que certaines souches de probiotiques étaient en mesure de corriger cette balance (par exemple *Bifidobacterium infantis*) [24] confirmant le rôle joué par le microbiote dans l'activation immunitaire observée au cours du SII.

#### **II.4.2.2.6. Rôle du microbiote dans les anomalies observées sur l'axe intestin-cerveau au cours du SII**

Une atteinte de l'axe intestin-cerveau est une autre caractéristique physiopathologique observée dans le SII. Des données récentes soulignent la capacité du microbiote intestinal à réguler cet axe [77].

En effet, le microbiote jouerait le rôle d'éducateur et de régulateur de l'axe corticotrope (acteur de « l'axe stress »), modifierait les réponses émotionnelles et neuroendocriniennes engendrées par un stress comme nous l'avons vu précédemment.

### **II.4.2.3. Argument supplémentaire : les antibiotiques et les probiotiques semblent pouvoir améliorer les symptômes du SII**

#### **II.4.2.3.1. Les antibiotiques**

En partant du principe qu'une pullulation microbienne grêlique était responsable d'une partie de la symptomatologie observée dans le SII, plusieurs antibiotiques ont été testés afin de réduire cette surpopulation bactérienne [1][22].

Les résultats les plus intéressants ont été obtenus avec la rifaximine, antibiotique non absorbable, à action endoluminale quasi exclusive. Plusieurs essais [22] ont démontré son efficacité sur les symptômes de malades SII non constipés. Toutefois, on ne connaît pas le risque de sélection de germes résistants et il n'y a pas d'AMM pour cette indication en France [62].

#### **II.4.2.3.2. Les probiotiques**

Les probiotiques correspondent à des micro-organismes qui, après avoir été ingérés vivants en quantité suffisante, exercent un effet bénéfique sur la santé de l'hôte.

Même si leurs mécanismes d'action exacts nécessitent d'être précisés, il semble que leur administration permet de véhiculer des principes actifs (enzymes, substances antibactériennes, peptides immuno-modulateurs) vers différents sites du tube digestif [22].

Sur zone, les probiotiques ont des effets directs : synthèse de substances antibactériennes ; réduction du pH intra-colique ; inhibition de l'adhérence des bactéries pathogènes ; effet immuno-modulateur avec (au moins expérimentalement) restauration d'un équilibre dans la production de cytokines pro- et anti-inflammatoires, réduction de la perméabilité intestinale, suppression (par certaines souches) de l'hyper-contraction musculaire intestinale secondaire à une infection intestinale [22]. Ils ont également des effets indirects secondaires aux modifications de l'écosystème colique qu'ils engendrent [22].

L'utilité thérapeutique des probiotiques dans le SII est une question très actuelle et les essais cherchant à mesurer leur efficacité se multiplient. Il est désormais clair que le bénéfice éventuel de chaque espèce de probiotique est spécifique d'une souche donnée [62]. Toutefois, malgré des faiblesses méthodologiques, les résultats sont encourageants dans la majorité des essais [22].

*Des données de plus en plus nombreuses soulignent le rôle du microbiote dans le SII.*

*Cette évolution de la conception physiopathologique du SII ouvre donc de nouvelles perspectives thérapeutiques avec le recours éventuel aux probiotiques afin d'améliorer le confort digestif et la qualité de vie des patients souffrant d'un SII.*

# III. LES PROBIOTIQUES

## III.1. Généralités

### III.1.1. Histoire d'une idée et évolution d'une définition

Si l'écho scientifico-médiatique des probiotiques est considérable à l'heure actuelle, l'intérêt pour ces micro-organismes ne date pas d'aujourd'hui [80][81].

Il y a plus d'un siècle, le scientifique russe Elie Metchnikoff, lauréat du prix Nobel et professeur à l'Institut Pasteur à Paris, postula que les bactéries produisant de l'acide lactique offraient des bénéfices pour la santé conduisant à une plus grande longévité. Metchnikoff présenta cette théorie après avoir remarqué la longévité de paysans bulgares, l'attribuant à leur grande consommation de yaourt fermenté. Il en déduisit que si l'on modifiait la flore intestinale en remplaçant les micro-organismes protéolytiques, producteurs de substances toxiques comme les phénols, les indoles et l'ammonium à partir des protéines de la digestion, par des microbes utiles comme ces bactéries productrices d'acide lactique, il était possible d'améliorer la santé voire de ralentir le vieillissement de l'homme. Il développa alors un régime alimentaire à base de lait fermenté par une bactérie qu'il appela « Bacille bulgare ».

En 1899, le pédiatre de l'Institut Pasteur Henry Tissier isola un *Bifidobacterium* à partir d'un enfant nourri au sein avec l'intention de l'administrer aux enfants souffrant de diarrhée en postulant que la Bifidobactérie remplacerait la bactérie protéolytique responsable du symptôme digestif.

En 1917, dans l'idée qu'une bactérie commensale était en mesure de protéger son hôte contre une infection, le médecin allemand Alfred Nissle isola une souche non pathogène d'*Escherichia coli* à partir des selles d'un soldat de la première Guerre mondiale qui n'avait pas développé l'entérocolite lors d'une épidémie sévère de shigellose.

Au Japon, le Docteur Minoru Shirota isola la souche *Lactobacillus casei Shirota* afin de l'utiliser pour combattre les épidémies de diarrhée y sévissant. Un produit probiotique utilisant cette souche est ainsi commercialisé depuis 1935...

Le mot « probiotique » apparaît pour la première fois dans la littérature médicale en 1954 dans un écrit du chercheur allemand Ferdinand Vergin intitulé « Anti- und Probiotika ». Ce dernier y compare les effets délétères des antibiotiques et autres substances antimicrobiennes sur la flore intestinale aux effets favorables engendrés sur cette dernière par des bactéries « bénéfiques » désignées alors sous le terme de « probiotika » : « pour la vie ».

Six ans plus tard, Lilly et Stillwell utilisent le terme probiotiques pour désigner « les substances générées par des micro-organismes permettant la croissance d'autres ».

En 1989, Roy Fuller étoffe la définition en faisant apparaître deux caractéristiques des probiotiques : leur viabilité et leur rôle bénéfique sur l'hôte. Il propose alors la définition suivante : « complément alimentaire microbien vivant qui affecte avantageusement l'hôte en améliorant son équilibre intestinal ».

En 1992 et 1998, Havenaar, Huis in't Veld et Guarner et Schaafsma proposent des définitions voisines à savoir : « Une culture de bactéries viables mono ou mixte qui, appliquée à l'animal ou à l'homme, affecte avantageusement l'hôte en améliorant les propriétés de la flore indigène » ; « les micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont consommés en quantité suffisante, confèrent un effet bénéfique sur la santé de l'hôte ».

Finaleme nt en 2001, la Food and Agriculture Organization of United Nations (FAO) en association avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) élaborent la définition actuelle des probiotiques : « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, ont des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte » [81][82].

Les experts de la FAO et de l'OMS précisent également qu'en plus d'être non pathogènes, les micro-organismes probiotiques doivent être capables de survivre au cours du transit intestinal et aptes à proliférer au sein du tube digestif afin d'engendrer leur action bénéfique.

### **III.1.2. Réglementation**

#### **III.1.2.1 Nomenclature**

Il n'existe pas de réglementation régissant la dénomination des probiotiques. Cependant, les experts de la WGO, de la FAO et de l'OMS préconisent le respect du Code International de Nomenclature reconnu et accepté par la communauté scientifique [27][81].

Une souche probiotique est ainsi identifiée par :

- son genre ;
- son espèce ;
- sa sous-espèce (subsp), s'il y a lieu ;
- et par des caractéristiques alphanumériques.

Notons qu'il n'existe pas de réglementation élaborée par la communauté scientifique concernant le marketing et les noms commerciaux des souches probiotiques [27].

**Tableau 5** : Exemple de la nomenclature des microorganismes probiotiques.

*ATCC* : American Type Culture Collection ; *CNCM* : National Collection of Microorganisms Cultures ; *NCIMB* : National Collection of Industrial and Marine Bacteria

Genre	Espèce	Sous-espèce	Désignation de la souche	Désignation de la souche selon le registre international	Surnom de la souche	Nom commercial 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>	Yaourt Activia®
<i>Bifidobacterium</i>	<i>Longum</i>	<i>Longum</i>	35624	NCIMB 41003	Bifantis	Align®

Les fabricants de probiotiques sont, par ailleurs, tenus d'enregistrer leurs souches dans un registre international [27].

L'identité précise et sans ambiguïté d'un probiotique est cruciale. En effet, les propriétés d'un probiotique ne sont portées ni par le genre (ex : *Lactobacillus*) ni par l'espèce (ex : *Lactobacillus casei*), mais par la souche (ex : *Lactobacillus casei* DN-114 001). *Escheria coli* Nissle 1917 est un probiotique, *Escheriachia coli* O157 H7 évidemment pas. Ces règles de nomenclature sont donc loin d'être accessoires.

### **III.1.2.2. Deux statuts juridiques : probiotiques médicaments et probiotiques alimentaires**

La législation régissant les probiotiques varie d'un pays à l'autre, y compris au sein de l'Europe [83]. L'étude du statut juridique franco-européen des probiotiques sera ici privilégiée.

En Europe, les conditions de mise sur le marché des probiotiques sont définies selon leur domaine d'application : médicamenteux ou alimentaire [84].

À l'exception de quelques spécialités appartenant aux médicaments, la grande majorité des probiotiques sont des aliments fonctionnels ou des compléments alimentaires [85].

Tandis que les médicaments probiotiques sont régis par le code de santé publique et les autorités compétentes, à savoir l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) en France et l'Agence Européenne pour l'Évaluation des Médicaments (EMA) en Europe ; les « aliments santé » se situant à la frontière entre médicament et aliment traditionnel, tombent sous le joug de la législation alimentaire [86].

#### **III.1.2.2.1. Médicaments probiotiques**

Un médicament est défini par l'article L5111-1 du Code de la santé publique comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être utilisé chez

l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administré, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

En France, il existe peu de probiotiques médicaments. On trouve notamment [87] :

- Bacilor® et Ultra-levure® : renferment respectivement les souches de *Lactobacillus casei* variété *rhamnosus* et *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745. Ils sont indiqués dans le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques. Notons que Lactéol® ne répond pas à la définition des probiotiques puisqu'il contient des bactéries tuées par la chaleur ;

- Carbolevure®, composé d'une levure déshydratée vivante *Saccharomyces cerevisiae* et de charbon activé, indiqué en cas de manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec ballonnement intestinal et en complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques, dans le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée.

- Lenia® : renfermant la souche *Lactobacillus casei* variété *rhamnosus*. Il est indiqué en complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques, traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée.

- Trophigil® et Florgynal®, renfermant une culture lyophilisée de *Lactobacillus casei* variété *rhamnosus Doderleini*, recommandés en cas de troubles trophiques vulvaire et vaginal (sécheresse, démangeaisons, douleurs lors des rapports sexuels) et dans les soins pré- et post-opératoires en chirurgie gynécologique, chez la femme ménopausée.

Ces produits ont été mis sur le marché par les autorités compétentes nationales (en France : Agence Nationale de Sécurité du Médicament) ou européenne (Agence Européenne pour l'Évaluation des Médicaments), après évaluation rigoureuse de leur sécurité, de leur efficacité et de leur qualité, sur la base des résultats d'essais pharmaceutiques, pré-cliniques et cliniques [88][89].

### **III.1.2.2.2. Aliments probiotiques**

Depuis le début des années 2000 et le lien établi entre santé/bien être et alimentation, le marché européen des aliments probiotiques est en forte croissance [86].

Considérés comme des denrées alimentaires, les probiotiques utilisés en tant que compléments alimentaires ou aliments fonctionnels, sont régis par la législation y attenant.

#### **III.1.2.2.2.1. Compléments alimentaires et aliments fonctionnels : définition**

En France, l'article 2 du Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 définit les complémentaires alimentaires comme suit « les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité » [90].

À l'heure actuelle, il n'existe aucun consensus international permettant de définir précisément les aliments fonctionnels, encore appelés alicaments ou nutraceutiques [91]. Toutefois en 1998, l'action concertée de la Commission Européenne sur la science des aliments fonctionnels en Europe (projet FUFOSE) coordonnée par l'International Life Sciences Institute (ILSI) fait émerger le cadre suivant : « Un aliment peut être considéré comme fonctionnel s'il a été démontré de façon satisfaisante qu'il exerce un effet bénéfique sur une ou plusieurs fonctions cibles de l'organisme, au-delà des effets nutritionnels de base, de manière à améliorer la santé et le bien-être et/ou à réduire le risque de maladie »[91]. Par ailleurs il est communément admis qu'un aliment fonctionnel devrait faire parti du régime quotidien et ne pas se différencier par son goût, son apparence ou son odeur, d'un aliment ordinaire [91].

#### ***III.1.2.2.2. Mise sur le marché***

Au sein de l'Union Européenne (UE), l'entrée sur le marché des aliments fonctionnels et des compléments alimentaires est réglementée par la réglementation n°258/97 datant du 27 janvier 1997 des nouveaux aliments.

Ces derniers ne nécessitent pas d'autorisation de mise sur le marché.

Toutefois, en France depuis 2006, tout complément alimentaire doit faire l'objet d'une déclaration auprès de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DCCRF) qui, après évaluation initiale du produit réalisée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA), examine leur composition et le modèle d'étiquetage proposé. Ce dernier devant être conforme aux dispositions prévues dans le décret de 2006 développées ci-après [90].

En tant que denrées alimentaires, les aliments fonctionnels et les compléments alimentaires probiotiques sont soumis à des règles de sécurité et d'étiquetage, notamment en ce qui concerne les allégations utilisées par l'industrie alimentaire comme argument de vente.

#### ***III.1.2.2.3. Cas particulier des Allégations***

Le terme « allégation » est défini à l'échelon international par le Codex Alimentarius comme « tout message ou toute représentation, y compris une représentation sous la forme d'images, d'éléments graphiques ou de symboles, quelle qu'en soit la forme qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des caractéristiques particulières ».

Toute allégation se doit d'être véridique, claire et fiable. Ainsi, aucun aliment ne peut être décrit ou présenté de façon fausse, trompeuse, mensongère ou susceptible de créer une impression erronée au sujet de sa nature. De plus, l'industrie commercialisant l'aliment doit être en mesure de justifier les allégations avancées [92].

On distingue deux types d'allégation sur le plan réglementaire [93] :

- une allégation nutritionnelle : qui fait référence à la teneur d'un nutriment dans un aliment (exemple « riche en calcium » ou « représente 30 % des apports journaliers recommandés en vitamine C ») ;

- une allégation de santé : qui met en exergue un lien entre un nutriment ou un aliment et l'état de santé. Une allégation santé peut revendiquer la diminution d'un facteur de risque (ex: "les oméga 3 réduisent les risques cardio-vasculaires") ou celle d'un risque de maladie, mais elle ne peut pas comporter de mention thérapeutique indiquant que tel nutriment prévient une pathologie ou la guérit (ex : "le calcium prévient l'ostéoporose"). Ce dernier point est rappelé dans l'article 8 du Décret français de mars 2006 « L'étiquetage des compléments alimentaires (...) n'attribuent pas à ces produits des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine, ni n'évoquent ces propriétés ».

Face à un nombre croissant d'aliments vendus au sein de l'UE faisant l'objet d'allégations nutritionnelles et de santé, l'évaluation de ces dernières n'est plus réalisée au niveau national. En effet, afin de garantir que chaque allégation figurant sur l'étiquette d'un aliment vendu au sein de l'UE soit claire et justifiée par des preuves scientifiques, un cadre réglementaire a été élaboré et harmonisé à l'échelle européenne [92]. Ainsi, depuis 2007, avant la mise sur le marché de toute denrée alimentaire, y compris les aliments probiotiques, les exploitants du secteur doivent soumettre leurs demandes d'autorisation d'allégation de santé à l'AESA. Cette dernière évalue leurs profils nutritionnels fondés sur des données scientifiques puis transmet les informations collectées à la Commission européenne qui statue sur l'autorisation ou le refus de l'allégation de santé du produit concerné [92].

Un registre des allégations autorisées est publié et accessible sur le site de la Commission européenne [92].

En février 2010, au titre de la réglementation 1924/2006/CE en vigueur, l'AESA a rejeté les demandes d'allégations de santé pour les probiotiques, estimant que le niveau de preuves scientifiques était insuffisant et que le terme probiotique est une allégation de santé en soi. Ainsi, depuis le 14 décembre 2012, toutes les allégations de santé figurant sur les aliments probiotiques ont été supprimées[86].

#### ***III.1.2.2.2.4. Règles d'étiquetage***

Sur le plan réglementaire, l'étiquetage d'un complément alimentaire probiotique doit comporter les mentions suivantes [90] :

- Dénomination de vente : « Complément alimentaire à base de... » avec énumération des espèces probiotiques présentes dans le produit.
- Dose journalière recommandée et quantités présentes dans le produit. La concentration de probiotiques viables jusqu'à la date de péremption doit être mentionnée.
- Mises en garde: « Ne pas dépasser la dose journalière recommandée, tenir hors de portée des enfants, ne se substitue pas à un régime alimentaire varié ».
- Seules les allégations appartenant à la liste de l'AESA sont autorisées. L'étiquetage des allégations nutritionnelles et de santé doit respecter le Règlement du Parlement Européen et du Conseil du 20/12/2006. Les allégations thérapeutiques (propriétés préventives, thérapeutiques, curatives...) sont strictement interdites.

En cas d'allégation de santé, l'étiquetage doit obligatoirement comporter les mentions supplémentaires suivantes :

- la population cible à qui l'allégation est destinée,
- l'importance d'un mode de vie sain et d'une alimentation variée et équilibrée,
- la quantité et le mode de consommation assurant le bénéfice de l'allégation,
- les contre-indications,
- et un avertissement sur les risques pour la santé en cas de consommation excessive.

NB : D'un point de vue scientifique, la WGO considère que l'étiquetage de tout produit probiotique (alimentaire et médicament) devrait comprendre les éléments suivants [27] :

- Le genre et l'espèce, en utilisant une nomenclature conforme aux noms scientifiques actuellement en vigueur ;
- La désignation de la souche ;
- Le nombre de cellules viables de chaque souche probiotique (indiquée par le nombre d'UFC) ainsi que la date de péremption du produit ;
- Des conseils quant aux conditions de stockage ;
- Le degré de sécurité sous les conditions d'utilisation recommandées ;
- La dose recommandée, basée sur l'induction de l'effet physiologique souhaité ;
- Une description précise de l'effet physiologique, dans les limites légalement admises ;
- Les informations de contact pour les besoins d'une surveillance post-commercialisation.

#### ***III.1.2.2.2.5. Recommandations d'experts : FAO/OMS et Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments***

L'encadrement des probiotiques médicaments et des probiotiques alimentaires relève de deux législations différentes. Les standards de qualité ne sont donc pas les mêmes.

Des comités d'experts (de la FAO/OMS et de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) ont alors élaboré un certain nombre de recommandations pour appréhender l'efficacité et la sécurité d'emploi des probiotiques à visée alimentaire.

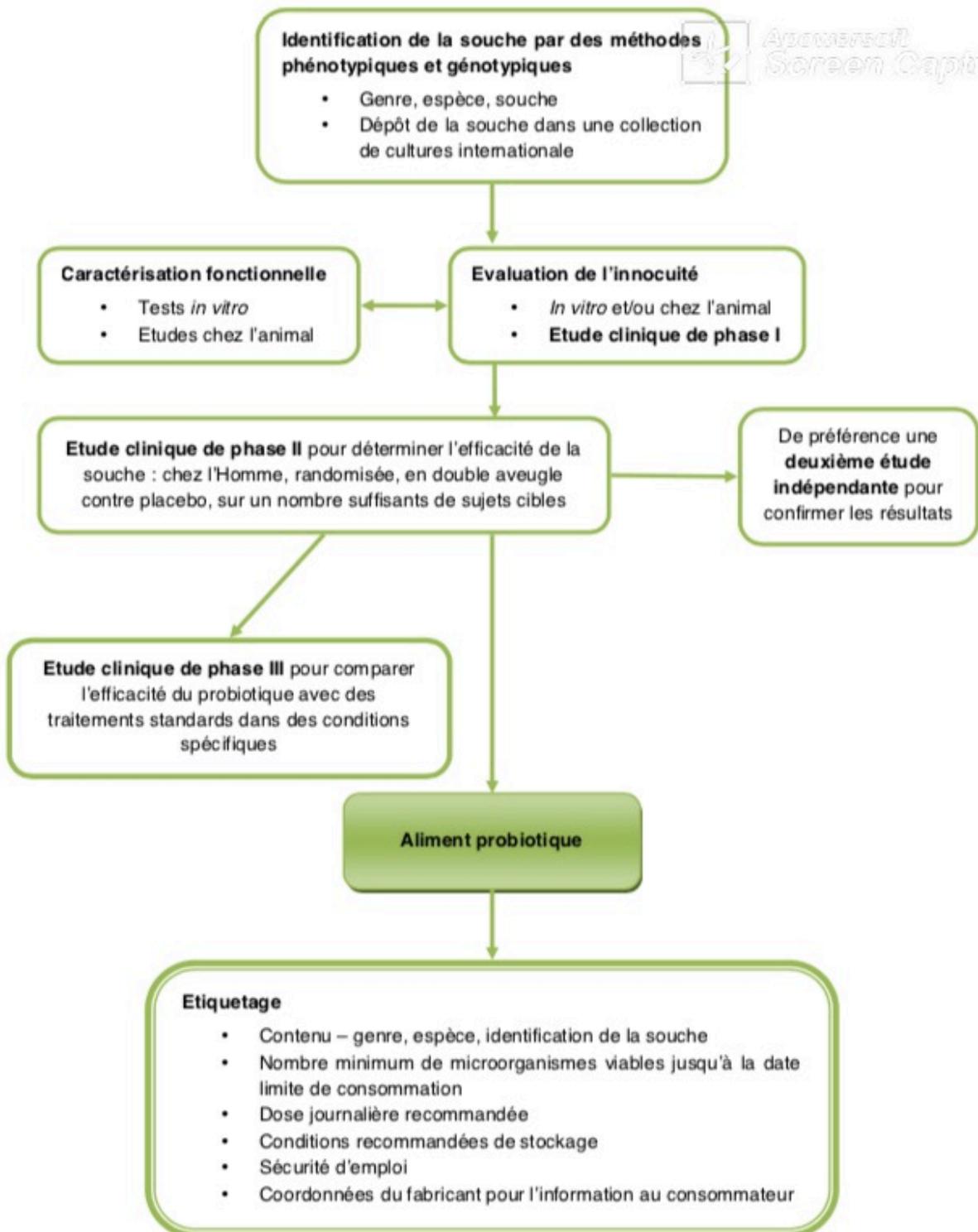
- FAO/OMS : 11 recommandations

Face à l'intérêt grandissant que les aliments probiotiques suscitent auprès des professionnels de santé et des consommateurs, de nouveaux produits ont envahi le marché alimentaire. En réaction et dans le but de garantir la sécurité sanitaire et l'innocuité des probiotiques à visée

alimentaire, la FAO et l'OMS ont élaboré une méthodologie à suivre pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de probiotiques à destinée alimentaire à travers onze recommandations, [81] :

1. Les souches probiotiques potentielles doivent être identifiées par des méthodes comprenant des techniques moléculaires acceptées sur le plan international et nommées conformément au Code international de nomenclature. Les souches doivent, de préférence, être déposées dans une collection de cultures réputée internationalement reconnue.
2. Pour être qualifié de probiotique, le microorganisme probiotique doit pouvoir conférer à l'hôte des avantages définis pour la santé, dans le vecteur qui sera mis à la disposition de l'homme.
3. Il est nécessaire d'affiner les tests *in vitro* et *in vivo* afin de mieux prédire la capacité fonctionnelle et le mode d'action des micro-organismes probiotiques chez l'homme.
4. Plus de données d'efficacité statistiquement significatives chez l'homme sont nécessaires.
5. Les bonnes pratiques de fabrication doivent être appliquées avec une assurance de qualité. Les conditions de durée de conservation doivent être établies, et l'étiquetage doit indiquer clairement la posologie minimale et des allégations de santé vérifiables.
6. Le statut réglementaire des probiotiques en tant que complément alimentaire doit être établi au niveau international.
7. La Consultation recommande la mise en place d'un cadre réglementaire pour mieux traiter les problèmes liés aux probiotiques, notamment l'efficacité, la sécurité, l'étiquetage, la fraude et les déclarations.
8. Les produits probiotiques conférant à l'hôte des avantages définis pour sa santé, doivent être autorisés à les décrire.
9. Des systèmes de surveillance, y compris la traçabilité et la surveillance après commercialisation, devraient être mis en place pour enregistrer et analyser tout événement indésirable associé aux probiotiques dans les aliments. Ces systèmes pourraient également être utilisés pour surveiller les avantages à long terme des souches probiotiques pour la santé.
10. Des efforts devraient être faits pour rendre les produits probiotiques plus largement disponibles, en particulier pour la médecine humanitaire et les populations à haut risque de morbidité et de mortalité.
11. Des travaux supplémentaires rigoureux sur le plan méthodologique sont nécessaires pour l'étude et la compréhension des probiotiques.

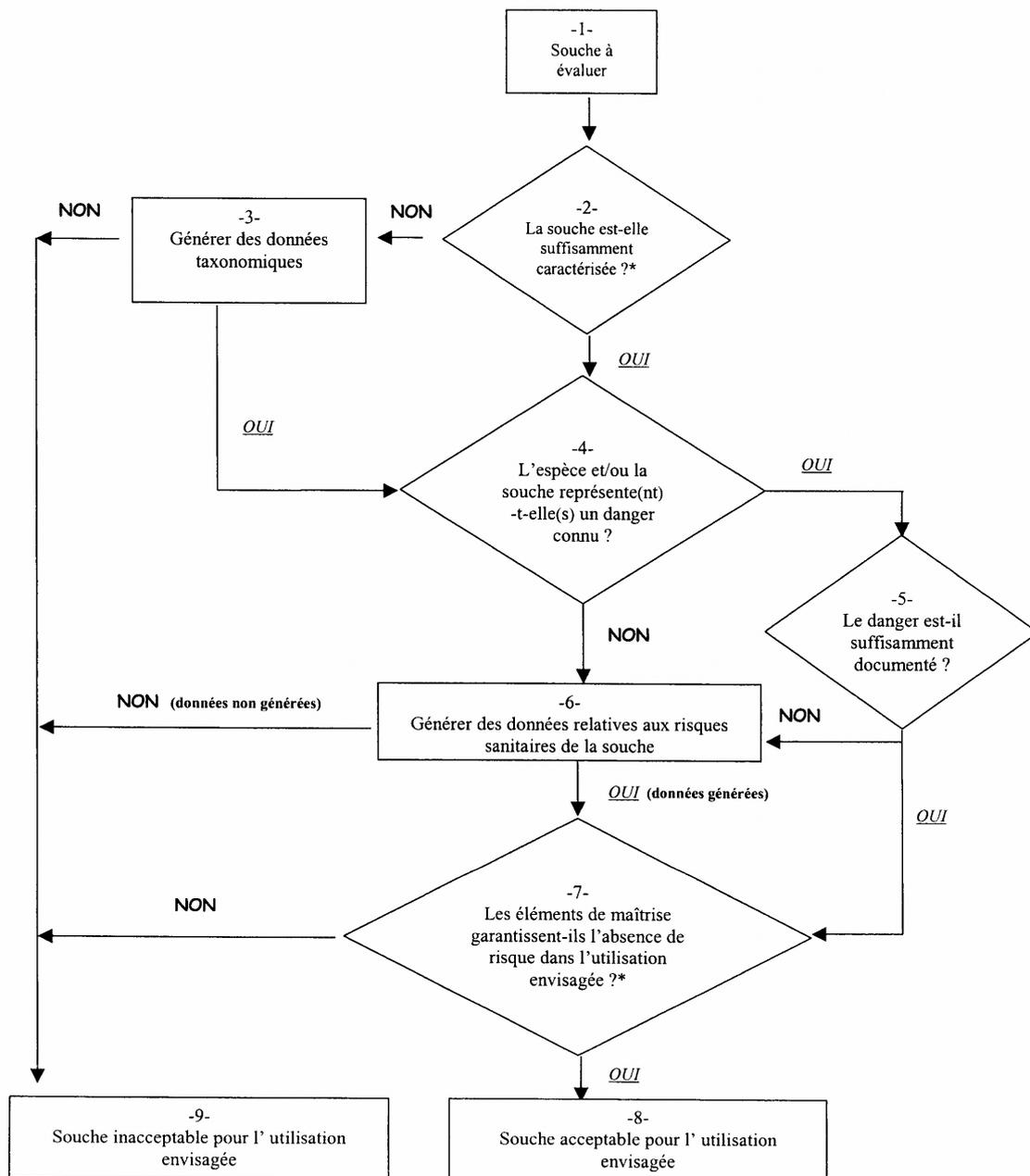
Figure 11 : Guide d'évaluation des probiotiques à application alimentaire



- L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments établit l'année suivante une méthodologie comparable [94]:

**Figure 12** : Arbre décisionnel pour l'évaluation de l'innocuité d'une souche microbienne utilisée dans le secteur agro-alimentaire



\* Dans l'état actuel des connaissances

### **III.1.3. Processus de fabrication**

La synthèse de tout probiotique se déroule en 8 étapes [95].

#### **III.1.3.1. Étape numéro 1 : Conservation des souches**

Le processus commence avec quelques micro-organismes issus d'une banque de cellules conservées à -80°C (température garantissant leur stabilité génétique pendant une longue période).

Cette banque renferme des souches microbiennes sélectionnées :

- chaque souche a été identifiée précisément à l'aide de méthodes phénotypiques et génotypiques ;
- son profil de sécurité a été évalué lors de tests in vitro, de tests réalisés sur des animaux et lors d'études de phase 1 menées chez l'homme (évaluant l'innocuité de la souche probiotique) ;
- ses caractéristiques fonctionnelles (résistance à la bile, adhérence au mucus et/ou aux cellules épithéliales humaines, activité antimicrobienne contre de potentielles bactéries pathogènes, habilité à réduire l'adhésion des pathogènes à des surfaces, activité hydrolase contre les sels biliaires...) sont appréciées par des tests in vitro et effectués sur des animaux ;
- par la suite, son efficacité est évaluée lors d'études de phase 2 et 3 menées chez l'homme (évaluant respectivement l'efficacité d'un probiotique par rapport à un placebo et par rapport à un traitement standard) dans l'idéal en double aveugle, randomisées, contre placebo.

Des cryotubes sont alors prélevés, décongelés, et plusieurs contrôles de qualité sont effectués pour détecter des contaminations éventuelles et vérifier la caractérisation biochimique de chaque souche.

#### **III.1.3.2. Étape numéro 2 : Préparation de l'Inoculum**

Un milieu de culture riche en nutriments est préparé dans des conditions stériles. Les cryotubes, prélevés lors de l'étape précédente, y sont déposés. Les micro-organismes deviennent alors actifs et commencent à se multiplier pour former l'inoculum.

#### **III.1.3.3. Étape numéro 3 : Pré-fermentation et fermentation**

Une fois sa qualité et sa pureté vérifiées, l'inoculum est transféré dans des conditions stériles vers un pré-fermenteur où les conditions de croissance sont surveillées en permanence : pH, température, pression...

Les pré-colonies ainsi obtenues sont ensuite transférées dans un fermenteur industriel.

#### **III.1.3.4. Étape numéro 4 : Centrifugation ou ultra-filtration**

Les micro-organismes vivants sont ensuite séparés du milieu de culture par centrifugation ou ultra-filtration.

Environ 75% de l'eau est éliminée à ce stade, permettant une plus grande concentration en micro-organismes vivants.

Ces derniers sont ensuite mélangés à une formule cryoprotectrice adaptée, pour les aider à survivre durant la lyophilisation.

#### **III.1.3.5. Étape numéro 5 : Lyophilisation**

Au cours de cette étape, les micro-organismes sont exposés à une température et une pression très basses permettant l'élimination de l'eau restante par sublimation.

Les micro-organismes forment alors un « gâteau » solide, contenant 2 à 4% d'eau.

#### **III.1.3.6. Étape numéro 6 : Broyage**

Ce « gâteau » solide est broyé pour obtenir une poudre fine et homogène. Chaque grain de poudre peut contenir jusqu'à  $10^9$  micro-organismes.

Cette poudre microbienne ou « culture pure » peut être livrée en vrac ou mélangée pour obtenir la formulation souhaitée.

#### **III.1.3.7. Étape numéro 7 : Mélange**

Afin d'obtenir la concentration désirée en micro-organismes, la poudre précédemment obtenue est mélangée à d'autres ingrédients tels que des agents de charge ou des diluants.

Elle pourra également être associée à d'autres cultures microbiennes pures ou encore à des enzymes digestives, des vitamines, des minéraux, des extraits de plante...

Ces mélanges se font sous un contrôle strict de la température et de l'humidité.

#### **III.1.3.8. Étape numéro 8 : Conditionnement**

Le conditionnement est une étape clé pour la survie des micro-organismes tout au long de la durée de vie des produits finis (poudre en vrac, capsules, sachets, comprimés, sticks, gouttes, poudres oro-dispersibles ou flacons...).

Des contrôles doivent être effectués à différentes étapes de la fabrication pour s'assurer de la viabilité et de la stabilité des souches probiotiques.

Il est également important d'appliquer les règles de bonnes pratiques de fabrication durant la production pour une assurance qualité adéquate.

### **III.1.4. Critères d'obtention du qualificatif probiotique / de sélection des souches probiotiques**

Tout microorganisme ne peut se targuer de répondre à la définition de probiotique. Afin d'obtenir le qualificatif, chaque produit doit répondre aux exigences des autorités compétentes.

En France, ce sont les recommandations émanant de de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) et celles de l'Autorité Européenne de Sécurité Alimentaire (AESA), qui prévalent [84][96][97].

Chaque souche doit remplir les 4 critères suivants pour se voir attribuer le qualificatif de probiotique [84][96]:

- Avoir démontré un effet bénéfique sur l'hôte ;
- Être vivant dans le vecteur jusqu'à la Date Limite de Consommation (DLC) ;
- Être présent en quantité suffisante ;
- Présenter une parfaite innocuité pour le consommateur et l'environnement.

Les industriels sélectionnent en conséquence des souches microbiennes capables de répondre à ces 4 critères.

#### **III.1.4.1. Avoir démontré un effet bénéfique sur l'hôte**

L'appellation probiotique ne peut être attribuée à un micro-organisme qu'après démonstration d'un effet bénéfique sur la physiologie de l'hôte ou sur la santé de ce dernier au cours d'études rigoureuses.

Les probiotiques doivent ainsi respecter la règle de la « médecine basée sur les preuves » (Evidence Based Medicine) qui exige que toute affirmation scientifique soit basée sur un niveau de preuves suffisant [83].

Dans un premier temps, des études *in vitro* doivent être conduites pour déterminer les effets bénéfiques potentiels des probiotiques sur la santé. Si les résultats sont convaincants, ils devront alors être confirmés par des essais cliniques randomisés chez l'homme, en double aveugle contre placebo, menés sur des populations cibles. Ces essais permettant de juger l'efficacité du produit probiotique, doivent être réalisés sur un nombre suffisants de sujets pour que les résultats puissent être statistiquement significatifs[86].

#### **III.1.4.2. Être vivant dans le vecteur jusqu'à la Date Limite de Consommation (DLC)**

La galénique proposée (poudre, capsule, comprimé...) doit renfermer le micro-organisme vivant. L'évaluation de ce paramètre permet de s'assurer de sa présence effective et de sa stabilité en fin de Date Limite de Consommation (DLC) dans le produit [84].

La viabilité d'un probiotique est assurée par [84]:

- un processus de fabrication adapté avec notamment de bonnes méthodes de dessiccation et de réhydratation associées à un enrobage protecteur optimal ;
- des conditions de stockage appropriées : la stabilité des probiotiques étant inversement lié à la température.

Divers contrôles sont effectués à différentes étapes de la production et du stockage pour s'assurer du respect de ce critère essentiel [84].

### III.1.4.3. Présent en quantité suffisante : $10^9$ - $10^{11}$ UFC par jour

Le micro-organisme doit également être présent en quantité suffisante dans le produit[96].

Nous l'avons vu un probiotique se doit d'être vivant et administré en quantité adéquate pour générer un effet bénéfique chez son hôte. Pour ce faire, il est admis que les concentrations de probiotiques sur leur site d'action (intestin grêle et côlon) doivent respectivement être supérieures ou égales à  $10^6$  UFC/g et  $10^8$  UFC/g [96].

Cependant, durant leur transit dans le tube digestif, une grande quantité des micro-organismes ingérées est détruite.

Pour développer leur activité métabolique et ainsi engendrer un « effet bénéfique », les probiotiques doivent être capables de survivre dans le tube digestif. Cette aptitude varie considérablement d'une souche à l'autre d'où l'importance de l'identification de la souche utilisée [96]. Les obstacles rencontrés par les souches probiotiques sont de 5 ordres [75].

- L'acidité gastrique

La première ligne de défense de l'organisme face à ces micro-organismes est la sécrétion d'acide gastrique. Selon le type de bactérie, la capacité à résister à cette acidité sera différente : certaines bactéries survivent partiellement voire totalement au passage gastrique alors que d'autres non [75].

Ainsi, pour espérer une action au niveau intestinal, il est nécessaire d'utiliser des souches bactériennes résistant au passage dans l'estomac. Cette résistance à l'acidité gastrique serait, par ailleurs, améliorée par l'ingestion concomitante de nourriture [98].

- Les acides biliaires

Les micro-organismes ayant résisté au passage dans l'estomac poursuivent leur transit vers le duodénum. Les acides biliaires y sont libérés et exercent leur action.

Alors que la survie des Lactobacilles et des Bifidobactéries est particulièrement impactée par ces derniers, plusieurs bactéries probiotiques d'origine intestinale ont développé des mécanismes de résistance aux acides biliaires. Certaines sont en mesure de les déconjuguer par le biais d'une activité enzymatique (Bile Salt Hydroxylase) et donc d'augmenter leurs chances de survie. D'autres bactéries, notamment des genres Clostridium et Eubacterium, ont, elles, la capacité de les déshydroxyler au prix d'effets néfastes engendrés sur la santé de l'hôte [75].

La sélection de souches probiotiques devra se faire en tenant compte de leur capacité à résister aux acides biliaires et ce de manière inoffensive pour l'hôte.

- Le mucus

Le mucus contient de nombreuses substances antimicrobiennes (IgA, lysozyme, lactoperoxydase, lactoferrine) pouvant détruire les bactéries d'où la nécessité d'avoir des souches résistant au mucus [75].

- La motricité grêlique

Le péristaltisme intestinal se traduit par un effet propulsif très important qui limite la colonisation bactérienne [75]. De ce fait, pour augmenter leur durée de survie et leur efficacité, les probiotiques doivent posséder une grande capacité d'adhésion à la paroi intestinale. Cette aptitude est un critère de sélection important des probiotiques.

- La flore endogène du tube digestif

Nous l'avons vu, cette dernière constitue une barrière contre l'implantation des micro-organismes exogènes, limitant par conséquent la colonisation du tractus digestif par les probiotiques.

Ces derniers ne peuvent pas s'implanter mais colonisent le tube digestif de façon transitoire (entre 2 et 20 jours selon les souches) et font alors partie de la flore allochtone [75].

Les souches à durée de persistance élevée sont ainsi à privilégier et une consommation régulière de probiotiques semble indispensable pour obtenir un effet bénéfique persistant [83]. Une gamme de doses minimales effectives et optimales doit être définie pour chaque souche probiotique[81].

Face à tous ces mécanismes de défense, la dose ingérée de probiotiques doit être suffisante pour obtenir des concentrations adéquates dans les différents compartiments de tube digestif. Le seuil de  $10^9$ - $10^{11}$  UFC par jour a été fixé [96].

L'ensemble de ces exigences fonctionnelles attendues des probiotiques sont appréhendées à l'aide de tests *in vitro*. Les tests *in vivo* sont limités par la technique actuelle disponible [81]. Les experts de la FAO et de l'OMS recommandent d'ailleurs une optimisation de ces tests afin de mieux prédire les capacités fonctionnelles des souches microbiennes potentiellement probiotiques[81].

#### **III.1.4.4. Innocuité pour le consommateur et l'environnement**

Un probiotique doit également présenter une parfaite innocuité pour le consommateur et l'environnement [81][84].

La plupart des probiotiques utilisés actuellement sont produits à partir d'aliments fermentés ou à partir de micro-organismes utilisés depuis des décennies et siégeant dans le tractus digestif

humain [27][80]. Sur la base de leur prévalence dans les aliments fermentés et en tant que colonisateurs normaux du corps humain ils sont considérés comme sûrs.

Si le micro-organisme répond aux 4 critères suivants :

- identité taxonomique définie ;
- sécurité suffisamment établie grâce à un corpus de connaissances disponibles ;
- absence de propriétés pathogènes établie et justifiée ;
- utilisation prévue clairement définie ;

Il reçoit de la part de l' AESA, le qualificatif de « Qualified Presumption of Safety » (QPS) en Europe [97]ou de la part la FAO celui de Generally Recognized As Safe (GRAS) sur le continent Nord Américain.

Cependant, même au sein de ce groupe de micro-organismes dont l'innocuité est présumée, la FAO conjointement avec l'OMS recommandent la confirmation de cette présomption. Pour ce faire, elles préconisent de réaliser un certain nombre de vérifications [81] :

- la détermination des profils de résistance aux antibiotiques ;
- l'évaluation de certaines activités métaboliques (par exemple : production de D-lactate, déconjugaison des sels biliaires) ;
- l'évaluation des effets secondaires lors d'études chez l'homme ;
- la surveillance épidémiologique des incidents indésirables chez les consommateurs (après la commercialisation) ;
- Si la souche évaluée appartient à une espèce connue comme étant toxigène chez les mammifères, elle doit être testée pour la production de toxine ;
- Si la souche à évaluer appartient à une espèce à potentiel hémolytique connu, la détermination de l'activité hémolytique est requise ;
- L'évaluation du manque de pathogénicité par une souche probiotique chez des animaux immunodéprimés ajouterait une mesure de confiance en la sécurité du probiotique.

Il est difficile, voire même impossible, de sélectionner une souche probiotique idéale. Dans la pratique, le choix d'un produit probiotique réalisable d'un point de vue industriel et économique est toujours un bon compromis entre les différentes propriétés bénéfiques, l'efficacité et la production des souches testées[86].

#### **III.1.4. Mécanismes d'action des probiotiques**

Pendant longtemps, le manque de données scientifiques, l'ignorance des mécanismes mis en jeu dans les effets observés, ainsi que des allégations non confirmées, ont fait douter la communauté scientifique du bien-fondé des probiotiques[86].

Néanmoins, ces dernières années, face à l'enjeu économique et avec le développement des techniques d'études, des essais cliniques, plus rigoureux d'un point de vue méthodologique, menés chez l'animal et chez l'homme se sont multipliés. Ces travaux ont permis d'objectiver des effets bénéfiques précis engendrés par certains probiotiques sur des symptômes cliniques donnés[86].

Même s'ils sont de mieux en mieux compris, les mécanismes d'action des probiotiques sont encore loin d'être intégralement élucidés, et beaucoup d'hypothèses subsistent. La diversité des situations cliniques dans lesquelles une efficacité a été démontrée suggère qu'un mécanisme d'action unique est improbable, et qu'au contraire, de multiples mécanismes sont impliqués [86].

On sait actuellement que l'administration de probiotiques permet de véhiculer des principes actifs (enzymes, substances antibactériennes, peptides immunomodulateurs...) vers différents sites du tube digestif. Sur zone, les probiotiques ont, d'une part, des effets directs : synthèse de substances antibactériennes, réduction du pH intracolique, effet immunomodulateur avec, au moins expérimentalement, restauration d'un équilibre dans la production de cytokines pro et anti-inflammatoires, réduction de la perméabilité intestinale, suppression (par certaines souches) de l'hypercontractilité musculaire intestinale... Et d'autre part, ces microorganismes ont des effets indirects secondaires aux modifications qu'ils engendrent sur l'écosystème colique [22].

Les études actuelles démontrent également que les activités des probiotiques ne varient pas selon les genres ou espèces microbiennes mais selon les souches [81]. De plus, l'efficacité ne s'améliore pas nécessairement avec une concentration plus élevée de bactéries et la formulation semble essentielle. Par exemple, une préparation probiotique liquide contenant  $10^{10}$  UFC de *B. infantis* était efficace dans la prise en charge du SII, alors que la même dose dans une gélule n'avait aucun effet [99].

Pour le moment, il a été démontré que les probiotiques impactent la flore digestive, les fonctions, et la physiologie intestinales. Ils ont également un rôle d'immunomodulateur, de protecteur envers les agents pathogènes et interviennent dans l'axe intestin-cerveau.

#### **III.1.4.1. Sur la flore digestive**

L'impact des probiotiques sur la composition de la microflore intestinale de l'homme adulte n'a été que très peu étudié de manière spécifique [96]. Les probiotiques remplacent-ils les souches ou espèces microbiennes d'un microbiote déséquilibré dans sa composition ?

La question de la colonisation intestinale par les probiotiques a ainsi longtemps fait l'objet de débats au sein de la communauté scientifique. Il est désormais démontré que les probiotiques ne s'implantent pas, mais transitent dans le tractus digestif jusque dans les selles, parfois sans même avoir adhéré ou s'être multipliés [96]. La possibilité d'une colonisation durable de l'écosystème intestinal par un microorganisme probiotique, c'est-à-dire son maintien à un niveau constant et son développement local sans qu'une ré-inoculation périodique ne soit nécessaire, est en effet, considérée comme conceptuellement impossible en raison d'un grand

déséquilibre de force en faveur des microorganismes du microbiote résident, présents en bien plus grand nombre. Les probiotiques colonisent temporairement le tractus digestif et font ainsi partie du microbiote allochtone[96].

Les effets bénéfiques des probiotiques ne résulteraient donc pas de leur capacité à rétablir de manière constitutionnelle un microbiote défaillant.

### III.1.4.2. Sur les fonctions digestives et la physiologie intestinale

#### III.1.4.2.1. Digestion et environnement intraluminal

Tout comme le microbiote intestinal, les probiotiques sont en mesure de métaboliser le chyme : glucides, lipides, protéines, eau et minéraux se trouvant dans la lumière colique[96].

Prenons l'exemple d'un sucre : le lactose. De nombreux travaux ont montré que la lactase de certaines bactéries lactiques participait in situ à l'hydrolyse du lactose. Cette étape de digestion peut être partiellement défaillante chez de nombreux adultes qui souffrent alors de symptômes dits « d'intolérance » au lactose. L'enzyme de ces bactéries lactiques serait protégée de l'acidité gastrique, libérée dans le duodénum sous l'action des acides biliaires et capable de digérer le lactose contenu dans un yaourt ingéré à hauteur de 90% de la charge (Marteau et al., 1990 [100]). Pour s'assurer de cette relation lactase probiotique-meilleure digestibilité du lactose, plusieurs études ont chauffé des yaourts fermentés par ces bactéries lactiques. Ce procédé aboutissait à une digestibilité significativement diminuée du lactose (Savaiano et al., 1987 [101]; Marteau et al., 1990 [100] ; Varela-Moreiras et al., 1992 [102]; Rizkalla et al., 2000[103]). Le traitement thermique affectant la viabilité des micro-organismes et neutralisant l'activité de la lactase bactérienne [96].

L'effet des probiotiques sur l'absorption de l'eau, du sodium et du chlore a également été étudié chez l'animal et sur des lignées intestinales humaines in vitro[96]. Plusieurs travaux ont montré que certains probiotiques étaient capables d'inhiber ou de prévenir la sécrétion entérocytaire de chlore engendrée par une bactérie pathogène ou une toxine et conduisant à une diarrhée infectieuse. Dans l'étude menée par Resta-Lenert & Barrett sur des lignées intestinales humaines, *Streptococcus thermophilus* ATCC19258 et *Lactobacillus acidophilus* ATCC4356 n'ont pas d'effet sur la sécrétion basale de chlore mais bloquent celle induite par un *Escherichia coli* entéropathogène [104]. Autre exemple, l'effet antisécrétoire de *Streptococcus boulardii*, vis à vis des toxines cholérique et d'*Escherichia coli*, a été documenté dans plusieurs modèles (Marteau et al., 1990 [100]) [96].

Cette action métabolique permet aux probiotiques de réguler l'environnement intraluminal [105]. En effet, grâce à cette activité, ils modulent :

- la concentration en acides gras à chaîne courte dont l'impact physiologique est majeur et multiple [43] : substrats énergétiques pour l'épithélium colique, agents stimulant la prolifération de ce dernier, acteurs dans l'absorption colique (eau, fer, sodium, magnésium, calcium), rôle immunomodulateur (lymphocytes T régulateurs), agents de communication de l'axe intestin-cerveau dans le domaine des réponses neuroendocrines et émotionnelles au stress, modulateurs de la motricité digestive et acteurs de l'acidification de la lumière colique ;

- la concentration gazeuse [105]: point intéressant pour le ballonnement évoqué par les patients souffrant de SII ;
- et celle de l'acide lactique (modulant par ce biais le pH intra-colique)[80][105].

#### **III.1.4.2.2. Métabolisme des radicaux superoxydes**

Les probiotiques contribuent également à éliminer les radicaux superoxydes [27]. Ces derniers interviennent dans la physiopathologie de nombreuses maladies liées au vieillissement : troubles métaboliques (diabète, athérosclérose, syndrome métabolique...), néoplasies, atteintes neurologiques[106] ...

#### **III.1.4.2.3. Motricité**

Bien que le mécanisme d'action ne soit pas connu, il semble que certaines souches probiotiques accélèrent le transit intraluminal oro-anal, total et/ou segmentaire[96][105].

Chez des volontaires sains de 20 à 40 ans, homme et femmes, l'administration de lait fermenté par la souche *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 pendant 21 jours accélère le transit colique total avec un effet plus prononcé chez la femme (essai contrôlé en double aveugle) (Bouvier et al., 2001)[107]. Cet effet de *B. animalis* a été confirmé chez des femmes volontaires saines âgées de 18 à 45 ans dans l'essai en double aveugle de Marteau et al., 2002 [96].

À l'heure actuelle, les mécanismes impliqués ne sont pas encore élucidés. Cependant, les probiotiques pourraient agir directement ou indirectement par l'intermédiaire de leurs produits fermentaires (par exemple les acides gras à chaîne courte)[86][105].

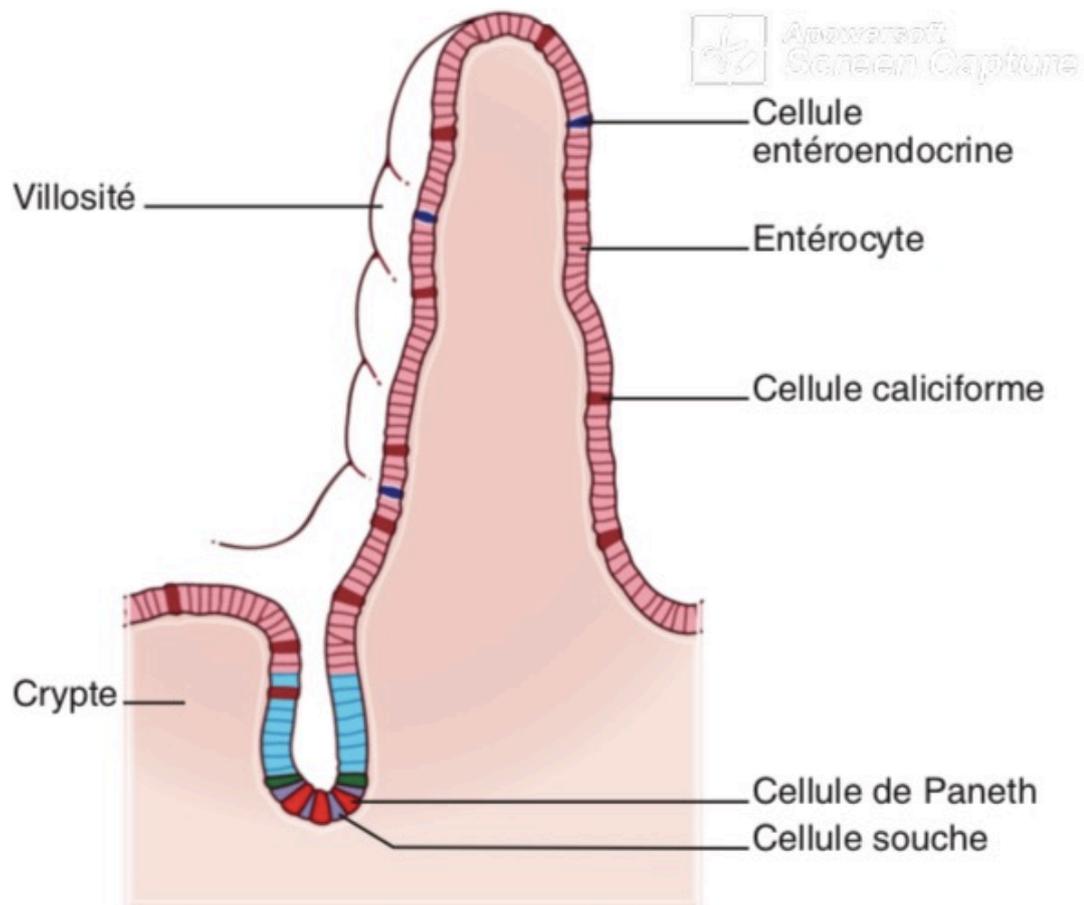
#### **III.1.4.2.3. Paroi digestive**

Les probiotiques agissent sur la paroi digestive : sur l'épithélium, le mucus et la barrière intestinale[105].

##### ***III.1.4.2.3.1. Épithélium***

Les cellules épithéliales intestinales voient leur prolifération stimulée et leur différenciation contrôlée par certains probiotiques. Ces derniers sont, en effet, en mesure de prévenir l'atrophie des villosités intestinales en maintenant une croissance adéquate des cellules dans les cryptes intestinales [105].

**Figure 13 :** Types cellulaires de l'épithélium d'une villosité intestinale



Ajoutons également que les probiotiques semblent pouvoir intervenir dans la fonctionnalité des récepteurs présents sur la membrane entérocytaire, tout du moins *in vitro* et chez l'animal :

- Chez le souriceau, la colonisation par la flore conventionnelle de l'intestin est nécessaire à la glycosylation complète des protéines de la membrane entérocytaire. Or, ces protéines constitutives des récepteurs épithéliaux aux germes pathogènes dépendent largement de leur état de glycosylation [96].
- *In vitro* en présence de *Lactobacillus casei* DN-114 001, les cellules intestinales humaines HT-29 MTX voient leur glycosylation de surface modifiée, permettant une forte inhibition de l'infection de ces cellules par le rotavirus [96].

#### **III.1.4.2.3.2. Mucus**

Les probiotiques renforcent également la production de mucus [27]. Pour ce faire, ils stimuleraient l'expression des ARN messagers des mucines (MUC) [86]. Ces mucines sont des grandes protéines fortement glycosylées entrant dans la composition du mucus.

L'adhésion *in vitro* de *Lactobacillus plantarum* aux cellules épithéliales intestinales humaines, par exemple, conduit à une sécrétion accrue de mucines MUC2 et MUC3 (mucines prédominantes de l'iléon et du côlon). Ceci serait d'ailleurs à l'origine d'un blocage de l'adhérence épithéliale de bactéries pathogènes tels que les *Escherichia coli* entéroinvasifs [96].

### **III.1.4.2.3.3. Barrière intestinale**

Plusieurs souches probiotiques présentent, in vitro et in vivo, un effet favorable sur la fonction de barrière de l'intestin en augmentant la résistance transépithéliale et en diminuant sa perméabilité [96].

Cet effet est assuré d'une part, nous l'avons vu ci-dessus, par l'impact direct qu'ont les probiotiques sur l'expression des mucines et ainsi sur la quantité de mucus protecteur.

D'autre part, les probiotiques permettent le maintien des protéines du cytosquelette (structure, localisation, phosphorylation) et des jonctions serrées intercellulaires [96]. Ils optimisent ainsi la résistance électrique, la perméabilité, et les flux hydroioniques transépithéliaux[96].

*Lactobacillus acidophilus* et *Streptococcus salivarius* préviennent des modifications de la perméabilité induites par les souches *Escherichia coli enteroinvasifs* en évitant la déphosphorylation des protéines de jonctions et du cytosquelette (Resta-Lenert & Barret, 2003 [104]).

La rupture du cytosquelette d'actine associée à l'adhésion de souches d' *E. coli* observées chez des patients atteints de la maladie de Crohn est également prévenue par *Lactobacillus rhamnosus GG* (Khaled et al., 2003) [76]. De même, *Lactobacillus plantarum* exerce un effet bénéfique contre une souche d'*Escherichia. coli* enteropathogène capable d'altérer les protéines des jonctions serrées (Wonodi & Panigrahi 2003) [76].

Dans un modèle de colite expérimentale, une diminution de la perméabilité intestinale chez le rat a été observée après un traitement par *Lactobacillus reuteri* et *Lactobacillus plantarum* [76].

Les données concernant la muqueuse digestive humaine sont encore limitées [96]. In vitro, dans les lignées intestinales HT29/cl.19A et Caco-2, *Streptococcus thermophilus ATCC19258* et *Lactobacillus acidophilus ATCC4356* augmentent la résistance électrique transépithéliale et bloquent la sécrétion de chlore induite par *E. coli entéropathogène* (Resta-Lenert & Barrett, 2003) [104].

Les translocations bactériennes, définies comme le passage de bactéries viables d'origine digestive à travers la barrière de la muqueuse intestinale vers les ganglions mésentériques et, de là, vers les organes à distance, seraient également diminuées par l'administration de probiotiques [96]. Chez l'animal, le traitement par certains probiotiques tels que *Bifidobacterium longum* (Suzuki et al., 1997)[108] ou *Streptococcus boullardii* (Berg et al., 1993) diminue la translocation bactérienne [109]. Toutefois, aucune donnée positive de ce type n'a été observée chez l'homme [96].

### **III.1.4.3. Immunomodulation**

#### **III.1.4.3.1. Rappel sur l'immunité innée et adaptative intestinale**

[43][110]

##### **III.1.4.3.1.1. Immunité innée**

Les défenses immunitaires innées utilisent essentiellement des mécanismes visant à éliminer de façon rapide et aspécifique des microorganismes pathogènes [43][110].

Pour ce faire, elles mettent en jeu plusieurs types cellulaires présents dans la muqueuse intestinale, notamment : les macrophages, cellules dendritiques (CD), lymphocytes natural killer (NK) et polynucléaires neutrophiles. L'activation de l'immunité innée constitue la réponse inflammatoire.

Les macrophages et les CD sont capables, grâce à des récepteurs exprimés à leur surface, parmi lesquels les TLR (Toll-like receptors) sont les mieux connus, de reconnaître des motifs bactériens hautement conservés, les PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns), des microorganismes pathogènes. TLR4 est ainsi un récepteur du lipopolysaccharide (LPS) composant majeur des parois de bactéries gram négatif ; TLR2 reconnaît le peptidoglycane des bactéries gram positif ; TLR3 l'ARN double brin ; TLR5 la flagelline et TLR9 l'ADN bactérien (motifs CpG non méthylés)... La liaison de ces récepteurs avec les antigènes pathogènes induit une cascade de signaux intracellulaires conduisant à la translocation nucléaire du facteur de transcription NF- $\kappa$ B et les réactions suivantes :

- activation des CD et des macrophages avec l'induction de leur activité phagocytaire;
- sécrétion de substances anti-microbiennes (monoxyde d'azote, défensines) ;
- libération de cytokines ou de chemokines pro-inflammatoires telles que les interleukines 1, 6 et 8, le TNF-alpha (Tumor Necrosis Factor alpha) ;
- sécrétion, par les cellules NK, d'interféron gamma ( $IFN\gamma$ ) ayant des effets antiviraux et antitumoraux et empêchant la prolifération des pathogènes dans les cellules n'ayant pas été infectées.

L'immunité innée est généralement évaluée par le relargage de cytokines, la phagocytose et l'activation NK.

Ces réactions en cascade permettent le plus souvent une élimination rapide des microorganismes pathogènes. Toutefois, les cellules de l'immunité innée ne parviennent pas toujours à elles-seules à détruire ces derniers. L'immunité adaptative entre alors en jeu.

#### ***III.1.4.3.1.2. Immunité adaptative***

L'immunité acquise ou adaptative est un système de défense spécifique de l'antigène (Ag). Il met en jeu des réponses immunes humorale (via les lymphocytes B) et cellulaire (via les lymphocytes T). Sa mobilisation lors d'un premier contact avec un Ag nécessite quatre à sept jours, mais les réactions mises en place possèdent une mémoire immunologique, garantissant une protection durable et rapide lors d'un nouveau contact avec le même Ag [43][110].

Sa mobilisation requière donc un contact des cellules de l'immunité acquise avec l'Ag. Les antigènes de la lumière intestinale peuvent être capturés de deux manières différentes :

- par les plaques de Peyer et les nodules lymphoïdes isolés,

- par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) : cellules dendritiques émettant des prolongements dans la lumière intestinale, et les cellules épithéliales.

Les cellules lymphoïdes naïves T et B sont ainsi informées, le système immunitaire adaptatif enclenche alors :

- la production d'anticorps protecteurs spécifiques (IgG, IgA) générés par les lymphocytes B activés désormais plasmocytes : c'est la réponse adaptative B. Cette immunité spécifique peut être locale pour la protection des muqueuses (IgA), ou périphérique (IgG) pour une réponse plus générale de l'organisme ;
- l'activation de lymphocytes T CD4+ ou CD8+. Après présentation des antigènes par les CPA aux lymphocytes T résidents (principalement CD4+) de la lamina propria, les lymphocytes T sont activés.

En fonction de l'environnement inflammatoire (notamment la présence de cytokines générées par le système immunitaire inné), les lymphocytes T CD4+ naïfs prendront un phénotype pro-inflammatoire (ou effecteur) ou anti-inflammatoire (ou régulateur).

Schématiquement, on différencie trois types de lymphocytes T effecteurs (figure 14) :

- les Th1, dépendants de la présence d'IL-12, d'IFN- $\gamma$  et des facteurs de transcription Stat1, Stat4, Tbet. Ils synthétisent de l'IL-2 et de l'IFN- $\gamma$  stimulant de manière prépondérante l'immunité cellulaire et sont impliqués dans la réponse aux infections bactériennes intracellulaires ;
- les Th2, dépendants de la présence d'IL-4, des facteurs de transcription Stat6 et Gata3. Ils synthétisent de l'IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13 stimulant l'immunité humorale et sont impliqués dans la réponse aux infections parasitaires ;

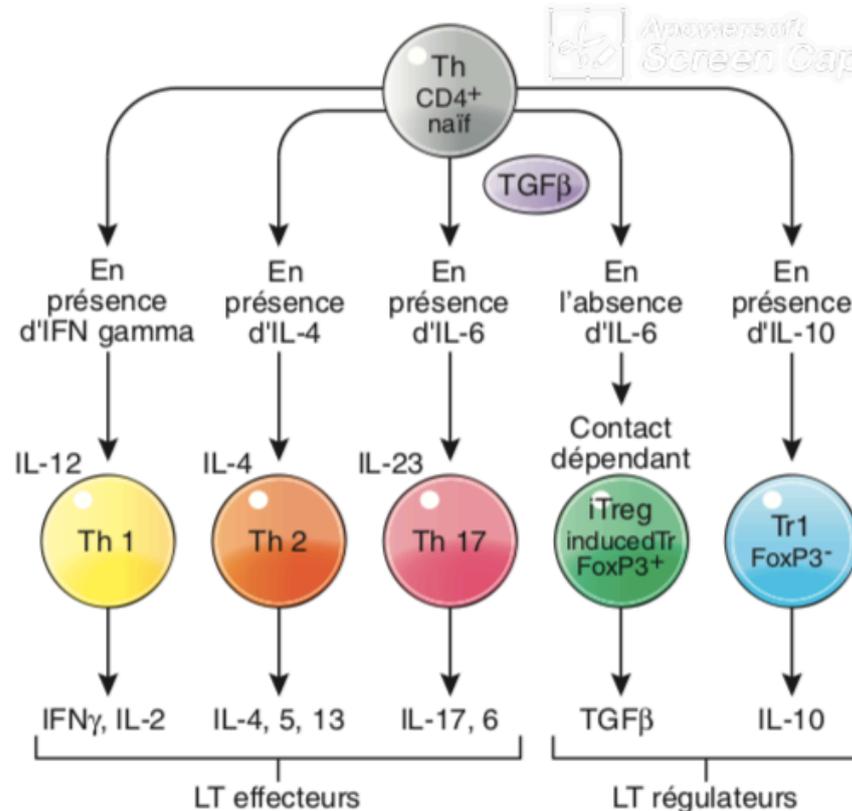
L'activation de l'une de ces populations (Th1 ou Th2) inhibe celle de l'autre. Notons également qu'une répartition Th1/Th2 excessive ou inadaptée peut, dans certains modèles animaux, aboutir au développement de maladies auto-immunes ou allergiques [111].

- et les Th17, dépendants de la présence d'IL-6, de TGF- $\beta$  et d'IL-23 et des facteurs de transcription Stat3 et ROR- $\gamma$ t. Ils synthétisent de l'IL-17 et de l'IL-6 et sont impliqués dans la réponse aux infections bactériennes extracellulaires et fongiques.

Il existe en parallèle deux types principaux de lymphocytes T régulateurs dans l'intestin (voir figure 14) :

- les T régulateurs induits (iTreg) qui dépendent de la présence de TGF- $\beta$  (en l'absence d'IL-6), du facteur de transcription FoxP3, et synthétisent du TGF- $\beta$  ;
- et les T régulateurs 1 (Tr1) qui dépendent de la présence d'IL-10 et synthétisent de l'IL-10.

**Figure 14** : Lymphocytes T effecteurs et régulateurs : différenciation et production cytokinique



Les lymphocytes T intraépithéliaux ou IEL (intraepithelial lymphocytes) sont des cellules particulières des muqueuses. Contrairement à la majorité des lymphocytes T de la lamina propria, les IEL expriment le marqueur CD8<sup>+</sup>. Elles ont une activité cytotoxique et sont capables de produire des cytokines pro- inflammatoires comme l'IFN- $\gamma$ .

### III.1.4.3.2. Impact des probiotiques sur le système immunitaire digestif

#### III.1.4.3.2.1. Activation des macrophages locaux et renforcement de l'activité natural killer

La plupart des études mettent en évidence une action de renforcement de l'immunité innée engendrée par les probiotiques[105].

Ces derniers activent les macrophages locaux et renforcent l'activité NK [27][80][96][105].

Plusieurs travaux attestent de cet effet. Chez 52 volontaires sains recevant en 3 phases (wash in, essai, wash out) *Lactobacillus rhamnosus*, l'activité phagocytaire des macrophages augmentait de 15% et l'activité tumoricide NK de 70 à 150%, ces valeurs revenant lentement à l'état initial après arrêt du traitement (Sheih et al., 2001)[112]. Des résultats identiques étaient obtenus dans un essai utilisant la souche *Bifidobacterium lactis HN019* (Chiang et al., 2000)[113].

#### **III.1.4.3.2.2. Production accrue d'immunoglobulines sécrétoires**

En plus d'accroître la réponse immunitaire innée à travers leur activité phagocytaire majorée, les macrophages vont également, en présence de probiotiques, augmenter la présentation des antigènes aux lymphocytes B entraînant une production accrue d'immunoglobulines sécrétoires A (IgA) sur les plans local et systémique [27][80][105]. L'immunité adaptative se trouve alors également stimulée.

#### **III.1.4.3.2.3. Modulation du profil cytokinique**

Les probiotiques sont également en mesure de moduler le profil cytokinique [27].

Ce mécanisme impliquerait les motifs bactériens probiotiques PAMPS, et les récepteurs permettant la reconnaissance de ces motifs : les TLRs (Toll-like receptors) dont l'activation induit une cascade de signaux intracellulaires conduisant à la libération de cytokines pro-inflammatoires comme nous l'avons abordé [96].

Les études *in vitro* indiquent que selon les probiotiques employés la sécrétion de cytokines pourrait être différente [96]. Ce phénomène est illustré par plusieurs études :

Dans celle d'Haller et al., les souches *Lactobacillus johnsonii* et *Lactobacillus sakei* augmentaient la sécrétion d'IFN $\gamma$  et IL12 (voie Th1) tandis qu'*E.coli* stimulait plutôt la sécrétion d'IL10 (voie Th2) [114]. Dans l'étude de Marin et al., *S. thermophilus* stimulait la sécrétion des cytokines TNF- $\alpha$  et IL-6 [115].

Autre exemple, lors d'études *in vitro*, il a été montré que la mise en contact de cultures de cellules épithéliales avec un *Escherichia coli* humain non pathogène et des *Lactobacilles* appartenant à la flore commensale humaine induisait la production de cytokines telles que le TGF- $\beta$  (anti-inflammatoire). En revanche, une stimulation de ces mêmes cellules par des souches d'*Escherichia coli* entéropathogènes induisait la production de cytokines pro-inflammatoires [75].

Chez des souris atteintes de colite, la reconnaissance du motif CpG non-méthylé de l'ADN bactérien par le TLR9 activait l'immunité innée et s'avérait efficace dans le traitement de leur colite, en réduisant les taux d'IL-1 $\beta$  et de TNF- $\alpha$  au niveau de la muqueuse colique. Des résultats similaires étaient obtenus avec la liaison de l'ADN bactérien du cocktail probiotique VSL#3 au TLR9 [75].

Dans l'étude *in vitro* de Pena et Versalovic, les produits de sécrétion de *Lactobacillus rhamnosus GG* freinaient la production macrophagique de TNF- $\alpha$  engendrant ainsi un effet anti-inflammatoire [116].

Ainsi selon le profil cytokinique induit, l'action des probiotiques peut-être pro- ou anti-inflammatoire. La souche probiotique employée est donc à choisir avec précaution.

#### **III.1.4.3.2.4. Induction d'une tolérance aux antigènes alimentaires**

La WGO souligne cet effet immunologique [27].

Chez la souris, la tolérance orale à une protéine du lait de vache (la  $\beta$ -lactoglobuline) a été étudiée [96]. Les animaux conventionnels développaient une meilleure tolérance à la molécule comparés aux sujets axéniques ou monoxéniques colonisés par *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus johnsonii* ou *Bifidobacterium lactis Bb12* (Prioult et al., 2003)[117].

#### **III.1.4.4. Protecteur envers les pathogènes**

Cet effet probiotique semble médié par plusieurs mécanismes [80].

##### **III.1.4.4.1. Compétition pour les sites d'adhésion et pour les nutriments entre probiotiques et pathogènes**

Les probiotiques diminuent l'adhésion des pathogènes aux cellules épithéliales intestinales en se fixant sur les mêmes sites récepteurs [27][80][105]. Ainsi, plusieurs souches de *Lactobacillus* et de *Bifidobactéries* rivalisent avec des bactéries pathogènes comme *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* ou encore *Yersinia enterocolitica* [86]. Cette inhibition compétitive pour les sites d'adhésion est proportionnelle à la concentration de probiotiques présents sur zone [118][119].

L'inhibition du développement des pathogènes peut également être médiée par un processus de restriction des substrats nutritionnels bactériens [27][80]. En effet, les nutriments présents dans la lumière intestinale sont en quantité limitée. En utilisant les mêmes sources énergétiques que les pathogènes, les probiotiques entrent en compétition avec ces derniers et bloquent leur développement [118][119].

##### **III.1.4.4.2. Acidification de l'écosystème intestinal de manière à créer un environnement défavorable à la croissance des pathogènes et à la synthèse de composés toxiques issus du métabolisme colique des protéines**

Les acides organiques tels que l'acétate, le lactate ou le propionate générés par les probiotiques abaissent le pH local intraluminal colique [27][80]. En acidifiant l'environnement colique, l'activité enzymatique des bactéries acidosensibles Gram-négatives est inhibée ce qui limite leur multiplication [120]. Par ce mécanisme, il a été démontré que les souches *Lactobacillus lactis*, *L. casei* Shirota et *L. acidophilus* YIT0070 réduisaient la croissance d'*Escherichia coli* O157 H7 [121].

De plus, en abaissant le pH intestinal, les probiotiques limitent le microbiote capable de générer, en milieu alcalin, des amines toxiques, de l'ammoniac et des indoles à partir des protéines présentes dans la lumière colique [86].

##### **III.1.4.4.3. Production de produits antimicrobiens (bactériocines, défensines) inhibant les pathogènes**

Les probiotiques peuvent exercer un effet antimicrobien direct grâce à la synthèse de molécules bactéricides ou bactériostatiques : les bactériocines [86]. Les bactériocines, protéines synthétisées par voie ribosomique, agissent principalement sur la membrane cellulaire des pathogènes. En se fixant à certains récepteurs membranaires des bactéries, elles forment des pores rendant la membrane cytoplasmique perméable conduisant à la libération du contenu

intracellulaire et généralement à la mort de la bactérie affectée. Les bactériocines ont un spectre d'action relativement étroit [86]. Leur activité bactéricide ou bactériostatique est essentiellement dirigée contre des espèces taxonomiquement proches de la souche productrice [86]. Il a par exemple été démontré *in vivo* que *Lactobacillus salivarius* produit une bactériocine dirigée contre *Listeria monocytogenes* [122].

En plus de la sécrétion de bactériocines, certains probiotiques favorisent l'activité des défensines en agissant soit sur leur synthèse, soit sur leur activation [86]. Les défensines exercent une activité antimicrobienne dont le spectre d'activité est très large comprenant bactéries, champignons, virus enveloppés et protozoaires. Leur mécanisme d'action est encore mal connu mais il est actuellement admis que les défensines se fixent sur la membrane des microorganismes cibles sous forme de pores multimériques conduisant à la lyse de la cellule cible. La souche probiotique *Escherichia coli* Nissle 1917, par exemple, est en mesure de stimuler la synthèse des défensines. [122].

#### **III.1.4.4.4. Modification des toxines générées par les pathogènes et leurs récepteurs**

Les probiotiques sont également capables de moduler la concentration intestinale des toxines soit en dégradant ces dernières soit en modifiant la sensibilité des entérocytes aux toxines [23][123].

Il a ainsi été montré que certaines souches d'*Escherichia coli* ou de *Bacteroides* isolées à partir de la flore humaine pouvaient prévenir la colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile* du hamster en réduisant la production de toxines dans le tractus digestif sans influencer sur le niveau de la colonisation par *C. difficile* [23].

#### **III.1.4.4.5. Renforcement de la barrière intestinale**

cf paragraphe III.1.4.2.3.3 du contexte

#### **III.1.4.4.6. Action immunomodulatrice**

Via divers mécanismes : stimulation de la phagocytose, activation lymphocytaire, stimulation de la sécrétion d'IgA, profil cytokinique que nous avons évoqué au paragraphe III.1.4.3.2. [27][80][105][124].

#### **III.1.4.5. Impact sur l'axe intestin-cerveau : agents anxiolytiques et modulateurs de l'activité cérébrale**

Nous l'avons vu précédemment le microbiote jouerait le rôle d'éducateur et de régulateur de l'axe corticotrope (acteur de la réponse du corps face à stress) et capable de modifier les réponses émotionnelles engendrées par un stress.

Plusieurs équipes de chercheurs ont alors cherché à évaluer l'impact des probiotiques dans la réponse au stress [77].

Chez la souris BALB/c, la consommation du probiotique *Lactobacillus rhamnosus JB-1* pendant un mois, atténue l'augmentation de corticostérone plasmatique et le niveau d'anxiété induits lors de test anxiogène. Le potentiel anxiolytique des probiotiques a été confirmé chez

cette lignée de souris, avec d'autres souches bactériennes et d'autres tests d'anxiété (Savignac *et al.* 2014)[125].

Chez le rat, un traitement de deux semaines avec le probiotique *Lactobacillus farciminis*, ou avec la combinaison *Lactobacillus helveticus* R0052 et *Bifidobacterium longum* R0175, atténue respectivement la réponse de l'axe corticotrope et la réponse émotionnelle à un stress aigu (Messaoudi *et al.* 2011 ; Ait-Belgnaoui *et al.* 2012) [126][127].

Les probiotiques semblent également être en mesure de réguler l'activité cérébrale dans un contexte de stimulation émotionnelle [77].

Dans l'étude menée par Tillisch *et al.* en 2013, la réponse cérébrale à des stimuli émotionnels a été étudiée par IRM fonctionnelle avant et après l'administration de lait fermenté, par les souches *Bifidobacterium animalis subsp Lactis*, *Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus bulgaricus*, et *Lactococcus lactis subsp Lactis*, à des femmes en bonne santé (sans symptômes digestifs ou/et psychiatriques). Après 4 semaines, la consommation du lait fermenté affectait l'activité des régions cérébrales contrôlant le traitement central des émotions et des sensations [128].

### **III.1.5. Risques et contre-indications des probiotiques**

#### **III.1.5.1. Risques théoriques**

Bien qu'ils soient considérés comme sûrs par les experts dans le domaine, les probiotiques pourraient théoriquement être responsables de 4 types d'effets secondaires indésirables [81][129] :

- infections systémiques ou sepsis ;
- activités métaboliques délétères ;
- altérations dans le processus du développement immunitaire et stimulation excessive immunitaire ;
- transfert de gènes notamment ceux susceptibles d'engendrer une résistance aux antibiotiques.

##### **III.1.5.1.1. Infections systémiques ou sepsis**

Le risque de septicémie est le principal sujet de préoccupation lié à l'utilisation de probiotiques [129].

Si des cas de lactobacillémies, d'endocardite à lactobacille, de fongémie à *Saccharomyces boulardii*, ont été décrits, ces derniers restent extrêmement rares [85][129]. Tous ces événements se sont produits chez des patients présentant un déficit immunitaire sous-jacent, une maladie chronique ou chez des sujets fragiles (enfants prématurés par exemple) ; et aucun cas de septicémie liée à l'utilisation de probiotiques chez des personnes en bonne santé n'a été rapporté [129].

Des facteurs de risque pour la septicémie probiotique ont néanmoins été proposés par Boyle après revue de la littérature [129] :

**Tableau 6** : Facteurs de risque proposés pour septicémie probiotique : La présence d'un seul facteur majeur ou de plusieurs facteurs de risque mineurs appelle à une prudence dans l'utilisation des probiotiques.

<b>Facteurs de risque majeurs</b>	Fonction immunitaire compromise, incluant fragilité/néoplasie
	Enfants prématurés
<b>Facteurs de risque mineurs</b>	Cathéter veineux central
	Barrière épithéliale intestinale altérée, (exemple : maladie diarrhéique, inflammation intestinale)
	Administration de probiotique par jéjunostomie
	Administration concomitante d'antibiotiques à large spectre auxquels le probiotique est résistant
	Probiotiques ayant des propriétés d'adhérence muqueuse élevée ou de pouvoir pathogène connu
	Maladie valvulaire cardiaque (probiotiques de Lactobacillus uniquement)

### **III.1.5.1.2. Activités métaboliques délétères**

Comme nous l'avons vu, le microbiote intestinal joue un rôle important dans de nombreuses activités métaboliques, notamment le métabolisme glucido-lipidique. Dès lors, il existe un risque théorique d'effets métaboliques indésirables lié à la manipulation du microbiote lors de l'utilisation de probiotiques, même si cette manipulation n'est que temporaire. La probabilité d'effets indésirables significatifs à cet égard semble toutefois faible et les études des probiotiques à ce jour n'ont montré aucun effet indésirable significatif dans ce domaine [129].

### **III.1.5.1.3. Altérations dans le processus du développement immunitaire et stimulation excessive immunitaire.**

Le rôle crucial du microbiote intestinal dans le développement immunitaire normal suggère que des manipulations conçues pour modifier le microbiote pourraient avoir des effets immunomodulateurs importants. L'effet à long terme de ces manipulations sur l'hôte est difficile à prévoir et des effets indésirables sur le développement du système immunitaire demeurent donc une possibilité. Ceci est particulièrement pertinent dans le domaine de la supplémentation probiotique néonatale, où l'altération du microbiote à moyen ou long terme et la modification de la réponse immunitaire tout au long de la vie, restent des éventualités. Cependant, il n'existe actuellement aucune preuve directe à ce sujet, et un tel risque reste théorique [129].

Évoquons également, la possible surstimulation immunitaire causée par les probiotiques potentiellement responsable de pathologies auto-immunes [83]. Le passage de peptidoglycane (composants de la paroi bactérienne) a, par exemple, été mis en évidence chez des souris présentant des lésions coliques ou une colonisation bactérienne chronique de l'intestin. Cette

molécule bactérienne était alors capable d'engendrer de la fièvre, des arthrites et des pathologies auto-immunes [83]. À ce jour chez l'homme, un seul cas a été observé. Celui d'une hépatite auto-immune qui aurait été influencée par l'ingestion excessive de yaourts contenant des probiotiques [83]. Il s'agit ici d'un cas anecdotique isolé, qui n'a pas été étudié en détails.

Des données scientifiques supplémentaires regardant l'impact des probiotiques sur le système immunitaire apparaissent indispensables.

#### **III.1.5.1.4. Transfert de gènes probiotiques**

Les gènes microbiens peuvent être transférés entre micro-organismes. Le transfert de la résistance aux antimicrobiens de souches probiotiques à des micro-organismes plus pathogènes (comme les entérocoques et *Staphylococcus aureus* par exemple) est donc une possibilité [83].

Pour prévenir ce risque, toute souche microbienne potentiellement probiotique voit son profil de résistance aux antibiotiques évalué, la FAO et l'OMS recommandant l'exclusion des souches bactériennes porteuses de gènes de résistance aux antibiotiques. Ces organisations suggèrent également que de nouvelles recherches sont nécessaires pour étudier la résistance aux antibiotiques des lactobacilles et des bifidobactéries ainsi que le potentiel de transmission d'éléments génétiques aux bactéries intestinales et alimentaires [81].

#### **III.1.5.2. Dans le cadre de pancréatite aiguë grave, observation d'une surmortalité par ischémie mésentérique**

En parallèle de ces effets secondaires, théoriques pour la plupart, il semble que si les probiotiques sont employés dans le cadre de pancréatite aiguë grave, ils entraînent une surmortalité par ischémie mésentérique [85].

De petites études avaient suggéré l'utilité de certaines souches probiotiques pour prévenir les complications digestives infectieuses fréquentes dans la pancréatite aiguë via une réduction de la croissance bactérienne au niveau du grêle, la restauration fonctionnelle de la barrière muqueuse intestinale et une immunomodulation [130][131]. Cette recommandation est désormais contre-indiquée depuis l'essai PROPATRIA [131]. Cette étude hollandaise était de bonne qualité : multicentrique randomisée contrôlée, menée en double aveugle contre placebo sur 298 patients ayant une pancréatite de pronostic sévère. 153 patients ingéraient par voie entérale une préparation de 6 probiotiques (*Lactobacillus acidophilus*, *casei*, *salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum* et *lactis*), 145 un placebo, 2 fois par jour pendant 28 jours. Le critère d'intérêt principal était composite et incluait toute complication sévère, mortalité comprise. Aucun effet bénéfique n'a été observé notamment en terme de complications infectieuses mais une mortalité accrue dans le groupe sous probiotiques a, elle, été mise en évidence. La plupart des décès étaient liés à une ischémie mésentérique [130].

#### **III.1.5.3. Contre-indications et précautions d'emploi**

Chez les personnes avec une fonction immunitaire compromise, souffrant d'une maladie grave (néoplasie, pancréatite aiguë grave...) ou fragiles, l'utilisation des probiotiques devrait être limitée aux souches ET aux indications dont l'efficacité a été prouvée [27].

### III.1.6. Principaux microorganismes probiotiques (en pathologie digestive)

Les microorganismes probiotiques utilisés à l'heure actuelle sont des bactéries ou des levures ingérées vivantes, présentes ou non dans le microbiote intestinal résident [86].

Ils se répartissent en trois principaux groupes (Tableau 7) : les bactéries lactiques (largement majoritaires), les bactéries non lactiques et les levures.

#### III.1.6.1. Les bactéries lactiques

Avant même d'avoir idée de leur existence, l'homme utilisait les bactéries lactiques pour conserver les aliments (produits laitiers, légumes, charcuterie...) et ce depuis le néolithique [86]. En effet, ces bactéries se caractérisent par leur capacité à fermenter les glucides en produisant de l'acide lactique [86]. L'acide lactique ainsi libéré permet une acidification du milieu et par ce biais l'inhibition de la prolifération de germes pathogènes [80].

Les bactéries lactiques sont présentes dans de nombreux milieux naturels, allant du sol, des plantes en décomposition, aux animaux. Chez ces derniers, on les trouve dans les cavités buccales et vaginales, les fèces et le lait. Le tractus gastro-intestinal des mammifères est notamment colonisé par ces microorganismes [29].

Ces bactéries, à Gram positif, généralement immobiles, asporulées et anaérobies partiellement tolérantes à l'oxygène ou microaérophiles, constituent un groupe hétérogène réunissant plusieurs genres bactériens : *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* et *Pediococcus* [86].

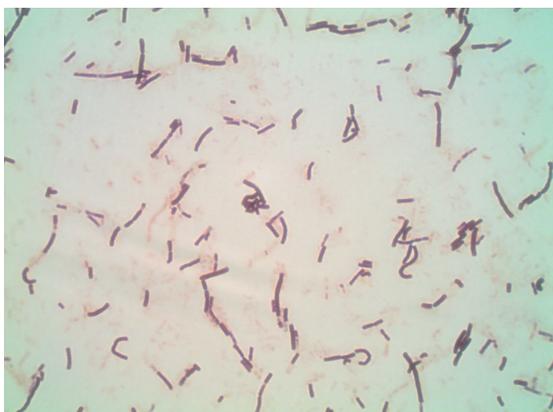
Les bactéries lactiques peuvent être classées en trois catégories différenciées par leur morphologie : les lactobacilles, les coques, et les bifidobactéries [29][86].

##### III.1.6.1.1. Les Lactobacilles

Les lactobacilles font partie du phylum *Firmicutes*, de la classe *Bacilli*, de l'ordre *Lactobacillales* et de la famille *Lactobacillaceae* [86].

Ces bactéries ont une forme de bâtonnets souvent groupés en chaînettes (Figure 15).

**Figure 15** : Vue après coloration Gram de *Lactobacillus acidophilus*



En 2015, on dénombrait jusqu'à 123 souches de lactobacilles [29].

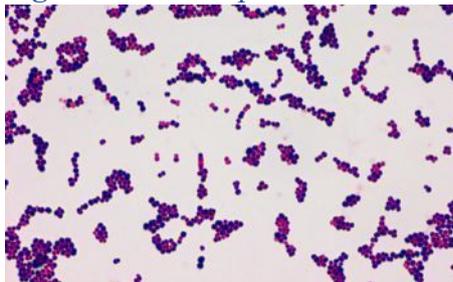
Ces bactéries sont largement répandues dans les milieux riches en substrats glucidiques tels que les muqueuses intestinales, orales et vaginales des humains et des animaux, les plantes, les aliments d'origine végétale, les produits fermentés (yaourt, fromage, vin, choucroute, saucissons, pickles, pain au levain, kimchi, laits fermentés comme le kéfir ou le yakult japonais...) ou en décomposition (viandes, bière, jus sucrés ...), et les eaux usées [29]. Chez les mammifères dont l'homme, les bifidobactéries sont parmi les premières bactéries à coloniser le tractus digestif [70].

Les lactobacilles sont les bactéries majoritairement utilisées en tant que probiotiques et ce depuis plusieurs années [86]. Rappelons que le bacille bulgare d' Elie Metchnikoff est un lactobacille. Ils ont, en effet, démontré de multiples effets bénéfiques : soulagement des troubles fonctionnels intestinaux, propriétés antimicrobiennes et rôle immunomodulateur permettant, par exemple, le traitement des diarrhées infectieuses et la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques notamment chez les enfants, optimisation du métabolisme lipidique, amélioration des désordres émotionnels dépressifs...[29]. De plus, elles présentent des caractéristiques techniques intéressantes à savoir une bonne résistance à l'acidité gastrique et une forte capacité d'adhérence aux cellules intestinales associées à un profil de sécurité favorable [29][86]. De nombreuses souches sont ainsi utilisées en tant que probiotiques chez l'homme : *L. acidophilus*, *L. paracasei*, *L. rhamonus GG*...[29][86]

#### III.1.6.1.2. Les coques

Un second groupe de bactéries lactiques se distingue par leur aspect morphologique. Elles sont en forme de coques sphériques ou ovoïdes, généralement groupées en paires, en chaînettes ou en tétrades et regroupent plusieurs genres bactériens : *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Pediococcus* et *Leuconostoc* [86].

**Figure 16 :** Vue après coloration Gram de *Streptococcus thermophilus*



De ce groupe lactique, seules certains *Streptococcus*, *Enterococcus* et *Lactococcus* sont utilisés en tant que probiotiques en raison notamment de la pathogénicité des autres souches [86].

Parmi les streptocoques, on distingue les espèces commensales, présentes dans les cavités oropharyngées humaines et animales, des pathogènes [86]. Ces dernières ne sont évidemment pas utilisées en tant que probiotiques. L'espèce *Streptococcus thermophilus*, largement présente dans le lait et les produits laitiers, possède le statut GRAS et est utilisée dans certains produits probiotiques en étant généralement associée avec d'autres souches probiotiques. *S. thermophilus* a notamment démontré un effet bénéfique : le soulagement des symptômes relatifs à l'intolérance au lactose [86].

Les entérocoques sont des bactéries présentes dans différentes niches écologiques telles que le tractus intestinal des mammifères dont celui de l'homme, et plus rarement au niveau du vagin ou de la cavité buccale. Elles sont également retrouvées chez d'autres espèces animales (reptiles, oiseaux et insectes), dans les eaux usées, l'eau douce, l'eau de mer et le sol. Leur présence peut-être détectée dans de nombreux produits alimentaires à usage humain comme le fromage ou les produits fermentés. Ces germes sont communément utilisés comme indicateur de contamination d'origine fécale afin de tester la qualité hygiénique des échantillons de l'environnement (eaux utilisées pour la consommation) et alimentaires [132].

Ces microorganismes sont aussi employés par l'industrie agro-alimentaire et rentrent dans la composition de certains probiotiques du fait de la capacité de certaines espèces à produire des bactériocines et de leur robustesse [132].

Leur utilisation dans le secteur alimentaire et de la santé est cependant controversée. En effet, ces bactéries commensales, comme *E. faecalis* et *E. faecium*, font partie intégrante du microbiote intestinal humain, mais sont également des pathogènes opportunistes. Ajoutons également qu' *E. faecium* se distingue des autres espèces d'entérocoques par sa grande résistance aux antibiotiques et qu'un nombre de plus en plus important d'infections humaines à entérocoques, plus particulièrement à entérocoques résistant à la vancomycine, inquiète la communauté scientifique... [132].

Si l'usage d'espèces responsables d'infections cliniques en tant que probiotiques à visée humaine reste limitée, on observe quand même une large utilisation d'*E. faecalis* en tant que complément alimentaire pour animaux et d'*E. faecium* comme probiotique alimentaire qui semble efficace dans la prévention de diarrhées associées à la prise d'antibiotiques et dans le traitement de diarrhées infantiles [132]. Ceci malgré les préconisations des groupe d'experts de la FAO, de l'OMS et de la WGO [27][81].

Les espèces du genre *Lactococcus* ne possèdent aucun caractère pathogène, excepté *Lactococcus garvieae* qui est responsable de la streptococcose d'eau chaude, ou lactococcose, chez les poissons d'élevage notamment la truite arc-en-ciel[86]. Elles sont largement présentes dans le lait et les produits laitiers, mais les produits végétaux forment leur réservoir principal. Utilisées dans l'industrie alimentaire comme souches fermentaires pour la production des fromages et laits fermentés, seule l'espèce *Lactococcus lactis* est utilisée pour ses effets probiotiques (capable d'inhiber le métabolisme et la virulence du staphylococcus aureus) [133][134].

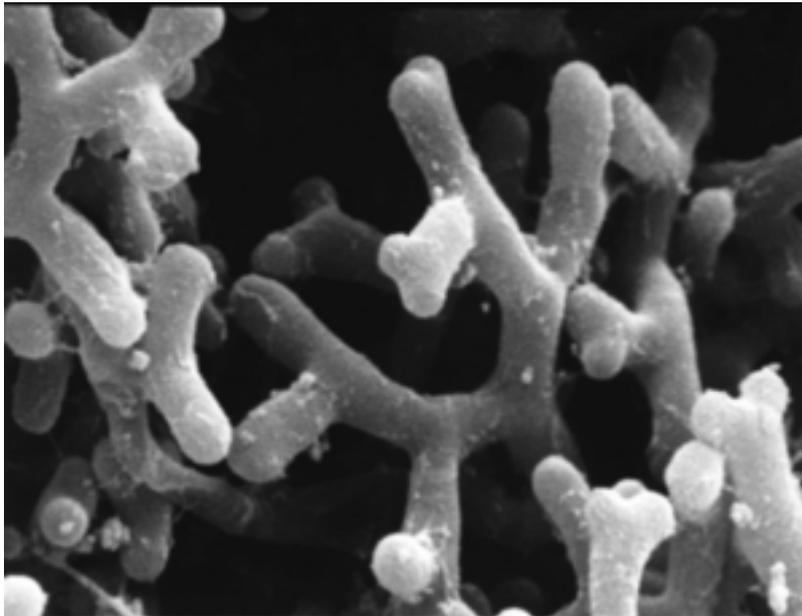
### III.1.6.1.3. Les bifidobactéries

Troisième groupe de bactéries lactiques : les bifidobactéries.

Les bifidobactéries appartiennent au phylum *Actinobacteria*, à la classe *Actinobacteria*, à l'ordre *Bifidobacteriales* et à la famille *Bifidobacteriaceae*. On en distingue aujourd'hui 31 espèces. Ce sont des bactéries anaérobies, immobiles, asporulées, et non productrices de gaz [86].

Ces bacilles ont une morphologie ramifiée. Ils peuvent être isolés, associés en longues chaînes ou en amas, courts, réguliers, fins avec des extrémités effilées, ovoïdes ou longues, légèrement courbées, ou encore former des protubérances et toutes sortes de ramifications [86].

**Figure 17 :** Vue au microscope à balayage électronique de *Bifidobacterium longum*



Anciennement classées dans les lactobacilles sous le nom de *Lactobacillus bifidus*, les bifidobactéries divergent des autres bactéries lactiques par un pourcentage élevé en paires de bases guanine-cytosine présent dans leur ADN (de 55 à 67 %) et par la présence d'une enzyme, la fructose-6-phosphate, leur permettant de fermenter les glucides en produisant plus d'acide acétique que d'acide lactique (rapport 3/2) ainsi que de faibles quantités d'acides organiques et d'éthanol [29][86].

C'est en 1899, que le pédiatre de l'Institut Pasteur Henri Tissier les découvre en les isolant à partir des selles d'un nourrisson allaité [29].

Les *Bifidobacterium* se retrouvent chez l'homme, l'animal, et en grandes quantités dans les eaux résiduaires [86]. Chez l'homme, elles constituent des membres importants de la flore commensale du tractus gastrointestinal, du vagin et de la cavité orale[86]. Présentant un métabolisme anaérobie et une grande sensibilité à l'oxygène, les bifidobactéries se retrouvent de façon prépondérante dans le côlon. Elles colonisent rapidement ce dernier (entre le deuxième et le cinquième jour de vie) et font partie de la flore dominante résidente du microbiote intestinal de l'homme, même si leur nombre diminue avec l'âge [86]. Les espèces de *Bifidobacterium* varient au cours de la vie : chez l'enfant le côlon renferme essentiellement les espèces *B. infantis*, *B. breve*, *B. bifidum* et *B. longum* ; alors que les espèces qui dominent chez les adultes sont *B. longum* et *B. adolescentis* [86].

Présentes en large quantité dans le tractus digestif des enfants allaités, chez qui l'on dénombre moins de diarrhée, leur potentiel probiotique est alors rapidement avancé. Cette hypothèse est ainsi étayée par de nombreux travaux attestant de plusieurs effets bénéfiques : protection contre les pathogènes grâce à une action immunomodulatrice et promotrice d'un environnement anti-inflammatoire, renforcement de la barrière intestinale, synthèse de vitamines, digestion des oligo- et poly-saccharides, suppression de la production de métabolites potentiellement toxiques et carcinogènes... Ceci associé à leur profil de sécurité favorable permet leur utilisation en tant qu'organismes probiotiques [29].

### III.1.6.2. Les bactéries non lactiques

Parmi les bactéries non lactiques utilisées en tant que probiotiques on distingue la souche *Escherichia coli* Nissle 1917 et certaines souches *Bacillus* [86].

#### III.1.6.2.1. *Escherichia coli* Nissle 1917

Après avoir observé la capacité que présentaient certaines souches d'*E. coli* pour inhiber la croissance d'agents pathogènes du typhus, le médecin allemand Alfred Nissle isola, en 1917, dans les selles d'un soldat de la première guerre mondiale ayant résisté à la diarrhée induite par *Shigella* sévissant sur les champs de bataille, une souche d' *E. coli* très fortement antagoniste du pathogène. Il nomma cette bactérie gram négatif *Escherichia coli* Nissle 1917 [29].

Ses effets bénéfiques ont été attestés dans de nombreux travaux : limitation de l'invasion/adhésion de divers pathogènes (souches *E. coli* entérohémorragiques, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Candida albicans*, *Clostridium perfringens*) ; renforcement de la barrière intestinale ; action immunomodulatrice grâce à l'interaction de sa flagelline avec le TLR 5 ; productrice de peptides antibactériens...[29]

Elle présente également un équipement adéquat pour survivre dans le tube digestif : bonne adhésion à la muqueuse intestinale grâce à sa flagelline, grande capacité de captation de fer, élément nécessaire à sa croissance...[29]

Ajoutés à son absence de virulence, contrairement à d'autres souches d'*E. coli* du même sérotype, *E. coli* Nissle 1917 présente ainsi les caractéristiques d'un microorganisme probiotique [29].

#### III.1.6.2.2. Certaines souches *Bacillus*

Les *Bacillus* sont des bactéries ubiquistes, retrouvées en plus grande concentration dans les sols, l'eau et les produits alimentaires d'origine végétale [29].

La fermentation qu'elles engendrent, contrairement à l'habitude, entraîne une alcalinisation du milieu permettant d'augmenter la valeur nutritive des aliments, de leur apporter différentes propriétés gustatives, d'aider à leur conservation et de réduire la toxicité. Ainsi, la fermentation alcaline du soja par *B. subtilis* permet la création du natto japonais ; celle de graines de melon par *B. subtilis*, *B. megaterium* et *B. firmus* donne le condiment africain Ogiri...[29]

Leur action bénéfique dans le domaine de la santé émerge dès 1950. Depuis, leur potentiel probiotique a été confirmé plusieurs travaux [29]:

- *B. subtilis* CU1 stimule la réponse immunitaire chez les sujets âgés,
- *B. mesentericus* accroît la quantité de bifidobactéries et de lactobacilles dans le tractus digestif tout en augmentant la concentration d'IL10 et diminuant celle de TNFalpha (action anti-inflammatoire) ;
- *B. coagulans* améliore la douleur abdominale et la diarrhée chez les patients souffrant de SII...

Leur habilité à former des microspores leur confère une grande résistance et stabilité facilitant leur production et stockage [29].

Enfin, bien que certaines espèces soient pathogènes (*B. cereus*, *B. anthracis*), la majorité d'entre elles présentent un bon bilan de sécurité compatible avec une utilisation en tant que probiotiques [29].

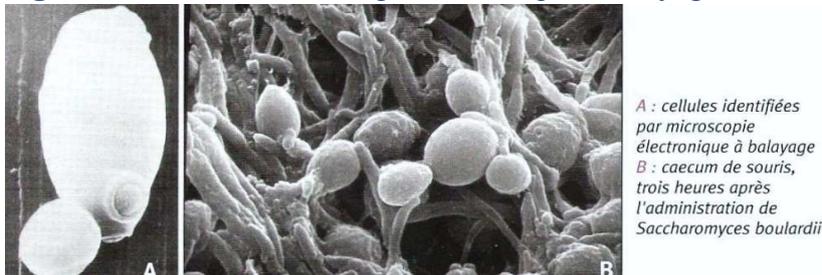
### III.1.6.3. Les levures

Parmi ces champignons unicellulaires, le genre *Saccharomyces* comprend de nombreuses espèces et souches utilisées par l'homme depuis l'Antiquité pour la panification et la vinification. Depuis plusieurs années, elles sont également utilisées comme additifs alimentaires chez les animaux pour améliorer les performances zootechniques et comme probiotiques chez l'homme [86].

Les levures probiotiques divergent des bactéries probiotiques par leur structure physiologique, et leur plus grande taille. De plus, elles n'acquièrent pas les gènes de résistance aux antibiotiques aussi facilement et ne sont pas affectées par les antibiotiques [29].

Deux souches de *Saccharomyces* sont utilisées comme probiotiques : *S. boulardii* principalement (Figure 18) et *S. cerevisiae* (moins étudiée) [29].

**Figure 18** : Vue au microscope électronique à balayage de *Saccharomyces boulardii*



*Saccharomyces boulardii* fut découverte en 1920 par le microbiologiste Henry Boulard. Un groupement de brasseurs français souhaitant produire de la bière en Indochine, mandata le chercheur afin d'identifier de nouvelles souches endémiques de levures. En effet, les souches de *S. cerevisiae* utilisées à l'époque comme levure de bière en France, avaient une température optimale de développement d'environ 4°C, totalement inadaptées au climat tropical. Il convenait dès lors de trouver une souche capable de se développer à une température beaucoup plus élevée. À son arrivée, une épidémie de choléra faisait rage mais épargnait une population locale qui buvait, à des fins antidiarrhéiques, un thé préparé à partir de litchis et de mangoustans. L'analyse microbiologique de cette préparation permit d'identifier une souche de *Saccharomyces* se développant à très haute température pour une levure : 37°C, également celle du corps humain. De retour en France, le Docteur Boulard breveta sa découverte en lui associant son nom. Il la commercialisa sous forme d'ampoules buvables dénommées Ultralevure® (« ultra » faisant référence à la température de croissance optimale élevée de *S. boulardii* en comparaison de celles observées pour les souches utilisées à l'époque en boulangerie ou en brasserie). Ce médicament fut cédé en 1947 à un industriel, François Vallet, qui s'associa à un pharmacien, Michel Hublot, pour fonder le laboratoire Biocodex qui, depuis, diffuse le médicament dans plus de 80 pays. La maîtrise technologique du laboratoire permet,

dès 1962, la lyophilisation du filtrat de *S. boulardii*, assurant ainsi une stabilité du produit dans le temps [29][86].

Depuis les années 1970, de nombreux travaux de recherche ont été effectués sur *S. boulardii*. Ils ont rendu possible le passage d'une observation clinique à la démonstration de ses multiples propriétés biologiques et de ses mécanismes d'action [29] :

- une action antitoxinique par trois mécanismes : en bloquant les récepteurs toxiques présents sur les cellules cibles ; en jouant le rôle de récepteur leurre pour les toxines pathogènes ; ou encore en détruisant les toxines notamment celles de *Clostridium difficile* (grâce à une protéase) ;
- une activité antimicrobienne : *S. boulardii* est capable d'interférer directement ou indirectement avec les pathogènes intestinaux inhibant leur croissance (comme celles de *Candida albicans*, *S. typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas hemolysis*). Elle bloque notamment leur adhésion épithéliale ;
- action immunomodulatrice : agissant sur les signaux cellulaires ou en modulant le profil cytokinique (stimule la production d'IgA intestinales, d'IgG dirigées contre les toxines A et B de *C. difficile*, capable d'interférer avec le facteur de transcription NF-kappa stimulant la production de cytokines proinflammatoires...) ;
- des effets trophiques : stimule, par exemple, la production d'enzymes permettant la maturation des entérocytes, restaure les transports des fluides, stimule la production de protéines...
- des effets anti-sécrétoires : grâce au renforcement des jonctions serrées, *S. boulardii* permet une réduction des pertes de fluides donc de la diarrhée ;
- restauration des activités métaboliques : capable d'augmenter la production des acides gras à chaîne courte...

En plus de ses effets bénéfiques, cette levure se caractérise par sa capacité de résistance à la température du corps humain et à l'acidité gastrique. *S. boulardii* remplit ainsi le cahier des charges des probiotiques [86].

#### **III.1.6.4. Produits disponibles sur la marché**

Depuis plusieurs années, on assiste à une explosion de nouveaux produits probiotiques notamment expliquée par un nombre croissant de publications scientifiques consacrées aux probiotiques [27][29][86].

On retrouve, par exemple, en pharmacie de nombreux produits (Tableau 8) composés d'une ou de plusieurs souches probiotiques, et éventuellement d'autres éléments, en particulier des vitamines et minéraux [86].

**Tableau 7 :** Principaux microorganismes utilisés comme probiotiques chez l'Homme. [135]

Bactéries Lactiques			Bactéries non lactiques	Levures
Espèces de <i>Lactobacillus</i>	Espèces de <i>Bifidobacterium</i>	Autres espèces de <i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i> ou <i>Lactococcus</i>	<i>Bacillus cereus</i> <i>B. subtilis</i> <i>B. coagulans</i> <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	<i>Saccharomyces boulardii</i> <i>S. cerevisiae</i>

Tableau 8 : Exemples de produits probiotiques disponibles en pharmacie

	Produit	Souches	Effet revendiqué
Médicaments	<b>Carbolevure®</b>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée et des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme
	<b>Bacilor®</b>	<i>Lactobacillus casei</i> var. <i>rhamnosus</i>	Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée
	<b>Ultra-levure®</b>	<i>Saccharomyces boulardii</i>	
Compléments alimentaires	<b>Biogaia®</b>	<i>Lactobacillus reuteri</i> Protectis DSM 17938	Restaure l'équilibre du microbiote intestinal Soulage les manifestations de la colique infantile, de la diarrhée et des régurgitations
	<b>Bion® 3</b>	<i>Lactobacillus grasseri</i> PA 16/8 <i>Bifidobacterium bifidum</i> MF 20/5 <i>Bifidobacterium longum</i> SP 07/3	Renforce les défenses naturelles de l'organisme
	<b>Bion® Allesensa</b>	<i>Lactobacillus paracasei</i> LP-33	
	<b>Bion® Transit</b>	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	Évite l'inconfort intestinal et les ballonnements
	<b>Ergyphilus® Plus</b>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG <i>Lactobacillus paracasei</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i>	Améliore la résistance de l'organisme
	<b>Immunostim®</b>	<i>Lactobacillus helveticus</i> R-52 <i>Bifidobacterium bifidum</i> R-71 <i>Bifidobacterium infantis</i> R-33	Participe à l'équilibre du microbiote intestinal Améliore les défenses naturelles de l'organisme
	<b>Immunostim® Levure +</b>	<i>Lactobacillus helveticus</i> R-52 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R-11 <i>Bifidobacterium longum</i> R-175 <i>Saccharomyces boulardii</i>	Restore l'équilibre du microbiote intestinal, notamment après la prise d'antibiotiques
	<b>Lactibiane® Référence</b>	<i>Lactobacillus helveticus</i> LA 102 <i>Bifidobacterium longum</i> LA 101 <i>Lactococcus lactis</i> LA 103 <i>Streptococcus thermophilus</i> LA 104	Contribue au maintien du microbiote intestinal Améliore le confort digestif et le transit
	<b>Lactibiane® Voyage</b>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA 201 <i>Lactobacillus casei</i> LA 205 <i>Lactobacillus plantarum</i> LA 301	Contribue au maintien du microbiote intestinal au cours de voyages à l'étranger
	<b>Probiolog®</b>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium lactis</i>	Contribue et favorise l'équilibre du microbiote intestinal
	<b>VSL#3®</b> (non commercialisé en France)	<i>Bifidobacterium breve</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Bifidobacterium infantis</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaris</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>	Favorise l'équilibre du microbiote intestinal Améliore les fonctions gastro-intestinales

## **III.2. Application clinique : Probiotiques et SII**

### **III.2.1. Approche physiopathologique**

Il est maintenant reconnu qu'il n'existe pas de cause unique expliquant le SII. Considérée désormais comme une affection multifactorielle, les pistes physiopathologiques avancées mêlent troubles de la motricité digestive, de la sensibilité gastro-intestinale (eux-même d'origine nerveuse périphérique et centrale, et secondaires à une activation immunitaire de bas grade et une augmentation de la perméabilité intestinale), excès d'acides biliaires endoluminaux, facteurs psychologiques et génétiques [26].

Par ailleurs, nous l'avons vu de plus en plus d'éléments prouvent que le microbiote intestinal est perturbé chez au moins une partie des patients souffrant de SII, bien qu'aucun caractère phénotypique particulier n'ait encore été identifié formellement [22]. La présence de dysbiose, conjuguée à l'accumulation de preuves selon lesquelles certains probiotiques pourraient modifier certains des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le SII, a ainsi laissé penser que les probiotiques pourraient être efficaces dans le traitement de la maladie [26][62][68][99].

#### **III.2.1.1. Motricité digestive**

L'administration de probiotiques peut impacter la motricité digestive, que l'on sait anormale dans le SII [26][80][99][105].

Il existe en particulier des preuves convaincantes que le transit gastro-intestinal peut être accéléré par certains organismes (*Bifidobacterium animalis* DN-173 010 par exemple [96]) suggérant que ces derniers seraient particulièrement adaptés aux patients souffrant de SII-C [99].

#### **III.2.1.2. Hypersensibilité viscérale**

L'hypersensibilité viscérale du tractus gastro-intestinal est l'une des anomalies les plus fréquentes chez les patients atteints du SII. Elle est généralement évaluée lors d'une épreuve de distension rectale au moyen d'un ballonnet [1][86].

Bien que l'effet des probiotiques sur l'hypersensibilité viscérale n'ait pas encore été évalué dans le SII, il a été démontré, au cours d'expériences menées chez des animaux à l'aide de cette technique de distension au ballonnet, que ces microorganismes étaient en mesure de réduire cette anomalie [26][99][105].

De plus, nous l'avons évoqué, des techniques de balayage du cerveau, telles que la tomographie à émission de positons ou encore l'IRM fonctionnelle, ont permis de démontrer de manière probante, que le traitement central des stimuli douloureux appliqués à l'intestin est anormal dans le SII. Il est alors intéressant de constater que l'administration de certains probiotiques peut réduire la réactivité des zones du cerveau associées à ce traitement anormal des stimuli douloureux intestinaux [99].

#### **III.2.1.3. Inflammation gastro-intestinale de bas grade**

L'inflammation gastro-intestinale de bas grade, mise en évidence notamment chez les patients souffrant de SII-PI et expliquant du moins en partie l'hypersensibilité viscérale observée dans cette pathologie, pourrait être modulée par certaines souches probiotiques qui ont démontré leur capacité à élaborer diverses protéines et métabolites dotés d'une activité anti-inflammatoire et immunomodulatrice [26][105].

Par exemple, il a été montré que chez certains patients atteints de SII, le rapport entre IL-10 (cytokine anti-inflammatoire) et IL-12 (cytokine pro-inflammatoire) est en faveur d'un état pro-inflammatoire. Ce rapport pouvait être corrigé par l'administration de *Bifidobacterium infantis* 35624 [68][99][105][136].

#### **III.2.1.4. Pullulation microbienne grêlique**

Dans l'hypothèse, certes débattue à l'heure actuelle, d'une pullulation microbienne grêlique possiblement responsable d'une partie de la symptomatologie observée dans le SII, les propriétés antimicrobiennes des probiotiques pourraient s'avérer intéressantes (rôle protecteur contre pathogènes) [105]. Des études sont alors nécessaires pour statuer sur l'impact des probiotiques sur cette possible pullulation microbienne grêlique.

#### **III.2.1.5. Défaut de la barrière gastro-intestinale**

Nous l'avons abordé, le défaut de la barrière gastro-intestinale joue un rôle important dans la pathogénie du SII [26]. Or, plusieurs souches probiotiques ont démontré, in vitro et in vivo, un effet favorable sur la fonction de barrière de l'intestin en augmentant la résistance transépithéliale et en diminuant sa perméabilité [68][96][99].

Il serait judicieux d'explorer cette capacité dans le cadre spécifique du SII [96].

#### **III.2.1.6. Anxiété**

Enfin, l'anxiété est une constatation courante chez les patients atteints de SII [26]. Par conséquent, il est intéressant de constater que l'administration de probiotiques entraîne une diminution du comportement anxieux chez les animaux, ainsi qu'une réduction des scores d'anxiété chez l'homme [26][77][99].

Alors, choisir d'utiliser les probiotiques reviendrait-il enfin à opter pour une approche physiopathologique du SII ?

### **III.2.2. Effets bénéfiques**

#### **III.2.2.1. Impact des probiotiques sur les symptômes du SII**

Plusieurs souches et produits probiotiques ont été étudiés et ont été en mesure de conduire à une amélioration symptomatique dans un ou plusieurs domaines du SII : constipation, ballonnement, flatulence, inconfort, et même qualité de vie [29][30][85].

Notons par exemple : *B. infantis* 35624, *L. plantarum* 299v, *B. lactis* DN-173010, *E. faecium* SF68, , *L. rhamonus* GG, *L. reuteri*, VSL#3 (association de *S. thermophilus*,

*B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*), *E. coli* Nissle 1917, *L. casei* Shirota [29].

Ainsi, selon la souche utilisée, les probiotiques peuvent s'avérer efficaces dans le traitement du SII.

### III.2.2.2. Etudes cliniques

Dans une étude menée en 2001 sur 40 patients souffrant du SII, *Lactobacillus plantarum* 229v était administré à la moitié d'entre-eux tandis que les patients restants recevaient un placebo, sur une période de 4 semaines. Tous les patients sous probiotique déclaraient ne plus ressentir de douleurs abdominales, alors que 80 % des patients chez qui le placebo était administré éprouvaient toujours des douleurs. L'impact de la souche probiotique fut également évaluée sur sa capacité à impacter l'ensemble des symptômes du SII. 95 % des patients ayant reçu le probiotique constatèrent une amélioration globale de la symptomatologie contre seulement 15 % des patients sous placebo. De plus, une tendance à la normalisation de la fréquence des selles chez 6 des 10 patients constipés ayant reçu *L. plantarum* 229v fut constatée contre 2 des 11 patients constipés traités avec le placebo [137].

Dans une autre étude, l'amélioration globale des symptômes du SII fut démontrée cette fois avec la souche *Bifidobacterium infantis* 35624 ( $10^8$  UFC par jour pendant quatre semaines) [138].

Dans un essai portant sur 34 sujets atteints du SII, *Saccharomyces boulardii* diminuait la diarrhée fonctionnelle mais ne modifiait pas les autres symptômes [139].

Dans une étude menée chez 48 personnes souffrant de SII-D, l'administration de la spécialité probiotique VSL#3® fut associée à une réduction des flatulences et à un retard du transit colique par rapport au placebo, mais n'a pas eu d'effets sur la douleur abdominale [140].

Enfin, le mélange de quatre souches probiotiques (*B. longum* LA 101, *L. acidophilus* LA 102, *L. lactis* LA 103 et *S. thermophilus* LA 104) correspondant à la spécialité Lactibiane Référence® fut étudié en double aveugle contre placebo sur 100 patients présentant un SII : 29 % d'entre eux étaient atteints de SII-C, 29 % de SII-D et 41 % présentaient un SII-M. 52 malades reçurent un placebo, les autres le mélange probiotique. Après 4 semaines de supplémentation, le soulagement global des symptômes était identique dans les deux groupes (42,6 % versus 42,3 % pour le mélange probiotiques et le placebo respectivement). En revanche, une diminution de la douleur abdominale s'est avérée significativement plus importante dans le groupe recevant le mélange de souches probiotiques par rapport au groupe placebo (- 41,9 % versus - 24,2 %). De plus, dans la population constipée, le nombre de selles était plus important chez les patients sous probiotiques, et ce dès la première semaine de supplémentation [141].

La qualité de vie, particulièrement impactée dans le SII, peut également être améliorée par l'administration de certaines souches probiotiques telles que *B. bifidum* MIMBb75[142], *S. boulardii* CNCM I-745[143], *B. animalis* DN-173 010 administré dans du lait fermenté associé avec *S. thermophilus* et *L. bulgaricus* [144][145].

### III.2.2.3. Méta-analyse

Dans l'article du World Journal Gastroenterology de février 2016, une revue des méta-analyses publiées sur ces 5 dernières années regroupant les essais contrôlés randomisés menés sur des patients SII usant différentes souches probiotiques, permet d'avoir une idée des souches ayant démontré leur efficacité avec niveau de preuve relatif [26].

Ces travaux ont examiné les avantages thérapeutiques de certains probiotiques sur les symptômes globaux ou spécifiques du SII, cependant ils sont extrêmement hétérogènes en terme de qualité. Ainsi, bien qu'un certain nombre de méta-analyses indiquent que les probiotiques peuvent être utiles dans le traitement des symptômes du SII, leurs conclusions varient en raison de la taille insuffisante de l'échantillon, de la mauvaise conception et de l'utilisation de diverses souches de probiotiques dans les études examinées. Cet article s'est focalisé sur un certain nombre de méta-analyses et d'essais spécifiques, publiés au cours des 5 dernières années, ayant sélectionné des essais randomisés et contrôlés (ERC) menés sur des patients atteints du SII en utilisant différentes souches de probiotiques :

- Après avoir revu 18 ERC, permettant l'inclusion de 1650 patients dans leur méta-analyse, Moayyedi et al.[144] sont arrivés à la conclusion que l'administration de probiotiques pouvait être bénéfique dans le cadre du SII, et ce, malgré l'hétérogénéité significative des études analysées. En effet, l'administration de probiotiques était significativement meilleure que le placebo pour améliorer les symptômes du SII dans leur globalité. Aucune différence majeure n'a été constatée entre les différents types de probiotiques utilisés seuls ou combinés - *Lactobacillus* (trois essais, 140 patients), *Bifidobacterium* (deux essais, 422 patients), *Streptococcus* (un essai, 54 patients) combinaisons de probiotiques (quatre essais, 319 patients)- tous montrant une tendance au bénéfice apporté par les probiotiques, sans effets secondaires signalés. De plus, les probiotiques ont également eu un effet statistiquement significatif sur l'amélioration des symptômes individuels tels que la douleur, les flatulences et les ballonnements.
- Les bactéries lactiques (LAB) ont également été largement utilisées dans les essais cliniques. L'analyse de 42 ERC réalisée par Clarke et al.[146] indique que, malgré une hétérogénéité significative, 34 études ont rapporté des effets bénéfiques sur au moins un des critères d'évaluation ou sur des symptômes prédéfinis. En effet, 20 de ces 34 essais impliquant une LAB ont démontré une amélioration de la douleur et de la gêne abdominales, 12 sur 24 ont indiqué une amélioration du ballonnement abdominal, et des avantages par rapport au placebo ont été rapportés dans 13 des 24 essais évalués selon un indice de fonction défécatoire. Notons également que si les bifidobactéries et les lactobacilles se sont révélés efficaces pour atténuer les symptômes du SII, les effets bénéfiques des préparations à base d'espèces multiples de LAB, y compris la préparation VSL # 3, étaient moins évidents.
- Une liste de 16 ERC plus rigoureusement sélectionnés a été évaluée par Brenner et al.[147]. Ces auteurs ont conclu que seules deux études, celles utilisant *Bifidobacterium infantis* 35624, ont montré des améliorations significatives de la douleur ou gêne abdominale, des ballonnements / distensions et / ou des selles, par rapport au placebo. Cependant, aucune des études n'a fourni de données quantifiables sur la tolérance et les effets indésirables. Ces auteurs ont, par ailleurs, constaté que 11 des 16 essais analysés pêchaient dans leur méthodologie : processus en aveugle et/ou analyse en intention-to-treat inadéquats, durée trop courte, échantillon trop petit.

- Une revue systématique de Hungin et al.[58] a sélectionné 19 études et inclus 1807 patients. La majorité de ces études avait tendance à inclure tous les sous-types de SII, avec seulement deux études portant sur le SII-C, et trois études sur le SII-D. Bien que les essais signalés soient extrêmement différents, dans les souches probiotiques étudiées (lactobacilles, bifidobactéries, *Streptococcus salivaris*, *Saccharomyces boulardii* et les mélanges probiotiques tels que VSL#3), dans leur conception, ou dans la définition de la réponse au traitement, cette revue a mis en évidence plusieurs effets positifs des probiotiques sur les symptômes du SII et la qualité de vie liée à la santé. De plus, ils présentaient un profil d'innocuité favorable sans différence entre les événements indésirables observés entre les 23 traitements probiotiques spécifiques et le placebo.
- Une autre revue systématique avec méta-analyse a récemment été publiée par Didari et al.[148]. Après sélection de 11748 publications sur les probiotiques, seules 15 ont été utilisées pour la méta-analyse, parmi lesquelles 9 analysées en profondeur. Là encore, la majorité des travaux a été exclue en raison d'une conception clinique médiocre, de l'absence de critères d'inclusion, durée d'étude inadaptée, de l'absence de groupe témoin ou encore de l'utilisation de probiotiques en association avec des médicaments à base de plantes ou avec des prébiotiques. Les 15 essais utilisés pour la méta-analyse ont inclus 882 patients répondant aux critères SII-C/D/M selon les critères de Rome II, Rome III. Bien que les études diffèrent en termes de souche bactérienne utilisée, de dose probiotique administrée, de durée de traitement ou de suivi... les probiotiques ont démontré leur supériorité par rapport au placebo pour réduire les douleurs abdominales après 8 - 10 semaines de traitement, avec un effet plus élevé à la semaine 8, suggérant une efficacité réduite lors d'une utilisation à long terme. En outre, l'administration de probiotiques a amélioré les symptômes généraux du SII et réduit leur gravité, bien que de manière non significative par rapport au placebo. Peu d'événements indésirables ont été rapportés dans les groupes probiotiques placebo.

**Tableau 9 : Efficacité des probiotiques dans le SII [26]**

Critère de Jugement principal	Conclusion	Niveau de preuve du critère de jugement
Évaluation globale des symptômes	Des probiotiques spécifiques aident à soulager le fardeau général des symptômes chez certains patients atteints de SII	Élevé
Évaluation globale des symptômes	Des probiotiques spécifiques aident à soulager le fardeau général des symptômes chez certains patients atteints de SII-C	Bas
Évaluation globale des symptômes	Des probiotiques spécifiques aident à soulager le fardeau général des symptômes chez certains patients atteints de SII-D	Modéré
Douleur abdominale	Des probiotiques spécifiques aident à réduire la douleur abdominale chez certains patients atteints du SII	Élevé
Ballonnement	Des probiotiques spécifiques aident à réduire les ballonnements / distensions chez certains patients atteints de SII	Modéré
Flatulences	Les probiotiques testés à ce jour ne permettent pas de réduire les flatulences chez les patients atteints de SII	Bas
Constipation	Des probiotiques spécifiques peuvent aider à réduire la constipation chez certains patients atteints du SII	Bas
Transit	Des probiotiques spécifiques aident à améliorer la fréquence et / ou la consistance des selles chez certains patients atteints de SII	Modéré
Diarrhée	Les probiotiques testés à ce jour ne réduisent pas la diarrhée chez les patients atteints du SII	Très bas
Qualité de vie liée à la santé	Avec des probiotiques spécifiques, il a été démontré que l'amélioration des symptômes entraînait une amélioration de certains aspects de la qualité de vie liée à la santé.	Modéré

L'ensemble de ces différentes études suggère ainsi que certaines souches probiotiques seraient bénéfiques pour soulager tous ou une partie des symptômes associés au SII. Les probiotiques auraient alors toute leur place au sein de l'arsenal thérapeutique du SII, d'autant que les traitements existants actuellement sont inconstamment efficaces et occasionnent des effets indésirables [99].

Toutefois, à ce jour, les recommandations émanant des organismes nationaux et internationaux restent floues, succinctes voire contradictoires.

### III.2.3. Recommandations

#### III.2.3.1. La Société Nationale Française de Gastro-Entérologie

La Société Nationale Française de Gastro-Entérologie élabore, en septembre 2016, un guide de pratique pour la prise en charge de SII [2].

Elle y mentionne les probiotiques en les plaçant dans ses traitements médicamenteux de deuxième intention, confirmant que « certaines souches de bactéries (ex : *B. infantis* 35624) ont démontré une efficacité modérée dans des études » mais précise deux points pour encadrer la pratique des cliniciens :

- « l'efficacité de ce traitement dépend de la souche testée, de la dose et de la forme utilisée et ne peut être extrapolée à d'autres circonstances » ;
- « les probiotiques achetés par les patients n'ont parfois pas été testés dans des études concernant le SII et/ou sont disponibles sous forme ou dosage différents de celui testé ».

La SNFGE confirme donc la place des probiotiques dans l'arsenal thérapeutique du SII mais ne précise pas les souches recommandées rappelant pourtant le caractère spécifique que possède chaque souche probiotique.

### **III.2.3.2. La World Gastroenterology Organization (WGO)**

Sur le plan international, la WGO élabore deux guides de bonnes pratiques : l'un, en 2015, encadrant la prise en charge du SII [7], l'autre, en 2017, faisant une mise au point sur les prébiotiques et probiotiques [27].

Dans ces documents, les probiotiques figurent clairement dans l'algorithme thérapeutique du SII. En effet, pour les pays aux ressources importantes ou moyennes à disposition, ils constituent la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement juste après la réassurance, l'étude des habitudes alimentaires, du style de vie et l'administration de conseils appropriés. Ceci en précisant que certaines souches sont en mesure de soulager globalement les patients atteints de SII, tandis que d'autres agissent uniquement sur un symptôme (douleur abdominale, ballonnements...).

Elle rappelle que l'utilisation de produits probiotiques n'est souhaitable que si ces derniers ont démontré leur efficacité, tout en précisant que la qualité des études à disposition est très variable et qu'elles sont basées sur de courtes périodes temporelles rendant difficile d'évaluer la durabilité d'un effet bénéfique.

Elle met, enfin, en exergue la difficulté que peut avoir le praticien face à la multitude des aliments, suppléments alimentaires et produits pharmaceutiques se trouvant sur le marché. L'organisme recommande alors les guides d'utilisation des probiotiques Européen, Canadien et Américain et établit, pour sa part, un tableau récapitulatif résumant un certain nombre d'affections gastro-intestinales pour lesquelles il existe une preuve, provenant d'au moins un essai clinique bien conçu, que l'administration orale d'une souche probiotique spécifique s'est avérée efficace. Ce tableau ne gradue pas les probiotiques puisque les études comparatives actuelles ne permettent pas l'établissement d'un classement des produits selon leur efficacité.

**Tableau 10** : Indications chez les adultes des probiotiques pour le SII basées sur les preuves scientifiques disponibles [27].

\* Niveau de preuve selon l'Oxford Centre for Evidence Based Medicine ( cf annexe n°2)

Souche de probiotique	Dosage recommandé	Niveau de preuve*	commentaires	Auteur et année d'étude
<i>Bifidobacterium bifidum</i> MIMBb75	1×10 <sup>9</sup> CFU 1x par jour	3	Amélioration globale de la symptomatologie et de la qualité de vie	Guglielmetti S, et al. 2011
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (DSM 9843)	5 × 10 <sup>7</sup> milliards CFU 1x par jour	2	Amélioration de la sévérité de la douleur abdominale	Ducrotté et al. 2012 Ford AC, et al. 2014
<i>Escherichia coli</i> DSM17252	10 <sup>7</sup> CFU 3x par jour	2	/	Ford AC, et al. 2014
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> NCIMB 30174, <i>L. plantarum</i> NCIMB 30173, <i>L. acidophilus</i> NCIMB 30175, et <i>Enterococcus faecium</i> NCIMB 30176.	10 milliards de bactéries	2	Amélioration des scores du SII, principalement pour la douleur et la fréquence des selles	Sisson G, et al. 2014
<i>Bacillus coagulans</i> et <i>fructo-oligosaccharides</i>	15 × 10 <sup>7</sup> , 3x par jour	2	Diminution de la douleur Amélioration de la constipation	Rogha M, et al. 2014
<i>Lactobacillus animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12®, <i>L. acidophilus</i> LA-5®, <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> LBY-27, <i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31	4 milliards CFU, 2x par jour	3	Amélioration de la douleur abdominale et du ballonnement	Jafari E, et al. 2014
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	10 <sup>9</sup> CFU/capsule de 250 mg 2x par jour	2	Amélioration du score de la qualité de vie	Choi, et al. 2014

<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	10 <sup>8</sup> CFU, 1x par jour	2	Amélioration de la perception globale des symptômes	Whorwell PJ, et al. 2006 Moayyedi P, et al. 2010
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN-173 010 dans du lait fermenté (avec <i>Streptococcus thermophilus</i> et <i>Lactobacillus bulgaricus</i> )	10 <sup>10</sup> CFU, 2x par jour	2	Amélioration du score de la qualité de vie chez les patients SII-C	Guyonnet D, et al. 2007 Agrawal A, et al. 2009
<i>Lactobacillus acidophilus</i> SDC 2012, 2013	10 <sup>10</sup> CFU, 1x par jour	3	/	Ford AC, et al. 2014 Sinn DH, et al. 2008
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>Propionibacterium freudenreichii</i> subsp. <i>shermanii</i> JS DSM 7067, <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12 DSM 15954	10 <sup>10</sup> CFU, 1x par jour	2	/	Ford AC, et al. 2014 Kajander K, et al. 2008
<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	2 × 10 <sup>9</sup> CFU, 1x par jour	3	/	Dolin BJ, et al. 2009
<i>Pediococcus acidilactici</i> CECT 7483, <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 7484, <i>L. plantarum</i> CECT 7485	3–6 × 10 <sup>9</sup> CFUs/capsule, 1x par jour	3	/	Lorenzo-Zúñiga V, et al. 2014

### **III.2.3.3. Les British Dietetic Association et British Society of Gastroenterology**

Du côté britannique, la British Dietetic Association les conseille en deuxième intention si une alimentation saine ne suffit pas à gérer les symptômes [32].

La British Society of Gastroenterology les place en traitement de deuxième ligne notamment pour la prise en charge du ballonnement dans le SII en précisant que le niveau de preuve est modéré [12].

### **III.2.3.4. L'American College of Gastroenterology**

Quant à l'American College of Gastroenterology, s'il reconnaît que cette nouvelle classe thérapeutique est en mesure de soulager la globalité des symptômes du SII, elle précise qu'elle base sa recommandation sur des essais de faible niveau de preuve [33].

## **III.2.4. Guides d'utilisation**

À l'heure actuelle, les recommandations encadrant l'utilisation des probiotiques pour la gestion des symptômes du SII s'avèrent variables/inégales et difficilement exploitables dans la pratique courante.

Malgré les nombreuses informations disponibles sur ces micro-organismes, les médecins peinent à choisir le produit le mieux adapté à chaque situation.

Des guides de référence pratique ont alors été élaborés et conseillés par la WGO [27].

### **III.2.4.1. En Europe**

#### **III.2.4.1.1. La Société Européenne de Soins Primaires en Gastroentérologie (ESPCG-European Society for Primary Care Gastroenterology) : guide pratique**

La Société Européenne de Soins Primaires en Gastroentérologie (ESPCG-European Society for Primary Care Gastroenterology) a publié en 2013 un guide international de référence pratique intitulé : les probiotiques pour la gestion des symptômes gastro-intestinaux dans la pratique clinique [149].

Après une recherche bibliographique référençant 37 essais contrôlés randomisés testant des souches probiotiques contre placebo sur des adultes, l'impact de tel ou tel probiotique sur chaque symptôme a fait l'objet d'une gradation selon un niveau de preuve (tableau 11).

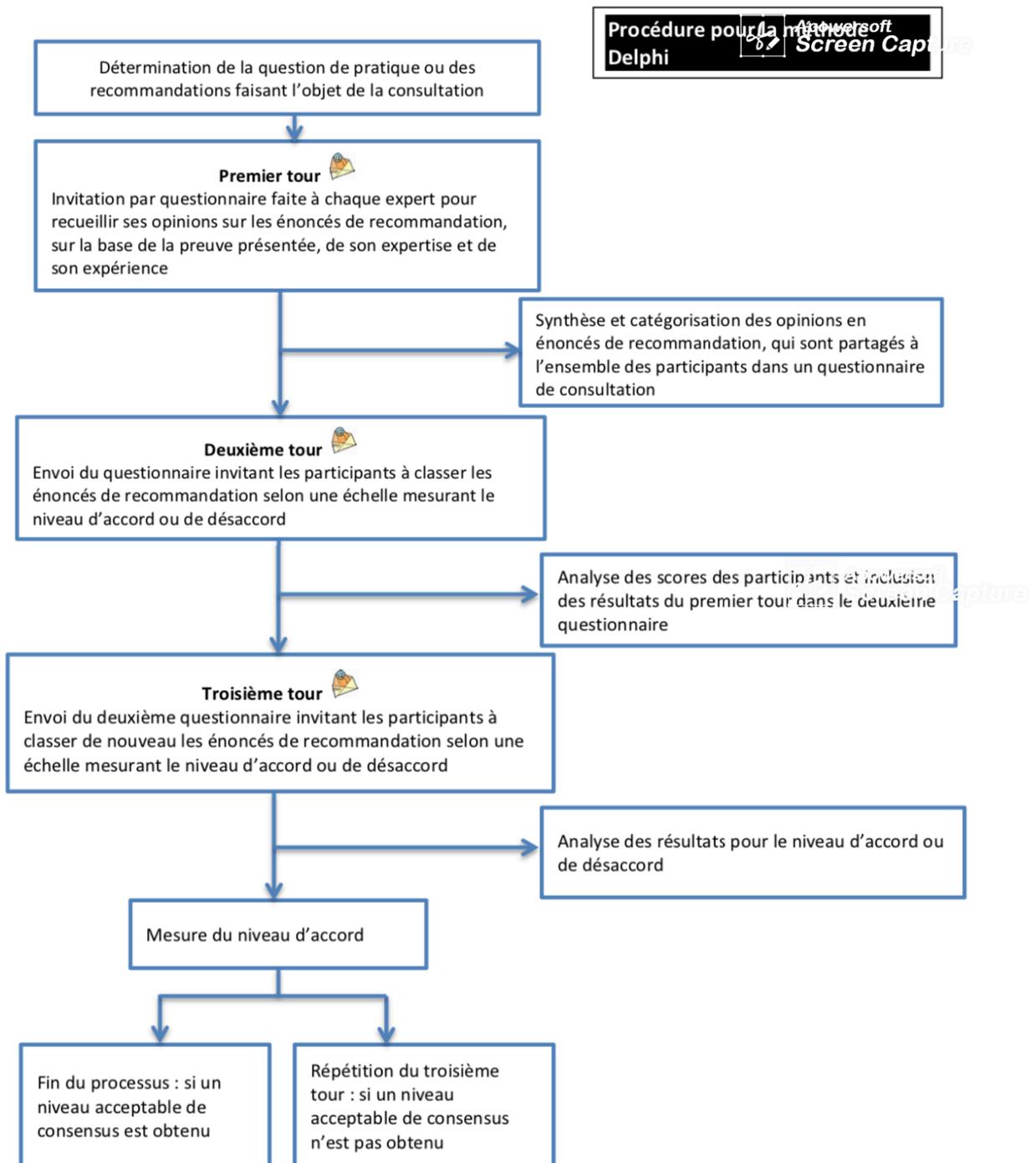
Des recommandations ont également été élaborées selon la méthode Delphi : technique de plus en plus utilisée pour atteindre un consensus au sein d'un groupe d'experts. Elle se fonde sur une rétroaction anonyme et retirée de la part d'un panel d'experts indépendants parvenant à un consensus par l'affinement de leurs réponses au cours d'étapes d'interrogations successives. De façon générale, le questionnaire de consultation est envoyé par courrier (électronique ou postal) aux participants. Chaque membre du groupe se prononce de façon indépendante et anonyme sur les recommandations proposées ou à formuler. Après ce premier tour, un deuxième questionnaire est envoyé, faisant un retour sur l'ensemble des opinions exprimées et précisant

les points d'accord ou de divergence d'opinions. Les participants sont à nouveau invités à se prononcer. Ce processus est répété une troisième fois, conduisant à l'atteinte d'un certain niveau de consensus et à l'élaboration des recommandations finales (Figure 19).

**Tableau 11** : Niveau de preuve et force de chaque recommandation selon une évaluation par GRADE : Grades of Recommendation Assessment ; Development and Evaluation

Niveau de preuve	Force/Signification de chaque recommandation
Fort	Il est improbable que de plus amples recherches changent l'opinion du groupe d'experts sur l'évaluation de l'effet
Intermédiaire	Il est probable que de plus amples recherches aient un impact important sur l'opinion du groupe d'experts dans l'évaluation de l'effet, et il est possible qu'elles changent cette opinion
Faible	Il est très probable que de plus amples recherches aient un impact important sur l'opinion du groupe d'experts dans l'évaluation de l'effet, et il est probable qu'elles changent cette opinion
Très Faible	Il est très probable que de plus amples recherches aient un impact important sur l'opinion du groupe d'experts dans l'évaluation de l'effet, et il est probable qu'elles changent cette opinion

Figure 19 : Procédure de la méthode Delphi



L'ESPCG résume ces recommandations, gradation et probiotiques (produits commercialisés et souches étudiées) dont l'effet s'appuie sur des preuves à travers plusieurs tableaux présentés ci-dessous (Tableaux 12-17). Notons que dans un esprit de simplification, les probiotiques à une seule souche sont identifiés par le nom de cette dernière et que les produits associant plusieurs souches sont identifiés sous le terme de « combinaison » dont les compositions détaillées figurent ci-après (figure 20).

**Tableaux 12-17 :** Résumé des recommandations, gradation et probiotiques (produits commercialisés et souches étudiées) dont l'effet s'appuie sur des évidences émanant de l'ESPCG

Recommandation	Niveau d'évidence de l'effet	Niveau de consensus (%)	Probiotiques pour lesquels les études montrent l'évidence d'une action bénéfique (le texte en caractères gras indique des données à critère d'évaluation primaire)
<b>Évaluation IBS et symptômes généraux</b>			
Des probiotiques spécifiques aident à soulager les symptômes généraux chez certains patients souffrant d'IBS	Fort	100	<b><i>Bifidobacterium bifidum</i> MIMBb75</b> , <i>B. longum</i> subsp. <i>infantis</i> 35624 (Bifantis® / Align®) <b><i>Escherichia coli</i> DSM17252</b> (Symbioflor®-2) Combinaisons étudiées : BIFIDO / Valio Bb99 Combinaisons commercialisées (Gefilus MAX® / LAB4®)
Des probiotiques spécifiques peuvent aider à soulager les symptômes généraux chez certains patients souffrant d'IBS	Faible	80	<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> DN-173 010 (Activia®)
Des probiotiques spécifiques aident à soulager les symptômes généraux chez certains patients souffrant d'IBS-D	Intermédiaire	100	<i>B. longum</i> subsp. <i>infantis</i> 35624 (Bifantis® / Align®) Combinaisons commercialisées (AB100 Jianneng / Duolac7)

Recommandation	Niveau d'évidence de l'effet	Niveau de consensus (%)	Probiotiques pour lesquels les études montrent l'évidence d'une action bénéfique (le texte en caractères gras indique des données à critère d'évaluation primaire)
<b>IBS et douleur abdominale</b>			
Des probiotiques spécifiques aident à soulager la douleur abdominale chez certains patients souffrant d'IBS	Fort	100	<b>[<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086 (Digestive Advantage Gas Defense Formula)]</b> , <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> DN-173 010 (Activia®) [ <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> HN019 (HOWARU Bifido / DR10)], <i>B. bifidum</i> MIMBb75 <b><i>B. longum</i> subsp. <i>infantis</i> 35624 (Bifantis® / Align®)</b> <b><i>Escherichia coli</i> DSM17252 (Symbioflor®-2)</b> Combinaisons étudiées : (BIFIDO / SDC / Valio Bb99) [ <i>L. reuteri</i> DSM17938 (Reuterin®)] Combinaisons commercialisées (AB100 Jianneng, Lactibiane®)

Recommandation	Niveau d'évidence de l'effet	Niveau de consensus (%)	Probiotiques pour lesquels les études montrent l'évidence d'une action bénéfique (le texte en caractères gras indique des données à critère d'évaluation primaire)
<b>IBS et ballonnement/distension</b>			
Des probiotiques spécifiques aident à soulager les ballonnements/distensions chez certains patients	Intermédiaire	70	<b><i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> DN-173 010 (Activia®)</b> <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> DN-173 010 (Activia®) <i>B. bifidum</i> MIMBb75 <i>B. longum</i> subsp. <i>infantis</i> 35624 (Bifantis® / Align®) <i>Escherichia coli</i> DSM17252 (Symbioflor®-2) <i>L. reuteri</i> DSM17938 (Reuterin®) Combinaisons commercialisées (Gefilus MAX® / LAB4®)
<b>IBS et gaz</b>			
À ce jour, les probiotiques analysés ne réduisent pas les gaz chez les patients souffrant d'IBS	Faible	90	<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> DN-173 010 (Activia®) <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> HN019 (HOWARU® Bifido / DR10™) <i>B. longum</i> subsp. <i>infantis</i> 35624 (Bifantis® / Align®) <i>L. reuteri</i> DSM17938 (Reuterin®) Combinaisons commercialisées (AB100 Jianneng / VSL#3)

Recommandation	Niveau d'évidence de l'effet	Niveau de consensus (%)	Probiotiques pour lesquels les études montrent l'évidence d'une action bénéfique (le texte en caractères gras indique des données à critère d'évaluation primaire)
<b>IBS et constipation</b>			
Des probiotiques spécifiques peuvent aider à réduire la constipation chez certains patients souffrant d'IBS	Faible	60 (aucun consensus)	<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> DN-173 010 (Activia®) <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> HN019 (HOWARU® Bifido / DR10™)
<b>IBS et transit intestinal</b>			
Des probiotiques spécifiques aident à améliorer la fréquence et/ou la consistance des selles chez certains patients souffrant d'IBS	Intermédiaire	70	<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12 (Yosa) <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> DN-173 010 (Activia®) <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> HN019 (HOWARU® Bifido / DR10™) <i>B. bifidum</i> MIMBb75,56 <i>B. longum</i> subsp. <i>infantis</i> 35624 (Bifantis® / Align®) <i>Escherichia coli</i> DSM17252 (Symbioflor®-2) Combinaisons étudiées : Bioferme / CH / SDC / Valio Bb99 Combinaisons commercialisées (Duolac7 / LAB4 / Lactibiane®)

Recommandation	Niveau d'évidence de l'effet	Niveau de consensus (%)	Probiotiques pour lesquels les études montrent l'évidence d'une action bénéfique (le texte en caractères gras indique des données à critère d'évaluation primaire)
<b>Diarrhée</b>			
À ce jour, les probiotiques analysés ne réduisent pas la diarrhée chez les patients souffrant d'IBS	Très faible	80	<i>L. reuteri</i> DSM17938 (Reuterin®)
Chez des patients recevant une thérapie antibiotique, des probiotiques spécifiques servent de traitement adjuvant pour prévenir ou réduire la durée de la diarrhée associée	Fort	100	<i>L. paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> DN-114 001 (Actimel®) Combinaison commercialisée (Bio-K+CL1285)
Chez des patients recevant une thérapie pour l'élimination de <i>H. pylori</i> , des probiotiques spécifiques servent de traitement adjuvant pour prévenir ou réduire la durée/intensité de la diarrhée	Fort	100	<i>L. rhamnosus</i> GG (Giflorex®) Combinaisons commercialisées (ABT-21 culture® / Enterogermina®) <i>Saccharomyces boulardii</i> (Codex® / Reflor®)

Recommandation	Niveau d'évidence de l'effet	Niveau de consensus (%)	Probiotiques pour lesquels les études montrent l'évidence d'une action bénéfique (le texte en caractères gras indique des données à critère d'évaluation primaire)
<b>Qualité de vie associée à la santé</b>			
Avec des probiotiques spécifiques, il a été montré que l'amélioration des symptômes améliorerait certains aspects associés à la santé	Intermédiaire	80	<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> DN-173 010 (Activia®), <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> DN-173 010 (Activia®), <i>B. bifidum</i> MIMBb <i>Escherichia coli</i> DSM17252 (Symbioflor®-2) Combinaison étudiée (GoL12) Combinaisons commercialisées (Duolac7 / LAB4® / Lactibiane®)
<b>Effets adverses</b>			
Les probiotiques ont un profil de sécurité favorable chez les patients montrant un ensemble de symptômes gastro-intestinaux normalement gérés en soins primaires ou en médecine générale	Fort	100	<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> DN-173 010 (Activia®) <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> (HOWARU® Bifido / DR10™) <i>B. bifidum</i> MIMBb <i>B. longum</i> subsp. <i>infantis</i> 35624 (Bifantis® / Align®) Combinaisons étudiées (BIFIDO / CH / GoL6 / GoL12 / SDC / Valio Bb99) <i>L. paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> DN-114 001 (Actimel®) <i>L. rhamnosus</i> GG (Giflorex®) Combinaisons commercialisées (AB100 Jianneng / ABT-21 culture / Bio-K+CL1285 / Cultura / Duolac7, GEFILUS MAX / LAB4 / Lacidofil cap / VSL#3) <i>Saccharomyces boulardii</i> (Codex® / Reflor®)

**Figure 20 :** Liste des combinaisons de produits probiotiques figurant dans le résumé des recommandations de l'ESPCG



**† Combinaisons étudiées :**

**Valio Bb99 :** *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* Lc705, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* JS and *Bifidobacterium breve* Bb99 (Valio Ltd, Helsinki, Finlande).

**BIFIDO :** *Bifidobacterium bifidum* BGN4, *B. animalis* subsp. *lactis* AD011, *Lactobacillus acidophilus* AD031 et *L. paracasei* subsp. *paracasei* BSO41 (BIFIDO Co. Ltd, Hongchun, Corée).

**Bioferme :** *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* 46 et *B. longum* subsp. *longum* 2C (Bioferme Ltd, Kaarina, Finlande).

**CH :** *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb12 et *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* CRL-431 (Chr. Hansen A/S, Hoersholm, Danemark).

**GoL6** contient des souches non spécifiées des espèces : *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bacillus subtilis*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. delbrueckii* subsp. *lactis* and *Bacillus licheniformis* (Garden of Life, West Palm, FL, USA).

**GoL12** contient des souches non spécifiées des espèces : *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. delbrueckii* subsp. *lactis*, *L. brevis*, *L. caucasicus* (nomina rejicienda; now *L. delbrueckii* subsp. *delbrueckii*), *L. fermentum*, *L. leichmanii*, *L. paracasei* subsp. *paracasei*, *L. plantarum*, *L. helveticus* et *Saccharomyces boulardii* (Garden of Life, West Palm, FL, USA).

**SDC :** *Lactobacillus acidophilus* SDC 2012 et *L. acidophilus* SDC 2013 (Seoul Dairy Cooperative, Séoul, Corée).

**† Combinaisons commercialisées :**

**AB100 Jianneng :** *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. acidophilus* et *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* (Bright Dairy, Shanghai, Chine).

**ABT-21 culture :** *Lactobacillus acidophilus* LA-5, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb12 et *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* (Christian Hansen, Nienburg, Allemagne).

**Bio-K+CL1285 :** *Lactobacillus acidophilus* CL1285 et *L. paracasei* subsp. *paracasei* LBC80R (Bio-K+International Inc., Québec, QC, Canada).

**Cultura :** *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* F19, *L. acidophilus* La5 et *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb12 (Arla Foods Innovation, Stockholm, Suède).

**Duolac7 :** *Lactobacillus acidophilus* LH5, *L. plantarum* LP1, *L. rhamnosus* LR3, *Bifidobacterium breve* BR2, *B. animalis* subsp. *lactis* BL2, *B. longum* subsp. *longum* BG3 et *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* ST3 (Cell Biotech, Co. Ltd, Séoul, Corée).

**Enterogermina :** *Bacillus clausii* strains O/C, N/R, T et SIN (Sanofi Synthelabo OTC, Milan, Italie).

**Gefilus MAX :** *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* Lc705, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* JS et *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb12 (Valio Ltd, Helsinki, Finlande).

**LAB4 :** *Lactobacillus acidophilus* (CUL60 and CUL21), *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CUL34 et *B. bifidum* CUL20 (Cultech, Port Talbot, Royaume-Uni).

**Lacidofil cap :** *Lactobacillus rhamnosus* R0011 et *L. acidophilus* R0052 (Lallemand Inc., Montreal, QC, Canada).

**Lactibiane :** *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* LA 101, *Lactobacillus acidophilus* LA 102, *L. delbrueckii* subsp. *lactis* LA 103 et *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* LA 104 (PiLeJe, Paris, France).

**VSL#3 :** *Bifidobacterium longum* subsp. *longum*, *B. infantis* subsp. *infantis*, *B. breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. paracasei* subsp. *paracasei*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. plantarum* et *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* (VSL Pharmaceuticals Inc., Gaithersburg, MD, USA).

### III.2.4.1.2. Ligue Scientifique Européenne des Préparations à base de Lactobacilles et Bifidobactéries : probiotiques labellisés

En Europe, les cliniciens peuvent également se tourner vers des souches probiotiques labellisées par la Ligue Scientifique Européenne des Préparations à base de Lactobacilles et Bifidobactéries (ESLP): figure 21 [150].

Face à l’envahissement du marché européen par nombreux produits probiotiques, cet organisme s’est donné pour mission de labelliser les produits probiotiques de qualité.

Le label ESLP est réservé aux spécialités distribuées en pharmacie. Il est attribué une fois par an sur base de candidatures spontanées. Il s’agit d’un label de qualité qui ne préjuge pas d’une échelle de qualité entre les produits labellisés et qui ne disqualifie pas les produits n’ayant pas souhaité participer aux épreuves proposées pour l’octroi du label. Il n’a, par ailleurs, pas valeur d’allégation santé.

La ESLP, au travers de son comité scientifique, est composée de spécialistes et de chercheurs neutres et reconnus en la matière contribue à promouvoir la recherche scientifique. L’indépendance et l’absence de conflit d’intérêts des membres du comité scientifique est garantie par la signature d’une charte d’indépendance vis-à-vis de l’industrie et d’absence de conflits d’intérêts.

**Figure 21** : produits probiotiques bénéficiant du label ESLP

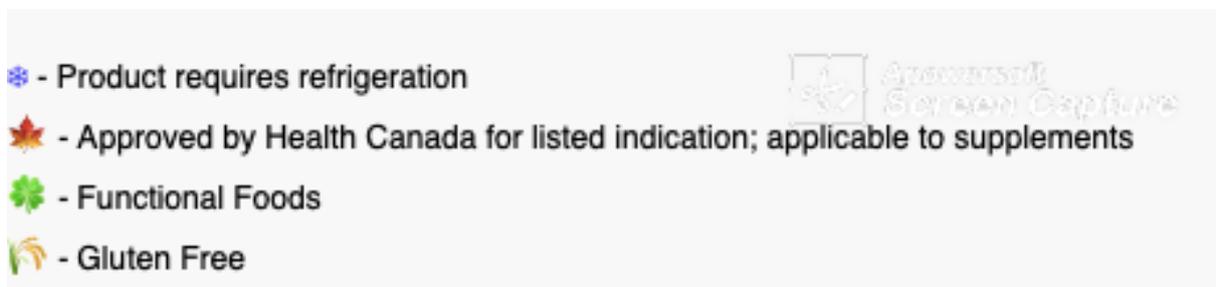


### III.2.4.2. Guide de référence Canadien

Au Canada, les médecins disposent également d'un guide de référence pratique [151].

Plus détaillé que sa version européenne, il référence l'ensemble des produits probiotiques sur le marché, le vecteur sous lequel ils se trouvent, la posologie recommandée et quelques précisions (figure 22) comme gluten free, si leur réfrigération est nécessaire, ou encore si les probiotiques ont reçu l'approbation de la santé canadienne.

**Figure 22** : précisions du guide de référence probiotiques canadien



Sa version en ligne permet de choisir la pathologie/symptomatologie pour laquelle le médecin cherche à prescrire un probiotique. Après sélection, une liste des produits disponibles s'affiche. Pour le SII, le médecin obtient les tableaux présentés ci-dessous (tableaux 18-19).

Ce guide clinique est conçu pour traduire les preuves scientifiques disponibles pour les produits probiotiques en informations pratiques et cliniquement pertinentes. Il est destiné à être utilisé

comme outil de prise de décision clinique, permettant aux cliniciens de sélectionner facilement le produit, la dose et la formulation appropriés pour une indication spécifique.

En raison des changements fréquents dans la disponibilité commerciale des souches probiotiques, des nouvelles preuves publiées et des recherches en cours, un examen annuel et des mises à jour de ce guide clinique sont réalisés depuis 2008. Pour ce faire, une revue systématique de la littérature, élaborée à partir d'une recherche documentaire effectuée dans deux bases de données (PubMed, EMBASE) pour éviter tout biais de sélection, utilisant des critères d'inclusion prédéfinis (figure 23) est faite afin d'identifier les études portant sur des résultats cliniques définis pour des souches probiotiques spécifiques. Dans le cas des probiotiques, les preuves cliniques doivent être liées à des formulations spécifiques (telles que définies par genre, espèce, désignation alphanumérique ou souche, nombre de bactéries vivantes présentes, mélange de souches probiotiques présentes et, enfin, ingrédients non actifs présents).

Par la suite, les produits disponibles dans le commerce contenant lesdites souches sont répertoriés et des niveaux de preuve modifiés (figure 24) sont utilisés pour évaluer le poids de la recommandation pour chaque produit. L'ensemble des données ainsi obtenues est alors évalué par un groupe d'examineurs indépendants.

Toutefois, le propos est nuancé. En effet, les auteurs de ce guide stipulent qu'il n'est pas destiné à être interprété comme une revue systématique de la littérature, et qu'il « ne constitue en aucun cas une approbation des sociétés pour la commercialisation d'allégations de santé ».

Ils ajoutent également que les lecteurs sont « vivement encouragés à examiner les preuves répertoriées pour chaque produit » en se reportant aux publications individuelles pour connaître les spécificités des populations de patients étudiées (par exemple. âge, sexe, comorbidités) et les détails de l'effet clinique (signification statistique, taille de l'effet du traitement, précision des intervalles de confiance).

**Figure 23** : Critères d'inclusion pour intégrer la revue de littérature effectuée annuellement

TOUS LES TROIS DOIVENT ÊTRE SATISFAITS :	À NOTER :
1. Disponible sur le marché canadien comme supplément ou aliment contenant un probiotique	• Pour les produits contenant plusieurs souches, les données cliniques doivent porter sur la combinaison
2. GRAS - Généralement reconnu comme étant sûr par la Food and Drug Administration des États-Unis et/ou NPN - Numéro de produit de santé naturel (Santé Canada) – pour les souches de probiotiques utilisées dans les produits	• Certains produits sont exclus de cette édition à cause des changements de souches utilisées
3. Données cliniques favorables publiées sur la souche ou les souches présentes dans chaque produit ou aliment	• Veuillez consulter chaque publication pour savoir précisément quelles ont été les populations étudiées et pour obtenir des détails sur l'effet clinique (âge, sexe)

**Figure 24 : Niveaux de preuve modifiés**



**NIVEAU I:** Preuves obtenues à partir d'au moins une étude randomisée conçue de façon appropriée (NIVEAU LE PLUS ÉLEVÉ).

**NIVEAU II:** Preuves obtenues à partir d'études contrôlées bien conçues, mais non randomisées/Preuves obtenues à partir d'études analytiques rétrospectives ou de cohortes, menées de préférence dans plus d'un centre de recherche ou par plus d'un groupe de chercheurs/Preuves obtenues à partir de séries effectuées en plusieurs occasions, avec ou sans intervention. On peut également considérer l'obtention de résultats remarquables lors d'études non contrôlées comme une preuve de ce niveau.

**NIVEAU III:** Opinion d'experts respectés basée sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.

**Tableaux 18-19 : produits probiotiques disponibles sur le marché Canadien pour le SII**

Brand Name	Probiotic Strain	Dosage Form	CFU/Dose	No of Doses/Day	Indications (Level of Evidence)
Activia®	B. (animalis) lactis CNCM 1-2494	Ferm. milk liq.	1B/serving	1-3 servings	C - Constipation (I) IBS - Irritable bowel syndrome (I)
Align®	B. longum 35624	Capsules	1B/capsule	1 capsule	IBS - Irritable bowel syndrome (I)★
Align® Chewables	B. longum 35624	Tablet	1B/tablet	1 tablet	IBS - Irritable bowel syndrome (I)★
Bio-K+™ capsules	L. acidophilus CL1285 L. casei LBC80R L. rhamnosus CLR2	Strong Regular Mild	50B/capsule 25B/capsule 12.5B/capsule	1-2 capsules 2-4 capsules 4-8 capsules	AAD - Antibiotic associated diarrhea - Prevention (I)★ CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (I)★ IBS - Irritable bowel syndrome (I)★
Digestive Care™ Daily Probiotic	L. plantarum 299v	Capsule	10B/capsule	1-2 capsule	AAD - Antibiotic associated diarrhea - Prevention (III) CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (III) IBS - Irritable bowel syndrome (I)★
Genestra Brands® HMF Capsules	L. acidophilus CUL-60 L. acidophilus CUL-21 B. animalis subsp. lactis CUL-34 B. bifidum CUL-20	Capsule	2.5B/capsule	4 capsules	CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (II) IBS - Irritable bowel syndrome (II)
Genestra Brands® HMF Forte	L. acidophilus CUL-60 L. acidophilus CUL-21 B. animalis subsp. lactis CUL-34 B. bifidum CUL-20	Capsule	10B/capsule	2 capsules	CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (II) IBS - Irritable bowel syndrome (II)
Genestra Brands® HMF IBS Relief	L. acidophilus CUL-60 L. acidophilus CUL-21 B. animalis subsp. lactis CUL-34 B. bifidum CUL-20	Capsule	25B/capsule	1 capsule	CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (II) IBS - Irritable bowel syndrome (II)★
Genestra Brands® HMF Intensive	L. acidophilus CUL-60 L. acidophilus CUL-21 B. animalis subsp. lactis CUL-34 B. bifidum CUL-20	Capsule	25B/capsule	1 capsule	CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (II) IBS - Irritable bowel syndrome (II)★
Genestra Brands® HMF Intensive 50	L. acidophilus CUL-60 L. acidophilus CUL-21 B. animalis subsp. lactis CUL-34 B. bifidum CUL-20	Capsule	50B/capsule	1 capsule	CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (II) IBS - Irritable bowel syndrome (II)★
Brand Name	Probiotic Strain	Dosage Form	CFU/Dose	No of Doses/Day	Indications (Level of Evidence)
Genestra Brands® HMF Intensive Powder	L. acidophilus CUL-60 L. acidophilus CUL-21 B. animalis subsp. lactis CUL-34 B. bifidum CUL-20	Powder	25B/1 scoop (1 gram)	1 scoop	CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (II) IBS - Irritable bowel syndrome (II)
Genestra Brands® HMF Super Powder	L. acidophilus CUL-60 L. acidophilus CUL-21 B. animalis subsp. lactis CUL-34 B. bifidum CUL-20	Powder	10B/1 scoop (1 gram)	2 scoops	CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (II) IBS - Irritable bowel syndrome (II)
GoodBelly® Probiotic Juice Drinks	L. plantarum 299v	Liquid	20B/serving (8 oz)	1 serving	AAD - Antibiotic associated diarrhea - Prevention (III) IBS - Irritable bowel syndrome (I)
Pregnancy Care Probiotic	L. rhamnosus R0011 L. helveticus R0052	Capsule	2B/capsule	1-2 capsules	IBS - Irritable bowel syndrome (III)
TuZen®	L. plantarum 299v	Capsule	10B/capsule	1-2 capsules	AAD - Antibiotic associated diarrhea - Prevention (III) CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (III) IBS - Irritable bowel syndrome (I)★
Ultra Probiotic Complex by GNC	L. acidophilus CUL60, L. acidophilus CUL21 B. bifidum CUL20 B. lactis CUL34	Capsule Packet	25B/ 50B/ 75B per capsule 25B/packet	1-2 capsule 1-2 packets	CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (II) IBS - Irritable bowel syndrome (II)
UltraFlora® Intensive Care	L. plantarum 299v	Capsule	10B/capsule	2 capsules	AAD - Antibiotic associated diarrhea - Prevention (III) CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (III) IBS - Irritable bowel syndrome (I)★

### III.2.4.3. Guide de référence Américain

Aux Etats-Unis, les médecins bénéficient du même outil que leurs confrères canadiens référant les produits probiotiques disponibles cette fois sur le marché américain [152].

Aux Etats-Unis, après sélection du SII, le médecin obtient les tableaux 20-22.

Tableaux 20-22 : liste des produits probiotiques disponibles aux Etats-Unis pour le SII

Brand Name	Probiotic Strain	Dosage Form	CFU/Dose	No of Doses/Day	Indications (Level of Evidence)
Activia®	B. (animalis) lactis CNCM I-2494	Ferm. milk lq.	1B/serving	1-3 servings	C - Constipation (I) IBS - Irritable bowel syndrome (I)
Align®	B. longum 35624	Capsules	1B/capsule	1 capsule	IBS - Irritable bowel syndrome (I)
Align® Chewables	B. longum 35624	Tablet	1B/tablet	1 tablet	IBS - Irritable bowel syndrome (I)
Align® Extra Strength	B. longum 35624	Capsules	5B/capsule	1 capsule	IBS - Irritable bowel syndrome (I)
Bio-K+™ capsules	L. acidophilus CL1285 L. casei LBC80R L. rhamnosus CLR2	Mild Strong Regular	12.5B/capsule 50B/capsule 25B/capsule	4-8 capsules 1-2 capsules 2-4 capsules	AAD - Antibiotic associated diarrhea - Prevention (I) CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (I) IBS - Irritable bowel syndrome (I)
Bio-Kult®	Bacillus subtilis PXN® 21™ B. bifidum PXN® 23™ B. breve PXN® 25™ B. infantis PXN® 27™ B. longum PXN® 30™ L. acidophilus PXN® 35™ L. delbrueckii ssp. bulgaricus PXN® 39™ L. casei PXN® 37™ L. plantarum PXN® 47™ L. rhamnosus PXN® 54™ L. helveticus PXN® 45™ L. salivarius PXN® 57™ L. lactis ssp. lactis PXN® 63™ Streptococcus thermophilus PXN® 66™	Capsule	2B/capsule	4 capsule	IBS - Irritable bowel syndrome (I)
Genestra Brands® HMF Capsules	L. acidophilus CUL-60 L. acidophilus CUL-21 B. animalis subsp. lactis CUL-34 B. bifidum CUL-20	Capsule	2.5B/capsule	4 capsules	CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (II) IBS - Irritable bowel syndrome (II)
Genestra Brands® HMF Forte	L. acidophilus CUL-60 L. acidophilus CUL-21 B. animalis subsp. lactis CUL-34 B. bifidum CUL-20	Capsule	10B/capsule	2 capsules	CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (II) IBS - Irritable bowel syndrome (II)
Genestra Brands® HMF IBS Relief	L. acidophilus CUL-60 L. acidophilus CUL-21 B. animalis subsp. lactis CUL-34 B. bifidum CUL-20	Capsule	25B/capsule	1 capsule	CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (II) IBS - Irritable bowel syndrome (II)
Genestra Brands® HMF Intensive	L. acidophilus CUL-60 L. acidophilus CUL-21 B. animalis subsp. lactis CUL-34 B. bifidum CUL-20	Capsule	25B/capsule	1 capsule	CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (II) IBS - Irritable bowel syndrome (II)

Brand Name	Probiotic Strain	Dosage Form	CFU/Dose	No of Doses/Day	Indications (Level of Evidence)
Genestra Brands® HMF Intensive 50	L. acidophilus CUL-60 L. acidophilus CUL-21 B. animalis subsp. lactis CUL-34 B. bifidum CUL-20	Capsule	50B/capsule	1 capsule	CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (II) IBS - Irritable bowel syndrome (II)
Genestra Brands® HMF Intensive Powder	L. acidophilus CUL-60 L. acidophilus CUL-21 B. animalis subsp. lactis CUL-34 B. bifidum CUL-20	Powder	25B/1 scoop (1 gram)	1 scoop	CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (II) IBS - Irritable bowel syndrome (II)
Genestra Brands® HMF Super Powder	L. acidophilus CUL-60 L. acidophilus CUL-21 B. animalis subsp. lactis CUL-34 B. bifidum CUL-20	Powder	10B/1 scoop (1 gram)	2 scoops	CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (II) IBS - Irritable bowel syndrome (II)
GoodBelly®	L. plantarum 299v	Capsule	10B/capsule	1-2 capsule	AAD - Antibiotic associated diarrhea - Prevention (III) CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (III) IBS - Irritable bowel syndrome (I)
GoodBelly® Probiotic Juice Drinks	L. plantarum 299v	Liquid	20B/serving (8 oz)	1 serving	AAD - Antibiotic associated diarrhea - Prevention (III) CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (III) IBS - Irritable bowel syndrome (I)
GoodBelly® Probiotic Oat Drink Straight Shot	L. plantarum 299v	Liquid	20B/serving (2.7 oz)	1 serving	AAD - Antibiotic associated diarrhea - Prevention (III) CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (III) IBS - Irritable bowel syndrome (I)
GoodBelly® Probiotic Oat Drink Super Shot	L. plantarum 299v	Liquid	50B/serving (2.7 oz)	1 serving	AAD - Antibiotic associated diarrhea - Prevention (III) CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (III) IBS - Irritable bowel syndrome (I)
Ideal Bowel Support®	L. plantarum 299v	Capsule	10B/capsule	1-2 capsules	AAD - Antibiotic associated diarrhea - Prevention (III) CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (III) IBS - Irritable bowel syndrome (I)
NatureMade® Digestive Probiotic Daily Balance	L. plantarum 299v	Capsule	10B/capsule	1-2 capsule	AAD - Antibiotic associated diarrhea - Prevention (III) CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (III) IBS - Irritable bowel syndrome (I)
Pregnancy Care Probiotic	L. rhamnosus R0011 L. helveticus R0052	Capsule	2B/capsule	1-2 capsules	IBS - Irritable bowel syndrome (III)

Brand Name	Probiotic Strain	Dosage Form	CFU/Dose	No of Doses/Day	Indications (Level of Evidence)
Ultra Probiotic Complex by GNC	L. acidophilus CUL60, L. acidophilus CUL21 B. bifidum CUL20 B. lactis CUL34	Packet Capsule	25B/packet 25B/ 50B/ 75B per capsule	1-2 packets 1-2 capsule	CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (II) IBS - Irritable bowel syndrome (II)
UltraFlora® Intensive Care	L. plantarum 299v	Capsule	10B/capsule	1-2 capsules	AAD - Antibiotic associated diarrhea - Prevention (III) CDAD - Clostridium difficile associated diarrhea - Prevention (III) IBS - Irritable bowel syndrome (I)

En 2010, une étude [34] menée auprès d'hépatogastroentérologues et de médecins généralistes dans la région de Saint-Louis -Missouri EU- [34], révèle que 98% des gastroentérologues questionnés pensent que les probiotiques ont un rôle à jouer dans la prise en charge des

pathologies digestives. Les produits étant les plus utilisées sont ALign (*B. longum* 35624), yaourt, florastor (*Saccharomyces boulardii*) qui figurent d'ailleurs dans ce guide de pratique clinique.

### III.3. Questions en suspens

Il existe désormais un accord général sur l'efficacité des probiotiques en tant que traitement du SII, plusieurs essais ayant démontré leur supériorité sur le placebo dans le contrôle des symptômes de ce syndrome (particulièrement les lactobacilles et les bifidobactéries, mais également d'autres produits comprenant des mélanges bactériens tels que le VSL #3).

Les probiotiques sont donc une option thérapeutique efficace dans le SII.

Toutefois, de nombreux points nécessitent d'être précisés :

- souches les plus efficaces,
- critères de sélection des malades les plus susceptibles d'être soulagés,
- administration pendant les périodes symptomatiques ou en traitement de fond,
- durée des traitements,
- tolérance au long cours,
- association à d'autres probiotiques ou à des prébiotiques...

La réponse à ces questions passera par des essais de grande ampleur et de qualité méthodologiques selon les critères actuels précisés dans Rome IV [62].

*Alors où se situe le médecin généraliste du Pays-Haut dans sa connaissance, sa perception et son utilisation de cette nouvelle classe thérapeutique dans le cas du SII ?*

# MATERIEL ET METHODES

## I. Recherche bibliographique et objectif d'étude

La recherche bibliographique fut réalisée entre novembre 2018 et avril 2019 et s'est scindée en deux parties. La première était centrée sur la thématique de notre sujet (tableau 23), et la seconde ciblait la méthodologie à employer pour mener à bien notre étude (tableau 24).

Les bases de données automatisées Doc'CISMef, PubMed, Google Scholar et Pétale ont été interrogées.

**Tableau 23** : Mots clés utilisés pour explorer la thématique de l'étude

FRANÇAIS	ANGLAIS
Médecins généralistes	General practitioners , Family practitioners
Médecine générale	General practice, Family practice
Probiotiques	Probiotics
Syndrome de l'intestin irritable	Irritable bowel syndrome
Utilisation thérapeutique	Therapeutic use

**Tableau 24** : Mots clés paramétrés pour explorer la méthodologie nécessaire pour mener à bien l'étude

FRANÇAIS	ANGLAIS
Recherche qualitative	Qualitative research
Méthodologie	Methodology
Entretiens	Interviews

Après revue de la littérature, il est apparu que :

- le SII est une pathologie complexe [1], rencontrée fréquemment lors de la pratique du médecin généraliste[3][4], et bien qu'encadrée par des recommandations émanant d'instances nationales [2][12][32][33], internationales [7] et de comités d'experts [53], elle est source de frustration face à l'impasse thérapeutique qu'elle représente [4][5].
- Les probiotiques sont prometteurs, notamment dans le cadre du SII où quelques souches ont fait preuve de leur efficacité [27].

Considérés comme sûrs sous réserve de les utiliser chez des personnes non fragiles, ils font l'objet de recommandations d'organismes nationaux [2][12][32][33], internationaux [7][27] et de comités d'experts [53][149][150][151][152].

Cependant au vue de la littérature actuelle, beaucoup de questions restent en suspens. Questions s'avérant primordiales pour la prescription de ces nouveaux agents thérapeutiques [62].

D'autre part, la multitude de produits probiotiques disponibles (aliments, suppléments alimentaires et produits pharmaceutiques) peut s'avérer confusiogène [27] pour le praticien. Quelques guides d'utilisation existent et sont recommandés par la WGO [27].

Enfin, les probiotiques sont aujourd'hui très médiatisés, bien perçus et largement utilisés en automédication par les patients, qu'ils les considèrent comme un traitement plus naturel que les thérapeutiques habituellement prescrites [31] ;

- Les études scientifiques effectuées à ce jour portent, pour la plupart, sur l'efficacité de telle ou telle souche probiotique dans le cadre du SII et sont quantitatives.

Quelques thèses de pharmacies ont été réalisées sur l'utilisation des probiotiques en officine, mais elles restent logiquement centrées sur la pratique du pharmacien [75][76][83][86][153].

Des thèses médicales ont également été effectuées. Les probiotiques y étaient étudiés soient à travers des revues de littérature évaluant par exemple l'intérêt de l'utilisation des probiotiques dans le cadre des vulvovaginoses [154], soient à travers des études historiques [155]. Le SII a, lui aussi, fait l'objet de thèses de médecine : ce sont des études qualitatives évaluant la perception du SII côté médecin [5] et côté patients [15].

En 2010, une étude quantitative [34] menée auprès d'hépatogastroentérologues et de quelques médecins généralistes dans la région de Saint-Louis -Missouri EU- a révélé que 98% d'entre eux pensaient que les probiotiques ont un rôle à jouer dans le traitement des maladies digestives et que 98% de leurs patients souffrant de SII sont sous probiotiques (61% sur leurs recommandations). Face à une exposition médiatique de plus en plus grande, une littérature qui s'étaye de jour en jour et à la limitation des traitements « traditionnels », ces médecins ont intégré les probiotiques dans leur algorithme thérapeutique de prise en charge du SII.

Nous n'avons retrouvé aucune donnée sur la connaissance, la perception des médecins généralistes et leur utilisation de cette nouvelle classe thérapeutique. Comment ont-ils interprété les découvertes récentes sur les probiotiques et le SII ? Les ont-ils intégrés dans leur pratique quotidienne et si oui comment ?

L'objectif de cette étude est d'étudier la connaissance, la perception et l'utilisation des probiotiques par les médecins généralistes de la région du Pays-Haut dans le cadre du SII.

## **II. Type d'étude**

Considérant notre problématique : connaissance, perception et utilisation des probiotiques par les médecins généralistes dans le cadre du SII, une étude qualitative phénoménologique (compréhension de l'essence de l'expérience des gens et des phénomènes) est apparue comme la plus adéquate [156].

Plutôt que d'essayer de quantifier l'utilisation des probiotiques par les médecins généralistes dans le cadre de cette pathologie, nous avons cherché à identifier les déterminants du comportement des médecins généralistes face à cette nouvelle classe thérapeutique dans le

cadre de ce syndrome complexe qu'est le SII ; et à comprendre/répondre aux questions de type « pourquoi » ou « comment » sous-tendant cette problématique.

La recherche qualitative est, en effet, particulièrement appropriée lorsque les facteurs observés sont subjectifs, donc difficiles à mesurer comme c'est le cas ici [157][156].

Enfin, grâce à son approche compréhensive, elle permet d'explorer le lien entre la « vraie vie » du clinicien et la « science dure » [157].

Le recueil des données s'est fait selon la méthode des « groupes focalisés » ou « focus group » (FG) [35][36][156]. Et face à la faible participation des médecins généralistes de la région, nous avons complété notre étude qualitative par des entretiens individuels semi-dirigés.

La méthode des groupes focalisés est issue de techniques de marketing de l'après-guerre aux États-Unis qui permettait de recueillir les attentes des consommateurs et de rendre ainsi un produit plus attractif à la vente. Elle s'inspire des techniques de dynamique de groupe utilisées par Carl Rogers, psychologue américain. Au début des années quatre-vingt, la recherche universitaire l'a récupérée et l'a mise notamment au service de la santé (éducation, santé publique). Elle est très utilisée dans les pays anglo-saxons dans les travaux de recherche en soins primaires pour le recueil qualitatif d'informations et d'opinions sur des thèmes variés [35]. Il s'agit d'une technique d'entretien de groupe, modéré par un animateur neutre (le « modérateur ») en présence d'un observateur, ayant pour but de collecter des informations sur un nombre limité de questions définies à l'avance (guide d'entretien qualitatif). Ce type d'entretien semi-structuré repose sur l'interaction du groupe pour générer des données. Il permet d'explorer et de stimuler différents points de vue par une discussion ouverte mais focalisée sur le sujet étudié. Les échanges favorisent l'émergence de connaissances, d'opinions et d'expériences comme une réaction en chaîne grâce à la réunion de personnalités différentes favorisant ainsi l'expression et la discussion d'opinions divergentes. Cette méthode de collecte de données permet d'évaluer par exemple les expériences, les besoins, les attentes, les représentations des participants [36].

Les entretiens individuels (EI) semi-dirigés représentent une technique de recueil d'informations permettant de centrer les propos des personnes interrogées autour de thèmes définis préalablement grâce à un guide d'entretien. Les questions ouvertes de ce guide, l'aspect semi-directif de ces entretiens permettent de limiter les digressions, contrairement à l'entretien libre, mais donnent lieu à une expression spontanée et exhaustive, que l'on ne retrouverait pas dans un entretien dirigé.

Le recueil de données s'est arrêté lorsque la lecture du matériel n'apportait plus de nouveaux éléments. Ce moment est appelé « la saturation des données ».

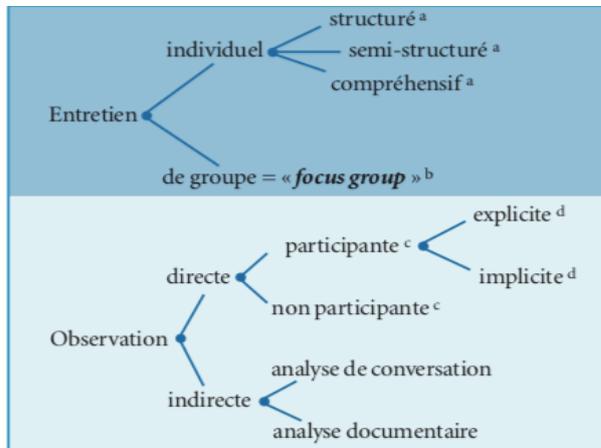
**Figure 25** : Les différentes techniques de recueil de données dans le cadre de la recherche qualitative d'après Britten [35]

*a/ L'entretien structuré repose sur l'utilisation d'un questionnaire structuré administré par un enquêteur (technique à la limite entre recherche qualitative et recherche quantitative) ; l'entretien semi-structuré comporte des questions ouvertes ; l'entretien compréhensif aborde seulement un ou deux sujets, mais de façon plus approfondie.*

*b/ Le focus group est habituellement considéré comme une technique d'entretien semi-structuré.*

c/ L'observation directe est dite «participante» lorsque le chercheur s'intègre dans la vie quotidienne du groupe étudié, « non participante » lorsqu'il adopte une position d'observateur externe.

d/ L'observation participante est dite « explicite » ou « implicite » (rarement mise en œuvre en pratique) selon que le groupe étudié est informé ou non du fait que l'observateur participant est aussi chercheur.



### III. Recueil des données

#### III.1. Préparation

##### III.1.1. L'échantillon

###### III.1.1.1. Principe en recherche qualitative

Contrairement à la recherche quantitative dans laquelle l'échantillon se doit d'être le plus représentatif possible, ici ayant opté pour une approche qualitative, nous avons cherché à réunir un petit nombre de sujets « exemplaires » représentant une perspective plutôt qu'une population. La sélection des participants visait à panacher les opinions pour faire émerger tous les points de vue sur le sujet [156].

###### III.1.1.2. Caractéristiques de l'échantillon : critères de sélection et taille

La plupart des recherches s'accordent sur l'importance de l'homogénéité du groupe afin de capitaliser au mieux les expériences de chacun et assurer une bonne dynamique de groupe [36]. Les participants doivent présenter ainsi des caractéristiques communes et homogènes en lien avec le thème abordé. Et leur sélection vise à obtenir un panel d'opinions différentes dans l'optique de faire émerger tous les points de vue sur le sujet [35].

Les critères de sélection ou d'inclusion de notre étude sont les suivants :

- médecin généraliste dans la région du Pays-Haut
- en activité
- volontaires
- utilisant les probiotiques dans le cadre de la prise en charge thérapeutique du SII.

Le nombre de participants par focus group a été déterminé afin d'assurer une dynamique de groupe optimale et une variété suffisante de point de vue.

### **III.1.1.3. Recrutement des participants**

Le recrutement des participants s'est fait par téléphone.

Un « sur-recrutement » a été effectué, comme le conseille le Dr Pia Touboul du Département de Santé Publique CHU de Nice dans son Guide méthodologique de la recherche qualitative [36], afin d'assurer un nombre minimum de participants.

L'annuaire des pages jaunes de 2019 a servi de liste pour construire l'échantillon.

Le premier contact s'est effectué par téléphone du 15 mai 2019 au 12 juin 2019. Au cours de cet appel, nous exposions le sujet de notre étude « probiotiques et SII » ; expliquions la méthode de recueil de données (méthode focus group) en général inconnue des professionnels en précisant que les entretiens seraient enregistrés et que l'intégralité des données serait retranscrite fidèlement et ce de manière anonyme. Nous notions également les disponibilités de chacun des professionnels intéressés par cette étude. En cas d'indisponibilité pour un focus group, nous proposons des entretiens individuels.

Par la suite, un document a été envoyé par e-mail aux participants recrutés. Il reprenait de façon succincte les éléments ci-dessous (cf annexe 3) :

- les mandataires de l'étude, ses objectifs :...
- la méthode d'entretien en groupe ou d'entretien individuel
- l'assurance du respect de l'anonymat au cours de l'exploitation des données
- la description globale du thème qui allait être abordé
- les modalités pratiques des réunions (lieu, date et horaire)

Enfin, nous avons contacté personnellement chaque participant par téléphone, quelques jours avant la date de réunion afin de nous assurer de leur présence et de répondre à d'éventuelles questions.

### **III.1.2. L'élaboration du guide d'entretien qualitatif**

Afin de structurer le déroulement des FG et des entretiens individuels semi-dirigés, un guide d'entretien qualitatif a été élaboré, en fonction des objectifs de notre recherche (cf annexe 4).

Utilisé à chaque entretien, il a permis de présenter le sujet de notre étude et d'articuler de façon organisée les différentes questions de la discussion tout en respectant le temps imparti. Il n'a pas été modifié au cours de l'étude.

Ce guide d'entretien comportait deux parties :

- Une introduction avec présentation de l'étude, du modérateur, de l'observateur (dans le cas du focus group) et des participants. Les « règles du jeu » y étaient exposées en assurant les participants du caractère anonyme des données et en valorisant

l'importance de la participation personnelle de chacun, le but étant de recueillir un éventail d'idées divergentes et non d'obtenir un consensus.

- Une trame de 4 questions ouvertes, cohérentes, neutres, simples, faciles à comprendre, allant du domaine le plus général au plus spécifique. Chaque question comportait une seule idée. Plusieurs sous-questions étaient disponibles pour mettre en relief les questions maîtresses.

### **III.1.3. L'élaboration du guide d'entretien quantitatif : recueil des caractéristiques des participants**

Un questionnaire quantitatif a été réalisé afin de recueillir les caractéristiques, le profil des participants (annexe 5).

Il a été rempli en fin de séance de manière anonyme.

### **III.1.4. Organisation logistique**

#### **III.1.4.1. Les lieux de réunion**

Les séances ont eu lieu dans un endroit neutre, agréable, convivial et dans une atmosphère détendue et peu bruyante.

Les lieux de réunion étaient facilement accessibles aux participants.

Pour le FG, la discussion s'est déroulée autour d'une table (pas trop grande) afin que les participants puissent se voir les uns et les autres et être placés sur un pied d'égalité pour stimuler la discussion. Le placement autour de la table a été aléatoire selon l'arrivée et le choix de chaque participant.

Les entretiens individuels se sont tenus dans les cabinets des médecins généralistes. Les participants étant placés de part et d'autres du bureau du médecin.

#### **III.1.4.2. La date, l'horaire et durée**

Le choix de la date et des horaires des réunions a été pensé et adapté aux contraintes personnelles de chaque participant.

#### **III.1.4.3. L'accueil des participants**

Dans le cas du FG, pour assurer un climat de convivialité assurant des échanges aisés, nous avons mis à disposition des rafraîchissements et une collation.

Concernant les entretiens individuels, je me présentais en salle d'attente à l'heure du rendez-vous fixé avec le médecin généraliste puis étais reçue par ce dernier dans son bureau.

#### **III.1.4.4. La constitution du groupe**

Dans le cadre du FG, nous avons constitué un groupe assez homogène, tout en veillant aux disponibilités des participants, pour que les débats soient fructueux.

### **III.1.4.5. Le nombre d'entretiens à organiser**

Le nombre d'entretiens à organiser a été déterminé par l'obtention du principe de la « saturation d'idées », correspondant au moment où la lecture du matériel ne faisait pas émerger de nouvelles idées majeures. Il n'a ainsi pas pu être fixé en début d'étude.

## **III.2. Déroulement des entretiens**

### **III.2.1. L'enregistrement**

Nous avons utilisé deux types d'appareils d'enregistrement pour archiver le son et l'image :

- Mac Book Air version 10.14.5 et son logiciel QuickTime Player version 10.5 (935.3)
- Iphone 8 version 12.3.1 et son application vidéo

Avant chaque entretien, les batteries étaient pleines et chaque appareil était testé.

Ils étaient placés de manière à être accessibles à toutes les voix et à tous les visages.

### **III.2.2. L'animation du groupe et des entretiens individuels**

#### **III.2.2.1 L'animation du groupe**

La qualité des données recueillies par la méthode des groupes focalisés repose essentiellement sur les échanges que le modérateur réussit à développer entre les participants.

Pour ce faire, le modérateur a exploité la dynamique de groupe en amenant tous les participants à s'exprimer et en dirigeant les débats selon le scénario élaboré.

##### **III.2.2.1.1. Le modérateur**

Le modérateur était chargé d'animer le groupe, de générer une dynamique de groupe favorable à l'émergence des différents points de vue.

Pour ce faire, la technique de conduite de réunion par la reformulation, la clarification, l'esprit de synthèse a été utilisée et le modérateur s'appuyait sur notre guide d'entretien.

Lors de l'entretien de groupe, le modérateur a procédé de la façon suivante (cf annexe 4, première partie) :

Après avoir souhaité la bienvenue aux participants et s'être présenté, le modérateur énonçait le sujet de l'étude et le présentait succinctement. Puis, le cadre de l'entretien était exposé avec un rappel des principes de la recherche qualitative en médecine générale, et mise en lumière de la méthode du focus group.

Par la suite, le modérateur énonçait les consignes d'organisation de prise de parole au sein du groupe pour assurer audibilité de l'enregistrement et faciliter la retranscription. Il rappelait également qu'au cours de la séance, la parole devait circuler librement dans le groupe, sans hiérarchie, que l'intérêt de l'entretien résidait dans la production du groupe et qu'ainsi, une opinion émise par une personne face à une opinion émise par plusieurs avait la même valeur,

le but étant de recueillir un éventail d'idées et non d'obtenir un consensus. L'autorisation d'enregistrement était de nouveau sollicitée et la garantie d'anonymat des réponses réaffirmée.

Le déroulement de la séance était détaillé, puis, s'il s'avérait que les participants ne se connaissaient pas un premier tour de table était réalisé permettant aux différents candidats de se présenter brièvement et de faire connaissance assurant un environnement serein.

La première question du guide d'entretien était, ensuite, posée.

Le modérateur laissait chaque participant prendre la parole quand il le souhaitait afin de laisser libre les candidats de réagir successivement aux questions et de compléter des propos ou argumenter des opinions qui faisaient débat. Il veillait toutefois à solliciter ceux qui ne s'étaient pas exprimés spontanément afin de respecter la prise de parole de chacun.

Le modérateur écoutait attentivement chaque contribution, en veillant à ne pas laisser transparaître son opinion par la parole ou la gestuelle afin d'éviter « la contamination du groupe ». Il relançait le débat soit en se basant sur le guide d'entretien, soit en interrogeant à partir de reformulation. Il veillait à approfondir le sujet en faisant office de « miroir » : en résumant les discussions, comparant les points de vue, demandant des explications complémentaires...

Lorsque la discussion semblait épuisée, le modérateur réalisait une synthèse de ce qui avait été dit et vérifiait avec l'accord des participants ce qui avait été retenu. Puis la question suivante était entamée.

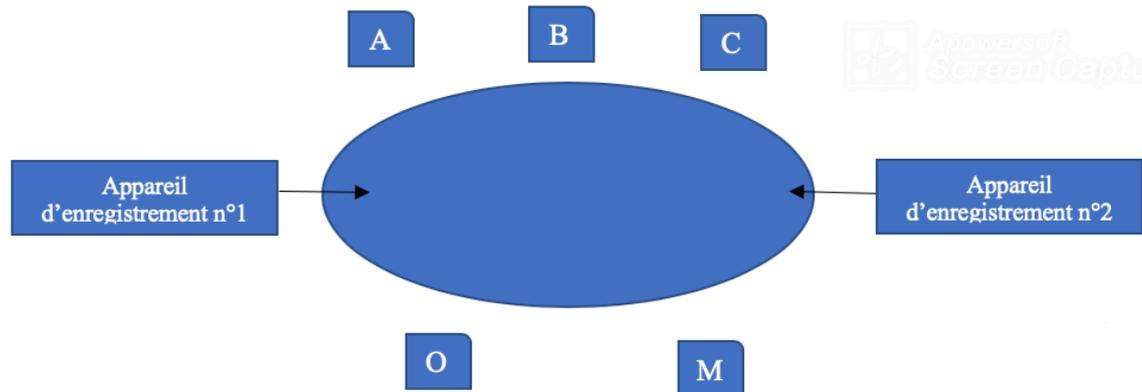
Le modérateur a essayé de s'assurer que le temps soit respecté pour chaque question.

### **III.2.2.1.2. L'observateur**

L'observateur a assuré plusieurs tâches :

- L'accueil des participants avec distribution de rafraîchissements avant de démarrer la séance pour instaurer une ambiance chaleureuse.
- La gestion des questionnaires quantitatifs anonymes : remise et ramassage en fin de séance.
- La prise de notes : Ses écrits ont été utilisés pendant toute la discussion de cette thèse, et ont servi de trame pour la retranscription des enregistrements. Il a veillé à rapporter le plus de notes possibles, ses idées, commentaires ou réactions (rapportés entre parenthèses pour éviter toute confusion) ; les « phrases clés » ; l'ordre des interventions des participants ; les messages non verbaux des participants (attitudes, expressions, intérêt pour la discussion) ; les positions de chaque intervenant et matériel d'enregistrement à l'aide d'un dessin (figure 26).

**Figure 26** : schéma illustrant le placement de chaque intervenant au cours du FG. A, B et C représentant les médecins interrogés ; M désigne le modérateur et O l'observateur



L'observateur s'est assis à côté du modérateur.

Il est resté neutre : n'a pas participé aux discussions et a veillé à ne pas indiquer des signes d'accord ou désaccord avec les idées émises.

### III.2.2.2. L'animation des entretiens individuels

La qualité des données recueillies lors des entretiens individuels repose sur l'attitude de l'interviewer. Pour ce faire, ce dernier dispose de certaines techniques et positionnements communicationnels :

- Des techniques de reformulation, des relances aux moments opportuns : reformulation de relance (« Et puis ? », « Mais encore ? ») ; reformulation de contrôle (« Si j'ai bien compris... »), répéter avec d'autres mots ce qui a été dit en demandant confirmation ; reformulation d'approfondissement (« Pouvez-vous me réexpliquer ? »).
- Une neutralité bienveillante : l'interviewer doit rester neutre et objectif, et ne doit jamais donner ses opinions personnelles, ni chercher à influencer les réponses.
- La pause active : 5 secondes de silence après un commentaire en gardant le contact visuel, peut encourager d'autres remarques.
- Répondre de façon neutre à l'interviewé : « d'accord », « ok », « oui » ou « hum. . . ». Éviter « c'est cela », « c'est bien », « excellent », des signes non verbaux (hochement de tête).
- Des questions multiples : la citation de 5 mots pour préciser l'idée.

Toutes ces techniques visaient à inciter l'interviewé à préciser ses propos et à encourager le dialogue dans un climat de confiance, de respect, d'ouverture et de tolérance, sans aucun jugement de valeur.

Le guide d'entretien qualitatif semi-dirigé individuel utilisé par l'interviewer était le même que celui employé lors du FG. Il permettait d'exposer le déroulement de chaque entretien, le rendant reproductible, tout en restant flexible dans la chronologie des questions.

## IV. Analyse

### IV.1. Phase de collecte : la transcription verbatim des discussions enregistrées

Le recueil des données a reposé sur l'enregistrement des discussions permettant la retranscription des propos de chaque participant : le verbatim.

Les enregistrements des discussions ont été retranscrits mot pour mot, immédiatement après les séances, le plus fidèlement possible, grâce au logiciel de traitement de texte Microsoft Word version 16.16.9 (190412).

Dans le cas du FG, les commentaires du modérateur et tous les aspects non verbaux identifiés par l'observateur ont été rapportés avec le plus de nuance possible. Dans le cas des entretiens individuels l'enregistrement par vidéo a permis la retranscription des aspects non verbaux.

Par respect de la confidentialité, le nom des intervenants n'a pas été mentionné.

Nous avons utilisé pour ce travail les conventions retenues par Michael BILLIG [158] :

Symbole	Signification
=	Est indiqué à la fin de la prise de parole d'un des participants et au début de celle d'un autre pour indiquer que le second reprend la parole sans laisser d'interruption, voire l'interrompt, et que le premier lui laisse la place.
[	Est utilisé pour montrer que deux personnes parlent en même temps.
(.)	Indique une pause courte
...	Signale une omission ou quelque chose d'inaudible.
{	Pour toutes formes de précision, souvent relatives au ton ou à des gestes.
...	On souligne les mots pour marquer une insistance
MAJUSCULE	on met en majuscules les moments où les voix se font particulièrement fortes

### IV.2. L'analyse des données et la synthèse des résultats selon des méthodes qualitatives

#### IV.2.1. L'analyse du contenu

Basée sur les transcriptions verbatim mais également sur les notes de l'observateur, l'analyse des données a porté aussi bien sur le verbal que le non verbal et l'émotionnel.

Elle s'est faite sans a priori et est restée focalisée sur le thème et les questions-clés, de façon à être reproductible et identique quel que soit l'opérateur la réalisant.

Nous avons procédé à une analyse des données selon la méthode dite de « la table longue ». Le principe de base consistait à analyser les transcriptions des paroles des participants précédemment découpées et classées (« catégorisation »), afin de les comparer et confronter.

#### IV.2.1.1 Catégorisation

Nous avons utilisé une catégorisation d'ordre thématique mais d'autres critères de catégorisation sont possibles : formelles (étudie les formes et l'enchaînement du discours) ou structurales (étudie la manière dont les éléments du message sont agencés) [156].

Tous les verbatim ont été étiquetés selon l'idée qui les résumait. Ce premier découpage a permis de scinder le verbatim en « occurrence », « unité de signification » (US) numérotée (exemple : US57). Une « occurrence » pouvait être une expression, une phrase significative, un sentiment, un mot clé... Le découpage du verbatim du FG en unité de signification est disponible en annexe n°7.

L'objectif de ce codage étant de regrouper ces unités de signification de même sens qui s'étaient dispersées au cours de l'entretien d'abord en « sous-catégorie d'analyse » correspondant à des sous-chapitres puis en grand thème ou grand concept appelé « dimension » ou « thème » ou encore « catégorie d'analyse ».

Cette phase de codage a permis d'éliminer les « hors-sujets », de pondérer les résultats en notant leur fréquence en cas de répétition de certains thèmes et de souligner le non-verbal et l'émotionnel y étant associé.

L'analyse thématique a été faite à l'aide du logiciel Microsoft Excel version 16.16.9 (190412). Un tableau de codage a progressivement émergé et a été complété de la droite vers la gauche comme illustré ci-dessous, permettant l'élaboration d'un arbre des concepts sous-tendant notre problématique.

Catégorie d'analyse ou Thème ou dimension	sous catégorie d'analyse	Unité de signification ou occurrence	Citation FG	Citation entretien individuel n1	Citation entretien individuel n2
SII	définition		←		

#### IV.2.1.2. Synthèse

Après cette phase de codage, un rapport écrit a été réalisé. Il comprend une synthèse narrative et descriptive figurant dans la section Résultats de cette thèse, suivie d'une analyse interprétative des données disponible dans la partie Discussion de ce travail.

#### IV.2.2. Analyse de la dynamique

Cette partie de l'analyse cherchait à décrire les conditions générales de réalisation de l'entretien, notamment la spontanéité des réponses, le volume des échanges, le temps de parole global des

participants, mais aussi les silences et les rebondissements entre participants, attestant de la richesse des idées échangées.

Si des alliances entre participants ou au contraire des désaccords se sont constituées à travers les différents débats ou si un leader d'opinion s'est dégagé, cela a été rapporté.

## **V. Autres : l'éthique**

Nous n'avons pas soumis notre guide d'entretien à un comité d'éthique indépendant.

Cependant, le consentement de tous les médecins questionnés a été recueilli oralement avant le début de chaque enregistrement et le caractère anonyme des données leur a été assuré.

L'anonymisation a été effectuée lors de chaque transcription :

- en utilisant une lettre de l'alphabet pour désigner les médecins du focus group (A, B, C) ;
- en utilisant la dénomination Dr associée à un numéro pour le médecin de chaque entretien individuel : exemple le médecin de l'entretien individuel n°1 est désigné par Dr1.

Dépourvue de données à caractère personnel pouvant identifier une personne physique, cette étude est conforme à la loi Informatique et Libertés, et aux attentes de la CNIL concernant les données recueillies.

# RESULTATS

## I. Caractéristiques des entretiens et des médecins interrogés

### I.1. Population, échantillon et organisation logistique des entretiens

Nous avons contacté 65 médecins généralistes de la région du Pays-Haut par téléphone.

Sur les 65 médecins initialement contactés, 43 ne prescrivaient de probiotiques soit 66% des professionnels. Sur les 22 médecins prescripteurs, 9 ont refusé de participer à notre étude par manque de temps.

Sur les 13 médecins recrutés, 1 seul médecin a refusé d'emblée le FG par soucis d'organisation. 4 médecins ont opté pour le FG. Les 9 autres ayant préféré les entretiens individuels par manque de temps.

1 Focus Group et 10 entretiens individuels ont été réalisés.

Le FG s'est déroulé le jeudi 20 juin 2019 dans la salle Athéna de l'hôpital Hôtel Dieu de Mont-Saint-Martin de 20h à 22h. 4 médecins étaient initialement invités, 3 ont finalement participé à la discussion. Le médecin restant s'est présenté à la fin de la réunion ayant dû faire une visite à domicile en urgence avec mutation via le SAMU de son patient. Nous avons donc fixé ensemble un rendez-vous pour entretien individuel. Au cours du FG, chaque question était abordée pendant environ 10 minutes, selon le thème abordé le temps variait de 5 à 18 minutes. La séance a duré 31 minutes 48 secondes et la soirée s'est terminée par un temps informel autour d'une collation offerte aux participants pour les remercier de leur investissement dans ce travail de recherche. Ils ont alors échangé leurs points de vue sur des thèmes plus ou moins en rapport avec le sujet de l'étude.

Les entretiens individuels se sont étalés du 4 juin au 22 juillet 2019. Les horaires de rendez-vous variant selon la disponibilité des médecins généralistes : en cours ou en fin de planning de consultations. Les rendez-vous étaient fixés au cabinet de chaque médecin et les entretiens se sont déroulés dans leur bureau. Au cours des entretiens individuels, chaque question était abordée pendant environ 5 minutes (de 2min30 à 8 minutes) selon les intervenants et les questions. Les séances ont duré de 8 à 21 minutes selon les interlocuteurs.

Le guide d'entretien n'a pas été modifié durant notre étude.

### I.2. Caractéristiques des intervenants

#### I.2.1 Les participants

Les tableaux 25-30 résument les caractéristiques des médecins ayant participé aux entretiens.

**Tableaux 25-30 : caractéristiques des médecins ayant participés aux entretiens de cette étude**

Âge	< 40 ans	40-50 ans	50-60 ans	> 60 ans
	3	2	4	4

Sexe	Femme	Homme
	6	7

Faculté de formation	France	Etranger
	9 (8 Nancy, 1 Strasbourg)	2 (bruxelles) 1 (innsbruck) 1 (roumanie : craiova)

Participation ultérieure à un focus group	Oui	Non
	4	9

Maître de stage	Oui	Non
	0	13

Impression sur la réunion (plusieurs réponses possibles)	Peu intéressant	Intéressant	Utile pour ma pratique
	0	12	3

### **I.2.2. Le modérateur du FG**

J'ai assuré le rôle de modérateur au cours de notre FG.

### **I.2.3 L'observateur du FG**

Le Docteur Langinier, directeur de cette thèse, s'est chargé d'être l'observateur de notre FG.

### **I.2.4. L'interviewer des entretiens individuels**

J'ai tenu le rôle d'interviewer lors de tous les entretiens individuels.

## **II. Résultats qualitatifs**

### **II.1. Résultats portant sur le contenu**

#### **II.1.1 Transcription du verbatim**

Après plusieurs écoutes des entretiens nous avons procédé à la retranscription intégrale des propos tenus par chaque médecin au cours du FG et des entretiens individuels.

Afin de respecter l'anonymat des participants, nous avons utilisé les sigles suivants :

- A, B et C pour les 3 médecins du FG ;
- Dr suivi du numéro de l'entretien pour le médecin de chaque entretien individuel (exemple le médecin de l'entretien individuel n°1 est désigné par Dr1).

Le modérateur du FG / interviewer des entretiens individuels était désigné par la lettre M ; et l'observateur du FG par la lettre O.

Un exemple du verbatim obtenu figure à l'annexe n°6.

## **II.1.2. Catégorisation : découpage du verbatim en unité de signification, sous-catégorie d'analyse et catégories d'analyse**

### **II.1.2.1. Découpage du verbatim en unité de signification**

Nous avons ensuite procédé au découpage du verbatim en unité de signification ou occurrence. Ce travail a permis de séparer les phrases, expressions ou mots qui présentent une seule et même idée.

Les propos du modérateur/interviewer n'ont pas été numérotés.

Ce découpage a également permis de repérer les unités qui sont jugées comme « hors-sujet » ou non informatives (bégaiement, hésitations,...) et qui ne sont rentrées pas dans l'analyse.

En procédant au découpage du verbatim, certaines unités de signification, prises isolément, ont pu perdre de leur sens. Nous avons alors utilisé des crochets [] pour apporter les précisions nécessaires afin de restaurer le sens qu'avait l'unité de signification dans le verbatim avant découpage.

Le sigle (...) a également permis de citer qu'une partie de certaines unités de signification.

Un exemple de découpage du verbatim en unité de signification est disponible en annexe n°7.

### **II.1.2.2. Sous-catégories d'analyse et catégories d'analyse**

L'analyse des résultats a fait émerger plusieurs catégories d'analyse ou thèmes ou dimensions. Ces dernières correspondaient aux questions ayant émergé de notre recherche bibliographique ayant structuré notre guide d'entretien. Chaque catégorie d'analyse correspondant finalement à un thème abordé lors de l'entretien.

Ainsi se sont dégagées :

- catégorie d'analyse 1 : connaissances des médecins sur le SII
- catégorie d'analyse 2 : connaissances des médecins sur les probiotiques
- catégorie d'analyse 3 : utilisation faite par les médecins généralistes des probiotiques dans le cadre de la prise en charge thérapeutique du SII
- catégorie d'analyse 4 : freins et leviers à l'utilisation des probiotiques

Lors de ce travail de découpage du verbatim, nous avons également mis en évidence des « sous-catégories d'analyse » correspondant aux sections II.1.3.1.1-4 ; II.1.3.2.1-5 ; II.1.3.3.1-5 ; II.1.3.4.1-2. Elles correspondaient à des sous-chapitres permettant un découpage plus fin et une analyse plus complète du verbatim.

Un exemple de ce découpage se trouve en annexe N°8 sous la forme d'un tableau.

## **II.1.3. Application des catégories d'analyse aux unités de signification**

### **II.1.3.1. Connaissances des médecins sur le SII**

La connaissance des médecins du SII a été appréhendée à travers 4 points ou sous catégories d'analyse.

### II.1.3.1.1. Définition

Les médecins généralistes ont unanimement défini le SII comme :

- un trouble fonctionnel digestif en utilisant soit directement le terme « fonctionnel » soit en précisant qu'il n'existait pas de substrat organique identifiable :

« hum alors comme des troubles fonctionnels digestifs » Dr9.US1  
« sans substrat organisme euh qu'on peut mettre en évidence. » Dr5.US3

- associant trouble du transit , douleur abdominale, ballonnements, spasmes, inconfort intestinal, flatulences

« des symptômes digestifs divers et variés à type de douleur abdominale diffuse, trouble du transit diarrhée constipation et alternance euh » Dr5.US2  
« Je dirai des plaintes abdominales d'inconfort intestinal » Dr8.US2  
« et ballonnements bien sûr » Dr10.US5  
« des spasmes » B.US24  
« flatulences » DR8.US12

- chronique et récurrent

« Heu c'est aussi une pathologie chronique » Dr9.US3  
« après ce qu'on entend par chronique c'est au-delà de 3-4 semaines. » Dr8.US4  
« récurrentes et itératives » Dr7.US2  
« puis une pathologie qui s'exprime de façon régulière » Dr2.US3  
« ça doit durer un certain temps » Dr1.US1  
« = il faut que ça évolue de façon récurrente, depuis plus de 3 mois. » Dr9.US5

- bénin

« sur l'innocuité, le caractère bénin de l'affaire. » Dr3.US15  
« que ce n'est probablement pas grave » Dr8.US63

Pour beaucoup d'entre eux ce syndrome était également caractérisé par son retentissement socioprofessionnel et sur la qualité de vie des patients atteints :

« Et puis gêne sociale que ça entraîne etc. » Dr3.US 6  
« oui quand il y a un retentissement physique important, des gens qui sont obligés de prendre des arrêts maladie par rapport à ça, des perturbations sociales où les gens sont obligés pareil d'annuler des soirées. » Dr3.US64-66  
« Et tout cela le gêne beaucoup sur sa vie professionnelle mais aussi personnelle, à la maison. » Dr6.US11  
« qui a des répercussions importantes sur la qualité de vie des patients. » Dr9.US4

Certains médecins généralistes ont complété leur définition en dressant un profil du patient atteint de SII. Ce dernier était stressé, majoritairement féminin avec un âge moyen de 30-40 ans.

« bah non enfin c'est souvent féminin on va dire à 60-70 % comme ça dans mon expérience (.) » Dr3.US 28  
« Je pense aux patients qui vont être stressés chroniques, qu'auront des problématiques plus psychologiques » C.US71  
« voilà on va dire les premiers symptômes entre 30 et 40 {en regardant ses collègues qui opinent}. » A.US33

La problématique du stress ou du profil psychologique anxieux faisait l'unanimité mais un médecin se demandait s'il s'agissait d'un phénomène primitif ou secondaire au SII.

« à part peut-être le stress quand même comme composante » B.US90

« Alors souvent c'est aussi le type nerveux un peu anxieux stressé qui est atteint. » Dr4.US8  
« mais bon c'est un peu la question de la poule et de l'œuf : est-ce qu'il était déjà avant préoccupé par ses intestins avant d'avoir les symptômes ou ce sont ses symptômes qui l'ont fait se focaliser là-dessus... je ne sais pas » Dr8.US8.

Ils ont toutefois pondéré leur profil en précisant que de plus en plus d'hommes semblaient être atteints ainsi que quelques enfants et que les patients atteints de SII restaient polymorphes avec comme point commun le stress.

« et plus d'hommes aussi » B.US81  
« Bon après c'est vrai qu'il y a moins de SII chez les enfants » Dr6.US78

« moi je dirai non c'est très polymorphe [référence au profil de patients colopathes] » B.US86  
« à part peut-être le stress quand même comme composante » B.US90

Les médecins du FG et un médecin des EI ont précisé qu'il existait des facteurs favorisant qui permettaient de mieux définir ce syndrome :

« peut-être des facteurs favorisant : le stress, l'alimentation déséquilibrée » C.US16  
« lié au mode de vie actuel » Dr3.US29  
« et nous la clientèle particulière que nous on a avec une clientèle qui travaille au Luxembourg, qui part 10 à 12 h par jour et qui mange très rapidement et mal midi. Hum » Dr3.US30-31

Deux médecins ont rappelé que le SII était anciennement appelé colopathie fonctionnelle.

« ok, alors pour moi c'est ce qu'on appelait communément avant la colopathie fonctionnelle » Dr10.US3

Un des médecins a également mentionné que des maladies neuropsychologiques, immunoallergiques et inflammatoires coexistaient et contribuaient à définir le SII.

« mais après tout doucement il y a d'autres syndromes, maladies inflammatoires, ça peut être maladie neurologique, fibromyalgie, dépression, comme je disais, maladies immuno-allergiques type eczéma, problème de peau » Dr10.US12

### II.1.3.1.2. Démarche Diagnostique

Les médecins interrogés procédaient de deux façons pour poser le diagnostic de SII :

- quelques-uns considéraient que le SII reposait avant tout sur la clinique s'agissant d'un diagnostic positif. Leur démarche reposait ainsi sur leur interrogatoire et leur examen clinique :

« bah premièrement c'est clinique avant tout. » Dr10.US9  
« mais poser le diagnostic de SII je ne demande pas d'examens complémentaires. » Dr10.US19  
« Moi je joue beaucoup sur ma clinique : mon interrogatoire, la palpation du ventre. » Dr6.US17  
« C'est l'interrogatoire qui est très important en ciblant son alimentation, son mode de vie, comment il gère son stress quotidien. Et de là, j'arrive à peu près à me faire une idée. » Dr6.US18

- à l'inverse, la majorité d'entre-eux estimaient que le SII était un diagnostic d'exclusion. Ainsi en plus d'un interrogatoire et d'un examen clinique, ils procédaient à des examens complémentaires pour d'une part exclure des pathologies qu'ils estimaient comme sérieuses et d'autre part pour rassurer le patient quant au caractère bénin de sa pathologie :

« en fait c'est par exclusion » Dr4.US7  
« on procède par élimination. » Dr6.US43

« pour ne passer à côté de rien [référence aux motivations pour la réalisation d'examens complémentaires] » Dr2.US11  
« pour ne pas passer à côté de quelque chose type cancer colorectal. » Dr9.US15  
« j'essaie de cibler un peu et donc je cherche à exclure les grands trucs » Dr8.US19

« Et puis ça permet de rassurer les gens aussi [référence aux motivations pour la réalisation d'examens complémentaires] » Dr3.US14

- un médecin savait que les recommandations des gastro-entérologues considéraient qu'il fallait appréhender le SII comme un diagnostic positif et non comme un diagnostic d'exclusion mais il estimait que poursuivre dans cette démarche d'exclusion permettait de rassurer le patient et d'éviter de manquer un diagnostic sérieux :

« ils [les gastroentérologues] ne disent plus que c'est un diagnostic par exclusion » Dr8.US14

« moi j'ai quand même tendance à rester sur cette idée parce que sinon c'est difficile après pour les patients si on ne fait pas tout un bilan pour exclure toute autre pathologie intestinale »  
Dr8.US15-16

L'interrogatoire effectué par les médecins généralistes interrogés cherchait à recueillir les signes fonctionnels évoquant le SII mais également ceux faisant suspecter des diagnostics différentiels ; l'histoire de la maladie ; le profil du patient (sexe, âge, habitudes alimentaires, socio-professionnelles, niveau de stress quotidien et habituel) ; les facteurs favorisant le SII, les maladies associées (pour l'un d'entre eux), la prise médicamenteuse :

« C'est l'interrogatoire qui est très important en ciblant son alimentation, son mode de vie, comment il gère son stress quotidien. Et de là, j'arrive à peu près à me faire une idée. »  
Dr6.US18

« alors c'est un interrogatoire dirigé sur la sphère digestive avec le rythme et l'horaire des douleurs abdominales, caractériser les troubles du transit, besoin de médicaments, voilà. »  
Dr7 US5-8

« alors en plus de recueillir les symptômes dont j'ai parlé avant avec un interrogatoire »  
Dr9.US6

« Les patients en parlent bon bien sûr c'est toujours centré sur la sphère digestive mais après tout doucement il y a d'autres syndromes, maladies inflammatoires, ça peut être maladie neurologique, fibromyalgie, dépression, comme je disais, maladies immuno-allergiques type eczéma, problème de peau. » Dr10.US10-12

« et pour le lactose en général on a un interrogatoire assez flagrant » Dr8.US36

« non déjà interrogatoire histoire de la maladie » Dr5.US5

L'examen clinique était centré sur la sphère digestive. Dans le cas du SII, il mettait en évidence un abdomen météorisé sans autre particularité. Il visait également exclure d'autres pathologies.

« Après il y a aussi un examen clinique ciblé sur la sphère intestinale avec une palpation d'un abdomen ballonné mais sans autre particularité. » Dr7.US9-11

« Et puis, rien ne nous oriente vers un problème d'appendicite, de sigmoïdite, ou rénal voilà on écarte les points douloureux clés. » Dr6.US37

« après un examen clinique avec une palpation abdominale qui retrouve ballonnements et pour ne pas passer vraiment à côté d'un syndrome abdo aigu » Dr8.US33

Les examens complémentaires étaient effectués selon 4 procédés :

- jamais ou très rarement pour quelques médecins

« mais poser le diagnostic de SII je ne demande pas d'examens complémentaires. » Dr10.US19  
« [le recours aux examens complémentaires] alors relativement peu » Dr7.US12

- de manière systématique en première intention

« = non je fais un bilan biologique sanguin systématique quand même complet. » Dr5.US11

- selon le contexte

« mais voilà ça dépend un peu aussi des antécédents [référence aux examens complémentaires effectués] » Dr5.US5

« bah parfois je fais quand même en fonction du contexte une coproculture juste pour voir s'il n'y a pas de syndrome infectieux qui traîne surtout si c'est apparu après un voyage » Dr8.US40-42

- selon les résultats obtenus lors du bilan paraclinique de première intention

« Voilà en fait une prise de sang habituelle et puis on s'oriente selon les résultats » Dr6.US 42

« puis selon les résultats j'approfondis. » Dr9.US13

Chez les prescripteurs, les examens paracliniques prescrits étaient les suivants :

- une biologie standard pour tous :

« une biologie classique avec NFS, CRP, iono, fonction rénale, bilan hépatique, TSH » Dr9.US12

- une analyse des selles pour la plupart d'entre eux : coproculture, examen parasitologique et une recherche de sang. Pour un médecin une calprotectine fécale était également systématique tout comme la recherche d'*Helicobacter Pylori*.

« au niveau analyse des selles il y a toujours copro parasito GAIAC avec la calprotectine » DR5.US16

« Après la calpro moi je m'y fie pas mal parce qu'on a quand même pas mal de calpro qui sont positives et quand les limites de 500 il y en a quand même pas mal qui étaient à 400-500 et on se pose quand même la question voilà est-ce que et j'ai quand même deux trois histoires de chasse et ça ne fait pas 15 ans que je travaille où c'était un Crohn après. » Dr5.US6

« Et (...) au niveau de mon diagnostic c'est vrai que l'on fait quand même assez régulièrement et ça j'ai oublié dans les selles on met toujours l'*Helicobacter Pylori* » Dr5.US59

- la réalisation de Breath Tests (pour quelqu'un) visant à exclure une intolérance au lactose, fructose ; une pullulation microbienne, une atteinte par *Helicobacter Pylori*. Les intolérances alimentaires étaient également recherchées par un médecin via les trophallergènes :

« et parfois j'ai un doute avec une gastrite surtout en octobre et là je cherche aussi *Helicobacter Pylori*. » Dr6.US41

« tout ce qui est voilà les breath tests. Après en fonction du lieu où c'est fait ce n'est pas pareil. Il y en a qui recherchent l'intolérance au lactose et au fructose tandis que d'autres recherchent typiquement les trois fructose, lactose, pullulation microbienne. » Dr5.US61-62

« alors il existe les trophallergènes avec lesquels on a pas mal de résultats [réponse à la question comment cibler les intolérances ?] » Dr6.US25

- une recherche des anticorps antitransglutaminases était également préconisée par la majorité des médecins interrogés afin d'exclure une maladie coeliaque :

« et puis quand même la vérification qu'il ne s'agisse pas quand même d'une vraie maladie coeliaque avec les anticorps antitransglutaminases » Dr7.US14

- une échographie abdominale était prescrite par un médecin :

« une écho abdo » B.US39

Le recours au gastro-entérologue n'était pas systématique mais fréquent.

« Moi je consulte toujours DEUX fois avant d'envoyer chez le spécialiste » Dr3.US17  
« Off 80% vont chez le spécialiste » Dr3.US18

Ce recours au spécialiste était motivé par différents motifs :

- une biologie anormale,

« donc c'est là quand avec la prise de sang j'ai une carence en fer, une microcytose, là c'est sûr qu'ils vont faire une colo » Dr3.US27

- du terrain

« mais bon ça dépend aussi du contexte je trouve, si c'est une personne d'un certain âge avec un nouveau côlon irritable {mime avec les doigts entre guillemets} ou une jeune personne. » Dr8.US44

- l'intensité des signes fonctionnels

« si les symptômes du SII sont mal vécus, difficiles à gérer, pareil on va adresser aussi chez le gastro-entérologue. » Dr6.US23

- la demande des patients

« non [pas d'adressage à un spécialiste] sauf si le patient est demandeur » Dr7.US16

- en cas de doute diagnostique

« du coup on est inquiet chez ces patients [qui cachent leurs symptômes] où on est moins sûr, et là on va orienter vers un gastro-entérologue pareil » Dr6.US21-22

Les examens complémentaires devaient être normaux pour que le diagnostic de SII soit retenu :

« des examens négatifs » C.US11

Un médecin effectuait un test thérapeutique pour confirmer son diagnostic :

« Si ce sont vraiment des patients où j'ai l'impression qu'ils vont dans mon schéma de longue expérience {rire} alors j'essaie tout de suite de donner un traitement et voir ce qu'il se passe » Dr4.US10

« C'est souvent très empirique alors si ça fonctionne alors on est certain que c'est le côlon irritable. Voilà. » Dr4.US12

Diagnostiquer le SII était considéré facile pour quelques médecins mais la majorité d'entre-eux estimait le processus difficile :

« Mais en général on arrive bien à diagnostiquer avec la clinique, paraclinique avec une petite prise de sang ... » Dr6.US24

« Ah si, en fait avec le SII on n'est quand même pas à l'aise on n'est jamais sûrs à 100% du diagnostic » Dr9.US61-62

### II.1.3.1.3. Physiopathologie

Pour tous les médecins interrogés la physiopathologie du SII était floue, lacunaire, peu connue voire complètement inconnue :

« non moi je ne sais pas les mécanismes {en souriant} » A.US47

« je crois qu'il n'y a personne qui connaît [les mécanismes physiopathologiques] » Dr1.US7

« {sourit} : non {rit} plus le médecin vieillit plus la physiopathologie s'éloigne. » Dr3.US20

« Alors bah je pense qu'il n'y a pas vraiment UNE physiopathologie bien claire » Dr8.US48

Pour quelques médecins la physiopathologie du SII était multifactorielle :

« = oui il y a plein de composantes à mon avis » C.US50

« Après pour les côlons irritables c'est plus difficile car c'est tellement plurifactoriel » Dr8.US94

« est-ce que ce n'est pas aussi un mélange de tout ça chez certaines personnes. » Dr8.US54

Les pistes physiopathologiques évoquées par les médecins variaient :

- Mode de vie

« lié au mode de vie actuel c'est des choses qu'on voyait beaucoup moins quand je me suis installé il y a 35-40 ans. Les changements alimentaires » Dr3.US29-30  
« De toute façon moi je suis convaincu que c'est l'alimentation. Y a qu'à regarder comment les gens mangent c'est affligeant, regardez ce qu'il y a dans les cadis dans les supermarchés c'est que du raffiné, honnêtement faut pas faire un bac + 15 pour savoir que ça ne peut pas aller. Ça stimule le microbiote dans le mauvais sens » Dr5.US48-49  
« voire je crois aussi le fait de fumer qui est incriminé aussi si je ne me trompe pas. » Dr8.US56  
« Après le mode de vie aussi : le tabac, l'alcool, le café, le stress » Dr10.US26

- Intolérances alimentaires primitives pour un médecin, secondaires pour un autre :

« alors le point de départ peut être une intolérance alimentaire déjà. » Dr10.US23  
« et viennent se surajouter j'imagine des problématiques d'intolérance secondaires des choses comme ça pour lesquelles on ne sait pas trop quelle explication donnée » C.US54-55

- Dysbiose. Hypothétique ; évoquée sans précision ; correspondant à une atteinte qualitative engendrée par une alimentation déséquilibrée ; ou enfin correspondant à un microbiote déséquilibré se trouvant dans l'incapacité de remplir ses fonctions digestives pour l'un des médecins interrogés.

« Est-ce que c'est plus une dysbiose ? » Dr8.US49

« le célèbre microbiote ou microbiome que tout le monde connaît et que personne ne sait ce que c'est » Dr1.US 8-10  
« On va dire que le microbiote est dérégulé et que voilà » Dr5.US13.

« De toute façon moi je suis convaincu que c'est l'alimentation. Y a qu'à regarder comment les gens mangent c'est affligeant (...) Ça stimule le microbiote dans le mauvais sens » Dr5.US48-49

« (.) je dirai que c'est une association de troubles moteurs et d'anomalies de l'équilibre de la flore intestinale. » Dr9.US17  
« La flore intestinale n'est pas capable d'assurer [les fonctions digestives : digestion, physiologie intestinale] » Dr9.US30

- Neurotransmetteurs et altération de l'axe intestin-cerveau :

« mais voilà une vague notion des neurotransmetteurs qui interviendraient sur le seuil douloureux et sur les spasmes » B.US44  
« lié ou pas avec un trouble de l'interaction avec le système nerveux central » Dr8.US51  
« On sait maintenant que l'intestin et le cerveau sont intimement liés donc du coup tout ce qui va avoir un retentissement au niveau de l'intestin on a la répercussion au niveau cérébral (...) . » Dr10.US7-8

- Hyperperméabilité de la barrière intestinale était souvent abordée

« aussi une hyperperméabilité intestinale » C.US45

« Bon après si, en fait c'est la barrière intestinale qui est altérée avec impact sur les échanges ioniques, nutriments, liquidiens du coup bien sûr arrivent des troubles digestifs. » Dr6.US46-48

- Troubles moteurs intestinaux :

« hyperréactivité de l'intestin pour moi (.) » Dr3.US1  
« mais par exemple dans l'intestin irritable je sais que c'est un intestin spastique (...) » Dr6.US117  
« (.) je dirai que c'est une association de troubles moteurs et d'anomalies de l'équilibre de la flore intestinale. » Dr9.US17

- Inflammation mais notion floue :

« qui se traduit par des phénomènes inflammatoires » Dr3.US2  
« et du coup bah ça je ne sais pas mais (...) l'inflammation de la muqueuse digestive » B.US118

- En lien avec une infection intestinale antérieure :

« Mais je crois qu'il y a quand même des liens établis entre une véritable affection intestinale type gastro-entérite et un problème de SII qui persiste après » Dr8.US55  
« Et là c'est vraiment typique, un voyage en Afrique avec une diarrhée X, une petite tourista, on n'a jamais trouvé un germe mais ça [le SII] a duré trois ans et après des probiotiques et une grossesse c'est parti {rire} » Dr8.US143

- Iatrogénie :

« Est-ce que (.) oui est-ce que ce n'est pas provoqué de manière iatrogène par des médicaments comme les antibiotiques (.) ? » Dr8.US52

- Le SII est considéré pour un médecin comme le premier stade d'un autre syndrome appelé « Liquid Gut Syndrome »

« alors le SII peut évoluer après vers la perméabilité intestinale en anglais on appelle ça 'Liquid Gut Syndrome' » Dr10.US28  
« je dirai que le SII peut être le commencement du 'Liquid Gut Syndrome' » Dr10.US31

Ces pistes physiopathologiques étaient évoquées de façon succincte, les détails n'étant pas connus ; tout comme l'état dans lequel se trouvait l'intestin dans le cas d'un SII.

« Après en détails je ne pourrais pas dire. » Dr9.US18  
« (...) j'ai toujours un doute sur l'état de l'intestin. » Dr9.US 62-64

#### **II.1.3.1.4. Problèmes éventuels rencontrés avec le SII ou les patients atteints de ce syndrome**

Pour 2 médecins interrogés, le SII ou les patients atteints de ce syndrome ne posaient pas de problème sous réserve d'un bilan étiologique fait de façon extensive et d'une écoute attentive des patients pour l'un et à la condition de l'instauration d'une triade thérapeutique : modification des habitudes alimentaires, probiotiques et acupuncture pour l'autre :

« Non mais moi ça me pose peu de problème. Je pense que quand le diagnostic est étayé et que (.) le problème c'est qu'ils les dérangent c'est quand il n'y a pas eu de bilan maximaliste, où il y a toujours des doutes. 'Ouais c'est une colopathe' {en faisant un geste vague de la main} mais je pense que voilà quand tout a été fait et qu'on reste à l'écoute pour les symptômes {en haussant les épaules} je n'ai pas l'impression que c'est beaucoup plus compliqué à prendre en charge. »  
Dr5.US15-18

« {En secouant la tête en signe de négation} non, non avec l'acupuncture, une alimentation adaptée et les probiotiques tout ça on peut améliorer. Non non pas de souci » Dr10.US36-41

Pour les autres, la prise en charge pouvait s'apparenter à un « chemin de croix » Dr1.US52 et les problèmes étaient nombreux et variés :

- Le caractère chronophage. La prise en charge de ces patients prenait beaucoup de temps. La prévalence du SII perçue comme de plus en plus importante et les consultations fréquentes de ces patients sous-tendaient cette problématique temporelle.

« c'est des choses qu'on voyait beaucoup moins quand je me suis installé il y a 35-40 ans. La colopathie ça a pris une ampleur énorme. » Dr3.US29  
« mais de ce que j'ai pu voir sur les remplacements oui ça prend quand même 50% des consultations » A.US85  
« Et du coup, [le patient colopathe] va consulter très fréquemment, quasi toutes les semaines (...) et ça pose un souci oui {en hochant la tête} » Dr6.US 50et 56  
« {en souriant} bah le problème c'est que les patients reviennent toujours toujours toujours »  
Dr4.US16

- L'impasse thérapeutique. Les médecins se trouvaient vite sans solution thérapeutique à proposer pour les patients atteints de SII, l'étiologie restant inconnue :

« oui clairement une impasse thérapeutique. » C.US69  
« même si on fait des traitements symptomatiques qui sont pas nécessairement efficaces non plus » C.US60  
« bah le problème c'est qu'on n'arrive pas à les soulager en fait. » Dr7.US24

« donc c'est souvent quand même difficile de trouver le déterminant de la douleur ou enfin en tout cas de ce qui va relançait le phénomène douloureux » C.US61  
« ce n'est pas forcément toujours facile non plus d'agir sur la cause » C.US62

- Le diagnostic du SII pouvait poser problème soit car il était difficile car incertain soit parce que les médecins craignaient de manquer une autre pathologie grave mimant le tableau de SII :

« Ah si, en fait avec le SII on n'est quand même pas à l'aise, on n'est jamais sûrs à 100% du diagnostic » Dr9.US61-62

« Bah le problème qu'on a c'est l'inquiétude qu'il y ait quelque chose de plus grave là-dessous » Dr3.US21-22

- L'information aux patients était considérée comme non contraignante et nécessaire pour éduquer et s'éviter certaines consultations et ne posait pas de problème pour quelques médecins mais pour certains l'apport de réponses claires aux patients était compliqué

« J'aime bien expliquer [aux patients la pathologie etc.] » Dr8.US62  
« et puis d'autres patients avec qui donner les bonnes explications ça évite des consultations pour rien (...). » Dr8.US67

« Et [le patient] qui n'arrive pas à avoir de réponses claires. Pour lui ce n'est pas clair, il ne comprend pas pourquoi cela lui arrive à lui parce que du stress tout le monde a donc il ne voit pas pourquoi lui il a ces symptômes. » Dr6.US58-59  
« et [pour les médecins ce n'est pas agréable de] ne pas pouvoir répondre à ces interrogations comme par exemple sur la physiopathologie. » Dr6.US53

- Les patients :
  - Très anxieux

« Je pense aux patients qui vont être stressés chroniques (...) » C.US71  
« 80% vont chez le spécialiste parce qu'ils sont inquiets » Dr3.US18-19  
« alors le souci de cette histoire c'est que le patient s'inquiète plus que nous. » Dr6.US49  
« Il y a [des patients] qui aiment bien revenir pour se voir répéter les informations ça les rassure » Dr8.US66

- Pouvant masquer leurs symptômes ou les noyer avec d'autres motifs de consultations :

« Mais il y a des patients plus difficiles à diagnostiquer car ils vont cacher les symptômes » Dr6.US19  
« Après c'est pas toujours le motif de consultation numéro 1, il vient s'ajouter à autre chose 'ah au fait en plus docteur j'ai tout le temps mal au ventre' mais ils viennent pas forcément que pour ça » C.US83

- Difficiles à convaincre du diagnostic et du caractère bénin du SII, difficiles à rassurer

« l'acceptation du diagnostic [est difficile et pose problème] » Dr2.US14  
« alors {hausse les sourcils} ce qui est compliqué avec ces patients c'est de réussir à les convaincre que ce n'est pas une pathologie grave. » Dr9.US19  
« Il y a [des patients] qui aiment bien revenir pour se voir répéter les informations ça les rassure » Dr8.US66

- Non coopérants/ non compliants pour les thérapeutiques proposées considérées comme non adaptées à leur problème :

« Et puis des patients qui ne vont pas forcément toujours accepter d'entrer dans ce que l'on peut leur proposer [comme démarche thérapeutique]. (...) Ils ne vont pas forcément toujours accepter d'entrer dans une démarche, enfin ils viennent ils ont mal au ventre et on leur propose une prise en charge qui n'a rien à voir peut-être pour eux, ça va pas être évident pour eux d'accepter d'entrer dans une démarche thérapeutique différente type relaxation, que sais-je encore, (...) (.) » C.US70-73  
 « le suivi du traitement [est difficile et pose problème] » Dr2.US15

- S'automédiquant ; avec des comportements alimentaires drastiques préoccupants ; procédant à certains examens non contributifs et confusiogènes ; ou demandeurs d'examens complémentaires :

« Le patient a déjà le réflexe ultra levure. Tout patient sait prendre l'ultra levure, peut-être même de façon abusive {en riant} » Dr6.US92  
 « Et qui cherchent une solution dans des évictions alimentaires parfois extrêmes » Dr7.US21

« Je sais aussi qu'au Luxembourg ils font beaucoup de FlorInScan (...). Donc, en fait, c'est une analyse qualitative de la flore intestinale et alors le labo donne un énorme feuillet au patient et dit 'voilà vous avez autant d'Escherichia Coli etc.' et après ils prétendent mais toujours avec une formulation très précautionneuse 'si vous avez plus de ça c'est probablement que vous mangez trop de protéines'. Bon moi je leur dis, je ne fais pas ça parce que même si on voit que vous avez plus de l'un que de l'autre on ne peut pas dire si c'est votre flore intestinale normale qui est faite comme ça ou si ça qui vous donne vos problèmes » Dr8.US25-29  
 « 80% vont chez le spécialiste parce qu'ils sont inquiets » Dr3.US18-19

- Mal informés, avec des idées préconçues

« alors bon alors déjà quand ils viennent avec des idées farfelues d'intolérance » Dr8.US18  
 « même le patient google {rire} » Dr8.US105

## II.1.3.2. Connaissances des médecins sur les probiotiques

### II.1.3.2.1. Définition

Pour la majorité des médecins interrogés il était difficile de définir les probiotiques :

« oui c'est un peu flou » B.US98  
 « hum pas simple (.) » Dr9.US24

L'ensemble des médecins les considérait comme des substances capables d'avoir un impact sur l'intestin voire sur l'organisme. L'impact des probiotiques variait selon les médecins :

- restauration de la flore intestinale :

« {petit rire} heu non enfin je vais dire que ce sont des médicaments qui permettent de restaurer une flore intestinale (...) » Dr3.US32-33  
« bah ce sont des médicaments qui régénèrent la flore intestinale (...) » Dr4.US20-22

- aide à la digestion et au transit intestinal :

« pour aider la digestion et le transit intestinal dans le cas du SII » Dr.6.US69  
« alors comme des éléments d'une flore intestinale qui seraient favorables à la digestion (.) » Dr9.US25

- régénérescence de la muqueuse intestinale :

« {petit rire} heu non enfin je vais dire que ce sont des médicaments qui (...) qui favorisent la régénérescence de la muqueuse intestinale (...) » Dr3.US32-35  
« mais a priori il y a [des probiotiques] qui ont carrément des vertus sur la muqueuse intestinale » Dr8.US77

- diminution de l'inflammation de la muqueuse intestinale :

« et du coup bah ça je ne sais pas mais peut-être diminuer l'inflammation de la muqueuse digestive » B.US118

- stimulation de l'immunité intestinale :

« bah ce sont des médicaments qui (...) stimulent l'immunité intestinale disons. » Dr4.US20-22

- inhibition de la croissance de bactéries pathogènes/opportunistes par compétition pour les sites de développement :

« et chasser les autres colonies bactériennes qui ont pris leur place à cause des antibiotiques pris, du mode de vie, du mode d'alimentation » Dr10.US46-47  
« ils prennent aussi peut-être la place des bactéries moins favorables » Dr8.US75

- traitement de problèmes de santé sans autre précision pour un médecin :

« Ce sont des micro-organismes qu'on utilise (...) pour essayer de résoudre des problèmes de santé » Dr1.US 20-22

Les médecins classaient ces substances de différentes façons : microorganismes, souches microbiennes, bactéries, levures, champignons, différentes combinaisons des classes microbiennes, simples médicaments ou médicaments constitués de bactéries :

« Ce sont des micro-organismes (...) » Dr1.US 20-22  
« euh ce sont plusieurs souches microbiennes » Dr5.US19  
« comme des bactéries » Dr7.US26  
« moi j'aurais dit des levures » B.US126

« les probiotiques ce sont des souches bactériennes et micellaires si je me souviens bien » Dr6.US60-61

« un peu de tout [pour répondre à la question : savez-vous s'il s'agit de bactéries, levures, champignons, parasites ?]» A.US125

« bah ce sont des médicaments (...) » Dr4.US20-22

« {petit rire} heu non enfin je vais dire que ce sont des médicaments qui permettent de restaurer une flore intestinale en hum comment dirai-je, à l'aide de bactéries (...) » Dr3.US32-35

Les souches microbiennes devaient être vivantes et résister à l'acidité gastrique pour être considérées comme probiotiques et avoir un impact :

« Ce sont des microorganismes vivants » Dr6.US64

« s'ils sont déjà morts ça ne vaut plus le coup » C.US122

« Alors bien sûr il faut avoir des probiotiques gastro-résistants qui arrivent » Dr10.US51

La quantité de souches microbiennes que devait contenir un probiotique était également abordée mais sans précision :

« Ce sont des micro-organismes qu'on utilise heu (.) en quantité importante (...) » Dr1.US 20-22

Ces microorganismes étaient considérés pour la plupart des médecins comme constituant la flore intestinale normale ou présente naturellement dans l'organisme :

« comme des bactéries présentes naturellement dans notre organisme » Dr7.U26-S27

« heu (.) je dirais des bactéries intestinales (...). » Dr8.US69

« alors comme des éléments d'une flore intestinale (...)» Dr9.US25

« = {en hochant la tête} en général oui [ce sont des bactéries ] qu'on a habituellement ou par malheur qu'on n'a plus à cause voilà de traitement, mode de vie déséquilibré etc. {rires} » Dr10.US48-49

Pour définir les probiotiques deux médecins ont évoqué l'inocuité des souches microbiennes contenues dans les probiotiques. L'un précisait que ces dernières étaient atténuées selon leur type et le second les qualifiait de « gentilles »

« atténuées ou pas, ça dépend de la souche » Dr6.US65-67

« les probiotiques ce sont les bactéries gentilles » Dr10.US44

Le mode de développement et de conservation des souches microbiennes fut abordé par deux médecins pour définir les probiotiques :

«qui sont développées en culture » Dr6.US62

« heu (.) je dirais des bactéries intestinales lyophilisées. » Dr8.US69

### II.1.3.2.2. Mécanismes d'action

Les mécanismes d'action des probiotiques restaient flous, mal connus pour la quasi-totalité des médecins. Ils estimaient leurs connaissances parcellaires avec beaucoup de questions demeurant en suspens :

« mais je me doute qu'il y a des mécanismes plus subtils que ça. {en riant} » Dr7.US30  
« enfin je ne sais pas en tout cas dans notre formation il y a encore beaucoup de points d'interrogation. » Dr8.US78

L'administration de probiotiques c'est-à-dire la ré-introduction dans l'organisme de souches microbiennes ayant disparu de la flore intestinale

« [ce sont des microorganismes vivants] qui sont réintroduits dans l'organisme » Dr6.US68  
« chasser les autres colonies bactériennes qui ont pris leur place à cause des antibiotiques pris, du mode de vie, du mode d'alimentation » Dr10.US46-47

avait plusieurs impacts, variables selon les médecins (cf II.1.3.2.1)

- restauration ou ré-équilibre de la flore intestinale propre à chacun en terme quantitatif pour certains et/ou qualitatif pour d'autres par recolonisation en masse de l'intestin :

« l'idée étant avec les probiotiques d'essayer de rééquilibrer le propre microbiote de chacun » C.US133  
« = [ré-équilibrer en terme quantitatif] oui ET qualitatif » C.US135

- aide à la digestion et au transit intestinal
- régénérescence de la muqueuse intestinale
- diminution de l'inflammation de la muqueuse intestinale
- stimulation de l'immunité intestinale
- inhibition de la croissance de bactéries pathogènes/opportunistes
- traitement de problèmes de santé sans autre précision pour un médecin

Les mécanismes sous-tendant ces impacts restaient cependant inconnus. Toutefois, deux pistes étaient évoquées. La première permettait d'expliquer la restauration de la flore intestinale et l'inhibition de la croissance de bactéries pathogènes. Ceci se ferait grâce à l'arrivée en masse de souches microbiennes probiotiques et à leur adhésion aux villosités intestinales engendrant une compétition physique avec les bactéries opportunistes :

« essayer (...) de submerger les autres bestioles avec une autre sorte de bestioles » Dr1.US23  
« oui c'est ça et puis par leur présence physique ils empêchent le développement d'autres bactéries plus agressives » Dr7.US29  
« donc ils arrivent en masse dans l'intestin et tout doucement chasser les autres et s'installer au niveau de la muqueuse intestinale par un mécanisme d'adhésion [au niveau des villosités intestinales] » Dr10.US52-54

Le second mécanisme d'action évoqué permettait d'expliquer l'aptitude des probiotiques pour aider la digestion et autres fonctions physiologiques intestinales non/mal assurées par la flore en place. Les enzymes qu'ils véhiculaient permettaient ces actions :

« alors en fait le fait de prendre des probiotiques ça permet d'apporter les enzymes nécessaires à la digestion, la physiologie intestinale etc. » Dr9.US27  
« et apporter des probiotiques permet d'apporter les enzymes nécessaires pour assurer les fonctions que la flore intestinale n'est pas capable d'assurer. » Dr9.US29-30

Les probiotiques, pour les médecins interrogés, semblaient également :

- avoir une action transitoire et non durable :

« en fait ce que je me dis qu'on améliore temporairement les choses (...)» C.US224  
« et que je ne suis pas sûre qu'ils modifient de manière durable la composition de la flore intestinale. » Dr8.US73  
« Mais en tout cas transitoirement, le temps qu'on le prend, ils sont supposés le faire » Dr8.US74.

- ne pas être en mesure de restaurer l'hyperperméabilité intestinale existant chez les patients de SII ou d'avoir un impact sur les douleurs abdominales du SII :

« mais face à un patient par exemple qui a une hyperperméabilité intestinale, qui a des douleurs chroniques, on ne va pas lui donner des produits [probiotiques] qui permettraient de réparer l'intestin, de remettre en place une muqueuse de meilleure qualité etc »C.US220

- avoir un effet placebo. Pour deux médecins, leurs actions se cantonnaient à cela même si certaines lectures soulignaient l'inverse :

« Après il y a l'effet placebo dans le bon sens du terme » Dr7.US64  
« je n'ai pas l'impression que ça aille au-delà de l'effet placebo » Dr1.US47  
« certaines études qui statistiquement montrent que c'est mieux que le placebo » Dr1.US 48

### II.1.3.2.3. Sources de connaissances

Les médecins interrogés s'informaient sur les probiotiques de différentes façons :

- la lecture de revues médicales essentiellement :

« j'ai lu quelques articles dans les revues » Dr3.US38  
« Non non c'est essentiellement des lectures dans les revues scientifiques »Dr1.US32

- lors d'échanges interprofessionnels :

« ou quand je lis les courriers d'hospitalisation je me renseigne sur les thérapeutiques qu'ils ont utilisées etc. Vous verrez, vous le ferez aussi {en riant} » Dr6.US83

« de discussions avec spécialiste à la maison [référence au partenaire gastro-entérologue] {en riant} » Dr8.US81

- la lecture des recommandations internationales :

« alors en fait moi j'ai une grosse activité de pédiatrie et tous les ans je me mets à jours pour voir quelles sont les recommandations, (...) » Dr6.US76

« alors les 2 premiers : recommandations et revues » Dr10.US56

- Les délégués médicaux des laboratoires pharmaceutiques producteurs de probiotiques :

« Oui alors c'est ça et après les laboratoires qui viennent. Il y a [un délégué médical] qui m'a apporté toute une documentation {en faisant le geste d'un dossier} » Dr2.US23

« L'information médicale avec délégués médicaux » Dr3.US37

- Les impressions et retours de patients sur le sujet :

« les patients, ce sont des patients qui viennent avec leur propre boîte 'écoutez docteur, est ce que c'est bon ça, je peux prendre ces probiotiques ? ça peut me faire du bien' {rire} et voilà on cherche tout de suite, on lit (...)» A.US139-140

- Lors de formations universitaires avec notamment le diplôme de micronutrition :

« et cette formation de DU de nutrition » Dr8.US82

- En effectuant des recherches sur les laboratoires pharmaceutiques produisant des probiotiques :

« oui alors moi j'ai un peu regardé les laboratoires qui développent les probiotiques. Moi j'avoue que j'ai une petite sélection de laboratoires qui me semblent développer des produits de qualité, de façon ciblé comme PiLeJe par exemple. » C.US141-142

- Des émissions de télévision :

« non bah c'est (.) ça peut être (.) je me rappelle d'une émission télé belge qui en parlait » Dr2.US21

- La connaissance s'était faite de manière empirique :

« oui après l'expérience qui s'est faite. » Dr4.US26

**Tableau 31** : Les différentes manières pour les médecins généralistes interrogés de s’informer sur les probiotiques

		Nombre de médecins généralistes s’informant par cette méthode
Revue médicale		12
Recommandations		2
Échanges interprofessionnels		2
Patients		1
Autres	Délégués médicaux	3
	Formations universitaires (DU de micronutrition)	2
	Recherche sur les laboratoires pharmaceutiques producteurs de probiotiques	1
	De manière empirique	3

#### II.1.3.2.4. Statut

Pour certains généralistes interrogés définir le statut des probiotiques en tant que médicament ou complément alimentaire s’avérait difficile. Ils les plaçaient donc à la frontière de ces deux classes par manque de données scientifiques leur permettant de statuer.

« Bon alors je les mettrais tous à la limite médicament/complément alimentaire tant que ce n’est pas plus clair que ça. » Dr8.US89-90  
 « les études ne sont pas pas faites» Dr1.US44  
 « Après lorsqu’ils seront mis à l’épreuve comme sont les médicaments je veux dire pour répondre à un besoin spécifique à ce moment-là on pourra les considérer comme des médicaments je dirais » Dr9.US34-35

Parmi les médecins qui parvenaient à définir un statut, cela variait :

- Quelques-uns classaient tous les probiotiques sans ambiguïté en médicaments puisqu’ils les prescrivaient ou que des études avaient été menées par les laboratoires pharmaceutiques :

« c’est vraiment le médicament. C’est un traitement en fait » Dr2.US33-34  
 « heu moi pour moi c’est un médicament à partir du moment où je le prescris. Ouais » Dr3.US39-40  
 « je sais qu’il y a certains laboratoires qui ont fait des études pour avoir ce label médicament » Dr8.US84

- D’autres les considéraient tous comme des compléments alimentaires :

« alors moi je les mets plutôt dans la catégorie des compléments alimentaires » C.US159

- Et un médecin les classait en médicament ou probiotique selon le produit :

« dans certains cas ce sont des vrais médicaments. » Dr6.US84

« Dans les autres ce sont des compléments alimentaires. » Dr6.US85

**Tableau 32** : Répartition des médecins classant les probiotiques comme médicaments et/ou compléments alimentaires

	Nombre de médecins classant les probiotiques en
Frontière médicament/complément alimentaire	4
Médicaments	3
Compléments alimentaires	5
Variable selon produit	1

#### II.1.3.2.5. Efficacité

Selon les médecins interrogés, les probiotiques étaient perçus comme :

- Efficaces voire très efficaces sur les symptômes et la qualité de vie des patients

« je vais dire très efficace à 80-90 % » Dr3.US42

« Bon souvent c'est efficace disons je dirais chez 65 à 70% des patients quand même » Dr4.US30

« pour moi si on a une échelle de 1 à 10, je suis à 8-9 en matière d'efficacité. » Dr6.US87

- D'une efficacité aléatoire, variable

« Mmf pour l'instant c'est plutôt aléatoire. Chez certains patients ça marche très bien, chez d'autres pas du tout, donc bon c'est variable » Dr9.US36-39

- D'une efficacité douteuse reposant probablement sur un effet placebo

« je n'ai pas l'impression que [l'action des probiotiques] aille au-delà de l'effet placebo » Dr1.US47

**Tableau 33** : Évaluation de l'efficacité des probiotiques selon les médecins interrogés

	Nombres de médecins estimant que les probiotiques étaient
Efficaces/Très efficaces	7
D'une efficacité variable, aléatoire	3
Douteuse	2
Ne sait pas	1

Leur jugement quant à l'efficacité des probiotiques reposait sur leur expérience (retour positif de patients, traitements d'épreuve avec différents probiotiques expérimentés) et sur leurs lectures d'articles scientifiques :

« alors j'ai plutôt une opinion favorable dans la mesure où j'ai quand même un certain nombre de patients qui reviennent m'en demander régulièrement parce qu'ils ont été soulagés. » Dr7.US40  
« j'en ai prescrit aussi pour tester un peu pour voir. » C.US192  
« pour moi c'est difficile de répondre parce que je viens juste de m'installer et j'ai pas encore eu de retour de patients. » A.US172  
« mais j'essaie toujours sur 2 ou 3 mois avant de voir si c'est efficace ou pas » B.US167

« Et puis les différentes lectures que j'ai pu faire de droite et gauche me confortent dans ce sentiment. » Dr7.US41

Même chez les médecins qui les considéraient efficaces, l'efficacité des probiotiques était jugée variable :

- Selon la souche microbienne employée :

« alors ça dépend des souches » Dr10.US58  
« Soit au pire ça peut être inefficace ou moyennement efficace parce qu'on n'a pas choisi la bonne souche » Dr10.US63

- Selon leur gastrorésistance et leur viabilité :

« la stabilité au niveau gastrique (...) n'est pas équivalente pour tous » C.US108  
« après le passage gastrique si en plus ils sont morts avant on n'a plus rien » B.US124

- Selon la galénique :

« pareil pour les présentations, les formes, les choses comme ça {en faisant un geste de va et vient avec les mains} [tous les probiotiques ne sont équivalents]» C.US109

- Selon le patient. Même si un médecin considérait qu'il était rare d'avoir des non-répondeurs :

« il y a des patients qui sont supers avec ça et d'autres ça ne fait aucune différence » Dr8.US95-96  
« Mmf pour l'instant c'est plutôt aléatoire. Chez certains patients ça marche très bien, chez d'autres pas du tout, donc bon c'est variable » Dr9.US36-39

« Après j'ai quand même rarement vu des patients chez qui ça ne marchait pas du tout » Dr8.US135

L'efficacité des probiotiques existait sous réserve :

- De la viabilité de ces derniers, de leur gastrorésistance

« s'ils sont déjà morts ça ne vaut plus le coup » C.US122  
« après le passage gastrique si en plus ils sont morts avant on n'a plus rien » B.US124

- D'un diagnostic bien posé

« je vais dire très efficace 80-90 % si le diagnostic est bien posé et bien utilisé. »» Dr3.US42-43

- De la compliance du patient

« je vais dire très efficace 80-90 % si le diagnostic est bien posé et bien utilisé. »» Dr3.US42-43  
« si on a la compliance du patient c'est quand même efficace. » Dr4.US31

- S'ils étaient associés à un changement des habitudes alimentaires

« puis heu (.) le problème qu'on a c'est que on peut avoir les probiotiques ou n'importe quel produit qui ne sont pas efficaces en raison de l'absence de modification du comportement alimentaire parce qu'il y a des conseils diététiques à donner (...) » Dr3.US62

- De leur spécificité vis-à-vis des troubles et des patients

« en fait on ne peut pas prescrire juste une souche de probiotique pour tout et tous les patients » Dr10.US60-61  
« Ce ne sont pas des produits génériques qui servent à tout (.) et à rien {en riant}. » C.US151

#### II.1.3.2.6. Innocuité

Les effets secondaires des probiotiques étaient inexistantes pour la quasi-totalité des médecins généralistes interrogés. Ils se basaient sur leur expérience pour statuer :

« après les effets secondaires oui, je n'ai pas remarqué » DrA.US177  
« alors non je n'ai [pas] remarqué [d'effets secondaires] pour le moment en tout cas {en souriant} » Dr6.US91

Deux médecins évoquaient tout de même :

- une possible accélération du transit en cas de surdosage

« = sauf si on donne trop, ça peut accélérer le transit mais c'est très rare. » Dr10.US65

- une éventuelle perturbation du fonctionnement naturel de la flore intestinale si la prise de probiotiques se faisait au long cours, pour un autre médecin interrogé

« donc je pense qu'on pourrait si c'est pris au long cours ça pourrait perturber la flore intestinale qui ne fonctionnerait plus naturellement, c'est mon idée. » Dr3.US45

Concernant les contre-indications à la prescription des probiotiques les avis étaient plus variables :

- Pour la très grande majorité des médecins, il n'y avait aucune contre-indication à la prescription

« je mets même chez les femmes enceintes donc voilà » Dr8.US102

- 2 médecins interrogés estimaient que les patients immunodéprimés ne devaient pas en recevoir compte du caractère vivant et donc potentiellement pathogène des souches microbiennes contenues dans les probiotiques chez ces patients fragiles.

« s'il y a vraiment un traitement immunosuppresseur c'est vrai que là je ne mettrai pas. (...) Parce que bon ce sont quand même des agents vivants microbiens. » Dr5.US31-33  
 « juste comme ça la contre-indication que j'avais retenue c'est de ne pas les prescrire chez les personnes vraiment immunodéprimées » Dr8.US98

Cette affirmation n'était qu'une éventualité pour d'autres médecins

« par exemple ça peut, peut-être, être embêtant pour les personnes immunodéprimées ou sous traitement immunosuppresseur mais je ne saurais pas dire plus. Point d'interrogation » B.US182-183

« Bon après ce sont quand même des bactéries vivantes donc c'est peut-être embêtant chez les immunodéprimés (.) enfin je ne sais pas trop » Dr9.US40-42

- Pour un médecin, une infection intestinale grave en cours contre-indiquait l'utilisation des probiotiques.

« Je n'ai pas trop lu de cas mais par exemple dans une toxi-infection alimentaire grave avec grosse déshydratation ou infection intestinale on ne va pas s'acharner à mettre des probiotiques » Dr6.US90

### **II.1.3.3. Utilisation faite par les médecins des probiotiques dans le cadre de prise en charge thérapeutique du SII**

#### **II.1.3.3.1. Abord de la classe thérapeutique lors d'une consultation**

La proposition thérapeutique du probiotique était variable. Elle pouvait émaner :

- Exclusivement du médecin

« c'est toujours moi en fait. » Dr9.US45  
 « c'est moi qui propose » C.US187

- Exclusivement du patient

« plutôt le patient de mon côté » A.US186

- Du médecin ou du patient en proportion variable

« Alors après je pense que l'abord assez égal » Dr6.US93  
 « dans 2/3 des cas c'est moi. » Dr3.US47  
 « alors ça peut être des patients qui sont demandeurs {en opinant de la tête}. Oui. Bon moi aussi. Dans certaines situations c'est moi» Dr2.US41,44-45

**Tableau 34 :** Qui propose le probiotique comme thérapeutique dans le SII lors d'une consultation chez les médecins interrogés ?

		Nombre de médecins
Proposition émanant du médecin exclusivement		9
Proposition émanant du patient exclusivement		1
Proposition émanant de façon variable	Variable	1
	Majoritairement du médecin	1
	50/50	1

### II.1.3.3.2. Spécialités utilisées

12 produits considérés comme probiotiques étaient employés par les médecins généralistes interrogés dans le cadre de la prise en charge thérapeutique du SII. Ils figurent dans le tableau 35 ci-dessous qui rapporte également la fréquence d'utilisation de chaque produit chez les médecins interrogés. Seuls les noms de spécialités avaient été cités, nous précisons dans ce tableau leur composition en souche microbienne.

**Tableau 35 :** Probiotiques utilisés par les médecins généralistes interrogés dans le cadre du SII

Nom de spécialité probiotique	Souches microbiennes composant le probiotique	Nombres de médecins interrogés employant ce probiotique
Probiotiques de laboratoire PileJe : Lactibiane et dérivés	<i>Bifidobacterium longum LA101</i> ,  <i>Lactobacillus helveticus LA102</i> ,  <i>Lactococcus lactis LA103</i> ,	5

	<i>Streptococcus thermophilus LA104.</i>	
Ultra Levure	<i>Saccharomyces boulardii</i>	4
Smebiocta	<i>Lactobacillus plantarum 299v</i>	3
Alflorex	<i>Bifidobacterium infantis 35624®.</i>	3
Probiolog	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium lactis</i>	3
Probiotal D	<i>Lactobacillus rhamnosus PHA-113</i> <i>Streptococcus thermophilus PHA-311</i> <i>Bifidobacterium infantis PHA-211</i> <i>Bifidobacterium lactis PHA-222</i> <i>Lactobacillus acidophilus PHA-121</i>	3
Lacteol	<i>Lactobacillus fermentum inactivé</i> <i>Lactobacillus delbrueckii inactivé</i>	2
Cerevisia	<i>Saccharomyces cerevisiae CNCM I-3856</i>	2
Probiolog Florvis	<i>Lactobacillus plantarum CECT7484</i> <i>Lactobacillus plantarum CECT7485</i> <i>Pediococcus acidilactici CECT7483</i>	1
Biogaia	<i>Lactobacillus reuteri Protectis® (DSM 17938)</i>	1

Bacilac Forte	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> <i>Bifidobacterium lactis</i>	1
Probiotiques du laboratoire Nutergia (Ergyprotect plus, Ergyprotect confort, Ergypar, Entézym cubes)	Aucune souche microbienne	1

Le nombre de spécialités probiotiques employées par médecin généraliste variait également

- Dans la majorité des cas plusieurs probiotiques étaient utilisés

« ça dépend j' ai essayé beaucoup [probiotiques différents]» Dr1.US 53-54

- Pour un médecin seul un produit était prescrit

« ouais et c'est à peu près le seul [probiotique que j'utilise]» Dr5.US41

- Pour deux autres médecins aucun nom n'était mentionné, en cas de besoin ils se référaient à leur base de données informatiques

« alors je n'ai pas de noms précis non, je regarde sur ma documentation quand j'ai besoin de prescrire. » Dr2.US 47-48

Le choix du probiotique était motivé par différents paramètres :

- Le prix

« J'utilise beaucoup le Probiolog, le smebiocta et en dernier l'alflorex. C'est par croissance de prix. C'est plus cher à la fin. {sourit} » Dr3.US48-49

- La spécificité des produits pour répondre à un trouble précis

« Moi j'avoue que j'ai une petite sélection de laboratoires qui me semblent développer des produits (...) de façon ciblée comme PiLeJe par exemple. » C.US142

« Ce ne sont pas des produits génériques qui servent à tout (.) et à rien {en riant}. » C.US151

« Parce [que les laboratoires Nutergia et PileJe] ont une déclinaison de produits en fonction des situations qui permettent de répondre aux différents cas de figure qui vont même jusqu'à la maladie de Crohn. » Dr6.US97

« moi je travaille avec toute la gamme PileJe qui est pas mal parce qu'elle répond à pas mal de problématique » Dr10.US68-69

- Le sérieux du laboratoire pharmaceutique producteur

« Moi j'avoue que j'ai une petite sélection de laboratoires qui me semblent développer des produits de qualité, de façon ciblée comme PiLeJe par exemple. » C.US142  
 « [je prescris le probiotique d'un laboratoire] si je pense quand même que c'est un laboratoire sérieux qui développe une recherche de qualité sur les probiotiques » C.US149

- Selon les échantillons disponibles au cabinet médical

« après ça dépend aussi des échantillons que j'ai j'avoue » Dr8.US114

- Sans motivation autre l'expérience positive faite avec le produit

« Mais ne me demandez pas pourquoi [je prescris tel ou tel probiotique] » Dr7.US48  
 « Parce qu'en fait c'est plus empirique, c'est plus souvenir d'avoir effectivement la notion que ça pouvait fonctionner et voilà quoi. » Dr7.US51

- Pour tester les produits probiotiques et se faire une idée sur leur efficacité

« j'en ai prescrit aussi pour tester un peu pour voir. » C.US192  
 « Là il y en a un nouveau pour le côlon irritable que j'ai testé mais je n'ai pas encore de feedback » Dr8.US107-108

- En cas de connaissance du statut médicament/complément alimentaire du probiotique aucune différence/préférence n'était faite

« Après je n'ai pas de préférence pour l'un ou l'autre qu'il soit classé médicament ou complément alimentaire » Dr8.US86

### II.1.3.3.3. Modalités de prescription

Le support de prescription était :

- pour la quasi-totalité des médecins interrogés leur ordonnance habituelle :

« alors j'utilise mon ordonnance habituelle » Dr8.US117

- Pour un médecin, une ordonnance habituelle mais séparée des autres traitements dans un souci d'économie pour le patient était préférée : lui permettant d'aller dans une pharmacie aux tarifs les plus intéressants

« Je mets une ordonnance à part parce que souvent je leurs indique la pharmacie à Longwy qui est moins chère (...). » Dr3.US50-51

- Pour un autre médecin des post-its servaient de support de prescription sans raison évoquée

« alors moi je ne prescris plus sur des ordonnances mais j'utilise des post-its {en souriant et en mimant le post-it} » B.US194-195

La posologie préconisée par les médecins interrogés était :

- Pour la plupart, celle recommandée par le laboratoire pharmaceutique producteur

« et pour la posologie (.), c'est la posologie adaptée heu préconisée par les labos » Dr1.US66

- Pour un médecin, la posologie prescrite était inférieure systématiquement à celle recommandée par le laboratoire sans raison

« moi moins {en riant} moins que la dose maximale » A.US199

- Pour un autre médecin, en cas de diarrhée la posologie était doublée par rapport à celle préconisée mais sans réel fondement scientifique expliquant cette précaution

« Pour la posologie, je mets une fois par jour, sauf mais c'est complètement personnel, en cas de diarrhée aigue j'en mets deux {rire} » Dr8.US118-119

La durée de prescription variait beaucoup selon les médecins. Les probiotiques pouvaient être prescrits :

- En cure plus ou moins longue allant de 5 jours à 3 mois

« et je mets un traitement de 5 jours » Dr9.US49

« et pour la durée (.) Hum, ça va d'une dizaine de jours à deux trois semaines quoi. » Dr2.US51

« Après j'essaie de motiver les patients à vraiment les prendre assez longtemps, de faire une cure de 2 à 3 mois minimum. » Dr4.US37-38

« je mets (...) vingt jours » Dr5.US43

« je mets entre un et trois mois. » Dr10.US73

- Au long cours de manière continue ou séquentielle

« soit par cure de manière régulière disons 10 jours par mois » Dr7.US57

« alors si c'est vraiment quelqu'un avec un problème chronique je leur dis de prendre au moins un mois et éventuellement si ça leur fait du bien de continuer » Dr8.US120-121

- Avec une durée minimale

« alors, toujours au minimum un mois la première fois » C.US103,

« et je fais entre un et trois mois. Un mois minimum » B.US196

« la durée ce n'est jamais inférieure à 3 mois » Dr1.US65

- Avec une durée maximale de peur de perturber le fonctionnement naturel de la flore intestinale ou d'avoir une mauvaise observance du patient

« bah oui moi souvent je leur dis 20 jours par mois maxi je ne leurs mets pas en continu » Dr3.US53  
« ouais non je n'ai pas (.) enfin moi mon idée c'est qu'il ne faut pas prendre au long cours donc je pense qu'on pourrait si c'est pris au long cours ça pourrait perturber la flore intestinale qui ne fonctionnerait plus naturellement, c'est mon idée. » Dr3.US44-45  
« en haussant les épaules } après le long cours il faut que les patients reviennent ce qui n'est pas toujours évident (...) » Dr2.US52

- Variable selon l'intensité des symptômes

« alors ça dépend un peu du contexte : quand les choses sont aiguës et compliquées on peut imaginer un premier rush d'un mois complet sans interruption (...) » Dr7.US56,58  
« et après il peut m'arriver de leur dire de faire des cures s'il y a une recrudescence des symptômes. » C.US206

Plusieurs précisions étaient également faites par les médecins lors de leurs prescriptions. Elles concernaient :

- La voie d'administration

« = je les fais avaler par la bouche, ça vous fait rire si je vous dis ça {en riant}. » Dr7.US43

- L'association avec d'autres classes thérapeutiques (antispasmodiques, compléments alimentaires) ou avec la modification des habitudes alimentaires

« alors moi (...) donc ça peut m'arriver de rajouter de manière concomitante d'autres compléments alimentaires (...) » C.US 220-223  
« Et je l'associe quand même aussi à des anti-spasmodiques. » Dr5.US44  
« puis heu (.)(...) il y a des conseils diététiques à donner » Dr3.US62

- La période de prise du probiotique : préprandiale, en dehors des repas

« Pour la poso (...) avant les repas » Dr9.US48

« en dehors des repas » Dr10.US72

- La galénique

« en gélule, sauf pour les enfants en sachet » Dr10US70-71

- Prescription avec fenêtre thérapeutique pour évaluer les symptômes du SII à l'arrêt du traitement par probiotiques

« et puis de voir si en arrêtant [les probiotiques] ça va aussi. » Dr8.US122

### II.1.3.3.4. Place des probiotiques vis-à-vis des traitements allopathiques

La prescription des probiotiques pouvait se faire selon les médecins interrogés :

- En même temps que celle des traitements allopathiques, pour la plupart des médecins

« en même temps » A.US208

- Après la prescription des traitements allopathiques

« heu après ouais. » Dr3.US55

- De façon variable : en même temps ou après les traitements allopathiques ; en même temps ou avant les traitements allopathiques

« c'est souvent après et parfois en association. » Dr1.US69-70

« alors ça peut être en même temps ou ça peut être seuls en unique thérapie et avant les traitements classiques » Dr6.US106-108

Les médecins prescrivait majoritairement les probiotiques de façon concomitante des traitements allopathiques comme le montre le tableau 36.

**Tableau 36** : Chronologie de la prescription des probiotiques vis-à-vis des traitements allopathiques

		Nombre de médecins interrogés prescrivant les probiotiques ... les traitements allopathiques
En même temps		7
Après		3
De façon variable	En même temps ou après	2
	En même temps ou avant	1

Les médecins prescrivant les probiotiques après les traitements allopathiques avançaient différents arguments :

- Une précaution d'emploi

« on n'est jamais sûrs à 100% du diagnostic donc j'évite de les mettre d'emblée parce que j'ai toujours un doute sur l'état de l'intestin. Du coup, je reste classique dans les traitements dans un premier temps. » Dr9.US62-65

« {rire} oui mais c'est peut-être parce que je suis prudent [référence à l'absence d'effets secondaires constatés] et que je ne les mets d'emblée sur tout ce qui ressemble à un côlon irritable {en souriant} » Dr9.US66-67

- Une raison économique : au vu du non remboursement, ils tendaient à prescrire les probiotiques après les traitements pris en charge

« heu après ouais. Toujours l'histoire du remboursement même si mon intime conviction me ferait plutôt commencer par ça mais en pratique c'est l'inverse » Dr3.US55-56

- Une fois qu'ils avaient « épuisé » les traitements allopathiques, utilisant les probiotiques comme une autre option thérapeutique

« quand j'ai un peu fait le tour des traitements classiques {mime entre guillemets en souriant} » Dr9.US51

« Lorsqu'on est arrivé au bout du chemin de croix » Dr1.US52

« mais [la prescription de probiotiques] peut aussi être en dernier ressort » Dr10.US77

### **II.1.3.3.5. Conduite d'une consultation d'un patient atteint de SII qui s'auto-médique par probiotique**

Lors d'une consultation, si un de leur patient évoquait sa prise de probiotique faite par automédication, 12 médecins sur les 13 interrogés cherchaient à s'informer sur :

- Les produits probiotiques autoadministrés et la façon dont le traitement était pris

« = non non j'essaie de voir ce qu'il prend, à quelle dose, depuis combien de temps. » Dr1.71-73

« alors j'essaie de savoir ce qu'il fait, comment il le fait » Dr7.US60

« Après si je ne connais pas je regarde toujours quand même ce qu'il y a dedans comme souche. » Dr8.US125

- L'observance du patient envers son propre traitement

« s'il est quand même un peu soulagé et s'il est convaincu, j'évalue un peu son adhérence à son propre traitement » Dr5.US47

Quant au 13<sup>ème</sup> médecin, il ne cherchait pas à avoir d'informations supplémentaires estimant qu'il évitait ainsi de braquer le patient et s'assurait de son observance. Toutefois il enregistrait le traitement autoadministré :

« {songeur en haussant les épaules} hum parfois on laisse aller. Comme ça on est informé, on se dit, on sait » Dr2.US56-57

« mais bon c'est parce que par son choix à lui il suivra de façon aisée alors que si on lui impose une directive (.) Voilà c'est comme ça que je fais. » Dr2.US58

Pour la quasi-totalité des médecins qui cherchaient à s'informer, la conduite de la consultation s'orientait alors selon la réponse du patient à son automédication ou bien selon le terrain :

- Dans le cas où il était satisfait et soulagé, l'ensemble des médecins laissaient en place le traitement auto-instauré et encourageaient l'observance :

« S'il dit l'avoir fait en automédication et qu'il trouve un mieux-être, qu'il est satisfait du produit qu'il a pris je ne vais pas orienter différemment. » C.US212  
 « Et s'il prend et s'il est content, j'essaie de le motiver à continuer, oui. » Dr4.US42

- Dans la situation où le patient jugeait le probiotique inefficace, les médecins intervenaient et introduisaient un autre probiotique

« bon alors s'il en prend et que ce n'est pas efficace, alors j'essaie de donner autre chose. » Dr4.US41  
 « Heu s'il prend et que ça ne marche pas, parfois je tente ma chance et je mets un autre {en riant}. » Dr8.US126  
 « Après s'il me dit « je prends mais ça ne fait pas d'effet » dans ce cas-là il faut revoir il y a peut-être quelque chose de plus adapté. » Dr10.US81

- Selon le profil et les antécédents du patient un des médecins interrogés poursuivait ou suspendait le traitement probiotique autoadministré :

« Je vois le cas et en fonction de son cas, je vais lui dire de continuer ou arrêter. » Dr6.US110

Pour le reste des médecins, un encadrement systématique était effectué quelque soit le résultat du traitement probiotique autoadministré. Ils recommandaient alors des probiotiques avec lesquels ils étaient familiers

« Non je préfère encadrer la prise. C'est-à-dire lui conseiller d'utiliser les produits que je connais dont j'ai l'habitude. » Dr3.US59-60

Une fois informé de l'automédication, un médecin opérait une surveillance du traitement au décours.

« et surveiller avec les consultations suivantes. » Dr9.US56

### **II.1.3.4. Freins et Leviers à l'utilisation des probiotiques dans la prise en charge thérapeutique du SII**

#### **II.1.3.4.1. Freins**

Plusieurs freins étaient évoqués par les médecins généralistes. La prescription de probiotiques se trouvait selon eux limitée par plusieurs paramètres :

- Pour certains médecins le manque de connaissances sur le SII et sur les probiotiques était problématique : quelle souche utiliser, dans quelle indication, l'état de l'intestin dans le cadre du SII. Pour d'autres cela ne posait pas de problème

« pour moi c'est le manque de connaissance qui me freine » B.US216  
« on n'est jamais sûrs à 100% du diagnostic donc j'évite de les mettre d'emblée parce que j'ai toujours un doute sur l'état de l'intestin. Du coup, je reste classique dans les traitements dans un premier temps. » Dr9.US62-65

« non je ne pense pas qu'être dans le flou [concernant la physiopathologie du SII et les mécanismes d'action des probiotiques] me freine dans ma prescription » Dr8.US140

- Le manque de données scientifiques portant sur les probiotiques dans le cadre du SII (dans quelle indication les utiliser, leur impact sur le tube digestif chez ces patients, l'efficacité des différentes souches sur le marché) pouvait entraver la prescription :

« alors je dirais pour l'instant encore un certain nombre d'incertitudes sur leurs indications, sur la qualité des différents produits probiotiques proposés Dr7.US66-67  
« les études ne sont pas faites » Dr1.US44  
« Mais j'avais quand même lu il y a quelques années une étude où il n'y avait que la souche de l'Ultralevure qui avait démontré quelque chose » B.US103

- Le traitement par probiotiques était perçu comme insuffisant pour la prise en charge du SII .
  - Ils ne répondaient pas à toutes les problématiques physiopathologiques sous-tendant ce syndrome notamment l'hyperperméabilité de la muqueuse intestinale les douleurs abdominales, les troubles de la motilité intestinale :

« alors moi ce qui pourrait aussi me poser problème c'est que j'ai la sensation qu'en mettant des probiotiques on ne gère pas l'ensemble de la problématique » C.US218  
« mais face à un patient par exemple qui a une hyperperméabilité intestinale, qui a des douleurs chroniques, on ne va pas lui donner des produits qui permettraient de réparer l'intestin, de remettre en place une muqueuse de meilleure qualité etc. » C.US220  
« donc bon je les utilise mais je me doute que ce n'est peut-être pas forcément le plus adapté pour l'intestin spastique. » Dr6.US118

- Leur action était jugée comme transitoire

« en fait ce que je me dis c'est qu'on améliore temporairement les choses (...) du coup je me dis que ça n'est pas complètement satisfaisant de prescrire que ça » C.US224-226  
« je ne suis pas sûre qu'ils modifient de manière durable la composition de la flore intestinale. Mais en tout cas transitoirement, le temps qu'on le prend, ils sont supposés le faire. » Dr8.US73-74

- Leur indication était même remise en question par un médecin pour qui leur emploi était moins légitime qu'une modification du comportement alimentaire pour prendre en charge les patients atteints de SII

« parce que je pense qu'il vaudrait mieux [plutôt que de prescrire des probiotiques] (...) transférer vers une diététicienne pour évaluer un peu voilà plutôt le régime alimentaire. » Dr5.US46-47

- Leur prescription était perçue comme complexe. Quelle souche prescrire et comment ?

« Le problème c'est de savoir quoi donner : quelle souche donnée, en quelle quantité. »  
Dr1.US49

- Les produits probiotiques étaient trop nombreux sur le marché et de qualité variable ceci concourant à la confusion des médecins et gênant la prescription

« Mais ne me demandez pas pourquoi [référence au choix de probiotique effectué pour la prescription] et en fait c'est là où est le problème parce que je ne saurais pas dire comme ça à froid c'est telle souche, c'est telle souche, il y en a tellement » Dr7.US48-50  
« et maintenant il y a plein de nouvelles souches » B.US101  
« et puis c'est devenu impossible de retenir tous les noms {en souriant} » Dr8.US88

« = bah la difficulté aussi c'est la provenance du produit parce qu'on sait très bien qu'il y a du bon et du moins bon » C.US106-107  
« ce n'est pas forcément comparable d'un produit à l'autre (...). Donc voilà la comparaison est difficile (...) et l'usage pas très aisé. » Dr7.US34-37

« et c'est quelque fois un petit peu difficile pour nous de s'y retrouver » C.US112

- L'offre limitée disponible en pharmacie amenant le pharmacien à changer la prescription faite de probiotique

« donc quelquefois le pharmacien va switcher en disant 'bah tiens j'ai celui-là il coûte un peu moins cher, prenez-le donc et ça correspond pas forcément toujours à mon sens à ce qui a été écrit sur l'ordonnance » C.US114  
« Du coup, comme j'ai prescrit beaucoup de PiLeJe le pharmacien a fait un rayon PiLeJe dans sa pharmacie donc maintenant je peux prescrire tranquille. » C.US143-145

- L'efficacité variable des probiotiques était également perçue comme un point faible et un frein à leur utilisation :

« l'efficacité ça c'est vraiment un frein » Dr1.US 76

- Le non remboursement de ces produits était perçu pour la majorité des médecins comme un frein à leur emploi. Unique frein pour l'un des des médecins interrogés comme unique. À l'inverse, deux médecins ne percevaient pas cela comme problématique :

« je dirais que le souci majeur c'est qu'ils ne sont pas remboursés du coup ça bloque certains patients. (.) » Dr9.US57

« non la seule restriction c'est le prix » Dr3.US46

« Alors après le fait que ça soit remboursé ou pas remboursé ne me semble pas majeur. »  
Dr7.US71

- Des patients opposants et non adhérents à l'utilisation des probiotiques entravaient également la prescription :

« mais heu après les freins {en haussant les épaules}, il y aussi l'acceptation par le patient de suivre le traitement parfois, le patient n'accepte pas » Dr2.US61

#### II.1.3.4.2. Leviers

Les facteurs incitant à la prescription des probiotiques dans le cadre de la prise en charge thérapeutique du SII étaient multiples.

- Les probiotiques offraient une alternative thérapeutique aux médecins généralistes pour la prise en charge du SII parfois sans solution

« non c'est vraiment l'offre thérapeutique qu'ils représentent je dirais le levier principal » Dr10.US90  
 « alors ce qui favorise la prescription (.) c'est l'aide qu'ils me donnent dans certains cas » Dr6.US115  
 « je dirais une fois que j'ai essayé les médicaments (.) classiques j'ai tendance à me tourner vers les probiotiques » Dr9.US69

- Leur innocuité était également perçue favorablement et encourageait la prescription

« bah c'est vraiment pouvoir dire aux patients « je vous prescris un traitement qui n'aura pas d'effet secondaire on peut garantir ça. » Dr4.US46

- L'efficacité des probiotiques constatés chez certains patients atteints de ce syndrome incitait à prescrire

« oui et puis les résultats, ils ont moins de symptômes donc » A.US240  
 « Après j'ai quand même rarement vu des patients chez qui ça ne marchait pas du tout » Dr8.US135.  
 « ça soulage certains patients donc je tente {en souriant} » Dr9.US72

- L'expérience positive personnelle ou professionnelle de l'utilisation des probiotiques dans le cadre du SII mais également dans d'autres domaines, confortait les médecins dans leur utilisation de cette classe thérapeutique

« ce n'est pas très objectif mais moi j'avais un côlon irritable pendant 3 ans, il est miraculeusement parti. (...) mais ça a duré trois ans et après des probiotiques et une grossesse c'est parti {rire}. » Dr8.US142-143  
 « par exemple dans les cas d'antibiothérapie, je sais que la flore est complètement altérée donc je les emploie facilement » Dr6.US116  
 « (...) pour les coliques des nourrissons où ça marche très bien. » Dr6.US108

- Pour un des médecins interrogés le non remboursement des produits permettait de renforcer l'implication du patient dans sa prise en charge

« et puis si on veut pousser la réflexion plus loin peut-être que le fait de participer financièrement ça les aide quelque part et notamment à adhérer à leur traitement. » Dr7.US75

- Les probiotiques étaient employés pour un médecin, comme outil de sensibilisation du patient envers son microbiote. Ceci l'incitait à en prescrire

« bah je pense que c'est quand même un peu pour les sensibiliser à leur microbiote » Dr5.US58  
« [la prescription de probiotiques permet de faire prendre conscience aux patients qu'ils ont un microbiote intestinal] et qu'il faut en prendre soin » Dr5.US64.

- Les médecins trouvaient également que différents intervenants contribuaient à leur prescription de probiotiques :
  - Les patients demandeurs

« si le patient est lui-même demandeur ou incitateur. » C.US237  
« Donc par ce biais ils [les patients informés] nous engagent dans des démarches thérapeutiques » Dr2.US 43  
« oui c'est vrai qu'il y en [les patients] a qui réclame systématiquement l'un ou l'autre [probiotique] » Dr8.US148

- Les médias qui faisaient la publicité des produits incitant les patients à être demandeurs de ce type de traitement ou certains médecins à en prescrire

« mais la couverture médiatique depuis quelques années pousse à en prescrire, c'est sûr. » Dr6.US120

« Après le fait qu'on en parle de plus en plus dans les médias je n'ai pas l'impression que ça m'influence » Dr8.US145

- Les délégués médicaux pouvaient inciter les médecins à tester des probiotiques

« Mmmm les délégués médicaux oui quand même parce que si on veut être inspiré là on se dit oui là Alflorex et on essaie et on se fait sa propre idée » Dr8.US145-147

## II.2. Résultats portant sur la dynamique

### II.2.1 Dynamique du focus group

Les participants arrivèrent au fur et à mesure. En dehors de l'observateur, il s'agissait exclusivement de femmes.

Le placement autour de la table de discussion s'effectua de manière aléatoire.

Les médecins interrogés et l'observateur se connaissaient de longue date et avaient déjà participé à plusieurs réunions professionnelles ensemble. Le tutoiement s'instaura

naturellement y compris avec le médiateur (qui ne connaissait que l'observateur) créant une atmosphère détendue.

A. avait une expérience en FG puisqu'il en avait organisé un dans le cadre de sa thèse.

L'entretien se déroula dans un climat convivial avec des traits d'humour (C.US76 ; C.US95) et des rires assez nombreux (A,B.US96 ; A,B,C.US130).

Les médecins participant à ce FG paraissaient intéressés par le sujet ; particulièrement C. comme pouvaient l'attester ses réponses détaillées (C.US141-147).

Initialement intimidé notamment par les appareils d'enregistrement (A, B et C.US7), le groupe se relâcha au cours de la séance. La discours se fit plus libre passant de réponses courtes (B.US9-11) à des interventions plus longues (C.106-115) surtout au milieu de la deuxième question de l'entretien. Dès lors, la prise de parole s'établissait de façon plus spontanée même si le modérateur relançait le débat régulièrement et demandait des éclaircissements.

Les participants se sont montrés disciplinés. Ils n'ont pas engagé de bavardages ou de débat en parallèle et ont pris la parole quand le modérateur leur permettait ou de manière spontanée en s'assurant qu'un autre participant ne commençait pas à intervenir. Toutefois, nous avons pu constater quelques coupures de parole (C.US106).

Suffisamment à l'aise au cours de l'entretien, les médecins interrogés exprimaient librement aussi bien leurs difficultés regardant le SII (C.US67), les probiotiques et leur emploi (B.US98) que leur manque de connaissance (A.US49) dans ces domaines.

Chaque participant a été en mesure d'exprimer son opinion sur chaque question spontanément, en rebondissant sur les propos d'un autre intervenant ou lorsque le modérateur les interrogeait. C. et B. prirent la parole de manière plus spontanée que A. qui a été relancé à plusieurs reprises par le modérateur. C. effectua les interventions les plus longues et argumentées s'inscrivant sur quelques questions comme leader d'opinion (C.US211-214 ; A,B.US215) sans ayant essayé de se positionner comme tel toutefois. Le temps de parole a été assez déséquilibré à la défaveur de B. et A. probablement expliqué par la formation en micronutrition de C. lui ayant sûrement permis une première réflexion sur ces thématiques.

Il n'y eut pas de débat réel entre les participants mais plutôt un échange d'idées avec rebondissements/réactions des participants aux propos de l'un ou l'autre. L'expression et la discussion d'opinions divergentes attestèrent du bon fonctionnement du FG malgré le petit nombre de participants. Aucune tension n'a été constatée lors de ce FG. Et ce y compris dans les moments de désaccord.

Les deux premières questions ont été les plus longuement traitées. Les échanges d'opinion s'établirent essentiellement lors des questions sur les problèmes liés au SII, les mécanismes d'action et l'innocuité des probiotiques, la prescription des probiotiques.

Le modérateur eut un rôle clé dans le FG. Il s'assura du bon déroulement de la séance permettant à chaque intervenant de prendre la parole. Il orienta la discussion en utilisant le guide d'entretien dans l'ordre pré-établi et recadra le débat lorsque cela s'avérait nécessaire (à la suite de C.US115). Il relançait le débat soit en se basant sur le guide d'entretien, soit en interrogeant à partir de reformulation. Il veillait à approfondir le sujet en faisant office de « miroir » : en

résumant les discussions, comparant les points de vue, demandant des explications complémentaires...Il effectua également des synthèses après chaque sous-question. Ces résumés étaient formulés de manière interrogative par des reformulations permettant une nouvelle intervention des participants pour préciser ou clarifier leurs propos (à la suite de C.US147) ou bien leur assentissement par des hochements de tête ou des murmures d'acquiescement (à la suite de B.US233). Les interventions du modérateur furent fréquentes et il n'eut pas de difficulté pour prendre la parole. Le modérateur écoutait attentivement chaque contribution, en veillant à ne pas laisser transparaître son opinion par la parole ou la gestuelle afin d'éviter « la contamination du groupe ». Après discussion de la physiopathologie du SII et de l'innocuité des probiotiques les médecins interrogèrent le modérateur pour obtenir des précisions sur ces thématiques qu'ils jugeaient mal connaître. Il leur apporta une partie des réponses qu'il avait obtenues lors de sa recherche bibliographique lorsque la séance s'acheva.

L'entretien se termina dans la bonne humeur après 31minutes 48 de discussion, autour d'une collation et avec l'arrivée du 4<sup>ème</sup> participant.

### **II.2.2. Dynamique des entretiens individuels**

Après installation de part et d'autre du bureau du médecin interrogé et présentation du sujet, l'entretien débutait dans une atmosphère détendue et chaleureuse.

Une ambiance chaleureuse s'instaurait rapidement à chaque fois avec quelques petits clins d'œil générationnels faits par les médecins interrogés auprès de l'interviewer plus jeune (Dr6.US83) et des rires (Dr6.US95) et ceci malgré le vouvoiement employé.

Dès le début de la discussion, la parole était libre et sans autocensure. Les médecins exprimaient leur opinion sur chaque question posée, évoquaient facilement leurs difficultés lors de leur pratique quotidienne ou leur manque de connaissances regardant le SII et les probiotiques. Ils n'étaient pas intimidés par les questions ou les systèmes d'enregistrement.

Tous les entretiens étaient marqués par un temps de discussion plus long sur les premières questions.

Tout comme dans le FG, l'interviewer orienta les séances en utilisant le guide d'entretien dans l'ordre préétabli. Il effectua de la même façon également des synthèses après chaque sous-question en reformulant sous forme de question les propos des médecins interrogés. Ceci permettant une nouvelle intervention des participants pour préciser ou clarifier leurs propos (Dr5.US20 et US63) ou bien leur approbation orale ou par des hochements de tête ou des murmures d'acquiescement (Dr4 après US13). Les interventions du modérateur furent fréquentes et il n'eut pas de difficulté pour prendre la parole.

Les entretiens s'achevaient dans la bonne humeur avec souvent un mot d'encouragement pour ce travail de thèse et le souhait d'en recevoir un exemplaire (Dr6.US121 ; Dr4.US48).

# DISCUSSION

## I. Sur la méthode

### I.1 Les forces de l'étude

#### I.1.1. Originalité et intérêt du sujet

D'après nos recherches bibliographiques, la connaissance, la perception et l'utilisation des probiotiques par les médecins généralistes dans le cadre du SII n'ont été que peu étudiés jusqu'à présent en soins primaires. Ce point atteste de l'originalité de notre travail.

Face au retentissement du SII sur la qualité de vie des patients [17] et à l'ampleur que représente la prise en charge de ce syndrome pour les médecins généralistes [3][4] et la société [38], la perspective d'une nouvelle cible thérapeutique (le microbiote intestinal) [21][22][23][24] et d'un outil permettant de l'impacter (les probiotiques) [27] s'avère intéressant. Disposer de moyens permettant de moduler le microbiote intestinal enrichirait l'arsenal thérapeutique actuel plutôt restreint [25][26]. Pourtant, le médecin se trouve dans une position délicate : essais cliniques prometteurs [27], recommandations floues et parfois contradictoires [2][7][12][32][33], statut des probiotiques bancal [30], couverture médiatique et demande des patients [31] importantes. Devant la faible efficacité des algorithmes de prise en charge des patients atteints par le SII, les médecins sont alors amenés à formuler des postulats qu'ils ne peuvent pas justifier ou seulement partiellement par l'Evidence Based Medicine. C'est pourquoi, il nous est apparu intéressant de se pencher sur la connaissance des médecins généralistes de la littérature actuelle et sur leur opinion concernant l'utilisation des probiotiques dans la prise en charge du SII. Comment ont-ils interprété les découvertes récentes sur les probiotiques et le SII ? Les ont-ils intégrés dans leur pratique quotidienne et si oui comment ?

En 2010, une étude quantitative [34] avait été menée auprès de médecins gastro-entérologues dans la région de Saint-Louis -Missouri EU- afin d'évaluer comment ces derniers percevaient et utilisaient les probiotiques dans leur pratique quotidienne. Par son approche quantitative cette étude révélait leur pratique mais négligeait le caractère subjectif des paramètres étudiés. Nous avons ici cherché à explorer ces éléments subjectifs. Nous nous sommes penchés sur les « comment et les pourquoi » qui sous-tendent la perception et l'utilisation des probiotiques par les médecins généralistes de la région du Pays-Haut dans le cadre du SII.

Les résultats de notre étude pourront probablement orienter la recherche vers de nouvelles problématiques de travail encore peu développées à l'heure actuelle. Notre étude ouvre ainsi des perspectives de connaissances et de formation afin de répondre au mieux aux attentes des médecins généralistes. Pour ce faire, plusieurs axes de travail pourraient être explorés :

- La meilleure connaissance du SII (définition, diagnostic, physiopathologie) pour une prise en charge satisfaisante côté médecin et côté patient ;
- La meilleure connaissance des probiotiques (définition, mécanismes d'action) pour une meilleure utilisation de cette classe thérapeutique ;
- La réalisation d'un guide français pratique d'utilisation des probiotiques pour un usage plus aisé ;

- La réalisation d'études évaluant l'efficacité et l'innocuité sur le long terme de souches probiotiques ayant fait leur preuve dans le SII ;
- Une base à partir de laquelle établir un questionnaire pour une étude quantitative visant à étudier l'utilisation des probiotiques par les médecins généralistes, ou autres spécialistes dans le cadre du SII mais également dans d'autres domaines des soins primaires tels que la prise en charge des Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI), l'intolérance au lactose, l'éradication d'*Helicobacter Pylori*, les coliques du nourrisson, la vaginite bactérienne ; la dermatite atopique chez les enfants ; ou encore pour la prévention de certaines manifestations du syndrome métabolique y compris l'obésité, le diabète de type 2, et la dyslipidémie.

### **I.1.2. La méthode qualitative**

Nous avons cherché dans cette thèse à répondre à la problématique suivante : connaissance, perception et utilisation des probiotiques par les médecins généralistes de la région du Pays-Haut dans le cadre du SII. Afin d'explorer les « comment et les pourquoi » sous-tendant notre questionnement nous avons opté pour une méthode qualitative phénoménologique (compréhension de l'essence de l'expérience des gens et des phénomènes) qui nous est apparue comme la plus adéquate [156].

En effet, nous cherchions à observer les facteurs pouvant expliquer le comportement des médecins généralistes face à cette nouvelle classe thérapeutique dans le contexte du SII. Ces éléments étant subjectifs et difficiles à mesurer, une étude qualitative était la plus adaptée [157][156]. De plus, par son approche compréhensive, elle permettait d'explorer le lien entre la « vraie vie » du clinicien et la « science dure » [157].

Le choix du recueil de données s'est initialement porté sur la méthode des « groupes focalisés » ou « focus group ». Cette méthode de collecte de données permet d'évaluer par exemple les expériences, les besoins, les attentes et les représentations des participants [36], ce que nous recherchions pour répondre à notre problématique. Ce type d'entretien nous permettait d'explorer et stimuler différents points de vue grâce une discussion ouverte mais focalisée sur le sujet étudié. En effet, les échanges entre participants du FG favorisent l'émergence de connaissances, d'opinions et d'expériences comme une réaction en chaîne grâce à la réunion de personnalités différentes favorisant ainsi l'expression et la discussion d'opinions divergentes.

Cependant, face à la faible participation des médecins généralistes de la région du Pays-Haut, nous avons complété notre étude qualitative par des entretiens individuels semi-dirigés dont l'aspect semi-directif permettait une expression spontanée et exhaustive des médecins interviewés tout en limitant les digressions.

Ces deux types d'entretiens nous permettaient de recueillir l'expression spontanée d'un large et riche éventail d'opinions. Ces dernières ont été très diversifiées et des thèmes inattendus ont été découverts au cours de l'analyse. Le double enregistrement audio et vidéo a permis de recueillir l'intégralité de cette expression.

## **I.2. Validité de l'étude : forces et faiblesses**

Bien que les critères d'évaluation de la « scientificité » de la recherche qualitative soient diversement décrits, ils existent et lui sont propres. Une étude qualitative doit être valide, fidèle et les connaissances établies doivent être fiables.

Afin de répondre au mieux aux critères de validation, notre recherche a été menée de façon rigoureuse. Ainsi, nous nous sommes efforcés de satisfaire les trois critères de scientificité d'une étude qualitative : l'acceptation interne, la validité, la fidélité.

Le principe d'acceptation interne désigne « le degré de concordance et d'assentiment qui s'établit entre le sens que le chercheur attribue aux données recueillies et sa plausibilité telle que perçue par les participants à l'étude ». Pour remplir ce premier critère, nous avons d'abord expliqué à chaque participant notre objectif ainsi que le type d'analyse pratiquée sur l'entretien. Ceci a permis un recueil des données de qualité. Nous nous sommes également assurés de notre bonne compréhension des dires des participants en clarifiant les réponses ambiguës et en soumettant à leur approbation des synthèses orales reprenant les propos tenus.

Ensuite, la validité d'une étude qualitative est assurée si les principes de crédibilité et de validation sont remplis. En détaillant nos procédures et en rapportant l'intégralité des données obtenues (y compris ceux pouvant aller à l'encontre de nos conclusions partielles) la crédibilité nous semble assurée. Le deuxième paramètre a été plus difficile à satisfaire. La validation signifie que les résultats obtenus concordent avec les données recueillies. Pour la démontrer, la triangulation des sources et des méthodes est utilisée. Celle-ci permet de comparer les résultats obtenus à partir d'au moins deux techniques de recueil de données, ou d'au moins deux sources de données de manière à assurer leur fiabilité, leur cohérence et leur consistance. Les biais inhérents à chaque méthode sont ainsi compensés. Même si nous avons usé de deux types d'entretiens, nous ne satisfaisons pas le premier volet de la triangulation. Dans un second temps, les résultats doivent être confrontés aux données de la littérature ce que nous n'avons pas pu réaliser dans la mesure où aucune étude comparable n'avait été menée.

Enfin, le dernier critère de scientificité d'une étude qualitative est celui de la fidélité. Ce paramètre repose sur deux notions : la transférabilité et la fiabilité. La transférabilité implique la possibilité, pour un autre chercheur, de reprendre l'exercice. La description rigoureuse de notre méthode a permis de remplir ce critère. La fiabilité correspond au respect des règles de méthodologie. La recherche et l'analyse de cas spécifiques ou négatifs, la triangulation et la saturation des données servent à démontrer la fiabilité. Bien que la saturation des données ait été atteinte, nous ne remplissons pas complètement ce critère de scientificité puisque nous n'avons pas été en mesure de réaliser de triangulation.

### **I.3. Les faiblesses**

#### **I.3.1. L'échantillonnage**

Dans le cadre de cette étude qualitative, l'échantillon constitué n'est, par essence, pas représentatif de la population source. Les résultats obtenus au cours de cette étude ne peuvent donc pas être généralisés. Bien que cette limite ait pu être repoussée par l'atteinte de la saturation des données, la validité externe de cette étude reste faible. Ajoutons cependant que, si la généralisation de ces données ne peut être effectuée, ces dernières peuvent servir secondairement pour l'élaboration du questionnaire d'une enquête quantitative qui sera soumis à un échantillon cette fois-ci représentatif.

Afin d'organiser un FG, il faut être en mesure de rassembler, au même moment, dans un même lieu, 4 à 12 personnes volontaires. Ces contraintes pratiques rendent le recrutement des participants plus difficile que pour les autres techniques. Ainsi, des biais de sélection (biais de volontariat) ont pu survenir au cours de cette étude.

Les difficultés de recrutement rencontrées peuvent également engendrer un manque d'hétérogénéité des participants concernant les caractéristiques sexes, âges, statut de maître de stage, faculté de formation, participation ultérieure à un FG. Il est légitime de s'interroger sur notre aptitude à avoir obtenu une diversité maximale de points de vue. L'analyse du questionnaire quantitatif permet de répondre à cette interrogation. En effet, même si notre échantillon est petit, l'analyse des profils des participants reflète en réalité une certaine hétérogénéité, exception faite pour la caractéristique maître de stage. Il aurait peut-être été souhaitable d'obtenir un certain nombre de médecins répondant à ce critère pour panacher au maximum les avis des participants.

Nous avons essayé de pallier à ces difficultés de recrutement en organisant également des entretiens individuels plus faciles à mettre en œuvre.

### **I.3.2. Le recueil de données**

D'après le Dr Pia Touboul du Département de Santé Publique CHU de Nice dans son Guide méthodologique de la recherche qualitative [36], un nombre minimum de 4 personnes par FG est indispensable pour assurer une dynamique de groupe. Nous n'avons pas été en mesure de remplir ce quota puisque face à une urgence professionnelle, le 4<sup>ème</sup> médecin s'est présenté en fin de réunion. Même si les débats qui auraient pu survenir dans les cas d'opinions contraires n'ont pas eu lieu, la discussion établie entre les participants a permis de faire émerger différents points de vue, opinions, expériences et thèmes inattendus.

Dans une étude qualitative, les données sont subjectives et issues de protagonistes qui livrent leur ressenti et opinions personnelles sur un sujet. Or, la facilité avec laquelle un médecin exprime ses opinions varie grandement d'un sujet à l'autre. La timidité et le manque d'aisance (face aux appareils d'enregistrement notamment) de certains médecins lors des entretiens a ainsi probablement entravé le recueil de certaines données. Cette éventualité est d'autant plus vraie pour le FG au cours duquel les aspects négatifs de l'interaction de groupe peuvent gêner le recueil de données. En effet, en plus des réticences à exprimer des idées personnelles, il peut se dégager des normes de groupe, source de blocage. Les participants peuvent s'influencer mutuellement obligeant parfois certains à dire ce qu'il est convenu socialement de dire, ou entendu ailleurs. Il peut également exister une domination de certains participants (effet de leaders d'opinion) empêchant l'expression d'autres membres du groupe. Ainsi, la possibilité d'apparition d'un décalage entre le témoignage des protagonistes et la réalité de leur pratique est réelle. Ajoutons enfin que l'investigateur de cette étude étant médecin, la peur du jugement a pu pousser certains médecins à ne pas se livrer complètement. Nous nous sommes efforcés au cours des entretiens individuels et lors du FG à réduire au maximum ces inhibitions personnelles en mettant à l'aise les participants afin de réduire ce biais d'investigation.

De la même façon, la qualité de l'entretien dépend des capacités relationnelles de l'enquêteur et sa manière de conduire l'entretien. Ces aptitudes dépendent de sa maturité, de sa personnalité et des connaissances qu'il peut avoir en techniques de communication. Ma timidité et le fait d'être novice en la matière ont donc biaisé cette étude. Par exemple, certaines questions mal formulées ont par exemple pu faire dévier le médecin d'un thème qu'il aurait pu approfondir,

entraînant alors une perte de données. Une amélioration a cependant été constatée en cours d'étude. Afin d'atténuer ce biais d'investigation, nous aurions pu pallier à ce manque d'expérience avec une formation aux techniques d'entretiens semi-dirigés, la réalisation d'entretiens tests ou encore faire appel à un interviewer/modérateur chevronné.

Par ailleurs, même si nous avons veillé à rester le plus neutre et objectif possible, nous ne pouvons pas prétendre à une parfaite neutralité du modérateur/interviewer lors du recueil de données ; pourtant nécessaire à la bonne réalisation des entretiens. Notre opinion a pu transparaître à travers notre langage non verbal, le ton donné aux questions ou relances... La notion d'objectivité est ainsi remise en question. Ces risques inhérents à la méthode employée n'ont pas pu être complètement écartés.

Les entretiens individuels ont été réalisés aux cabinets des médecins. Une plage de consultation dédiée était programmée si le rendez-vous avait lieu en cours de journée, sinon l'entretien se déroulait après le programme quotidien du médecin. Ceci a permis de limiter les interruptions notamment téléphoniques. Notons cependant que la fatigue de la journée et/ou le manque de temps a probablement pu inciter les médecins à répondre avec un certain empressement aux questions posées limitant ainsi leur argumentaire ou l'émergence de nouvelles idées.

Les médecins étaient avertis du thème abordé en amont de l'entretien et non en début de séance. Conscients que ceci pourrait biaiser leurs réponses, ces derniers ayant la possibilité de s'informer sur le sujet avant l'entretien, nous avons cependant choisi cette option. En effet, un des critères d'inclusion de cette étude étant l'utilisation par le médecin généraliste de probiotiques dans le cadre de la prise en charge thérapeutique du SII, le recrutement n'aurait pas été possible sans l'annonce de la thématique de cette thèse.

### **I.3.3 L'analyse**

Les entretiens réalisés au cours de cette étude n'apportaient pas d'informations exploitables sur la fréquence ou la distribution des avis ou comportements des médecins interrogés. En effet, l'essence même de ces discussions était de faire émerger toutes les opinions sur le sujet abordé et non d'établir un consensus sur telle ou telle question. Ainsi notre travail fournit, plutôt qu'une seule et unique réponse, un panel d'opinions que l'on peut rencontrer chez les médecins généralistes. Nous avons cependant fait figurer dans la partie résultats des tableaux mentionnant la distribution des croyances et autres comportements, qui, s'ils ne sont pas représentatifs et généralisables, pourront servir de base pour une réflexion ultérieure et l'élaboration d'un questionnaire d'étude quantitative sur le sujet.

En outre, même si l'analyse des données suivait un protocole prédéfini, elle restait liée à l'interprétation du chercheur notamment lors de la catégorisation du verbatim en catégories et sous-catégories d'analyse. L'analyse de ces données aurait pu être réalisée en double aveugle par un autre chercheur afin de limiter ce biais.

Nous n'avons pas pu procéder à la vérification de la cohérence des données recueillies avec des données préexistantes au sein de la littérature puisqu'à ce jour nous n'avons pas retrouvé d'autres études ciblant l'utilisation, la connaissance, la perception des médecins généralistes regardant les probiotiques dans le cadre du SII. Néanmoins, les grands thèmes évoqués par les protagonistes de cette étude (SII, probiotiques et utilisation des probiotiques) avaient déjà été étudiés auparavant, nous avons ainsi pu comparer les dires des médecins avec les données disponibles dans la littérature.

### **I.3.4 Autre limite de cette étude**

Le temps nécessaire pour la transcription, l'analyse et la synthèse des résultats représente un travail long et fastidieux.

## **II. Sur les résultats**

Suite à notre revue de la littérature, nous avons pu constater que le sujet de notre travail n'a jamais été abordé. Nous ne pouvons donc pas mettre en parallèle notre étude avec des travaux similaires. Toutefois notre discussion est étayée par des apports bibliographiques et propositions/hypothèses personnelles.

### **II.1. Connaissance lacunaire des MG vis-vis des probiotiques**

Pour les médecins généralistes, les probiotiques restent une notion floue, abstraite. Ils estiment leurs connaissances insuffisantes. Cette impression n'est pas retrouvée dans la littérature. En effet, dans l'étude quantitative menée à Saint-Louis -Missouri EU- les gastroentérologues estimaient être familiers avec les probiotiques [34].

#### **II.1.1. Définition : grands principes mais trop grande spécificité**

Formuler la définition de cette nouvelle classe thérapeutique est difficile pour la majorité des médecins interrogés.

Pour élaborer une définition, les médecins se sont appuyés sur plusieurs critères : la nature ou la composition ; l'activité ; la viabilité ; l'innocuité ; la quantité ; le mode de développement et de conservation de ces produits. Chaque médecin interrogé ne s'appuyait cependant pas sur l'ensemble de ces paramètres pour définir les probiotiques. Et la trop grande spécificité des réponses fournies pour chaque section les éloignait de la définition actuelle.

Quarante-sept ans ont été nécessaires à la communauté scientifique pour passer du concept de probiotique à la définition actuelle. De bactéries « bénéfiques » désignées sous le terme de « probiotika » (« pour la vie ») en 1954, les probiotiques sont devenus en 2001 : « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, ont des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte » [81][82]. Les experts de la FAO et de l'OMS ayant élaboré cette définition, précisent également qu'en plus d'être non pathogènes, les micro-organismes probiotiques doivent être capables de survivre au cours du transit intestinal et aptes à proliférer au sein du tube digestif afin d'engendrer leur action bénéfique.

Tout microorganisme ne peut se targuer de répondre à la définition de probiotique. Afin d'obtenir le qualificatif, chaque produit doit répondre aux exigences des autorités compétentes. En France, ce sont les recommandations émanant de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) et celles de l'Autorité Européenne de Sécurité Alimentaire (AESAs), qui prévalent [84][96][97].

Chaque souche doit remplir les 4 critères suivants pour se voir attribuer le qualificatif de probiotique [84][96]:

- Avoir démontré un effet bénéfique sur l'hôte ;

- Être vivant dans le vecteur jusqu'à la Date Limite de Consommation (DLC) ;
- Être présent en quantité suffisante ;
- Présenter une parfaite innocuité pour le consommateur et l'environnement.

Les grandes notions permettant de définir les probiotiques sont donc reprises par les médecins généralistes. Toutefois en voulant être trop spécifique (la nature des produits, l'impact sur l'organisme) leur définition reste tout de même relativement éloignée de la définition reconnue à l'heure actuelle par la communauté scientifique.

### **II.1.2. Les mécanismes d'action : grandes notions mais connaissance floue, parcellaire et parfois erronée**

Les mécanismes d'action des probiotiques restent flous, mal connus pour la quasi-totalité des médecins. Ces derniers estiment leurs connaissances parcellaires et beaucoup de questions demeurent.

En réalité les médecins interrogés semblaient avoir des notions sur les différents rôles que peuvent assurer les probiotiques. En effet, ils mentionnaient leur impact sur la flore intestinale (restauration ou rééquilibrage de la flore intestinale propre à chacun en terme quantitatif pour certains et/ou qualitatif) ; sur la digestion et le transit intestinal ; sur l'inflammation et l'immunité intestinale (diminution de l'inflammation de la muqueuse intestinale ; stimulation de l'immunité intestinale) ; sur leur rôle protecteur envers les pathogènes (inhibition de la croissance de bactéries pathogènes/opportunistes) ; sur la physiologie intestinale (régénérescence de la muqueuse intestinale). Quelques médecins avançaient même quelques mécanismes d'action sous-tendant ces impacts. Par exemple, l'aide à la digestion et autres fonctions physiologiques intestinales non/mal assurées par la flore en place serait médiée par la capacité des probiotiques à véhiculer des enzymes qui pallieraient au manque. Ou encore la protection contre les pathogènes grâce à une compétition entre ces derniers et les probiotiques pour les sites d'adhésion intestinale.

Toutefois, nous nous devons de modérer notre propos car si les grandes notions semblent connues elles restent parcellaires, floues et parfois même erronées.

Au sujet de l'impact des probiotiques sur la flore, la majorité des médecins considéraient qu'il s'agissait de l'action principale des probiotiques. Cette dernière était décrite comme la restauration ou le rééquilibrage de la flore intestinale propre à chacun en terme quantitatif pour certains et/ou qualitatif pour d'autres. Le rétablissement d'une flore « normale » par l'administration des probiotiques n'est pourtant pas démontrée. La question de la colonisation intestinale par les probiotiques a ainsi longtemps fait l'objet de débats au sein de la communauté scientifique. Cependant, il est désormais prouvé que les probiotiques ne s'implantent pas, mais transitent dans le tractus digestif jusque dans les selles, parfois sans même avoir adhéré ou s'être multipliés [96]. La possibilité d'une colonisation durable de l'écosystème intestinal par un microorganisme probiotique, c'est-à-dire son maintien à un niveau constant et son développement local sans qu'une ré-inoculation périodique ne soit nécessaire, est en effet, considérée comme conceptuellement impossible en raison d'un grand déséquilibre de force en faveur des microorganismes du microbiote résident, présents en bien plus grand nombre. Les probiotiques colonisent temporairement le tractus digestif et font ainsi partie du microbiote allochtone [96]. Les effets bénéfiques des probiotiques ne résulteraient donc pas de leur capacité à rétablir de manière constitutionnelle un microbiote défaillant.

Le rôle immunomodulateur des probiotiques était évoqué mais restait inconnu puisque la complexité des mécanismes l'expliquant était ignorée : stimulation de la phagocytose, activation lymphocytaire, stimulation de la sécrétion d'IgA, profil cytokinique que nous avons évoqué au paragraphe III.1.4.3.2 du contexte [27][80][105][124].

L'impact des probiotiques sur l'axe intestin-cerveau était mentionné par quelques médecins mais de façon très floue. Nous l'avons vu précédemment le microbiote jouerait le rôle d'éducateur et de régulateur de l'axe corticotrope (acteur de la réponse du corps face à stress) et capable de modifier les réponses émotionnelles engendrées par un stress. Par exemple, chez la souris BALB/c, la consommation du probiotique *Lactobacillus rhamnosus JB-1* pendant un mois, atténue l'augmentation de corticostérone plasmatique et le niveau d'anxiété induits lors de test anxiogène. Le potentiel anxiolytique des probiotiques a été confirmé chez cette lignée de souris, avec d'autres souches bactériennes et d'autres tests d'anxiété (Savignac *et al.* 2014)[125]. Chez le rat, un traitement de deux semaines avec le probiotique *Lactobacillus farciminis*, ou avec la combinaison *Lactobacillus helveticus* R0052 et *Bifidobacterium longum* R0175, atténue respectivement la réponse de l'axe corticotrope et la réponse émotionnelle à un stress aigu (Messaoudi *et al.* 2011 ; Ait-Belgnaoui *et al.* 2012) [126][127]. Les probiotiques semblent également être en mesure de réguler l'activité cérébrale dans un contexte de stimulation émotionnelle [77]. Dans l'étude menée par Tillisch *et al.* en 2013, la réponse cérébrale à des stimuli émotionnels a été étudiée par IRM fonctionnelle avant et après l'administration de lait fermenté, par les souches *Bifidobacterium animalis subsp Lactis*, *Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus bulgaricus*, et *Lactococcus lactis subsp Lactis*, à des femmes en bonne santé (sans symptômes digestifs ou/et psychiatriques). Après 4 semaines, la consommation du lait fermenté affectait l'activité des régions cérébrales contrôlant le traitement central des émotions et des sensations [128].

La protection contre les pathogènes était abordée par quelques médecins mais expliquée par un seul mécanisme : une compétition entre pathogènes et probiotiques pour les sites d'adhésion intestinale. Il est vrai que les probiotiques diminuent l'adhésion des pathogènes aux cellules épithéliales intestinales en se fixant sur les mêmes sites récepteurs [27][80][105]. Ainsi, plusieurs souches de *Lactobacillus* et de Bifidobactéries rivalisent avec des bactéries pathogènes comme *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* ou encore *Yersinia enterocolitica* [86]. Toutefois, les autres mécanismes pour remplir ce rôle sont ignorés :

- Compétition pour les nutriments entre probiotiques et pathogènes [27][80][118][119].
- Acidification de l'écosystème intestinal de manière à créer un environnement défavorable à la croissance des pathogènes et à la synthèse de composés toxiques issus du métabolisme colique des protéines [27][80][120]. Par ce mécanisme, il a été démontré que les souches *Lactobacillus lactis*, *L. casei* Shirota et *L. acidophilus* YIT0070 réduisaient la croissance d'*Escherichia coli* O157 H7 [121].
- Production de produits antimicrobiens (bactériocines, défensines) inhibant les pathogènes[86]. Il a par exemple été démontré *in vivo* que *Lactobacillus salivarius* produit une bactériocine dirigée contre *Listeria monocytogenes* [122] ou encore que la souche probiotique *Escherichia coli* Nissle 1917, était en mesure de stimuler la synthèse des défensines [122].
- Modification des toxines générées par les pathogènes et leurs récepteurs [23][123]. Il a ainsi été montré que certaines souches d'*Escherichia coli* ou de *Bacteroides* isolées à partir de la flore humaine pouvaient prévenir la colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile* du hamster en réduisant la production de toxines dans le tractus digestif sans influencer sur le niveau de la colonisation par *C. difficile* [23].

- Action immunomodulatrice via divers mécanismes : stimulation de la phagocytose, activation lymphocytaire, stimulation de la sécrétion d'IgA, profil cytokinique que comme nous l'avons évoqué au paragraphe III.1.4.3.2. [27][80][105][124].
- Renforcement de la barrière intestinale. Ce point était non seulement ignoré mais quelques médecins suggéraient même l'incapacité des probiotiques à restaurer la barrière intestinale. En réalité, plusieurs souches probiotiques ont démontré, in vitro et in vivo, un effet favorable sur la fonction de barrière de l'intestin en augmentant la résistance transépithéliale et en diminuant sa perméabilité [96]. Cet effet est assuré d'une part, par l'impact direct qu'ont les probiotiques sur l'expression des mucines et ainsi sur la quantité de mucus protecteur. Et d'autre part, ces derniers permettent le maintien des protéines du cytosquelette (structure, localisation, phosphorylation) et des jonctions serrées intercellulaires [96]. Ils optimisent ainsi la résistance électrique, la perméabilité, et les flux hydro-ioniques transépithéliaux[96]. Ainsi, plusieurs souches probiotiques ont fait preuve de leur efficacité pour renforcer la barrière intestinale :

*Lactobacillus acidophilus* et *Streptococcus salivarius* préviennent des modifications de la perméabilité induites par les souches *Escherischia coli entéroinvasifs* en évitant la déphosphorylation des protéines de jonctions et du cytosquelette (Resta-Lenert & Barret, 2003 [104]).

La rupture du cytosquelette d'actine associée à l'adhésion de souches d' *E. coli* observées chez des patients atteints de la maladie de Crohn est également prévenue par *Lactobacillus rhamnosus GG* (Khaled et al., 2003) [76]. De même, *Lactobacillus plantarum* exerce un effet bénéfique contre une souche d'*Escherichia. coli* enteropathogène capable d'altérer les protéines des jonctions serrées (Wonodi & Panigrahi 2003) [76].

Dans un modèle de colite expérimentale, une diminution de la perméabilité intestinale chez le rat a été observée après un traitement par *Lactobacillus reuteri* et *Lactobacillus plantarum* [76].

Les données concernant la muqueuse digestive humaine sont encore limitées [96]. Toutefois, in vitro, dans les lignées intestinales HT29/cl.19A et Caco-2, *Streptococcus thermophilus ATCC19258* et *Lactobacillus acidophilus ATCC4356* augmentent la résistance électrique transépithéliale et bloquent la sécrétion de chlore induite par *E. coli entéropathogène* (Resta-Lenert & Barrett, 2003) [104].

Les translocations bactériennes, définies comme le passage de bactéries viables d'origine digestive à travers la barrière de la muqueuse intestinale vers les ganglions mésentériques et, de là, vers les organes à distance, seraient également diminuées par l'administration de probiotiques [96]. Chez l'animal, le traitement par certains probiotiques tels que *Bifidobacterium longum* (Suzuki et al., 1997)[108] ou *Streptococcus boulardii* (Berg et al., 1993) diminue la translocation bactérienne [109]. Toutefois, aucune donnée positive de ce type n'a été observée chez l'homme [96].

En outre, l'action des probiotiques, pour les médecins interrogés, semblaient transitoire uniquement. Pourtant, à l'heure actuelle il est difficile de statuer sur la durée d'action des probiotiques et leur impact notamment au long cours.

En effet, s'il est désormais démontré que les probiotiques colonisent temporairement le tractus digestif ne restaurant pas durablement un microbiote altéré [96], la recherche n'est pas unanime quant à la durée des effets des probiotiques dans leurs autres domaines d'activité.

La durée d'action des probiotiques ne semble pas être proportionnelle à la durée d'administration. Dans la méta-analyse récemment publiée par Didari et al.[148], les probiotiques étudiés ont démontré leur supériorité par rapport au placebo pour réduire les douleurs abdominales après 8-10 semaines de traitement, avec un effet plus élevé à la semaine 8, suggérant une efficacité réduite lors d'une utilisation à long terme. Notons tout de même que les études regroupées dans cette méta-analyse diffèrent en termes de souche bactérienne utilisée, de dose probiotique administrée, de durée de traitement ou de suivi...

L'impact des probiotiques pourrait ne pas être soumis à leur seule durée d'administration mais également à la période durant laquelle ils sont administrés comme le suggère l'étude de Sudo et al en 2004 [78]. L'hypothèse formulée par Sudo et al. était la suivante : les différences observées chez les animaux axéniques et conventionnels face à un stress pourraient résulter de la communication entre l'intestin et le cerveau établie au cours la période post-natale, période pendant laquelle le microbiote s'établit progressivement et le cerveau se développe. Pour le prouver, des souris axéniques ont été colonisées, à différents âges de leur vie, par des microbiotes fécaux prélevés chez des congénères conventionnels. L'hyperréactivité de l'axe corticotrope observée chez les animaux axéniques était corrigée si la colonisation microbienne avait lieu à l'adolescence, mais pas à l'âge adulte. Une mono-colonisation à l'adolescence avec *Bifidobacterium infantis* (une des premières bactéries à s'installer chez l'enfant et probiotique sur le marché) normalise la réactivité de l'axe corticotrope, alors qu'une mono-colonisation avec une souche entéropathogène d'*Escherichia coli* aggrave son hyperréactivité. La qualité de l'établissement du microbiote intestinal dans le jeune âge serait ainsi un élément critique pour la maturation des aires cérébrales constituant et régulant l'axe corticotrope [77]. Or il est nécessaire de rappeler que les laboratoires pharmaceutiques développent bon nombre de probiotiques en utilisant les souches microbiennes naturellement présentes dans le microbiote intestinal [86]. Dans l'article de Boyle RJ et al [129], plusieurs risques théoriques sont abordés et permettent d'illustrer l'incertitude de la communauté scientifique vis-à-vis de la durée d'action des probiotiques. Les activités métaboliques délétères sont d'après Boyle et al une éventualité. Le microbiote intestinal joue un rôle important dans de nombreuses activités métaboliques, notamment le métabolisme glucido-lipidique. Dès lors, il existe un risque théorique d'effets métaboliques indésirables lié à la manipulation du microbiote lors de l'utilisation de probiotiques, même si cette manipulation n'est que temporaire. Les altérations dans le processus de développement immunitaire sont également évoquées. Le rôle crucial du microbiote intestinal dans le développement immunitaire normal suggère que des manipulations conçues pour modifier le microbiote pourraient avoir des effets immunomodulateurs importants. L'effet à long terme de ces manipulations sur l'hôte est difficile à prévoir et des effets indésirables sur le développement du système immunitaire demeurent donc une possibilité. Ceci est particulièrement pertinent dans le domaine de la supplémentation probiotique néonatale, où l'altération du microbiote à moyen ou long terme et la modification de la réponse immunitaire tout au long de la vie, restent des éventualités. Cependant, il n'existe actuellement aucune preuve directe à ce sujet, et un tel risque reste théorique [129]. Enfin, la possible sur-stimulation immunitaire causée par les probiotiques potentiellement responsable de pathologies auto-immunes, est une autre possibilité évoquée par Boyle permettant d'illustrer l'incertitude de la communauté scientifique vis-à-vis de la durée d'action des probiotiques. À ce jour chez l'homme, un seul cas a été observé. Celui d'une

hépatite auto-immune qui aurait été influencée par l'ingestion excessive de yaourts contenant des probiotiques [83]. Il s'agit ici d'un cas anecdotique isolé, qui n'a pas été étudié en détails.

Dans une étude menée en 2000 par Arunachalam et al. la durée d'action des probiotiques était encore variable [96]. L'essai clinique mené en double aveugle contre placebo chez 25 sujets (60-83ans) ayant consommé pendant 6 semaines du lait supplémenté ou non avec *Bifidobacterium lactis*,  $1.5 \times 10^{11}$  UFC/jour montrait une sécrétion accrue d'IFN $\alpha$  (sang périphérique), une augmentation de la phagocytose par les polymorphonucléaires et une activité bactéricide accrue 3, 6 et 12 semaines après la fin de l'intervention.

Enfin, les études menées sur les probiotiques sont majoritairement des études réalisées sur une courte durée. Il apparaît donc complexe de statuer sur leur durée d'action. La WGO rappelle d'ailleurs que si ces certains probiotiques ont démontré leur efficacité, la qualité des études à disposition est très variable et que ces dernières sont réalisées sur de courtes périodes temporelles rendant difficile d'évaluer la durabilité d'un effet bénéfique [27].

Autre mécanisme d'action évoqué pour quelques médecins : l'effet placebo. Si on ne peut nier l'effet placebo des probiotiques comme dans tout traitement, il n'est pas possible de résumer leur action à ce dernier comme le pouvaient le suggérer deux médecins interrogés. En effet, de nombreuses études ont prouvé l'efficacité de plusieurs souches probiotiques contre placebo [26].

### **II.1.3. Statut difficile à déterminer : médicament ? probiotique ? frontière ?**

Peu de médecins faisaient une distinction de statut selon les produits probiotiques les répertoriant soit en médicament soit en complément alimentaire.

Quelques médecins classaient tous les probiotiques sans ambiguïté en médicaments. Ils argumentaient leur choix de deux façons. Ils les considéraient comme tel car les probiotiques faisaient l'objet de prescription de leur part. Ou bien, l'obtention de ce qualificatif était possible car des études scientifiques adaptées avaient été menées. Quelques probiotiques ont en effet obtenu une autorisation de mise sur le marché [87].

La majorité d'entre-eux répertoriaient les probiotiques dans la catégorie compléments alimentaires. Si ce résultat donné en termes de fréquence ne peut être interprété dans le cadre d'une étude qualitative, il reflète une certaine réalité. En effet, à l'exception de quelques spécialités appartenant aux médicaments, la grande majorité des probiotiques sont des aliments fonctionnels ou des compléments alimentaires [85][87].

Pour les autres médecins généralistes, définir le statut des probiotiques en tant que médicament ou complément alimentaire s'avérait difficile. Ils les plaçaient donc à la frontière de ces deux classes par manque de données scientifiques leur permettant de statuer.

Pourtant, en Europe, les conditions de mise sur le marché des probiotiques sont définies selon leur domaine d'application : médicamenteux ou alimentaire [84]. Leur statut juridique est ainsi clairement défini. Tandis que les médicaments probiotiques sont régis par le code de santé publique et les autorités compétentes, à savoir l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) en France et l'Agence Européenne pour l'Évaluation des Médicaments

(EMEA) en Europe ; les compléments alimentaires tombent sous le joug de la législation alimentaire [86].

Un médicament est défini par l'article L5111-1 du Code de la santé publique comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être utilisé chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administré, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

Après évaluation rigoureuse de leur sécurité, de leur efficacité et de leur qualité, sur la base des résultats d'essais pharmaceutiques, pré-cliniques et cliniques [88][89], l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament a délivré une autorisation de mise sur le marché pour les probiotiques répondant à cette définition légale. Ils sont au nombre de six : Bacilor®, Ultra-levure®, Carbolevure®, Lenia®, Trophigil® et Florgynal® [87].

En France, l'article 2 du Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 définit les complémentaires alimentaires comme suit « les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité » [90].

Au sein de l'Union Européenne (UE), l'entrée sur le marché des compléments alimentaires est réglementée par la réglementation n°258/97 datant du 27 janvier 1997 des nouveaux aliments. Ces derniers ne nécessitent pas d'autorisation de mise sur le marché. Toutefois, en France depuis 2006, tout complément alimentaire doit faire l'objet d'une déclaration auprès de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DCCRF) qui, après évaluation initiale du produit réalisée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA), examine leur composition et le modèle d'étiquetage proposé. Ce dernier devant être conforme aux dispositions prévues dans le décret de 2006 développées ci-après [90]. En tant que denrées alimentaires, les aliments fonctionnels et les compléments alimentaires probiotiques sont soumis à des règles de sécurité et d'étiquetage, notamment en ce qui concerne les allégations utilisées par l'industrie alimentaire comme argument de vente.

Si le statut des probiotiques est flou pour les médecins généralistes il est pourtant clairement défini.

#### **II.1.4. Innocuité : caractéristique reconnue de manière quasi-unanime**

La tolérance des probiotiques était bonne selon les médecins généralistes. Tout comme les gastroentérologues de la région de Saint Louis [34] ils les considéraient comme sûrs. Ces derniers n'avaient pas noté d'effets indésirables chez leurs patients à l'exception pour l'un d'entre-eux d'une possible accélération du transit en cas de surdosage. Cette faible prévalence est confirmée par la littérature qui rapporte très peu d'effets indésirables [29]. Notons toutefois les cas de diarrhées épisodiques en cas de prise de *Lactobacillus Rhamonus GG*[29].

Pour la quasi-totalité des médecins il n'y avait pas de contre-indication à la prescription de probiotique. Tout comme les patients [31] et les experts dans le domaine [27], les médecins considéraient les probiotiques comme sûrs.

Toutefois, comme Boyle et al.[129] et les gastro-entérologues de la région de Saint-Louis-Missouri EU-[34] quelques médecins interrogés soulignaient certains risques théoriques associés aux probiotiques.

Celui d'un risque théorique métabolique. Si la prise de probiotiques se faisait au long cours une perturbation du fonctionnement naturel de la flore intestinale serait, d'après eux, possible. Comme nous l'avons vu, le microbiote intestinal joue un rôle important dans de nombreuses activités métaboliques, notamment le métabolisme glucido-lipidique. Dès lors, il existe un risque théorique d'effets métaboliques indésirables lié à la manipulation du microbiote lors de l'utilisation de probiotiques, même si cette manipulation n'est que temporaire. La probabilité d'effets indésirables significatifs à cet égard semble toutefois faible et les études des probiotiques à ce jour n'ont montré aucun effet indésirable significatif dans ce domaine [129].

Le risque pathogène potentiel des probiotiques était également souligné, ou supposé. Les médecins évoquant cette idée, se basaient sur leurs lectures ou élaboraient cette hypothèse en cours d'entretien. Ceci les amenait à éviter de prescrire ou à reconsidérer leurs prescriptions chez les patients immunodéprimés. Ce risque est étayé mais pondéré par plusieurs travaux de la littérature. Si des cas de lactobacillémies, d'endocardite à lactobacille, de fongémie à *Saccharomyces boulardii*, ont été décrits, ces derniers restent extrêmement rares [85][129]. Tous ces événements se sont produits chez des patients présentant un déficit immunitaire sous-jacent, une maladie chronique ou chez des sujets fragiles (enfants prématurés par exemple) ; et aucun cas de septicémie liée à l'utilisation de probiotiques chez des personnes en bonne santé n'a été rapporté [129]. Des facteurs de risque pour la septicémie probiotique ont néanmoins été proposés par Boyle après revue de la littérature [129]. Ils figurent au chapitre III.1.5.1.1 page 100. Il pourrait être judicieux de les faire connaître à la communauté médicale de soins primaires pouvant être amenée à prendre en charge certains de ces patients fragiles et à risque.

Les potentielles altérations dans le processus du développement immunitaire et la stimulation excessive immunitaire [83][129] n'étaient pas connues des médecins généralistes. Nous les avons évoquées ci-dessus.

Enfin, le transfert de gènes notamment ceux susceptibles d'engendrer une résistance aux antibiotiques depuis des souches probiotiques à des micro-organismes plus pathogènes (comme les entérocoques et *Staphylococcus aureus* par exemple) est une possibilité [83] qui n'a pas été évoquée par les médecins généralistes pourtant de plus en plus sollicités dans ce domaine de résistance aux antibiotiques.

En parallèle de ces effets secondaires, théoriques pour la plupart, il semble que si les probiotiques sont employés dans le cadre de pancréatite aiguë grave, ils entraînent une surmortalité par ischémie mésentérique [85][130][131]. Cette possibilité n'a pas été abordée par les médecins généralistes qui en toute logique sont très rarement confrontés à ce type de patients.

Ainsi d'après la WGO, chez les personnes avec une fonction immunitaire compromise, souffrant d'une maladie grave (néoplasie, pancréatite aiguë grave...) ou fragiles, l'utilisation

des probiotiques devrait être limitée aux souches ET aux indications dont l'efficacité a été prouvée [27]. Ce point est ignoré par la grande majorité des médecins généralistes.

### **II.1.5. Efficacité : efficaces voire très efficaces mais sous certaines conditions**

La grande majorité des médecins interrogés estimaient que les probiotiques étaient efficaces voire très efficaces. Leur jugement reposait sur leur expérience (retour positif de patients, traitements d'épreuve avec différents probiotiques expérimentés) et sur leurs lectures d'articles scientifiques.

Bien qu'il soit difficile de discuter leur expérience professionnelle autrement qu'en organisant une étude qualitative sur le ressenti de leurs patients vis-à-vis des probiotiques, nous pouvons tout de même évoquer la littérature pour mettre en perspective leurs propos. L'article de Mercer et al. [31] étudiait la perception des patients envers les probiotiques dans le cadre du SII ou des MICI. L'expérience de ces patients avec les probiotiques y était plus nuancée. En effet, si certains d'entre-eux évoquaient un soulagement de leurs symptômes et une amélioration de leur qualité de vie, d'autres ne voyaient aucune amélioration. Notons cependant qu'il s'agissait de patients qui s'automédiquaient et comme le rappelle la SNFGE « les probiotiques achetés par les patients n'ont parfois pas été testés dans des études concernant le SII et/ou sont disponibles sous forme ou dosage différents de celui testé » [2] rendant leurs conclusions biaisées. Par ailleurs, si plusieurs études ont fait la preuve de l'efficacité des probiotiques conduisant à une amélioration symptomatique dans un ou plusieurs domaines du SII : constipation, ballonnement, flatulence, inconfort, et même qualité de vie [29][30][85], leur niveau de preuve est variable comme le rappelle notamment la WGO [27] et la SNFGE [2]. Cette variabilité est illustrée dans les tableaux 9, 10, ou encore 12 à 17 ci-dessus.

Cette surestimation de l'efficacité des probiotiques est également retrouvée chez les gastroentérologues [34]. Ils étaient 98% à estimer que les probiotiques avaient un rôle à jouer dans les maladies digestives. Le SII était la pathologie pour laquelle leur prescription de probiotiques était la plus fréquente (98% des gastroentérologues en prescrivaient dans ce contexte) et ils étaient 78% à déclarer être impressionnés par les données de la littérature concernant le SII et les probiotiques pourtant de qualité variable comme nous l'avons vu.

Les médecins généralistes interrogés dans cette étude pondéraient cependant leurs propos. En effet, ils estimaient que l'efficacité des probiotiques était soumise à plusieurs paramètres : la souche microbienne employée, la gastrorésistance et la viabilité, la galénique et le patient. En plus de ces critères, un diagnostic correct, la compliance du patient (comme pour tout traitement), une modification des habitudes alimentaires et la spécificité du probiotique vis-à-vis des troubles du patient étaient nécessaires pour que le traitement par probiotique soit efficace.

Ces critères d'efficacité sont repris dans la littérature.

Comme le souligne la SNFGE « l'efficacité de ce traitement dépend de la souche testée, de la dose et de la forme utilisée et ne peut être extrapolée à d'autres circonstances » [2]. Les études actuelles démontrent en effet que les activités des probiotiques ne varient pas selon les genres ou espèces microbiennes mais selon les souches [81].

De plus, l'efficacité ne s'améliore pas nécessairement avec une concentration plus élevée de bactéries et la galénique semble essentielle. Par exemple, une préparation probiotique liquide contenant  $10^{10}$  UFC de *B. infantis* était efficace dans la prise en charge du SII, alors que la même dose dans une gélule n'avait aucun effet [99].

Pour se voir attribuer le qualificatif de probiotique, les experts de la FAO et de l'OMS ont estimé que la souche microbienne devait être vivante, capable de survivre au cours du transit intestinal et apte à proliférer au sein du tube digestif afin d'engendrer leur action bénéfique [81][82].

Nous l'avons vu, la physiopathologie du SII est complexe, multifactorielle et à l'heure actuelle toujours en cours d'étude. Cependant, une dysbiose a malgré tout été mise en évidence chez environ la moitié des malades atteints de SII [62]. Il semble donc possible que seuls certains malades répondent aux probiotiques, traitement ayant pour cible thérapeutique le microbiote intestinal. Ces répondants correspondraient aux patients chez qui une dysbiose existe.

Concernant la modification des habitudes alimentaires, nous l'avons évoqué, alors qu'il y a quelques années, un régime riche en fibres sans exclusion alimentaire était la règle, les conseils actuels sont désormais de recommander en plus des recommandations standards, un apport limité en fibres (en privilégiant les fibres solubles [54]) et éventuellement l'exclusion de certains aliments tout en veillant à éviter régime drastique et carence alimentaire [7][53]. En effet, certains sucres (comme les FODMAPS [55]), le gluten [30][56] ou même les lipides [57] semblent déclencher ou aggraver les symptômes de SII. Ainsi, si la littérature ne statue pas sur la variabilité de l'efficacité des probiotiques selon les habitudes alimentaires, une adaptation du comportement alimentaire a un impact sur les symptômes du SII.

Le manque de connaissance voire les connaissances erronées des médecins généralistes pourrait s'expliquer par l'origine de leur connaissance c'est-à-dire leurs sources d'informations comme nous le verrons ci-après.

#### **II.1.6. Sources de connaissances variables : origine d'un savoir flou, parcellaire voire erroné**

Les médecins interrogés s'informaient sur les probiotiques de différentes façons.

Les deux recours principaux étaient les mêmes que les gastroentérologues de Saint-Louis [34] : les revues médicales et les délégués médicaux. Ces sources d'informations sont d'une fiabilité variable.

La majorité des médecins s'informaient via les revues médicales. Ces dernières rapportent les différentes études menées sur le sujet. Cependant, nous l'avons vu la qualité des études portant sur les probiotiques sont de qualité variable[27]. Certaines présentent beaucoup de biais rendant leurs conclusions discutables. Ainsi, si la lecture de ces articles ne s'effectue pas sous un œil critique, les données retenues peuvent être erronées.

Les délégués médicaux sont une autre source d'informations. Or comme le mentionne l'un des médecins au cours d'un entretien individuel, ils délivrent une information tout sauf objective. Là encore le recueil d'information peut être biaisée.

La lecture de recommandations internationales et nationales, également utilisée, est une source plus fiable. Seulement, nous l'avons évoqué les organismes élaborant ces recommandations restent flous. L'information délivrée est ainsi difficile à appliquer en pratique quotidienne.

Les échanges interprofessionnels, les impressions/retours des patients sur le sujet, et l'expérimentation personnelle ou professionnelle des produits étaient d'autres voies pour s'informer. Discutables sur le plan scientifique cependant. Rappelons tout de même que la pratique de la médecine générale repose sur l'EBM (Evidence Based Medicine). Cette dernière consiste à baser les décisions cliniques, non seulement sur les connaissances théoriques, le jugement et l'expérience qui sont les principales composantes de la médecine traditionnelle, mais également sur des "preuves" scientifiques, tout en tenant compte des préférences des patients. Ainsi, en accord avec ce principe d'EBM, il ressort des entretiens que les médecins basaient essentiellement leurs attitudes concernant les probiotiques sur leur jugement et leur expérience puisqu'ils ne connaissaient pas ou peu les recommandations des autorités de santé ou les études scientifiques disponibles à ce jour. Les médecins cherchaient toutefois à s'appuyer sur des études de qualité afin de conforter leurs propos et démarche thérapeutique, ce dans l'optique de répondre intégralement au principe de l'EBM. En effet, ils ont souligné à plusieurs reprises le manque d'études scientifiquement fiables portant sur les probiotiques, leur efficacité, leur innocuité.... Ces études existent mais sont, encore une fois, de qualité variable. Ajoutons également que l'encadrement des probiotiques médicaments et des probiotiques alimentaires relève de deux législations différentes. Les standards de qualité ne sont donc pas les mêmes. Si les médecins sont familiers des processus jalonnant le développement d'un médicament, ils le sont moins de ceux d'un complément alimentaire. Ce manque de familiarité explique peut-être leur impression de manques de données, celles à disposition n'étant pas exploitées. En réaction et dans le but de garantir la sécurité sanitaire et l'innocuité des probiotiques à visée alimentaire, la FAO et l'OMS ont élaboré une méthodologie à suivre pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de probiotiques à destinée alimentaire à travers onze recommandations [81]. Si des travaux de qualité, de longue durée et à grande échelle sont nécessaires, à l'heure actuelle les médecins généralistes disposent tout de même ainsi d'une grille de lecture des études menées sur les compléments alimentaires.

La vulgarisation de l'information lors d'émissions de télévision portant sur le sujet est de la même façon douteuse d'un point de vue scientifique.

Ainsi la recherche critique d'information (comme l'enquête de qualité effectuée par l'un des médecins interrogés sur les laboratoires pharmaceutiques producteurs de probiotiques) et les formations universitaires plus à même de délivrer une information critique et actuelle sur le sujet semblent être une source plus fiable pour enrichir la connaissance des médecins généralistes.

Ainsi, le manque de connaissances voire les connaissances erronées des médecins généralistes regardant les probiotiques pourrait s'expliquer par l'origine de leur connaissances c'est-à-dire leurs sources d'informations qui sont pour beaucoup d'entre-elles biaisées, datées ou incomplètes. Des formations sur le sujet, l'élaboration de recommandations françaises pour la pratique clinique, l'exercice à la lecture critique d'articles pourraient s'avérer judicieuse.

## **II.2. Utilisation des probiotiques par les MG dans le SII**

### **II.2.1. Une pathologie pour beaucoup difficile à gérer**

Les connaissances des médecins généralistes regardant le SII étaient assez inégales et contribuaient à leurs difficultés.

Si la définition de ce syndrome reprenait les grandes lignes de celle élaborée par les autorités savantes, elle restait imprécise notamment dans pour le cadre temporel de cette pathologie [2][7]. Les critères de ROME IV n'étaient d'ailleurs pas utilisés.

Les mécanismes physiopathologiques étaient abordés dans les grandes lignes. Le caractère multifactoriel était évoqué de façon quasi-unanime. Cependant, la dysbiose objectivée chez certains patients et comme potentiel dénominateur commun physiopathologique n'a été que rarement ou succinctement mentionné [22][62]. Elle est pourtant à la base de la réflexion scientifique dans le développement des probiotiques : nouvel outil ciblant cette nouvelle cible thérapeutique. Ce manque de connaissance était également retrouvé dans la thèse du Dr Richard [5] et posait problème pour la prise en charge des patients. En effet, ces derniers sont demandeurs d'explications sur leur maladie [14][15]. Même si les patients recherchent préférentiellement des informations relatives au facteur déclenchant, ils cherchent à comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-tendant leur pathologie [159]. Toutefois, dans le cadre du SII ils jugent l'information fournie par leur médecin insuffisante [15]. Une situation de tension pourrait ainsi s'établir entre le médecin peu à l'aise avec ces notions physiopathologiques et le patient en quête d'information occasionnant les difficultés de prise en charge ressenties par les médecins.

En plus d'être un processus difficile, la démarche diagnostique restait une démarche d'exclusion pour la quasi-totalité des médecins interrogés impliquant de nombreux examens complémentaires, et ce, malgré les recommandations en vigueur [2][7]. Les arguments avancés (peur de manquer un diagnostic, réassurance des patients) étaient les mêmes que ceux évoqués par les médecins interrogés dans la thèse du Dr Richard [5]. Cette tendance à la prescription de nombreux examens complémentaires s'explique probablement également par la méconnaissance des recommandations et la prudence médico-légale actuelle. Pourtant, la littérature assure qu'il n'y a pas de lien entre SII et affections graves ; la fréquence des maladies organiques du tube digestif est la même que pour la population générale à l'exception de la maladie cœliaque retrouvée chez 5% de ces patients [160]. Ainsi, dans la majorité des cas, aucun examen complémentaire n'est nécessaire. Ces derniers doivent être réalisés avec discernement et justifiés par l'anamnèse et la région où vit le patient [2][7]. Ils sont principalement réalisés pour éliminer une pathologie organique puisqu'aucun d'entre-eux ne permet de poser le diagnostic de SII. La World Gastroenterology Organisation recommande en l'absence de symptômes d'alarme les tests de laboratoire suivants : NFS ; vitesse de sédimentation et CRP ; fonction thyroïdienne ; et si cela est justifié par l'anamnèse ou la situation géographique : recherche de sang dans les selles, examen microbiologique des selles et la sérologie de la maladie cœliaque [7].

Même si pour un petit nombre de médecins le SII ne représentait aucun problème, la majorité d'entre-eux évoquaient plusieurs difficultés. La prise en charge du SII pouvait même s'apparenter selon certains à un « chemin de croix » Dr1.US52.

Le caractère chronophage du SII posait problème. L'écoute nécessaire et les consultations fréquentes prenaient en effet beaucoup de temps aux médecins. Il est démontré dans la littérature que les patients souffrant de SII sont effectivement en attente d'explications sur les causes et les traitements qu'ils jugent insuffisantes [14]. Ils expriment également le besoin d'obtenir de leur médecin une écoute attentive et empathique [14]. Ces attentes associées au caractère chronique de ce trouble et à la contrainte d'un paiement à l'acte contribuent à expliquer le sentiment des médecins interrogés. À cela s'ajoutait l'impression d'une prévalence de plus en plus importante. Le SII représente en effet 10% à 15% des consultations du médecin généraliste [3] et la moitié des patients vus en soins primaires pour des symptômes digestifs souffrent en réalité de troubles fonctionnels intestinaux [4]. Mais cette impression de prévalence de plus en plus importante trouve-t-elle racine dans la couverture médiatique dont bénéficie ce syndrome ? Car le SII est souvent méconnu. En France, il a été estimé que seuls 3,2% des patients sont diagnostiqués. Beaucoup de sujets atteints, ne consultent pas de médecin, estimant qu'ils ne sont pas suffisamment pris au sérieux ou par manque de temps [37].

L'impasse thérapeutique. Comme dans la thèse du Dr Richard [5], les médecins se trouvaient vite sans solution thérapeutique à proposer à leurs patients atteints de SII. En effet, sans traitement spécifique dédié, l'arsenal thérapeutique du médecin se résume aux traitements symptomatiques. Pourtant ces derniers peinent à faire preuve de leur efficacité et/ou engendrent des problèmes de tolérance [7][8][9][10][11]. L'amélioration de leur état de santé fait clairement partie des attentes des patients atteints de SII [14]. Cette incapacité à soulager le patient semble frustrer les médecins et les mettre en difficulté.

Le diagnostic du SII pouvait poser problème soit car il était jugé incertain soit parce que les médecins craignaient de manquer une autre pathologie grave. La difficulté que peuvent ressentir les médecins peut trouver sa source dans leur manque de connaissances des recommandations et donc d'un cadre rassurant de bonnes pratiques [2][7]. Cette peur de manquer un diagnostic plus sérieux et ce sentiment de démarche diagnostique complexe ne sont pas retrouvés chez les médecins de la thèse du Dr Richard. Ces derniers doutaient peu de leur diagnostic, et étant au fait des signes d'alarmes ou red flag (cf paragraphe du contexte I.5.1.2), peu craignaient de manquer une étiologie organique plus sérieuse [5]. Cette incertitude était toutefois évoquée et ressentie par les médecins de l'article de Dixon-Woods et al. [161].

L'information aux patients était perçue comme problématique pour certains médecins pour qui l'apport de réponses claires était compliqué notamment en termes de physiopathologie. Leur manque de connaissances pouvant occasionner des tensions dans la relation médecin-malade comme nous l'avons évoqué ci-dessus. Les patients atteints du SII sont en effet en quête de renseignements [14][15]. Et la littérature montre qu'en plus de juger l'information reçue insuffisante, seuls 18% des patients estiment que leur médecin connaît bien le SII [14].

Les patients pouvaient poser problème à plusieurs niveaux développés ci-après. Le sentiment de devoir gérer des patients difficiles est retrouvé dans beaucoup d'études [4][5][161]. Cette impression découle en partie semble-t-il de la méconnaissance des appréhensions et des attentes des patients atteints de ce syndrome [5][15].

Face à des patients très anxieux, difficiles à rassurer et à convaincre du caractère bénin du SII, les médecins étaient acculés. La thèse du Dr Delbour révèle, en effet, cet aspect des patients atteints de SII [15]. Malgré la compréhension du caractère bénin de la pathologie, les patients restaient très inquiets au sujet de leur santé. La crainte d'une maladie plus grave perdurait. Une

étude parue en 2007 dans *The American Journal of Gastroenterology* révèle la cancérophobie de ces patients : 21,4% pensaient que le SII peut se transformer en cancer [162].

Les patients ont besoin d'être rassurés régulièrement. plusieurs études illustrent ce fait : dans l'étude de 2003 de Bijkerk et al., 47 % des malades interrogés s'attendent à une réassurance lors de la prise en charge médicale [163], dans celle de Roseau et al., le chiffre s'élève à 41% [164].

Les convaincre de la véracité du diagnostic pouvait s'avérer problématique. Ce point est également retrouvé dans la thèse du Dr Richard qui mettait en évidence un déni de la maladie chez certains malades [15]. L'article de Casiday et al [159] retrouvait également le doute émis par les patients regardant leur diagnostic.

Les médecins pouvaient également être mis en difficulté lorsque les patients masquaient leurs symptômes ou les noyaient sous d'autres motifs de consultations. Cette tendance trouve racine dans la honte ressentie par les patients envers leurs symptômes l'embaras qu'ils éprouvent à révéler l'impact de leur symptômes sur leur qualité de vie [159].

Les patients pouvaient également être non coopérants/non compliant pour les thérapeutiques qu'ils estimaient non adaptées à leur problème. Ceci d'autant plus si une démarche psychologique était proposée. Cette opposition est retrouvée dans plusieurs travaux [5][15]. Elle s'explique par l'impression des patients de ne pas être pris au sérieux, que leur pathologie est résumée à un trouble psychologique[37].

L'automédication des patients parfois dangereuse pouvait également représenter une difficulté pour leur prise en charge. Mal soulagés, ils se tournent en effet de plus en plus vers des thérapeutiques « alternatives » [18][19][20]. La consommation de ce type de traitements a notamment été évaluée par deux études. Dans l'article de Koloski et al [165], le pourcentage de patients utilisant des thérapeutiques alternatives était chiffré à 20,8%. Les facteurs prédictifs d'utilisation de ce type de thérapeutiques étaient les suivants : femme, bénéficiant d'une éducation supérieure, insatisfaction avec traitements conventionnels, désir d'une approche plus naturelle, optique de test thérapeutique, sur les recommandations de l'entourage. Dans l'étude de 2008 publiée dans *BMC Complementary and Alternative Medicine*, le pourcentage d'utilisateurs de thérapeutiques alternatives était évalué à 35% [18]. Les plus utilisées (gingembre, yoga, massage, naturopathie, herboristerie) n'avaient pas fait preuve de leur efficacité dans le SII. Les régimes alimentaires adoptés parfois drastiques ou des patients convaincus de leurs intolérances alimentaires pouvaient être problématique. Ces comportements sont en effet retrouvés dans la thèse du Dr Delbour [15]. La plupart du temps, les patients suivaient certaines règles d'hygiène alimentaire ou des régimes qui ne leur avaient pas été conseillés par leur médecin généraliste. Souvent, avec leur expérience, ils avaient déterminé quels aliments provoquaient davantage les symptômes et ils apprenaient à les éviter.

Tout ceci place le contexte difficile dans lequel le médecin doit instaurer une relation thérapeutique et effectuait sa prescription de probiotiques. Comprendre et devancer les appréhensions et attentes des patients atteints du SII faciliterait leur prise en charge.

### **II.2.2. Une prescription à l'initiative du médecin mais sous influence**

La proposition thérapeutique du probiotique émanait le plus souvent du médecin généraliste.

Toutefois, ils suggéraient que leur prescription pouvait être influencée par trois types d'intervenants.

Les patients qui souhaitaient se voir prescrire des probiotiques.

La couverture médiatique intense pouvait inciter les médecins à la prescription de probiotiques.

Et enfin, l'information délivrée par les délégués médicaux pouvait inciter les médecins à tester les produits présentés auprès de leur patientèle.

Les données émanant de la littérature fournissent des données variables sur l'initiateur du traitement par probiotiques dans le cadre du SII et la pression exercée par les intervenants ci-dessus peut être illustrée par plusieurs apports bibliographiques.

L'article de Mercer et al. apporte une première vision [31]. Dans cet article, la perception des probiotiques par des patients atteints de SII et MICI était étudiée. Les patients interrogés consommant des probiotiques, le faisaient en automédication usant de produits disponibles en vente libre. Ils rapportaient également une prescription rare de leur médecin généraliste, ce qui conduisait d'ailleurs certains d'entre-eux à s'interroger sur le bien-fondé de ces produits. Les patients semblent donc dans cette étude être à l'initiative du traitement. Ils étaient d'autant plus enclins à tester les probiotiques s'ils étaient une femme, bénéficiant d'une éducation supérieure, insatisfaite avec traitements conventionnels, éprouvant un désir d'une approche plus naturelle, voulant faire un test thérapeutique, ou ayant eu des recommandations par son entourage [31][165]. Ils s'informaient via internet, les médias, leur entourage[31]. L'impact de la couverture médiatique est donc grand chez les patients. À l'inverse dans la thèse du Dr Delbour les probiotiques étaient peu connus et peu utilisés par les patients [15].

Dans l'enquête de Saint-Louis [34], les gastroentérologues évaluaient à 93% leurs patients qui prenaient des probiotiques, 61% sur leurs recommandations. Si tous ces patients n'étaient pas atteints de SII, cette étude offre un aperçu du ratio probiotique auto-administré/precrit. Celui-ci semblait être en faveur des médecins. Par ailleurs, leur prescription était influencée par les médias (publicités, reportages...) et la littérature.

L'impact des probiotiques auprès de la communauté scientifique et des médias est grand. Nous pouvons, en effet, illustrer l'essor de ces derniers via deux exemples. Une recherche opérée par la WGO en 2017 sur le nombre d'études cliniques menées sur les humains sur PubMed révélait que plus de 1500 travaux sur les probiotiques avaient été publiés. D'autre part, en 2013, le marché global pour les probiotiques avait été estimé aux États-Unis à 32,06 milliards de dollars, selon le rapport de 2015 émanant du « Grand View Research » (société d'études de marché) reflétant bien l'importance des probiotiques sur le marché [27]. L'imbibition semble inévitable.

### **II.2.3. Une sélection de probiotiques élaborée par les médecins généralistes**

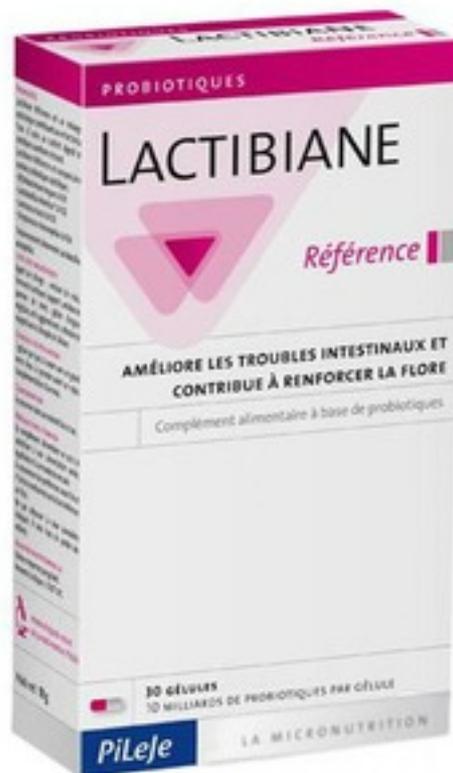
Les probiotiques prescrits par les médecins généralistes bénéficient d'une efficacité prouvée par des études de qualité plus ou moins forte. Par exemple, Lactibiane, Ultra Levure, Smebiocta ont démontré leur efficacité respectivement pour une amélioration globale des symptômes et des douleurs abdominales, de la qualité de vie et des douleurs abdominales dans des études de niveau 2 selon l'Oxford Centre for Evidence-Based medicine (cf annexe 2). Probiolog Florvis a démontré son effet bénéfique chez des patients atteints de SII dans des études de plus faible niveau de preuve (niveau 3 selon l'Oxford Centre for Evidence-Based medicine, cf annexe 2).

Ce n'est paradoxalement pas la souche microbienne qui orientait les médecins dans leur choix de prescription. Bien que ces derniers aient déclaré que l'efficacité d'un probiotique dépendait de cette dernière, ce n'est pas ce qui les décide. Ils ne connaissaient d'ailleurs pas la composition des probiotiques qu'ils prescrivait. Pour illustrer ce propos un des médecins interrogés a cité par exemple un complément alimentaire dépourvu de souche microbienne donc par définition pas un probiotique.

Si les données recueillies dans cette étude ne peuvent être analysées en terme de fréquence, notons cependant que *Bifidobacterium infantis* 35624 pourtant seule souche microbienne citée explicitement par la SNFGE [2] ne fait pas partie des probiotiques les plus employés. Les médecins ne semblent donc pas baser leur choix sur les recommandations non plus.

Les médecins interrogés ne se basaient donc ni sur les souches ni sur les recommandations disponibles [2]. Leur choix se fondait toutefois sur plusieurs paramètres :

- Le prix : probablement pour s'assurer une meilleure observance de leurs patients pour qui le coût d'un traitement non remboursé pouvait freiner. Rappelons que seuls 16% des patients sont satisfaits du système de santé pour la prise en charge de leur maladie[14].
- La spécificité des produits indiqués par le laboratoire pour répondre à un trouble précis.



La spécificité des probiotiques mentionnée par les médecins correspond aux allégations de santé figurant sur les boîtes de probiotiques. Comme nous avons pu le voir toute allégation se doit d'être véridique, claire et fiable. Ainsi, aucun aliment ne peut être décrit ou présenté de façon fausse, trompeuse, mensongère ou susceptible de créer une

impression erronée au sujet de sa nature. De plus, l'industriel commercialisant l'aliment doit être en mesure de justifier les allégations avancées [92]. Cependant en février 2010, au titre de la réglementation 1924/2006/CE en vigueur, l'AESA a rejeté les demandes d'allégations de santé pour les probiotiques, estimant que le niveau de preuves scientifiques était insuffisant et que le terme probiotique est une allégation de santé en soi. Ainsi, depuis le 14 décembre 2012, toutes les allégations de santé figurant sur les aliments probiotiques ont été supprimées[86]. Les indications tirées de ces allégations ne sont donc plus d'actualité pour les médecins.

- Le sérieux du laboratoire pharmaceutique producteur et donc la qualité des produits prescrits. Il s'agissait, en effet, d'une des préoccupations des médecins prescripteurs. Préoccupation d'ailleurs partagée par les patients [31]. Cette évaluation restait empirique. Les médecins généralistes pourraient, en plus, de leur sens critique se référer aux recommandations élaborées par la FAO et l'OMS ou celles émanant de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Ces dernières posent les bases d'une méthodologie à suivre pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de probiotiques à destinée alimentaire[81][94].
- Selon les échantillons disponibles au cabinet médical ou pour tester les produits probiotiques et se faire une idée sur leur efficacité dans une démarche s'inscrivant dans l'EBM comme nous l'avons vu précédemment.

Ainsi, si leur prescription de probiotiques pouvait trouver racine dans la couverture médiatique, le choix de la spécialité probiotique n'était pas dictée par cette dernière, comme cela était le cas pour les gastroentérologues de Saint-Louis [34] qui basaient leur décision sur les publicités et autres reportages en plus de la littérature. Ces derniers prescrivaient majoritairement les yaourts fermentés et la souche *B.infantis* (Align).

Notons qu'en cas de connaissance du statut médicament/complément alimentaire du probiotique aucune différence/préférence n'était faite. Ce paramètre inattendu est difficile à expliquer. Nous pouvons avancer l'hypothèse suivante. Étant dans une démarche alternative, la plupart des médecins considérant les probiotiques comme des compléments alimentaires, il se peut que les médecins veuillent s'affranchir du concept de traitement allopathique d'où cette absence de distinguo.

#### **II.2.4. Une prescription conventionnelle mais variable selon les médecins à plusieurs niveaux**

Les probiotiques étaient prescrits pour la quasi-totalité des médecins comme un traitement classique, conventionnel (dans la forme). Les médecins déclaraient se servir de leur ordonnancier habituel. Ils indiquaient une posologie, une durée. Et pour certains, la voie d'administration, la galénique et le moment de prise étaient également précisés.

La posologie préconisée par les médecins interrogés était, pour la plupart, celle recommandée par le laboratoire pharmaceutique producteur. Pourtant, cette posologie ne correspond pas nécessairement à celle des études menées sur la ou les souches microbiennes composant le probiotique prescrit/développé par le laboratoire pharmaceutique. Et comme le souligne le rapport de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments sur les effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte « il est impossible d'extrapoler les résultats obtenus avec des doses différentes de celles utilisées dans les produits finaux » [96].

Ce fait ne semblait pas être connu des médecins généralistes pour qui la posologie semblait couler de source. Or nous l'avons vu précédemment l'action et l'efficacité des probiotiques dépend notamment de la quantité d'agents microbiens administrés [2], le probiotique devant être administré en « quantité adéquate » pour générer un effet bénéfique chez son hôte. Pour ce faire, il est admis que les concentrations de probiotiques sur leur site d'action (intestin grêle et côlon) doivent respectivement être supérieures ou égales à  $10^6$  UFC/g et  $10^8$  UFC/g [96]. Ce chiffre n'est pas connu des médecins généralistes. Ajoutons également que, l'efficacité d'un probiotique ne s'améliore pas nécessairement avec une concentration plus élevée de souches microbiennes [99].

La durée de prescription variait beaucoup selon les médecins. Les probiotiques pouvaient être prescrits en cure plus ou moins longue allant de 5 jours à 3 mois, au long cours de manière continue ou séquentielle, avec une durée minimale/maximale... Il n'existe pas de consensus sur la durée de prescription des probiotiques. Cependant, rappelons que la durée n'est pas nécessairement proportionnelle à l'efficacité. Les probiotiques de la méta-analyse publiée par Didari et al. ont par exemple démontré leur supériorité par rapport au placebo pour réduire les douleurs abdominales après 8 - 10 semaines de traitement, avec un effet plus élevé à la semaine 8, suggérant une efficacité réduite lors d'une utilisation à long terme [148]. De plus, la majorité des études menées sur les probiotiques sont de courtes / moyennes durées [148]. Dans les recommandations élaborées par la FAO conjointement avec l'OMS sur la méthodologie à suivre pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de probiotiques à destinée alimentaire figure d'ailleurs la proposition N°9 « Des systèmes de surveillance, y compris la traçabilité et la surveillance après commercialisation, devraient être mis en place pour enregistrer et analyser tout événement indésirable associé aux probiotiques dans les aliments. Ces systèmes pourraient également être utilisés pour surveiller les avantages à long terme des souches probiotiques pour la santé »[81]. Ceci suggérant la nécessité de recueillir des données sur le long cours.

La précision de la galénique est également importante puisque nous l'avons vu l'effet du probiotique peut varier selon cette dernière[99]. Toutefois, le médecin qui précisait ce point le faisait dans un souci de facilité d'administration.

La mention préprandiale ou en dehors des repas pouvait peut-être s'expliquer par une réflexion sur la gastrorésistance des probiotiques. Cependant, aucune donnée de la littérature n'est exploitable pour appuyer cette réflexion.

L'association avec d'autres classes thérapeutiques (antispasmodiques, compléments alimentaires) ou avec la modification des habitudes alimentaires était également souvent préconisée. Nous n'avons pas retrouvé d'études étudiant conjointement l'efficacité d'une administration de probiotiques avec d'autres thérapeutiques versus placebo ou versus probiotique seul. Notons également que beaucoup des patients interrogés dans l'article de Mercer et al. [31] étaient réticents à l'idée d'abandonner leur traitement allopathique et semblaient plus à même de les envisager si ces derniers étaient administrés conjointement avec leurs traitements habituels. Ils s'inquiétaient cependant des interactions potentielles entre probiotiques et traitements allopathiques et des effets secondaires au long cours de ces deux thérapeutiques.

## **II.2.5. Une prescription concomitante aux traitements allopathiques majoritairement : traitement complémentaire plutôt qu'alternatif**

La plupart des médecins prescrivait les probiotiques en même temps que les traitements conventionnels. Comme nous l'avons évoqué ci-dessus cela correspond au souhait des patients, frileux d'abandonner leur traitement conventionnel habituel [31].

Cependant, les patients pouvaient également se voir prescrire les probiotiques après les traitements allopathiques. Plusieurs raisons étaient avancées par les médecins.

De façon paradoxale, bien qu'ayant déclaré de pas avoir de contre-indications ou remarqué d'effets indésirables, une des raisons avancées était la précaution d'emploi. Ceci pourrait s'expliquer par le manque de données sur l'innocuité des probiotiques notamment au long cours. En plus d'études de qualité de long durée, la mise en place de la proposition n°9 de la FAO/OMS pourrait rassurer les médecins dans leur prescription.

Le non-remboursement des probiotiques incitait plusieurs médecins à opter pour ces derniers dans un second temps. Ils effectuaient ce choix dans une optique d'observance. En effet, 84% des patients atteints de SII ne sont pas satisfaits du système de santé regardant la prise en charge de la maladie [14]. Afin d'illustrer le fardeau économique que peut représenter le SII pour un patient, rappelons quelques chiffres. Les dépenses directes, correspondant au nombre de consultations chez le médecin généraliste/spécialiste, à la prescription et la réalisation d'examens complémentaires, aux hospitalisations, à la prescription médicamenteuse et à l'achat des médicaments, ont été estimées en France entre 525 à 756 euros/an/patient [37][40]. Dans le climat actuel de déremboursement opéré par la Sécurité Sociale, la charge qui incombe au patient se fait de plus en plus lourde. D'autre part, il est nécessaire de souligner que même si le médecin ne prescrit pas le probiotique, les patients insuffisamment soulagés, se tournent d'eux-mêmes vers des médicaments sans prescription médicale et ont recours à des thérapeutiques alternatives. Aux États-Unis, ils sont 40% à avoir recours aux thérapeutiques alternatives non remboursées, ce qui représente une centaine de dollars par mois [39]. Ceci suggère une inclinaison favorable à leur prise même dans ce contexte de non-remboursement. Il s'agirait donc ici d'une contrainte que le médecin s'impose.

Une fois qu'ils avaient « épuisé » les traitements allopathiques les médecins prescrivait des probiotiques, utilisant ces derniers comme une autre option thérapeutique. Ils faisaient figurer les probiotiques dans leur arsenal thérapeutique de dernière ligne. En effet, comme nous avons pu le constater durant les entretiens et comme le souligne la thèse du Dr Richard, les médecins généralistes se retrouvent souvent dans une impasse thérapeutique étant à cours de traitements à proposer aux patients atteints de SII [5]. Ce sentiment d'avoir épuisé les ressources médicamenteuses est partagé par les patients. En effet, si l'intérêt pour les thérapeutiques alternatives est grand chez ces patients, le recours à ces dernières est envisagé selon leur degré de satisfaction vis-à-vis de leur traitement allopathique (efficacité, survenue d'effets indésirables) et la sévérité de leurs symptômes [31].

Rappelons que le timing de la prescription des probiotiques n'est pas réellement encadré par les sociétés savantes. Ces dernières font figurer les probiotiques dans leurs recommandations de prise en charge du SII de manière variable et floue. La World Gastroenterology Organisation (WGO) les recommande explicitement et ce avant même la mise en route des traitements symptomatiques [7]. La Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) les mentionne en les plaçant dans ses traitements médicamenteux de deuxième intention [2]. La British Dietetic Association les conseille en deuxième intention si une alimentation saine ne suffit pas à gérer les symptômes [32]. La British Society of Gastroenterology les place en traitement de deuxième ligne notamment pour la prise en charge du ballonnement dans le SII

en précisant que le niveau de preuve est modéré [12]. Quant à l'American College of Gastroenterology, s'il reconnaît que cette nouvelle classe thérapeutique est en mesure de soulager la globalité des symptômes du SII, il précise qu'il base sa recommandation sur des essais de faible niveau de preuve. Il ajoute que face à des « données insuffisantes et contradictoires » il ne statue pas ni sur les souches ni sur le moment pendant lequel les employer [33].

### **II.2.6. Une position face au dévoilement d'une automédication par probiotique : auto-information et réponse variable selon le ressenti du patient**

Lors d'une consultation, si un de leur patient évoquait sa prise de probiotique faite par automédication, la quasi-totalité des médecins cherchait à s'informer sur les produits probiotiques auto-administrés, la façon dont la thérapeutique était prise et l'observance du patient envers son propre traitement.

On constate que le médecin cherche à s'informer dans cette situation et non à informer son patient. Pourtant, ce dernier révèle son automédication très certainement pour obtenir informations et conseils.

En effet, les patients atteints de SII sont en quête d'information. Ils sont 84% à trouver des réponses auprès d'internet et seulement 32% auprès de leur médecin généraliste [14]. Cette information est jugée insuffisante et est source d'insatisfaction [14].

Bien qu'ils estiment être familiers avec les probiotiques, s'informant via internet, les médias, leur entourage, les patients cherchent de plus amples informations. Les patients qui s'automédiquent par probiotiques expriment le besoin de s'informer sur la composition des probiotiques, leurs mécanismes d'action, leurs risques et bénéfices, et leur potentielle intégration dans leur schéma thérapeutique, auprès de sources qu'ils estiment fiables [31]. Ils expriment des craintes sur l'innocuité de cette nouvelle classe thérapeutique (même s'ils les considèrent comme sûrs), sur leur interaction potentielle avec leurs autres traitements et sur leur qualité. Si les médecins sont perçus comme détenteur d'un savoir actualisé et les plus à même de déterminer si les probiotiques sont indiqués dans leur situation, certains patients considèrent qu'ils sont mal informés sur le sujet et peu enclins au dialogue [31]. Cette mauvaise connaissance s'expliquerait selon eux par le manque d'efficacité des probiotiques et/ou par la plus grande familiarité des médecins avec les thérapeutiques allopathiques pour gérer les maladies digestives [31]. Ainsi, le patient place le médecin comme le partenaire idéal pour la gestion de sa pathologie mais pas toujours comme le plus indiqué pour engager un dialogue sur cette thérapeutique alternative [31]. Face au patient en quête d'information et d'échanges, le médecin se retrouve dans une position délicate. Nous l'avons vu ses connaissances sont d'une part superficielles et d'autre part issues, pour beaucoup, de son expérience. De plus, les études scientifiques dont il dispose sont très inégales en terme de qualité et de conclusions, les recommandations des autorités de santé sont floues et beaucoup de questions restent en suspens à l'heure actuelle. Des tensions peuvent donc survenir entre le patient et son médecin.

Le recours aux probiotiques est évalué à 38% en France dans le cadre du SII [14]. Le médecin est donc logiquement fréquemment en présence d'un patient atteint de SII possiblement sous probiotique. D'autant plus, s'il s'agit d'une femme instruite mal soulagée par ses traitements conventionnels ou souffrant des effets indésirables qu'ils engendrent [165].

Comme nous l'avons vu, les patients perçoivent les probiotiques plutôt comme une thérapeutique complémentaire qu'alternative. Ils restent sceptiques quant à l'efficacité des probiotiques. Ce sentiment est justifié selon eux par la faible prescription des professionnels de santé. Les patients souvent inquiets des effets à long terme de leurs traitements allopathiques, sont toutefois séduits par le côté « naturel » des probiotiques et la perspective « d'un retour à l'équilibre de leur intestin » en cas d'utilisation [31]. Le recours aux probiotiques est envisagé selon la sévérité de la maladie et la satisfaction des traitements allopathiques (efficacité et effets secondaires). Face à une maladie mal contrôlée, et/ou des effets secondaires les patients ont le sentiment d'être court de solution pharmaceutique [31].

Notons enfin que si la grande majorité des patients de l'étude de Mercer et al. expriment le besoin d'établir un partenariat avec leur médecin pour gérer leur consommation de probiotiques, certains d'entre-eux estiment que les probiotiques offrent la possibilité d'une gestion de leur maladie sans avoir besoin de recourir à leur médecin. Ce sentiment de reprise en main engendre d'ailleurs une amélioration de leur qualité de vie [31].

Pour la quasi-totalité des médecins qui cherchaient à s'informer, la conduite de la consultation s'orientait ensuite selon le ressenti du patient à son automédication. En cas de satisfaction aucune remarque n'était effectuée sinon le traitement était modifié. Cette démarche permet ici de répondre au besoin des patients d'autogestion et pourrait être mise en parallèle de la responsabilisation des patients dans le cadre de maladies chroniques (diabète, insuffisance cardiaque ou rénale). Ceci n'est toutefois possible que s'il y a information et éducation du patient sur sa maladie et ses traitements.

Pour quelques médecins, un encadrement systématique était effectué quel que soit le résultat du traitement probiotique auto-administré. Ils recommandaient alors des probiotiques avec lesquels ils étaient familiers. Probablement peu à l'aise avec les probiotiques, le médecin reprenait la main sur le traitement, la maladie et le patient, occasionnant peut-être par ce biais une déstabilisation du patient en quête de se réapproprier sa maladie.

### **II.2.7. Une prescription freinée**

Il existait, selon les médecins interrogés, plusieurs freins à la prescription des probiotiques.

Le premier d'entre-eux correspondait à la confusion des médecins face à cette nouvelle classe thérapeutique dans le cadre particulier du SII. L'origine de cette confusion était multifactorielle :

- Le manque de connaissances des médecins généralistes à propos des probiotiques : leurs mécanismes d'action, leurs effets bénéfiques, les souches ayant fait preuve de leur efficacité. Ce défaut de connaissance peut s'expliquer par le fait qu'il s'agit d'un sujet toujours à l'étude à l'heure actuelle où de nombreuses questions demeurent. D'autre part, la multitude des études de qualité variable est difficilement exploitable pour une information concise et pratique [27].
- Le manque de connaissances des médecins généralistes sur la physiopathologie du SII, plus spécifiquement l'ignorance de l'impact des probiotiques sur les différentes pistes physiopathologiques de ce syndrome. De la même façon, il s'agit d'un sujet encore à l'étude même si plusieurs hypothèses ont été prouvées (cf paragraphe du contexte I.4).

Ce manque de connaissances concourt à la confusion des médecins. La prescription paraît même pour certains injustifiée (C.US20), insuffisante.

- La profusion des produits probiotiques disponibles sur le marché participe au manque de repères des médecins. Nous l'avons vu, le marché probiotique est vaste et les produits développés nombreux [27]. Il est en effet difficile pour un médecin de se retrouver dans la masse des produits disponibles. Ils évoquent d'ailleurs leur préoccupation sur la qualité variable des produits. Habituellement, le médecin peut se reposer sur les recommandations des autorités savantes. Seulement dans le cas du SII, ces dernières existent mais sont floues et peu applicables dans la pratique clinique[2][7][12][27][32][33].
- L'efficacité variable fait douter les médecins du bien-fondé des probiotiques. Cette variabilité peut s'expliquer par la démarche des médecins dans leur choix du probiotique. En effet, nous l'avons vu, ces derniers n'emploient pas un probiotique selon la souche microbienne qu'il renferme. Or, l'effet bénéfique du probiotique est souche-spécifique[27]. Bien sûr la perspective d'un seul et unique traitement probiotique pour l'ensemble des patients atteints de SII paraît peu probable. En effet, tous les patients ne sont pas identiques (sous-types de Bristol), tous ne présentent pas de dysbiose[62]... Un choix basé sur la souche pourrait améliorer le ressenti des médecins.
- L'effet transitoire fait également s'interroger les médecins sur la réelle utilité des probiotiques. Pourtant, à l'heure actuelle il est difficile de statuer sur la durée d'action des probiotiques et leur impact notamment au long cours. Comme nous l'avons évoqué au paragraphe du contexte II.1.2, s'il est désormais démontré que les probiotiques colonisent temporairement le tractus digestif [96], la recherche n'est pas unanime pour les autres actions du microbiote [27][77][78][83][96][129][148]

Tous ces facteurs expliquent le sentiment d'une prescription des probiotiques difficile et complexe pour les médecins en manque de repères.

Le deuxième frein évoqué était économique. Le non-remboursement des probiotiques conduisait les médecins à avoir recours aux probiotiques dans un second temps craignant une non-observance de leurs patients. Et ce, parfois même alors que certains avaient la certitude de leur supériorité vis-à-vis des traitements allopathiques. Non-observance émanant du patient trouvant le produit trop cher, ou plus étonnant et inattendu, engendrée par le pharmacien. Certains médecins n'étaient ainsi pas assurés de la prise du probiotique prescrit. En effet, face à une offre limitée de la pharmacie et à l'argument du « moins cher » il arrivait que le probiotique délivré ne soit pas celui prescrit (C.US114). Comme nous l'avons évoqué au paragraphe II.2.5 de la discussion, 84% des patients atteints de SII ne sont pas satisfaits du système de santé regardant la prise en charge de leur maladie [14]. Le fardeau économique que peut représenter le SII pour un patient est conséquent. Les dépenses directes ont été estimées en France entre 525 à 756 euros/an/patient [37][40]. Dans le climat actuel de déremboursement opéré par la Sécurité Sociale, le fardeau se fait de plus en plus lourd. Cependant, rappelons que même si le médecin ne prescrit pas le probiotique, les patients insuffisamment soulagés, se tournent d'eux-mêmes vers des médicaments en vente libre et ont recours à des thérapeutiques alternatives. Aux États-Unis ils sont 40% à avoir recours aux thérapeutiques alternatives non remboursées pour une centaine de dollars par mois [39]. Ceci suggère une inclinaison favorable à leur prise même dans ce contexte de non-remboursement. Il s'agirait donc ici d'une contrainte que le médecin s'impose. Alors frein réel ou auto-imposé ?

Le dernier obstacle à la prescription évoqué était les patients. Ces derniers jugés opposants ou peu coopérants rendaient l'emploi des probiotiques difficile.

Selon les médecins interrogés, les patients opposants considéraient que les probiotiques ne répondaient pas à leur problème de santé. Les médecins établissaient d'ailleurs un parallèle avec les traitements à visée psychologique pour tenter d'expliquer leur refus. Lors de la suggestion de ce type de thérapeutique, ils étaient confrontés à une opposition du patient qui ne voulait pas de ce type de traitement. La littérature explique cette réaction. En effet, beaucoup estiment que leur maladie est résumée à cela par le corps médical [14][15]. Ils se sentent alors catalogués et incompris[14][15]. La proposition des probiotiques, thérapeutique alternative peut alors peut-être être perçue de la même façon d'où cette opposition.

Pourtant la littérature semble indiquer une perception des probiotiques favorable émanant des patients. Plus sûrs, plus naturels, moyen de gérer leur maladie sans avoir recours au corps médical, ils sont attrayants pour les patients [31]. D'autant plus que la maladie est sévère et les effets indésirables des traitements allopathiques présents. Cet intérêt est toutefois pondéré [31]. Ils émettent des réserves sur l'innocuité (est-on certain de l'absence d'effets indésirables de ce traitement ? et connaît-on leurs interactions avec les traitements médicamenteux conventionnels ?) ; mais également sur leur efficacité. Ils estiment, en effet, que les médecins prescriraient plus de probiotiques dans le cadre du SII s'ils étaient réellement efficaces[31]. Ainsi le cercle vicieux se dessine : des patients doutant de l'efficacité des probiotiques face à la faible prescription médicale de ces derniers et des médecins hésitant à prescrire par crainte d'une opposition de leurs patients.

### **II.2.8 Plusieurs leviers à la prescription des probiotiques dans le cadre du SII**

Plusieurs facteurs encourageaient, incitaient les médecins à avoir recours aux probiotiques dans le cadre du SII.

Les probiotiques offraient une alternative thérapeutique aux médecins généralistes pour la prise en charge du SII parfois sans solution. Ce sentiment d'impasse thérapeutique dans la prise en charge du SII est retrouvé dans la littérature chez les médecins [4][5][161] mais aussi chez les patients [15][31][159]. La perspective d'un nouveau traitement était donc attrayant pour les médecins interrogés.

Leur innocuité était également perçue favorablement et encourageait la prescription. Comme les patients[31], les médecins considéraient les probiotiques comme sûrs. Certains garantissaient même un traitement sans effet secondaire (Dr4.US46). Contrairement aux patients [31], les médecins ne semblaient pas s'inquiéter des effets indésirables. Toutefois, les risques théoriques et contre-indications évoquées par les gastroentérologues de la région de Saint-Louis n'étaient pas mentionnés/connus par les médecins de cette étude[34].

L'efficacité des probiotiques constatée chez certains patients atteints de ce syndrome incitait à prescrire. La littérature atteste en effet de l'efficacité d'un certain nombre de souches probiotiques dans le SII [27] . Les probiotiques sont d'ailleurs recommandés, certes à des niveaux variables, par les autorités de santé [2][12][27][32][33].

En accord avec la démarche de l'EBM qui consiste à baser les décisions cliniques sur les connaissances théoriques, le jugement et l'expérience (les principales composantes de la

médecine traditionnelle), mais également sur des "preuves" scientifiques, tout en tenant compte des préférences des patients ; les médecins prescrivait les probiotiques car leur expérience (professionnelle mais également personnelle) avec ces derniers était positive aussi bien dans le cadre du SII que dans d'autres domaines. La littérature conforte les médecins dans leur impression positive [21][27][29].

Pour un des médecins interrogés le non-remboursement des produits permettait de renforcer l'implication du patient dans sa prise en charge. Nous l'avons vu les patients atteints de SII sont en quête d'une reprise en main de leur maladie qui concoure à leur mieux-être. Cette affirmation isolée et inattendue trouve donc en réalité son fondement dans la littérature[31].

Les probiotiques étaient employés pour un médecin, comme outil de sensibilisation du patient envers son microbiote. Proposition inattendue et intéressante, puisque les patients cherchent à mieux comprendre leur maladie[14][15][31]. Or nous l'avons vu dans le paragraphe II.4 du contexte, l'atteinte du microbiote intestinal pourrait être le dénominateur commun physiopathologique du SII.

Les médecins trouvaient également que différents intervenants contribuaient à majorer leur prescription de probiotiques :

- Les patients demandeurs. Nous l'avons vu ces derniers sont attirés par les probiotiques sous réserve d'un partenariat avec leur médecin[31].
- Les médias qui faisaient la publicité des produits incitant les patients à en être demandeurs ou certains médecins à en prescrire. La couverture médiatique est en effet de plus en plus importante.
- Les délégués médicaux pouvaient inciter les médecins à tester des probiotiques. S'inscrivant dans la démarche de l'EBM, les médecins sensibles à l'information délivrée cherchaient à se faire leur opinion.

La prescription des probiotiques dans le cadre du SII trouve donc plusieurs leviers.

### **II.3. Une opinion/perception mitigée et attente des médecins généralistes**

Cette étude permet d'avoir un aperçu de la perception des médecins généralistes regardant les probiotiques dans le cadre du SII.

Après analyse de leurs connaissances et de leur utilisation dans ce contexte particulier, nous avons l'impression que leur opinion est mitigée.

Bien que séduits par plusieurs aspects des probiotiques : efficacité ; innocuité ; expérience pratique positive ; outil thérapeutique alternatif, de sensibilisation au microbiote intestinal, permettant une participation plus active du patient dans la gestion de la maladie, les médecins généralistes rapporte un emploi en pratique quotidienne complexe et peu aisé.

Les freins évoqués dans cette étude offrent des perspectives pour améliorer, faciliter la prescription des probiotiques et permettre leur intégration dans l'algorithme thérapeutique du SII comme le recommande la WGO [7].

Les médecins sont en manque d'informations. Des informations difficiles d'accès et difficiles à interpréter et à exploiter. La mise à disposition des recommandations des différentes sociétés

savantes regardant les probiotiques et le SII dès le deuxième cycle des études médicales ou bien lors de formations professionnelles proposées aux médecins diplômés permettraient peut-être de pallier à ce manque de connaissances [2][7][12][27][32][33]. Les grilles de lecture émanant de la FAO et de l'OMS ou celle élaborée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments permettant une meilleure appréhension de l'efficacité et l'assurance d'une sécurité à l'emploi des probiotiques à visée alimentaire, pourraient également apporter une certaine clarté aux médecins généralistes en manque de repères [81][94].

Cette meilleure connaissance théorique faciliterait leur pratique. Plus à l'aise avec la physiopathologie et les mécanismes d'action, une information adaptée au patient pourrait être délivrée, apaisant la relation médecin-malade jugée difficile. La prescription de probiotiques dans le cadre du SII serait perçue comme plus encadrée, structurée et fondée.

Ensuite, la mise à disposition d'un guide pratique d'utilisation des probiotiques faciliterait la tâche du médecin souvent noyé dans la marée de probiotiques présents sur le marché. Différents guides existent et sont d'ailleurs recommandés par la WGO [27]. Les guides Américain et Canadien sont les plus faciles à employer. Ils répertorient les probiotiques ayant fait preuve de leur efficacité dans le SII (nom de spécialité et souche probiotique contenue), la galénique, le nombre UFC/dose ingérée, la posologie et les indications dans lesquelles le probiotique peut être utilisé. Quelques précisions sont également fournies (figure 22) comme gluten free, si leur réfrigération est nécessaire, ou encore si les probiotiques ont reçu l'approbation de la santé canadienne/américaine. Le guide européen est moins complet puisqu'il répertorie les probiotiques ayant fait preuve de leur efficacité, l'effet bénéfique prouvé et le niveau de preuve associé seulement.

Un label de qualité des probiotiques permettrait également une lecture plus facile du marché. En Europe, les cliniciens peuvent d'ailleurs se tourner vers des souches probiotiques labellisées par la Ligue Scientifique Européenne des Préparations à base de Lactobacilles et Bifidobactéries (ESLP) : figure 21 [150]. Probablement non connu des praticiens, ce label pourrait leur simplifier la tâche. Il pourrait s'avérer judicieux de développer un label plus spécifique à la France.

Le non remboursement des probiotiques peut permettre, comme le suggère un des médecins de cette étude, de responsabiliser le patient dans la gestion de sa maladie. Cette perspective ouvrant la porte à un mieux-être[31]. Toutefois pour les bourses les plus légères, la prescription de probiotiques y compris dans cette optique de responsabilisation, reste et restera problématique.

Les patients non informés sont des patients non coopérants et constituent une difficulté supplémentaire à l'emploi des probiotiques dans le cadre du SII. De nos jours, l'information passe évidemment par internet pour 84%[14]. Or cette dernière en plus d'être partielle peut être fautive. Des sources plus fiables comme les médecins et les associations de patients peuvent donc être un recours utile.

# CONCLUSION

Le SII fait partie du quotidien du médecin généraliste. La gestion de ce syndrome est difficile et sa prise en charge thérapeutique est comparée par certains à un chemin de croix. Sans traitement spécifique dédié, l'arsenal thérapeutique médicamenteux du médecin se résume à une poignée de spécialités qui peinent à faire preuve de leur efficacité et/ou engendrent des problèmes de tolérance.

La perspective d'une nouvelle cible thérapeutique et d'un nouvel outil permettant de la moduler est donc séduisante pour la communauté des soins primaires.

La connaissance, l'utilisation et la perception de ces probiotiques, de cette nouvelle arme thérapeutique, par les médecins généralistes dans le cadre du SII sont mises en lumière à travers une étude qualitative dans ce travail de thèse.

Les médecins généralistes connaissent les probiotiques... dans les grandes lignes. Ils ne se considèrent pas familiers avec ces derniers. Cette connaissance est, en effet, parcellaire, floue et sur certains points fautive. Une définition émerge difficilement. Les mécanismes d'actions semblent obscurs. Leur statut est difficile à définir. L'innocuité est acquise pour la quasi-totalité des médecins, les risques théoriques sont ignorés. L'efficacité est jugée variable et sous conditions. Cette connaissance émerge de l'expérience professionnelle des médecins généralistes et de sources d'informations de qualité variable. L'assimilation des données de la littérature semble donc approximative.

L'intégration des probiotiques dans l'algorithme thérapeutique du SII des médecins généralistes existe mais reste aléatoire, variable. Plutôt considérée comme une thérapeutique complémentaire qu'alternative, la prescription des probiotiques semble être à l'initiative du médecin. Toutefois, elle peut être influencée par les patients demandeurs, les médias et les délégués médicaux promoteurs. Le prix, les allégations de santé figurant sur les boîtes de probiotiques, des critères subjectifs de qualité et l'inspiration du moment semblent être les moteurs du choix du probiotique lors de sa prescription. La sélection des probiotiques ne repose donc pas sur le caractère essentiel déterminant leur efficacité, celui de la souche le constituant. Les modalités de prescription restent semblables à celles des traitements allopathiques mais sont extrêmement variables selon les médecins notamment en termes de durée.

L'utilisation et la prescription des probiotiques est ressentie comme difficile, peu aisée. Sans cadre théorique solide, ni repères pratiques, les médecins naviguent en eaux troubles.

Une connaissance parcellaire et une utilisation empirique semblent expliquer la perception mitigée des médecins généralistes regardant les probiotiques dans ce contexte de SII souvent difficilement géré, connu et maîtrisé. Ceci pouvant créer des tensions entre un patient en quête d'information et d'une écoute empathique et un médecin quelque peu perdu.

L'expression et l'analyse des « comment et pourquoi » sous-tendant ces connaissances, utilisations et perceptions ont permis de mettre en lumière les attentes des médecins généralistes concernant les probiotiques dans le cadre du SII. Elles offrent alors au chercheur de nouvelles pistes de travail pour optimiser la prise en charge de ces patients en souffrance. Ainsi, une

formation théorique et pratique regardant l'utilisation des probiotiques dans le SII pourrait répondre à une partie de ces attentes. L'actualisation des recommandations émanant de la Société Nationale Française de Gastro-entérologie, l'élaboration d'un guide pratique français pour l'utilisation des probiotiques, d'un label de qualité, la mise en pratique des grilles de lecture permettant une meilleure appréhension de l'efficacité et l'assurance d'une sécurité à l'emploi des probiotiques à visée alimentaire sont autant de pistes à explorer, desquelles les médecins pourraient profiter. Mieux informés et dotés de repères, les médecins seraient plus à même d'informer leurs patients. Ces derniers en quête de renseignements, y trouveraient donc également un bénéfice voire un soulagement.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] Ducrotté P. Physiopathologie des TFI et implications thérapeutiques. Post'U Form. Médicale Contin. En Hépatogastro-Entérologie, 2013, p. 189–96.
- [2] Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. Conseil de pratique : prise en charge du syndrome de l'intestin irritable 2016. <https://www.snfge.org/content/cp034-prise-en-charge-du-syndrome-de-lintestin-irritable-sii>.
- [3] Ducrotté P. De la colopathie fonctionnelle à la neurogastroentérologie. Gastroentérologie Clin Biol 2009;33(8-9):703–12.
- [4] Casiday RE, Hungin AP, Cornford CS, de Wit NJ, Blell MT. GPs' explanatory models for irritable bowel syndrome : a mismatch with patient models? Fam Pract 2009;26:34–9.
- [5] Richard A. Le syndrome de l'intestin irritable est-il un problème pour les médecins généralistes ? Etude auprès d'un groupe de médecins de Loire-Atlantique par la méthode du focus group. Thèse de Médecine Générale. Nantes, 2011.
- [6] Thompson WG, Heaton KW, Smyth GT, Smyth C. Irritable bowel syndrome in general practice : prevalence, characteristics, and referral. Gut 2000;46:78–82.
- [7] World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Irritable bowel syndrome 2015. <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/irritable-bowel-syndrome-ibs/irritable-bowel-syndrome-ibs-french>.
- [8] Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, Soffer EE, Spiegel BM, Quigley EM; Task Force on the Management of Functional Bowel Disorders. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. Am J Gastroenterol 2014;109 Suppl 1:S2–26.
- [9] Vanuytsel T, Tack JF, Boeckxstaens GE. Treatment of abdominal pain in irritable bowel syndrome. J Gastroenterol 2014;49:1193–205.
- [10] Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome : systematic review and meta-analysis. Gut 2009;58:367–78.
- [11] Shah E, Kim S, Chong K, Lembo A, Pimentel M. Evaluation of harm in the pharmacotherapy of irritable bowel syndrome. Am J Med 2012;125:381–93.
- [12] Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, Jones R, Kumar D, Rubin G, Trudgill N, Whorwell P; Clinical Services Committee of The British Society of Gastroenterology. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. Gut 2007;56:1770–98.
- [13] Thibaut-Lerch C. Image du médecin généraliste en Alsace. Thèse de Médecine Générale. Strasbourg, 1998.
- [14] Sabaté JM, Ducrotté P, Piche T. Attentes des patients au cours du syndrome de l'intestin irritable (SII) : enquête prospective de l'association des patients souffrant du SII (APSSII). 2014.
- [15] Delbour C. Le vécu des patients atteints du syndrome de l'intestin irritable et leurs attentes. Thèse de Médecine Générale. université Henri Warembourg, 2016.
- [16] Linda Bjork Olafsdottir, Hallgrímur Gudjonsson, Heiður Hrund Jonsdóttir, Jon Steinar Jonsson, Einar Björnsson, and Bjarni Thjodleifsson. Irritable bowel syndrome : physicians' awareness and patients' experience. World J Gastroenterol 2012;18(28):2715–3720.
- [17] Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA. The Impact of Irritable Bowel Syndrome on Health-Related Quality of Life. Gastroenterology 2000;119:654–60.
- [18] van Tilburg MA, Palsson OS, Levy RL, Feld AD, Turner MJ, Drossman DA, Whitehead WE. Complementary and alternative medicine use and cost in functional bowel disorders : a six month prospective study in a large HMO. BMC Complement Altern Med 2008;8(46):1–7.

- [19] Kong SC, Hurlstone DP, Pocock CY, Walkington LA, Farquharson NR, Bramble MG, McAlindon ME, Sanders DS. The incidence of self-prescribed oral complementary and alternative medicine use by patients with gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(2):138–41.
- [20] Coffin B. Syndrome de l'intestin irritable : traitements conventionnels et alternatifs. *Post'U Form Médicale Contin En Hépatogastro-Entérologie* 2011;85–94.
- [21] Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Microbiote intestinal (flore intestinale) : une piste sérieuse pour comprendre l'origine des maladies 2016. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>.
- [22] Ducrotté P. Microbiote et syndrome de l'intestin irritable. *Lett L'Hépatogastroentérologie* 2011;14(4):154–9.
- [23] Barbut F, Joly F. Le microbiote intestinal : équilibre et dysbiose. *Hépatogastro* 2010;17(6):511–20.
- [24] Bhattarai Y, Muniz Pedrogo DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome : a gut microbiota-related disorder ? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017;312(1):52–62.
- [25] Harris LA, Baffy N. Modulation of the gut microbiota : a focus on treatments for irritable bowel syndrome. *Postgrad Med* 2017;129(8):872–88.
- [26] Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome : New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol* 2016;22(7):2219–41.
- [27] World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotiques et prébiotiques 2017. <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-french-2017.pdf>.
- [28] Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Résistance aux antibiotiques : un phénomène massif et préoccupant. 2018. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques>.
- [29] Floch MH, Ringel Y, Walker WA. The microbiota in gastrointestinal pathophysiology : implications for human health, prebiotics, probiotics, and dysbiosis. Elsevier Inc. Londres: 2017.
- [30] Coffin B. Syndrome de l'intestin irritable : prise en charge, y-a-t-il du neuf ? *Post'U Form Médicale Contin En Hépatogastro-Entérologie* 2018:253–6.
- [31] Mercer M, Brinich MA, Geller G, Harrison K, Highland J, James K, Marshall P, McCormick JB, Tilburt J, Achkar JP, Farrell RM, Sharp RR. How patients view probiotics : findings from a multicenter study of patients with inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2012;46(2):138–44.
- [32] McKenzie YA, Alder A, Anderson W, Wills A, Goddard L, Gulia P, Jankovich E, Mutch P, Reeves LB, Singer A, Lomer MC; Gastroenterology Specialist Group of the British Dietetic Association. British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults. *J Hum Nutr Diet* 2012;25:260–74.
- [33] Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, Harris LA, Lacy BE, Saito YA, Quigley EMM; ACG Task Force on Management of Irritable Bowel Syndrome. American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1–18.
- [34] Williams MD, Ha CY, Ciorba MA. Probiotics as therapy in gastroenterology : a study of physician opinions and recommendations. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(9):631–6.
- [35] Moreau A, Dediane MC, Letrilliart L, Le Goaziou MF. S'appropriation la méthode du focus group. *Rev Prat – Médecine Générale* 2004;18(645):382–4.
- [36] Touboul P. Recherche qualitative : la méthode des focus groupes – guide méthodologique pour les thèses en Médecine Générale n.d.
- [37] Hungin APS, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome : an international survey of 40 000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther*

2013;17:643–50.

[38] Dapoigny M, Bruley des Varannes S. Syndrome de l'intestin irritable : un poids lourd de la gastroentérologie. *Hépatogastro* 2006;13(3):175–7.

[39] Hulisz D. The burden of illness of irritable bowel syndrome : current challenges and hope for the future. *J Manag Care Pharm* 2004;10(4):299–309.

[40] Dapoigny M, Scanzi J. Aspects pharmaco-économique du syndrome de l'intestin irritable. *Hépatogastro* 2014;21:7–12.

[41] Dapoigny M, Bellanger J, Bonaz B, Bruley des Varannes S, Bueno L, Coffin B, Ducrotté P, Flourié B, Lémann M, Lepicard A, Reigneau O. Irritable bowel syndrome in France : a common, debilitating and costly disorder. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(10):995–1001.

[42] Bonaz B. Motricité du tube digestif 2011.

[43] Collégiale des universitaires en hépatogastro-entérologie. Les fondamentaux de la pathologie digestive : enseignement intégré appareil digestif. Paris: Elsevier-Masson; 2014.

[44] Jouët P, Coffin B, Cuillerier E, Soulé JC, Flourié B, Lémann M. La motricité colique chez l'homme. *Gastroentérologie Clin Biol* 2000;24(3):284–98.

[45] Enders G. Le charme discret de l'intestin : tout sur un organe mal aimé... Berlin: Actes Sud; 2015.

[46] Collégiale des universitaires en hépatogastro-entérologie. Chapitre 20 – Item 281 – UE 8 : Colopathie fonctionnelle – Syndrome de l'intestin irritable. Collégiale Univ. En Hépatogastro-Entérologie Hépatogastro-Entérologie Chir. Dig. 3ème édition, Paris: Elsevier-Masson; 2015, p. 9.

[47] Institut national de la santé et de la recherche médicale. Chapitre 12 : Bases neurobiologiques et neuroendocriniennes du stress. Inst. Natl. Santé Rech. Médicale Stress Au Trav. Santé Situat. Chez Indép. Rapp. Les éditions Inserm, Paris: 2011, p. 171–91.

[48] Whitehead WE, Crowell MD, Robinson JC. Effects of stressful events on bowel symptoms : subjects with irritable bowel syndrome compared with subjects without bowel dysfunction. *Gut* 1982;33:825–30.

[49] Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 2000;47:861–9.

[50] Burbige EJ. Irritable bowel syndrome : diagnostic approaches in clinical practice. *Clin Exp Gastroenterol* 2010;3:127–37.

[51] Coffin B. Quel est l'impact du syndrome de l'intestin irritable sur la qualité de vie des patients ? *Hépatogastro* 2013;20.

[52] Halpert A, Dalton CB, Palsson O, Morris C, Hu Y, Bangdiwala S, Hankins J, Norton N, Drossman D. What patients know about Irritable Bowel Syndrome (IBS) and what they would like to know. National survey on patient educational needs in IBS and development and validation of the Patient Educational needs Questionnaire (PEQ). *Am J Gastroenterol* 2007;102:1972–82.

[53] Gourcerol G, Melchior C, Leroi AM, Ducrotté P. Traitement du syndrome de l'intestin irritable : où en est-on ? *Hépatogastro* 2013;20:752–65.

[54] Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, Foxx-Orenstein AE, Schiller L, Quigley EMM. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in treatment of irritable bowel syndrome : systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a2313.

[55] de Roest RH, Dobbs BR, Chapman BA, Batman B, O'Brien LA, Leeper JA, Hebblethwaite CR, Gearry RB. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome : a prospective study. . *Internat J Clin Practice* 2013.

[56] Verder EF, Armstrong D, Murray JA. Between celiac disease and irritable bowel syndrome : the “no man's land” of gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1587–94.

[57] Simren M, Abrahamsson H, Bjornsson ES. Lipid-induced colonic hypersensitivity in

- the irritable bowel syndrome : the role of bowel habit, sex and psychological factors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:201–8.
- [58] Hungin APS, Mulligan C, Pot B, Whorwell P, Agréus L, Fracasso P, Lionis C, Mendive J, Philippart de Foy JM, Rubin G, Winchester C, de Wit N; European Society for Primary Care Gastroenterology. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice - an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:864–886.
- [59] Cochrane. Agents gonflants, antispasmodiques et antidépresseurs pour le traitement du syndrome du côlon irritable 2013. <https://www.cochrane.org/fr/CD003460/agents-gonflants-antispasmodiques-et-antidepresseurs-pour-le-traitement-du-syndrome-du-colon-irritable>.
- [60] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques. ANSM Agence Natl Sécurité Médicam Prod Santé 2014.
- [61] Pinn D, Aroniadis O, Brandt LJ. Follow-up study of fecal microbiota transplantation for the treatment of irrefractory irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013;108(Suppl 1s):S1862.
- [62] Bigard MA. Syndrome de l'intestin irritable et microbiote intestinal : focus sur *Bifidobacterium infantis* 35624. *Lett L'Hépatogastroentérologue* 2017;20(5):308–24.
- [63] Moser G, Trägner S, Gajowniczek EE, Mikulits A, Michalski M, Kazemi-Shirazi L, Kulnigg-Dabsch S, Führer M, Ponocny-Seliger E, Dejaco C, Miehsler W. Long-term success of GUT-directed group hypnosis for patients with refractory irritable bowel syndrome : a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;108:602–9.
- [64] Lindfors P, Törnblom H, Sadik R, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M. Effects on gastrointestinal transit and antroduodenojejunal manometry after gut-directed hypnotherapy in irritable bowel syndrome (IBS). *Scan J Gastroenterol* 2012;47:1480–7.
- [65] Hundscheid HW, Pepels MJ, Engels LG, Loffeld RJ. Treatment of irritable bowel syndrome with osteopathy : results of a randomized controlled pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1394–8.
- [66] Perez G. L'ostéopathie : un traitement alternatif du Syndrome de l'intestin irritable. *Assoc Fr Form Médicale Contin En Hépatogastro-Entérologie* 2015. <https://www.fmcgastro.org/breves-de-congres/jfhod/jfhod-2015/lostoeopathie-un-traitement-alternatif-du-syndrome-de-lintestin-irritable/>.
- [67] Cochrane. L'acupuncture pour le syndrome du côlon irritable 2012. <https://www.cochrane.org/fr/CD005111/lacupuncture-pour-le-syndrome-du-colon-irritable>.
- [68] Staudacher HM, Whelan K. Altered gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome and its modification by diet : probiotics, prebiotics and the low FODMAP diet. *Proc Nutr Soc* 2016;75:306–18.
- [69] Marteau P, Doré J, Seksik P. Microbiote et MICI. *Post'U Form Médicale Contin En Hépatogastro-Entérologie* 2018.
- [70] Campeotto F, Waligora-Dupriet AJ, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel MJ. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. *Gastroentérologie Clin Biol* 2007;31(5):533–42.
- [71] Koleva PT, Kim JS, Scott JA, Kozyrskyj AL. Microbial programming of health and disease starts during fetal life. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2015;105(4):265–77.
- [72] Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhman R, Beaumont M, Van Treuren W, Knight R, Bell JT, Spector TD, Clark AG, Ley RE. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014;159(4):789–99.
- [73] Cherby C, Thomas M, Langella P. Le microbiote intestinal : une composante santé qui évolue avec l'âge. *Innov Agron* 2013;33:37–46.
- [74] Colarelli M. Les probiotiques, du conseil officinal à la prise en charge

micronutritionnelle. Thèse de Pharmacie. Henri Poincaré-Nancy 1, 2010.

[75] Dolié E. Rôle de la flore intestinale dans l'immunité : usage actuel des probiotiques et futures indications. Thèse de Pharmacie. université Paul Sabatier, 2018.

[76] Cuvelier B. Intérêt des probiotiques dans les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin. Thèse de Pharmacie. Lille 2, 2012.

[77] Rabot S. Axe intestin-cerveau : comment le microbiote intestinal influence la réponse au stress. Bull L'Académie Vét Fr 2015;168(3):267–73.

[78] Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. J Physiol 2004;558:263–75.

[79] Pozuelo M, Panda S, Santiago A, Mendez S, Accarino A, Santos J, Guarner F, Azpiroz F, Manichanh C. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. Nat Sci Rep 2015;5:12693.

[80] Sarowska J, Choroszy-Król I, Regulska-Ilow B, Frej-Mądrzak M, Jama-Kmiecik A. The therapeutic effect of probiotic bacteria on gastrointestinal diseases. Adv Clin Exp Med 2013;22(5):759–66.

[81] Food and Agriculture Organization and World Health Organization. Health and nutrition properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria : Report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of Health and nutrition properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria., Cordoba, Argentina: World Health Organization Food and Agriculture Organization of United Nations; 2001.

[82] Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nature reviews gastroenterology & hepatology 2014;11:506–14.

[83] Chalabi Selma. Probiotiques et troubles fonctionnels intestinaux : conseils à l'officine. Thèse de Pharmacie. université Paul Sabatier, 2017.

[84] Thimoleon B. Contrôle des probiotiques au Service Commun des Laboratoires (SCL)-L35, Strasbourg, France: 2011.

[85] Schneider SM. Quels probiotiques utiliser en hépato-gastroentérologie, quand et comment ? Lett L'Hépatogastroentérologue 2011;14(4):171–6.

[86] Catherine Piquepaille. Place des probiotiques dans le traitement de diverses pathologies intestinales. Thèse de Pharmacie. Limoges, 2013.

[87] Vidal. La base de données médicamenteuse des médecins libéraux. Vidal Site Réf Prof Santé 2019. <https://www.vidal.fr>.

[88] ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). ANSM Agence Natl Sécurité Médicam Prod Santé n.d. [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0).

[89] European Medicines Agency - Science Medicines Health. From laboratory to patient: the journey of a centrally authorised medicine. Eur Med Agency - Sci Med Health n.d. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine_en.pdf).

[90] Ministère de la santé et des solidarités - Ministère de l'économie, des finances et de l'industrie- Ministère de l'agriculture et de la pêche. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. Legifrance 2011. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000638341>.

[91] Boudouhi R, Ferreira C, Morel E, Szymanski A, Tizaoui S. Aliments fonctionnels :

“réalité et/ou allégation.” Master Pro Qualimapa. Lille 2 Sciences et Technologies, 2005.

[92] Parlement Européen - Conseil de l'Union Européenne. RÈGLEMENT (CE) N°1924/2006 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires. 2006.

[93] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Les allégations. Agence Natl Sécurité Sanit Aliment Environ Trav ANSES Connaître Évaluer Prot 2012. <https://www.anses.fr/fr/content/les-allégations>.

[94] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA). Recommandations pour la présentation des données permettant l'évaluation de l'innocuité des micro-organismes utilisés dans le secteur agro-alimentaire - souches nouvelles ou modifiées- application différentes de souches déjà utilisées- 2002.

[95] Lallemand solutions santé. le secret de la production de probiotiques de qualité supérieure. Lallemand 2019. <https://lallemand-health-solutions.com/fr/procede-de-fabrication/>.

[96] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA). Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte 2005. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Preprobiotiq.pdf>.

[97] European Food Safety Authority (EFSA). Présomption d'innocuité reconnue (QPS) n.d. <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/qualified-presumption-safety-qps>.

[98] LARPENT JP, Chateau N, Castellanos MI., Larpent JL. Les probiotiques en alimentation animale et humaine. Lavoisier / TEC DOC. 1994.

[99] Santos AR, Whorwell PJ. Irritable bowel syndrome : the problem and the problem of treating it- is there a role for probiotics ? Proc Nutr Soc 2014;73:470–6.

[100] Marteau P, Flourié B, Pochart P, Chastang C, Desjeux JF, Rambaud JC. Effect of the microbial lactase (EC 3.2.1.23) activity in yoghurt on the intestinal absorption of lactose: an in vivo study in lactase-deficient humans. Br J Nutr 1990;64:71–9.

[101] Savaiano DA, AbouElAnouar A, Smith DE, Levitt MD. Lactose malabsorption from yogurt, pasteurized yogurt, sweet acidophilus milk, and cultured milk in lactase-deficient individuals. Am J Clin Nutr 1984;40:1219–23.

[102] Varela-Moreiras G, Antoine JM, Ruiz-Roso, B, Varela G. Effects of yogurt and fermented-then-pasteurized milk on lactose absorption in an institutionalized elderly group. J Am Coll Nutr 1992;11:168–71.

[103] Rizkalla SW, Luo J, Kabir M, Chevalier A, Pacher N, Slama G. Chronic consumption of fresh but not heated yogurt improves breath-hydrogen status and short-chain fatty acid profiles: a controlled study in healthy men with or without lactose maldigestion. Am J Clin Nutr 2000;72:1474–9.

[104] Resta-Lenert S, Barrett KE. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC). Gut 2003;52:988–97.

[105] Bixquert Jiménez M. Treatment of irritable bowel syndrome with probiotics. An etiopathogenic approach at last ? Rev Espanola Enfermedas Dig 2009;101(8):553–64.

[106] Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO, Charlier C, Chapelle JP. Le stress oxydant. Rev Med Liege 2007;62(10):628–38.

[107] Bouvier M, Meance S, Bouley C, Berta JL, Grimaud C. 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 2001;20:43–8.

[108] Suzuki T, Itoh K, Kaneko T, Suzuki H. Inhibition of bacterial translocation from the gastrointestinal tract of mice by oral administration of a culture condensate of *Bifidobacterium longum*. J Vet Med Sci 1997;59:665–9.

[109] Berg R, Bernasconi P, Fowler D, Gautreaux M. Inhibition of *Candida albicans* translocation from the gastrointestinal tract of mice by oral administration of *Saccharomyces boulardii*. J Infect Dis 1993;168:1314–8.

- [110] Moreau MC. Influence de la microflore intestinale sur l'immunité de l'hôte : conditions physiologiques. *Flore Microb. Intest. Physiol. Pathol. Dig.*, Montrouge : John Libbey Eurotext; 2004, p. 131–49.
- [111] Powrie F, Coffman RL. Cytokine regulation of T-cell function: potential for therapeutic intervention. *Immunol Today* 1993;14:270-274.
- [112] Sheih YH, Chiang BL, Wang LH, Liao CK, Gill HS. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN001. *J Am Coll Nutr* 2001;20:149–56.
- [113] Chiang BL, Sheih YH, Wang LH, Liao CK, Gill HS. Enhancing immunity by dietary consumption of a probiotic lactic acid bacterium (*Bifidobacterium lactis* HN019): optimization and definition of cellular immune responses. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:849–55.
- [114] Haller D, Bode C, Hamme WP, Pfeifer AM, Schiffrin EJ, Blum S. Non-pathogenic bacteria elicit a differential cytokine response by intestinal epithelial cell/leucocyte co-cultures. *Gut* 2000;47:79–87.
- [115] Marin ML, Tejada-Simon MV, Lee JH, Murtha J, Ustunol Z, Pestka JJ. Stimulation of cytokine production in clonal macrophage and T-cell models by *Streptococcus thermophilus*: comparison with *Bifidobacterium* sp. and *Lactobacillus bulgaricus*. *J Food Prot* 1998;61:859–64.
- [116] Pena JA, Versalovic J. *Lactobacillus rhamnosus* GG decreases TNF-alpha production in lipopolysaccharide-activated murine macrophages by a contact-independent mechanism. *Cell Microbiol* 2003;5:277–85.
- [117] Prioult G, Fliss I, Pecquet S. Effect of probiotic bacteria on induction and maintenance of oral tolerance to beta-lactoglobulin in gnotobiotic mice. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10:787–92.
- [118] Servin AL. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. *FEMS Microbiol Rev* 2004;28:405–40.
- [119] Ruszczynski M, Radzikowski A, Szajewska H. Clinical trial: effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:154–61.
- [120] Alakomi HL, Skytta E, Saarela M, Mattila-Sandholm T, Latva-Kala K, Helander IM. Lactic acid permeabilizes gram-negative bacteria by disrupting the outer membrane. *Appl Environ Microbiol* 2000;66:2001–5.
- [121] Vanderpool C, Yan F, Polk DB. Mechanisms of probiotic action: implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases* 2008;14(11):1585–96.
- [122] Elmer GW. Probiotics: “living drugs.” *Am J Health Syst Pharm* 2001;58:1101–9.
- [123] Chen X, Kokkotou EG, Mustafa N, Bhaskar KR, Sougioultzis S. *Saccharomyces boulardii* inhibits ERK1/2 mitogen-activated protein kinase activation both in vitro and in vivo and protects against *Clostridium difficile* toxin A-induced enteritis. *J Biol Chem* 2006;281:24449–54.
- [124] Wold AE. Immune effects of probiotics. *Scan J Nutr* 2001;45:76–85.
- [125] Savignac HM, Kiely B, Dinan TG, Cryan JF. Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:1615–27.
- [126] Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejd A et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2011;105:755–64.
- [127] Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, Chaumaz G, Eutamene H, Ferrier L et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:1885–95.

- [128] Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, Guyonnet D, Legrain-Raspaud S, Trotin B, Naliboff B, Mayer EA. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013;144(7):1394–401.
- [129] Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MLK. Probiotic use in clinical practice : what are the risks ? *Am J Clin Nutr* 2006;83(6):1256–64.
- [130] Vallée JP, Basqué-Gensac AM, Armangau-Turck F, Bergua G, Grall JC. Probiotiques : pas anodins en cas de pancréatite aiguë... *John Libbey Eurotext* 2008;4(3):102.
- [131] Lévy P. Recommandations internationales sur la pancréatite aiguë. *Post'U Form Médicale Contin En Hépatogastro-Entérologie* 2015:19–26.
- [132] Isnard C. *Enterococcus spp. : entre pathogènes opportunistes et probiotiques. Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie.* Caen Normandie, 2017.
- [133] Cretenet M, Nouaille S, Thouin J, Rault J. *Staphylococcus aureus* virulence and metabolism are dramatically affected by *Lactococcus lactis* in cheese matrix. *Environ Microbiol Rep* 2011;3:340–51.
- [134] Even S, Charlier C, Nouaille S, Ben Zakour NL. *Staphylococcus aureus* virulence expression is impaired by *Lactococcus lactis* in mixed cultures. *Appl Environ Microbiol* 2009;75:4459–72.
- [135] Girardin M, Frossard JL. Place des probiotiques dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales. *Rev Med Suisse* 2012;8:1674–8.
- [136] O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurler G, Luo F, Chen K, O'Sullivan GC, Kiely B, Collins JK, Shanahan F, Quigley EM. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128(3):541–51.
- [137] Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(10):1143-1147.
- [138] Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, Kiely B, Shanahan F, Quigley E. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006;101(7):1581–90.
- [139] Marteau P, Seksik P. *Bactéries lactiques et probiotiques. Probiotiques Alicaments* Paris Lavoisier, Paris: Lavoisier; 2005, p. 255-289.
- [140] Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M, Stephens D, Burton DD, Baxter K, Thomforde G, Zinsmeister AR. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:687–96.
- [141] Drouault-Holowacz S, Bieuvelet S, Burckek A, Marteau P. Probiotiques et intestin irritable : à propos d'une étude randomisée en double aveugle contre placebo sur l'efficacité du mélange de souches Lactibine Référence sur le symptômes associés à l'intestin irritable. *Médecine Nutr* 2007;43(4):157–60.
- [142] Guglielmetti S, Mora D, Gschwender M, Popp K. Randomised clinical trial: *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life- -a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(10):1123–32.
- [143] Choi CH, Jo SY, Park HJ, Chang SK, Byeon J-S, Myung S-J. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of *saccharomyces boulardii* in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(8):679–83.
- [144] Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, Quigley EM. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010;59(3):325–32.
- [145] Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, Picard C, Mouret M, Mercier CH, Matuchansky

- C. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(3):475–86.
- [146] Clarke G, Cryan JF, Dinan TG, Quigley EM. Review article: probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome--focus on lactic acid bacteria. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:403–13.
- [147] Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, Schoenfeld PS. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1033–49.
- [148] Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21:3072–84.
- [149] European Society for Primary Care Gastroenterology. Guide de référence pratique : les probiotiques pour la gestion des symptômes gastro-intestinaux dans la pratique clinique 2013. <https://docplayer.fr/12297909-Guide-de-reference-pratique.html>.
- [150] Ligue Scientifique Européenne des Préparations à base de Lactobacilles, Bifidobactéries (ESLP). Produits et souches spécifiques certifiées en Belgique 2018. [http://www.probiotics-scientific-league.org/FR/01\\_contexte.html](http://www.probiotics-scientific-league.org/FR/01_contexte.html).
- [151] Skokovic-Sunjic D. Clinical guide to probiotic products available in Canada : indications, dosage forms, and clinical evidence to date – 2018 Edition n.d.
- [152] Skokovic-Sunjic D. . Clinical guide to probiotic products available in USA : indications, dosage forms, and clinical evidence to date – 2018 Edition n.d.
- [153] Lorot Fanny. La place des probiotiques dans l'arsenal thérapeutique. Rôle du pharmacien dans leur conseil à l'officine. Thèse de Pharmacie. 2016.
- [154] Guery Clarisse. Intérêt de l'utilisation des probiotiques dans la prise en charge des vulvovaginites récidivantes : une revue systématique de la littérature. Thèse de Médecine. 2017.
- [155] Lamoureux I. Flore intestinale et pathologie : étude historique des concepts du microbiote. Toulouse III Paul Sabatier, 2016.
- [156] De Chanaud N. Elaborer un protocole : en recherche qualitative : les techniques de recueil. LEPCAM Lire Ecrire Publier Commun Artic Médicaux n.d. [https://lepcam.fr/index.php/les-etapes/protocole\\_quali/](https://lepcam.fr/index.php/les-etapes/protocole_quali/).
- [157] Aubin-Auger I, Mercier A, Baumann L, Lehr-Drylewicz AM, Imbert P, Letrilliart L et le groupe de recherche universitaire qualitative médicale francophone : GROUM-F. Introduction à la recherche qualitative. *Exercer* 2008;84:142–5.
- [158] Duchesne S, Haegel F. L'enquête et ses méthodes : l'entretien collectif. Armand Colin. n.d.
- [159] Casiday RE, Hungin AP, Cornford CS, de Wit NJ, Blell MT. Patients' explanatory models for irritable bowel syndrome : symptoms and treatment more important than explaining aetiology. *Family practice* 2009;26:40-47
- [160] Troubles fonctionnels intestinaux récurrents : une évolution bénigne, des traitements symptomatiques. *Rev. Prescrire*, 2008 ;295:359-364
- [161] Dixon-Woods M, Critchley S. Medical and lay views of irritable bowel syndrome. *Family practice* 2000; 17(2):108-113
- [162] Halpert A, Dalton CB, Palsson O, Morris C, Hu Y, Bangdiwala S et al. What patients know about Irritable Bowel Syndrome (IBS) and what they would like to know. National survey on patient educational needs in IBS and development and validation of the Patient Educational needs Questionnaire (PEQ). *Am J Gastroenterol* 2007;102: 1972-1982.

- [163] Bijkerk CJ, de Wit NJ, Stalman WAB, Knottnerus JA, Hoes AW, Muris JWM. Irritable bowel syndrome in primary care : The patients' and doctors' views on symptoms, etiology and management. *Can J Gastroenterol* 2003;17(6): 363-368
- [164] Roseau G, Carayon P, Bellot M, Marchal JL. Troubles fonctionnels intestinaux : enquête nationale d'évaluation par les patients des symptômes et leur prise en charge. *Presse Med* 2001 ;30(10): 481-485
- [165] Koloski NA, Talley NJ, Huskic SS, Boyce PM. Predictors of conventional and alternative health care seeking for irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; 17 : 841-851.

# ANNEXES

N°1 : Échelle de Bristol

## Bristol Stool Chart

Type 1		Separate hard lumps, like nuts (hard to pass)
Type 2		Sausage-shaped but lumpy
Type 3		Like a sausage but with cracks on the surface
Type 4		Like a sausage or snake, smooth and soft
Type 5		Soft blobs with clear-cut edges
Type 6		Fluffy pieces with ragged edges, a mushy stool
Type 7		Watery, no solid pieces. Entirely Liquid

N°2 : Niveaux de preuve selon l'Oxford Centre for Evidence-Based medicine en ce qui concerne les bénéfices d'un traitement par rapport à la question « est-ce que cette intervention est utile ? »

Niveau de preuve	Type d'étude
1	Revue systématique d'études randomisées ou 1 <sup>ère</sup> étude
2	Étude randomisée ou observationnelle montrant un effet tout à fait spectaculaire
3	Étude de cohorte non randomisée, contrôlée/étude de suivi
4	Étude de cas, études de cas contrôlées, étude de cas avec des contrôles historiques
5	Raisonnement fondé sur les mécanismes d'action

N°3 : Invitation à participer à un groupe de discussion / à un entretien individuel

Chères consœurs, chers confrères,

Je suis Jeanne DIDIER, médecin remplaçant non thésée. Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon travail de thèse pour l'obtention de mon diplôme de docteur en médecine générale. Ce travail a été accepté par le Professeur Gisèle KANNY et dirigé le Docteur Denis LANGINIER.

Le sujet de notre étude est le suivant : « **Probiotiques et Syndrome de l'intestin irritable** »

L'objectif principal de notre étude est de déterminer la perception des médecins généralistes de la région du Pays-Haut concernant les probiotiques dans la prise en charge thérapeutique du syndrome de l'intestin irritable. Sur quelles bases se fondent leur utilisation ou au contraire les freins à la prescription.

Le recueil de données se fera grâce à des entretiens en groupe ou méthode du Focus Group ou au cours d'entretien individuel.

J'assurerai le rôle de modérateur dans le cadre du focus group et celui d'interviewer lors des entretiens individuels, et le Dr Langinier sera l'observateur du focus group.

Il s'agit d'une méthode qualitative de recherche favorisant l'émergence de toutes les options grâce à une discussion partiellement structurée grâce à une liste de questions ouvertes. Je tiens à vous préciser que pour la bonne exploitation des données je serai amenée à enregistrer par audio et vidéo ces échanges, avec votre autorisation, tout en vous garantissant l'anonymat du recueil des informations.

Je vous serais reconnaissante de bien vouloir confirmer votre présence à ce focus group ou au rendez-vous fixé dans le cas des entretiens individuels par courriel (laforest.ja@gmail.com) ou par téléphone (06.45.90.99.45).

Date et lieu de l'entretien du focus group : le jeudi 20 juin 2019 à 20h, salle Athéna de l'hôpital de Mont-Saint-Martin

Je vous remercie d'avance de votre participation et du temps consacré à la réalisation de ce projet.

Bien cordialement

Jeanne DIDIER »

## N°4 : Guide d'entretien qualitatif

### Première partie : Introduction pour le focus group

« Tout d'abord, bonsoir à tous, bienvenue et merci d'avoir répondu présent ce soir.

Nous sommes Dr Denis Langinier (observateur) et Jeanne DIDIER (modératrice) (médecin remplaçante non thésée).

Comme vous le savez déjà, nous sommes ici pour débattre ensemble des probiotiques dans le cadre de la prise en charge thérapeutique du SII. Cet échange s'inscrit dans un travail de thèse qui a pour but de connaître plus précisément la perception et les opinions des médecins généralistes du Pays-Haut concernés par ce sujet.

Au cours de mon cursus, j'ai été confrontée fréquemment à des patients souffrant du SII et souvent mise en échec dans ma prise en charge thérapeutique. Je me suis donc interrogée sur les différents recours que je pouvais envisager.

En France, peu de données existent sur la perception des médecins généralistes et leur utilisation de cette nouvelle classe thérapeutique.

Nous allons donc aborder ensemble cette problématique au cours d'un entretien collectif d'environ 1h.

*Afin de garantir la validité scientifique et la reproductibilité de cette étude, avec votre autorisation, nous allons enregistrer cette réunion par audio et vidéo tout en garantissant votre anonymat.*

En fin de séance, nous vous ferons remplir de manière anonyme un rapide questionnaire, pour avoir une idée du profil de chacun.

D'ailleurs, qui parmi vous a déjà participé à un FG ?

Cet entretien s'articulera autour de 4 grandes questions.

Nous allons commencer par un petit tour de table, afin de faire un peu connaissance avant de rentrer dans le vif du sujet. »

### Première partie bis : Introduction pour les entretiens individuels

Bonjour,

Je vais commencer par me présenter : je suis Jeanne DIDIER, remplaçante en médecine générale, non thésée. Je fais une thèse sur les probiotiques dans le cadre de la prise en charge thérapeutique du SII. Ce travail a pour but de connaître plus précisément la perception et les opinions des médecins généralistes du Pays Haut concernés par ce sujet.

Le recueil de données s'effectue soit par entretien de groupe semi-directif ou focus group soit par des entretiens individuels comme celui-ci.

*Afin de garantir la validité scientifique et la reproductibilité de cette étude, avec votre autorisation, je vais enregistrer cette réunion par audio et vidéo tout en garantissant votre anonymat.*

En fin de séance, je vous ferais remplir de manière anonyme un rapide questionnaire, pour avoir une idée du profil de chacun.

Cet entretien s'articulera autour de 4 grandes questions.

## Deuxième partie : Trame du questionnement

### **Question 1 : Quel est l'état de vos connaissances sur le SII ?**

Définition : comment le définiriez-vous ?

Diagnostic : quels sont vos critères diagnostiques ? comment procédez-vous pour poser le diagnostic de SII ?

Physiopathologie : quels sont les mécanismes physiopathologiques ?

Quel problème éventuel le SII / les patients atteints de SII vous pose-t-il ?

### **Question 2 : Quel est l'état de vos connaissances sur les probiotiques ?**

Définition : comment les définiriez-vous ?

Mécanismes d'action : quels sont les mécanismes d'action des probiotiques ?

Sources des connaissances : d'où tirez-vous ces connaissances ? recommandations américaines, recherches personnelles (revues, rencontres interprofessionnelles/ réunion), patients par leur demande éventuelle, autres ?

Les considérez-vous comme un médicament ou un complément alimentaire ?

Quelle est votre opinion sur leur efficacité et leur innocuité ?

### **Question 3 : Comment utilisez-vous les probiotiques dans la prise en charge du SII ?**

Qui aborde la question des probiotiques en consultation ? vous ou le patient ?

Lesquels utilisez-vous ?

Comment les prescrivez-vous ? Mode de prescription : support, posologie, durée, autres

Leur place vis-à-vis des traitements allopathiques ? en même temps / après/ avant

Si votre patient consomme en automédication des probiotiques, qu'il aborde la question au cours d'une consultation, comment orientez-vous la consultation ? est-ce que vous laissez consommé ou encadrez-vous sa prise ?

### **Question 4 : Pour vous, quels sont les freins et les leviers à l'utilisation des probiotiques dans le cadre du SII ?**

## N°5 : Guide d'entretien quantitatif

1/ Quel âge avez-vous ?

- Moins de 40 ans
- 40 à 50 ans
- 50 à 60 ans
- Plus de 60 ans

2/ Êtes-vous :

- Homme
- Femme

3/ Dans quelle faculté de médecine avez-vous été formée ?

4/ Avez-vous déjà participé à un Focus Group ?

- Oui
- Non

5/ Êtes-vous maître de stage :

- Oui
- Non

6/ Qu'avez-vous pensé de cette réunion ? (plusieurs réponses possibles)

- Peu intéressant
- Intéressant
- Utile pour ma pratique

7/ Remarques

**M : Tout d’abord, bonsoir à tous, bienvenue et merci d’avoir répondu présent ce soir. Nous sommes Dr Denis Langinier qui sera l’observateur et Jeanne DIDIER la modératrice ce focus group (médecin remplaçante non thésée).**

**Comme vous le savez déjà, nous sommes ici pour débattre ensemble des probiotiques dans le cadre de la prise en charge thérapeutique du SII. Cet échange s’inscrit dans un travail de thèse qui a pour but de connaître plus précisément la perception et les opinions des médecins généralistes concernés par ce sujet.**

**Au cours de mon cursus, j’ai été confrontée fréquemment à des patients souffrant du SII et souvent mise en échec dans ma prise en charge thérapeutique. Je me suis donc interrogée sur les différents recours que je pouvais envisager.**

**En France, peu de données existent sur la perception des médecins généralistes et leur utilisation de cette nouvelle classe thérapeutique.**

**Nous allons donc aborder ensemble cette problématique au cours d’un entretien collectif d’environ 1h.**

**Afin de garantir la validité scientifique et la reproductibilité de cette étude, avec votre autorisation, nous allons enregistrer cette réunion par audio et vidéo tout en garantissant votre anonymat.**

**En fin de séance, nous vous ferons remplir de manière anonyme un rapide questionnaire, pour avoir une idée du profil de chacun. D’ailleurs, qui parmi vous a déjà participé à un FG ?**

A : {en souriant} Moi au cours de ma thèse.

**M : ah une collègue alors {en riant} ?**

A : {rire}

B : Non jamais.

C : Moi non plus.

**M : Très bien. Alors il s’agit d’un entretien de groupe semi-dirigé qui s’articulera autour de 4 grandes questions et plusieurs sous-questions. Le but étant d’exprimer librement son opinion sur le thème de ce soir sans rechercher un consensus. Chacun peut rebondir à tout moment.**

A, B, C : {hochent la tête}.

**M : Tout le monde ici se connaît donc débutons les questions. La première partie de cet entretien vise à apprécier l’état de vos connaissances sur le SII. Que connaissez-vous de ce syndrome ?**

A, B, C : {se regardent un peu perplexes et jetant un œil sur l’ordinateur}.

**M : Vaste question {en souriant}**

A, B, C : {rires}.

B : La plainte douloureuse, trouble du transit, heu, des examens négatifs.

C : La récurrence des plaintes on peut dire {en haussant les épaules} ils viennent de façon répétitive.

A : = Assez régulier.

M : D'accord.

C : Et je ne sais pas peut-être des facteurs favorisants : le stress, l'alimentation déséquilibrée.

**M : Alors en termes d'alimentation, c'est une alimentation déclenchant les symptômes, déséquilibrée... qu'est-ce que vous entendez par l'alimentation en termes de facteur favorisant ?**

C : Alors pas forcément déclenchante pour moi mais qui donc à partir du moment où on est dans une situation d'intestin irrité va être un facteur aggravant des symptômes si elle est très déséquilibrée.

**M : D'accord, ok. Donc au niveau de la définition du SII, ça serait du coup douleur, trouble du transit (.)**

B : = Ballonnement.

**M : Ballonnement, chronicité des symptômes vous m'avez dit (.)**

C : {opinant de la tête}.

**M : voilà vous définiriez vous comme ça ce syndrome ?**

B, A, C : Oui.

**M : D'accord. Alors comment vous posez le diagnostic ? Quelle est votre démarche diagnostique ?**

B : (.) Moi je dirai quand même un examen clinique normal avec peut-être du météorisme, des spasmes, des douleurs assez localisées quand on arrive à palper le côlon heu après peut-être aussi le profil patient.

C : Hum {en hochant la tête}.

**M : D'accord, donc le profil patient c'est (.)**

B : = Alors le plus typique on va dire c'est une femme, voilà, heu le stress, heu (.)

**M : Un âge particulier ?**

A : Entre 30 et 40 à peu près. C'est ce que j'ai remarqué, voilà on va dire les premiers symptômes entre 30 et 40 {en regardant ses collègues qui opinent}. Et puis la majorité avec des diarrhées plutôt, ce sont des personnes qui peuvent être constipées aussi comme trouble digestif mais j'ai remarqué plutôt la diarrhée.

**M : D'accord donc examen clinique, profil patient, des examens complémentaires ?**

B : Alors peut-être pas en tout début tout début mais (.)

**M : dans un second temps ?**

B : oui avec une bio une écho abdo.

**M : d'accord et dans la biologie vous êtes maximaliste ou plutôt minimaliste ?**

A, B, C : {tout le monde sourit}.

B : Alors une bio hépatique, une bilirubine, NF, VS, CRP.

C : Oui voilà orienté sur le digestif.

**M : D'accord et en termes de physiopathologie que pouvez-vous me dire des mécanismes qui sous-tendent ce syndrome ?**

B : Alors moi je savais qu'il y avait une histoire de neurotransmetteurs mais voilà une vague notion des neurotransmetteurs qui interviendraient sur le seuil douloureux et sur les spasmes.

C : Aussi une hyperperméabilité intestinale après {en faisant un signe avec les mains pour signifier qu'il n'en sait pas plus}.

**M : D'accord, {en me tournant vers A}**

A : Non moi je ne sais pas les mécanismes {en souriant}.

A, B, C, M : {rire de tous}

A : Je ne connais pas, je suis sincère {en riant}.

**M : C'est sûr et ce n'est pas évident en plus il y a encore pas mal d'études en cours sur le sujet, beaucoup de questions sans réponse.**

C : = Oui il y a plein de composantes à mon avis de toute façon ce n'est pas une unique il y a tellement d'incidence des facteurs extérieurs je pense aussi hein qui font que ça va pouvoir prendre des aspects probablement différents et viennent se surajouter j'imagine des problématiques d'intolérance secondaires des choses comme ça pour lesquelles on ne sait pas trop quelle explication donnée.

**M : Oui je confirme que la recherche biblio était complexe {en riant}.**

C : {rire} Après ça serait bien qu'on ait des infos maintenant {rire}.

**M : Pas de soucis on en discute dès que la séance est terminée. Alors abordons maintenant le dernier volet de cette partie, quel problème éventuel le SII ou les patients atteints de ce syndrome vous pose-t-il ? ou est-ce qu'ils vous en posent tout simplement ?**

C : Oh ils en posent forcément parce que ce sont des patients que l'on revoit de façon itérative et pour lesquels on n'a pas forcément des réponses efficaces d'emblée même si on fait des traitements symptomatiques qui ne sont pas nécessairement efficaces non plus donc c'est souvent quand même difficile de trouver le déterminant de la douleur ou enfin en tout cas de ce qui va relançait le phénomène douloureux, ce n'est pas forcément toujours facile non plus d'agir sur la cause.

**M : Oui (.)**

C : = Donc on va être symptomatique sur le traitement mais pas toujours avec succès et comme on n'a pas la cause exacte et qu'on ne peut pas agir dessus c'est vrai que ça devient compliqué.

B, A : Hum c'est vrai

**M : Donc une impasse thérapeutique ?**

C : Oui clairement une impasse thérapeutique. Et puis des patients qui ne vont pas forcément toujours accepter d'entrer dans ce que l'on peut leur proposer. Je pense aux patients qui vont être stressés chroniques, qu'auront des problématiques plus psychologiques, ils ne vont pas forcément toujours accepter d'entrer dans une démarche, enfin ils viennent ils ont mal au ventre et on leur propose une prise en charge qui n'a rien à voir peut-être pour eux, ça ne va pas être évident pour eux d'accepter d'entrer dans une démarche thérapeutique différente type relaxation, que sais-je encore, voilà des choses (.)

**M : Des choses qu'ils n'avaient pas à l'esprit initialement ?**

C : Oui.

A, B : murmures d'assentiment.

C : On est quand même étonné que les gastro-entérologues eux n'ont pas trop ce genre de discours mais après c'est normal, parce qu'eux (.) il y a une barrière {en riant}.

C, A, B, M : {rire}.

C : C'est toujours troublant.

**M : oui c'est vrai on a l'impression qu'on a deux types de patients ce n'est pas forcément évident. (.) d'accord et niveau temps ? est-ce que c'est chronophage ? avez-vous une grosse patientèle de colopathes ?**

B : Oui quand même parce qu'il y en a de plus en plus et plus d'hommes aussi.

C : oui de plus en plus. Après ce n'est pas toujours le motif de consultation numéro 1, il vient s'ajouter à autre chose 'ah au fait en plus docteur j'ai tout le temps mal au ventre' mais ils ne viennent pas forcément que pour ça.

A : Moi je démarre seulement mais de ce que j'ai pu voir sur les remplacements oui ça prend quand même 50% des consultations.

**M : D'accord et avez-vous remarqué un profil patient colopathe ? c'est très éclectique ou c'est le même type de patient avec des symptômes qui varient légèrement ?**

B : Moi je dirai non c'est très polymorphe.

A : Oui enfin avec les mêmes symptômes en fait {en riant}.

C : Oui des patients différents mais avec les mêmes symptômes.

B : à part peut-être le stress quand même comme composante.

C : Comme déterminant.

A : En fait oui beaucoup de patients qui disent j'ai mal au ventre mais vous savez je suis un peu stressé dernièrement, je pense qu'ils sont quand même 30-40% qui commencent la consultation comme ça.

**M : D'accord alors problème d'impasse thérapeutique, de temps principalement (.) ?**

A, B, C : Oui.

**M : d'accord. Alors passons à la deuxième partie quel est l'état de vos connaissances sur les probiotiques ?**

A, B, C : (.)

C : Pas suffisant {rire}.

B, A, M : {rires}

A : Oui c'est un peu difficile.

B : Oui c'est un peu flou parce que ça se développe de plus en plus. Avant on n'avait que l'Ultra Levure on va dire et maintenant il y a plein de nouvelles souches et moi ça m'étonne parce que quand il y a des visiteurs médicaux qui viennent ce sont eux qui ont LA bonne souche. Mais j'avais quand même lu il y a quelques années une étude où il n'y avait que la souche de l'Ultra Levure qui avait démontré quelque chose mais voilà quoi (.) après ça se développe mais je ne sais pas quelle =

C : = Bah la difficulté aussi c'est la provenance du produit parce qu'on sait très bien qu'il y a du bon et du moins bon, que la stabilité au niveau gastrique elle n'est pas équivalente pour tous, pareil pour les présentations, les formes, les choses comme ça {en faisant un geste de va et vient avec les mains} et au-delà des souches qui peuvent effectivement nous échapper un petit peu dans leurs indications propres, il y a aussi la qualité des produits en fonction des laboratoires qui développent et c'est quelque fois un petit peu difficile pour nous de s'y retrouver tout en sachant qu'en plus ce sont des produits qui ne sont pas remboursés donc quelquefois le pharmacien va switcher en disant 'bah tiens j'ai celui-là il coûte un peu moins cher, prenez-le donc' et ça correspond pas forcément toujours à mon sens à ce qui a été écrit sur l'ordonnance et du coup c'est un petit peu compliqué de s'y retrouver.

**M : D'accord et si vous deviez définir les probiotiques, quels mots vous utiliseriez ?**

B : Flore.

**M : Oui et quand vous dites flore, vous dites que les probiotiques impactent la flore ?**

B : Impacter la flore et du coup bah ça je ne sais pas mais peut être diminuer l'inflammation de la muqueuse digestive.

**M : Donc des produits qui agiraient sur la flore intestinale**

B : Oui.

**M : Des produits de quel genre ? Vivant ? Tué ?**

C, A, B : {en même temps} VIVANT.

**M : D'accord.**

A : Au moins ça c'est bon {rires}.

C : S'ils sont déjà morts ça ne vaut plus le coup.

C, A, B, M : {rires}.

B : Après le passage gastrique si en plus ils sont morts avant on n'a plus rien.

**M : Est-ce que vous savez si ce sont des bactéries, des levures, des champignons, parasites ou autre chose encore ?**

A : Un peu de tout.

B : Moi j'aurai dit des levures.

C : Moi je dirai levures mais aussi bactéries.

**M : D'accord donc bactéries et/ou levures qui agiraient sur la flore intestinale ?**

B, A, C : {ensemble} Hum hum.

**M : D'accord, ok. Alors les mécanismes d'action de ces probiotiques ? alors ils agiraient sur la flore mais comment, avez-vous une idée ?**

B, A, C : (.)

**M : Elles sont dures mes questions {en souriant}.**

B, A, C : {rires}

C : Alors moi je dirai pour la ré-enrichir sachant qu'on a chacun un microbiote personnel, l'idée étant avec les probiotiques d'essayer de rééquilibrer le propre microbiote de chacun. En fait les souches qui sont données vont avoir comme effet de permettre de rééquilibrer le microbiote propre à chacun.

**M : Rééquilibrer en terme quantitatif ?**

C : = Oui ET qualitatif.

B : Plutôt qualitatif je dirai.

**M : D'accord donc impacter la flore en rééquilibrant de façon qualitative et quantitative ?**

C : Oui c'est ça.

**M : Alors d'où tirez-vous vos connaissances regardant les probiotiques ? de recommandations, recherches personnelles, des patients ou autres ?**

B : Lectures pour moi.

A : Les patients, ce sont des patients qui viennent avec leur propre boîte ‘écoutez docteur, est ce que c’est bon ça, je peux prendre ces probiotiques ? ça peut me faire du bien’ {rire}.

**M : D’accord.**

A : Et voilà on cherche tout de suite, on lit et on donne notre accord ou pas.

C : oui alors moi j’ai un peu regardé les laboratoires qui développent les probiotiques. Moi j’avoue que j’ai une petite sélection de laboratoires qui me semblent développer des produits de qualité, de façon ciblée comme PiLeJe par exemple. Du coup, comme j’ai prescrit beaucoup de PiLeJe le pharmacien a fait un rayon PiLeJe dans sa pharmacie donc maintenant je peux prescrire tranquille. Mais du coup voilà j’ai essayé aussi de me faire une petite idée sur ce qui était de meilleure qualité pour essayer de prescrire dans ce sens-là après voilà en ayant jamais la certitude que voilà c’est ça qui (.).

**M : = Que ces souches ont fait leur preuve dans le SII ?**

C : Non si je pense quand même que c’est un laboratoire sérieux qui développe une recherche de qualité sur les probiotiques et en plus je trouve que ce sont des produits ciblés sur les pathologies digestives. Ce ne sont pas des produits génériques qui servent à tout (.) et à rien {en riant}. Donc voilà j’ai un peu cherché comme ça. Mais par contre voilà j’ai un peu de connaissances sur ces produits-là donc c’est pas du tout exhaustif sûrement des tas de produits de qualité que j’ignore.

**M : Et quand vous dites que vous avez fait une sélection de laboratoires sur quoi vous avez basé votre sélection, comment vous avez choisi ou exclu des produits probiotiques ? En regardant les études des laboratoires ?**

C : = Alors oui après par exemple PiLeJe je sais qu’il développe leurs produits avec l’institut Pasteur qui me semble être quand même une référence dans le domaine donc voilà c’est ça que se base mon choix.

**M : D’accord considérez-vous les probiotiques comme des médicaments ou comme des compléments alimentaires ? et/ou ?**

B, A, C : {rires}.

C : Alors moi je les mets plutôt dans la catégorie des compléments alimentaires.

A : oui on va dire complément alimentaire.

B : = je ne mettrai pas médicament c’est sûr mais heu je trouve que plutôt à la frontière complément alimentaire.

**M : Par exemple l’ultra levure complément alimentaire ou médicament ?**

B : Hum bien que par le passé il était prescrit et remboursé je ne le mettrai quand même pas dans les médicaments non. Oui plutôt frontière médicament/complément alimentaire.

**M : D’accord. Quelle est votre opinion sur leur efficacité ?**

B : Moi je pense être mauvaise prescriptrice, je ne pense pas être c’est peut-être parce que je ne cible pas bien ou je ne sais pas mais j’essaie toujours sur 2 ou 3 mois avant de voir si c’est efficace ou pas.

**M : D’accord et du coup plutôt des retours positifs ou négatifs des patients ?**

B : C’est variable.

C : Peut-être un peu plus de positif quand même oui avec une amélioration des symptômes.

**M : D’accord sur l’amélioration des symptômes et sur la qualité de vie est-ce que vous avez des retours ?**

C : Non c'est plutôt une amélioration des symptômes.

A : Pour moi c'est difficile de répondre parce que je viens juste de m'installer et je n'ai pas encore eu de retour de patients. Après j'ai deux trois patients qui ont pris des probiotiques et qui ont trouvé que ça marchait bien mais le reste je ne sais pas je n'ai pas encore eu de suivi au long cours.

**M : D'accord. Et concernant leur innocuité ? Avez-vous remarqué des effets secondaires ? est-ce que vous avez des contre-indications, vous évitez de les employer chez certains patients ?**

B, A : Non.

C : Hum non.

**M : Pas de contre-indications, pas d'effets secondaires, pas de risques potentiels ?**

A : Après les effets secondaires oui, je n'ai pas remarqué mais je pense que oui ça existe quand même.

B : Oui comme ce sont des souches vivantes peut-être que

A : = Oui.

B : Je ne sais pas par exemple ça peut peut-être embêter pour les personnes immunodéprimées ou sous traitement immunosuppresseur mais je ne saurai pas dire plus. Point d'interrogation

C : Oui c'est vrai que comme on utilise sur un public tout venant alors bon et la littérature dit quoi exactement à ce sujet sinon ? {En riant}.

**M : [rires] Alors alors réponse en fin d'entretien. Bon passons au troisième volet de cette discussion pour voir comment vous utilisez les probiotiques dans le cadre de la prise en charge thérapeutique du SII. Alors qui aborde la question des probiotiques en consultation ? est-ce que c'est vous ou plutôt le patient ?**

A : Plutôt le patient de mon côté.

C : C'est moi qui propose.

B : Oui moi aussi c'est moi qui propose.

**M : D'accord. Lesquels utilisez -vous ?**

C : moi c'est Lactibiane et toutes ses déclinaisons {rires}.

B : Probiolog aussi, l'Ultra Levure

C : J'ai quand même testé les Probiolog Florvis, Smebiocta, Aflorex aussi, j'en ai prescrit aussi pour tester un peu pour voir. Voilà les derniers qui sont présentés en visite médicale pour voir un peu.

**M : Ok. Comment les prescrivez-vous ? Ce que j'entends par là c'est votre mode de prescription, quel support vous utilisez, la posologie, la durée ?**

B : Alors moi je ne prescris plus sur des ordonnances mais j'utilise des post-its {en souriant et en mimant le post-it} et je fais entre un et trois mois. Un mois minimum.

**M : Et la posologie ?**

B : Celle qui est recommandé sur la boîte.

C : {opine de la tête}.

A : Moi moins {en riant} moins que la dose maximale et je donne toujours pour 8 semaines.

**M : D'accord et le support de prescription ?**

A : Sur une ordonnance classique.

C : Oui moi aussi sur une ordonnance.

**M : Et au niveau de la durée ?**

C : Alors, toujours au minimum un mois la première fois, des fois plus mais minimum un mois et après il peut m'arriver de leur dire de faire des cures s'il y a une recrudescence des symptômes. Et la posologie celle recommandée.

**M : D'accord. Leur place vis-à-vis des traitements allopathiques : les prescrivez-vous après, avant, en même temps ? ou il n'y a pas de règle ?**

A : En même temps.

B, C : Oui en même temps.

**M : D'accord donc ce n'est pas votre dernière solution ?**

C : Non

**M : D'accord. Si votre patient consomme déjà des probiotiques en automédication, qu'il aborde le sujet en consultation, comment orientez-vous la consultation ? Encadrez-vous la prise ou vous laissez consommer ?**

C : Ça peut dépendre. S'il dit l'avoir fait en automédication et qu'il trouve un mieux-être, qu'il est satisfait du produit qu'il a pris je ne vais pas orienter différemment. Si par contre il exprime en avoir pris et n'avoir pas trouvé une amélioration on va explorer un peu : quel produit il a utilisé, à quelle dose, comment etc. et voir comment on peut réajuster.

B, A : Oui pareil.

**M : Alors dernière partie, pour vous quels sont les freins et les leviers à l'utilisation des probiotiques dans le cadre du SII ? Qu'est-ce qui vous bloque ou vous incite à prescrire ?**

B : Pour moi c'est le manque de connaissance qui me freine.

A : Oui on n'a pas assez d'informations.

C : Alors moi ce qui pourrait aussi me poser problème c'est que j'ai la sensation qu'en mettant des probiotiques on ne gère pas l'ensemble de la problématique donc effectivement on va utiliser des produits qui vont ré-enrichir la flore etc. mais face à un patient par exemple qui a une hyperperméabilité intestinale, qui a des douleurs chroniques, on ne va pas lui donner des produits qui permettraient de réparer l'intestin, de remettre en place une muqueuse de meilleure qualité etc. donc ça peut m'arriver de rajouter de manière concomitante d'autres compléments alimentaires pour essayer de gérer cet aspect-là des choses aussi parce que du coup je me dis que le probiotique à lui seul ne suffit pas, en fait ce que je me dis c'est qu'on améliore temporairement les choses en ré-enrichissant la flore mais si on a un intestin hyperperméable il va rester hyperperméable ce n'est pas le probiotique qui va le réparer, du coup je me dis que ça n'est pas complètement satisfaisant de prescrire que ça.

**M : Et avez-vous des patients qui freinent un peu pour prendre des probiotiques ? Est-ce qu'ils ont des motifs de refus ?**

C : Oui parce qu'ils ne sont pas remboursés ça peut poser problème.

A : Oui c'est vrai.

B : Oui, pas remboursé et il y a ceux qui ne sont pas convaincus du tout. En fait il y a deux profils de patients. Ceux qui viennent avec le probiotique et qui ont en tête que c'est efficace et les autres qui pensent pas du tout que c'est une solution.

**M : Donc les freins ça serait manque de connaissance, l'impression que ça répond à une problématique du SII mais que ça ne va pas résoudre tous les problèmes guérir entre guillemets, pas de remboursement, le profil patient ?**

A, B, C : {opinent de la tête}

**M : D'accord et quels sont les leviers à leur utilisation ? Qu'est-ce qui vous incite à en prescrire ?**

B : Alors déjà si on a fait le tour des traitements allopathiques {en riant}.

**M : D'accord donc ils offrent une alternative thérapeutique ?**

B : Oui c'est ça.

C : Et si le patient est lui-même demandeur ou incitateur. Et c'est sûr qu'avec la couverture médiatique que ça a les patients en parlent plus qu'il y a quelques années.

A : oui et puis les résultats, ils ont moins de symptômes donc.

**M : Ok super rien à ajouter ?**

A, B, C : {rires}

C : Après on ne sait pas si ce qu'on dit est juste donc {en riant}.

A : Ce n'est pas le but.

A, B, C : {rires}

C : Mais ça pourrait nous être utile.

**M : Il n'y a pas de soucis je vous envoie ma thèse {en riant}. En tout cas merci beaucoup d'avoir participé à ce focus group. Pour revenir sur la physiopathologie du SII certes il s'agit d'un trouble fonctionnel comme nous l'avons évoqué mais il y a quand même des troubles qu'on arrive à objectiver par exemple des troubles moteurs au niveau grêlique et colique, une hypersensibilité digestive également. Par exemple, au cours d'une expérimentation la distension rectale réalisée à l'aide d'un ballonnet déclençait une douleur chez près de 50% des colopathes contre seulement 5% des témoins pour le même volume de distension. Après tous les mécanismes ne sont pas encore appréhendés, il y a une hyperperméabilité, une inflammation de bas grade, une origine nerveuse centrale, périphérique, les acides biliaires, la dysbiose, le stress. Enfin voilà c'est vraiment compliqué avec plein de choses qui s'imbriquent {en souriant}.**

C : En effet.

**M : Et concernant l'innocuité des probiotiques comme vous m'aviez demandé. C'est vrai qu'en fait il pourrait y avoir des risques théoriques. Comme ce sont des micro-organismes vivants, il existe un risque infectieux potentiel surtout chez les personnes fragiles. Après ils impactent le métabolisme et physiologie intestinale donc possiblement un métabolisme perturbé. Les probiotiques ont également un impact sur le système immunitaire donc une sur-stimulation du système de défense déclenchant des maladies auto-immunes est une hypothèse évoquée, etc. Une étude a également démontré dans les cas de pancréatites aiguës graves une recrudescence de mortalité par ischémie aigüe mésentérique chez les patients mis sous probiotiques. Donc plusieurs risques théoriques mais pas encore validés par des expériences à grande échelle.**

C : Oui en fait ce sont des situations particulières parce que dans la pratique quotidienne par exemple la pancréatite aigüe grave enfin ce n'est pas le premier truc qu'on se dit qu'il faut prescrire {en riant}.

A, B, M : {rires}.

N°7 : Catégorisation du verbatim du focus group

**M : Tout d'abord, bonsoir à tous, bienvenue et merci d'avoir répondu présent ce soir. Nous sommes Dr Denis Langinier qui sera l'observateur et Jeanne DIDIER la modératrice ce focus group (médecin remplaçante non thésée).**

**Comme vous le savez déjà, nous sommes ici pour débattre ensemble des probiotiques dans le cadre de la prise en charge thérapeutique du SII. Cet échange s'inscrit dans un travail de thèse qui a pour but de connaître plus précisément la perception et les opinions des médecins généralistes concernés par ce sujet.**

**Au cours de mon cursus, j'ai été confrontée fréquemment à des patients souffrant du SII et souvent mise en échec dans ma prise en charge thérapeutique. Je me suis donc interrogée sur les différents recours que je pouvais envisager.**

**En France, peu de données existent sur la perception des médecins généralistes et leur utilisation de cette nouvelle classe thérapeutique.**

**Nous allons donc aborder ensemble cette problématique au cours d'un entretien collectif d'environ 1h.**

**Afin de garantir la validité scientifique et la reproductibilité de cette étude, avec votre autorisation, nous allons enregistrer cette réunion par audio et vidéo tout en garantissant votre anonymat.**

**En fin de séance, nous vous ferons remplir de manière anonyme un rapide questionnaire, pour avoir une idée du profil de chacun. D'ailleurs, qui parmi vous a déjà participé à un FG ?**

1 A : {en souriant} Moi

2 au cours de ma thèse.

**M : Ah une collègue alors {en riant}.**

3 A : {rire}.

4 B : Non jamais.

5 C : Moi non plus.

**M : Très bien. Alors il s'agit d'un entretien de groupe semi dirigé qui s'articulera autour de 4 grandes questions et plusieurs sous-questions. Le but étant d'exprimer librement son opinion sur le thème de ce soir sans rechercher un consensus. Chacun peut rebondir à tout moment.**

6 A, B, C : {hochent la tête}.

**M : Tout le monde ici se connaît donc débutons les questions. La première partie de cet entretien vise à apprécier l'état de vos connaissances sur le SII. Que connaissez-vous de ce syndrome ?**

7 A, B, C : {se regardent un peu perplexes et jetant un œil sur l'ordinateur}.

**M : vaste question {en souriant}**

8 A, B, C : {rires}.

9 B : La plainte douloureuse,

10 trouble du transit, heu,

11 des examens négatifs.

12 C : La récurrence des plaintes on peut dire {en haussant les épaules}

13 ils viennent de façon répétitive.

14 A : = Assez régulier.

**M : D'accord.**

15 C : Et je ne sais pas

16 peut-être des facteurs favorisants : le stress, l'alimentation déséquilibrée.

**M : Alors en termes d'alimentation, c'est une alimentation déclenchant les symptômes, déséquilibrée... qu'est-ce que vous entendez par l'alimentation en termes de facteur favorisant ?**

17 C : Alors pas forcément déclenchante pour moi

18 mais qui donc à partir du moment où on est dans une situation d'intestin irrité va être un facteur aggravant des symptômes si elle est très déséquilibrée.

**M : D'accord, ok. Donc au niveau de la définition du SII, ça serait du coup douleur, trouble du transit (.)**

19 B : = Ballonnement

**M : Ballonnement, chronicité des symptômes vous m'avez dit (.)**

20 C : {opinant de la tête}.

**M : Voilà vous définiriez vous comme ça ce syndrome ?**

21 B, A, J : Oui.

**M : D'accord. Alors comment vous posez le diagnostic ? Quelle est votre démarche diagnostique ?**

22 B : (.) Moi je dirai quand même un examen clinique normal

23 avec peut-être du météorisme,

24 des spasmes,

25 des douleurs assez localisées

26 quand on arrive à palper le côlon

27 heu après peut-être aussi le profil patient.

C : Hum {en hochant la tête}.

**M : D'accord, donc le profil patient c'est (.)**

28 B : = Alors le plus typique

29 on va dire c'est une femme,

30 voilà, heu le stress, heu (.)

**M : un âge particulier ?**

31 A : Entre 30 et 40 à peu près.

32 C'est ce que j'ai remarqué

33 voilà on va dire les premiers symptômes entre 30 et 40 {en regardant ses collègues qui opinent}.

34 Et puis la majorité avec des diarrhées plutôt,

35 ce sont des personnes qui peuvent être constipées aussi comme trouble digestif

36 mais j'ai remarqué plutôt la diarrhée.

**M : d'accord donc examen clinique, profil patient, des examens complémentaires ?**

37 B : Alors peut-être pas en tout début tout début mais (.)

**M : dans un second temps**

38 B : Oui avec une bio

39 une écho abdo.

**M : d'accord et dans la biologie vous êtes maximaliste ou plutôt minimaliste ?**

40 A, B, C : {tout le monde sourit}.

41 B : Alors une bio hépatique, une bilirubine, NF, VS, CRP.

42 C : Oui voilà orienté sur le digestif.

**M : D'accord et en termes de physiopathologie que pouvez-vous me dire des mécanismes qui sous-tendent ce syndrome ?**

43 B : Alors moi je savais qu'il y avait une histoire de neurotransmetteurs

44 mais voilà une vague notion des neurotransmetteurs qui interviendraient sur le seuil douloureux et sur les spasmes.

45 C : Aussi une hyperperméabilité intestinale

46 après {en faisant un signe avec les mains pour signifier qu'il n'en sait pas plus}.

**M : d'accord, {en me tournant vers L}**

47 A : Non moi je ne sais pas les mécanismes {en souriant}

48 A, B, C, M : {rire de tous}

49 A : Je ne connais pas, je suis sincère {en riant}

**M : C'est sûr et ce n'est pas évident en plus il y a encore pas mal d'études en cours sur le sujet, beaucoup de questions sans réponse**

50 C : = Oui il y a plein de composantes à mon avis

51 de toute façon ce n'est pas une unique

52 il y a tellement d'incidence des facteurs extérieurs

53 je pense aussi hein qui font que ça va pouvoir prendre des aspects probablement différents

54 et viennent se surajouter j'imagine des problématiques d'intolérance secondaires des choses comme ça

55 pour lesquelles on ne sait pas trop quelle explication donnée.

**M : Oui je confirme que la recherche biblio était complexe {en riant}.**

56 C : {rire} après ça serait bien qu'on ait des infos maintenant {rire}.

**M : Pas de soucis on en discute dès que la séance est terminée. Alors abordons maintenant le dernier volet de cette partie, quel problème éventuel le SII ou les patients atteints de ce syndrome vous pose-t-il ? Ou est-ce qu'ils vous en posent tout simplement ?**

57 C : Oh ils en posent forcément

58 parce que ce sont des patients que l'on revoit de façon itérative

59 et pour lesquels on n'a pas forcément des réponses efficaces d'emblée

60 même si on fait des traitements symptomatiques qui ne sont pas nécessairement efficaces non plus

61 donc c'est souvent quand même difficile de trouver le déterminant de la douleur ou enfin en tout cas de ce qui va relançait le phénomène douloureux,

62 ce n'est pas forcément toujours facile non plus d'agir sur la cause.

**M : Oui**

63 C : = Donc on va être symptomatique sur le traitement

64 mais pas toujours avec succès

65 et comme on n'a pas la cause exacte

66 et qu'on ne peut pas agir dessus

67 c'est vrai que ça devient compliqué

68 B, A : Hum c'est vrai

**M : donc une impasse thérapeutique**

69 C : Oui clairement une impasse thérapeutique.

70 Et puis des patients qui ne vont pas forcément toujours accepter d'entrer dans ce que l'on peut leur proposer.

71 Je pense aux patients qui vont être stressés chroniques, qu'auront des problématiques plus psychologiques, ils ne vont pas forcément toujours accepter d'entrer dans une démarche,

72 enfin ils viennent ils ont mal au ventre et on leur propose une prise en charge qui n'a rien à voir peut-être pour eux,

73 ça ne va pas être évident pour eux d'accepter d'entrer dans une démarche thérapeutique différente type relaxation, que sais-je encore, voilà des choses (.)

**M : Des choses qu'ils n'avaient pas à l'esprit initialement**

74 C : Oui.

75 C, B : murmures d'assentiment.

76 C : On est quand même étonné que les gastro-entérologues eux n'ont pas trop ce genre de discours mais après c'est normal, parce qu'eux (.) il y a une barrière {en riant}.

77 C, A, B, M : {rire}.

78 C : C'est toujours troublant

**M : oui c'est vrai on a l'impression qu'on a deux types de patients ce n'est pas forcément évident. (.) d'accord et niveau temps ? est-ce que c'est chronophage ? avez-vous une grosse patientèle de colopathes ?**

79 B : Oui quand même

80 parce qu'il y en a de plus en plus

81 et plus d'hommes aussi.

82 C : Oui de plus en plus.

83 Après ce n'est pas toujours le motif de consultation numéro 1, il vient s'ajouter à autre chose « ah au fait en plus docteur j'ai tout le temps mal au ventre » mais ils ne viennent pas forcément que pour ça.

84 A : Moi je démarre seulement

85 mais de ce que j'ai pu voir sur les remplacements oui ça prend quand même 50% des consultations.

**M : D'accord et avez-vous remarqué un profil patient colopathe ? c'est très éclectique ou c'est le même type de patient avec des symptômes qui varient légèrement ?**

86 B : Moi je dirai non c'est très polymorphe.

87 A : Oui enfin avec les mêmes symptômes en fait {en riant}.

88 C : Oui des patients différents

89 mais avec les mêmes symptômes.

90 B : à part peut-être le stress quand même comme composante.

91 C : comme déterminant.

92 A : en fait oui beaucoup de patients qui disent j'ai mal au ventre mais vous savez je suis un peu stressé dernièrement,

93 je pense qu'ils sont quand même 30-40% qui commencent la consultation comme ça.

**M : D'accord alors problème d'impasse thérapeutique, de temps principalement(.) ?**

94 A, C, B : Oui.

**M : D'accord. Alors passons à la deuxième partie quel est l'état de vos connaissances sur les probiotiques ?**

A, C, B : (.)

95 C : Pas suffisant {rire}.

96 B, A, M : {rires}

97 A : Oui c'est un peu difficile

98 B : Oui c'est un peu flou

99 parce que ça se développe de plus en plus.

100 Avant on n'avait que l'Ultra Levure on va dire

101 et maintenant il y a plein de nouvelles souches

102 et moi ça m'étonne parce que quand il y a des visiteurs médicaux qui viennent ce sont eux qui ont LA bonne souche.

103 Mais j'avais quand même lu il y a quelques années une étude où il n'y avait que la souche de l'Ultra Levure qui avait démontré quelque chose

104 mais voilà quoi (.) après ça se développe

105 mais je ne sais pas quelle =

106 C : = bah la difficulté aussi c'est la provenance du produit

107 parce qu'on sait très bien qu'il y a du bon et du moins bon,

108 que la stabilité au niveau gastrique elle n'est pas équivalente pour tous,

109 pareil pour les présentations, les formes, les choses comme ça {en faisant un geste de va et vient avec les mains}

110 et au-delà des souches qui peuvent effectivement nous échapper un petit peu dans leurs indications propres,

111 il y a aussi la qualité des produits en fonction des laboratoires qui développent

112 et c'est quelque fois un petit peu difficile pour nous de s'y retrouver

113 tout en sachant qu'en plus ce sont des produits qui ne sont pas remboursés

114 donc quelquefois le pharmacien va switcher en disant 'bah tiens j'ai celui-là il coûte un peu moins cher, prenez-le donc' et ça ne correspond pas forcément toujours à mon sens à ce qui a été écrit sur l'ordonnance

115 et du coup c'est un petit peu compliqué de s'y retrouver.

**M : D'accord et si vous deviez définir les probiotiques, quels mots vous utiliseriez ?**

116 B : Flore.

**M : Oui et quand vous dites flore, vous dites que les probiotiques impactent la flore ?**

117 B : Impacter la flore

118 et du coup bah ça je ne sais pas mais peut être diminuer l'inflammation de la muqueuse digestive.

**M : Donc des produits qui agiraient sur la flore intestinale ?**

119 B : Oui.

**M : Des produits de quel genre ? Vivant ? Tué ?**

120 C, A, B : {en même temps} VIVANT.

**M : D'accord.**

121 A : Au moins ça c'est bon {rires}.

122 C : S'ils sont déjà morts ça ne vaut plus le coup.

123 C, A, B, M : {rires}.

124 B : Après le passage gastrique si en plus ils sont morts avant on n'a plus rien

**M : Est-ce que vous savez si ce sont des bactéries, des levures, des champignons, parasites ou autre chose encore ?**

125 A : Un peu de tout.

126 B : Moi j'aurai dit des levures.

127 C : Moi je dirai levures mais aussi bactéries.

**M : D'accord donc bactéries et/ou levures qui agiraient sur la flore intestinale ?**

128 B, A, C : {ensemble} Hum hum.

**M : D'accord, ok. Alors les mécanismes d'action de ces probiotiques ? alors ils agiraient sur la flore mais comment, avez-vous une idée ?**

129 B, A, C : (.)

**M : Elles sont dures mes questions {en souriant}.**

130 B, A, C : {rires}

131 C : Alors moi je dirai pour la ré-enrichir

132 sachant qu'on a chacun un microbiote personnel,

133 l'idée étant avec les probiotiques d'essayer de rééquilibrer le propre microbiote de chacun.

134 En fait les souches qui sont données vont avoir comme effet de permettre de rééquilibrer le microbiote propre à chacun.

**M : Rééquilibrer en terme quantitatif ?**

135 C : = Oui ET qualitatif.

136 B : plutôt qualitatif je dirai.

**M : D'accord donc impacter la flore en rééquilibrant de façon qualitative et quantitative ?**

137 C : Oui c'est ça.

**M : Alors d'où tirez-vous vos connaissances regardant les probiotiques ? de recommandations, recherches personnelles, des patients ou autres ?**

138 B : Lectures pour moi.

139 A : Les patients, ce sont des patients qui viennent avec leur propre boîte 'écoutez docteur, est ce que c'est bon ça, je peux prendre ces probiotiques ? ça peut me faire du bien' {rire}.

**M : D'accord.**

140 A : Et voilà on cherche tout de suite, on lit et on donne notre accord ou pas.

141 C : Oui alors moi j'ai un peu regardé les laboratoires qui développent les probiotiques.

142 Moi j'avoue que j'ai une petite sélection de laboratoires qui me semblent développer des produits de qualité, de façon ciblée comme PiLeJe par exemple.

143 Du coup, comme j'ai prescrit beaucoup de PiLeJe

144 le pharmacien a fait un rayon PiLeJe dans sa pharmacie

145 donc maintenant je peux prescrire tranquille.

146 Mais du coup voilà j'ai essayé aussi de me faire une petite idée sur ce qui était de meilleure qualité pour essayer de prescrire dans ce sens-là

147 après voilà en ayant jamais la certitude que voilà c'est ça qui (.)

**M : = Que ces souches ont fait leur preuve dans le SII ?**

148 C : Non

149 si je pense quand même que c'est un laboratoire sérieux qui développe une recherche de qualité sur les probiotiques

150 et en plus je trouve que ce sont des produits ciblés sur les pathologies digestives.

151 Ce ne sont pas des produits génériques qui servent à tout (.) et à rien {en riant}.

152 Donc voilà j'ai un peu cherché comme ça.

153 Mais par contre voilà j'ai un peu de connaissances sur ces produits-là

154 donc c'est pas du tout exhaustif

155 sûrement des tas de produits de qualité que j'ignore.

**M : Et quand vous dites que vous avez fait une sélection de laboratoires sur quoi vous avez basé votre sélection, comment vous avez choisi ou exclu des produits probiotiques ? En regardant les études des laboratoires ?**

156 C : = Alors oui après par exemple PiLeJe je sais qu'il développe leurs produits avec l'institut Pasteur qui me semble être quand même une référence dans le domaine

157 donc voilà c'est ça que se base mon choix.

**M : D'accord considérez-vous les probiotiques comme des médicaments ou comme des compléments alimentaires ? et/ou ?**

158 B, A, C : {rires}

159 C : Alors moi je les mets plutôt dans la catégorie des compléments alimentaires.

160 A : Oui on va dire complément alimentaire.

161 B : = je ne mettrai pas médicament c'est sûr

162 mais heu je trouve que plutôt à la frontière complément alimentaire.

**M : Par exemple l'Ultra Levure complément alimentaire ou médicament ?**

163 B : Hum bien que par le passé il était prescrit et remboursé je ne le mettrai quand même pas dans les médicaments non.

164 Oui plutôt frontière médicament/complément alimentaire.

**M : D'accord. Quelle est votre opinion sur leur efficacité ?**

165 B : Moi je pense être mauvaise prescriptrice,

166 je ne pense pas être c'est peut-être parce que je ne cible pas bien ou je ne sais pas

167 mais j'essaie toujours sur 2 ou 3 mois avant de voir si c'est efficace ou pas.

**M : D'accord et du coup plutôt des retours positifs ou négatifs des patients ?**

168 B : C'est variable.

169 C : Peut-être un peu plus de positif quand même oui

170 avec une amélioration des symptômes.

**M : D'accord sur l'amélioration des symptômes et sur la qualité de vie est-ce que vous avez des retours ?**

171 C : Non c'est plutôt une amélioration des symptômes.

172 A : Pour moi c'est difficile de répondre parce que je viens juste de m'installer et je n'ai pas encore eu de retour de patients.

173 Après j'ai deux trois patients qui ont pris des probiotiques et qui ont trouvé que ça marchait bien

174 mais le reste je ne sais pas je n'ai pas encore eu de suivi au long cours.

**M : D'accord. Et concernant leur innocuité ? Avez-vous remarqué des effets secondaires ? est-ce que vous avez des contre-indications, vous évitez de les employer chez certains patients ?**

175 B, A : Non.

176 C : Hum non.

**M : Pas de contre-indications, pas d'effets secondaires, pas de risques potentiels ?**

177 A : Après les effets secondaires oui, je n'ai pas remarqué

178 mais je pense que oui ça existe quand même.

179 B : Oui comme ce sont des souches vivantes peut-être que

180 A : = Oui

181 B : Je ne sais pas

182 par exemple ça peut peut-être embêter pour les personnes immunodéprimées ou sous traitement immunosuppresseur mais je ne saurai pas dire plus.

183 Point d'interrogation.

184 C : Oui c'est vrai que comme on utilise sur un public tout venant alors bon

185 et la littérature dit quoi exactement à ce sujet sinon ? {en riant}.

**M : [rires] Alors alors réponse en fin d'entretien. bon passons au troisième volet de cette discussion pour voir comment vous utilisez les probiotiques dans le cadre de la prise en charge thérapeutique du SII. Alors qui aborde la question des probiotiques en consultation ? est-ce que c'est vous ou plutôt le patient ?**

186 A : Plutôt le patient de mon côté.

187 C : C'est moi qui propose.

188 B : Oui moi aussi c'est moi qui propose.

**M : D'accord. Lesquels utilisez -vous ?**

189 C : Moi c'est Lactibiane et toutes ses déclinaisons {rires}.

190 B : Probiolog aussi, l'Ultra Levure.

191 C : J'ai quand même testé les Probiolog Florvis, Smebiocta, Aflorex aussi,

192 j'en ai prescrit aussi pour tester un peu pour voir.

193 Voilà les derniers qui sont présentés en visite médicale pour voir un peu.

**M : Ok. Comment les prescrivez-vous ? Ce que j'entends par là c'est votre mode de prescription, quel support vous utilisez, la posologie, la durée ?**

194 B : Alors moi je ne prescris plus sur des ordonnances

195 mais j'utilise des post-its {en souriant et en mimant le post-it}

196 et je fais entre un et trois mois. Un mois minimum.

**M : Et la posologie ?**

197 B : Celle qui est recommandé sur la boîte.

198 C : {opine de la tête}.

199 A : Moi moins {en riant} moins que la dose maximale

200 et je donne toujours pour 8 semaines.

**M : D'accord et le support de prescription ?**

201 A : Sur une ordonnance classique.

202 C : Oui moi aussi sur une ordonnance.

**M : Et au niveau de la durée ?**

203 C : Alors, toujours au minimum un mois la première fois,

204 des fois plus

205 mais minimum un mois

206 et après il peut m'arriver de leur dire de faire des cures s'il y a une recrudescence des symptômes.

207 Et la posologie celle recommandée.

**M : D'accord. Leur place vis-à-vis des traitements allopathiques : les prescrivez-vous après, avant, en même temps ? ou il n'y a pas de règle ?**

208 A : En même temps.

209 B, C : Oui en même temps.

**M : D'accord donc ce n'est pas votre dernière solution ?**

210 C : Non.

**M : D'accord. Si votre patient consomme déjà des probiotiques en automédication, qu'il aborde le sujet en consultation, comment orientez-vous la consultation ? encadrez-vous la prise ou vous laissez consommer ?**

211 C : Ça peut dépendre.

212 S'il dit l'avoir fait en automédication et qu'il trouve un mieux-être, qu'il est satisfait du produit qu'il a pris je ne vais pas orienter différemment.

213 Si par contre il exprime en avoir pris et n'avoir pas trouvé une amélioration on va explorer un peu : quel produit il a utilisé, à quelle dose, comment etc.

214 et voir comment on peut réajuster.

215 B, A : Oui pareil.

**M : Alors dernière partie, pour vous quels sont les freins et les leviers à l'utilisation des probiotiques dans le cadre du SII ? qu'est-ce qui vous bloque ou vous incite à prescrire ?**

216 B : Pour moi c'est le manque de connaissance qui me freine.

217 A : Oui on n'a pas assez d'informations.

218 C : Alors moi ce qui pourrait aussi me poser problème c'est que j'ai la sensation qu'en mettant des probiotiques on ne gère pas l'ensemble de la problématique

219 donc effectivement on va utiliser des produits qui vont ré-enrichir la flore etc.

220 mais face à un patient par exemple qui a une hyperperméabilité intestinale, qui a des douleurs chroniques, on ne va pas lui donner des produits qui permettraient de réparer l'intestin, de remettre en place une muqueuse de meilleure qualité etc.

221 donc ça peut m'arriver de rajouter de manière concomitante d'autres compléments alimentaires

222 pour essayer de gérer cet aspect-là des choses aussi

223 parce que du coup je me dis que le probiotique à lui seul ne suffit pas,

224 en fait ce que je me dis c'est qu'on améliore temporairement les choses en ré-enrichissant la flore

225 mais si on a un intestin hyperperméable il va rester hyperperméable ce n'est pas le probiotique qui va le réparer,

226 du coup je me dis que ça n'est pas complètement satisfaisant de prescrire que ça.

**M : Et avez-vous des patients qui freinent un peu pour prendre des probiotiques ? est-ce qu'ils ont des motifs de refus ?**

227 C : Oui parce qu'ils ne sont pas remboursés ça peut poser problème.

228 A : Oui c'est vrai.

229 B : Oui, pas remboursé

230 et il y a ceux qui ne sont pas convaincus du tout.

231 En fait il y a deux profils de patients.

232 Ceux qui viennent avec le probiotique et qui ont en tête que c'est efficace

233 et les autres qui pensent pas du tout que c'est une solution.

**M : Donc les freins ça serait manque de connaissance, l'impression que ça répond à une problématique du SII mais que ça ne va pas résoudre tous les problèmes guérir entre guillemets, pas de remboursement, le profil patient ?**

234 A, B, C : {opinent de la tête}.

**M : D'accord et quels sont les leviers à leur utilisation ? Qu'est-ce qui vous incite à en prescrire ?**

235 B : Alors déjà si on a fait le tour des traitements allopathiques {en riant}.

**M : D'accord donc ils offrent une alternative thérapeutique ?**

236 B : Oui c'est ça.

237 C : Et si le patient est lui-même demandeur ou incitateur.

238 Et c'est sûr qu'avec la couverture médiatique que ça a les patients en parlent plus qu'il y a quelques années.

240 A : Oui et puis les résultats, ils ont moins de symptômes donc.

**M : Ok super rien à ajouter ?**

241 A, B, C : {rires}

242 C : Après on ne sait pas si ce qu'on dit est juste donc {en riant}.

243 A : Ce n'est pas le but.

244 A, B, C : {rires}.

245 C : mais ça pourrait nous être utile.

**M : Il n'y a pas de soucis je vous envoie ma thèse {en riant}. En tout cas merci beaucoup d'avoir participé à ce focus group. Pour revenir sur la physiopathologie du SII certes il s'agit d'un trouble fonctionnel comme nous l'avons évoqué mais il y a quand même des troubles qu'on arrive à objectiver par exemple des troubles moteurs au niveau grêlique et colique, une hypersensibilité digestive également. Par exemple, au cours d'une expérimentation la distension rectale réalisée à l'aide d'un ballonnet déclençait une douleur chez près de 50% des colopathes contre seulement 5% des témoins pour le même volume de distension. Après tous les mécanismes ne sont pas encore appréhendés, il y a une hyperperméabilité, une inflammation de bas grade, une origine nerveuse centrale, périphérique, les acides biliaires, la dysbiose, le stress. Enfin voilà c'est vraiment compliqué avec plein de choses qui s'imbriquent {en souriant}.**

246 C : En effet.

**M : Et concernant l'innocuité des probiotiques comme vous m'aviez demandé. C'est vrai qu'en fait il pourrait y avoir des risques théoriques. Comme ce sont des micro-organismes vivants, il existe un risque infectieux potentiel surtout chez les personnes fragiles. Après ils impactent le métabolisme et physiologie intestinale donc possiblement un métabolisme perturbé. Les probiotiques ont également un impact sur le système immunitaire donc une**

**sur-stimulation du système de défense déclenchant des maladies auto-immunes est une hypothèse évoquée, etc. Une étude a également démontré dans les cas de pancréatites aiguës graves une recrudescence de mortalité par ischémie aigüe mésentérique chez les patients mis sous probiotiques. Donc plusieurs risques théoriques mais pas encore validés par des expériences à grande échelle.**

247 C : Oui en fait ce sont des situations particulières parce que dans la pratique quotidienne par exemple la pancréatite aigüe grave enfin ce n'est pas le premier truc qu'on se dit qu'il faut prescrire {en riant}

**N°8 : Tableau de codage ayant émergé de la catégorisation opérée sur le verbatim découpé du focus group**

Catégorie d'analyse	Sous-catégorie d'analyse	Unité de signification	Citation
SII	Définition	<p>Trouble récurrent</p> <p>Douleur abdominale, trouble du transit, ballonnements, spasmes</p> <p>Facteurs favorisants</p> <p>Examens complémentaires négatifs</p>	<p>« La récurrence des plaintes on peut dire {en haussant les épaules} » C.US12</p> <p>« La plainte douloureuse, trouble du transit, heu » B.US9-10</p> <p>« = Ballonnement » B.US19</p> <p>« Peut-être des facteurs favorisants : le stress, l'alimentation déséquilibrée » C.US16</p> <p>« des examens négatifs » C.US11</p>
	Démarche diagnostique	<p>Interrogatoire : profil du patient (majoritairement des femmes même si de plus en plus d'hommes, profil anxieux, 30-40 ans), signes fonctionnels (plus de diarrhée pour A.) mais après mentionne un polymorphisme des patients atteints de SII avec en commun les SF et le stress, facteurs favorisants</p> <p>Examen clinique normal ciblé sur la sphère digestive : météorisme, spasmes, douleur colique localisée</p> <p>Examens complémentaires en deuxième intention avec biologie standard et centrée sur la sphère digestive ; échographie abdominale</p>	<p>« = alors le plus typique on va dire c'est une femme, voilà, heu le stress, heu (.) » B. US28-30</p> <p>« Je pense aux patients qui vont être stressés chroniques, qu'auront des problématiques plus psychologiques » C.US71</p> <p>« et plus d'hommes aussi » B.US81</p> <p>« entre 30 et 40 à peu près. » A.US31</p> <p>« voilà on va dire les premiers symptômes entre 30 et 40 {en regardant ses collègues qui opinent}. » A.US33</p> <p>« moi je dirai non c'est très polymorphe [référence au profil de patients colopathes] » B.US86</p> <p>« oui des patients différents » C.US88</p> <p>« mais avec les mêmes symptômes » C.US89</p> <p>« à part peut-être le stress quand même comme composante » B.US90</p> <p>« fait oui beaucoup de patients qui disent j'ai mal au ventre mais vous</p>

		<p>savez je suis un peu stressé dernièrement, je pense qu'ils sont quand même 30-40% qui commencent la consultation comme ça» A.US92-93</p> <p>« Et puis la majorité avec des diarrhées plutôt » A.US34 « un examen clinique normal » B.US26 « avec peut-être du météorisme » B.US23, « des spasmes » B.US24, « des douleurs assez localisées » B.US25</p> <p>« alors peut-être pas en tout début tout début mais (.) [référence à la prescription d'examens complémentaires] » B.US37 « alors une bio hépatique, une bilirubine, NF, VS, CRP » B.US4139</p> <p>« une écho abdo » B.US39</p> <p>« oui voilà orienté sur le digestif » C.US42</p>	
	Physiopathologie	<p>Pour A : Inconnue</p> <p>Pour B : Notion floue de neurotransmetteurs impliqués dans les signes fonctionnels (douleur, spasmes)</p> <p>Pour C : - multifactorielle - Hyperperméabilité de la muqueuse intestinale - implication de facteurs extérieurs - problématique d'intolérances alimentaires secondaires non expliquées</p>	<p>« non moi je ne sais pas les mécanismes {en souriant} » A.US47 « mais voilà une vague notion des neurotransmetteurs qui interviendraient sur le seuil douloureux et sur les spasmes » B.US44</p> <p>« = oui il y a plein de composantes à mon avis » C.US50 « aussi une hyperperméabilité intestinale » C.US45 « après {en faisant un signe avec les mains pour signifier qu'il n'en sait pas plus} » C.US46 « il y a tellement d'incidence des facteurs extérieurs » C.US52 « et viennent se surajouter j'imagine des problématiques d'intolérance secondaires des choses comme ça pour lesquelles on ne sait pas trop quelle explication donnée » C.US54-55</p>
	Problème rencontré	Chronophage : consultations nombreuses, prévalence en croissance	« parce que ce sont des patients que l'on revoit de façon itérative » C.US58

		<p>Motif de consultation caché et multiple Incapacité de fournir des explications</p> <p>Impasse thérapeutique : pas de facteur étiologique connu, pas de moyen thérapeutique étiologique, cantonnée aux traitements symptomatiques peu efficaces Patients peu enclins aux thérapeutiques proposées</p>	<p>« parce qu'il y en [référence aux patients atteints de SII] a de plus en plus » B.US80</p> <p>« mais de ce que j'ai pu voir sur les remplacements oui ça prend quand même 50% des consultations » A.US85</p> <p>« Après ce n'est pas toujours le motif de consultation numéro 1, il vient s'ajouter à autre chose « ah au fait en plus docteur j'ai tout le temps mal au ventre » mais ils viennent pas forcément que pour ça » C.US83</p> <p>« et pour lesquels on n'a pas forcément des réponses efficaces d'emblée» C.US59</p> <p>« même si on fait des traitements symptomatiques qui sont pas nécessairement efficaces non plus » C.US60</p> <p>« donc c'est souvent quand même difficile de trouver le déterminant de la douleur ou enfin en tout cas de ce qui va relançait le phénomène douloureux » C.US61</p> <p>« ce n'est pas forcément toujours facile non plus d'agir sur la cause » C.US62</p> <p>« oui clairement une impasse thérapeutique. » C.US69</p> <p>« Et puis des patients qui ne vont pas forcément toujours accepter d'entrer dans ce que l'on peut leur proposer. » C.US70</p> <p>« Je pense aux patients qui vont être stressés chroniques, qu'auront des problématiques plus psychologiques, ils ne vont pas forcément toujours accepté d'entrer dans une démarche, enfin ils viennent ils ont mal au ventre et on leur propose une prise en charge qui n'a rien à voir peut-être pour eux, ça va pas être évident pour eux d'accepter d'entrer dans une démarche thérapeutique différente</p>
--	--	---	---

			type relaxation, que sais-je encore, voilà des choses (.) » US71-73
Probiotiques	Définition	Difficile  Levures (pour B), bactéries et levures (pour C) et ensemble de micro-organismes (pour A) capables d'impacter la flore intestinale et pour B capables de diminuer l'inflammatoire de la muqueuse digestive  Vivants	« oui c'est un peu flou » B.US98  « un peu de tout » A.US125 « moi j'aurai dit des levures » B.US126 « moi je dirai levures mais aussi bactéries » C.US127 « impacter la flore » B.US117  « et du coup bah ça je ne sais pas mais peut être diminuer l'inflammation de la muqueuse digestive » B.US118  « {en même temps} vivant » A.B.C.US120
	Mécanismes d'action	Rééquilibrer la flore intestinale propre à chacun quantitativement et qualitativement pour C et qualitatif pour B  Action transitoire et pas d'action sur l'hyperperméabilité intestinale, ou les douleurs pour C  Diminution de l'inflammation intestinale pour B	« l'idée étant avec les probiotiques d'essayer de rééquilibrer le propre microbiote de chacun » C.US133  « en fait ce que je me dis c'est qu'on améliore temporairement les choses en ré-enrichissant la flore » C.US224  « mais face à un patient par exemple qui a une hyperperméabilité intestinale, qui a des douleurs chroniques, on ne va pas lui donner des produits [référence aux probiotiques] qui permettraient de réparer l'intestin, de remettre en place une muqueuse de meilleure qualité etc. » C.US220  « = [rééquilibrer en terme quantitatif] oui ET qualitatif » C.US135 « plutôt qualitatif je dirai » B.US136 « et du coup bah ça je ne sais pas mais peut être diminuer l'inflammation de la muqueuse digestive » B.US118
	Sources de connaissances	Pour B : revues Pour A : patients Pour C : DU de micronutrition (précision faite au premier contact téléphonique, revues, recherches faites sur les laboratoires	« lectures pour moi » B.US138 « les patients, ce sont des patients qui viennent avec leur propre boîte « écoutez docteur, est ce que c'est bon ça, je peux prendre ces probiotiques ? ça peut me faire du bien » {rire} et voilà on cherche tout de suite, on lit et on donne notre accord ou pas » A.US139-140

			« oui alors moi j'ai un peu regardé les laboratoires qui développent les probiotiques. Moi j'avoue que j'ai une petite sélection de laboratoires qui me semblent développer des produits de qualité, de façon ciblée comme PiLeJe par exemple. » C.US141-142
	Statut	Pour A et C : complément alimentaire Pour B : à la frontière médicament/complément alimentaire	« oui on va dire complément alimentaire » A.US160 « alors moi je les mets plutôt dans la catégorie des compléments alimentaires » C.US159 « mais heu je trouve que plutôt à la frontière complément alimentaire » B.US162
	Efficacité	Sous réserve d'une résistance à l'acidité gastrique et de la viabilité des souches  Variable selon la souche, la galénique  Variable et évaluée au bout de 2-3 mois de traitement pour B  Efficace pour C  Réponse en attente de suivi au long cours pour A  Efficace sur les symptômes, pas sur la qualité de vie	« que la stabilité au niveau gastrique elle n'est pas équivalente pour tous » C.US108,  « pareil pour les présentations, les formes, les choses comme ça {en faisant un geste de va et vient avec les mains} » C.US109  « s'ils sont déjà morts ça ne vaut plus le coup » C.US122 « après le passage gastrique si en plus ils sont morts avant on n'a plus rien » B.US124 « c'est variable » B.US168 « mais j'essaie toujours sur 2 ou 3 mois avant de voir si c'est efficace ou pas » B.US167  « peut-être un peu plus de positif quand même oui avec une amélioration des symptômes » C.US169-170  « non c'est plutôt une amélioration des symptômes » C.US171 « pour moi c'est difficile de répondre parce que je viens juste de m'installer et j'ai pas encore eu de retour de patients. » A.US172  « Après j'ai deux trois patients qui ont pris des probiotiques et qui ont trouvé que ça marchait bien » A.US173  « mais le reste je ne sais pas je n'ai pas encore eu de suivi au long cours » A.US173

	Innocuité	<p>Pas d'EII remarqués</p> <p>Pas de CI mais interrogation sur le caractère vivant des probiotiques et potentiellement délétère pour les immunodéprimés</p>	« par exemple ça peut peut-être embêtant pour les personnes immunodéprimées ou sous traitement immunosuppresseur mais je ne saurai pas dire plus. Point d'interrogation » B.US182-183
Utilisation des probiotiques dans le cadre du SII	Abordé par	<p>Pour A : le patient</p> <p>Pour B et C : médecin</p>	
	Spécialité utilisée	<p>Pour C : Laboratoire Pileje avec Lactibiane et dérivés ; Floris, Smebiocta, Aflorex</p> <p>Pour B : Probiolog, Ultralevure</p> <p>Pour A : pas de nom cité</p> <p>Pour C : choisit selon le sérieux du laboratoire dans ses recherches sur les probiotiques et les spécificités des actions des produits et fait des tests thérapeutiques d'efficacité</p>	<p>« Moi j'avoue que j'ai une petite sélection de laboratoires qui me semblent développer des produits de qualité, de façon ciblée comme PiLeJe par exemple. » C.US142</p> <p>« si je pense quand même que c'est un laboratoire sérieux qui développe une recherche de qualité sur les probiotiques » C.US149</p> <p>« et en plus je trouve que ce sont des produits ciblés sur les pathologies digestives. » C.US150</p> <p>« Ce ne sont pas des produits génériques qui servent à tout (.) et à rien {en riant}. » C.US151</p> <p>« j'en ai prescrit aussi pour tester un peu pour voir. » C.US192</p>
	Mode de prescription	<p>Pour A :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- support : ordonnance classique</li> <li>- posologie toujours inférieure à celle préconisée par le laboratoire</li> <li>- durée : 8 semaines</li> </ul> <p>Pour B :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- support : post-it</li> <li>- posologie recommandée par le laboratoire</li> <li>- durée : entre 1 et 3 mois (1 mois minimum)</li> </ul> <p>Pour C :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- support : ordonnance</li> <li>- posologie recommandée par le laboratoire</li> <li>- durée : minimum un mois, et en cure en cas</li> </ul>	« alors moi ce qui pourrait aussi me poser problème c'est que j'ai la sensation qu'en mettant des probiotiques on ne gère pas l'ensemble de la problématique donc effectivement on va utiliser des produits qui vont ré-enrichir la flore etc. mais face à un patient par exemple qui a une hyperperméabilité intestinale, qui a des douleurs chroniques, on ne va pas lui donner des produits qui permettraient de réparer l'intestin, de remettre en place une muqueuse de meilleure qualité etc. donc ça peut m'arriver de rajouter de manière concomitante d'autres compléments alimentaires pour essayer de gérer cet aspect-là des choses aussi parce que du coup je me dis que le probiotique à lui seul ne suffit pas, » C.US 220-223

		de recrudescence des symptômes - en association avec compléments alimentaires	
	Place vis-à-vis des médicaments allopathiques	En même temps	
	Conduite d'une consultation d'un patient qui d'auto-médique	Variable : - pas d'intervention si mieux-être - implication si pas d'amélioration	« ça peut dépendre. » C.US211 « S'il dit l'avoir fait en automédication et qu'il trouve un mieux-être, qu'il est satisfait du produit qu'il a pris je ne vais pas orienter différemment. » C.US212  « Si par contre il exprime en avoir pris et n'avoir pas trouvé une amélioration on va explorer un peu : quel produit il a utilisé, à quelle dose, comment etc. et voir comment on peut réajuster » C.US213-214
Freins et leviers à l'utilisation des probiotiques	Freins	Manque de connaissances pour A et B Monothérapie insuffisance aux vues de physiopathologie pour B Traitement incomplet et d'action transitoire pour B  Envahissement confusiogène du marché par de nombreuses souches  Qualité variable des produits disponibles  Frein économique : refus du patient et délivrance aléatoire par le pharmacien  Selon la disponibilité des produits en pharmacie  Patients non adhérents	« pour moi c'est le manque de connaissance qui me freine » B.US216 « oui on n'a pas assez d'informations » A.US217 « alors moi ce qui pourrait aussi me poser problème c'est que j'ai la sensation qu'en mettant des probiotiques on ne gère pas l'ensemble de la problématique » C.US218 « mais face à un patient par exemple qui a une hyperperméabilité intestinale, qui a des douleurs chroniques, on ne va pas lui donner des produits qui permettraient de réparer l'intestin, de remettre en place une muqueuse de meilleure qualité etc. » C.US220 « parce que du coup je me dis que le probiotique à lui seul ne suffit pas, » C.US223 « en fait ce que je me dis c'est qu'on améliore temporairement les choses en ré-enrichissant la flore » C.US224 « mais si on a un intestin hyperperméable il va rester hyperperméable ce n'est pas le probiotique qui va le réparer » C.US225, « du coup je me dis que ça n'est pas complètement satisfaisant de prescrire que ça. » C.US226

			<p>« parce que ça se développe de plus en plus. » B.US99</p> <p>« et maintenant il y a plein de nouvelles souches « B.US101</p> <p>« Mais j'avais quand même lu il y a quelques années une étude où il n'y avait que la souche de l'Ultralevure qui avait démontré quelque chose » B.US103</p> <p>« et au-delà des souches qui peuvent effectivement nous échapper un petit peu dans leurs indications propres, » C.US110</p> <p>« sûrement des tas de produits de qualité que j'ignore » C.US155</p> <p>« = bah la difficulté aussi c'est la provenance du produit » C.US106</p> <p>« parce qu'on sait très bien qu'il y a du bon et du moins bon » C.US107</p> <p>« il y aussi la qualité des produits en fonction des laboratoires qui développent » C. US111</p> <p>« et c'est quelque fois un petit peu difficile pour nous de s'y retrouver » C.US112</p> <p>« tout en sachant qu'en plus ce sont des produits qui ne sont pas remboursés » C.US113</p> <p>« donc quelquefois le pharmacien va switcher en disant « bah tiens j'ai celui-là il coûte un peu moins cher, prenez-le donc » et ça correspond pas forcément toujours à mon sens à ce qui a été écrit sur l'ordonnance » C.US114</p> <p>« Du coup, comme j'ai prescrit beaucoup de PiLeJe le pharmacien a fait un rayon PiLeJe dans sa pharmacie donc maintenant je peux prescrire tranquille. » C.US143-145</p> <p>« et les autres [les patients]qui pensent pas du tout que c'est une solution » B.US233</p>
--	--	--	---

	Leviers	Alternative thérapeutique Patients demandeurs Couverture médiatique Efficacité	<p>« alors déjà si on a fait le tour des traitements allopathiques {en riant} » B.US235</p> <p>« Ceux qui viennent avec le probiotique et qui ont en tête que c'est efficace » B.US232</p> <p>« et si le patient est lui-même demandeur ou incitateur. » C.US237</p> <p>« Et c'est sûr qu'avec la couverture médiatique que ça a les patients en parlent plus qu'il y a quelques années » C.US238</p> <p>« oui et puis les résultats, ils ont moins de symptômes donc » A.US240</p>
--	---------	---	---

VU



NANCY, le **23 août 2019**  
Le Président de Thèse

NANCY, le **28 août 2019**  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Gisèle KANNY**

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **10841**

NANCY, le **06 septembre 2019**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Connaissances, utilisation et perception des probiotiques par les médecins généralistes de la région du Pays-Haut dans le cadre du syndrome de l'intestin irritable : étude qualitative.**

**RÉSUMÉ**

**Introduction** : le SII fait partie du quotidien du médecin généraliste qui dispose d'un arsenal thérapeutique médicamenteux peu fourni et ayant fait preuve d'une faible efficacité ainsi que d'un profil de tolérance médiocre. La prise en charge peut s'avérer alors complexe. L'émergence d'une nouvelle cible thérapeutique, le microbiote intestinal, et d'une nouvelle arme thérapeutique, les probiotiques, s'avère séduisante pour les acteurs de soins primaires. Cependant, le médecin est dans une position délicate : essais cliniques prometteurs mais de qualité variable, recommandations floues et parfois contradictoires, couverture médiatique et demande des patients importantes. L'objectif de cette étude est de déterminer les connaissances, l'utilisation et la perception des probiotiques par les médecins généralistes dans le cadre du SII.

**Méthode** : Une étude qualitative phénoménologique a été menée. Le recueil des données s'est fait selon la méthode des « groupes focalisés » complétée par des entretiens individuels. Il s'est achevé à l'obtention de la saturation des données. Après transcription de l'intégralité du verbatim, une analyse selon la méthode dite de « la table longue » a été réalisée. Un focus group et 10 entretiens individuels ont été effectués auprès de médecins généralistes volontaires de la région du Pays-Haut utilisant les probiotiques dans le cadre du SII, du 4 juin au 22 juillet 2019.

**Résultats** : Les connaissances des médecins étaient parcellaires, floues voire erronées. Ils tiraient leur savoir de leur expérience professionnelle et de sources de qualité variable. L'utilisation des probiotiques en pratique quotidienne pour la gestion du SII était jugée difficile et freinée par plusieurs facteurs. Les médecins avaient une perception mitigée de cette nouvelle thérapeutique jugée complémentaire plutôt qu'alternative et difficile à utiliser en pratique clinique.

**Conclusion** : Un cadre théorique et pratique pourrait s'avérer judicieux pour les médecins généralistes en perte de repères. Des médecins informés seraient plus à même de soulager les patients inquiets et en quête de renseignement.

**TITRE EN ANGLAIS**

Knowledge, use and perception of probiotics by general practitioners from the region of Pays-Haut (France) in Irritable Bowel Syndrome : a qualitative study.

THÈSE : Médecine Générale – Année 2019

**MOTS CLÉS**

Syndrome de l'intestin irritable ; probiotiques ; utilisation thérapeutique ; médecine générale ; médecins généralistes ; utilisation thérapeutique

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R.**

**UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY-1**  
Faculté de Médecine de Nancy  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex