

Quel est l'effet des probiotiques et/ou des prébiotiques sur les symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson ? Une revue quasi-systématique

Travail de Bachelor

Mara BOZZINI

N° matricule : 19543347

Lara QUAGLIARA

N° matricule : 19543487

Directeur : Aurélien CLERC - Diététicien ASDD, MSc, chargé de cours HES,
Filière Nutrition et diététique

Membre du jury : Julie MARESCHAL – Diététicienne HES, attaché de recherche
clinique

Juillet, 2022

Filière Nutrition et diététique
Haute école de santé de Genève

Déclaration

Ce travail de Bachelor a été réalisé en vue de l'obtention du titre de *Bachelor of Science HES-SO en Nutrition et diététique*. L'utilisation des conclusions et recommandations formulées dans ce travail, sans préjuger de leur valeur, n'engage ni la responsabilité des auteurs, ni celle du directeur ou de la directrice du travail de Bachelor, du jury et de la HEdS-GE.

Nous attestons avoir réalisé seules le présent travail sans avoir plagié ou utilisé des sources autres que celles citées dans la bibliographie.

Fait à Genève, le 29 juillet 2022

Mara BOZZINI

Lara QUAGLIARA

Remerciements

Premièrement, nous tenons à remercier Angéline Chatelan, notre première directrice de travail de Bachelor qui nous a accompagnées pour le début de ce travail.

Nous remercions également vivement Aurélien Clerc qui a repris la direction de notre TBSc et qui nous a guidées et éclairées dans le processus de cette revue. Ses précieux commentaires nous ont permis d'être dans une constante démarche de réflexion et d'amélioration.

Jean-David Sandoz, bibliothécaire de la Haute école de santé de Genève, nous a grandement soutenues lors de la recherche et la sélection des articles ; nous le remercions pour son aide et sa disponibilité.

Nous remercions également Monsieur Paolo Chiesa, pharmacien, qui a su répondre à nos interrogations concernant les traitements médicamenteux de la maladie de Parkinson.

Finalement, nous remercions nos familles et proches pour leur soutien durant cette période.

Résumé

Introduction : La Suisse connaissant un vieillissement de sa population particulièrement important, l'incidence mais aussi la prévalence des pathologies neurodégénératives ne cesseront d'augmenter. La maladie de Parkinson (MP) touche environ 15'000 personnes en Suisse et se présente sous la forme de symptômes moteurs et non-moteurs. Actuellement aucun traitement spécifique n'existe pour les symptômes non-moteurs. Un dysfonctionnement de l'axe intestin-cerveau causé par une dysbiose pourrait être impliqué dans cette pathologie. Le microbiote intestinal devient une cible thérapeutique prometteuse pour améliorer les symptômes non-moteurs. Les probiotiques et/ou prébiotiques font partie des axes d'intervention pour influencer la composition du microbiote.

Objectif : Ce travail de Bachelor a pour objectif d'évaluer l'effet de la prise de probiotiques et/ou de prébiotiques, utilisés séparément ou simultanément, chez les patient·e·s atteint·e·s de la MP sur les symptômes non-moteurs.

Méthode : Les bases de données Medline via Pubmed, Embase et Cinahl ont été utilisées pour cette revue quasi-systématique (QS). Seules des études interventionnelles ont été incluses selon des critères de sélection prédéfinis. Les données des études ont été extraites à l'aide de tableaux et la qualité méthodologie évaluée selon deux grilles d'analyses standardisées de la HEdS et de JBI.

Résultats : Sept études ont été incluses, la majorité ayant évalué l'efficacité de probiotiques. Deux études ont été jugées de bonne qualité méthodologique, les autres comme étant de qualité méthodologique neutre. Les variables gastro-intestinales sont les plus étudiées. La fréquence ainsi que la consistance des selles se sont significativement améliorées. En conséquence, la plupart des participant·e·s des différentes études ne répondaient plus à la définition de la constipation après l'intervention. Des résultats plus mitigés concernant les douleurs abdominales, les ballonnements, la sensation de vidange incomplète et l'utilisation de laxatifs ont été relevés dus à la qualité et la méthodologie des études. Les données relatives aux autres symptômes non-moteurs sont insuffisantes pour attester l'efficacité des interventions. Il existe une grande variabilité inter-études dans les outils de mesure et variables mesurées.

Conclusion : Cette revue QS permet d'apporter une piste de traitement concrète à la pratique professionnelle des diététicien·ne·s qui sont déjà au contact de ces patient·e·s. La prise de probiotiques et/ou prébiotiques permet également d'améliorer leur qualité de vie en agissant sur leurs symptômes gastro-intestinaux. Ces résultats sont encourageants et des recherches supplémentaires sur l'ensemble des symptômes non-moteurs seraient utiles pour appuyer l'efficacité thérapeutique de ce traitement. Tout facteur de confusion devra être pris en compte pour limiter les biais méthodologiques.

Mots-clés : maladie de Parkinson ; probiotiques ; prébiotiques

Liste des abréviations

AGCC	Acide gras à chaîne courte
AR	Amidon résistant
AVQ	Activités de la vie quotidienne
BDI	Beck Depression Inventory
CBM	Complete Bowel Movement
COMT	Catechol-O-methyltransferase
ECR	Essai contrôlé randomisé
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
FOS	Fucto-oligosaccharide
GQ	Garrigues Questionnaire
HEdS	Haute école de santé
ISAPP	International Scientific Association for Probiotic sans Prebiotics
JBI	Joanna Briggs Institute
MAO-B	Monoamine oxydase B
MDS-UPDRS	Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MP	Maladie de Parkinson
NMSQ	Non-Motor Symptoms Questionnaire
NMSS	Non-Motor Symptoms Scale
PAC-QOL	Patient Assessment of Constipation Quality of Life
PAC-SYM	Patient Assessment of Consipation-Symptoms
PDQ-39	Parkinson Disease Questionnaire
PGI-C	Patient's Global Impression of change
QS	Quasi-systématique
TBSc	Travail de Bachelor
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Liste des tableaux

Tableau 1 : Critères de sélection définitifs	18
Tableau 2 : Termes utilisés pour chaque base de données	19
Tableau 3 : Tableau descriptif des études incluses	22
Tableau 4 : Données descriptives des études incluses	23
Tableau 5 : Résultats des variables mesurées selon les outils de mesure	24
Tableau 6 : Évaluation de la qualité selon la grille d'analyse HEdS	33
Tableau 7 : Évaluation de la qualité selon la grille d'analyse JBI Check list for quasi-experimental studies	34
Tableau 8 : Évaluation de la qualité selon la grille d'analyse JBI Checklist for randomized controlled trials.....	34

Liste des figures

Figure 1. Pyramide de traitements nutritionnels pour les patient·e·s atteint·e·s de MP selon le stade de la maladie	9
Figure 2. Repères taxonomiques	9
Figure 3. Voies de communication entre le microbiote et le cerveau dans les maladies neurodégénératives	11
Figure 4. Diagramme de flux.....	21

Table des matières

Déclaration	i
Remerciements	ii
Résumé.....	iii
Liste des abréviations	iv
Liste des tableaux	v
Liste des figures	v
Introduction.....	1
Cadre de références	2
1.1. La maladie de Parkinson	2
1.2. Prévalence	2
1.3. Physiopathologie.....	2
1.4. Diagnostic	2
1.5. Symptômes moteurs	3
1.6. Symptômes non-moteurs.....	3
1.6.1. Symptômes gastro-intestinaux.....	4
1.7. Facteurs de risque	4
1.8. Traitements médicaux.....	5
1.8.1. Thérapie médicamenteuse.....	5
1.8.2. Thérapie médicale.....	6
1.9. Pronostic	6
1.10. Rôle des diététicien·ne·s dans la prise en charge	7
1.11. Problématiques et interventions nutritionnelles	7
2. Le microbiote intestinal	9
2.1. Définition	9
2.2. Fonctions	10
2.3. Facteurs d'influence	10
2.4. Axe intestin-cerveau	11
2.5. Dysbiose	12
2.5.1. Définition	12
2.5.2. Dysbiose et maladie de Parkinson.....	12
2.5.3. Traitements	12
3. Les probiotiques.....	12
3.1. Définition	12
3.2. Historique.....	13
3.3. Mécanismes d'action	13
3.4. Effets bénéfiques	14
4. Les prébiotiques.....	14
4.1. Définition	14

4.2.	Mécanismes d'action	15
4.3.	Effets bénéfiques	16
5.	Perspectives d'utilisation des pro- et/ou des prébiotiques dans la MP	16
	Méthodes	17
6.	Question de recherche.....	17
6.1.	En prose.....	17
6.2.	PICO	17
6.3.	Buts et objectifs.....	17
7.	Méthodologie	17
7.1.	Devis	17
7.2.	Type d'études	18
7.3.	Population	18
7.4.	Critères de sélection	18
7.5.	Identification des études	19
7.6.	Équations de recherche	19
7.7.	Sélection des études.....	19
7.8.	Analyse de la qualité des études	20
7.8.1.	Grille d'analyse HEdS	20
7.8.2.	Grilles d'analyse JBI.....	20
	Résultats	21
8.	Sélection des études	21
8.1.	Description des études	22
9.	Description des résultats.....	24
9.1.	Résultats détaillés par étude.....	27
10.	Qualité des études.....	33
10.1.	Grille HEdS	33
10.2.	Grilles JBI.....	34
	Discussion	35
11.	Résultats principaux	35
11.1.	Interprétation des résultats	36
11.1.1.	Fréquence hebdomadaire des selles et temps de transit intestinal	36
11.1.2.	Consistance des selles	36
11.1.3.	Douleurs abdominales	37
11.1.4.	Ballonnements	37
11.1.5.	Scores de constipation.....	37
11.1.6.	Utilisation de laxatif	37
11.1.7.	Autres variables	38
12.	Hypothèses concernant l'obtention des résultats	38
13.	Mise en perspective avec la littérature.....	39

14. Limites et forces	40
14.1. Limites des études sélectionnées.....	40
14.2. Forces des études sélectionnées	40
14.3. Limites de notre revue QS	41
14.4. Forces de notre revue QS.....	41
15. Implications pour la recherche	42
16. Implications pour la pratique diététique	42
Conclusion	44
Liste des références	45
Annexes.....	54

Introduction

L'objectif de notre revue quasi-systématique (QS) est d'étudier l'effet des probiotiques et des prébiotiques, utilisés séparément ou simultanément, sur les symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson (MP).

La prévalence de la MP est passée de trois à six millions de personnes atteintes dans le monde. En lien avec le vieillissement de la population, une croissance exponentielle est attendue avec une incidence à treize millions de personnes en 2040 (1). En Suisse, environ 15'000 personnes vivent avec cette maladie (2).

La MP est une maladie neurodégénérative chronique, caractérisée par une dégénérescence progressive de la substance noire pars compacta. Cette dégénérescence des neurones dopaminergiques entraîne une insuffisance en dopamine. Le signal neurologique ne pouvant pas être transmis correctement vers le système nerveux périphérique, des mouvements involontaires apparaissent. La MP est caractérisée par deux types de symptômes ; symptômes moteurs et symptômes non-moteurs (3).

Le microbiote intestinal est l'ensemble des micro-organismes qui vivent en symbiose dans le tube digestif et qui communiquent avec leur hôte. Il joue un rôle clé dans les fonctions digestives, métaboliques, immunitaires et neurologiques du corps humain. Plusieurs facteurs génétiques et environnementaux, dont les habitudes alimentaires, influencent sa composition (4,5). On parle de dysbiose lorsqu'un déséquilibre - quantitatif ou qualitatif – est présent dans les micro-organismes (4).

Plusieurs revues suggèrent un lien entre la survenue de la MP et la présence d'une dysbiose. La MP débiterait dans l'intestin et se propagerait dans le cerveau via l'axe intestin-cerveau (6).

Il est possible d'agir sur le microbiote intestinal pour modifier sa composition, entre autres en consommant des probiotiques et/ou prébiotiques. Les probiotiques sont des "micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en des quantités adéquates, confèrent un avantage pour la santé de l'hôte" (7). Quant aux prébiotiques, ce sont "des substrats qui sont utilisés sélectivement par les micro-organismes de l'hôte et qui confèrent un avantage pour la santé" (8).

Utiliser cette option thérapeutique permettrait d'élargir les axes de prise en charge des diététicien·ne·s, déjà fortement impliqué·e·s dans l'accompagnement des malades. En effet, ils sont confrontés à plusieurs problématiques nutritionnelles qui affectent leur qualité de vie.

Dans un premier temps, cette revue présente la maladie de Parkinson, les traitements actuels et la prise en charge diététique. Les caractéristiques du microbiote intestinal ainsi que celles des probiotiques et prébiotiques sont également détaillées. Les méthodes utilisées pour notre revue et ses résultats sont ensuite décrits. Finalement nous discutons de ces résultats d'un point de vue clinique pour les patient·e·s et les pondérons selon la méthodologie des études sélectionnées.

Cadre de références

1.1. La maladie de Parkinson

1.2. Prévalence

Selon Dorsey et Bloem (1), la prévalence mondiale de la MP a doublé entre 1990 et 2015, passant de trois à six millions de personnes atteintes. Ces auteurs parlent même d'une pandémie avec une croissance exponentielle et extrapolent l'incidence à treize millions de personnes en 2040, en lien avec le vieillissement de la population. En Suisse, environ 15'000 personnes vivent avec cette maladie (9).

1.3. Physiopathologie

La MP est une pathologie neurodégénérative, caractérisée par une dégénérescence progressive de la substance noire pars compacta. Cette région du mésencéphale est responsable de la production de dopamine dans le cerveau. La destruction des neurones dopaminergiques entraîne une insuffisance en dopamine et le signal neurologique ne peut pas se transmettre vers les autres nerfs responsables du contrôle des mouvements (3).

Trois autres processus pathologiques sont associés à la pathologie (3,10) :

- une accumulation de corps de Lewy ;
- un dysfonctionnement des mitochondries ;
- une inflammation du tissu cérébral.

L'alpha-synucléine est une protéine située dans le cerveau humain. Lors de la MP, cette protéine s'y accumule anormalement et crée des déchets. Ils se nomment « corps de Lewy » et affectent les zones du cerveau responsables du mouvement (11).

De plus, le dysfonctionnement des mitochondries aurait également un rôle dans la physiopathologie de la MP. Leur rôle est de fournir de l'énergie à la cellule. Le bon fonctionnement et la survie cellulaire sont assurés par la dégradation des cellules altérées, ce qui est réalisé par certains gènes (PINK1 et PARK2/PARKIN). Des mutations sur ces gènes ont été identifiées chez des personnes atteintes de la MP.

Par ailleurs, le dysfonctionnement des protéines PINK1 et PARK2 aurait un impact sur les cellules immunitaires, ce qui déclencherait une neuroinflammation (12).

Néanmoins, les mécanismes physiopathologiques de la MP restent encore incertains à ce jour et nécessitent des recherches plus approfondies.

1.4. Diagnostic

Le diagnostic de la MP se fait en trois étapes standardisées selon les critères de la United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (13) :

1. constater la présence d'un syndrome parkinsonien par les manifestations suivantes : bradykinésie/akinésie (cf. symptômes moteurs), tremblements au repos et hypertonie plastique (rigidité) ;
2. chercher les signaux atypiques de la MP pour exclure les diagnostics différentiels (syndrome pyramidal, dysautonomie sévère, démence précoce, accident vasculaire cérébral...) ;
3. relever les éléments typiques de la MP (évolution lente et progressive, asymétrie des symptômes, bonne réponse au traitement de lévodopa (cf. thérapie médicamenteuse) (13).

Les examens complémentaires tels que l'imagerie à résonance magnétique ou encore les bilans biologiques ne peuvent actuellement pas compléter le diagnostic mais servent à exclure les diagnostics différentiels. Afin d'aider les neurologues à poser le diagnostic, il existe diverses échelles d'évaluation (14) :

- l'échelle de Hoehn et Yahr indiquant le stade de la maladie ;
- l'échelle de Schwab et England et le Parkinson Disease Questionnaire (PDQ-39) indiquant l'impact de la maladie sur la vie quotidienne et la qualité de vie ;
- l'Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) évaluant plusieurs dimensions de la MP (symptômes moteurs, non-moteurs, cognitions, qualité de vie...).

1.5. Symptômes moteurs

Les symptômes moteurs sont les principales manifestations cliniques de la maladie. Ceux-ci sont tardifs. En effet, d'après Philippe Rizek et al. (15), lorsque les symptômes moteurs se manifestent, les examens ont mis en évidence une perte neuronale de 30 à 70 % dans la substance noire. Ils se caractérisent par trois principales manifestations :

- l'akinésie, se définissant par un délai d'initiation du mouvement, et la bradykinésie, se définissant par une lenteur dans l'exécution du mouvement ;
- l'hypertonie plastique (rigidité), se définissant par l'augmentation de contractions musculaires en l'absence de contractions volontaires ;
- les tremblements au repos, se définissant par des tremblements lorsque la partie du corps ne participe pas à un mouvement.

En dehors de ces trois principaux symptômes moteurs, il existe encore d'autres difficultés motrices telles que les troubles de la marche et de l'équilibre qui entraînent des chutes. Les troubles de la déglutition sont également inclus dans les troubles moteurs et non-moteurs (16,17).

1.6. Symptômes non-moteurs

Les symptômes moteurs sont les indicateurs permettant le diagnostic de la MP, néanmoins depuis quelques années, l'identification des symptômes non-moteurs est également importante. Ces symptômes non-moteurs sont présents tout au long de l'évolution de la maladie. Certaines de ces manifestations font leur apparition bien avant le diagnostic et poursuivent le patient tout au long de sa vie. Au stade terminal de la MP, les sujets sont souvent confrontés à de nouveaux symptômes non-moteurs tels que des hallucinations ou encore de la démence.

Ces symptômes non-moteurs peuvent être causés par la maladie. Les traitements antiparkinsoniens (cf. thérapie médicamenteuse) peuvent également provoquer des effets secondaires se rapprochant des manifestations non-motrices de la MP (18).

Voici les symptômes non-moteurs classés en six grands domaines (19) :

Symptômes dysautonomiques :

- l'hypotension orthostatique ;
- les troubles génito-urinaires ;
- l'hypersialorrhée ;
- les troubles de la déglutition ;
- les troubles de l'odorat ;
- les troubles gastro-intestinaux (constipation, gastroparésie, etc.).

La dysautonomie est un trouble du système nerveux autonome affectant les processus physiologiques non soumis au contrôle volontaire (20).

Symptômes liés à la douleur :

- les douleurs neurogènes ;
- les douleurs musculo-squelettiques ;
- les douleurs liées aux contractions musculaires.

Symptômes psychiatriques et cognitifs :

- les symptômes anxio-dépressifs ;
- les troubles du contrôle des impulsions et addictions ;
- la psychose parkinsonienne (hallucinations) ;
- les troubles cognitifs.

Les troubles du sommeil, les troubles neuro-ophtalmologiques et encore les troubles neuroendocriniens sont les trois autres domaines inclus dans les symptômes non-moteurs (19).

1.6.1. Symptômes gastro-intestinaux

Ces symptômes sont développés plus précisément dans ce chapitre car ils sont en lien direct avec la profession de diététicien·ne et font partie des manifestations non-motrices les plus fréquentes de la pathologie. On retrouve principalement la dysphagie, la gastroparésie et la constipation. L'ensemble du tube digestif, de l'œsophage au rectum, est touché par cette symptomatologie. Les causes de ces troubles digestifs seraient un dysfonctionnement au niveau du noyau dorsal du vague ainsi qu'une atteinte du système nerveux entérique (21).

La constipation est définie par la Société Nationale Française de Gastro-entérologie par « une fréquence de selles inférieure à trois par semaine mais aussi par des difficultés d'évacuation » (22). Les symptômes incluent des selles peu fréquentes, des efforts de défécation, une consistance des selles grumeleuse ou dure, une sensation de blocage ou de vidange incomplète et la nécessité de recourir manuellement à des manœuvres pour l'évacuation des selles (23). La Fondation de Rome a défini des critères diagnostiques pour la constipation fonctionnelle (24). De plus, il existe une échelle visuelle ordinale, appelée échelle de Bristol, largement utilisée dans le monde médical permettant de qualifier la consistance des selles en sept types (annexe 1). Les types 1 et 2 caractérisent une constipation alors que les types 5 à 7 une diarrhée. Les types 3 et 4 représentent donc des selles idéales (25).

La constipation est le symptôme gastro-intestinal le plus fréquent chez les patient·e·s atteint·e·s de la MP. Selon l'article de revue de Lyons et Pahwa, 60% d'entre eux souffrent de constipation (26). Une autre revue a démontré une prévalence de la constipation de 80 à 90% chez les malades, rapportée dans 23 études cas-témoins (27). Ces symptômes du tractus digestif sont des déterminants importants de la qualité de vie chez les personnes atteintes de la MP. La mobilité, les activités de la vie quotidienne (AVQ), le bien-être émotionnel, la stigmatisation, le soutien social, la cognition, la communication ainsi que la gêne corporelle sont les dimensions de la qualité de vie qui sont les plus impactées (28).

1.7. Facteurs de risque

La MP est une maladie multifactorielle, dont la cause exacte est incertaine. Plusieurs facteurs dont l'environnement et la génétique joueraient un rôle dans le développement de la maladie.

Facteurs de risque génétique

Environ 15 à 25 % des patient·e·s atteint·e·s par la MP auraient une forme génétique. Des mutations sur certains gènes ont été associées à la maladie de Parkinson (gènes PARK1 à PARK18) (29).

Facteurs de risque environnementaux

Une association significative a été établie entre le contact rapproché avec des pesticides et le développement de la maladie. Certaines personnes atteintes de la MP sont exposées professionnellement à certains pesticides. En effet il a été démontré que les malades étaient des utilisateurs plus fréquents de pesticides sur leur lieu de travail que le reste de la population (30). Les professionnels les plus touchés sont : les agriculteurs, les viticulteurs et les arboriculteurs.

Mais il a été constaté que les personnes qui vivent au milieu ou en bordure de zones liées aux pesticides étaient également exposées. Les terrains de golf étant traités avec des pesticides, sont un environnement propice à l'exposition (30).

L'alimentation aurait aussi un rôle à jouer dans le développement de la maladie. Selon Hirschberg et al., la modification de notre alimentation a modulé et impacté notre microbiote au cours du dernier siècle (31). Cette modification pourrait être un facteur de risque dans le développement de la pathologie.

L'âge ainsi que le sexe sont des facteurs contribuant à l'apparition de la maladie. La MP touche principalement les hommes et apparaît davantage à partir de 60 ans (32).

1.8. Traitements médicaux

Le traitement médicamenteux de la MP n'intervient pas forcément au moment du diagnostic. L'initiation au traitement ainsi que le schéma thérapeutique est très variable et chaque patient·e détermine avec l'aide de son médecin ou neurologue le moment où les symptômes handicapent leur vie quotidienne (33).

Il existe des thérapies médicamenteuses et médicales pour soulager les symptômes moteurs de la maladie.

1.8.1. Thérapie médicamenteuse

Il existe plusieurs médicaments antiparkinsoniens qui sont divisés en classes.

L-Dopa

La L-Dopa est un précurseur de la dopamine. La dopamine est un neuromédiateur cérébral jouant un rôle dans les fonctions motrices, le comportement, la motivation, la cognition, la sensation de plaisir... En thérapie, pour compenser le manque de dopamine, on donne la L-Dopa qui est systématiquement associée avec un inhibiteur de la dopamine-décarboxylase (bensérazide ou carbidopa). La dopamine seule ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. L'association de L-Dopa et de ces inhibiteurs permet donc le passage de la dopamine dans le cerveau. De plus, ces inhibiteurs permettent de limiter les effets secondaires d'une quantité extra-cérébrale trop importante de dopamine, ce qui a tendance à provoquer des mouvements involontaires (34–36).

Ce traitement est celui de référence pour la MP. Toutefois, en raison des effets indésirables, les médecins préfèrent réserver ce traitement aux patient·e·s dont la maladie a quelques années et chez qui les autres traitements ont une diminution d'efficacité (37).

Inhibiteurs de la MAO-B et Inhibiteurs de la COMT

La monoamine oxydase B (MAO-B) est une enzyme qui dégrade naturellement la dopamine présente dans le cerveau. En utilisant des inhibiteurs de la MAO-B, la dégradation de la

dopamine va donc être diminuée. Leur effet est également de prolonger la durée d'effet de la L-Dopa (34–36).

La catechol-O-méthyltransferase (COMT) est une enzyme qui agit de la même manière que la MAO-B en dégradant au niveau périphérique essentiellement la L-Dopa en d'autres substances. Les inhibiteurs réduisent donc la dégradation de la dopamine. La COMT est toujours associée à un traitement avec L-Dopa (34–36).

Agonistes des récepteurs dopaminergiques

Les agonistes stimulent les récepteurs de la dopamine dans le cerveau. Ils sont administrés sous la forme de comprimés, de patch, de pompe sous cutanée ou encore de stylo injecteur. Ils agissent directement sur les récepteurs, en imitant le mécanisme de la dopamine.

En monothérapie, ils sont proposés pour retarder le traitement de L-Dopa et ses effets secondaires. Il peut également être indiqué en parallèle du traitement de L-Dopa (36,37).

Anti-cholinérgiques

Ils bloquent les récepteurs à l'acétyl-choline et inhibent la transmission des impulsions cholinergiques au niveau du système nerveux central. Ils agissent davantage sur la rigidité musculaire que sur les tremblements (34,35).

1.8.2. Thérapie médicale

La stimulation cérébrale profonde est un traitement chirurgical efficace, consistant à placer deux électrodes au niveau des noyaux subthalamiques. Leurs rôles consistent à recevoir et traiter les informations motrices, cognitives et émotionnelles (38). Les électrodes vont envoyer des impulsions électriques qui activent les cellules nerveuses, ce qui corrige le manque de dopamine et réduit les symptômes (36,39).

Cette thérapie chirurgicale n'est pas sans risque ; elle est donc recommandée seulement pour les patient·e·s chez qui les symptômes sont invalidants et qui ne répondent pas aux traitements médicamenteux (39). Selon l'essai contrôlé randomisé (ECR) de Schuepbach et al. (40), ce traitement est bénéfique pour les formes précoces de la MP en améliorant grandement la qualité de vie.

Seulement 5 à 10 % des personnes atteintes par la MP pourraient être des candidats potentiels pour cette thérapie (41).

1.9. Pronostic

La MP est une pathologie chronique, évoluant très différemment selon chaque individu. Toutefois quatre « phases » d'évolution de la maladie existent et sont communes à la plupart des patient·e·s (42) :

1. Les premiers symptômes ;
2. La période d'efficacité du traitement ou appelée « lune de miel », correspondant à la phase où le traitement dopaminergique réduit les symptômes de la maladie ;
3. Les complications motrices du traitement dopaminergique, correspondant aux phases ON/OFF (phase ON quand le médicament est efficace et phase OFF quand surviennent les symptômes) ;
4. L'avancée de la maladie, correspondant à l'apparition de nouveaux symptômes tels que des chutes, des pertes d'équilibre, de la dysphagie ou encore de la démence.

Selon la revue systématique et la méta-analyse de Macleod (43), la MP est associée à une mortalité accrue. Le vieillissement naturel et la présence d'autres comorbidités comme la démence engendrent des complications motrices et psychologiques s'ajoutant aux symptômes de la MP.

1.10. Rôle des diététicien·ne·s dans la prise en charge

Il est difficile d'établir une corrélation entre un régime spécifique et la survenue ou non de la maladie. Les différentes études s'intéressant au sujet recommandent une alimentation équilibrée de type méditerranéen. Elle correspond à une consommation élevée d'huile d'olive, de légumineuses, de légumes et de fruits ainsi qu'à une consommation plus faible de viande, de volaille et de graisses animales (44,45). Une étude cas-témoin évaluant l'association entre l'adhérence au régime méditerranéen et la MP a démontré que la pratique d'un tel régime était associée de manière significative à un risque plus faible de MP (46).

Le régime alimentaire « Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay », abrégée MIND, regroupe les principes du régime méditerranéen et du régime « Dietary Approaches to Stop Hypertension », abrégé DASH. Ce régime favorise la consommation de légumes, principalement à feuilles vertes, de fruits, principalement de baies, légumineuses, de viande blanche, de poisson et d'huile d'olive (47). Il a été démontré que l'adoption de ce régime repousse l'apparition de la MP (48).

Les diététicien·ne·s jouent donc un rôle clé dans la prévention de la MP en lien avec des conseils nutritionnels sur l'équilibre alimentaire.

Une fois le diagnostic de la maladie posé, plusieurs axes de prise en charge diététiques sont nécessaires en lien avec la dénutrition, les fluctuations pondérales, les dysfonctionnements métaboliques, la dysphagie, la constipation, la gestion du traitement de lévodopa et les carences nutritionnelles (figure 1) (49). Ces interventions nutritionnelles réalisées par un·e diététicien·ne contribuent à l'amélioration des symptômes ainsi qu'à l'amélioration de la qualité de vie des malades (49,50).

1.11. Problématiques et interventions nutritionnelles

Dénutrition et fluctuations pondérales

Les personnes atteintes de la MP présentent souvent des variations de poids au cours de la maladie. Ils connaissent prise et perte de poids.

La dénutrition est une caractéristique typique de l'évolution de la MP et est assimilée à la progression de la maladie. Elle apparaît généralement avant le diagnostic et s'intensifie avec les années. L'hypothèse principale de cette perte de poids progressive serait une augmentation de la dépense énergétique due aux symptômes moteurs. D'autres aspects interviennent dans ce processus : une dysphagie, des difficultés à effectuer les activités de la vie quotidienne, des mauvaises habitudes alimentaires, des malabsorptions ou encore des troubles cognitifs (49).

Au contraire, une prise pondérale est observée après la stimulation cérébrale profonde. La cause de ce gain de poids serait liée à différents facteurs : amélioration des symptômes, augmentation de l'appétit, diminution des dérèglements hormonaux. Cette technique chirurgicale induirait des troubles métaboliques qui augmentent le risque de syndrome métabolique (49).

Les diététicien·ne·s ont pour rôle d'évaluer et de surveiller la cinétique pondérale, de prodiguer des conseils nutritionnels en lien avec la dénutrition ou la prise de poids (50).

Dysfonctionnements métaboliques

Le traitement médicamenteux de lévodopa induit une hyperinsulinémie et hypersécrétion d'hormone de croissance. Lors de prise pondérale dans la MP, il est régulièrement observé une intolérance au glucose. Il est difficile d'affirmer si cela est causé par la maladie, par le processus naturel de vieillissement et/ou les facteurs environnementaux. Un dépistage par un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale est conseillé chez cette population (49).

Des interventions nutritionnelles sont nécessaires en lien avec la présence d'un syndrome métabolique (50).

Dysphagie

Environ 60 à 80% des malades seraient atteints d'une dysphagie aux liquides ou aux solides. Elle augmente fortement les risques de dénutrition et/ou de carences alimentaires, de déshydratation, de broncho-aspiration ainsi que d'un repli social. Il est donc primordial d'effectuer des évaluations fréquentes de la déglutition chez les patient·e·s atteint·e·s de la MP (49).

Les principales interventions nutritionnelles pour la dysphagie sont l'adaptation de la texture des aliments et l'épaississement des boissons. Les diététicien·ne·s prodiguent également de conseils généraux sur le comportement (petites bouchées, mâcher suffisamment, hygiène posturale, ...) et indiquent la pose d'une gastrostomie en cas de dysphagie sévère (50).

Constipation

Comme cité précédemment, la constipation est l'un des symptômes gastro-intestinaux le plus rapporté par les patient·e·s. Il peut intervenir à tous les stades de la maladie et s'aggrave avec la progression de celle-ci (49).

La dégénérescence des neurones qui contrôlent l'activité musculaire intestinale ralentit le transit intestinal et l'évacuation des selles. Les symptômes moteurs accentuent aussi cette problématique intestinale. En effet, les bienfaits de l'activité physique sur le transit sont réduits et les difficultés de mastication et de déglutition rendent plus difficile une consommation suffisante d'eau et de fibres (51). Ce symptôme entraîne donc de nombreux inconforts et altère la qualité de vie (49).

Les diététicien·ne·s dispensent des conseils nutritionnels pour améliorer le transit intestinal : favoriser la consommation de fibres, l'hydratation et l'activité physique adaptée (49,50).

Gestion du traitement de lévodopa

Les acides aminés contenus dans l'alimentation entrent en concurrence avec la L-Dopa au niveau des transporteurs intestinaux spécifiques. Cette compétition d'absorption cause une diminution de l'efficacité thérapeutique. Afin d'atténuer cet effet, il est possible de suivre des régimes de redistribution protéique (49).

Les diététicien·ne·s sont à même de prodiguer des conseils dans la gestion du traitement de lévodopa pour en optimiser l'efficacité : horaires de la prise, adaptation du régime alimentaire (redistribution journalière et teneur des protéines), évaluation régulière des habitudes alimentaires pour éviter les effets secondaires, gestion et surveillance du risque de dénutrition en lien avec la redistribution protéique (49,50).

Statut vitaminique et minéral

De faibles taux de vitamine D ont été observés chez les personnes atteintes de la MP en comparaison des sujets sains (52). Une supplémentation est nécessaire, l'augmentation de l'apport via l'alimentation étant insuffisante en regard des recommandations. Cette supplémentation permettrait de ralentir la progression de la maladie (53). De plus, les patient·e·s atteint·e·s de la MP présentent une densité minérale osseuse inférieure au reste de la population, ce qui augmente le risque de fracture (54). Des taux circulants plus faibles de folate et de vitamine B12 ont également été observés chez les patient·e·s traité·e·s par lévodopa (55).

Une supplémentation en vitamine D, vitamine B12 et acide folique est donc indiquée. Les diététicien·ne·s prodiguent également des conseils nutritionnels pour se rapprocher des recommandations, selon les carences présentes (50).

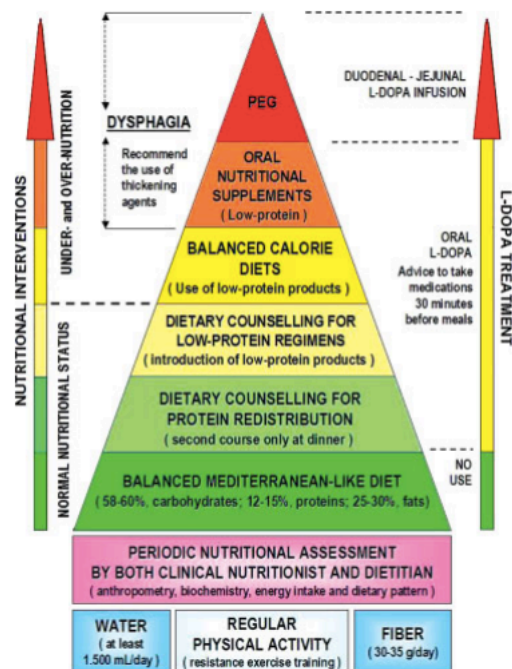


Figure 1. Pyramide de traitements nutritionnels pour les patient·e·s atteint·e·s de MP selon le stade de la maladie

2. Le microbiote intestinal

2.1. Définition

Selon l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (4), un microbiote est défini comme "l'ensemble des micro-organismes – bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes, dits commensaux – qui vivent dans un environnement spécifique". Le microbiote intestinal désigne donc l'ensemble des micro-organismes qui vivent en symbiose dans le tube digestif et qui communiquent avec leur hôte. Au total, il peut abriter 10^{12} à 10^{14} micro-organismes (4), ce qui représente une masse d'un à deux kilos (56). On retrouve des micro-organismes sur l'ensemble du tube digestif, de la bouche à l'anus, mais la majorité se situe dans l'intestin grêle et le côlon (4,57). En raison de grandes variabilités interindividuelles, chaque individu possède un microbiote qualitativement et quantitativement unique, qui est composé d'environ 160 espèces de bactéries (4,58).

Ces bactéries sont classées selon une taxonomie précise, dans l'ordre : le domaine, l'embranchement (aussi appelé phylum), la classe, l'ordre, la famille, le genre et enfin l'espèce (figure 2) (59). Ce classement permet de regrouper des éléments, ici les bactéries, dans différents groupes selon leurs caractéristiques communes, des plus générales aux plus précises.



Figure 2. Repères taxonomiques

Le microbiote intestinal humain contient principalement les phyla suivants : *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacterium* et *Verrucomicrobia*. Les deux

phyla dominantes sont les *Firmicutes* et les *Bacteroidetes* qui représentent 90% du microbiote intestinal, respectivement 65% et 25% (5,60).

Le phylum *Firmicutes* est composé de plus de 200 genres comme *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* et *Ruminococcus*. Le phylum *Bacteroidetes* est composé principalement de deux genres : *Bacteroides* et *Prevotella*. Le phylum *Actinobacteria*, qui est moins abondant dans le microbiote intestinal, est représenté par le genre *Bifidobacterium* (60,61).

Un microbiote intestinal en bonne santé pourrait être défini par une “communauté microbienne riche et diversifiée”, associée à moins de maladies chroniques et de dysfonctionnements métaboliques (60,62).

2.2. Fonctions

Le microbiote intestinal joue un rôle important dans les fonctions digestives, métaboliques, immunitaires et neurologiques (4).

Il a un effet barrière en inhibant l'adhésion des agents pathogènes aux parois intestinales et en produisant des peptides antimicrobiens et joue un rôle dans la modulation et la maturation correcte du système immunitaire intestinal. Il participe aussi à la synthèse de la vitamine K, de certaines du groupe B mais aussi de trois acides aminés essentiels (valine, leucine et isoleucine). Il permet également la dégradation par fermentation des hydrates de carbone non digestibles et produit ainsi des acides gras à chaîne courte (AGCC) (métabolisme des glucides), transforme les gaz issus de la fermentation des glucides en méthane, en acétate et en sulfures (métabolisme des gaz). Le microbiote intestinale dégrade les acides aminés, ce qui produit des AGCC, de l'ammoniac et d'autres composés (métabolisme des protéines). Les lipides présents dans le côlon sont convertis en substances éliminées dans les selles (métabolisme des lipides). Finalement, le microbiote intestinal facilite l'absorption des nutriments et le maintien de l'homéostasie intestinale (4,58,63,64).

Les AGCC sont des métabolites issus principalement de la fermentation bactérienne de glucides complexes dans le microbiote intestinal. Les glucides non digérés par les enzymes intestinales sont fermentés par le microbiote. Il existe différents types d'AGCC comme le butyrate, le propionate et l'acétate. Le système nerveux central identifie ces molécules régulatrices qui participent à plusieurs fonctions physiologiques comme l'homéostasie énergétique, le métabolisme des lipides et des glucides et la suppression des signaux inflammatoires (65,66).

2.3. Facteurs d'influence

Le microbiote se développe dès la naissance selon le mode d'accouchement (voie basse ou césarienne), le mode d'alimentation (allaitement ou lait infantile) et l'environnement du nouveau-né et évolue constamment au fil des années selon la diversification alimentaire, l'environnement, l'hygiène, les traitements médicamenteux reçus et la génétique. Il reste assez stable mais peut être modifié et impacté par des facteurs environnementaux comme la fluctuation des hormones sexuelles, la présence de maladies, de traitements médicaux comme les antibiotiques, la modification de l'hygiène de vie mais aussi de l'alimentation (4,5).

En effet, les habitudes alimentaires jouent un rôle clé dans la modulation de la composition du microbiote intestinal. La revue de Rinninella et al. a comparé différents composants alimentaires et différents types de régimes alimentaires (végétalien/végétarien, sans gluten, régime cétogène, régime FODMAP soit « Fermentable by colonic bacteria Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols », régime occidental et régime méditerranéen) et leurs effets sur le microbiote intestinal (60). Il en résulte qu'une consommation élevée de

protéines animales, d'acides gras saturés, de sucre et de sel a un effet négatif sur la composition du microbiote intestinal en favorisant la croissance des bactéries dites pathogènes ce qui influence directement la perméabilité intestinale. Au contraire, la consommation de protéines végétales et de glucides complexes favorise les bactéries commensales et participent à la production d'AGCC.

Le régime occidental où la consommation de protéines animales, de sucre, de sel, d'additifs et de graisses est importante est associé à un déséquilibre du microbiote intestinal avec une présence élevée de micro-organismes diminuant la perméabilité intestinale (60).

A ce jour, il semblerait que le régime méditerranéen, qui est riche en végétaux comme des fruits, légumes et légumineuses mais aussi en acides gras insaturés et en antioxydants, soit le régime le plus intéressant pour maintenir une diversité dans les bactéries du microbiote intestinal. Suivre un régime méditerranéen augmenterait la production d'AGCC totale (60).

2.4. Axe intestin-cerveau

Il est établi aujourd'hui que l'intestin communique de façon étroite et bidirectionnelle avec le cerveau (4). L'axe intestin-cerveau est un "réseau de communication neurohumoral complexe" (67) qui est essentiel au maintien de l'homéostasie du corps humain. Ce réseau contient plusieurs entités : le système nerveux central, le système nerveux entérique, le système nerveux autonome, les connexions neuro-endocrines, le système immunitaire et le microbiote intestinal (67,68).

Selon Westfall et al. (68), il existe trois systèmes de communication entre l'intestin et le cerveau : le système neuronal à travers le nerf vague, le système endocrinien avec les hormones intestinales et le système immunitaire véhiculé par les cytokines (figure 3).

Les métabolites produits par le microbiote (par exemple les AGCC) communiquent aussi avec l'hôte, à travers cet axe intestin-cerveau pour atteindre le système nerveux central et la barrière hémato-encéphalique. Ces métabolites peuvent moduler la fonction cérébrale afin de garantir au mieux le maintien de l'homéostasie (68).

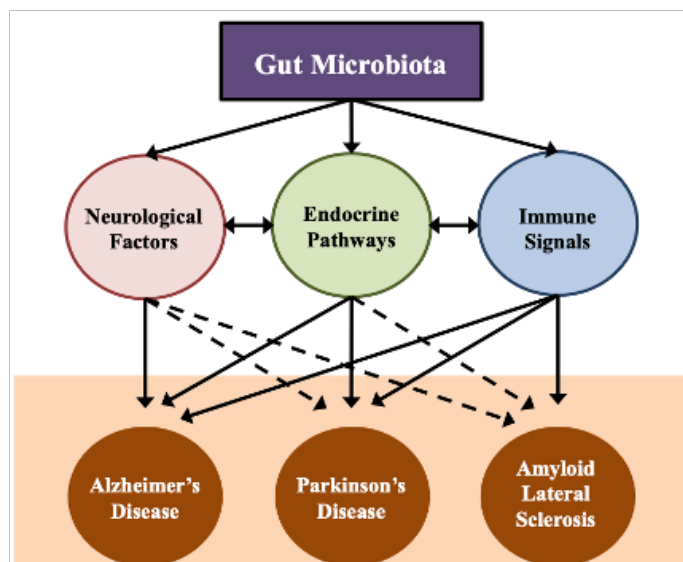


Figure 3. Voies de communication entre le microbiote et le cerveau dans les maladies neurodégénératives

2.5. Dysbiose

2.5.1. Définition

La dysbiose est caractérisée par “l’altération qualitative et/ou fonctionnelle du microbiote intestinal” (4). Un déséquilibre intestinal affecte ensuite le système de communication entre l’intestin et le cerveau (67) en activant les microglies, cellules immunitaires responsables de l’inflammation qui résident dans le système nerveux central. Il existe un marqueur biologique qui caractérise l’inflammation gastro-intestinale : la calprotectine fécale. Ce biomarqueur est utilisé pour identifier la présence de lésions muqueuses dans le tube digestif (69).

Les habitudes alimentaires peuvent participer à ce déséquilibre intestinal mais il existe aussi d’autres facteurs qui peuvent contribuer à la dysbiose : l’ingestion de micro-organismes (par exemple un virus), la prise d’antibiotiques ou d’autres médicaments (5).

2.5.2 Dysbiose et maladie de Parkinson

Plusieurs articles émettent l’hypothèse qu’un déséquilibre du microbiote intestinal, défini par une inflammation intestinale, pourrait être le point de départ du développement de la MP de Parkinson et d’autres maladies neurodégénératives. Selon cette hypothèse, la MP débiterait dans l’intestin et se propagerait dans le cerveau via l’axe intestin-cerveau (6,31,70,71).

Une étude de 2016 a analysé les concentrations d’AGCC et la composition du microbiote intestinal de 34 patient·e·s atteint·e·s de la MP et de 34 témoins (72). Les résultats montrent que les concentrations d’AGCC sont significativement réduites chez les malades par rapport aux sujets témoins sains et que le phylum *Bacteroidetes* ainsi que la famille bactérienne *Prevotellaceae* sont également réduits. Ces derniers favorisent la dégradation des glucides non digestibles par l’homme. Cela suggère qu’une modification du microbiote intestinal est présente chez les patient·e·s atteint·e·s de la MP (67).

2.5.3 Traitements

Le microbiote devient par conséquent une cible thérapeutique qui permettrait d’améliorer et de prévenir certaines maladies comme les maladies inflammatoires chroniques de l’intestin ou les maladies neurodégénératives. La transplantation fécale est une option thérapeutique, l’utilisation de probiotiques et/ou de prébiotiques en est une autre (4).

Le principe de la transplantation fécale est d’instiller au sujet malade un échantillon du microbiote d’un sujet sain. Ce traitement a déjà fait ses preuves dans le cas d’infection récidivante de *Clostridium Difficile* qui provoque des diarrhées. La réussite de ce traitement dépend fortement de l’importance de la dysbiose dans la pathologie (4).

La prise de probiotiques, de prébiotiques ou de symbiotiques (association de pro- et de prébiotiques) est aussi un axe d’intervention pour équilibrer la composition du microbiote intestinal et ainsi apporter des bénéfices cliniques pour l’hôte (4,73). Les mécanismes d’action des probiotiques et/ou des prébiotiques sont développés dans le paragraphe suivant.

3. Les probiotiques

3.1. Définition

Un groupe d’experts réunis par l’Organisation des Nations Unies pour l’alimentation et l’agriculture (FAO en anglais) et l’Organisation Mondiale de la Santé définit dans un rapport de 2001 le terme probiotique comme des “micro-organismes vivants qui, lorsqu’ils sont administrés en des quantités adéquates, confèrent un avantage pour la santé de l’hôte” (7). En d’autres termes, il s’agit de bactéries non pathogènes qui lorsqu’elles sont ingérées

provoquent des effets bénéfiques sur leur hôte par le biais de leur capacité à interagir et à modifier le microbiote intestinal des hommes ou des animaux (74).

Les probiotiques sont des bactéries qui appartiennent majoritairement à deux genres : les *Lactobacillus* (qui contient les espèces *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus* par exemple) et les *Bifidobacterium* (qui contient l'espèce *Bifidobacterium longum* par exemple). Ces deux espèces sont donc les plus couramment utilisées aujourd'hui. Certains *Enterococcus*, la levure *Saccharomyces boulardii*, quelques espèces d'*Escherichia coli* et du genre *Bacillus* font partie des autres probiotiques utilisés (4,7,73,74).

Ils peuvent être utilisés seuls ou en combinaison. Selon une revue de Chapman et al. datant de 2011 (75), la combinaison de plusieurs souches probiotiques agirait plus efficacement que l'administration d'un seul probiotique sur différents types de variables et de pathologies. Cette conclusion est nuancée par les auteurs car des études supplémentaires de meilleure qualité seraient nécessaires pour clairement l'affirmer.

Pour être appelés ainsi, les probiotiques doivent regrouper certaines caractéristiques spécifiques (58,74,76) :

- être un micro-organisme vivant et viable ;
- être non pathogène ;
- résister à l'acidité gastrique pour atteindre l'intestin ;
- être capable d'adhérer à la paroi intestinale et de proliférer dans l'intestin ;
- être capable de produire certaines substances antimicrobiennes ;
- présenter un bénéfice clinique pour l'hôte.

3.2. Historique

Les premières observations scientifiques des effets des probiotiques remontent au début des années 1900. Eli Metchnikoff, un prix Nobel russe, a suggéré en 1907 que "la dépendance des microbes intestinaux à l'égard de l'alimentation permet d'adopter des mesures pour modifier la flore de notre corps et remplacer les microbes nuisibles par des microbes utiles" (77).

Henry Tissier, un pédiatre français, est arrivé à la même conclusion en analysant la flore intestinale d'enfants souffrant de diarrhée. Leur flore ne contenait qu'une faible quantité de *Bifidobacterium Bifidum* en comparaison de celle des enfants en bonne santé. Ce n'est qu'à partir des années 1960 que les recherches se sont penchées sur les probiotiques. De nombreuses définitions ont été proposées sur plusieurs dizaines d'années, ayant toutes en commun le fait de souligner leur effet sur le microbiote intestinal. Cet intérêt grandissant pour les probiotiques a permis des progrès en matière d'identification et de sélection de cultures de probiotiques (7,58).

3.3. Mécanismes d'action

Les probiotiques influencent positivement l'écosystème intestinal. Selon une revue de 2017 (58), les probiotiques agissent sur le microbiote intestinal de l'hôte à travers quatre mécanismes d'action différents :

Ils interfèrent avec les micro-organismes pathogènes. Les probiotiques, en adhérant à la paroi intestinale, empêchent les agents pathogènes de le faire et évitent ainsi leur prolifération. Ils produisent aussi certains métabolites anti-inflammatoires comme des acides gras à chaîne courte qui entrent en compétition avec ces mêmes agents pathogènes et inhibent aussi leur croissance.

En interagissant avec les cellules épithéliales, les probiotiques contribuent à l'amélioration et au maintien de la fonction barrière de l'épithélium. Ces différentes cellules participent à l'absorption des nutriments, à la sécrétion de mucine et à la production de molécules antibactériennes.

Les probiotiques interagissent aussi avec les plaques de Peyer situées dans l'intestin qui font partie du système immunitaire et induisent des réponses immunitaires participant au maintien de l'homéostasie intestinale. L'inflammation en est donc réduite. Certains probiotiques du genre *Lactobacillus* produisent également des peptides immunomodulateurs qui produisent des cytokines anti-inflammatoires.

Les probiotiques influencent d'autres organes à travers le système immunitaire et produisent des neurotransmetteurs. En métabolisant le glutamate, qui est un neurotransmetteur excitateur dans le cerveau, les probiotiques participent à la synthèse de l'acide γ-aminobutyrique abrégé GABA, un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central (78).

3.4. Effets bénéfiques

Des preuves scientifiques ont démontré les effets bénéfiques des probiotiques sur plusieurs maladies du système digestif. En restaurant l'équilibre du microbiote intestinal, les probiotiques ont pu démontrer leurs rôles à la fois préventif et curatif sur la santé de l'homme. L'efficacité des probiotiques a été prouvée pour la diarrhée infectieuse, la diarrhée associée à la prise d'antibiotiques, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn, colite ulcéreuse), le syndrome du côlon irritable, l'infection à *Helicobacter pylori* et l'intolérance au lactose (58,76).

Les probiotiques auraient également des effets bénéfiques sur d'autres pathologies hors du domaine de la gastro-entérologie comme la vaginite bactérienne, la dermatite atopique, le syndrome métabolique, l'obésité, le diabète de type 2, la dyslipidémie ou encore les maladies infectieuses (73).

Les propriétés de chaque souche probiotique ne peuvent être extrapolées à d'autres souches. C'est pourquoi, l'efficacité de chaque souche devrait être évaluée individuellement et de manière scientifique (58).

4. Les prébiotiques

4.1. Définition

Le concept de prébiotique a été défini pour la première fois en 1995. La définition ainsi que les substances définies comme telles n'ont cessé d'évoluer au cours des années.

Gibson et Roberfroid ont défini en 1995 un prébiotique comme "un ingrédient alimentaire non digestible qui a un effet bénéfique sur l'hôte en stimulant sélectivement la croissance et/ou l'activité d'un nombre limité de bactéries dans le côlon, et améliore ainsi la santé de l'hôte" (79).

The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) a donné une première définition en 2008 et l'a revue dix ans plus tard. Aujourd'hui, l'ISAPP propose de définir le terme prébiotique comme "un substrat qui est utilisé sélectivement par les micro-organismes de l'hôte et qui confère un avantage pour la santé" (8). La définition a été élargie pour inclure également des substances non glucidiques et des sites d'application plus larges que le côlon ou le tractus gastro-intestinal uniquement. Les mécanismes d'action sur le microbiote intestinal ont été maintenus.

Contrairement à un probiotique, un prébiotique n'est donc pas une entité vivante mais un ingrédient qui induit des changements spécifiques dans les bactéries qui composent le microbiote.

Un prébiotique doit aussi respecter certains prérequis pour être qualifiés comme tel (80) :

- résister à l'acidité gastrique ;
- résister à l'hydrolyse des enzymes des mammifères ;
- résister à l'absorption gastro-intestinale ;
- être fermentescible par le microbiote intestinal ;
- stimuler sélectivement la croissance et/ou l'activité des bactéries intestinales ;
- présenter un bénéfice pour la santé et le bien-être de l'hôte.

Il existe plusieurs types de prébiotiques classés selon le monomère dont ils sont d'origine (81,82) :

- les alpha-galactosides (raffinose, stachyose et verbascose), dérivés du galactose et du saccharose ;
- les fructanes, dérivés du fructose, dont l'inuline et les fructo-oligosaccharides (FOS) font partie ;
- les galacto-oligosaccharides, dérivés du galactose ;
- l'amidon résistant (AR), dérivé du glucose, qui est un type d'amidon ayant la particularité de résister à la digestion. Il colle donc à la définition des prébiotiques ;
- le polydextrose, un oligosaccharides dérivé du glucose ;
- les oligosaccharides pectiques, dérivés de la pectine ;
- les oligosaccharides non glucidiques comme les flavanols. Selon un ECR de Tzounis et al. (83), les flavanols dérivés du cacao pourraient stimuler les bactéries lactiques.

On retrouve ces prébiotiques naturellement dans certaines denrées alimentaires comme les légumineuses, les oignons, l'ail, certains fruits (banane, marron), certains légumes (poireau, asperges, fenouil, brocoli, chou, chicorée p. ex.) et certaines céréales (blé, seigle p. ex.) (81,82).

Le concept de prébiotique est très proche de celui de fibre alimentaire et ils partagent certaines caractéristiques. Le FAO définit les fibres alimentaires, naturellement présentes ou synthétisées, comme "des polymères glucidiques comportant dix unités monomères ou plus, qui ne sont pas hydrolysés par les enzymes endogènes de l'intestin grêle de l'homme" (84). Les caractéristiques des fibres sont la fermentescibilité, la solubilité et la viscosité (85).

Selon Ouwehand et al. (86), la différence entre un prébiotique et une fibre alimentaire est que le premier est fermenté par des micro-organismes intestinaux bien définis et qu'une fibre alimentaire est fermentée par une grande quantité de micro-organismes présents dans le microbiote voire n'est pas du tout fermentée. Un prébiotique peut être considéré comme une fibre alimentaire mais toutes les fibres alimentaires ne sont pas des prébiotiques (85,87).

4.2. Mécanismes d'action

Les prébiotiques sont les substrats énergétiques des microbes commensaux présents dans l'intestin (73). Ils fournissent donc de l'énergie au microbiote intestinal.

Les prébiotiques jouent un rôle important dans la santé de l'homme. Ils agissent en modulant la composition du microbiote intestinal. Ils favorisent les populations bactériennes anaérobies bénéfiques déjà présentes dans le microbiote comme les *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, ce qui diminue les populations de bactéries possiblement pathogènes. Ces genres de bactéries

induisent par exemple la production d'AGCC qui sont capables d'agir sur d'autres organes du corps (73,82).

4.3. Effets bénéfiques

Les prébiotiques ont démontré des effets cliniques positifs principalement dans le domaine de la gastro-entérologie, comme les probiotiques. Plusieurs études ont prouvé leurs effets bénéfiques dans le syndrome du côlon irritable, la maladie de Crohn et le cancer colorectal. D'autres études se penchent sur les effets que pourraient avoir les prébiotiques sur le système immunitaire, le système nerveux et le système cardiovasculaire (82).

5. Perspectives d'utilisation des pro- et/ou des prébiotiques dans la MP

Il existe aujourd'hui divers traitements soulageant les symptômes moteurs de la MP (cf. traitements médicaux). En revanche, ceux-ci n'ont pas d'effet bénéfique sur les symptômes non-moteurs qui impactent fortement la qualité de vie des patient·e·s (21).

A la lumière des éléments prometteurs cités précédemment, l'utilisation de probiotiques et/ou prébiotiques pourrait être un potentiel futur traitement pour soulager les symptômes non-moteurs, particulièrement les troubles gastro-intestinaux. En parallèle aux interventions diététiques déjà existantes (cf. problématiques et interventions nutritionnelles), la prescription de probiotiques et/ou prébiotiques est donc pertinente.

Méthodes

6. Question de recherche

6.1. En prose

La prise de probiotiques et/ou prébiotiques a-t-elle un effet sur les symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson ?

6.2. PICO

Population : Personnes adultes (+ de 18 ans) atteintes de la maladie de Parkinson

Intervention : Prise de probiotiques et/ou prébiotiques

Comparaison : Personnes adultes atteintes de la maladie de Parkinson ne prenant pas de probiotiques et/ou prébiotiques

Outcomes : Effets sur les symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson

6.3. Buts et objectifs

Le but de notre revue quasi-systématique est d'étudier l'effet des probiotiques et/ou des prébiotiques, utilisés séparément ou simultanément, sur les symptômes non-moteurs de la MP.

La finalité de notre travail est de réaliser la première revue QS regroupant les données de la littérature scientifique sur le sujet.

Nos objectifs sont :

- parcourir la littérature scientifique pour comprendre les effets des probiotiques et/ou des prébiotiques sur les symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson ;
- rendre visible le rôle du·de la diététicien·ne dans la prise en charge de la MP et d'élargir ses champs d'action ;
- émettre des pistes de recommandations pour les études à venir.

7. Méthodologie

Dans cette partie, toutes les démarches permettant de réaliser notre travail de Bachelor (TBSc) sont explicitées.

7.1. Devis

Le devis choisi pour ce travail est une revue de littérature QS.

Selon la définition de Cochrane (88), une revue systématique est : « le fruit d'une démarche scientifique rigoureuse constituée de plusieurs étapes bien définies, incluant une recherche de littérature systématique, une évaluation de la qualité de chaque étude considérée et une synthèse, quantifiée ou narrative, des résultats obtenus ».

Dans notre contexte étudiantin, nous réalisons une revue QS car notre travail ne peut répondre à tous les critères définissant une revue systématique, notamment celui « d'une recherche systématique pour localiser tous les travaux pertinents, publiés ou non » (89). Ce

processus de recherche systématique dans chaque base de données existante demande du temps que nous n'avons pas à disposition.

Cette démarche QS permet aussi d'avoir une vision complète sur un sujet donné, d'en tirer des conclusions pertinentes et de minimiser le risque de biais et de subjectivité (89).

7.2. Type d'études

Les études sélectionnées sont uniquement de type interventionnel. Ce devis permet d'évaluer l'effet d'un traitement sur les variables d'intérêt dans une population définie (90). De plus, les études interventionnelles prospectives sont les plus adaptées pour suggérer une causalité (91), ce que ce travail tend à démontrer.

7.3. Population

Les participant·e·s des études sont des sujets atteints de la maladie de Parkinson. Choisir une population déjà malade permet de constater l'effet thérapeutique d'une intervention sur les symptômes d'une pathologie (91).

7.4. Critères de sélection

Pour sélectionner les études il a fallu établir des critères d'inclusion et d'exclusion. Initialement nous voulions inclure uniquement des ECR pour leur niveau d'évidence scientifique élevé. En effet, ce type d'étude permet de renforcer la causalité entre l'intervention et l'effet par plusieurs procédés méthodologiques comme la randomisation et l'aveuglement (91).

Certaines études correspondaient à notre thématique mais pas au devis recherché. Pour cette raison, nous avons élargi le critère d'inclusion « essai randomisé contrôlé » à « études interventionnelles ». De plus, cela a permis d'accroître le nombre final d'études sélectionnées.

Une étude avec un groupe contrôle contenant des sujets sains a été incluse dans notre revue. Le critère d'exclusion initial « sujets sains » a donc été élargi à « uniquement réalisée sur sujets sains ».

Nous avons décidé de ne pas mettre de critères concernant la langue des études et l'année de publication. Les pro- et prébiotiques étant un sujet relativement émergent, les dates de publications sont donc très récentes. Le tableau 1 regroupe les critères de sélection définitifs de notre TBS.

Tableau 1 : Critères de sélection définitifs

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Études interventionnelles	Autres devis d'étude
Réalisées sur sujets humains	Réalisées sur animaux
Sujets atteints de la maladie de Parkinson	Uniquement réalisées sur sujets sains
Variables sur les symptômes non-moteurs	Variables uniquement sur les symptômes moteurs

7.5. Identification des études

Une question de recherche en lien avec la thématique a été définie (cf. 6. Questions de recherche). Les bases de données utilisées sont Medline sur la plateforme Pubmed, Cinahl et Embase. Ces bases de recherche ont été sélectionnées en raison de leur lien direct avec la profession de diététicien·ne et la thématique, à savoir les sciences biomédicales et paramédicales. Nous avons pris la décision de ne pas utiliser la littérature grise pour l'identification des études.

Les termes adéquats pour chaque base de données ont été recherchés. Le tableau 2 regroupe les termes utilisés selon les thésaurus de chaque base de données :

Tableau 2 : Termes utilisés pour chaque base de données

Termes en français	Medline via Pubmed	Cinahl Complete	Embase
Maladie de parkinson	parkinson disease ou parkinson	Parkinson Disease	Parkinson disease
Probiotiques	probiotics	Probiotics	probiotic agent
Prébiotiques	prebiotics	Prebiotics	prebiotic agent

7.6. Équations de recherche

Les termes utilisés sont peu nombreux en raison de la spécificité de la thématique. Voici chaque équation selon la base de données :

- *Medline via Pubmed* :

((parkinson disease) OR (parkinson)) AND ((probiotics) OR (prebiotics))

A donné 144 résultats le 08.12.2021.

- *Cinahl Complete* :

(MH "Parkinson Disease") AND ((MH "Probiotics") OR (MH "Prebiotics"))

A donné 26 résultats le 08.12.2021.

- *Embase* :

Lors de notre recherche sur la base de données Embase nous avons utilisé un filtre supprimant les doublons de Medline.

('prebiotic agent'/exp OR 'probiotic agent'/exp) AND 'parkinson disease'/exp

A donné 97 résultats le 08.12.2021.

Avec l'aide du bibliothécaire de la Haute École de Santé (HEdS) des Caroubiers, toutes les données des études ont été transférées et réunies sur un document Excel (annexe 2). Le numéro d'identification, le titre, l'auteur, l'année de publication, l'inclusion et les raisons d'exclusion ont été relevés.

7.7. Sélection des études

La sélection des études a été réalisée à deux. Les doublons de Cinahl par rapport à PubMed ont été supprimés manuellement ainsi que les doublons entre Cinahl et Embase sur la base des titres et des auteurs.

Dans un premier temps la sélection a été faite sur le titre et le résumé. Lorsque ni l'un ni l'autre n'ont permis l'inclusion ou l'exclusion, le contenu a été lu en intégralité.

Les travaux non pertinents ont été exclus pour les raisons suivantes : hors sujet, modèle animaux, symptômes, autre devis d'étude (annexe 2). Le terme « symptômes » signifie des variables inadéquates à la question de recherche.

Suite au faible nombre d'études sélectionnées après le premier filtrage, les études exclues sur la base de leur devis ont été évaluées une seconde fois. Le type de devis a été précisé pour chaque étude (cf. diagramme de flux p. 21). Ce deuxième filtrage a permis la sélection d'une étude supplémentaire.

Les résumés de conférence ont été supprimés car leur contenu intégral n'était pas publié ou introuvable.

7.8. Analyse de la qualité des études

La qualité méthodologique des études incluses a été évaluée individuellement de manière critique. La mise en commun de la qualité s'est faite en arrivant à un consensus lors de désaccords, qui étaient peu fréquents.

7.8.1. Grille d'analyse HEdS

Comme planifié, l'analyse de la qualité a été réalisée en utilisant la grille d'analyse de la HEdS basée sur les recommandations de l'Academy of Nutrition and Dietetics (92) (annexe 3) pour toutes les études. La qualité d'une étude est jugée positive (+) si les réponses aux questions n° 2,3,6 et 7 sont « oui » ainsi qu'au moins une réponse supplémentaire l'est aussi. La qualité d'une étude est jugée neutre (/) si les réponses aux questions n° 2,3,6 et 7 « n'indiquent pas que l'étude est particulièrement robuste ». Elle est jugée négative (-) si la réponse à au moins six questions est « non ».

Cette grille d'analyse étant inadaptée pour certaines études interventionnelles avec un seul bras, une deuxième grille d'évaluation a été utilisée pour compléter l'analyse.

7.8.2. Grilles d'analyse JBI

Dans un premier temps, nous avons analysé uniquement les deux études à un seul bras avec la grille d'analyse de qualité du Joanna Briggs Institute (JBI) (93) « Checklist for quasi-experimental studies (non-randomized Experimental Studies) » (annexe 4). Cette grille a permis d'avoir une vision plus complète de la qualité de ces études. Dans un second temps, nous avons décidé d'analyser également les quatre autres études interventionnelles randomisées une deuxième fois avec la grille JBI « Checklist for randomized controlled trial » (annexe 5). L'autre essai non randomisé a aussi été analysé avec la grille d'analyse « Checklist for quasi-experimental studies (non-randomized Experimental Studies) » (annexe 4). Nous avons décidé de déterminer la qualité des grilles JBI positivement (+) si 80% des réponses étaient « oui » et négativement (-) si 60% des réponses étaient « non ». L'étude était qualifiée de neutre (/) si elle ne répondait à aucun de ces deux critères.

La décision d'utiliser les deux grilles a été prise afin de standardiser la méthodologie d'analyse de la qualité de toutes les études et de les traiter de manière égalitaire. Les deux grilles ont été prises en compte pour le positionnement de cette revue quasi-systématique.

Résultats

Les dates de publication des sept études sélectionnées se situent entre 2011 et 2021. Le diagramme de flux ci-dessous synthétise le processus de sélection des articles.

8. Sélection des études

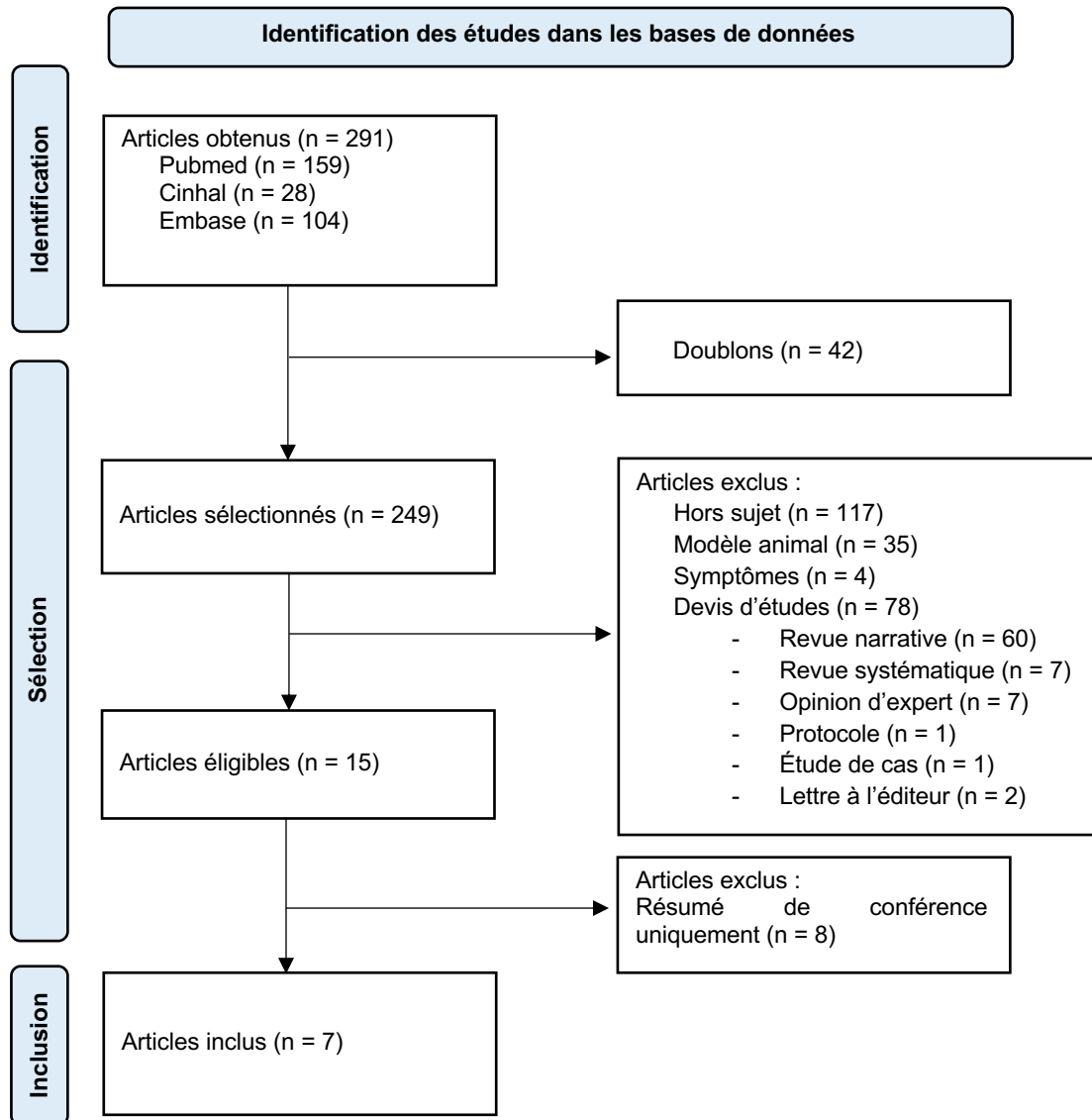


Figure 4. Diagramme de flux

8.1. Description des études

Tableau 3 : Tableau descriptif des études incluses

Auteurs	Titres	Date
Barichella et al. (94)	Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: An RCT	2016
Becker et al. (95)	Effects of Resistant Starch on Symptoms, Fecal Markers and Gut Microbiota in Parkinson's Disease - the RESISTA-PD Trial	2021
Cassani et al. (96)	Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients	2011
Georgescu et al. (97)	Nonmotor gastrointestinal disorders in older patients with Parkinson's disease: is there hope?	2016
Ibrahim et al. (98)	Multi-strain probiotics (Hexbio) containing MCP BCMC strains improved constipation and gut motility in Parkinson's disease: A randomized controlled trial	2020
Lu et al. (99)	The Add-On Effect of Lactobacillus plantarum PS128 in Patients With Parkinson's Disease: A Pilot Study	2021
Tan et al. (100)	Probiotics for constipation in Parkinson's disease : A randomized Placebo-Controlled Study	2020

Selon les études, différentes interventions ont été réalisées avec des pro- et/ou des prébiotiques :

- deux études comparent un symbiotique à un placebo ;
- une étude évalue l'efficacité d'un probiotique par rapport à un placebo ;
- une étude compare un probiotique à un médicament ;
- deux études comparent uniquement l'effet avant et après la prise d'un probiotique ;
- une étude compare l'efficacité d'un prébiotique avant et après sa prise.

Il existe une grande variabilité inter-études dans les échelles et scores utilisés. Les variables ont été mesurées à l'aide d'un journal de bord, avec des échelles ordinales, avec des scores/questionnaires ou encore avec des échantillons de selles. Ces derniers ont été mesurés avant et après l'intervention tandis le journal de bord a été rempli quotidiennement (cf. tableau 5).

Il y a également une grande hétérogénéité au niveau des variables étudiées et de la dénomination pour une même variable au sein des études. Les variables à étudier et leur dénomination ont été définies par chaque auteur (cf. tableau 5).

A la page suivante, le tableau 4 détaille pour chacune des études le type d'intervention et de contrôle, la durée, les probiotique et/ou de prébiotiques utilisés ainsi que la qualité.

Tableau 4 : Données descriptives des études incluses

Auteurs (Date) (Référence)	Devis d'étude	Pays	N initial	Intervention (n)	Contrôle (n)	Durée (semaine)	Probiotique et/ou Prébiotique	Qualité 1) HEdS 2) JBI
Barichella et al. (2016) (94)	ECR à deux bras	Italie	120	Lait fermenté avec probiotiques et fibres prébiotiques 1x/j (80)	Lait pasteurisé fermenté 1x/j (40)	4	<i>Streptococcus salivarius subsp thermophilus</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium</i> FOS	1) Positive 2) Positive
Becker et al. (2021) (95)	Essai contrôlé non randomisé à trois bras	Allemagne	87	5 grammes d'AR 2x/j (32)	Patient·e·s MP avec thérapie nutritionnelle (25)	8	Amidon résistant	1) Neutre 2) Neutre
					Groupe contrôle sans MP avec 5 grammes d'AR 2x/j (30)			
Cassani et al. (2011) (96)	Étude pilote d'intervention à un bras non randomisé	Italie	40	Sem. 1 : thérapie nutritionnelle Sem. 2 à 6 : thérapie nutr. + 65 ml de lait fermenté avec probiotique 1x/j (40)	/	6	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	1) Neutre 2) Neutre
Georgescu et al. (2016) (97)	ECR à deux bras	Roumanie	40	Comprimé de 60 mg de probiotiques 2x/j (20)	Traitement usuel (200 mg de trimébutine) 3x/j (20)	12	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i>	1) Neutre 2) Neutre
Ibrahim et al. (2020) (98)	ECR à deux bras	Malaisie	55	1 sachet avec probiotiques, 2 % prébiotiques et lactose 2x/j (27)	Lait fermenté 2x/j (28)	8	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus lactis</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> FOS	1) Positive 2) Positive
Lu et al. (2021) (99)	Étude pilote d'intervention à un bras non randomisé	Taiwan	26	1 capsule avec probiotique 2x/j (26)	/	12	<i>Lactobacillus plantarum</i> (PS128)	1) Positive 2) Neutre
Tan et al. (2020) (100)	ECR à deux bras	Malaisie	72	1 capsule avec des probiotiques 1x/j (34)	Capsule de maltodextrine 1x/j (38)	4	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i>	1) Neutre 2) Positive

Abréviations : AR = amidon résistant ; ECR = essai contrôlé randomisé ; FOS = fructo-oligosaccharide ; MP = maladie de Parkinson

9. Description des résultats

Le tableau 5 ci-dessous regroupe l'ensemble des variables et outils de mesure utilisés. Un code couleur a été établi pour visualiser la significativité. Le vert représente les variables statistiquement significatives et l'orange celles n'ayant pas eu d'effets statistiquement significatifs. Le gris signifie que les variables n'ont pas été mesurées.

Tableau 5 : Résultats des variables mesurées selon les outils de mesure

Auteurs	Barichella et al. 2016	Becker et al. 2021	Cassani et al. 2011	Georgescu et al. 2016	Ibrahim et al. 2020	Lu et al. 2021	Tan et al. 2020
Type de comparaison	Symbiotique vs placebo	Prébiotique avant/après intervention	Probiotique avant/après intervention	Probiotique vs médicament	Symbiotique vs placebo	Probiotique avant/après intervention	Probiotique vs placebo
Symptômes gastro-intestinaux							
Score de constipation		Constipation Scoring System questionnaire				PAC-SYM questionnaire	Questionnaire 5-item adapté des critères de Rome IV (échelle de Likert 0 à 3) -1.6 pts
Consistance des selles	Échelle de Bristol +0,6 pts		Échelle ordinale (dur, normal, liquide, semi-liquide) + 2,68 jours avec consistance normale				Échelle de Bristol -0.9 pts
Douleurs abdominales			Carnet quotidien -0,8 jour avec dlrs abdominales	Échelle ordinale (0 = Ø sympt., 3 =sympt. sévères)			
Ballonnements			Carnet quotidien -1,94 jour avec ballonnements	Échelle ordinale (0 = Ø sympt., 3 =sympt. sévères)			
Sensation de vidange incomplète			Carnet quotidien -2,6 jours avec sensation de vidange incomplète	Échelle ordinale (0 = Ø sympt., 3 =sympt. sévères)	Item GQ échelle ordinale (0= jamais, 4= toujours)		
Nombre moyen de selles spontanées par semaine							Carnet quotidien +1.3 selles/sem
Nombre moyen de selles complètes par semaine avec sensation de vidange complète	Carnet quotidien +3,4 selles/sem						
Nombre des selles par semaine	Carnet quotidien +0,7 selles/sem		Carnet quotidien		Carnet quotidien +1.37 selles/sem		

Nombre de jours sans selles			Carnet quotidien				
Temps de transit intestinal					Temps (h) ingestion et défécation -36h		
Fréquence d'utilisation de laxatifs	Carnet quotidien -0,7 laxatifs				Item GQ, échelle ordinale (0=Jamais, 4 = toujours)		Utilisation de laxatifs
Qualité de vie relative à la constipation							PAC-QOL Questionnaire -0.4 pts
Autres symptômes non-moteurs							
Score de symptômes non-moteurs		NMSQ -3 pts			NMSS Questionnaire	NMSQ	
Dépression		BDI Questionnaire -3,5 pts				BDI-II Questionnaire	
Qualité de vie					PDQ-39	PDQ-39 -5.68 pts	
Autres variables							
Calprotectine		Échantillon de selles -36,3 µg /g de matières fécales					Échantillon de selles
Concentration fécale d'AGCC		Échantillon de selles Butyrate : +0,1 mmol/g					
Satisfaction liée à l'intervention	Échelle ordinale (1 = pas satisfait, 5 = très satisfait) Interv. : 55% Placebo : 17.5%						Échelle ordinale (0 = pas satisfait, 3 = Très satisfait) Interv. : 65.6% Placebo : 21.6%
Impression globale de changement						PGI-C, échelle ordinale 17 patient-e-s ont amélioré leur score (68%)	
Probabilité de poursuivre le traitement	Échelle ordinale (1 = improbable, 5 = très probable) Interv. : 56.3% Placebo : 30%						

Code couleur : **Vert** = amélioration ; **Orange** = pas d'amélioration ; **Gris** = pas évalué

Abréviations : PAC-SYM = Patient Assessment of Constipation-Symptoms ; GQ = Garrigues Questionnaire ; PAC-QOL = Patient Assessment of Constipation Quality of Life ; NMSQ = Non-Motor Symptoms Questionnaire ; NMSS = The Non-Motor Symptoms Scale ; BDI = Beck Depression Inventory ; PDQ-39 = Parkinson Disease Questionnaire ; PGI-C = Patient's Global Impression of change

9.1. Résultats détaillés par étude

Barichella et al. 2016

Le but de cet ECR en double aveugle était d'évaluer l'efficacité de l'association de probiotiques et de prébiotiques chez des patient·e·s atteint·e·s de la maladie de Parkinson et souffrant de constipation. Tous les jours pendant quatre semaines, 80 patient·e·s ont reçu du lait fermenté avec un mélange de probiotiques et de prébiotiques. 40 autres ont reçu un placebo sous forme de lait pasteurisé fermenté. Le choix d'un produit fermenté en tant que placebo est intéressant pour évaluer l'efficacité d'un symbiotique.

Les participants ont également dû en parallèle atteindre une consommation d'eau de minimum un litre et demi par jour et une consommation de fibres de minimum quinze à vingt grammes par jour. Cette intervention parallèle peut être considérée comme un facteur de confusion dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité d'un symbiotique. Dans cette étude, l'utilisation de laxatifs était autorisée mais devait être limitée autant que possible (94).

La variable primaire était la moyenne hebdomadaire des "Complete Bowel Movement (CBM)", soit le nombre de selles avec un sentiment de vidange complète (traduction libre), des deux dernières semaines d'intervention par rapport aux deux semaines de pré-intervention. Les auteurs justifient le choix de cette variable car cette sensation est un point clé dans la constipation (94). Les variables secondaires étaient la présence de minimum trois CBM par semaine et une augmentation d'au moins un CBM par semaine durant les deux dernières semaines d'intervention. La fréquence et la consistance des selles, la réduction d'utilisation de laxatifs ainsi que la satisfaction liée au traitement et la probabilité de le poursuivre ont aussi été évaluées (94).

Une augmentation significative du nombre de CBM par semaine a été constatée dans le groupe recevant le symbiotique, passant d'une moyenne de 2.2 à 3.4 par semaine ($p < 0.001$). Le nombre moyen de CBM a augmenté d'uniquement 0.1 pour le groupe placebo qui est resté à 2.3 par semaine en moyenne. Même après ajustement de plusieurs facteurs au départ (sévérité de la maladie, utilisation d'agonistes de la dopamine et de laxatifs), l'effet du traitement est resté significatif avec une différence moyenne entre les deux groupes de 0.9 CBM ($p = 0.027$) (94).

Pour les variables secondaires, 58.8% des patient·e·s du groupe intervention ont rapporté 3 CBM ou plus par semaine contre seulement 37.5% dans le groupe placebo ($p = 0.030$). Deux fois plus de patient·e·s dans le groupe intervention par rapport au groupe placebo (53.8% vs 25%) ont présenté une augmentation de 1 CBM ou plus par semaine ($p = 0.004$). La consommation de probiotiques et de prébiotiques a démontré une différence de 0.7 selles totales par semaine entre les deux groupes ($p = 0.023$) et une différence de 0.6 points sur l'échelle de Bristol ($p = 0.018$). La différence entre les groupes concernant l'utilisation du nombre de laxatifs est de -0.7 par semaine ($p = 0.018$). Finalement, un nombre plus élevé de patient·e·s dans le groupe intervention a été satisfait de l'intervention (55 % vs 17.5%, $p < 0.001$) et serait plus à même de poursuivre ce traitement (56.3 % vs 30%, $p = 0.008$) (94).

Ces résultats ont été analysés avec le principe « d'intention-to-treat », ce qui limite les biais d'interprétation et renforce la qualité méthodologique de cette étude (101).

Becker et al. 2021

Cet essai clinique non randomisé (abrégé RESISTA-PD) avait pour but d'évaluer les effets de l'amidon résistant sur les symptômes non-moteurs, les marqueurs fécaux et le microbiote intestinal des patient·e·s atteint·e·s de la MP. Trois groupes ont été formés et ont reçu différentes interventions. Pendant huit semaines, 32 patient·e·s atteint·e·s de la MP ont reçu deux fois par jour cinq grammes d'AR, 30 sujets sains (sans MP ou autres troubles neurodégénératifs) ont reçu deux fois par jour cinq grammes d'AR et 25 patient·e·s atteint·e·s

de la MP ont reçu uniquement des conseils nutritionnels sur la consommation de fibres. Les auteurs donnent uniquement les résultats des trois groupes séparément avant et après l'intervention, sans comparaison inter-groupe. Ceci représente une limite méthodologique dans cette étude car les résultats n'identifient pas l'intervention la plus efficace.

Ici nous donnons uniquement les résultats du groupe de patient·e·s atteint·e·s de la MP ayant reçu le prébiotique (95).

Les variables primaires étaient les changements suite à l'intervention dans les habitudes intestinales, les concentrations fécales d'AGCC et le microbiome intestinal (95).

Les variables secondaires étaient les différences entre le microbiome intestinal au départ entre toutes les personnes atteintes de MP et les sujets témoins, les changements dans les scores de dépression Beck Depression Inventory (BDI), dans le Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQ) et dans les concentrations de calprotectine fécale (95). Le NMSQ est un questionnaire regroupant plusieurs items tels que les troubles du sommeil, les fluctuations pondérales, l'anxiété, les fonctions sexuelles et urinaires, les fonctions cognitives, ... chaque point représentant un symptôme non-moteur. Il est corrélé à la qualité de vie des patient·e·s (102).

Les habitudes intestinales évaluées avec le Constipation Scoring System n'ont montré aucune amélioration significative suite à l'intervention. Les résultats dans le groupe de patient·e·s atteint·e·s de la MP montrent une amélioration significative ($p = 0.001$) du NMSQ, passant d'un score médian de 10.5 à 7.5 points. De plus, les symptômes dépressifs ont également été significativement améliorés ($p = 0.001$) ; le score BDI est passé de 6.5 à 3 points (95).

Dans le groupe atteint de MP et ayant consommé de l'AR, les concentrations de calprotectine fécale ont diminué ($p = 0.023$) et les concentrations de butyrate ont augmenté de manière significative ($p = 0.0029$). Les résultats pour les autres AGCC (acétate, propionate, valérate, isobutyrate et isovalérate) se sont montrés non significatifs (95).

Cette étude observe une différence significative entre les patient·e·s atteint·e·s de la MP et le groupe contrôle dans la composition du microbiote ($p = 0.001$), qui contient moins de *Firmicutes* et plus de *Proteobacteria*, particulièrement les *Enterobacteriaceae* chez les personnes malades (95).

Cassani et al. 2011

Le but de cette étude à un seul bras était d'évaluer l'efficacité d'un lait fermenté contenant une souche probiotique sur la constipation des patient·e·s atteint·e·s de la maladie de Parkinson sur six semaines (96).

La première semaine, la constipation était traitée uniquement avec des conseils diététiques, sans préciser lesquels. Pendant les cinq semaines suivantes, les 40 patient·e·s ont reçu du lait fermenté avec un probiotique en plus de la thérapie nutritionnelle (96). La présence de deux interventions parallèles traitant la constipation peut entraîner un facteur confusion.

Les auteurs ont comparé la moyenne des résultats de la première semaine à ceux de la dernière semaine. Les patient·e·s ont complété un carnet quotidien en renseignant le nombre de selles, les jours sans selles, la consistance des selles, l'absence ou la présence de sensation de vidange incomplète, de ballonnements abdominaux et de douleurs abdominales (96).

Cette étude démontre une amélioration significative dans le nombre de jour par semaine où :

- la consistance des selles était normale ($p < 0.01$), passant d'une moyenne de 1.28 à 3.96 jours ;
- les ballonnements étaient réduits ($p < 0.01$), passant d'une moyenne de 2.25 à 0.31 jours ;
- des douleurs abdominales étaient réduites ($p < 0.01$), passant d'une moyenne de 0.9 à 0.1 jour ;

- la sensation de vidange incomplète était réduite ($p < 0.01$), passant d'une moyenne de 3.45 à 0.85 jours (96).

L'étude n'a pas montré de résultats significatifs dans le nombre de jours sans selles ou dans l'augmentation du nombre de selles hebdomadaires (96).

Georgescu et al. 2016

Le but de cet ECR était de prendre en charge les plaintes gastro-intestinales inférieures de patient·e·s atteint·e·s de la MP. Les auteurs ont comparé un groupe prenant 200 mg de trimébutine à un autre groupe prenant 60 mg de probiotiques. En plus de l'intervention attribuée, l'ensemble des participant·e·s a dû augmenter sa consommation d'eau à deux litres par jour et de fibres alimentaires à 20 à 25 g par jour. Les auteurs ne précisent pas comment cela a été évalué. Comme pour l'étude de Barichella et al. (94) l'harmonisation de la consommation quotidienne d'eau et de fibres de toutes et tous peut être considérée comme un facteur de confusion sur les résultats observés.

Les variables étudiées étaient la sévérité des douleurs abdominales, des ballonnements et de la constipation définie par une vidange incomplète. Ces variables ont été mesurées à l'aide d'une échelle ordinale allant de zéro à trois (97).

Les résultats de la comparaison entre les deux groupes avant et après l'intervention ne montrent aucune différence significative sur les trois variables étudiées (douleurs abdominales $p = 0.0234$, ballonnements $p = 0.3385$ et constipation $p = 0.1143$). Cela signifie qu'il n'y a pas d'amélioration significative après la prise de probiotiques par rapport à un médicament agissant sur la motricité intestinale. Indirectement, les résultats démontrent que les probiotiques utilisés seuls sont tout aussi efficaces pour lutter contre des plaintes gastro-intestinales qu'un médicament (97).

Cette étude donne des résultats supplémentaires sur la comparaison de chaque groupe séparément avant et après l'intervention. Le groupe ayant consommé des probiotiques montre une amélioration significative pour les douleurs abdominales, passant de 1.45 ± 0.51 points à 1.05 ± 0.69 points ($p = 0.00432$) et pour la sensation de ballonnements passant de 1.4 ± 0.5 points à 0.3 ± 0.47 points ($p < 0.0001$). En d'autres termes, sur l'échelle ordinale utilisée ils passent de symptômes légers à aucun symptôme (97).

Ibrahim et al. 2020

Le but de cet ECR était de déterminer l'effet d'un probiotique multi-souche et d'un prébiotique sur les symptômes de constipation et la motilité intestinale des patient·e·s atteint·e·s de la MP. Des recherches supplémentaires sur la qualité de vie et les symptômes moteurs et non-moteurs de la maladie ont également été menées. Le groupe traitement a reçu un symbiotique (Hexbio®) contenant une préparation de cinq souches probiotiques avec 2% de fructo-oligosaccharides et du lactose. Le groupe placebo a reçu du lait granulé d'aspect similaire à celui du symbiotique contenant du lactose sans FOS ni cellules microbiennes. Les deux groupes ont dû diluer le contenu d'un sachet dans un verre d'eau deux fois par jour pendant huit semaines (98).

Les variables primaires mesurées étaient les symptômes de constipation évalués à l'aide du Garrigues Questionnaire (GQ) qui inclut l'item « Bowel Opening Frequency ». Cet item représente le nombre absolu de selles par semaine avec une échelle ordinale ($< 3x/semaine$, $3-5x/semaine$, $> 5x/semaine$) (98).

Les variables secondaires étaient le temps de transit intestinal, la qualité de vie mesurée à l'aide du PDQ-39, les symptômes moteurs mesurés à l'aide du questionnaire Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) et les symptômes non-moteurs mesurés à l'aide du Non-Motor Symptoms Scale (NMSS). Le temps de transit intestinal a été évalué en demandant aux patient·e·s d'ingérer un colorant rouge et en calculant

le temps nécessaire pour obtenir des selles de couleur rouge (98). Ces variables ont été évaluées avant et après huit semaines de traitement (98).

La mesure de la sévérité de la constipation ainsi que sa potentielle amélioration après l'intervention n'ont pas été mesurées car le GQ mesure uniquement la présence des symptômes de constipation. Les auteurs reconnaissent cet aspect comme une limite de leur étude.

La comparaison des résultats entre les deux groupes a montré une différence significative de 1.37 selles par semaine ($p < 0.001$). Le groupe traitement a eu 4.18 selles/semaine en moyenne et le groupe placebo 2.81. Les autres items du GQ se sont révélés non significatifs (98).

Concernant les variables secondaires, le temps de transit a été significativement réduit. Une différence de 36 heures a été démontrée entre le groupe traitement et le groupe placebo ($p = 0.030$). Le temps de transit intestinal pour le groupe intervention est passé d'un peu plus de cinq jours soit 125.26 heures à trois jours soit 77.32 heures, alors que le groupe placebo est resté à environ cinq jours (113.54 h) (98).

La qualité de vie (PDQ-39), les symptômes moteurs (MDS-UPDRS) et les symptômes non-moteurs (NMSS) n'ont pas montré de différences significatives (98).

Cette étude a été soutenue financièrement par un laboratoire pharmacologique qui a fourni les souches probiotiques.

Lu et al. 2021

Cette étude interventionnelle à un seul bras a été réalisée dans le but d'évaluer les effets d'un probiotique spécifique sur les symptômes moteurs et non-moteurs de patient·e·s atteint·e·s de la MP, plus particulièrement chez celles et ceux ayant des périodes OFF de plus de trois heures par jour. Pour ce faire, un investigateur était chargé lors de la première visite d'évaluer si les patient·e·s étaient capables d'identifier les périodes ON et OFF. Puis les sujets se sont préalablement entraînés pendant trois jours en remplissant un carnet journalier de leurs symptômes. Les patient·e·s avaient l'instruction de prendre deux capsules par jour du probiotique PS128 sur une durée de douze semaines ; il s'agit de la seule intervention réalisée dans le cadre de cette étude (99).

Les variables primaires étaient les changements sur l'échelle de la maladie de Parkinson sur les scores moteurs (UPDRS-III), dans les enregistrements de l'agenda "ON-OFF" du·de la patient·e ainsi que dans l'échelle modifiée de Hoehn et Yahr (99).

Les variables secondaires étaient les changements dans la qualité de vie, évalués avec le PDQ-39, dans l'échelle des symptômes non-moteurs (NMSS), dans le score BDI-II et dans l'évaluation des symptômes de constipation avec le Patient Assessment of Constipation-Symptoms (PAC-SYM). De plus, les auteurs s'intéressaient aussi à l'impression globale du·de la patient·e sur le changement avec l'échelle Patient's Global Impression of change (PGI-C) et à d'autres profils métaboliques. Les questionnaires utilisés pour mesurer les variables étaient des instruments fiables et standardisés (99).

Les auteurs ont évalué les changements entre la semaine zéro et la semaine douze (99).

Concernant les variables primaires, il y a eu plusieurs résultats significatifs dans le score moteur (UPDRS-III) :

- période OFF : diminution d'environ deux points (passant de 27.16 ± 7.11 à 24.08 ± 8.2 , $p = 0.004$) et également dans les sous scores d'akinésie (passant de 11.64 ± 3.4 à 9.68 ± 4.03 , $p = 0.012$) ;
- période ON : diminution d'environ deux points (passant de 17.56 ± 6.92 à 15 ± 7.76 , $p = 0.007$) et diminution du score ($p = 0.003$) de l'UPDRS total d'environ quatre points (passant de 33 ± 10.65 à 29.24 ± 10.26) (99).

A propos des durées des phases ON/OFF, un constat significatif a été observé pour les deux phases : diminution de la phase OFF ($p = 0.04$) d'environ une heure (passant en moyenne de 6.52 à 5.72h) et augmentation de la phase ON ($p = 0.031$) d'environ une heure également (passant en moyenne de 9.92 à 10.76h) (99).

Il n'y a pas eu de résultats significatifs concernant les autres scores moteurs ainsi que sur l'échelle modifiée de Hoehn et Yahr, indiquant le stade de la maladie (99).

Pour les résultats secondaires, seuls les questionnaires PDQ-39 et PGI-C ainsi que certains profils métaboliques ont démontré une amélioration significative :

- PDQ-39 : l'index seul a été amélioré ($p = 0.031$) avec une diminution moyenne du score de 5 points (passant de 19.86 ± 9.6 à 14.18 ± 8.61 pts). Les items mobilité ($p = 0.049$), AVQ ($p = 0.039$), stigmatisation ($p = 0.039$) et cognition ($p = 0.021$) sont ceux ayant été améliorés ;
- profils métaboliques : réduction du niveau de plasma myeloperoxydase ($p < 0.01$) ainsi que de la créatininurie ($p < 0.05$)(99).

Les symptômes non-moteurs (NMSS) ainsi que les autres profils métaboliques n'ont pas montré de changements significatifs (99).

Tan et al. 2020

Cet ECR avait pour but de déterminer l'efficacité des probiotiques multi-souches contre la constipation chez les patient·e·s atteint·e·s de la MP. Le groupe intervention a reçu une capsule contenant des probiotiques multi-souches et le groupe placebo une capsule contenant de la maltodextrine. Les deux groupes avaient l'instruction de prendre une capsule par jour pendant quatre semaines (100). Aucune autre intervention n'a été réalisée en parallèle, ce qui renforce la qualité méthodologique de l'étude.

De plus, les auteurs ont évalué avant l'intervention la consommation alimentaire habituelle (consommation journalière totale de calories et de fibres) des participant·e·s à l'aide d'un questionnaire de fréquence alimentaire de 136 items. Ceci permet de comparer les deux groupes avant le début de l'intervention. Toutes et tous ont pu s'entraîner à remplir un carnet journalier de selles avant l'intervention, ce qui a renforcé la fiabilité du report des variables.

La variable primaire étudiée était le nombre moyen de selles au cours des deux dernières semaines (semaine 3 et semaine 4) par rapport à la phase de pré-intervention de deux semaines (semaine -2 et semaine -1). Les variables secondaires étaient la consistance des selles, la qualité de vie liée à la constipation Patient Assessment of Constipation Quality of Life (PAC-QOL) ainsi que le score de sévérité de constipation (questionnaire adapté des critères de Rome IV). Dans les différentes échelles utilisées, un score élevé indiquait une gravité plus accrue. Au sein de cette étude, un score élevé dans l'échelle de Bristol signalait des selles plus dures à l'inverse de l'échelle standard. D'autres mesures ont été réalisées telles que la modification des niveaux de calprotectine fécale, la fréquence d'utilisation de laxatifs et la satisfaction du traitement (100).

Les résultats de la comparaison entre les deux groupes se sont montrés significatifs pour le nombre moyen de selles spontanées par semaine ($p < 0.001$), une différence de 1.3 selles/semaine a été démontrée (100).

Le groupe traitement est passé d'environ 2.5 selles/semaine à 3.5 selles (passant de 2.6 ± 1.5 à 3.6 ± 1.2) alors que le groupe placebo est passé d'environ 3 à 2 selles par semaine (passant de 2.8 ± 1.4 à 2.5 ± 1.0)(100).

La consistance des selles, la qualité de vie relative à la constipation ainsi que le score de sévérité de constipation ont également démontré des différences significatives :

- consistance des selles ($p = 0.009$), une différence de -0.9 points entre les deux groupes ;
- qualité de vie relative à la constipation ($p = 0.001$), une différence de -0.4 points entre les groupes ;
- score de sévérité de constipation : ($p = 0.035$), une différence de -1.6 points entre les deux groupes (100).

Concernant la satisfaction en lien avec l'intervention ($p < 0.001$), 65.6% des sujets du groupe traitement ont reporté de la satisfaction contre 21.6% pour le groupe placebo.

La réduction d'utilisation de laxatifs ainsi que les taux de calprotectine fécale n'ont pas montré de différences significatives (100).

10. Qualité des études

Les résultats de l'analyse qualité des études sont représentés par le tableau 6, 7 et 8. Le tableau 6 regroupe les analyses selon la grille HEdS (92) et le tableau 7 et 8 celles des deux grilles JBI (93).

Nous avons utilisé un code couleur : le vert signifie que la réponse était « Oui » et le rouge « Non ». Les réponses imprécises ou peu claires sont jaunes et le gris représente les questions qui étaient non-applicables à l'étude. Le résultat final de l'analyse de la qualité est inscrit à la dernière ligne avec les indications suivantes : «+» pour qualité positive, «-» pour qualité négative et « / » pour la qualité neutre. Les grilles d'analyses remplies pour chaque étude se trouvent aux annexes 6 et 7.

10.1. Grille HEdS

Cette grille comprend deux parties (92). La première pose quatre questions de pertinence clinique :

- en cas de résultat positif de l'intervention étudiée, est-ce que sa mise en application résulterait en une amélioration pour le groupe cible ?
- est-ce que la variable ou le thème étudié est important du point de vue du groupe cible ?
- est-ce que l'intervention ou la procédure ou le thème de l'étude est une préoccupation fréquente en pratique diététique ?
- est-ce que l'intervention ou la procédure est réalisable/faisable ?

Toutes les études obtiennent un « oui » à ces questions de pertinence.

La deuxième partie de la grille pose dix questions de validité. Le tableau ci-dessous illustre les réponses à ces questions.

Tableau 6 : Évaluation de la qualité selon la grille d'analyse HEdS

	Barichella et al. (2016)	Becker et al. (2021)	Cassani et al. (2011)	Georgescu et al. (2016)	Ibrahm et al. (2020)	Lu et al. (2021)	Tan et al. (2020)
1. Est-ce que la question de recherche a été clairement posée ?							
2. Est-ce que la sélection des sujets de l'étude était exempte de biais ?							
3. Est-ce que les groupes étudiés étaient comparables ?							
4. Est-ce que la gestion des retraits (sujets ayant arrêté l'étude volontairement ou non) a été décrite ?							
5. Est-ce que des méthodes en aveugle ont été utilisées pour empêcher les biais ?							
6. Est-ce que l'intervention, les plans de traitement, les facteurs d'exposition ou la procédure, ainsi que les comparaisons ont été décrites en détail ?							
7. Est-ce que les variables de résultat étaient clairement définies et les mesures valides et fiables ?							
8. Est-ce que les analyses statistiques étaient appropriées pour le design d'étude et pour le type de variables de résultat ?							
9. Est-ce que les conclusions étaient étayées par les résultats et tenaient compte des biais et des limites ?							
10. Est-ce qu'un biais dû au financement ou au sponsoring de l'étude est peu probable ?							
QUALITÉ	+	/	/	/	+	+	/

10.2. Grilles JBI

Tableau 7 : Évaluation de la qualité selon la grille d'analyse JBI Check list for quasi-experimental studies

	Becker et al. (2021)	Cassani et al. (2011)	Lu et al. (2021)
1. Is it clear in the study what is the 'cause' and what is the 'effect' (i.e. there is no confusion about which variable comes first)?			
2. Were the participants included in any comparisons similar?			
3. Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest?			
4. Was there a control group?			
5. Were there multiple measurements of the outcome both pre and post the intervention/exposure?			
6. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?			
7. Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way?			
8. Were outcomes measured in a reliable way?			
9. Was appropriate statistical analysis used?			
QUALITÉ	/	/	/

Tableau 8 : Évaluation de la qualité selon la grille d'analyse JBI Checklist for randomized controlled trials

	Barichella et al. (2016)	Georgescu et al. (2016)	Ibrahim et al. (2020)	Tan et al. (2020)
1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?				
2. Was allocation to treatment groups concealed?				
3. Were treatment groups similar at the baseline?				
4. Were participants blind to treatment assignment?				
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?				
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?				
7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?				
8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?				
9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?				
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?				
11. Were outcomes measured in a reliable way?				
12. Was appropriate statistical analysis used?				
13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?				
QUALITÉ	+	/	+	+

Discussion

11. Résultats principaux

Le but de notre revue QS était d'évaluer l'efficacité de la prise de probiotiques et/ou de prébiotiques sur les symptômes non-moteurs des personnes atteintes de la MP. Les résultats ont suggéré que les probiotiques et/ou prébiotiques avaient un effet bénéfique sur certains symptômes cliniques non-moteurs de la MP, essentiellement de type gastro-intestinal.

Notre revue a rassemblé plusieurs évidences scientifiques qui suggèrent une amélioration suite à la prise de pro- et/ou de prébiotiques sur la consistance des selles et leur fréquence hebdomadaire (94,96,100).

Les sensations de douleurs abdominales et de ballonnement se sont améliorées dans les études de Cassani et al. (96) et de Georgescu et al. (97). Cependant, ce résultat est à interpréter de manière plus prudente au vu de la qualité méthodologique neutre des études (96,97).

Certaines études ont évalué ces mêmes variables, regroupées à l'aide de scores de constipation (95,99,100). Les résultats de l'étude de Tan et al. (100) allaient également dans le sens d'une amélioration des symptômes tandis que les résultats de Lu et al. (99) et de Becker et al. (95) n'ont pas montré d'amélioration significative. Il faut noter que la qualité méthodologique de l'étude de Tan et al. (100) est jugée de meilleure qualité que Lu et al. (99) et Becker et al. (95) car c'est un ECR.

L'étude de Tan et al. a aussi évalué plus globalement la qualité de vie relative à la constipation à l'aide du questionnaire PAC-QOL (100). Il reprend les symptômes de la constipation précédemment cités en ajoutant une dimension sur l'aspect social et l'inconfort dans les AVQ (appétit, sensation de gêne en public, confiance en soi, stress, inquiétudes...). Le score de ce questionnaire a également montré une amélioration.

Concernant l'utilisation de laxatifs, seule l'étude de Barichella et al. a montré une amélioration dans leur prise hebdomadaire (94).

La calprotectine et la concentration d'AGCC sont deux autres variables qui ont été évaluées. Elles ne concernent pas directement les symptômes non-moteurs de la MP mais sont en lien avec le microbiote et le transit intestinal. L'étude de Becker et al. allait dans le sens d'une amélioration de ces paramètres (95).

Pour les autres symptômes non-moteurs, notre revue QS a rassemblé quelques résultats mitigés concernant la dépression, le score de symptômes non-moteurs et la qualité de vie relative aux AVQ et à certains symptômes non-moteurs de la MP (anxiété, cognition, dépression, appétit, sommeil...). Certaines études ayant évalué ces variables ont démontré une amélioration dans les scores, alors que d'autres n'ont conclu à aucune amélioration (95,98,99).

Finalement, la plupart des participants se sont déclarés satisfaits du type d'intervention (94,99,100) et seraient prêts à le poursuivre (94).

En résumé, les probiotiques et/ou prébiotiques pourraient être un moyen simple et efficace pour agir sur des symptômes très fréquents des patient·e·s atteint·e·s de la MP. A l'avenir, ce potentiel axe thérapeutique pourrait grandement améliorer leur qualité de vie.

11.1. Interprétation des résultats

11.1.1. Fréquence hebdomadaire des selles et temps de transit intestinal

Trois études ont observé une amélioration significative dans la fréquence hebdomadaire des selles et/ou dans le temps de transit intestinal. Selon Barichella et al. (94), les participants ont eu en moyenne plus de trois CBM par semaine après l'intervention. Les résultats de Tan et al. (100) et d'Ibrahim et al. (98) allaient dans le même sens avec une fréquence hebdomadaire de minimum trois selles. Ces résultats paraissent cliniquement significatifs car la fréquence des selles ne répondait plus à la définition de la constipation (22).

Dans l'essai d'Ibrahim et al. (98), le groupe intervention a aussi vu son temps de transit intestinal se réduire de 36 heures. Ceci paraît cliniquement significatif car il était diminué d'au moins un jour et demi. Les auteurs ont mentionné que l'analyse avec « intention-to-treat » a uniquement été faite pour le temps de transit intestinal. Cependant, elle n'a pas pu être réalisée pour les autres variables. Ceci représente une limite méthodologique. De plus, cette étude n'a pas relevé de données sur les habitudes alimentaires des participant·e·s, ce qui aurait pu être pertinent dans l'ajustement des résultats. Finalement, il faut rappeler que cette étude a été sponsorisée par B-Crobes, le laboratoire pharmacologique ayant mis sur le marché le Hexbio®. Il existe donc un probable conflit d'intérêt.

Les ECR de Barichella et al., dont l'échantillon est le plus important de toutes les études sélectionnées, (94) et d'Ibrahim et al. (98) sont jugées de bonne qualité méthodologique. Leurs résultats sont donc à considérer de manière plus fiable que l'ECR de Tan et al. (100) qui est jugé de qualité moyenne. La fréquence des selles hebdomadaire a aussi été mesurée par Cassani et al. (96), une étude de faible qualité (cf. qualité des études). Ils ont obtenu un résultat non significatif. Cependant, comme les ECR de Barichella et al. (94) et Ibrahim et al. (98) ont observé une amélioration notable, nous pouvons pondérer leurs résultats avec plus d'importance que celui de Cassani et al. (96).

Nous observons toutefois quelques limites dans l'ECR de Barichella et al. (94). Il a été demandé aux sujets d'atteindre une certaine consommation de fibres et d'eau par jour parallèlement à la prise de symbiotiques. Aucune information supplémentaire n'a été donnée. Cette intervention nutritionnelle parallèle peut représenter un facteur de confusion car il est difficile d'établir quelle intervention est à l'origine de l'effet mesuré. En effet, les fibres alimentaires augmentent la fréquence et la consistance des selles et diminuent la prise de laxatifs (103). Toutefois, les auteurs ont utilisé un modèle de régression linéaire pour ajuster les résultats selon ces facteurs confondants.

Malgré la qualité méthodologique jugée moyenne, nous soulignons qu'aucune intervention parallèle n'a été mise en place dans l'ECR de Tan et al. (100). De plus, les participant·e·s se sont entraîné·e·s à remplir un carnet des selles deux semaines avant la phase d'intervention ce qui a rendu les auto-reports plus fiables. Ceux ayant complété le carnet ont pu être inclus après randomisation dans les quatre semaines d'intervention. Cet ECR a également relevé l'apport alimentaire des sujets des deux groupes (consommation totale de calories et de fibres par jour) au début de l'intervention. Toutefois, aucun ajustement des résultats en fonction de ces variables de confusion n'a été fait.

11.1.2. Consistance des selles

Trois études ont obtenu une amélioration notable sur la consistance des selles après l'intervention. Dans l'essai de Barichella et al. (94) et Tan et al. (100), la consistance des selles s'est améliorée, passant d'une forme de billes et d'une texture dure à une plus lisse, en forme de saucisse (annexe 1). Ces résultats sont cliniquement significatifs car les selles sont passées du type 2 au type 3, représentant la texture idéale pour le·a patient·e selon l'échelle de Bristol (25). Finalement, les résultats de Cassani et al. (96) ont aussi démontré une amélioration notable de la consistance des selles. Les sujets sont passés d'environ un jour avec présence de selles dites normales à en moyenne quatre jours par semaine.

Même si les résultats de Cassani et al. (96) sont positifs, certains manquements méthodologiques ont été identifiés. Les participant·e·s ont reçu durant la première semaine de l'étude une thérapie nutritionnelle, sans plus de précisions. Puis, un probiotique a été ajouté aux conseils diététiques. Les résultats ont été comparés entre la première et la dernière semaine. Un facteur de confusion était présent comme dans l'étude de Barichella et al. (94). Aucune information concernant un ajustement des résultats en fonction des facteurs confondants n'était mentionnée. Nous rappelons également que la qualité méthodologique et les manquements des études de Barichella et al. (94) et de Tan et al. (100) sont à prendre en compte pour l'interprétation de ces résultats.

11.1.3. Douleurs abdominales

Une seule étude a démontré une amélioration notable au niveau des douleurs abdominales. Selon Cassani et al. (96), la présence hebdomadaire de cette variable a quasiment disparu à la suite de l'intervention, passant en moyenne d'un à aucun jour. La qualité méthodologique neutre de cette étude ainsi que la présence de biais sont à garder en tête pour pondérer ce résultat.

11.1.4. Ballonnements

Deux études ont démontré une différence cliniquement significative dans la présence de ballonnements après la prise de probiotique. Selon Cassani et al. (96), les ballonnements sont passés d'une moyenne de deux jours par semaine à une quasi-absence. Selon Georgescu et al. (97), la sévérité des ballonnements est passée de « symptômes légers » à « aucun symptôme » selon l'échelle ordinale utilisée. Il n'y a pas d'informations concernant la manière de définir les items « légers », « modérés » ou « sévères ». Il aurait été intéressant de mesurer les variables de cette étude à l'aide par exemple de l'échelle visuelle analogique pour évaluer l'intensité de la douleur.

Un facteur de confusion majeur pondère les résultats de l'essai de Georgescu et al. (97). En effet, les participant·e·s ont dû augmenter leur consommation d'eau et de fibres parallèlement à l'intervention. Comme cité précédemment, il est difficile d'établir quelle intervention est à l'origine de l'effet. Nous rappelons à nouveau de prendre en compte dans l'interprétation des résultats de Cassani et al. sa qualité neutre et ses lacunes méthodologiques (96).

11.1.5. Scores de constipation

Tan et al. (100) ont été les seuls à relever une amélioration notable de cette variable. La sévérité de la constipation a diminué de 1.6 points selon un questionnaire à cinq items adapté des critères de Rome IV (24). Cela représente une diminution de près de 40% entre le début et la fin de l'intervention. Pour cette raison, nous qualifions cette amélioration comme cliniquement significative. Même si ce résultat notable, nous rappelons la qualité méthodologique moyenne et les manquements de cette étude.

11.1.6. Utilisation de laxatif

Seul l'ECR de Barichella et al. (94) a démontré un changement notable dans l'utilisation hebdomadaire de laxatifs. Les participant·e·s sont passé·e·s d'une utilisation moyenne de deux laxatifs à 1.3 par semaine. Cette diminution est cliniquement significative car ils ont réduit leur prise de quasiment la moitié. Même si cette étude a été jugée de bonne qualité méthodologique, nous rappelons qu'une intervention nutritionnelle parallèle a pu nuancer ce résultat.

11.1.7. Autres variables

Symptômes non-moteurs

L'essai de Becker et al. (95) est le seul ayant montré une amélioration cliniquement significative des symptômes non-moteurs du NMSQ. Une diminution de presque 30% a été observée après l'intervention passant d'un score médian de 10.5 à 7.5 points. D'un point de vue clinique, ce résultat paraît significatif pour les malades qui ont vu leur qualité de vie s'améliorer.

Ce résultat est à pondérer en prenant en compte la qualité méthodologique de l'étude, jugée neutre. Cet essai n'a pas été randomisé ni soumis à un aveuglement. Ceci représente une limite importante pour établir une causalité entre l'intervention et l'effet attendu. De plus, cette étude comportait trois groupes qui n'ont pas été comparés entre eux pour les résultats. Il aurait été pertinent d'avoir une comparaison inter-groupes pour obtenir une meilleure interprétation de la significativité et l'effet attribué au traitement.

Dépression

Becker et al. (95) sont également les seuls à avoir démontré un changement notable concernant la dépression évaluée avec le BDI. Le score médian est passé de 6.5 à 3 points après l'intervention. Ce résultat n'est cliniquement pas significatif car les fluctuations thymiques des participant·e·s sont considérées comme étant normales jusqu'à dix points selon le BDI (104). Cependant la valeur maximale est passée de 25 (dépression modérée) à 12 (dépression légère), ce qui représentait une amélioration notable pour les patient·e·s (104). Des données supplémentaires seraient nécessaires pour affirmer cette amélioration clinique. Les mêmes remarques précédemment citées concernant l'essai de Bercker et al. (95) sont à prendre en compte pour les résultats de cette variable.

Qualité de vie

Seul l'essai de Lu et al. (99) a montré un changement cliniquement significatif sur la qualité de vie des patient·e·s. Cet essai à un seul bras a suggéré que la prise d'un probiotique améliorerait l'index global de la qualité de vie évalué avec le PDQ-39 chez les patient·e·s atteint·e·s de la MP. Ce résultat est cliniquement significatif car quatre des huit domaines évalués se sont améliorés suite à l'intervention. La qualité de cette étude est jugée moyenne (cf. qualité des études). Il s'agit d'une étude à un seul bras non randomisée et sans aveuglement ce qui représente une limite importante de l'étude. Cependant, aucune intervention parallèle n'a été mise en place, ce qui tend à faire penser que ces effets sont directement dus à l'intervention. De plus, la durée d'intervention de douze semaines appuie positivement l'interprétation des résultats.

Sensation de vidange incomplète

Cassani et al. (96) sont les seuls à avoir relevé une différence notable au niveau de la sensation de vidange incomplète. Les sujets sont passés en moyenne de 3.45 jours par semaine avec cette sensation à une quasi-absence. Nous rappelons à nouveau de prendre en compte dans l'interprétation de ces résultats la qualité neutre et les lacunes méthodologiques de cette étude.

Impression globale de changement et satisfaction de l'intervention

Les trois essais évaluant ces variables ont montré que la majorité des sujets ressentaient une impression globale de changement dans leur qualité de vie (99). Ils étaient également satisfaits voire très satisfaits de l'intervention (94,99,100).

12. Hypothèses concernant l'obtention des résultats

Les bénéfices apportés par les probiotiques et/ou les prébiotiques peuvent être expliqués par les mécanismes d'action de ces derniers sur la composition du microbiote intestinal. Ils favorisent dans l'intestin une grande diversité et richesse microbienne. Les micro-organismes

commensaux produisent des métabolites anti-inflammatoires qui diminuent l'inflammation au niveau de l'axe intestin-cerveau (6).

Une dysbiose pourrait être l'une des causes du développement de la maladie (31,70,71,105).

En parallèle, certaines études sélectionnées ont demandé aux participants d'apporter des changements dans leurs habitudes alimentaires, ce qui impacte également la symptomatologie gastro-intestinale.

Les études incluses dans notre revue ont été réalisées dans des pays du monde très éloignés les uns des autres. L'environnement, l'ethnie, la zone géographique, l'alimentation et les différences génétiques sont des facteurs influençant la composition du microbiote (106). On peut supposer que la composition du microbiote des participant·e·s des études diffère et qu'elle peut donc impacter la réponse aux traitements basés sur des probiotiques et/ou des prébiotiques. Toutefois, les résultats de notre revue ont montré des changements significatifs autant en Europe qu'en Asie, ce qui est encourageant pour les futures recherches.

13. Mise en perspective avec la littérature

Notre revue QS a permis de compléter la littérature scientifique sur la thématique de la prise en charge des symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson. Notre étude est la première revue quasi-systématique à s'intéresser aux effets de la prise de probiotiques et/ou de prébiotiques sur ces symptômes précis. En effet, nous avons décidé d'inclure seulement des essais interventionnels afin d'évaluer l'efficacité d'une intervention sur une pathologie chronique. Aussi, nous avons élargi notre question de recherche aux effets des probiotiques, des prébiotiques ou des symbiotiques pour combler des lacunes dans la littérature scientifique qui s'intéresse souvent uniquement aux probiotiques.

Les résultats de notre revue QS qui concernent les symptômes gastro-intestinaux vont dans le sens des résultats d'une revue systématique et d'une méta-analyse réunissant 21 ECR qui portaient sur l'effet de produits contenant des probiotiques sur la fréquence des selles et le transit intestinal chez les adultes constipés. En effet, Miller et al. ont conclu que ce type de produits, principalement ceux contenant les genres *Lactobacillus* ou *Bifidobacterium*, augmentaient la fréquence des selles et réduisaient le temps de transit intestinal (107).

Leta et al. (108) ont publié en novembre 2021 une revue systématique qui se rapproche davantage de la nôtre, sur l'effet des probiotiques sur la MP. Selon les auteurs, il s'agissait de la première revue à rassembler toutes les preuves des effets imputés aux probiotiques sur les mécanismes moléculaires et cellulaires ainsi que sur les symptômes de la MP. Contrairement à notre revue, elle s'est intéressée uniquement à la prise de probiotiques et a inclus douze études précliniques et cinq cliniques. Les variables étudiées étaient larges et comprenaient le métabolisme énergétique, l'inflammation, le stress oxydatif, la neurodégénération mais aussi les fonctions motrices et non-motrices de la MP. Les résultats de notre revue QS corroborent ceux de la revue de Leta et al. (108). Les auteurs ont conclu que la prise de probiotiques pouvaient réduire les symptômes liés à la constipation chez les patient·e·s atteint·e·s de la MP comme la fréquence des selles, leur consistance ou encore les douleurs abdominales ainsi que la sensation de ballonnements. Leta et al. ont aussi ajouté que les probiotiques seuls pouvaient améliorer les déficiences cognitives, la dépression mais aussi l'anxiété. Notre revue a également démontré qu'un traitement à base de probiotiques pouvait améliorer le score BDI, en se basant sur les études de Becker et al. et de Lu et al. (95,99).

Deux études incluses dans notre revue QS se sont aussi intéressées à la calprotectine fécale, un marqueur de l'inflammation intestinale. Une d'entre elles a indiqué une amélioration de ce biomarqueur à la suite de la prise d'un prébiotique. Ce résultat va dans le sens de plusieurs études qui ont comparé le taux de calprotectine fécale chez des patient·e·s atteint·e·s de la MP par rapport à des témoins sains. Ils ont constaté que des niveaux plus élevés de

calprotectine étaient associés à la présence de la MP (109–111). En effet, ceci peut s'expliquer par la présence d'une dysbiose chez ces patient·e·s.

Par ailleurs, l'étude de Becker et al. (95) a identifié une différence notable dans la composition du microbiote intestinal entre les sujets sains et les sujets atteints de la MP, ce qui va dans le sens de l'étude de Scheperjans et al., publiée en 2015 (112).

D'autres études se sont intéressées à l'effet des probiotiques sur d'autres marqueurs biologiques chez les patient·e·s atteint·e·s de la MP. Les résultats d'une étude contrôlée, randomisée et en double aveugle ont suggéré que la prise de probiotique réduisait les taux de protéine C réactive et augmentait les taux de glutathion en comparaison avec un placebo. Les niveaux d'insuline étaient aussi diminués et la sensibilité à l'insuline améliorée (113). Selon une autre étude du même devis, la prise de probiotique diminuait l'expression des gènes interleukine 1 et 8 et le facteur de nécrose tumorale (TNF- α) chez les patient·e·s atteint·e·s de la MP (114). Ces études ont montré l'intérêt global des probiotiques pour diminuer l'inflammation et favoriser les antioxydants dans la MP.

14. Limites et forces

14.1. Limites des études sélectionnées

La taille des échantillons était relativement restreinte. En effet, ils varient entre 26 et 120 sujets. Il faut donc rester prudent sur l'extrapolation des résultats à la population cible avec un faible nombre de participants.

De plus, dans plusieurs études les facteurs de confusion n'ont pas été ajustés pour l'établissement des résultats. La quantité de fibres consommées, d'eau, le régime alimentaire ou encore la pratique d'activité physique n'ont pas été relevés de manière systématique.

Toutes les études sont interventionnelles mais trois d'entre elles ne sont pas des essais contrôlés randomisés. Effectivement, pour les études de Becker et al., (95) Cassani et al. (96) ainsi que Lu et al. (99) aucune randomisation n'a été effectuée. Ceci représente une limite méthodologique et peut donc fausser les résultats des études (115).

Les études de Cassani et al. (96) et Lu et al. (99) ne sont pas contrôlées. Elles ne contiennent qu'un seul bras, ce qui est aussi une limite méthodologique. Le groupe contrôle est défini comme celui de référence démontrant ce qui se passe en l'absence d'effet thérapeutique. Il permet donc d'apprécier les effets d'un traitement (115).

Nous avons identifié la durée d'intervention comme étant également l'une des limites des études sélectionnées. Uniquement deux études ont une intervention d'une durée de douze semaines. Les cinq autres études ont une durée allant de quatre à huit semaines. La durée des traitements dans les études interventionnelles est limitée dans le temps. La MP étant une maladie chronique, la prescription de traitement est généralement indiquée pour plusieurs années. On peut donc en conclure que la durée d'intervention dans ces essais ne permet pas d'établir de manière sûre l'efficacité et la tolérance du traitement à long terme (115).

Nous avons désigné la qualité méthodologique des études comme neutre pour la majorité d'entre elles (cf. qualité des études). Une pondération des résultats en lien avec cette qualité moyenne est donc nécessaire.

De plus, les symptômes non-moteurs ne concernant pas le tractus gastro-intestinal ont peu été approfondis dans les études sélectionnées.

14.2. Forces des études sélectionnées

L'échantillon était pour l'ensemble des études représentatif de la population cible. De plus, le taux d'abandon était très faible, se situant entre 0 et 12.7% pour les sept études. Cela démontre une bonne observance thérapeutique des probiotiques et/ou prébiotiques chez les sujets. Ceci peut être expliqué par la praticabilité et la facilité dans la prise d'un tel traitement.

Pour la majorité des études incluses, les investigateurs ont utilisé des questionnaires standardisés tels que : l'échelle de Bristol, le PDQ-39, le BDI, le GC, etc. L'utilisation d'outils standardisés permet de s'assurer de la fiabilité, de la validité et de la reproductibilité des questionnaires. Ceci permet de recueillir les données les plus précises et valides possibles en lien avec les variables étudiées (116).

La plupart des études étaient des essais contrôlés randomisés. Ce devis est à privilégier pour son haut niveau d'évidence scientifique (91).

Les dates de publication des études sont récentes et se situent entre 2011 à 2021. Les études sont donc basées sur des données actualisées parallèlement à l'évolution constante du monde médical.

Concernant les placebos utilisés, comparer un lait fermenté ou un médicament à un pro- et/ou prébiotique est pertinent. Ceci représente une force méthodologique. En effet, en cas de résultats positifs, l'effet thérapeutique de l'intervention n'est que renforcé. Les ECR de Barichella et al. (94), d'Ibrahim et al. (98) et de Georgescu et al. (97) ont démontré qu'une intervention à base de pro- et/ou de prébiotiques est plus efficace qu'un lait fermenté ou qu'un traitement usuel pour agir sur les symptômes gastro-intestinaux.

14.3. Limites de notre revue QS

Certaines limites de notre travail sont à relever. Premièrement, les études sur les probiotiques, les prébiotiques, les symbiotiques et le microbiote intestinal sont récentes. De ce fait, le nombre d'articles est restreint. Ceci s'explique peut-être par le manque de littérature sur le sujet mais également par l'utilisation d'uniquement trois bases de données (PubMed, Cinhal et Embase).

Une autre limite concerne les variables mesurées ainsi que les outils utilisés. Les variables mesurées diffèrent grandement d'une étude à l'autre. De plus, il arrive que la dénomination varie pour un même paramètre étudié. Par exemple, la fréquence des selles est définie par : bowel opening frequency, selles spontanées par semaine, complete bowel movement ou encore nombre de jours sans selles. L'hétérogénéité de ces données a rendu difficile l'uniformisation de nos résultats. Pour ce qui est des outils de mesure, dans la majorité des cas, ils étaient standardisés mais différaient également selon les études. Il était alors difficile d'interpréter les résultats. Par exemple, l'ECR d'Ibrahim et al. (98) a utilisé le Garrigues Questionnaire pour établir les variables à étudier. Ce questionnaire évalue de manière regroupée plusieurs items alors que d'autres études évaluent ces mêmes variables indépendamment les unes des autres.

La dernière limite identifiée se porte sur la qualité méthodologique des études sélectionnées. Selon les grilles de qualité HEdS et JBI (cf. tableau 6,7,8), quatre études sur sept sont neutres. Ceci révèle des lacunes méthodologiques et impacte donc l'interprétation des résultats.

14.4. Forces de notre revue QS

Notre travail est le premier à s'intéresser à l'efficacité des probiotiques et/ou prébiotiques sur les symptômes non-moteurs de la MP, spécifiquement les gastro-intestinaux. Le nombre croissant d'articles publiés sur le sujet montre donc l'intérêt du monde scientifique pour ce thème. De plus, ce travail est utile et pertinent pour la pratique clinique de la diététique (cf. implications pratiques).

La méthodologie effectuée pour notre revue est l'une des forces de ce travail. Premièrement le devis de notre revue QS se situe à un niveau de preuve scientifique élevé. Notre travail a permis de compiler les résultats des différentes études existantes pour l'élaboration des

résultats. Ensuite, l'analyse de la qualité faite à deux reprises, à l'aide de deux grilles différentes (HEdS et JBI), appuie la qualité de notre démarche méthodologique.

Les différents biais et limites de notre revue QS ont été identifiés et cités.

En comparaison avec les précédents travaux réalisés se rapprochant de notre sujet, la plus-value de ce travail est d'avoir inclus des études sur les prébiotiques et symbiotiques en plus des probiotiques. Ceci permet d'avoir une vision et une approche plus globale de la prise en charge des symptômes non-moteurs de la MP en lien avec le microbiote intestinal. Cette revue QS ouvre des perspectives concrètes en ce qui concerne leur prise en charge.

15. Implications pour la recherche

A l'issue des résultats prometteurs de notre revue QS concernant l'utilisation de probiotiques et/ou de prébiotiques chez les patient·e·s atteint·e·s de la MP, nous sommes en mesure d'émettre plusieurs recommandations pour les futures études sur le sujet. Premièrement, davantage d'études interventionnelles sont nécessaires afin de pouvoir affirmer avec plus de preuves que les probiotiques seuls, les prébiotiques seuls ou l'utilisation d'un symbiotique ont des effets bénéfiques sur les symptômes non-moteurs de la MP, principalement gastro-intestinaux.

Ensuite nous voudrions souligner le fait qu'il est difficile dans le domaine de la nutrition de mener des études avec un devis aussi robuste que les essais contrôlés randomisés tant il y a de facteurs à prendre en compte dans l'alimentation. Dans ce type d'intervention, il est aisé de le faire en comparant des pro- et/ou des prébiotiques sous forme de capsule, de sachet à diluer dans l'eau ou de comprimé à un placebo de même forme. Pour cette raison, nous encourageons fortement la poursuite des recherches avec ce devis d'étude en tenant compte des facteurs de confusion. Lorsqu'une intervention nutritionnelle (ici probiotiques et/ou prébiotiques) est réalisée, la prise en compte des facteurs confondants comme l'alimentation (teneur en fibres), l'hydratation, l'activité physique, la prise de médicaments (laxatifs ou antiparkinsoniens), l'origine ou encore l'âge est essentielle. Ceci est pertinent pour affirmer l'efficacité ou non de l'intervention sur les variables étudiées. A plusieurs reprises, ces facteurs de confusion n'ont pas été mentionnés ou pris en compte dans les résultats. Aussi, il est primordial dans les études interventionnelles d'éviter tout biais en mettant en place uniquement l'intervention étudiée et non plusieurs interventions simultanées (ex : thérapie nutritionnelle sous formes de conseils diététiques - augmentation de l'hydratation ou des fibres alimentaires - données simultanément à l'intervention).

Nous pensons aussi qu'il serait intéressant d'évaluer à moyen terme, les effets de l'intervention une fois terminée, pour constater ou non le maintien des bénéfices. Ceci permettrait de privilégier une stratégie thérapeutique plutôt qu'une autre : la prise de pro- et/ou de prébiotiques pendant une période donnée ou en traitement à long terme. Une fois la validité des effets des pro- et/ou des prébiotiques attestée, il serait également intéressant de comparer leur prise à une intervention nutritionnelle seule.

Finalement, les critères de sélection de notre revue QS n'ont pas tenu compte de la diversité des souches probiotiques existantes. Il serait pertinent pour la suite de s'intéresser à l'effet de chaque souche probiotique individuellement pour attester de l'ampleur de leurs bénéfices sur les variables étudiées. La question sous-jacente est la suivante : toutes les souches probiotiques se valent-elles ou est-ce l'association de plusieurs souches qui produit le plus d'effet ?

16. Implications pour la pratique diététique

Les diététicien·ne·s sont à ce jour impliqué·e·s dans le traitement de plusieurs troubles liés à la MP. Les interventions nutritionnelles participent à l'amélioration de la qualité de vie ainsi

qu'au soulagement de certains symptômes non-moteurs (cf. rôle des diététicien·ne·s dans la prise en charge).

En regard du vieillissement de la population et des différentes études établissant le lien entre l'alimentation et les maladies neurodégénératives, il sera nécessaire d'intégrer également des interventions diététiques préventives. En effet, plusieurs études épidémiologiques ont déjà démontré que le régime alimentaire avait une influence dans le développement et le traitement de la MP. L'alimentation méditerranéenne est le régime qui a montré le plus de résultats pour retarder son apparition ainsi que sa progression. La cible thérapeutique de ces interventions nutritionnelles est le microbiote intestinal. Comme montré précédemment, en ajustant le régime alimentaire il est possible d'en modifier sa composition et donc d'agir sur l'axe intestin-cerveau (117).

L'alimentation n'est pas le seul facteur influençant la composition du microbiote intestinal. Comme démontré dans cette revue QS, l'utilisation de pro- et/ou prébiotiques impacte également positivement celui-ci, ce qui peut améliorer la symptomatologie de la MP.

En effet, ils ont un rôle à jouer dans la prise en charge des symptômes non-moteurs de cette maladie. La mise en place d'un traitement à base de pro- et/ou prébiotiques pourrait donc représenter un axe de prise en charge diététique supplémentaire, essentiellement pour les troubles gastro-intestinaux. Des recherches supplémentaires attestant de leur efficacité sur les autres symptômes non-moteurs permettraient d'appuyer encore plus le rôle des diététicien·ne·s. En effet, ces nouveaux axes de prise en charge les impliqueraient donc davantage dans l'accompagnement global et rapproché des patient·e·s atteint·e·s de la maladie de Parkinson.

En plus de l'amélioration de la qualité de vie et du bien-être des malades, les diététicien·ne·s ont donc un rôle clé à jouer dans la prévention et dans la progression de cette pathologie.

Conclusion

Cette revue QS a permis de rassembler les différentes données récentes de la littérature scientifique pour comprendre les effets des probiotiques et/ou des prébiotiques sur les symptômes non-moteurs de la MP. La majorité des études sélectionnées a étudié l'effet des probiotiques. Les résultats de cette revue démontrent une amélioration notable concernant principalement les symptômes gastro-intestinaux, précisément la fréquence et la consistance des selles. La constipation est un symptôme très fréquent dans la MP et le plus étudié parmi tous les symptômes non-moteurs. Après intervention, les patient·e·s ne répondaient plus à ce diagnostic, ce qui améliore considérablement leur qualité de vie. Des études supplémentaires sur les autres symptômes non-moteurs tels que la dépression, l'anxiété, les troubles du sommeil, etc. seraient utiles et nécessaires pour compléter davantage la prise en charge.

Cette revue QS nous permet de nous positionner en tant que diététiciennes face à l'émission de recommandations ainsi que l'utilisation de probiotiques et/ou prébiotiques pour les patient·e·s atteint·e·s de la MP. Nous avons constaté que les probiotiques et/ou prébiotiques sont un traitement bien toléré à court terme avec très peu d'effets secondaires. La satisfaction des sujets qui suivent ce traitement est élevée, ce qui est un aspect pratique encourageant. Nous pensons que c'est un traitement peu contraignant dans le quotidien des malades.

Cette revue QS a également permis de mettre en lumière le rôle primordial des diététicien·ne·s dans la prévention et la prise en charge de cette maladie neurodégénérative. Elle ouvre aussi de nouvelles perspectives de champs d'action de la profession.

Les résultats de cette revue QS sont prometteurs mais doivent être complétés par des études supplémentaires. Des recommandations méthodologiques ont été données précédemment afin de réunir des évidences scientifiques de qualité plus élevée.

L'étude du microbiote intestinal est un sujet très récent et une cible thérapeutique intéressante dans diverses pathologies. L'effet des pro- et/ou prébiotiques sur cet organe, en lien avec une dysbiose, mérite d'être développé dans les années à venir.

Liste des références

1. Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson Pandemic-A Call to Action. *JAMA Neurol.* 2018;75(1):9-10. doi:10.1001/jamaneurol.2017.3299
2. Parkinson Suisse. Qu'est-ce la maladie de Parkinson ? [En ligne]. [cité 18 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.parkinson.ch/fr/maladie-de-parkinson/quest-ce-parkinson>
3. Inserm. Maladie de Parkinson Deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente [En ligne]. 2022 [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/parkinson-maladie/>
4. Inserm. Microbiote intestinal (flore intestinale) Une piste sérieuse pour comprendre l'origine de nombreuses maladies [En ligne]. 2021 [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
5. Marteau P. Microbiote intestinal. *EMC - Gastro-entérologie.* 2013;8(2):1-8. doi:10.1016/S1155-1968(13)43247-9
6. Westfall S, Lomis N, Kahouli I, Dia SY, Singh SP, Prakash S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(20):3769-87. doi:10.1007/s00018-017-2550-9
7. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations : World Health Organization; 2006
8. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(8):491-502. doi:10.1038/nrgastro.2017.75
9. Parinkon Suisse. Qu'est-ce la maladie de Parkinson ? [En ligne]. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.parkinson.ch/fr/maladie-de-parkinson/quest-ce-parkinson>
10. Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol.* 2009;8(12):1150-7. doi:10.1016/S1474-4422(09)70238-8
11. Bezard E, Dehay B. Maladie de Parkinson - Le rôle de la synucléine. *Med Sci (Paris).* 2022;38(1):45-51. doi:10.1051/medsci/2021241
12. Mouton-Liger F, Rosazza T, Sepulveda-Diaz J, leang A, Hassoun SM, Claire E, et al. Parkin deficiency modulates NLRP3 inflammasome activation by attenuating an A20-dependent negative feedback loop. *Glia.* 2018;66(8):1736-51. doi:10.1002/glia.23337
13. Burkhard P. Diagnostic de la maladie de Parkinson : pas si facile.... *Rev Med Suisse* [En ligne]. 2015 [cité 17 juin 2022];1(459):304-5. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-459/diagnostic-de-la-maladie-de-parkinson-pas-si-facile>
14. Haute Autorité de Santé. La maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques [En ligne]. 2000 [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272069/fr/la-maladie-de-parkinson-criteres-diagnostiques-et-therapeutiques

15. Rizek P, Kumar N, Jog MS. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *CMAJ*. 2016;188(16):1157-65. doi:10.1503/cmaj.151179
16. Grabli D. Autres troubles de la motricité [En ligne]. 2022 [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/la-maladie/symptomes/autres-troubles-moteurs/>
17. Grabli D. Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens : les signes moteurs. *La Presse Médicale*. 2017;46(2, Part 1):187-94. doi:10.1016/j.lpm.2017.01.003
18. Wicki B, Benninger D. Actualité de la maladie de Parkinson. *Rev Med Suisse*. 2018;4(604):870-4. doi:10.53738/REVMED.2018.14.604.0870
19. Aubignat M, Tir M, Krystkowiak P. Les symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson de la physiopathologie au diagnostic précoce. *La Revue de Médecine Interne*. 2021;42(4):251-7. doi:10.1016/j.revmed.2020.06.019
20. Low P. Présentation du système nerveux autonome - Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs [En ligne]. 2020 [cité 1 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/troubles-du-syst%C3%A8me-nerveux-autonome/pr%C3%A9sentation-du-syst%C3%A8me-nerveux-autonome>
21. Derkinderen P. La maladie de Parkinson est aussi une maladie du tube digestif. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 2020;204(1):66-71. doi:10.1016/j.banm.2019.11.013
22. Société Nationale Française de Gastro-entérologie. Constipation chronique [En ligne]. 2017 [cité 1 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/constipation-chronique>
23. Plécanatide pour traiter la constipation chronique idiopathique. *Rev Med Suisse* [En ligne]. 2017;3(1519):81-3. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revues/medical-letter/2017/medical-letter-no-1519/plecanatide-pour-traiter-la-constipation-chronique-idiopathique>
24. Rome Foundation. Rome IV Criteria [En ligne]. 2016 [cité 1 juill 2022]. Disponible sur: <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>
25. Lewis SJ, Heaton KW. Stool Form Scale as a Useful Guide to Intestinal Transit Time. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1997;32(9):920-4. doi:10.3109/00365529709011203
26. Lyons KE, Pahwa R. The impact and management of nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Am J Manag Care*. 2011;17 Suppl 12:308-14. Disponible sur: https://www.ajmc.com/view/ace001_11oct_lyons_s308
27. Fasano A, Visanji NP, Liu LWC, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2015;14(6):625-39. doi:10.1016/S1474-4422(15)00007-1
28. Pilipovich AA, Vorob'eva OV, Makarov SA, Shindryaeva NN, Vorob'eva YD. Gastrointestinal Dysfunction Impact on Life Quality in a Cohort of Russian Patients with Parkinson's Disease I-III H&Y Stage. *Parkinsons Dis*. 2022;2022:1571801. doi:10.1155/2022/1571801
29. Mutez E, Chartier-Harlin MC, Destée A. Génétique de la maladie de Parkinson. *Pratique Neurologique - FMC*. 2013;4(1):3-10. doi:10.1016/j.praneu.2012.12.002

30. Defebvre L. Maladie de Parkinson : rôle des facteurs génétiques et environnementaux. Implication en pratique clinique quotidienne. *Revue Neurologique*. 2010;166(10):764-9. doi:10.1016/j.neurol.2010.07.014
31. Hirschberg S, Gisevius B, Duscha A, Haghikia A. Implications of Diet and The Gut Microbiome in Neuroinflammatory and Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):E3109. doi:10.3390/ijms20123109
32. Parkinson Québec. Les causes [En ligne]. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: <https://parkinsonquebec.ca/maladie-de-parkinson/causes/#:~:text=La%20baisse%20du%20niveau%20situs,de%20la%20maladie%20de%20Parkinson.>
33. Parkinson Suisse. Traitement médicamenteux [En ligne]. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.parkinson.ch/fr/maladie-de-parkinson/traitement-antiparkinsonien/traitement-medicamenteux>
34. Compendium. compendium.ch [En ligne]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://compendium.ch/fr>
35. Schorderet M. Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. Genève: Editions Slatkine; 1988.
36. Burkhard PR, Vingerhoets JG, Vingerhoets FJG. Traitement actuel de la maladie de Parkinson : difficultés et controverses. *Rev Med Suisse* [En ligne]. 2005 [cité 17 juin 2022];9(018):1214-9. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2005/revue-medicale-suisse-18/traitement-actuel-de-la-maladie-de-parkinson-difficultes-et-controverses>
37. VIDAL. Le traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson [En ligne]. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-parkinson/traitement.html>
38. Nau JY. Nouvelles lumières sur la grande importance des petits noyaux subthalamiques. *Rev Med Suisse* [En ligne]. 2007 [cité 17 juin 2022];7(117):1661. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2007/revue-medicale-suisse-117/nouvelles-lumieres-sur-la-grande-importance-des-petits-noyaux-subthalamiques>
39. VIDAL. La stimulation cérébrale profonde [En ligne]. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-parkinson/stimulation-cerebrale-profonde.html>
40. Schuepbach W, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. *N Engl J Med*. 2013;368(7):610-22. doi:10.1056/NEJMoa1205158
41. Fleury V, Horvath J, Pollak P, Burkhard P, Vingerhoets F. Stimulation cérébrale profonde lors de maladie de Parkinson et autres troubles du mouvement : indications, résultats et complications. *Rev Med Suisse* [En ligne]. 2015 [cité 17 juin 2022];1(472):962-7. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-472/stimulation-cerebrale-profonde-lors-de-maladie-de-parkinson-et-autres-troubles-du-mouvement-indications-resultats-et-complications>

42. France Parkinson. Les phases d'évolution [En ligne]. [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/la-maladie/evolution-maladie/phases-evolution/>
43. Macleod AD, Taylor KSM, Counsell CE. Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1615-22. doi:10.1002/mds.25898
44. Agim ZS, Cannon JR. Dietary Factors in the Etiology of Parkinson's Disease. *BioMed Research International* [En ligne]. 2014 [cité 17 juin 2022];2015. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/672838/>
45. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1344. doi:10.1136/bmj.a1344
46. Alcalay R, Gu Y, Mejia-Santana H, Cote L, Marder K, Scarmeas N. The Association between Mediterranean Diet Adherence and Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2012;27(6):771-4. doi:10.1002/mds.24918
47. American Parkinson Disease Association. MIND & Mediterranean Diets for Parkinson's Disease [En ligne]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.apdaparkinson.org/article/mind-and-mediterranean-diets/>
48. Metcalfe-Roach A, Yu AC, Golz E, Cirstea M, Sundvick K, Kliger D, et al. MIND and Mediterranean Diets Associated with Later Onset of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 2021;36(4):977-84. doi:10.1002/mds.28464
49. Barichella M, Cereda E, Pezzoli G. Major nutritional issues in the management of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(13):1881-92. doi:10.1002/mds.22705
50. Burgos R, Bretón I, Cereda E, Desport JC, Dziewas R, Genton L, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr*. 2018;37(1):354-96. doi:10.1016/j.clnu.2017.09.003
51. Parkinson Québec. Maladie de Parkinson et constipation [En ligne]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://parkinsonquebec.ca/maladie-de-parkinson/symptomes/parkinson-et-constipation/>
52. Barichella M, Cereda E, Cassani E, Pinelli G, Iorio L, Ferri V, et al. Dietary habits and neurological features of Parkinson's disease patients: Implications for practice. *Clinical Nutrition*. 2017;36(4):1054-61. doi:10.1016/j.clnu.2016.06.020
53. Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, Murakami M, Noya M, Takahashi D, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2013;97(5):1004-13. doi:10.3945/ajcn.112.051664
54. Van den Bos F, Speelman AD, Samson M, Munneke M, Bloem BR, Verhaar HJJ. Parkinson's disease and osteoporosis. *Age and Ageing*. 2013;42(2):156-62. doi:10.1093/ageing/afs161
55. Triantafyllou NI, Kararizou E, Angelopoulos E, Tsounis S, Boufidou F, Evangelopoulos ME, et al. The Influence of Levodopa and the COMT Inhibitor on Serum Vitamin B12 and Folate Levels in Parkinson's Disease Patients. *ENE*. 2007;58(2):96-9. doi:10.1159/000103644
56. Pataky Z, Bobbioni-Harsch E, Hadengue A, Carpentier A, Golay A. La flore intestinale, responsable de notre poids ? *Rev Med Suisse* [En ligne]. 2009 [cité 17 juin 2022];5(196):662-6. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse->

57. Debré P. Les défis du microbiote. *Med Sci (Paris)*. 2016;32(11):919-20. doi:10.1051/medsci/20163211001
58. Sánchez B, Delgado S, Blanco-Míguez A, Lourenço A, Gueimonde M, Margolles A. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(1). doi:10.1002/mnfr.201600240
59. La Revue des Microbiotes. Microbiote intestinal, obésité et troubles métaboliques associés [En ligne]. 2016 [cité 17 juin 2022];(4):23. Disponible sur: <https://www.larevuedesmicrobiotes.fr/numeros/4>
60. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scaldaferri F, Pulcini G, et al. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*. 2019;11(10):2393. doi:10.3390/nu11102393
61. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174-80. doi: 10.1038/nature09944
62. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013;500(7464):585-8. doi: 10.1038/nature12480
63. Marieb E, Hoehn K. Anatomie et physiologie humaines : Adaptation de la 9e édition américaine. Montréal: Pearson Education France; 2015.
64. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne*. 2016;37(6):418-23. doi: 10.1016/j.revmed.2015.12.012
65. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchampt A, et al. Microbiota-Generated Metabolites Promote Metabolic Benefits via Gut-Brain Neural Circuits. *Cell*. 2014;156(1):84-96. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.016
66. Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science*. 2018;362(6416):776-80. doi: 10.1126/science.aau5812
67. González Olmo BM, Butler MJ, Barrientos RM. Evolution of the Human Diet and Its Impact on Gut Microbiota, Immune Responses, and Brain Health. *Nutrients*. 2021;13(1):196. doi: 10.3390/nu13010196
68. Westfall S, Lomis N, Kahouli I, Dia SY, Singh SP, Prakash S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(20):3769-87. doi:10.1007/s00018-017-2550-9
69. Fraga M, Godat S, Schoepfer AM, Moradpour D, Nydegger A. Calprotectine fécale : outil diagnostique dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Rev Med Suisse [En ligne]*. 2012 [cité 17 juin 2022];2(352):1669-73. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-352/calprotectine-fecale-outil-diagnostique-dans-les-maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin>
70. Raval U, Harary JM, Zeng E, Pasinetti GM. The dichotomous role of the gut microbiome in exacerbating and ameliorating neurodegenerative disorders. *Expert Rev Neurother*. 2020;20(7):673-86. doi: 10.1080/14737175.2020.1775585

71. Peterson CT. Dysfunction of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Disease: The Promise of Therapeutic Modulation With Prebiotics, Medicinal Herbs, Probiotics, and Synbiotics. *J Evid Based Integr Med*. 2020;25:2515690X20957225. doi: 10.1177/2515690X20957225
72. Unger MM, Spiegel J, Dillmann KU, Grundmann D, Philippeit H, Bürmann J, et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;32:66-72. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.08.019
73. World Gastroenterology Organization Global Guidelines. Probiotiques et prébiotiques [En ligne]. 2017 [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-french-2017.pdf>
74. Pandey KavitaR, Naik SureshR, Vakil BabuV. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *J Food Sci Technol*. 2015;52(12):7577-87. doi: 10.1007/s13197-015-1921-1
75. Chapman CMC, Gibson GR, Rowland I. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? *Eur J Nutr*. 2011;50(1):1-17. doi: 10.1007/s00394-010-0166-z
76. Bélanger M, LeBlanc MJ, Bubost M. La nutrition. 4e éd. Québec: Chenelière éducation; 2015.
77. Metchnikoff II. The Prolongation of Life: Optimistic Studies. Springer Publishing Company; 2004.
78. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol*. 2012;113(2):411-7. doi: 10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x
79. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995;125(6):1401-12. doi: 10.1093/jn/125.6.1401
80. Gibson G, Scott K, Rastall R, Tuohy K, Hotchkiss A, Dubert-Ferrandon A, et al. Dietary prebiotics: Current status and new definition. *Food Science and Technology Bulletin: Functional Foods*. 2010;7:1-19. doi: 10.1616/1476-2137.15880
81. Bélanger M, LeBlanc MJ, Bubost M. La nutrition. 4e éd. Québec: Chenelière éducation; 2015.
82. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*. 2019;8(3):92. doi: 10.3390/foods8030092
83. Tzounis X, Rodriguez-Mateos A, Vulevic J, Gibson GR, Kwik-Uribe C, Spencer JPE. Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(1):62-72. doi: 10.3945/ajcn.110.000075
84. FAO, WHO. Codex alimentarius : Guidelines on nutrition labelling [En ligne]. 2021 [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/es/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXG%2B2-1985%252FCXG_002e.pdf

85. Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2017;8(2):172-84. doi: 10.1080/19490976.2017.1290756
86. Ouwehand AC, Derrien M, de Vos W, Tiihonen K, Rautonen N. Prebiotics and other microbial substrates for gut functionality. *Current Opinion in Biotechnology*. 2005;16(2):212-7. doi: 10.1016/j.copbio.2005.01.007
87. Slavin J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients*. 2013;5(4):1417-35. doi: 10.3390/nu5041417
88. Cochrane Suisse. Revues systématiques [En ligne]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://swiss.cochrane.org/fr/ressources/revues-systematiques>
89. Siddaway AP, Wood AM, Hedges LV. How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. *Annual Review of Psychology*. 2019;70(1):747-70. doi: 10.1146/annurev-psych-010418-102803
90. National Library of Medicine. Glossary of Common Site Terms [En ligne]. 2021 [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/glossary>
91. Thiese MS. Observational and interventional study design types; an overview. *Biochem Med (Zagreb)*. 2014;24(2):199-210. doi: 10.11613/BM.2014.022
92. Academy of Nutrition and Dietetics. Worksheet template and Quality criteria checklist : Primary Research. [En ligne]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.andeanal.org/evidence-analysis-manual>
93. The Joanna Briggs Institute. Critical Appraisal Tools JBI [En ligne]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
94. Barichella M, Pacchetti C, Bolliri C, Cassani E, Iorio L, Pusani C, et al. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: An RCT. *Neurology*. 2016;87(12):1274-80. doi: 10.1212/WNL.0000000000003127
95. Becker A, Pierre Schmartz G, Gröger L, Grammes N, Galata V, Philippeit H, et al. Effects of Resistant Starch on Symptoms, Fecal Markers and Gut Microbiota in Parkinson's Disease – the RESISTA-PD Trial. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. 2021; doi: 10.1016/j.gpb.2021.08.009
96. Cassani E, Privitera G, Pezzoli G, Pusani C, Madio C, Iorio L, et al. Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. *Minerva gastroenterologica e dietologica* [En ligne]. 2011 [cité 27 juin 2022];57(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21587143/>
97. Georgescu D, Ancusa OE, Georgescu LA, Ionita I, Reisz D. Nonmotor gastrointestinal disorders in older patients with Parkinson's disease: is there hope? *Clin Interv Aging*. 2016;11:1601-8. doi: 10.2147/CIA.S106284
98. Ibrahim A, Ali RAR, Manaf MRA, Ahmad N, Tajurruddin FW, Qin WZ, et al. Multi-strain probiotics (Hexbio) containing MCP BCMC strains improved constipation and gut motility in Parkinson's disease: A randomised controlled trial. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244680. doi: 10.1371/journal.pone.0244680

99. Lu CS, Chang HC, Weng YH, Chen CC, Kuo YS, Tsai YC. The Add-On Effect of *Lactobacillus plantarum* PS128 in Patients With Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Front Nutr*. 2021;8:650053. doi: 10.3389/fnut.2021.650053
100. Tan AH, Lim SY, Chong KK, A Manap MAA, Hor JW, Lim JL, et al. Probiotics for Constipation in Parkinson Disease: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Neurology*. 2020;96(5):e772-82. doi: 10.1212/WNL.0000000000010998
101. McCoy CE. Understanding the Intention-to-treat Principle in Randomized Controlled Trials. *West J Emerg Med*. 2017;18(6):1075-8. doi: 10.5811/westjem.2017.8.35985
102. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P. Quantitation of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*. 2008;15(s2):2-8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02212.x
103. Piche T, Dapoigny M, Bouteloup C, Chassagne P, Coffin B, Desfourneaux V, et al. Recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge et le traitement de la constipation chronique de l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007;31(2):125-35. doi: 10.1016/S0399-8320(07)89342-0
104. Addiction Research Center. Beck Depression Inventory (BDI) [En ligne]. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: <https://arc.psych.wisc.edu/self-report/beck-depression-inventory-bdi/>
105. Caputi V, Giron MC. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6). doi: 10.3390/ijms19061689
106. Gupta VK, Paul S, Dutta C. Geography, Ethnicity or Subsistence-Specific Variations in Human Microbiome Composition and Diversity. *Frontiers in Microbiology* [En ligne]. 2017 [cité 1 juill 2022];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2017.01162>
107. Miller LE, Ouwehand AC, Ibarra A. Effects of probiotic-containing products on stool frequency and intestinal transit in constipated adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(6):629-39. doi: 10.20524/aog.2017.0192
108. Leta V, Ray Chaudhuri K, Milner O, Chung-Faye G, Metta V, Pariente CM, et al. Neurogenic and anti-inflammatory effects of probiotics in Parkinson's disease: A systematic review of preclinical and clinical evidence. *Brain Behav Immun*. 2021;98:59-73.
109. Mulak A, Koszewicz M, Panek-Jeziorna M, Koziorowska-Gawron E, Budrewicz S. Fecal Calprotectin as a Marker of the Gut Immune System Activation Is Elevated in Parkinson's Disease. *Front Neurosci*. 2019;13:992. doi: 10.1016/j.bbi.2021.07.026
110. Dumitrescu L, Marta D, Dănău A, Lefter A, Tulbă D, Cozma L, et al. Serum and Fecal Markers of Intestinal Inflammation and Intestinal Barrier Permeability Are Elevated in Parkinson's Disease. *Front Neurosci*. 2021;15:689723. doi: 10.3389/fnins.2021.689723
111. Schwartz A, Spiegel J, Dillmann U, Grundmann D, Bürmann J, Faßbender K, et al. Fecal markers of intestinal inflammation and intestinal permeability are elevated in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;50:104-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.022
112. Scheperjans F. Reply to letter to the editor by Assoc. Prof. Yusuf Ozgur Cakmak, MD, PhD. *Mov Disord*. 2015;30(8):1151-3. doi: 10.1002/mds.26259
113. Tamtaji OR, Taghizadeh M, Daneshvar Kakhaki R, Kouchaki E, Bahmani F, Borzabadi

S, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2019;38(3):1031-5. doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.018

114. Borzabadi S, Oryan S, Eidi A, Aghadavod E, Daneshvar Kakhaki R, Tamtaji OR, et al. The Effects of Probiotic Supplementation on Gene Expression Related to Inflammation, Insulin and Lipid in Patients with Parkinson's Disease: A Randomized, Double-blind, PlaceboControlled Trial. *Arch Iran Med* [En ligne]. 2018 [cité 2 juill 2022];21(7):289-95. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30041526/>

115. Jaillon P. L'essai clinique contrôlé randomisé. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine.* 2007;191(4):739-58. doi: 10.1016/S0001-4079(19)33007-9

116. Perneger T. Le questionnaire de recherche : mode d'emploi à usage des débutants: (Editorial). *Revue des Maladies Respiratoires.* 2004;21(4, Part 2):71-4. doi: 10.1016/S0761-8425(04)71463-1

117. Zhu M, Liu X, Ye Y, Yan X, Cheng Y, Zhao L, et al. Gut Microbiota: A Novel Therapeutic Target for Parkinson's Disease. *Front Immunol.* 2022;13:937555. doi: 10.3389/fimmu.2022.937555

Annexes

Annexe 1 : Échelle de Bristol

Type 1		Selles dures et détachées, ressemblant à des noisettes. Difficiles à évacuer
Type 2		En forme de saucisse, mais dures et grumeleuses. (difficile de passer)
Type 3		Comme une saucisse, mais avec des craquelures sur la surface
Type 4		Ressemble à une saucisse ou un serpent, lisse et douce
Type 5		Morceaux mous, avec des bords nets (néanmoins aisés à évacuer)
Type 6		Morceaux duveteux, en lambeaux, selles détrempées
Type 7		Pas de morceau solide, entièrement liquide

Annexe 2 : Document Excel utilisé pour la sélection des études

	A	B	C	D	E	F
	Pubmed 159 résultats le 25.02.2022 - ((parkinson disease) OR (Parkinson)) AND ((probiotics) OR (prebiotics))					
	PMID	Title	First Author	Publication	Critères inclusion/exclusion article	2ème screening mi-mai 2022
1	31450864	Probiotics for Parkinson's Disease	Gazerani P	2019	Design ne correspond pas	revue narrative
2	29882798	Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's	Caputi V	2018	Design ne correspond pas	revue narrative
3	28164854	The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease	Dinan TG	2017	Hors sujet	
4	31041582	Parkinson's disease and the gastrointestinal microbiome	Lubomski M	2020	Design ne correspond pas	revue narrative
5	29705121	Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's	Sun MF	2018	Design ne correspond pas	revue narrative
6	25689247	Gut/brain axis and the microbiota	Mayer EA	2015	Hors sujet	
7	33046607	Probiotics for Constipation in Parkinson Disease: A Randomized Placebo-	Tan AH	2021	Inclusion	
8	27543643	Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson	Barichella M	2016	Inclusion	
9	29039142	Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases	Quigley EMM	2017	Design ne correspond pas	revue narrative
10	31327219	Parkinson's Disease: The Emerging Role of Gut Dysbiosis, Antibiotics,	Dutta SK	2019	Design ne correspond pas	revue narrative
11	33856024	The role of gut dysbiosis in Parkinson's disease: mechanistic insights and	Wang Q	2021	Design ne correspond pas	revue narrative
12	32667590	The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders	Generoso JS	2021	Hors sujet	
13	33092396	Dysfunction of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegenerative	Peterson CT	2020	Design ne correspond pas	revue narrative
14	28202372	Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease	Parashar A	2017	Design ne correspond pas	revue narrative
15	30658292	Gut microbiota in neurodegenerative disorders	Roy Sarkar S	2019	Design ne correspond pas	revue narrative
16	33549028	A narrative review of relationship between gut microbiota and	Yang H	2021	Hors sujet	
17	31324280	Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and	Cheng LH	2019	Hors sujet	
18	33382780	Multi-strain probiotics (Hexbio) containing MCP BCMC strains improved	Ibrahim A	2020	Inclusion	
19	34283340	Probiotics and the Treatment of Parkinson's Disease: An Update	Mirzaei H	2021	Design ne correspond pas	revue narrative
20	29891223	Clinical and metabolic response to probiotic administration in people	Tamtaji OR	2019	Symptômes	outcome ne correspond pas
21	29492874	Mind-altering with the gut: Modulation of the gut-brain axis with	Kim N	2018	Design ne correspond pas	revue narrative
22	21587143	Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease	Cassani E	2011	Inclusion	
23	32726437	Gut microbiome a promising target for management of respiratory	Trivedi R	2020	Hors sujet	
24	28643167	Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering	Westfall S	2017	Design ne correspond pas	revue narrative
25	33860090	Probiotics for Parkinson's disease: Current evidence and future	Tan AH	2020	Design ne correspond pas	revue narrative
26	33804226	New Avenues for Parkinson's Disease Therapeutics: Disease-Modifying	Lorente-Picón M	2021	Design ne correspond pas	revue narrative
27	33763383	Association of Parkinson's Disease With Microbes and Microbiological	Chen ZJ	2021	Design ne correspond pas	revue narrative
28	26374094	The treatment of gastroparesis, constipation and small intestinal	Barboza JL	2015	Design ne correspond pas	opinion d'expert
29	34450312	The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and	Socata K	2021	Hors sujet	
30	31940482	Probiotic Bacillus subtilis Protects against α -Synuclein Aggregation in	Goya ME	2020	Modèle animaux	
31	30405366	Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology	Russo EB	2018	Hors sujet	
32	31319564	Gut Microbiota, Muscle Mass and Function in Aging: A Focus on	Ticinesi A	2019	Hors sujet	
33	32798817	Polyphenols and their applications: An approach in food chemistry and	de Araújo FF	2021	Hors sujet	
34	34386321	The influence of the gut microbiota on the bioavailability of oral drugs	Zhang X	2021	Hors sujet	
35	30687918	[The microbiota-gut-brain axis and its great projections]	Gomez-Eguilaz	2019	Hors sujet	
36	28109835	Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention	Vaiserman AM	2017	Hors sujet	
37	34732364	Probiotics and Parkinson's disease: A long way to go!	Scorza FA	2022	Design ne correspond pas	lettre à l'éditeur
38	31763115	A nutritional approach to microbiota in Parkinson's disease	Uyar GÖ	2019	Design ne correspond pas	revue narrative
39	33216233	Sex Differences in the Gut-Brain Axis: Implications for Mental Health	Hollings C	2020	Hors sujet	
40	31214110	The Gut and Parkinson's Disease-A Bidirectional Pathway	Santos SF	2019	Design ne correspond pas	revue narrative
41	33881598	Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: molecular pathology	Metta V	2022	Design ne correspond pas	revue narrative
42	35069178	The Gut-Brain Axis and Its Relation to Parkinson's Disease: A Review	Klann EM	2022	Design ne correspond pas	revue narrative
43	29886183	Nutritional modulation of the intestinal microbiota; future opportunities	Lombardi VC	2018	Design ne correspond pas	revue narrative
44	31609702	Faecal Transplantation, Pro- and Prebiotics in Parkinson's Disease; Hope	Van Laar T	2019	Design ne correspond pas	revue narrative
45	30361854	Parkinson's Disease and Current Treatments for Its Gastrointestinal	Ruprasad C	2018	Design ne correspond pas	revue narrative
46	31442459	Gut microbiota and neurological effects of glycosylated	Rueda-Ruzafa L	2019	Hors sujet	
47	33034846	Modulation of the Microbiome in Parkinson's Disease: Diet, Drug, Stool	Brown EG	2020	Design ne correspond pas	revue narrative
48	33070123	A review on preventive role of ketogenic diet (KD) in CNS disorders from	Rawat K	2020	Hors sujet	
49	33153085	Do the Bugs in Your Gut Eat Your Memories? Relationship between Gut	Borsom EM	2020	Hors sujet	
50	31560998	Altered gut microbiota and intestinal permeability in Parkinson's	Sharma S	2019	Design ne correspond pas	revue narrative
51	34985325	A Comprehensive Review on the Role of the Gut Microbiome in Human	Sorboni SG	2022	Design ne correspond pas	revue narrative
52	31134068	Probiotics May Have Beneficial Effects in Parkinson's Disease: In vitro	Magistrelli L	2019	Symptômes	
53	28640632	Gut Microbiota, Nitric Oxide, and Microglia as Prerequisites for	Tse JKY	2017	Hors sujet	
54	33166735	Dysbiosis is one of the risk factor for stroke and cognitive impairment	Koszewicz M	2021	Design ne correspond pas	revue narrative
55	34364965	Neurogenic and anti-inflammatory effects of probiotics in Parkinson's	Leta V	2021	Design ne correspond pas	revue systématique
56	33428888	Gut microbiota-derived vitamins - underrated powers of a multipotent	Rudzi L	2021	Hors sujet	
57	33148438	Probiotic Clostridium butyricum ameliorated motor deficits in a mouse	Sun J	2021	Modèle animaux	
58	32498495	Nutrition and Lifestyle Interventions for Managing Parkinson's Disease:	Lister T	2020	Design ne correspond pas	revue narrative
59	32455532	Nutraceuticals Targeting Generation and Oxidant Activity of	McCarty MF	2020	Design ne correspond pas	revue narrative
60	33383805	Iron Dysregulation and Inflammagens Related to Oral and Gut Health	Vuuren MJV	2020	Design ne correspond pas	revue narrative
61	33538914	Gastrointestinal dysfunction in movement disorders	Sakakibara R	2021	Design ne correspond pas	revue narrative
62	35185522	Efficacy and Safety of Probiotics for the Treatment of Alzheimer's	Xiang S	2022	Design ne correspond pas	revue systématique
63	33825149	Gut Microbial Metabolites in Parkinson's Disease: Implications of	Liang Y	2021	Design ne correspond pas	revue narrative
64	34871259	Clinical therapeutic effects of probiotics in patients with constipation	Yang X	2021	Design ne correspond pas	protocole
65	33120961	Probiotics Treatment Improves Hippocampal Dependent Cognition in a	Xie C	2020	Modèle animaux	
66	33063712	The emerging role of probiotics in neurodegenerative diseases: new	Castelli V	2021	Design ne correspond pas	revue narrative
67	31681151	Editorial: Peripheral Immunity in Parkinson's Disease: Emerging Role	Comi C	2019	Hors sujet	
68	34691361	The Possible Role of Bifidobacterium longum BB536 and Lactobacillus	Ilie OD	2021	Modèle animaux	
69	33078659	Neuroprotective effects of probiotics bacteria on animal model of	Alipour Nosrani	2021	Modèle animaux	
70	34146274	Probiotika bessern Parkinson-Obstipation	Kassubek J	2021	Design ne correspond pas	opinion d'expert
71	28861491	Clinical Endocannabinoid Deficiency Reconsidered: Current Research	Russo EB	2016	Hors sujet	
72	31552496	Microbiota: a novel regulator of pain	Defaye M	2020	Hors sujet	
73	34547323	Oral dispersible films: Conception to quality by design	Gupta MS	2021	Hors sujet	
74	31340904	Role of the gut microbiota in the development of various neurological	Castillo-Álvarez	2019	Design ne correspond pas	revue narrative
75	33422110	The impact of dextran sodium sulphate and probiotic pre-treatment in a	Dwyer Z	2021	Modèle animaux	
76	32333225	Therapeutic effect of GLP-1 engineered strain on mice model of	Fang X	2020	Modèle animaux	
77	32244769	Probiotics Alleviate the Progressive Deterioration of Motor Functions in	Hsieh TH	2020	Modèle animaux	
78	32155131	Effects of the probiotic formulation SLAB51 in in vitro and in vivo	Castelli V	2020	Modèle animaux	
79	29560414	Management of constipation in patients with Parkinson's disease	Pedrosa	2018	Design ne correspond pas	revue systématique
80	30415447	Microbial treatment: the potential application for Parkinson's disease	Fang X	2019	Design ne correspond pas	revue narrative
81	33050862	Engineered Probiotic and Prebiotic Nutraceutical Supplementations in	Kerry RG	2022	Hors sujet	
82	31957505	State-of-the-art pharmacotherapy for autonomic dysfunction in	Quaracino C	2020	Hors sujet	
83	35173313	Function and therapeutic value of astrocytes in neurological diseases	Lee HG	2022	Hors sujet	
84	31095511	Modification of the gut microbiome to combat neurodegeneration	Sasmitha AO	2019	Design ne correspond pas	revue narrative
85	34829694	Probiotic Enhancement of Antioxidant Capacity and Alterations of Gut	Tsao SP	2021	Modèle animaux	
86	35067061	Lactobacillus plantarum DP189 Reduces α -SYN Aggravation in MPTP-	Wang L	2022	Modèle animaux	
87	32250234	Peripheral Immunosensitization and Central Neuroinflammation: A	Magrone T	2020	Hors sujet	
88	35057561	Are We What We Eat? Impact of Diet on the Gut-Brain Axis in	Alfonsetti M	2022	Design ne correspond pas	revue narrative
89	34938384	Neuroprotective Effect of Ceftriaxone on MPTP-Induced Parkinson's	Zhou X	2021	Modèle animaux	

92	31290049	Diagnosis and Management of Autonomic Dysfunction in Dementia	Allan LM	2019	Hors sujet	
93	33906443	Probiotika sind bei Personen mit Morbus Parkinson und Obstipation	Steurer J	2021	Design ne correspond pas	opinion d'expert
94	33291597	Adiponectin Role in Neurodegenerative Diseases: Focus on Nutrition	Polito R	2020	Hors sujet	
95	32037901	The pharmacological management of constipation in patients with	Mozaffari S	2020	Hors sujet	
96	31534664	Nonpharmacological Modulation of Chronic Inflammation in Parkinson's	Kalampokini S	2019	Design ne correspond pas	revue narrative
97	34977556	Influence of probiotic bacteria on gut microbiota composition and gut	Ghyssels J	2021	Hors sujet	
98	31281287	Potential of Prebiotic Butyrogenic Fibers in Parkinson's Disease	Cantu-Jungles	2019	Design ne correspond pas	revue narrative
99	34868009	Parkinson's Disease Is Associated With Dysregulation of Circulatory	Honarmand	2021	Hors sujet	
100	34835406	Gut Microbiota Regulation and Their Implication in the Development of	Sun P	2021	Hors sujet	
101	30127735	Additive Effects of Levodopa and a Neurorestorative Diet in a Mouse	Perez-Pardo P	2018	Modèle animaux	
102	34841783	[Microbe-gut-brain axis and neurological disorders: a review]	Shen X	2021	Design ne correspond pas	revue narrative
103	30255749	Food Components with the Potential to be Used in the Therapeutic	Fernández MJF	2019	Hors sujet	
104	34492236	Probiotics: Potential novel therapeutics for microbiota-gut-brain axis	Snigdha S	2022	Hors sujet	
105	34370175	Gut brain axis: an insight into microbiota role in Parkinson's disease	Moustafa SA	2021	Design ne correspond pas	revue narrative
106	34839011	Effects of Resistant Starch on Symptoms, Fecal Markers and Gut	Becker A	2021	Inclusion	
107	23373820	Emerging drugs for autonomic dysfunction in Parkinson's disease	Perez-Lloret S	2013	Design ne correspond pas	opinion d'expert
108	34938619	Is the Gut Microbiota a Neglected Aspect of Gut and Brain Disorders?	Balan Y	2021	Design ne correspond pas	revue narrative
109	31917834	Adolescence and Aging: Impact of Adolescence Inflammatory Stress	Yahfoufi N	2020	Hors sujet	
110	32066253	Lactobacillus probiotics improved the gut microbiota profile of a	Tan FHP	2020	Modèle animaux	
111	28768369	Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in	Sherwin E	2018	Design ne correspond pas	revue narrative
112	31063918	Probiotics mixture increases butyrate, and subsequently rescues the	Srivastav S	2019	Hors sujet	
113	34430117	Fecal Microbiota Transplantation: A Microbiome Modulation Technique	Nandwana V	2021	Hors sujet	
114	34449056	Lactiplantibacillus plantarum PS128 Alleviates Exaggerated Cortical Beta	Ma YF	2021	Modèle animaux	
115	34957088	Molecular Immune Mechanism of Intestinal Microbiota and Their	Bi C	2021	Hors sujet	
116	34536490	Gut dysbiosis, defective autophagy and altered immune responses in	Chidambaram	2022	Design ne correspond pas	revue narrative
117	33327916	Modulation of Gut-Brain Axis by Probiotics: A Promising Anti-depressant	Rajanala K	2021	Design ne correspond pas	revue narrative
118	34876830	Common Inflammatory Mechanisms in COVID-19 and Parkinson's	Danilenko V	2021	Hors sujet	
119	30041526	The Effects of Probiotic Supplementation on Gene Expression Related to	Borzabadi S	2018	Symptômes	
120	25307598	Hepatic encephalopathy in alcoholic cirrhosis		2014	Hors sujet	
121	29572994	Stool Immune Profiles Evince Gastrointestinal Inflammation in	Houser MC	2018	Hors sujet	
122	31041459	Gut microbiota and bipolar disorder: a review of mechanisms and	Gondalia S	2019	Hors sujet	
123	29581954	Influence of Altered Gut Microbiota Composition on Aging and Aging-	Choi J	2018	Design ne correspond pas	revue narrative
124	32504837	Opioid system influences gut-brain axis: Dysbiosis and related	Rueda-Ruzafa L	2020	Hors sujet	
125	34829716	The Emerging Scenario of the Gut-Brain Axis: The Therapeutic Actions of	Pereira TMC	2021	Hors sujet	
126	34942539	The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain	Barrio C	2022	Hors sujet	
127	32459513	The dichotomous role of the gut microbiome in exacerbating and	Raval U	2020	Design ne correspond pas	opinion d'expert
128	33774988	[Age-associated cognitive impairment and intestinal microbiota: state of	Myakotnykh VS	2020	Design ne correspond pas	revue narrative
129	33857347	Bacterial Extracellular Vesicles and the Gut-Microbiota Brain Axis:	Pirolli NH	2021	Hors sujet	
130	28373840	Promising Effects of Neurorestorative Diets on Motor, Cognitive, and	Perez-Pardo P	2017	Modèle animaux	
131	32039674	Development of a Novel Oral Delivery Vehicle for Probiotics	Enck K	2020	Hors sujet	
132	33763767	Unravelling the potential of gut microbiota in sustaining brain health and	Banerjee A	2021	Design ne correspond pas	revue narrative
133	34357070	Association of Gut Microbiome Dysbiosis with Neurodegeneration: Can	Tan LY	2021	Design ne correspond pas	revue narrative
134	32566740	Characterizing dysbiosis of gut microbiome in PD: evidence for	Wallen ZD	2020	Hors sujet	
135	33454870	Neuroprotective Effects of Heat-Killed Lactobacillus plantarum 200655	Cheon MJ	2021	Hors sujet	
136	21787968	Nutritional support of surgical patients with inflammatory bowel disease	Wagner IJ	2011	Hors sujet	
137	34980288	Performance of distinct microbial based solutions in a Campylobacter	Ty M	2022	Modèle animaux	
138	33617267	Prebiotic Lactulose Ameliorates the Cognitive Deficit in Alzheimer's	Lee YS	2021	Modèle animaux	
139	30530257	Heterogeneity in gut microbiota drive polyphenol metabolism that	Ho L	2019	Hors sujet	
140	34025392	Probiotic Supplementation Facilitates Recovery of 6-OHDA-Induced	Nurrahma BA	2021	Modèle animaux	
141	31542262	Commensal gut microbiota can modulate adaptive immune responses	Yitbarek A	2019	Modèle animaux	
142	27956826	Nonmotor gastrointestinal disorders in older patients with Parkinson's	Georgescu D	2016	Inclusion	
143	32977125	Neuroprotective effects associated with immune modulation by	Perez Visfuk D	2020	Modèle animaux	
144	33293403	Short-Chain Fatty Acid-Producing Gut Microbiota Is Decreased in	Nishiwaki H	2020	Hors sujet	
145	32431588	Gut Microbiome-Modified Polyphenolic Compounds Inhibit α -Synuclein	Yamasaki TR	2020	Hors sujet	
146	30851189	Neuroprotective effects of an engineered commensal bacterium in the 1-	Fang X	2019	Modèle animaux	
147	30181578	Gut microbiota-mediated protection against influenza virus subtype	Yitbarek A	2018	Modèle animaux	
148	35112821	Clinical efficacy of probiotics in the treatment of constipation in	Yan T	2022	Hors sujet	
149	31375848	[Aspects of nutrition for prevention and treatment of chronic	Leussink VI	2019	Hors sujet	
150	34277679	The Add-On Effect of Lactobacillus plantarum PS128 in Patients With	Lu CS	2021	Inclusion	
151	32084834	Gut microbiota dysbiosis might be responsible to different toxicity	Wang G	2020	Modèle animaux	
152	31043910	Naturopathic Treatment of Gastrointestinal Dysfunction in the Setting of	Neiworth-	2018	Hors sujet	
153	34751631	E.coli Nissle increases transcription of flagella assembly and formate	Dacquay LC	2021	Hors sujet	
154	34951365	Association of Dietary Prebiotic Consumption with Reduced Risk of	Nishikawa M	2021	Hors sujet	
155	33567772	Oral Administration of Probiotic Bifidobacterium breve Improves	Ishii T	2021	Modèle animaux	
156	25883837	Glyphosate, pathways to modern diseases III: Manganese, neurological	Samsel A	2015	Hors sujet	
157	22214982	Differential protective effects of quercetin, resveratrol, rutin and	Carrasco-Pozo C	2012	Hors sujet	
158	31404072	High-throughput 16S rRNA gene sequencing reveals that 6-	Choi JG	2019	Modèle animaux	
159	29807225	Oral supplements of inulin during gestation offsets rotenone-induced	Krishna G	2018	Modèle animaux	
160	32632560	Protective effects of Lactobacillus fermentum U-21 against paraquat-	Marsova M	2020	Modèle animaux	
161	30455975	Lactobacillus elicits a 'Marmite effect' on the chicken cecal microbiome	Zou A	2018	Modèle animaux	
162	Cinah Complete 28 résultats le 25.02.2022 - (MH "Parkinson Disease") AND (MH "Probiotics") OR (MH "Prebiotics")					
163	PMID	Title	First Author	Publication	Critères inclusion/exclusion article	
164		Reviews of medical journal articles.	Wendy McLean	2019	Hors sujet	
165		Naturopathic Treatment of Gastrointestinal Dysfunction in the Setting of	Emma M.	2018	Design ne correspond pas	étude de cas
166		Probiotics for Constipation in Parkinson Disease: A Randomized Placebo-	Ai Huey Tan	2021	Inclusion	doublon
167		Integrative Medicine and Health Therapy for Parkinson Disease.	Hall, Mary-	2020	Design ne correspond pas	revue narrative
168		Clinical therapeutic effects of probiotics in patients with constipation	Yang, Xiaoyun	2021	Design ne correspond pas	doublon
169		EYE-OPENER: Consumers embrace coffee drinks as platforms for	DECKER,	2021	Hors sujet	
170		Probiotics mixture increases butyrate, and subsequently rescues the	Srivastav, Sunil	2019	Hors sujet	doublon
171		Clinical and metabolic response to probiotic administration in people	Tamtaji, Omid	2019	Inclusion	doublon
172		Reviews of medical journal articles.	Finney Brown	2013	Hors sujet	
173		Reviews of medical journal articles.	Finney Brown,	2013	Hors sujet	doublon
174		The Effects of Probiotic Supplementation on Gene Expression Related to	Borzabadi,	2018	Inclusion	doublon
175		'All disease begins in the gut': was Hippocrates right?	Lyon, Louisa	2018	Hors sujet	
176		TRUST YOUR GUT.	Duvauchelle,	2018	Hors sujet	
177		Are We What We Eat? Impact of Diet on the Gut-Brain Axis in	Alfonsetti,	2022	Design ne correspond pas	doublon
178		Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson	Barichella,	2016	Inclusion	doublon
179		Psychobiotics: bacterial hope for depression?	Greener, Mark	2018	Hors sujet	
180		Dysfunction of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegenerative	Peterson,	2020	Design ne correspond pas	doublon
181		Gastrointestinal tract 6: the effects of gut microbiota on human health.	Knight, John	2019	Hors sujet	
182		Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and	Li-Hao Cheng	2019	Design ne correspond pas	doublon

183		Nonpharmacological Modulation of Chronic Inflammation in Parkinson's	Kalampokini,	2019	Design ne correspond pas	doublon
184		Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and	Li-Hao Cheng	2019	Design ne correspond pas	doublon
185		Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and	Li-Hao Cheng	2019	Design ne correspond pas	doublon
186		Microbial treatment: the potential application for Parkinson's disease.	Fang, Xin	2019	Design ne correspond pas	doublon
187		Nutritional modulation of the intestinal microbiota; future opportunities	Lombardi,	2018	Design ne correspond pas	doublon
188		Product news.	British Journal of	2010	Hors sujet	
189		Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease.	Parashar, Arun	2017	Design ne correspond pas	doublon
190		BGS special... British Geriatrics Society	Boyle A	2004	Hors sujet	
191		SUN-P199: Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of a Fermented Milk	Barichella, M.	2016	Inclusion	abstract de conférence
Embase 104 résultats le 25.02.2022 - ('prebiotic agent'/exp OR 'probiotic agent'/exp) AND 'parkinson disease'/exp						
192						
193	DOI	Title	First Author	Publication	Critères inclusion/exclusion article	
194	10.3389/f	Efficacy and Safety of Probiotics for the Treatment of Alzheimer's	Xiang S.	2022	Design ne correspond pas	doublon
195	10.3390/p	Gastrointestinal Dysfunction in Parkinson's Disease: Current and	Han M. N.	2022	Design ne correspond pas	revue narrative
196	10.3389/f	The Gut-Brain Axis and Its Relation to Parkinson's Disease: A Review	Klann E. M.	2021	Design ne correspond pas	doublon
197	10.1016/j	Influence of probiotic bacteria on gut microbiota composition and gut	Ghyssels J.	2021	Hors sujet	doublon
198	10.1038/s	Deep nasal sinus cavity microbiota dysbiosis in Parkinson's disease	Pal G.	2021	Hors sujet	
199		Brain-gut-microbiota axis in schizophrenia and parkinson's disease	Nagamine T.	2021	Hors sujet	
200	10.1016/j	P.0637 The link between gut microbiota, ketogenic diet and anxiety	Fraga A.	2021	Hors sujet	
201	10.17554/j	Epigenetic roles of short chain fatty acids as beneficial modulators in the	Yagi A.	2021	Hors sujet	
202	10.1002/	Effect of probiotics on MDS UPDRS in Parkinson disease at 12 weeks: A	George G.	2021	Inclusion	abstract de conférence
203	10.3389/f	Attenuated Postprandial GLP-1 Response in Parkinson's Disease	Manfreedy R.A.	2021	Symptômes	
204	10.3390/p	Modulation of neuroinflammation by the gut microbiota in prion and	Trichka J.	2021	Design ne correspond pas	revue narrative
205	10.2174/1	Nutraceuticals and their novel drug delivery system: A boon to human	Kam A. K.	2021	Hors sujet	
206	10.2478/ci	An educational review on Probiotics	Uma K. V.	2021	Hors sujet	
207	10.3389/f	Probiotic Supplementation Facilitates Recovery of 6-OHDA-Induced	Nurrahma B. A.	2021	Modèle animaux	doublon
208	10.47583/i	A comprehensive review on nutraceuticals	Ruby S.	2021	Hors sujet	
209		Probiotics for the treatment of constipation in patients with Parkinson's	Diener H.-C.	2021	Design ne correspond pas	opinion d'expert
210	10.1002/jg	Probiotics for Parkinson's disease: Current evidence and future	Tan A. H.	2021	Design ne correspond pas	doublon
211	10.1002/jg	Probiotics: Not just good for the gut but for the brain too	Mahadeva S.	2021	Design ne correspond pas	lettre à l'éditeur
212	10.4103/1	The emerging role of probiotics in neurodegenerative diseases: New	Castelli V.	2021	Design ne correspond pas	doublon
213	10.1002/e	The gut microbiome in drug-resistant epilepsy	Chatzikonstantin	2021	Hors sujet	
214	10.3389/f	Traditional Chinese Medicine Monomers: Novel Strategy for	Wang J.	2021	Hors sujet	
215	10.4103/1	Gut microbiota: A potential therapeutic target for Parkinson's disease	Baizabal-	2021	Design ne correspond pas	opinion d'expert
216	10.17554/j	Prophylactic role of aloe components, butyrate fermented, micmas, and	Yagi A.	2021	Hors sujet	
217	10.2147/ji	Common inflammatory mechanisms in covid-19 and parkinson's	Danilenko V.	2021	Hors sujet	doublon
218		An analysis of the characteristics of the intestinal flora in patients with	Chen W.	2021	Hors sujet	
219	10.1038/s	Characterizing dysbiosis of gut microbiome in PD: evidence for	Wallen Z. D.	2020	Hors sujet	doublon
220	10.3390/b	Do the bugs in your gut eat your memories? Relationship between gut	Borsom E. M.	2020	Hors sujet	doublon
221	10.7717/p	Treatment with bifidobacteria can suppress Aβ accumulation and	Wu Q.	2020	Modèle animaux	
222	10.3390/p	Cyclic oligosaccharides as active drugs, an updated review	Matencio A.	2020	Hors sujet	
223	10.3389/f	Therapeutic, Prophylactic, and Functional Use of Probiotics: A Current	Aponte M.	2020	Design ne correspond pas	revue narrative
224		Potential of probiotics for the treatment of parkinson's disease: A	Heer N.	2020	Design ne correspond pas	revue narrative
225	10.1002/	Effect of Lactobacillus casei supplementation on clinical response, gut	Yang X. D.	2020	Inclusion	abstract de conférence
226	10.1002/	The add-on effect of Lactobacillus plantarum PS128 in patients with	Chang H. C.	2020	Inclusion	doublon
227	10.1002/	Compared the effects of probiotics and Anti-PD particles on the behavior	Zhao X. H.	2020	Modèle animaux	
228	10.1002/	Sex Disparities in Autonomic Symptom Treatment in Parkinson's	Miller-Patterson	2020	Hors sujet	
229	10.1097/t	Integrative Medicine and Health Therapy for Parkinson Disease	Hall M.-F. E.	2020	Design ne correspond pas	doublon
230	10.1016/j	Fecal microbiota transplantation for antibiotic resistant bacteria	Amrane S.	2020	Hors sujet	
231	10.3390/b	Probiotics alleviate the progressive deterioration of motor functions in a	Hsieh T.-H.	2020	Modèle animaux	doublon
232	10.1016/j	Parkinson's disease, nutrition and micronutrition	Coudron O.	2020	Design ne correspond pas	revue narrative
233	10.1002/w	Gut microbiota: a missing link in psychiatry	Dinan T. G.	2020	Hors sujet	
234		The immunology of mind control: Exploring the relationship between the	Karsas M.	2020	Hors sujet	
235		Implications of gut microbiome dysbiosis in parkinson's disease: A	Elfil M.	2020	Design ne correspond pas	revue systématique
236		The relationship between the human genome and microbiome	Aykut A.	2020	Hors sujet	
237	10.1038/s	Effect of Parkinson's disease and related medications on the	Weis S.	2019	Hors sujet	
238	10.3389/f	The Role of the Gut Microbiota in the Pathogenesis of Parkinson's	Yang D.	2019	Design ne correspond pas	revue narrative
239		Concentration of short chain fatty acids in the peripheral blood of	Shin C.	2019	Hors sujet	
240	10.13040/	A quest for better probiotic delivery and frontiers of probiotic application	Chowdhury R.	2019	Design ne correspond pas	revue narrative
241	10.1002/	Neuroprotection effects of probiotics strains on a chronic MPTP-induced	Qian Y.	2019	Modèle animaux	
242	10.1155/2	Nonpharmacological modulation of chronic inflammation in Parkinson's	Kalampokini S.	2019	Design ne correspond pas	doublon
243	10.23893/	Role of nutraceuticals in neurodegenerative diseases	Nandagopal A.	2019	Hors sujet	
244	10.3389/f	Potential of prebiotic butyrogenic fibers in Parkinson's disease	Cantu-Jungles	2019	Design ne correspond pas	doublon
245	10.5056/n	Parkinson's disease: The emerging role of gut dysbiosis, antibiotics,	Dutta S. K.	2019	Design ne correspond pas	doublon
246		The beneficial effects of tea on bodily systems: Good or bad?	Ghorbani A. R.	2019	Hors sujet	
247	10.3389/f	Editorial: Peripheral immunity in parkinson's disease: Emerging role and	Comi C.	2019	Hors sujet	doublon
248	10.3233/j	Food for thought: The gut-immune-brain axis in Parkinson's disease	Kraneveld A. D.	2019	Hors sujet	
249	10.3233/j	Large multi-center study reveals robust and replicable evidence for	Wallen Z.	2019	Hors sujet	
250	10.3233/j	Food for thought: The gut-immune-brain axis in Parkinson's disease	Kraneveld A. D.	2019	Hors sujet	doublon
251	10.3233/j	Large multi-center study reveals robust and replicable evidence for	Wallen Z.	2019	Hors sujet	doublon
252	10.14283/j	Levels of gut microbiota potentially regulated through anti-	Williams C.	2019	Hors sujet	
253	10.1038/s	Management of constipation in patients with Parkinson's disease	Pedrosa	2018	Design ne correspond pas	doublon
254	10.4103/1	Polyphenols-gut microbiota interplay and brain neuromodulation	Filosa S.	2018	Hors sujet	
255	10.1097/	A focused role for probiotic strains on oxidative stress, membrane	Amoruso A.	2018	Hors sujet	
256	10.3389/f	Cannabis therapeutics and the future of neurology	Russo E. B.	2018	Hors sujet	doublon
257		A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics for	Chong K. K.	2018	Inclusion	abstract de conférence
258		Neuroprotection effects of probiotics strains on a chronic MPTP-induced	Qian Y.	2018	Modèle animaux	doublon
259		Interpersonal heterogeneity in gut microbiota may contribute to	Ho L.	2018	Hors sujet	
260	10.4103/1	Neurodegenerative diseases are a function of matrix breakdown: How	Maguire G.	2018	Hors sujet	
261	10.1002/p	Microbiome - Does it matter?	Ranganathan S.	2018	Hors sujet	
262	10.1002/	Effects of probiotics on constipation, neurological symptoms, and quality	Machado D.	2018	Inclusion	Abstract de conférence
263		Effects of probiotic bacterial strains on peripheral inflammation in	Magistrelli L.	2018	Hors sujet	
264		The immunology of mind control - Exploring the relationship between	Karsas M.	2018	Hors sujet	
265	10.4314/tj	Probiotics in human mental health and diseases-A minireview	Sivamaruthi B. S.	2018	Hors sujet	
266		Effects of probiotics on constipation, neurological symptoms, and quality	Machado D.	2018	Inclusion	doublon
267		Chronic constipation in adults	Sibanda M.	2018	Hors sujet	
268	10.17554/j	Prophylactic aloe components on autoimmune diseases: Barbaloin, Aloe	Yagi A.	2018	Hors sujet	
269	10.1017/ct	2461 Increasing butyrate levels by microbial manipulation or drug	Garcia S. M.	2018	Modèle animaux	
270	10.3390/n	Probiotic, prebiotic, and brain development	Cerdó T.	2017	Hors sujet	
271	10.1111/h	Intestinal microbiota and gastrointestinal dysfunction of patients with	Baryshnikova	2017	Inclusion	abstract de conférence
272	10.1002/	Probiotic correction of intestinal dysbiosis in Parkinson's disease	Milukhina I.	2017	Inclusion	abstract de conférence

273	10.1002/gl	Bacterial peptidoglycan in MS and EAE brain as a cofactor in	Laman J.	2017	Hors sujet	
274	10.3389/f	Promising effects of neurorestorative diets on motor, cognitive, and	Perez-Pardo P.	2017	Modèle animaux	doublon
275	10.12771/	Bisacodyl induced severe rectal ulcer with proctitis	Cho H.J.	2017	Hors sujet	
276		Dietary interventions with strong preventive and therapeutic effects on	Perez-Pardo P.	2016	Modèle animaux	
277	10.1212/	Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson	Barichella M.	2016	Inclusion	doublon
278		Double-blind, placebo-controlled trial of a fermented milk containing	Barichella M.	2016	Inclusion	doublon
279	10.1111/h	New insights into the roles of gut microbiota in neurodegenerative	Vasapoli R.	2016	Design ne correspond pas	revue systématique
280	10.1002/	Double-blind, placebo-controlled trial of a fermented milk containing	Cereda E.	2016	Inclusion	abstract de conférence
281	10.1002/	Colonic microbiome in Korean patients with Parkinson's disease	Lee D.	2016	Hors sujet	
282	10.1515/p	Intestinal microbiome, neuroinflammation and neurodegeneration	Leblhuber F.	2016	Hors sujet	
283	10.1016/j.	Gut feeling	Cotta C.	2016	Hors sujet	
284	10.5455/b	Psychobiotics: The potential therapeutic promise of microbes in	Sayar G.H.	2016	Hors sujet	
285		Management of slow colonic transit constipation in Parkinson's disease:	Johnson M. E.	2016	Design ne correspond pas	revue systématique
286	10.14748/	Gut microbiota and health: A review with focus on metabolic and	Pradhan B.	2016	Design ne correspond pas	revue narrative
287	10.3233/j	Talk #1: Gut-microbiome-brain connections	Mazmanian S.	2016	Hors sujet	
288		A systematic review on the use of oral therapeutic agents in the	Alqaraawi A.	2015	Design ne correspond pas	revue systématique
289	10.1038/a/	A systematic review on the use of oral therapeutic agents in the	Alqaraawi A.	2015	Design ne correspond pas	doublon
290	10.1159/0	Improvement of intestinal microflora by feeding of prebiotics delays	Nakamura S.	2015	Modèle animaux	
291	10.3389/f	The scale of the evidence base on the health effects of conventional	Glanville J.M.	2015	Hors sujet	
292	10.1007/s	Aleman in treatment of constipation in Parkinson's disease	Mazza S.	2015	Hors sujet	
293	10.1002/	Use of complementary therapies among persons with PD	Mischley L.K.	2014	Hors sujet	
294	10.1007/9	Nutrition and gastrointestinal health as modulators of parkinson's	Rasmussen H.E.	2014	Design ne correspond pas	revue narrative
295		Intestinal Dysfunction in Parkinson's Disease	Pfeiffer R.F.	2013	Design ne correspond pas	revue narrative
296		Healthy living with nutraceuticals	Singh P.	2011	Hors sujet	
297		Whey proteins. Overview of clinical trials	Sukkar S.G.	2011	Hors sujet	
298						

Annexe 3 : Grille d'analyse de la qualité HEdS vierge

Analyse qualité d'articles de RECHERCHE

Résumé descriptif

Référence	
Devis d'étude	
Niveau de qualité	<input type="checkbox"/> + (Positif) <input type="checkbox"/> - (Négatif) <input type="checkbox"/> ⊖ (Neutre)
But de la recherche	
Critères d'inclusion	
Critères d'exclusion	
Description du protocole de l'étude	Recrutement : Design : Aveuglement (si applicable) : Intervention (si applicable) : Analyses statistiques :
Recueil de données	Moments de mesure : Variables dépendantes : Variables indépendantes : Autres variables en lien :
Description de l'échantillon étudié	N initial sujets: (..... Hommes ; Femmes) N final analysé : (Taux de retrait :) Age (moyenne ; groupes ; etc.): Origine : Autres caractéristiques démographiques : Données anthropométriques : Lieu de recrutement :
Résumé des résultats	Constatations principales : Constatations secondaires :
Conclusion des auteurs	
Commentaires	
Source de financement	

Checklist

Questions de pertinence	
1. En cas de résultat positif de l'intervention étudiée, est-ce que sa mise en application résulterait en une amélioration pour le groupe cible ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	O – N - PP - NA
2. Est-ce que l'outcome ou le thème étudié (variable dépendante) est important du point de vue du groupe cible ?	O – N - PP - NA
3. Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) ou le thème de l'étude est une préoccupation fréquente en pratique diététique ?	O – N - PP - NA
4. Est-ce que l'intervention ou la procédure est réalisable/faisable ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	O – N - PP - NA

Oui=O ; Non=N ; Peu de précisions=PP ; Ne s'applique pas=NA

Questions de validité	
1. Est-ce que la <u>question de recherche</u> a été clairement posée ?	O-N-PP-NA
2. Est-ce que la <u>sélection</u> des sujets de l'étude était exempte de biais ?	O-N-PP-NA

3. Est-ce que les groupes étudiés étaient <u>comparables</u> ?	O-N-PP-NA
4. Est-ce que la gestion des <u>retraits</u> (sujets ayant arrêté l'étude volontairement ou non) a été décrite ?	O-N-PP-NA
5. Est-ce que des <u>méthodes en aveugle</u> ont-été utilisées pour empêcher les biais ?	O-N-PP-NA
6. Est-ce que <u>l'intervention</u> , les plans de traitement, les facteurs d'exposition ou la procédure, ainsi que les comparaisons ont été décrites en détail?	O-N-PP-NA
7. Est-ce que les <u>variables de résultat</u> étaient clairement définies et les <u>mesures valides et fiables</u> ?	O-N-PP-NA
8. Est-ce que <u>les analyses statistiques</u> étaient appropriées pour le design d'étude et pour le type de variables de résultats?	O-N-PP-NA
9. Est-ce que <u>les conclusions</u> étaient étayées par les <u>résultats</u> et tenaient compte des biais et des limites ?	O-N-PP-NA
10. Est-ce qu'un biais dû au <u>financement</u> ou au <u>sponsoring</u> de l'étude est peu probable ?	O-N-PP-NA

Cotation

POSITIF (+)

Si la majorité des réponses aux questions de validité ci-dessus sont « Oui », y compris les critères 2, 3, 6 et 7 ainsi qu'au moins une réponse « Oui » à une autre question, l'article devrait être désigné par le symbole plus (+).

NEGATIF (-)

Si la plupart ($\geq 6/10$) des réponses aux questions de validité ci-dessus sont « Non », l'article devrait être désigné par le symbole moins (-).

NEUTRE (⊖)

Si les réponses aux questions de validité 2, 3, 6 et 7 n'indiquent pas que l'étude est particulièrement robuste, l'article devrait être désigné par le symbole neutre (⊖).

Symboles	Légende
+	Positif : Indique que l'article a abordé clairement les critères d'inclusion et d'exclusion, les biais, la généralisabilité, le recueil et l'analyse des données.
-	Négatif : Indique que les éléments ci-dessus n'ont pas été abordés de manière suffisante.
⊖	Neutre : Indique que l'article n'est ni particulièrement robuste ni particulièrement faible.

Annexe 4 : Grille d'analyse de la qualité JBI Checklist for quasi-experimental studies (non-randomized Experimental Studies) vierge

JBI Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Is it clear in the study what is the 'cause' and what is the 'effect' (i.e. there is no confusion about which variable comes first)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the participants included in any comparisons similar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Was there a control group?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were there multiple measurements of the outcome both pre and post the intervention/exposure?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Overall appraisal: Include <input type="checkbox"/> Exclude <input type="checkbox"/> Seek further info <input type="checkbox"/>				
Comments (Including reason for exclusion):				

JBI Critical Appraisal Checklist for randomized Controlled trials

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	NA
1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was allocation to treatment groups concealed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were treatment groups similar at the baseline?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were participants blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion):

Annexe 6 : Grilles d'analyse de la qualité HEdS complétées

Analyse qualité d'articles de RECHERCHE

Résumé descriptif

Référence	Barichella M, Pacchetti C, Bolliri C, Cassani E, Iorio L, Pusani C, et al. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: An RCT. Neurology. 2016;87(12):1274-80. doi: 10.1212/WNL.0000000000003127
Devis d'étude	Essai contrôlé randomisé
Niveau de qualité	<input checked="" type="checkbox"/> + (Positif) <input type="checkbox"/> - (Négatif) <input type="checkbox"/> ⊖ (Neutre)
But de la recherche	Évaluer l'efficacité des probiotiques et des prébiotiques chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (MP) et de constipation.
Critères d'inclusion	PD idiopathique selon les critères de la UK Brain Bank Les patients ont été considérés comme éligibles lorsqu'ils répondaient aux critères de Rome III pour la constipation fonctionnelle et qu'ils ont fourni un consentement éclairé écrit. Ensuite, les patients sont entrés dans une phase de prétraitement de 2 semaines, au cours de laquelle ils devaient rapporter une moyenne de moins de 3 selles complètes (MSC) (un mouvement après lequel une sensation d'évacuation complète est rapportée, y compris le mouvement associé à l'utilisation de laxatifs dans les dernières 24 heures) par semaine et de 6 selles ou moins par semaine pour confirmer le diagnostic et recevoir l'intervention.
Critères d'exclusion	thérapies de stade avancé (stimulation cérébrale profonde, perfusion duodénale continue de lévodopa et perfusion sous-cutanée d'apomorphine), déclin cognitif (score du Mini-Mental State Examination), toute maladie inflammatoire de l'intestin ou du côlon, chirurgie antérieure du tractus gastro-intestinal, antécédents de cancer, intolérance au lactose, utilisation de probiotiques (à l'exclusion de la consommation de yaourt), utilisation d'antibiotiques dans les 6 semaines précédant le début de l'étude, antécédents d'abus de laxatifs, utilisation de médicaments anticholinergiques, nutrition artificielle en cours (par voie entérale ou parentérale), et présence de selles molles ou liquides (Bristol Stool Form Scale de type 6 et 7, respectivement) pendant la phase de prétraitement.
Description du protocole de l'étude	Recrutement : Pas d'informations sur lieu de recrutement (pays, hôpital, clinique, etc). On peut supposer que c'est en Europe car les financements sont italiens. Design : Essai contrôlé randomisé Aveuglement (si applicable) : Double aveugle Intervention (si applicable) : prise de lait fermenté, contenant de multiples souches probiotiques et des fibres prébiotiques, ou placebo (un lait pasteurisé, fermenté, sans fibres), une fois par jour au petit-déjeuner pendant 4 semaines. Analyses statistiques : L'analyse a comparé tous les patients randomisés, en suivant le principe de l'intention de traiter et en utilisant la procédure d'imputation multiple pour tenir compte des paramètres manquants. Nous avons utilisé la méthode normale multivariée en incluant dans le modèle les prédicteurs de base suivants : âge, sexe, indice de masse corporelle, durée de la maladie, comportement sédentaire, stade de Hoehn et Yahr, consommation de fibres et d'eau, MBC, consistance des selles et utilisation de laxatifs. Nous avons utilisé un modèle de régression linéaire général, en ajustant les facteurs de confusion potentiels

	comme il convient, pour analyser l'effet du traitement sur le critère d'évaluation principal et tous les critères d'évaluation secondaires sur une échelle continue. Les critères d'évaluation secondaires sur une échelle binomiale ont été évalués à l'aide d'un modèle logistique. Pour tous les critères, nous avons rapporté la différence de moyennes (variables continues) et les odds ratios (variables dichotomiques) ainsi que l'intervalle de confiance (IC) à 95 %. Aucune analyse intermédiaire n'a été réalisée. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées en aveugle de l'allocation des traitements et en utilisant Stata, version 13.1 (StataCorp, College Station, TX). Le niveau de signification a été fixé à la valeur p bilatérale ,0,05.
Recueil de données	<p>Moments de mesure : (week -2) phase de prétraitement de deux semaines au cours de laquelle ils ont été invités à remplir un journal des selles pour une évaluation quotidienne et hebdomadaire des symptômes afin de confirmer le diagnostic de constipation : le nombre de selles, la sensation de vidange complète de l'intestin, la consistance des selles et l'utilisation de médicaments de secours.</p> <p>Variables dépendantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primaire : l'augmentation moyenne du nombre de selles complètes au cours des deux dernières semaines d'intervention par rapport à la phase de prétraitement de deux semaines. - Secondaires : 3 selles complètes ou plus et une augmentation d'une ou plusieurs selles complètes par semaine au cours des semaines 3 et 4. l'augmentation de la fréquence des selles, l'amélioration de la consistance des selles, la réduction de la fréquence d'utilisation des laxatifs, la satisfaction à l'égard du traitement et la probabilité de poursuite du traitement <p>Variables indépendantes : lait fermenté, contenant de multiples souches probiotiques et des fibres prébiotiques, et un placebo, une fois par jour pendant 4 semaines.</p> <p>Autres variables en lien : utilisation de laxatifs, maintenir ou d'augmenter, selon le cas, leurs apports quotidiens en liquides et en fibres à au moins 1,5 L et 15-20 g, respectivement, poids corporel, taille, indice de masse corporelle, évaluation de l'alimentation au moyen d'un journal alimentaire de 7 jours, utilisation de diurétiques, traitement dopaminergique de la MP, évaluation clinique des symptômes moteurs et gravité de la maladie, activité physique, satisfaction à l'égard du traitement, probabilité de continuer à prendre le produit à l'essai</p>
Description de l'échantillon étudié	<p>N initial sujets : 120 (65Hommes ; 55 Femmes)</p> <p>N final analysé : 120 (Taux de retrait : 4,16 %)</p> <p>Age (moyenne ; groupes ; etc.) : groupe expérimental : 71.8 et groupe placebo : 69.5%</p> <p>Origine : pas d'info</p> <p>Autres caractéristiques démographiques : consommation de fibres, AP, prise de TTT antiparkinsonien, hydratation, prise de diurétiques, utilisation de laxatifs (tableau 2 p. 4)</p> <p>Données anthropométriques : BMI</p> <p>Lieu de recrutement : Europe ?</p>
Résumé des résultats	Constatations principales :

	<p>Le traitement avec le lait fermenté contenant des probiotiques et des prébiotiques a été efficace pour augmenter le nombre de CBM (complete bowel movement), tandis que l'utilisation du placebo a entraîné un changement non significatif. Après 4 semaines, l'augmentation moyenne du nombre de CBM dans le groupe expérimental était de 1,2, contre 0,1 dans le groupe témoin. L'effet du traitement est resté significatif même après ajustement des CBM de départ, de la gravité de la maladie, de l'utilisation d'agonistes de la dopamine et de la modification de la fréquence d'utilisation des laxatifs.</p> <p>Constatations secondaires :</p> <p>Un nombre plus élevé de patients dans le groupe probiotiques-prébiotiques par rapport au groupe placebo ont rapporté 3 CBM ou plus et une augmentation d'une CBM ou plus au cours des semaines 3 et 4 (tableau 3).</p> <p>Augmentation plus importante du nombre total de BM (bowel movement) et de la consistance des selles, ainsi qu'une réduction plus importante de l'utilisation de laxatifs.</p> <p>Les patients recevant le produit expérimental étaient plus susceptibles d'être satisfaits de l'intervention et de déclarer la probabilité de poursuivre le traitement que les témoins. Enfin, il n'y a pas eu de changement dans les exigences du traitement dopaminergique.</p>
Conclusion des auteurs	<p>« La consommation d'un lait fermenté contenant de multiples souches probiotiques et des fibres prébiotiques s'est avérée supérieure au placebo pour améliorer la constipation chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Son utilisation peut être proposée en toute sécurité et à grande échelle aux patients comme option de traitement adjuvant efficace de la constipation. Néanmoins, des études de confirmation sont nécessaires. Les résultats sont tous positifs pour une thérapie adjuvante non pharmacologique. Le caractère généralisable des données est élevé »</p>
Commentaires	<p><u>Limites :</u></p> <p>« Dans le même ordre d'idées, nous devons reconnaître que les évaluations étaient limitées aux symptômes déclarés par les sujets eux-mêmes. Il faut reconnaître que les habitudes intestinales sont caractérisées par une variabilité individuelle. Nous avons mené une étude monocentrique. Bien qu'un traitement efficace de la constipation puisse entraîner une amélioration de la qualité de vie, nous n'avons pas enregistré le fardeau des symptômes. Nous devons également reconnaître que l'utilisation de laxatifs pendant la phase de prétraitement et l'intervention n'était pas interdite et qu'il était seulement demandé aux patients de la réduire autant que possible. »</p>
Source de financement	<p>« L'étude a été financée par la Fondazione Grigioni per il Morbo di Parkinson, et par l'association Brain and Malnutrition in Chronic Diseases- ONLUS. Les sources de financement sont des organisations à but non lucratif qui ont activement contribué à la conception et à la réalisation de l'étude, à l'analyse et à l'interprétation des données, ainsi qu'à la préparation, à la révision et à l'approbation du manuscrit. »</p>

Checklist

Questions de pertinence	
1. En cas de résultat positif de l'intervention étudiée, est-ce que sa mise en application résulterait en une amélioration pour le groupe cible ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	O
2. Est-ce que l'outcome ou le thème étudié (variable dépendante) est important du point de vue du groupe cible ?	O
3. Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) ou le thème de l'étude est une préoccupation fréquente en pratique diététique ?	O
4. Est-ce que l'intervention ou la procédure est réalisable/faisable ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	O

Oui=O ; Non=N ; Peu de précisions=PP ; Ne s'applique pas=NA

Questions de validité	
1. Est-ce que la <u>question de recherche</u> a été clairement posée ? 1.1 Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) a été identifiée ? 1.2 Est-ce que les variables de résultat (outcome, variables dépendantes) ont été clairement indiquées ? 1.3 Est-ce que la population cible et le cadre de l'étude ont été spécifiés ?	O O O PP car cadre de l'étude pas mentionné
2. Est-ce que la <u>sélection</u> des sujets de l'étude était exempte de biais ? 2.1 Est-ce que les critères d'inclusion et d'exclusion étaient spécifiés (facteurs de risque, stade de la maladie, critères de diagnostic, comorbidités, etc.) et avec suffisamment de détails, sans omettre ceux essentiels pour l'étude ? 2.2 Est-ce que les critères ont été appliqués de manière identique dans tous les groupes étudiés ? 2.3 Est-ce que les caractéristiques de santé, les caractéristiques sociodémographiques et les autres caractéristiques des sujets sont décrites ? 2.4 Est-ce que les sujets peuvent être considérés comme un échantillon représentatif de la population cible ?	O O O O O
3. Est-ce que les groupes étudiés étaient <u>comparables</u> ? 3.1 Est-ce que la méthode de répartition des sujets dans les groupes était décrite et non biaisée ? En cas d'essai contrôlé randomisé, est-ce que la méthode de randomisation était explicitée ? 3.2 Est-ce qu'au début de l'étude la distribution des caractéristiques (stade de la maladie, facteurs pronostiques ou sociodémographiques) était similaire dans les groupes de l'étude ? 3.3 Est-ce que les sujets du groupe contrôle étaient inclus en même temps que les autres sujet d'étude ? (Suivi en parallèle préféré au suivi rétrospectif)	O O O O
4. Est-ce que la gestion des <u>retraits</u> (sujets ayant arrêté l'étude	O

<p>volontairement ou non) a été décrite ?</p> <p>4.1 Est-ce que les méthodes de suivi des sujets ont été décrites et étaient-elles identiques pour tous les groupes ?</p> <p>4.2 Est-ce que le nombre de retraits et les motifs (abandons, perdus de vue, etc.) ou le taux de réponse (études transversales) étaient décrits pour chaque groupe ? (Le taux de suivi pour une étude robuste est de 80%).</p> <p>4.3 Est-ce que tous les sujets inclus dans l'échantillon de départ ont été pris en compte dans l'analyse ?</p> <p>4.4 Est-ce que les raisons de retrait étaient similaires dans tous les groupes ?</p>	<p>O</p> <p>O</p> <p>O</p> <p>O</p>
<p>5. Est-ce que des <u>méthodes en aveugle</u> ont-été utilisées pour empêcher les biais ?</p> <p>5.1 S'il s'agit d'une étude d'intervention, est-ce que les cliniciens et les investigateurs étaient aveugles concernant l'attribution des groupes ?</p> <p>5.2 Est-ce que les personnes chargées de recueillir les données étaient aveugles concernant l'évaluation des résultats ? <i>(Si le résultat était évalué par un test objectif, p.ex. une valeur biologique, ce critère est d'emblée acquis).</i></p>	<p>O</p> <p>O</p> <p>O</p>
<p>6. Est-ce que <u>l'intervention</u>, les plans de traitement, les facteurs d'exposition ou la procédure, ainsi que les comparaisons ont été décrites en détail ?</p> <p>6.1 S'il s'agit d'un essai randomisé contrôlé ou d'une autre étude d'intervention, est-ce que les protocoles étaient décrits pour chacun des plans de traitement étudiés ?</p> <p>6.2 Est-ce que l'intensité et la durée de l'intervention ou du facteur d'exposition étaient suffisantes pour produire un effet significatif ?</p> <p>6.3 Est-ce que l'ampleur de l'exposition et, le cas échéant, la compliance du sujet, était mesurée ?</p> <p>6.4 Est-ce que les co-interventions (traitements auxiliaires, autres thérapies, etc.) étaient décrites ?</p> <p>6.5 Est-ce que les traitements supplémentaires ou non planifiés étaient décrits ?</p> <p>6.6 Est-ce que les données relatives aux questions, 6.4, 6.5, et 6.6 étaient évaluées de la même manière pour tous les groupes ?</p>	<p>O</p> <p>O</p> <p>PP</p> <p>PP</p> <p>PP (augmentation conso eau et fibres pas décrite)</p> <p>O</p> <p>O</p>
<p>7. Est-ce que les <u>variables de résultat</u> étaient clairement définies et les <u>mesures valides et fiables</u> ?</p> <p>7.1 Est-ce que les critères de résultats (endpoints) primaires et secondaires étaient décrits et pertinents pour répondre à la question ?</p> <p>7.2 Est-ce que les mesures nutritionnelles étaient appropriées pour étudier la question et les résultats d'intérêt ?</p>	<p>O</p> <p>O</p> <p>O</p>

7.3 Est-ce que la période de suivi était suffisamment longue pour que les résultats puissent se produire ?	PP
7.4 Est-ce que les observations et les mesures étaient basées sur des instruments, tests ou procédures de recueil de données standardisés, valides et fiables ?	PP (auto-reporté)
7.5 Est-ce que la mesure de l'effet était d'un niveau de précision approprié ?	O
7.6 Est-ce que d'autres facteurs pouvant influencer les résultats étaient pris en compte ?	O
7.7 Est-ce que les mesures étaient conduites de façon systématique dans chacun des groupes ?	O
8. Est-ce que <u>les analyses statistiques</u> étaient appropriées pour le design d'étude et pour le type de variables de résultat ?	O
8.1 Est-ce que les analyses statistiques étaient suffisamment décrites et les résultats rapportés de manière adéquate ?	O
8.2 Est-ce que les tests statistiques utilisés étaient corrects et est-ce que les hypothèses des tests étaient respectées ?	O
8.3 Est-ce que les résultats statistiques étaient rapportés avec les niveaux de signification ou les intervalles de confiance ?	O
8.4 Est-ce que l'analyse des résultats était effectuée pour l'ensemble des sujets en «intention de traiter» ? (le cas échéant, y avait-il une analyse des résultats pour les personnes les plus exposées ou une analyse dose-effet) ?	O
8.5 Est-ce que des ajustements pour les facteurs de confusion potentiels étaient faits de manière adéquate ? (analyses multivariées p.ex.)	N
8.6 Est-ce que la signification clinique ainsi que la signification statistique étaient mentionnées ?	NA
8.7 Si les résultats étaient négatifs, est-ce qu'un calcul de puissance permettait d'identifier une éventuelle erreur de type II ?	
9. Est-ce que <u>les conclusions étaient étayées par les résultats</u> et tenaient compte des biais et des limites ?	O
9.1 Est-ce qu'il y a une discussion des résultats ?	O
9.2 Est-ce que les biais et les limites de l'étude sont identifiés et discutés ?	O
10. Est-ce qu'un biais dû au <u>financement ou au sponsoring</u> de l'étude est peu probable ?	O
10.1 Est-ce que les sources de financement et les affiliations des investigateurs sont mentionnées ?	O
10.2 Est-ce qu'il n'y avait pas de conflit d'intérêt apparent ?	O

Analyse qualité d'articles de RECHERCHE

Résumé descriptif

Référence	Becker A, Pierre Schmartz G, Gröger L, Grammes N, Galata V, Philippeit H, et al. Effects of Resistant Starch on Symptoms, Fecal Markers and Gut Microbiota in Parkinson's Disease – the RESISTA-PD Trial. Genomics, Proteomics & Bioinformatics. 2021; doi: 10.1016/j.gpb.2021.08.009
Devis d'étude	Essai clinique interventionnel monocentrique et ouvert
Niveau de qualité	<input type="checkbox"/> + (Positif) <input type="checkbox"/> – (Négatif) <input checked="" type="checkbox"/> ⊙ (Neutre)
But de la recherche	Évaluer l'effet de l'amidon résistant sur les symptômes, marqueurs fécaux et l'intestin sur les personnes atteintes de la MP
Critères d'inclusion	>18 ans, diagnostic de la MP pour les groupes atteints de la MP (absence respective de MP ou de tout autre trouble neurodégénératif dans le groupe témoin), capacité à donner le consentement éclairé écrit
Critères d'exclusion	Utilisation d'antibiotiques, stéroïdes, antimycotiques ou de suppléments probiotiques, des troubles chroniques ou aigus du tractus gastro-intestinal, un antécédent de coloscopie au cours des 12 dernières semaines, ATCD de chirurgie gastro-intestinale au cours des 3 dernières années
Description du protocole de l'étude	Recrutement : Pas d'informations sur le recrutement Design : Étude interventionnelle à 3 bras Aveuglement (si applicable) : Le personnel des laboratoires était aveugle mais pas les participants de l'étude. Pas d'informations sur les évaluateurs. Intervention (si applicable) : 1 ^{er} groupe : Patients MP + prise de 5g d'amidon résistant 2x/j pendant 8 semaines 2 ^{ème} groupe : Patients MP + instructions diététiques (régime à base de fibres, consommation modérée de graisses et produits animaux, selon guidelines allemandes) Groupe contrôle : Patients sans parkinson recevant 5g 2x/j amidon résistant pendant 8 semaines Analyses statistiques : La distribution normale des données a été testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. La signification statistique a été supposée pour $p \leq 0,05$. La différence entre les groupes a été testée à l'aide du test de Mann-Whitney-U. Les comparaisons du même groupe à différents points dans le temps ont été effectuées avec le test de Wilcoxon pour les échantillons appariés et le test des signes pour les échantillons appariés. Les mesures de résultats prédéfinis n'ont pas été ajustées pour les tests multiples. Le coefficient de corrélation de Spearman a été utilisé pour analyser les corrélations entre les paramètres.
Recueil de données	Moments de mesure : A la base, après 4 semaines et après 8 semaines. Variables dépendantes : Primaires : changement (avant et après l'intervention) dans a) les habitudes intestinales (constipation), b) les concentrations fécales d'AGCC et c) du microbiome intestinal (analysé par séquençage du génome entier). Secondaires : les différences dans le microbiome intestinal au départ (entre les patients PD et les témoins), les changements (avant et après l'intervention) dans les échelles cliniques (BDI et

	<p>NMSQ) et les changements dans les concentrations de calprotectine fécale.</p> <p>Variables indépendantes : prise de prébiotiques 2x/j pendant 8 semaines ou instructions diététiques</p> <p>Autres variables en lien : -</p>
Description de l'échantillon étudié	<p>N initial sujets : 87 (43 Hommes ; 44 Femmes)</p> <p>N final analysé : 76 (pas mention de ITT) (Taux de retrait : 12.7 %)</p> <p>Age (moyenne ; groupes ; etc.) : Groupe MP + RS = 64.5 ans / Groupe MP + instructions diététiques = 66 ans / Groupe contrôle + RS = 61.5 ans</p> <p>Origine : Allemagne ?</p> <p>Autres caractéristiques démographiques : régimes alimentaires, fumeurs ou non-fumeurs,</p> <p>Données anthropométriques : -</p> <p>Lieu de recrutement : Allemagne ?</p>
Résumé des résultats	<p>Constatations principales :</p> <p>« Dans le groupe 1 (PD + RS), les concentrations de butyrate fécal ont augmenté de manière significative. Aucun changement significatif des habitudes intestinales (évaluées à l'aide du système d'évaluation de la constipation (CSS)) entre le début de l'étude et la 8e semaine pour aucun des trois groupes étudiés. Aucun changement associé à l'intervention en ce qui concerne la diversité alpha ou bêta n'a été détectés pour aucun des trois groupes étudiés »</p> <p>Constatations secondaires :</p> <p>« Les concentrations de calprotectine fécale ont diminué significativement après 8 semaines d'intervention. Amélioration significative des symptômes non moteurs (mesurés par le score du questionnaire sur les symptômes non moteurs (NMSQ)) et amélioration significative des symptômes dépressifs (évalués par l'inventaire des dépressions de Beck (DBI) entre le début de l'étude et la huitième semaine dans le groupe PD+RS »</p>
Conclusion des auteurs	<p>« L'amidon résistant, en tant que complément alimentaire visant à augmenter l'apport en fibres, est sûr et bien toléré dans la MP. La supplémentation en amidon résistant rétablit partiellement les concentrations fécales d'AGCS chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson sans que des changements clairs dans le microbiome intestinal soient attribuables à l'intervention. Les altérations au niveau du transcriptome (qui n'ont pas été saisies par notre approche) pourraient expliquer l'augmentation significative de la concentration fécale d'AGCS associée à l'intervention. Augmentation significative des marqueurs fécaux associée à l'intervention dans le groupe PD + RS. Compte tenu de la bonne tolérance de l'amidon résistant nous suggérons des études à long terme avec. Ces études devraient également viser à clarifier les mécanismes sous-jacents des effets anti-inflammatoires supposés. En se basant sur l'hypothèse d'un effet anti-inflammatoire associé à l'amidon résistant ces études devraient également examiner si les suppléments de RS peuvent avoir un effet positif sur la santé et devraient également examiner si une supplémentation en RS est capable de modifier l'évolution clinique de la MP. »</p>
Commentaires	Bonnes explications de leurs hypothèses dans l'introduction.

	Étude déstructurée dans la rédaction
Source de financement	Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research et the German Parkinson Society

Checklist

Questions de pertinence	
1. En cas de résultat positif de l'intervention étudiée, est-ce que sa mise en application résulterait en une amélioration pour le groupe cible ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	O
2. Est-ce que l'outcome ou le thème étudié (variable dépendante) est important du point de vue du groupe cible ?	O
3. Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) ou le thème de l'étude est une préoccupation fréquente en pratique diététique ?	O
4. Est-ce que l'intervention ou la procédure est réalisable/faisable ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	O

Oui=O ; Non=N ; Peu de précisions=PP ; Ne s'applique pas=NA

Questions de validité	
1. Est-ce que la <u>question de recherche</u> a été clairement posée ?	O
1.1 Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) a été identifiée ?	O
1.2 Est-ce que les variables de résultat (outcome, variables dépendantes) ont été clairement indiquées ?	O
1.3 Est-ce que la population cible et le cadre de l'étude ont été spécifiés ?	PP
2. Est-ce que la <u>sélection</u> des sujets de l'étude était exempte de biais ?	O
2.1 Est-ce que les critères d'inclusion et d'exclusion étaient spécifiés (facteurs de risque, stade de la maladie, critères de diagnostic, comorbidités, etc.) et avec suffisamment de détails, sans omettre ceux essentiels pour l'étude ?	O
2.2 Est-ce que les critères ont été appliqués de manière identique dans tous les groupes étudiés ?	O
2.3 Est-ce que les caractéristiques de santé, les caractéristiques sociodémographiques et les autres caractéristiques des sujets sont décrites ?	O
2.4 Est-ce que les sujets peuvent être considérés comme un échantillon représentatif de la population cible ?	O
3. Est-ce que les groupes étudiés étaient <u>comparables</u> ?	PP
3.1 Est-ce que la méthode de répartition des sujets dans les groupes était décrite et non biaisée ? En cas d'essai contrôlé randomisé, est-ce que la méthode de randomisation était explicitée ?	N
3.2 Est-ce qu'au début de l'étude la distribution des caractéristiques (stade de la maladie, facteurs pronostiques ou sociodémographiques) était similaire dans les groupes de l'étude ?	O
3.3 Est-ce que les sujets du groupe contrôle étaient inclus en même temps	

que les autres sujet d'étude ? (Suivi en parallèle préféré au suivi rétrospectif)	O
4. Est-ce que la gestion des <u>retraits</u> (sujets ayant arrêté l'étude volontairement ou non) a été décrite ? 4.1 Est-ce que les méthodes de suivi des sujets ont été décrites et étaient-elles identiques pour tous les groupes ? 4.2 Est-ce que le nombre de retraits et les motifs (abandons, perdus de vue, etc.) ou le taux de réponse (études transversales) étaient décrits pour chaque groupe ? (Le taux de suivi pour une étude robuste est de 80%). 4.3 Est-ce que tous les sujets inclus dans l'échantillon de départ ont été pris en compte dans l'analyse ? 4.4 Est-ce que les raisons de retrait étaient similaires dans tous les groupes ?	PP O O PP N
5. Est-ce que des <u>méthodes en aveugle</u> ont-été utilisées pour empêcher les biais ? 5.1 S'il s'agit d'une étude d'intervention, est-ce que les cliniciens et les investigateurs étaient aveugles concernant l'attribution des groupes ? 5.2 Est-ce que les personnes chargées de recueillir les données étaient aveugles concernant l'évaluation des résultats ? (<i>Si le résultat était évalué par un test objectif, p.ex. une valeur biologique, ce critère est d'emblée acquis</i>).	PP PP O
6. Est-ce que <u>l'intervention</u>, les plans de traitement, les facteurs d'exposition ou la procédure, ainsi que les comparaisons ont été décrites en détail ? 6.1 S'il s'agit d'un essai randomisé contrôlé ou d'une autre étude d'intervention, est-ce que les protocoles étaient décrits pour chacun des plans de traitement étudiés ? 6.2 Est-ce que l'intensité et la durée de l'intervention ou du facteur d'exposition étaient suffisantes pour produire un effet significatif ? 6.3 Est-ce que l'ampleur de l'exposition et, le cas échéant, la compliance du sujet, était mesurée ? 6.4 Est-ce que les co-interventions (traitements auxiliaires, autres thérapies, etc.) étaient décrites ? 6.5 Est-ce que les traitements supplémentaires ou non planifiés étaient décrits ? 6.6 Est-ce que les données relatives aux questions, 6.4, 6.5, et 6.6 étaient évaluées de la même manière pour tous les groupes ?	O O O O O N O
7. Est-ce que les <u>variables de résultat</u> étaient clairement définies et les <u>mesures valides et fiables</u> ? 7.1 Est-ce que les critères de résultats (endpoints) primaires et secondaires étaient décrits et pertinents pour répondre à la question ?	O O

7.2 Est-ce que les mesures nutritionnelles étaient appropriées pour étudier la question et les résultats d'intérêt ?	O
7.3 Est-ce que la période de suivi était suffisamment longue pour que les résultats puissent se produire ?	O
7.4 Est-ce que les observations et les mesures étaient basées sur des instruments, tests ou procédures de recueil de données standardisés, valides et fiables ?	O
7.5 Est-ce que la mesure de l'effet était d'un niveau de précision approprié ?	PP
7.6 Est-ce que d'autres facteurs pouvant influencer les résultats étaient pris en compte ?	N
7.7 Est-ce que les mesures étaient conduites de façon systématique dans chacun des groupes ?	O
8. Est-ce que <u>les analyses statistiques</u> étaient appropriées pour le design d'étude et pour le type de variables de résultat ?	PP
8.1 Est-ce que les analyses statistiques étaient suffisamment décrites et les résultats rapportés de manière adéquate ?	PP
8.2 Est-ce que les tests statistiques utilisés étaient corrects et est-ce que les hypothèses des tests étaient respectées ?	O
8.3 Est-ce que les résultats statistiques étaient rapportés avec les niveaux de signification ou les intervalles de confiance ?	O
8.4 Est-ce que l'analyse des résultats était effectuée pour l'ensemble des sujets en «intention de traiter» ? (<i>le cas échéant, y avait-il une analyse des résultats pour les personnes les plus exposées ou une analyse dose-effet</i>) ?	N
8.5 Est-ce que des ajustements pour les facteurs de confusion potentiels étaient faits de manière adéquate ? (analyses multivariées p.ex.)	N
8.6 Est-ce que la signification clinique ainsi que la signification statistique étaient mentionnées ?	O
8.7 Si les résultats étaient négatifs, est-ce qu'un calcul de puissance permettait d'identifier une éventuelle erreur de type II ?	PP
9. Est-ce que <u>les conclusions</u> étaient étayées par les résultats et tenaient compte des biais et des limites ?	O
9.1 Est-ce qu'il y a une discussion des résultats ?	O
9.2 Est-ce que les biais et les limites de l'étude sont identifiés et discutés ?	O
10. Est-ce qu'un biais dû au <u>financement ou au sponsoring</u> de l'étude est peu probable ?	O
10.1 Est-ce que les sources de financement et les affiliations des investigateurs sont mentionnées ?	O
10.2 Est-ce qu'il n'y avait pas de conflit d'intérêt apparent ?	O

Analyse qualité d'articles de RECHERCHE

Résumé descriptif

Référence	Cassani E, Privitera G, Pezzoli G, Pusani C, Madio C, Iorio L, et al. Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. <i>Minerva gastroenterologica e dietologica</i> [En ligne]. 2011 [cité 27 juin 2022];57(2). Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21587143/
Devis d'étude	Étude pilote d'intervention, essai à un seul bras non randomisé
Niveau de qualité	□ + (Positif) □ – (Négatif) ■ ⊖ (Neutre)
But de la recherche	Évaluer l'efficacité d'un lait fermenté avec le probiotique <i>Lactobacillus casei</i> Shirota sur la constipation des patients atteints de Parkinson
Critères d'inclusion	Patients avec diagnostic de Parkinson (selon critères UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Diagnostic Criteria) et avec un diagnostic de constipation selon les critères de Rome III
Critères d'exclusion	Patients allergiques au lactose ou au lait, prise quotidienne de laxatifs
Description du protocole de l'étude	Recrutement : Patients qui font de la physiothérapie 2x/semaine au centre ICP Parkinson Institute, Milan, Italie Design : Étude pilote d'intervention, essai à un seul bras non randomisé Aveuglement (si applicable) : NA Intervention (si applicable) : 1 ^{ère} semaine : traitement nutritionnel, puis de semaine 2 à semaine 6 : thérapie nutritionnelle + prise de 65ml de lait fermenté contenant <i>Lactobacillus casei</i> Shirota tous les jours après le petit-déjeuner Analyses statistiques : Anova/Student's t test et Wilcoxon test, et P-value pour la significativité statistique. Comparaison entre semaine 1 et semaine 6
Recueil de données	Moments de mesure : Semaine 1 et semaine 6 à l'aide d'un carnet quotidien sur les habitudes intestinales. La compliance était mesurée 1x/semaine Variables dépendantes : nombre de selles par semaine, nombre de jour sans selles, consistance des selles (dure, normale, semi liquide, liquide), sensation de vidange incomplète (présente ou absence de la sensation), sensation de ballonnements (présence ou absence de la sensation), douleur abdominale (présence ou absence de la sensation) Variables indépendantes : 1 ^{ère} semaine : traitement nutritionnel, puis de semaine 2 à semaine 6 : prise de 65ml de lait fermenté contenant <i>Lactobacillus casei</i> Shirota tous les jours après le petit-déjeuner Autres variables en lien : -
Description de l'échantillon étudié	N initial sujets : 40 (36 Hommes ; 4 Femmes) N final analysé : 40 (Taux de retrait : 0) Age (moyenne ; groupes ; etc.) : 65 à 78.8 ans Origine : Europe Autres caractéristiques démographiques : dosage de levodopa, durée de la maladie, prise alimentaire quantitative et qualitative. Données anthropométriques : BMI, taille, poids Lieu de recrutement : centre ICP Parkinson Institute, Milan, Italie
Résumé des résultats	Constatations principales : « La prise de probiotique a des effets bénéfiques significatifs sur la consistance de selles, les

	ballonnements, la douleur abdominale et la sensation d'évacuation incomplète sur les patients qui n'ont eu aucun bénéfice sur la thérapie nutritionnelle uniquement. » Constatations secondaires : « Les effets observés pourraient être dû aux changements dans la composition du microbiote et du métabolisme. »
Conclusion des auteurs	« L'étude démontre que la prise régulière de probiotiques dans l'apport alimentaire peut significativement améliorer la consistance des selles et les habitudes intestinales aux patients qui n'ont pas de bénéfices avec l'alimentation seule. »
Commentaires	Tous les patients suivaient déjà les recommandations nutritionnelles pour limiter constipation (fibre + hydratation), niveau d'exercice est resté constant (physiothérapie 2x par semaine). Patients ont reporté échecs avec TTT nutritionnel et pharmacologique pour améliorer la constipation
Source de financement	Fondazione Grigioni per il morbo di Parkinson

Checklist

Questions de pertinence	
1. En cas de résultat positif de l'intervention étudiée, est-ce que sa mise en application résulterait en une amélioration pour le groupe cible ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	O
2. Est-ce que l'outcome ou le thème étudié (variable dépendante) est important du point de vue du groupe cible ?	O
3. Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) ou le thème de l'étude est une préoccupation fréquente en pratique diététique ?	O
4. Est-ce que l'intervention ou la procédure est réalisable/faisable ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	O

Oui=O ; Non=N ; Peu de précisions=PP ; Ne s'applique pas=NA

Questions de validité	
1. Est-ce que la <u>question de recherche</u> a été clairement posée ?	O
1.1 Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) a été identifiée ?	O
1.2 Est-ce que les variables de résultat (outcome, variables dépendantes) ont été clairement indiquées ?	O
1.3 Est-ce que la population cible et le cadre de l'étude ont été spécifiés ?	O
2. Est-ce que la <u>sélection</u> des sujets de l'étude était exempte de biais ?	PP
2.1 Est-ce que les critères d'inclusion et d'exclusion étaient spécifiés (facteurs de risque, stade de la maladie, critères de diagnostic, comorbidités, etc.) et avec suffisamment de détails, sans omettre ceux essentiels pour l'étude ?	PP
2.2 Est-ce que les critères ont été appliqués de manière identique dans tous les groupes étudiés ?	NA
2.3 Est-ce que les caractéristiques de santé, les caractéristiques sociodémographiques et les autres caractéristiques des sujets sont	O

décrites ?	
2.4 Est-ce que les sujets peuvent être considérés comme un échantillon représentatif de la population cible ?	O
3. Est-ce que les groupes étudiés étaient <u>comparables</u> ?	NA
3.1 Est-ce que la méthode de répartition des sujets dans les groupes était décrite et non biaisée ? En cas d'essai contrôlé randomisé, est-ce que la méthode de randomisation était explicitée ?	NA
3.2 Est-ce qu'au début de l'étude la distribution des caractéristiques (stade de la maladie, facteurs pronostiques ou sociodémographiques) était similaire dans les groupes de l'étude ?	NA
3.3 Est-ce que les sujets du groupe contrôle étaient inclus en même temps que les autres sujet d'étude ? (Suivi en parallèle préféré au suivi rétrospectif)	NA
3.4 S'il s'agit d'une étude de cohorte ou transversale, est-ce que les groupes étaient comparables en termes de facteurs de confusion et est-ce que les différences préexistantes étaient prises en compte lors des analyses statistiques ? (ajustement, p.ex.).	NA
3.5 S'il s'agit d'une étude cas-témoin, est-ce que les facteurs de confusion potentiels étaient similaires chez les cas et les témoins ? (s'il s'agit d'une étude de cas ou si les sujets étaient leur propre contrôle [cross-over] ce critère n'est pas applicable ; idem dans certaines études transversales).	NA
3.6 S'il s'agit d'une étude visant à évaluer un test diagnostique, est-ce qu'il y avait une comparaison indépendante faite en aveugle avec un <i>Gold standard</i> ?	NA
4. Est-ce que la gestion des <u>retraits</u> (sujets ayant arrêté l'étude volontairement ou non) a été décrite ?	NA
4.1 Est-ce que les méthodes de suivi des sujets ont été décrites et étaient-elles identiques pour tous les groupes ?	O
4.2 Est-ce que le nombre de retraits et les motifs (abandons, perdus de vue, etc.) ou le taux de réponse (études transversales) étaient décrits pour chaque groupe ? (Le taux de suivi pour une étude robuste est de 80%).	NA (car tous les patients du départ ont fini l'étude)
4.3 Est-ce que tous les sujets inclus dans l'échantillon de départ ont été pris en compte dans l'analyse ?	O
4.4 Est-ce que les raisons de retrait étaient similaires dans tous les groupes	NA
5. Est-ce que des <u>méthodes en aveugle</u> ont-été utilisées pour empêcher les biais ?	NA
5.1 S'il s'agit d'une étude d'intervention, est-ce que les cliniciens et les investigateurs étaient aveugles concernant l'attribution des groupes ?	NA
5.2 Est-ce que les personnes chargées de recueillir les données étaient aveugles concernant l'évaluation des résultats ? (<i>Si le résultat était</i>	NA

<i>évalué par un test objectif, p.ex. une valeur biologique, ce critère est d'emblée acquis).</i>	
6. Est-ce que <u>l'intervention</u>, les plans de traitement, les facteurs d'exposition ou la procédure, ainsi que les comparaisons ont été décrites en détail ? 6.1 S'il s'agit d'un essai randomisé contrôlé ou d'une autre étude d'intervention, est-ce que les protocoles étaient décrits pour chacun des plans de traitement étudiés ? 6.2 Est-ce que l'intensité et la durée de l'intervention ou du facteur d'exposition étaient suffisantes pour produire un effet significatif ? 6.3 Est-ce que l'ampleur de l'exposition et, le cas échéant, la compliance du sujet, était mesurée ? 6.4 Est-ce que les co-interventions (traitements auxiliaires, autres thérapies, etc.) étaient décrites ? 6.5 Est-ce que les traitements supplémentaires ou non planifiés étaient décrits ? 6.6 Est-ce que les données relatives aux questions, 6.4, 6.5, et 6.6 étaient évaluées de la même manière pour tous les groupes ?	O O O (2 ECR dont interv. pdt 4 sem avec bénéfices) O NA PP NA
7. Est-ce que les <u>variables de résultat</u> étaient clairement définies et les <u>mesures valides et fiables</u> ? 7.1 Est-ce que les critères de résultats (endpoints) primaires et secondaires étaient décrits et pertinents pour répondre à la question ? 7.2 Est-ce que les mesures nutritionnelles étaient appropriées pour étudier la question et les résultats d'intérêt ? 7.3 Est-ce que la période de suivi était suffisamment longue pour que les résultats puissent se produire ? 7.4 Est-ce que les observations et les mesures étaient basées sur des instruments, tests ou procédures de recueil de données standardisés, valides et fiables ? 7.5 Est-ce que la mesure de l'effet était d'un niveau de précision approprié ? 7.6 Est-ce que d'autres facteurs pouvant influencer les résultats étaient pris en compte ? 7.7 Est-ce que les mesures étaient conduites de façon systématique dans chacun des groupes ?	O O O O N ? PP NA (1 seul groupe)
8. Est-ce que les <u>analyses statistiques</u> étaient appropriées pour le design d'étude et pour le type de variables de résultat ? 8.1 Est-ce que les analyses statistiques étaient suffisamment décrites et les résultats rapportés de manière adéquate ? 8.2 Est-ce que les tests statistiques utilisés étaient corrects et est-ce que les hypothèses des tests étaient respectées ?	PP PP O

8.3 Est-ce que les résultats statistiques étaient rapportés avec les niveaux de signification ou les intervalles de confiance ?	O (p-value)
8.4 Est-ce que l'analyse des résultats était effectuée pour l'ensemble des sujets en «intention de traiter» ? <i>(le cas échéant, y avait-il une analyse des résultats pour les personnes les plus exposées ou une analyse dose-effet) ?</i>	NA
8.5 Est-ce que des ajustements pour les facteurs de confusion potentiels étaient faits de manière adéquate ? (analyses multivariées p.ex.)	N
8.6 Est-ce que la signification clinique ainsi que la signification statistique étaient mentionnées ?	O
9. Est-ce que <u>les conclusions étaient étayées par les résultats</u> et tenaient compte des biais et des limites ?	PP
9.1 Est-ce qu'il y a une discussion des résultats ?	O
9.2 Est-ce que les biais et les limites de l'étude sont identifiés et discutés ?	N
10. Est-ce qu'un biais dû au <u>financement ou au sponsoring</u> de l'étude est peu probable ?	O
10.1 Est-ce que les sources de financement et les affiliations des investigateurs sont mentionnées ?	O
10.2 Est-ce qu'il n'y avait pas de conflit d'intérêt apparent ?	O

Analyse qualité d'articles de RECHERCHE

Résumé descriptif

Référence	Georgescu D, Ancusa OE, Georgescu LA, Ionita I, Reisz D. Nonmotor gastrointestinal disorders in older patients with Parkinson's disease: is there hope? Clin Interv Aging. 2016;11:1601-8. doi: 10.2147/CIA.S106284
Devis d'étude	RCT
Niveau de qualité	<input type="checkbox"/> + (Positif) <input type="checkbox"/> - (Négatif) <input checked="" type="checkbox"/> ⊖ (Neutre)
But de la recherche	L'objectif de cette étude était de tenter de prendre en charge du SMN des plaintes gastro-intestinales inférieures dans un groupe de patients atteints de la MP.
Critères d'inclusion	« Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients atteints de la maladie de Parkinson, quelle que soit la gravité ou la durée de la maladie, déjà traités par des médicaments spécifiques tels que la lévodopa ou des agonistes dopaminergiques, présentant des symptômes gastro-intestinaux légers à modérés et ne présentant aucun signe de maladie digestive organique. Les autres facteurs étaient les suivants : antigène <i>Helicobacter pylori</i> négatif, antigène <i>Giardia</i> négatif, examens coproparasitologiques négatifs, test hémocult négatif et taux de calprotectine dans les limites de la normale. »
Critères d'exclusion	Les patients souffrant de graves problèmes cardiaques, hépatiques ou rénaux, de cancer, de diabète sucré et de problèmes thyroïdiens ont été exclus de l'étude.
Description du protocole de l'étude	Recrutement : Pas d'info, probablement recrutés dans un hôpital Design : RCT Aveuglement (si applicable) : Aveuglement des patients mais pas d'informations sur les chercheurs. Intervention (si applicable) : Vingt patients ont reçu 200 mg de trimébutine trois fois par jour, une demi-heure avant les repas, tandis que les 20 autres ont reçu des probiotiques (60 mg sous forme de mélange de deux bactéries lactiques : <i>Lactobacillus acidophilus</i> et <i>Bifidobacterium infantis</i>), 2x/jour, 1 heure après les repas. Le traitement a débuté pendant l'hospitalisation et s'est poursuivi en ambulatoire pendant 3 mois. Autre intervention faite lors de l'étude : tous les patients ont augmenté leur consommation de liquides à 2 litres par jour et augmenté leur consommation de fibres alimentaires de 20 à 25 g par jour. Analyses statistiques : Cela s'est accompagné de statistiques descriptives et du calcul des valeurs moyennes et de l'écart-type. Le test t non apparié a été exécuté pour la distribution statistique et l'interprétation des valeurs P avec un intervalle de confiance =95% pour établir la significativité statistique. Le test de corrélation non paramétrique de Spearman a également été utilisé, avec le calcul du coefficient pour quantifier l'ampleur et la direction de la corrélation, le cas échéant.
Recueil de données	Moments de mesure : Un examen clinique approfondi a été effectué. Tous les patients ont été évalués par les deux mêmes médecins (neurologue et gastro-entérologue) au moment de la collecte des données. Le dossier obtenu comprenait des informations sur la durée de la maladie et son apparition clinique, le traitement neurologique, l'évaluation de la gravité de la maladie, le SMN (durée et gravité) et les autres comorbidités. L'évaluation

	<p>de la gravité des symptômes a été faite avant et après la fin de la thérapie.</p> <p>Variables dépendantes : douleur abdominale, ballonnements, constipation (sensation de défécation incomplète)</p> <p>Variables indépendantes :</p> <p>200 mg de trimébutine 3 fois par jour, une demi-heure avant les repas pendant 3 mois</p> <p>Probiotiques 2x/j, 1h après les repas pendant 3 mois</p> <p>Autres variables en lien : -</p>
Description de l'échantillon étudié	<p>N initial sujets : 40 (17 Hommes ; 23 Femmes)</p> <p>N final analysé : 40 (Taux de retrait : 0%)</p> <p>Age (moyenne ; groupes ; etc.) : 76.05±2.09 moyenne des 2 groupes</p> <p>Origine : Roumanie</p> <p>Autres caractéristiques démographiques : zones géographiques d'habitation</p> <p>Données anthropométriques : pas d'informations</p> <p>Lieu de recrutement : Roumanie ?</p>
Résumé des résultats	<p>Constatations principales : « Au début de cette étude, il n'y avait pas de différence statistique concernant la gravité des symptômes entre les deux groupes. Après la fin de la thérapie, la même situation a été enregistrée : c'est-à-dire qu'aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes n'a été observée. » (Pas de différence entre les deux groupes)</p> <p>Groupe 1 : a montré des différences statistiquement significatives dans tous les symptômes évalués (douleurs abdominales, ballonnement, défécation incomplète). Cela montre donc une bonne amélioration après le traitement.</p> <p>Groupe 2 : a montré des différences statistiques pour les douleurs abdominales. Pour les ballonnements, les différences étaient statistiquement très significatives aussi. Pour la défécation incomplète, il n'y avait pas de différence statistiquement significative. Impossible de vérifier les p-value car pas d'informations dans les figures 6 et 7.</p> <p>Constatations secondaires : Pas d'informations</p>
Conclusion des auteurs	<p>« Sur la base de nos résultats, les symptômes non moteurs sont fréquemment présents, seuls ou associés à d'autres problèmes autonomes. Ainsi, nombre d'entre eux ont été enregistrés bien avant le diagnostic de la MP. Le traitement à la trimébutine a montré des résultats prometteurs en soulageant tous les symptômes évalués. Cependant, les probiotiques ont également montré un bon potentiel dans l'atténuation de nombreuses plaintes abdominales. »</p>
Commentaires	<p>Étude réalisée en 2016, seule étude pilote réalisée avant uniquement avec probiotique était celle de Cassani en 2011. Auteurs ont étudié la trimébutine (prokinétique) car ont réalisé un travail avant sur le sujet.</p> <p>Selon Compendium : la trimébutine a la propriété de modifier les mécanismes qui interviennent dans le fonctionnement musculaire de l'appareil digestif. C'est pourquoi elle exerce un effet bénéfique sur les manifestations douloureuses du tube digestif, sur les troubles du transit et les ballonnements au cours des colopathies fonctionnelles (perturbations du bon fonctionnement du côlon)</p>

	(https://compendium.ch/product/17885-debridat-cpr-pell-100-mg/mpub)
Source de financement	Pas d'informations

Checklist

Questions de pertinence	
1. En cas de résultat positif de l'intervention étudiée, est-ce que sa mise en application résulterait en une amélioration pour le groupe cible ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	O
2. Est-ce que l'outcome ou le thème étudié (variable dépendante) est important du point de vue du groupe cible ?	O
3. Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) ou le thème de l'étude est une préoccupation fréquente en pratique diététique ?	O
4. Est-ce que l'intervention ou la procédure est réalisable/faisable ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	O

Oui=O ; Non=N ; Peu de précisions=PP ; Ne s'applique pas=NA

Questions de validité	
1. Est-ce que la <u>question de recherche</u> a été clairement posée ?	O
1.1 Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) a été identifiée ?	O
1.2 Est-ce que les variables de résultat (outcome, variables dépendantes) ont été clairement indiquées ?	O
1.3 Est-ce que la population cible et le cadre de l'étude ont été spécifiés ?	PP
2. Est-ce que la <u>sélection</u> des sujets de l'étude était exempte de biais ?	O
2.1 Est-ce que les critères d'inclusion et d'exclusion étaient spécifiés (facteurs de risque, stade de la maladie, critères de diagnostic, comorbidités, etc.) et avec suffisamment de détails, sans omettre ceux essentiels pour l'étude ?	O
2.2 Est-ce que les critères ont été appliqués de manière identique dans tous les groupes étudiés ?	O
2.3 Est-ce que les caractéristiques de santé, les caractéristiques sociodémographiques et les autres caractéristiques des sujets sont décrites ?	O
2.4 Est-ce que les sujets peuvent être considérés comme un échantillon représentatif de la population cible ?	O
3. Est-ce que les groupes étudiés étaient <u>comparables</u> ?	O
3.1 Est-ce que la méthode de répartition des sujets dans les groupes était décrite et non biaisée ? En cas d'essai contrôlé randomisé, est-ce que la méthode de randomisation était explicitée ?	PP
3.2 Est-ce qu'au début de l'étude la distribution des caractéristiques (stade de la maladie, facteurs pronostiques ou sociodémographiques) était similaire dans les groupes de l'étude ?	O
3.3 Est-ce que les sujets du groupe contrôle étaient inclus en même temps	

que les autres sujet d'étude ? (Suivi en parallèle préféré au suivi rétrospectif)	O
4. Est-ce que la gestion des <u>retraits</u> (sujets ayant arrêté l'étude volontairement ou non) a été décrite ? 4.1 Est-ce que les méthodes de suivi des sujets ont été décrites et étaient-elles identiques pour tous les groupes ? 4.2 Est-ce que le nombre de retraits et les motifs (abandons, perdus de vue, etc.) ou le taux de réponse (études transversales) étaient décrits pour chaque groupe ? (Le taux de suivi pour une étude robuste est de 80%). 4.3 Est-ce que tous les sujets inclus dans l'échantillon de départ ont été pris en compte dans l'analyse ? 4.4 Est-ce que les raisons de retrait étaient similaires dans tous les groupes ?	O O O O NA
5. Est-ce que des <u>méthodes en aveugle</u> ont-été utilisées pour empêcher les biais ? 5.1 S'il s'agit d'une étude d'intervention, est-ce que les cliniciens et les investigateurs étaient aveugles concernant l'attribution des groupes ? 5.2 Est-ce que les personnes chargées de recueillir les données étaient aveugles concernant l'évaluation des résultats ? (<i>Si le résultat était évalué par un test objectif, p.ex. une valeur biologique, ce critère est d'emblée acquis</i>).	PP PP PP
6. Est-ce que l'<u>intervention</u>, les plans de traitement, les facteurs d'exposition ou la procédure, ainsi que les comparaisons ont été décrites en détail ? 6.1 S'il s'agit d'un essai randomisé contrôlé ou d'une autre étude d'intervention, est-ce que les protocoles étaient décrits pour chacun des plans de traitement étudiés ? 6.2 Est-ce que l'intensité et la durée de l'intervention ou du facteur d'exposition étaient suffisantes pour produire un effet significatif ? 6.3 Est-ce que l'ampleur de l'exposition et, le cas échéant, la compliance du sujet, était mesurée ? 6.4 Est-ce que les co-interventions (traitements auxiliaires, autres thérapies, etc.) étaient décrites ? 6.5 Est-ce que les traitements supplémentaires ou non planifiés étaient décrits ? 6.6 Est-ce que les données relatives aux questions, 6.4, 6.5, et 6.6 étaient évaluées de la même manière pour tous les groupes ?	PP O O PP O (fibres + eau) PP (pas d'info sur laxatifs) O
7. Est-ce que les <u>variables de résultat</u> étaient clairement définies et les <u>mesures valides et fiables</u> ? 7.1 Est-ce que les critères de résultats (endpoints) primaires et secondaires étaient décrits et pertinents pour répondre à la question ?	PP O

7.2 Est-ce que les mesures nutritionnelles étaient appropriées pour étudier la question et les résultats d'intérêt ?	O
7.3 Est-ce que la période de suivi était suffisamment longue pour que les résultats puissent se produire ?	O
7.4 Est-ce que les observations et les mesures étaient basées sur des instruments, tests ou procédures de recueil de données standardisés, valides et fiables ?	PP
7.5 Est-ce que la mesure de l'effet était d'un niveau de précision approprié ?	PP
7.6 Est-ce que d'autres facteurs pouvant influencer les résultats étaient pris en compte ?	N
7.7 Est-ce que les mesures étaient conduites de façon systématique dans chacun des groupes ?	O
8. Est-ce que <u>les analyses statistiques</u> étaient appropriées pour le design d'étude et pour le type de variables de résultat ?	PP
8.1 Est-ce que les analyses statistiques étaient suffisamment décrites et les résultats rapportés de manière adéquate ?	O
8.2 Est-ce que les tests statistiques utilisés étaient corrects et est-ce que les hypothèses des tests étaient respectées ?	O
8.3 Est-ce que les résultats statistiques étaient rapportés avec les niveaux de signification ou les intervalles de confiance ?	O
8.4 Est-ce que l'analyse des résultats était effectuée pour l'ensemble des sujets en «intention de traiter» ? (<i>le cas échéant, y avait-il une analyse des résultats pour les personnes les plus exposées ou une analyse dose-effet</i>) ?	PP
8.5 Est-ce que des ajustements pour les facteurs de confusion potentiels étaient faits de manière adéquate ? (analyses multivariées p.ex.)	N
8.6 Est-ce que la signification clinique ainsi que la signification statistique étaient mentionnées ?	O
8.7 Si les résultats étaient négatifs, est-ce qu'un calcul de puissance permettait d'identifier une éventuelle erreur de type II ?	PP
9. Est-ce que <u>les conclusions</u> étaient étayées par les résultats et tenaient compte des biais et des limites ?	O
9.1 Est-ce qu'il y a une discussion des résultats ?	O
9.2 Est-ce que les biais et les limites de l'étude sont identifiés et discutés ?	O
10. Est-ce qu'un biais dû au <u>financement ou au sponsoring</u> de l'étude est peu probable ?	N
10.1 Est-ce que les sources de financement et les affiliations des investigateurs sont mentionnées ?	N
10.2 Est-ce qu'il n'y avait pas de conflit d'intérêt apparent ?	PP (on ne sait pas qui finance)

7.2 Est-ce que les mesures nutritionnelles étaient appropriées pour étudier la question et les résultats d'intérêt ?	O
7.3 Est-ce que la période de suivi était suffisamment longue pour que les résultats puissent se produire ?	O
7.4 Est-ce que les observations et les mesures étaient basées sur des instruments, tests ou procédures de recueil de données standardisés, valides et fiables ?	PP
7.5 Est-ce que la mesure de l'effet était d'un niveau de précision approprié ?	PP
7.6 Est-ce que d'autres facteurs pouvant influencer les résultats étaient pris en compte ?	N
7.7 Est-ce que les mesures étaient conduites de façon systématique dans chacun des groupes ?	O
8. Est-ce que <u>les analyses statistiques</u> étaient appropriées pour le design d'étude et pour le type de variables de résultat ?	PP
8.1 Est-ce que les analyses statistiques étaient suffisamment décrites et les résultats rapportés de manière adéquate ?	O
8.2 Est-ce que les tests statistiques utilisés étaient corrects et est-ce que les hypothèses des tests étaient respectées ?	O
8.3 Est-ce que les résultats statistiques étaient rapportés avec les niveaux de signification ou les intervalles de confiance ?	O
8.4 Est-ce que l'analyse des résultats était effectuée pour l'ensemble des sujets en «intention de traiter» ? (<i>le cas échéant, y avait-il une analyse des résultats pour les personnes les plus exposées ou une analyse dose-effet</i>) ?	PP
8.5 Est-ce que des ajustements pour les facteurs de confusion potentiels étaient faits de manière adéquate ? (analyses multivariées p.ex.)	N
8.6 Est-ce que la signification clinique ainsi que la signification statistique étaient mentionnées ?	O
8.7 Si les résultats étaient négatifs, est-ce qu'un calcul de puissance permettait d'identifier une éventuelle erreur de type II ?	PP
9. Est-ce que <u>les conclusions</u> étaient étayées par les résultats et tenaient compte des biais et des limites ?	O
9.1 Est-ce qu'il y a une discussion des résultats ?	O
9.2 Est-ce que les biais et les limites de l'étude sont identifiés et discutés ?	O
10. Est-ce qu'un biais dû au <u>financement ou au sponsoring</u> de l'étude est peu probable ?	N
10.1 Est-ce que les sources de financement et les affiliations des investigateurs sont mentionnées ?	N
10.2 Est-ce qu'il n'y avait pas de conflit d'intérêt apparent ?	PP (on ne sait pas qui finance)

Analyse qualité d'articles de RECHERCHE

Résumé descriptif

Référence	Ibrahim A, Ali RAR, Manaf MRA, Ahmad N, Tajurruddin FW, Qin WZ, et al. Multi-strain probiotics (Hexbio) containing MCP BCMC strains improved constipation and gut motility in Parkinson's disease: A randomised controlled trial. PLoS One. 2020;15(12):e0244680. doi: 10.1371/journal.pone.0244680
Devis d'étude	Essai contrôlé randomisé
Niveau de qualité	<input checked="" type="checkbox"/> + (Positif) <input type="checkbox"/> - (Négatif) <input type="checkbox"/> ⊖ (Neutre)
But de la recherche	Étudier l'efficacité d'un probiotique multi-souches associé à une fibre prébiotique (fructo-oligosaccharide) par rapport à un placebo, sur les symptômes de constipation et la motricité intestinale, chez des patients atteints de constipation.
Critères d'inclusion	Patients atteints de MP idiopathique aux stades 1 à 4 de Hoehn et Yahr, et remplissant les critères de Rome III pour la constipation fonctionnelle
Critères d'exclusion	Score MMSE < 21/30 ; dépistage positif de sang occulte dans les selles ; diagnostic de parkinsonisme secondaire ; antécédents de maladie de l'intestin grêle et du gros intestin ; antécédents de chirurgie du tractus gastro-intestinal ; utilisation de probiotiques ou d'antibiotiques deux semaines avant l'inclusion, utilisation d'antidépresseurs ou d'anticholinergiques ; antécédents d'intolérance au lactose ; diagnostic d'hypothyroïdie et de diabète sucré.
Description du protocole de l'étude	Recrutement : recrutés au service de consultations externes de paralysie et de neurologie de l'hôpital Canselor Tuanku Muhriz, à Kuala Lumpur, d'octobre 2018 à février 2019. Design : RCT Aveuglement (si applicable) : Triple aveugle Intervention (si applicable) : 1 sachet de multistain probiotics 2x/j pendant 8 semaines ou placebo Analyses statistiques : le test t et le test U de Mann-Whitney, test de rang signé de Wilcoxon, chi carré de Pearson, de l'exactitude de Fisher
Recueil de données	Moments de mesure : Avant l'intervention et après 8 semaines Variables dépendantes : Les résultats primaires étaient les changements dans la présence des symptômes de constipation en utilisant 9 items du Questionnaire de Garrigues (GQ), qui comprenait un item sur la fréquence d'ouverture des intestins. Les résultats secondaires étaient le temps de transit intestinal (GTT), la qualité de vie (PDQ39-SI), les symptômes moteurs (MDS-UPDRS) et non-moteurs (NMSS). Variables indépendantes : probiotique multi-souches (Lactobacillus sp et Bifidobacterium sp à 30 X 10 ⁹ CFU) avec fructo-oligosaccharide ou placebo (lait fermenté) Autres variables en lien : BMI, activité physique, conso. de fibres
Description de l'échantillon étudié	N initial sujets : 55 (33 Hommes ; 22 Femmes) N final analysé : 48 (Taux de retrait : 12,7% et taux de participation de 87,3%) Age (moyenne ; groupes ; etc.) : 62-74 ans cf. tableau 2 Origine : Malaisien, chinois, indien Autres caractéristiques démographiques : - Données anthropométriques : -

	Lieu de recrutement : Hôpital Canselor Tuanku Muhriz, à Kuala Lumpur
Résumé des résultats	Constatations principales : « Cette étude a montré que la consommation d'un probiotique multi-souches (Hexbio1) pendant 8 semaines, a amélioré de manière significative la fréquence d'ouverture des intestins et le temps de transit intestinal chez les patients atteints de constipation. Les patients atteints de la maladie de Parkinson qui ont consommé des probiotiques ont connu un nombre moyen de selles hebdomadaires significativement plus élevé par rapport au groupe placebo. Les patients qui ont reçu des probiotiques ont signalé une augmentation des selles hebdomadaires, 13,6 % d'entre eux ayant plus de 5 selles par semaine. De plus, le pourcentage de patients qui sont restés constipés (< 3 BM par semaine) était également significativement plus faible dans le groupe probiotique (22,7 %) par rapport à 57,7 % dans le groupe placebo. »
Conclusion des auteurs	« Hexbio1 contenant des souches MCP1BCMC1 est sûr et efficace pour améliorer la fréquence d'ouverture des intestins et la motilité gastro-intestinale chez les patients atteints de constipation »
Commentaires	Avec réserve sur la taille de l'échantillon et des autres biais démontrés par les auteurs dans la discussion
Source de financement	Financement de l'Université Kebangsaan Malaysia Research Grant (FF-2018- 387). Le traitement actif et le placebo ont été fournis gratuitement par le sponsor de l'étude (B- CROBES SDN BHD). Les financeurs n'ont joué aucun rôle dans la conception de l'étude, la collecte et l'analyse des données, la décision de publier ou la préparation du manuscrit.

Checklist

Questions de pertinence	
1. En cas de résultat positif de l'intervention étudiée, est-ce que sa mise en application résulterait en une amélioration pour le groupe cible ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	O
2. Est-ce que l'outcome ou le thème étudié (variable dépendante) est important du point de vue du groupe cible ?	O
3. Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) ou le thème de l'étude est une préoccupation fréquente en pratique diététique ?	O
4. Est-ce que l'intervention ou la procédure est réalisable/faisable ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	O

Oui=O ; Non=N ; Peu de précisions=PP ; Ne s'applique pas=NA

Questions de validité	
1. Est-ce que la <u>question de recherche</u> a été clairement posée ?	O
1.1 Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) a été identifiée ?	O
1.2 Est-ce que les variables de résultat (outcome, variables dépendantes) ont été clairement indiquées ?	O
1.3 Est-ce que la population cible et le cadre de l'étude ont été spécifiés ?	O

<p>2. Est-ce que la <u>sélection</u> des sujets de l'étude était exempte de biais ?</p> <p>2.1 Est-ce que les critères d'inclusion et d'exclusion étaient spécifiés (facteurs de risque, stade de la maladie, critères de diagnostic, comorbidités, etc.) et avec suffisamment de détails, sans omettre ceux essentiels pour l'étude ?</p> <p>2.2 Est-ce que les critères ont été appliqués de manière identique dans tous les groupes étudiés ?</p> <p>2.3 Est-ce que les caractéristiques de santé, les caractéristiques sociodémographiques et les autres caractéristiques des sujets sont décrites ?</p> <p>2.4 Est-ce que les sujets peuvent être considérés comme un échantillon représentatif de la population cible ?</p>	<p>O</p> <p>PP (ne parlent pas de la prise de laxatifs)</p> <p>O</p> <p>O</p> <p>O</p>
<p>3. Est-ce que les groupes étudiés étaient <u>comparables</u> ?</p> <p>3.1 Est-ce que la méthode de répartition des sujets dans les groupes était décrite et non biaisée ? En cas d'essai contrôlé randomisé, est-ce que la méthode de randomisation était explicitée ?</p> <p>3.2 Est-ce qu'au début de l'étude la distribution des caractéristiques (stade de la maladie, facteurs pronostiques ou sociodémographiques) était similaire dans les groupes de l'étude ?</p> <p>3.3 Est-ce que les sujets du groupe contrôle étaient inclus en même temps que les autres sujet d'étude ? (Suivi en parallèle préféré au suivi rétrospectif)</p>	<p>O</p> <p>O</p> <p>O (plus jeune chez les probiotiques mais randomisation)</p> <p>O</p>
<p>4. Est-ce que la <u>gestion des retraits</u> (sujets ayant arrêté l'étude volontairement ou non) a été décrite ?</p> <p>4.1 Est-ce que les méthodes de suivi des sujets ont été décrites et étaient-elles identiques pour tous les groupes ?</p> <p>4.2 Est-ce que le nombre de retraits et les motifs (abandons, perdus de vue, etc.) ou le taux de réponse (études transversales) étaient décrits pour chaque groupe ? (Le taux de suivi pour une étude robuste est de 80%).</p> <p>4.3 Est-ce que tous les sujets inclus dans l'échantillon de départ ont été pris en compte dans l'analyse ?</p> <p>4.4 Est-ce que les raisons de retrait étaient similaires dans tous les groupes ?</p>	<p>PP</p> <p>O</p> <p>O</p> <p>N</p> <p>N</p>
<p>5. Est-ce que des <u>méthodes en aveugle</u> ont-été utilisées pour empêcher les biais ?</p> <p>5.1 S'il s'agit d'une étude d'intervention, est-ce que les cliniciens et les investigateurs étaient aveugles concernant l'attribution des groupes ?</p> <p>5.2 Est-ce que les personnes chargées de recueillir les données étaient aveugles concernant l'évaluation des résultats ? (Si le résultat était évalué par un test objectif, p.ex. une valeur biologique, ce critère est d'emblée acquis).</p>	<p>O</p> <p>O</p> <p>O</p>

<p>6. Est-ce que <u>l'intervention</u>, les plans de traitement, les facteurs d'exposition ou la procédure, ainsi que les comparaisons ont été décrites en détail ?</p> <p>6.1 S'il s'agit d'un essai randomisé contrôlé ou d'une autre étude d'intervention, est-ce que les protocoles étaient décrits pour chacun des plans de traitement étudiés ?</p> <p>6.2 Est-ce que l'intensité et la durée de l'intervention ou du facteur d'exposition étaient suffisantes pour produire un effet significatif ?</p> <p>6.3 Est-ce que l'ampleur de l'exposition et, le cas échéant, la compliance du sujet, était mesurée ?</p> <p>6.4 Est-ce que les co-interventions (traitements auxiliaires, autres thérapies, etc.) étaient décrites ?</p> <p>6.5 Est-ce que les traitements supplémentaires ou non planifiés étaient décrits ?</p> <p>6.6 Est-ce que les données relatives aux questions, 6.4, 6.5, et 6.6 étaient évaluées de la même manière pour tous les groupes ?</p>	<p><input type="radio"/></p> <p><input type="radio"/></p> <p><input type="radio"/> (durée interv +++)</p> <p><input type="radio"/> (appel 2x/semaine)</p> <p>NA</p> <p><input type="radio"/></p> <p><input type="radio"/></p>
<p>7. Est-ce que les <u>variables de résultat</u> étaient clairement définies et les <u>mesures valides et fiables</u> ?</p> <p>7.1 Est-ce que les critères de résultats (endpoints) primaires et secondaires étaient décrits et pertinents pour répondre à la question ?</p> <p>7.2 Est-ce que les mesures nutritionnelles étaient appropriées pour étudier la question et les résultats d'intérêt ?</p> <p>7.3 Est-ce que la période de suivi était suffisamment longue pour que les résultats puissent se produire ?</p> <p>7.4 Est-ce que les observations et les mesures étaient basées sur des instruments, tests ou procédures de recueil de données standardisés, valides et fiables ?</p> <p>7.5 Est-ce que la mesure de l'effet était d'un niveau de précision approprié ?</p> <p>7.6 Est-ce que d'autres facteurs pouvant influencer les résultats étaient pris en compte ?</p> <p>7.7 Est-ce que les mesures étaient conduites de façon systématique dans chacun des groupes ?</p>	<p><input type="radio"/></p> <p><input type="radio"/> (sévérité de la constipation évaluée) pas</p> <p><input type="radio"/></p> <p><input type="radio"/> (2 mois)</p> <p>PP (oui et non, instruments valides mais mesures pas standardisées car auto-reportées)</p> <p>?</p> <p><input type="radio"/> (fibres, AP, laxatifs)</p> <p><input type="radio"/></p>
<p>8. Est-ce que <u>les analyses statistiques</u> étaient appropriées pour le design d'étude et pour le type de variables de résultat ?</p> <p>8.1 Est-ce que les analyses statistiques étaient suffisamment décrites et les résultats rapportés de manière adéquate ?</p> <p>8.2 Est-ce que les tests statistiques utilisés étaient corrects et est-ce que les hypothèses des tests étaient respectées ?</p> <p>8.3 Est-ce que les résultats statistiques étaient rapportés avec les niveaux de signification ou les intervalles de confiance ?</p> <p>8.4 Est-ce que l'analyse des résultats était effectuée pour l'ensemble des sujets en «intention de traiter» ? (le cas échéant, y avait-il une analyse</p>	<p><input type="radio"/></p> <p><input type="radio"/></p> <p><input type="radio"/></p> <p><input type="radio"/></p>

des résultats pour les personnes les plus exposées ou une analyse dose-effet) ?	O
8.5 Est-ce que des ajustements pour les facteurs de confusion potentiels étaient faits de manière adéquate ? (analyses multivariées p.ex.)	O
8.6 Est-ce que la signification clinique ainsi que la signification statistique étaient mentionnées ?	?
8.7 Si les résultats étaient négatifs, est-ce qu'un calcul de puissance permettait d'identifier une éventuelle erreur de type II ?	
9. Est-ce que <u>les conclusions étaient étayées par les résultats</u> et tenaient compte des biais et des limites ?	O
9.1 Est-ce qu'il y a une discussion des résultats ?	O
9.2 Est-ce que les biais et les limites de l'étude sont identifiés et discutés ?	O (biais utilisation de lait fermenté comme placebo)
10. Est-ce qu'un biais dû au <u>financement ou au sponsoring</u> de l'étude est peu probable ?	N
10.1 Est-ce que les sources de financement et les affiliations des investigateurs sont mentionnées ?	O
10.2 Est-ce qu'il n'y avait pas de conflit d'intérêt apparent ?	N (conflit d'intérêt avec le sponsor qui vend des probiotiques)

Analyse qualité d'articles de RECHERCHE

Résumé descriptif

Référence	Lu CS, Chang HC, Weng YH, Chen CC, Kuo YS, Tsai YC. The Add-On Effect of Lactobacillus plantarum PS128 in Patients With Parkinson's Disease: A Pilot Study. Front Nutr. 2021;8:650053. doi: 10.3389/fnut.2021.650053
Devis d'étude	Étude pilote, essai ouvert, à un seul bras, contrôlé par rapport à la ligne de base.
Niveau de qualité	<input checked="" type="checkbox"/> + (Positif) <input type="checkbox"/> - (Négatif) <input type="checkbox"/> ⊖ (Neutre)
But de la recherche	« Évaluer l'effet bénéfique du Lactobacillus plantarum PS128 (PS128) pour les patients atteints de la maladie de Parkinson sur une période de 12 semaines sur les symptômes moteurs et non-moteurs »
Critères d'inclusion	Diagnostic de la MP idiopathique, selon l'enregistrement du journal ON/OFF pendant 3 jours consécutifs, les périodes OFF quotidiennes du patient étaient supérieures à 3h par jour, et l'âge 40-80 ans.
Critères d'exclusion	L'utilisation d'antibiotiques au cours du mois précédent, l'utilisation d'autres produits probiotiques (sous forme de sachet, de capsule ou de comprimé) au cours des 2 semaines précédentes, une intervention chirurgicale antérieure sur le foie, la vessie ou le tractus gastro-intestinal, des antécédents de maladie inflammatoire de l'intestin ou de cancer, allergie connue aux probiotiques, démence comorbide (score au Mini-mental State Examination [MMSE] ≤ 26) ou dépression majeure (score au Beck Depression Inventory-II [BDI-II] ≥ 29), antécédents de stimulation cérébrale profonde et nutrition artificielle entérale ou intraveineuse en cours.
Description du protocole de l'étude	Recrutement : Taiwan Design : Étude pilote, essai ouvert, à un seul bras Aveuglement (si applicable) : NA Intervention (si applicable) : deux capsules contenant du PS128 (30 milliards d'unités formatrices de colonies par capsule) par jour pendant 12 semaines. Analyses statistiques : Le test du rang des signes (sign rank test) a été appliqué à l'échelle ordinale lorsqu'une différence significative était détectée. Ce test a été appliqué pour comparer les mesures de l'UPDRS totale, de l'UPDRS-I, de l'UPDRS-II, de l'UPDRS-III, de l'UPDRS-IV, des sous-scores du tremblement, des sous-scores de la rigidité, des sous-scores de l'akinésie, des sous-scores du trouble de la marche avec instabilité posturale (PIGD), de la mHYS, des enregistrements du journal intime, du PDQ-39, du BDI-II et du PAC-SYM entre le début de l'étude (V0) et la fin de la période de 12 semaines (V1) Calcul de la taille de l'effet est (d de Chohn) Test du chi2 a été appliqué à l'échelle nominale lorsqu'une différence significative a été détectée pour le NMSS. Les différences des paramètres métaboliques entre la ligne de base et l'intervention probiotique ont été déterminées par un test t de l'étudiant apparié.
Recueil de données	Moments de mesure : Baseline et semaine 12 Variables dépendantes : scores moteurs de l'échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson, partie III (UPDRS-III) et

	<p>les changements dans les enregistrements du journal "ON-OFF" du patient, ainsi que l'échelle modifiée de Hoehn et Yahr (mHYS). Les mesures secondaires étaient le questionnaire sur la maladie de Parkinson en 39 points (PDQ-39), l'échelle des symptômes non moteurs (NMSS), le BDI-II, l'évaluation des symptômes de constipation par le patient (PAC-SYM), l'impression globale du changement par le patient (PGI-C) et d'autres profils métaboliques</p> <p>Variables indépendantes : prise de deux capsules contenant du PS128 (30 milliards d'unités formatrices de colonies par capsule) par jour pendant 12 semaines.</p> <p>Autres variables en lien : -</p>
Description de l'échantillon étudié	<p>N initial sujets : 26 (? Hommes ; ? Femmes)</p> <p>N final analysé : 25 (Taux de retrait : 3.84% 1 personne s'est retirée) (17 H et 8 F)</p> <p>Age (moyenne ; groupes ; etc.) : 52-72 ans</p> <p>Origine : Asie (Taiwan)</p> <p>Autres caractéristiques démographiques : Age de l'apparition de la maladie, années d'études, mini-mental state examination, dosage quotidien de levodopa</p> <p>Données anthropométriques : Taille, poids, BMI</p> <p>Lieu de recrutement : ?</p>
Résumé des résultats	<p>Constatations principales : « à l'état OFF, l'administration du PS128 a permis de réduire significativement les scores moteurs de l'UPDRS et les sous-scores d'akinésie. Plus grande réduction des sous-scores de rigidité a été observée après l'intervention du PS128. Cependant, la supplémentation en PS128 n'a pas indiqué d'impact significatif sur le tremblement, la rigidité, les sous-scores PIGD ou la mHYS. Dans l'état marqué ON, PS128 a réduit significativement les scores UPDRS moteurs et les scores UPDRS totaux alors que les autres scores ne se sont pas améliorés. L'intervention du PS128 a non seulement réduit de manière significative la durée de la période OFF mais a également augmenté de manière significative la durée de la période ON.</p> <p>Constatations secondaires : le score PDQ-39 de l'indice unique a significativement diminué après l'intervention de 12 semaines ainsi que la mobilité, les activités de la vie quotidienne, la stigmatisation et la cognition. Après 12 semaines d'administration du PS128, le NMSS d'aucun des patients atteints de la MP ne s'est amélioré de manière significative. La plupart des patients atteints de la MP se sont déclarés satisfaits de l'intervention du PS128, et les scores PGI-C se sont améliorés chez 17 patients. »</p>
Conclusion des auteurs	<p>« En résumé, la présente étude a démontré que la supplémentation en PS128 pendant 12 semaines a amélioré de manière significative les scores moteurs UPDRS dans les états OFF et ON, la durée de la période ON et la qualité de vie des patients atteints de la MP. Cette étude pilote suggère que le PS128 pourrait être considéré comme un adjuvant thérapeutique pour le traitement de la MP. D'autres études sont nécessaires pour déterminer le rôle du PS128 sur les paramètres inflammatoires/métaboliques et le microbiome intestinal dans la régulation de la MP. »</p>
Commentaires	/
Source de financement	Pas d'infos

Checklist

Questions de pertinence	
1. En cas de résultat positif de l'intervention étudiée, est-ce que sa mise en application résulterait en une amélioration pour le groupe cible ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	O
2. Est-ce que l'outcome ou le thème étudié (variable dépendante) est important du point de vue du groupe cible ?	O
3. Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) ou le thème de l'étude est une préoccupation fréquente en pratique diététique ?	O
4. Est-ce que l'intervention ou la procédure est réalisable/faisable ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	O

Oui=O ; Non=N ; Peu de précisions=PP ; Ne s'applique pas=NA


Questions de validité	
1. Est-ce que la <u>question de recherche</u> a été clairement posée ?	O
1.1 Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) a été identifiée ?	O
1.2 Est-ce que les variables de résultat (outcome, variables dépendantes) ont été clairement indiquées ?	O
1.3 Est-ce que la population cible et le cadre de l'étude ont été spécifiés ?	PP
2. Est-ce que la <u>sélection</u> des sujets de l'étude était exempte de biais ?	O
2.1 Est-ce que les critères d'inclusion et d'exclusion étaient spécifiés (facteurs de risque, stade de la maladie, critères de diagnostic, comorbidités, etc.) et avec suffisamment de détails, sans omettre ceux essentiels pour l'étude ?	O
2.2 Est-ce que les critères ont été appliqués de manière identique dans tous les groupes étudiés ?	NA
2.3 Est-ce que les caractéristiques de santé, les caractéristiques sociodémographiques et les autres caractéristiques des sujets sont décrites ?	O
2.4 Est-ce que les sujets peuvent être considérés comme un échantillon représentatif de la population cible ?	O
3. Est-ce que les groupes étudiés étaient <u>comparables</u> ?	NA
3.1 Est-ce que la méthode de répartition des sujets dans les groupes était décrite et non biaisée ? En cas d'essai contrôlé randomisé, est-ce que la méthode de randomisation était explicitée ?	NA
3.2 Est-ce qu'au début de l'étude la distribution des caractéristiques (stade de la maladie, facteurs pronostiques ou sociodémographiques) était similaire dans les groupes de l'étude ?	NA
3.3 Est-ce que les sujets du groupe contrôle étaient inclus en même temps que les autres sujet d'étude ? (Suivi en parallèle préféré au suivi rétrospectif)	NA
4. Est-ce que la <u>gestion des retraits</u> (sujets ayant arrêté l'étude	O

<p>volontairement ou non) a été décrite ?</p> <p>4.1 Est-ce que les méthodes de suivi des sujets ont été décrites et étaient-elles identiques pour tous les groupes ?</p> <p>4.2 Est-ce que le nombre de retraits et les motifs (abandons, perdus de vue, etc.) ou le taux de réponse (études transversales) étaient décrits pour chaque groupe ? (Le taux de suivi pour une étude robuste est de 80%).</p> <p>4.3 Est-ce que tous les sujets inclus dans l'échantillon de départ ont été pris en compte dans l'analyse ?</p> <p>4.4 Est-ce que les raisons de retrait étaient similaires dans tous les groupes ?</p>	<p>O</p> <p>O</p> <p>N</p> <p>NA</p>
<p>5. Est-ce que des <u>méthodes en aveugle</u> ont-été utilisées pour empêcher les biais ?</p> <p>5.1 S'il s'agit d'une étude d'intervention, est-ce que les cliniciens et les investigateurs étaient aveugles concernant l'attribution des groupes ?</p> <p>5.2 Est-ce que les personnes chargées de recueillir les données étaient aveugles concernant l'évaluation des résultats ? <i>(Si le résultat était évalué par un test objectif, p.ex. une valeur biologique, ce critère est d'emblée acquis).</i></p>	<p>NA</p> <p>NA</p> <p>NA</p>
<p>6. Est-ce que <u>l'intervention</u>, les plans de traitement, les facteurs d'exposition ou la procédure, ainsi que les comparaisons ont été décrites en détail ?</p> <p>6.1 S'il s'agit d'un essai randomisé contrôlé ou d'une autre étude d'intervention, est-ce que les protocoles étaient décrits pour chacun des plans de traitement étudiés ?</p> <p>6.2 Est-ce que l'intensité et la durée de l'intervention ou du facteur d'exposition étaient suffisantes pour produire un effet significatif ?</p> <p>6.3 Est-ce que l'ampleur de l'exposition et, le cas échéant, la compliance du sujet, était mesurée ?</p> <p>6.4 Est-ce que les co-interventions (traitements auxiliaires, autres thérapies, etc.) étaient décrites ?</p> <p>6.5 Est-ce que les traitements supplémentaires ou non planifiés étaient décrits ?</p> <p>6.6 Est-ce que les données relatives aux questions, 6.4, 6.5, et 6.6 étaient évaluées de la même manière pour tous les groupes ?</p>	<p>O</p> <p>O</p> <p>O</p> <p>O</p> <p>NA</p> <p>O</p> <p>NA</p>
<p>7. Est-ce que les <u>variables de résultat</u> étaient clairement définies et les <u>mesures valides et fiables</u> ?</p> <p>7.1 Est-ce que les critères de résultats (endpoints) primaires et secondaires étaient décrits et pertinents pour répondre à la question ?</p> <p>7.2 Est-ce que les mesures nutritionnelles étaient appropriées pour étudier la question et les résultats d'intérêt ?</p> <p>7.3 Est-ce que la période de suivi était suffisamment longue pour que les résultats puissent se produire ?</p>	<p>O</p> <p>O</p> <p>O</p> <p>O</p>

7.4 Est-ce que les observations et les mesures étaient basées sur des instruments, tests ou procédures de recueil de données standardisés, valides et fiables ?	O	
7.5 Est-ce que la mesure de l'effet était d'un niveau de précision approprié ?	?	
7.6 Est-ce que d'autres facteurs pouvant influencer les résultats étaient pris en compte ?	PP	(laxatifs, mesures diététiques, hygiéno-)
7.7 Est-ce que les mesures étaient conduites de façon systématique dans chacun des groupes ?	NA	
8. Est-ce que <u>les analyses statistiques</u> étaient appropriées pour le design d'étude et pour le type de variables de résultat ?	PP	
8.1 Est-ce que les analyses statistiques étaient suffisamment décrites et les résultats rapportés de manière adéquate ?	O	
8.2 Est-ce que les tests statistiques utilisés étaient corrects et est-ce que les hypothèses des tests étaient respectées ?	O	
8.3 Est-ce que les résultats statistiques étaient rapportés avec les niveaux de signification ou les intervalles de confiance ?	O	
8.4 Est-ce que l'analyse des résultats était effectuée pour l'ensemble des sujets en «intention de traiter» ? <i>(le cas échéant, y avait-il une analyse des résultats pour les personnes les plus exposées ou une analyse dose-effet) ?</i>	?	
8.5 Est-ce que des ajustements pour les facteurs de confusion potentiels étaient faits de manière adéquate ? (analyses multivariées p.ex.)	?	
8.6 Est-ce que la signification clinique ainsi que la signification statistique étaient mentionnées ?	N	
8.7 Si les résultats étaient négatifs, est-ce qu'un calcul de puissance permettait d'identifier une éventuelle erreur de type II ?	NA	
9. Est-ce que <u>les conclusions étaient étayées par les résultats</u> et tenaient compte des biais et des limites ?	O	
9.1 Est-ce qu'il y a une discussion des résultats ?	O	
9.2 Est-ce que les biais et les limites de l'étude sont identifiés et discutés ?	O	
10. Est-ce qu'un biais dû au <u>financement ou au sponsoring</u> de l'étude est peu probable ?	PP	
10.1 Est-ce que les sources de financement et les affiliations des investigateurs sont mentionnées ?	N	
10.2 Est-ce qu'il n'y avait pas de conflit d'intérêt apparent ?	O	

Analyse qualité d'articles de RECHERCHE

Résumé descriptif

Référence	Tan AH, Lim SY, Chong KK, A Manap MAA, Hor JW, Lim JL, et al. Probiotics for Constipation in Parkinson Disease: A Randomized Placebo-Controlled Study. Neurology. 2020;96(5):e772-82. doi: 10.1212/WNL.0000000000010998
Devis d'étude	Essai contrôlé randomisé
Niveau de qualité	□ + (Positif) □ - (Négatif)  ⊙ (Neutre)
But de la recherche	Déterminer si les probiotiques sont efficaces contre la constipation, chez patient MP
Critères d'inclusion	« Âgés de 40 ans ou plus, avaient un diagnostic de MP désigné par des neurologues spécialisés dans les troubles du mouvement (SYL et AHT) selon les critères de la banque de cerveaux de Queen Square, et remplissaient les critères de Rome IV pour la constipation fonctionnelle, notamment en ayant <3 selles spontanées (SBM, c'est-à-dire non induites par un médicament de secours) par semaine au cours des trois derniers mois, avec une durée des symptômes d'au moins six mois. »
Critères d'exclusion	« Utilisation de probiotiques ou d'antibiotiques au cours des 4 semaines précédentes, allergie connue ou suspectée aux probiotiques, antécédents de maladies colorectales ou de chirurgie abdominale/pelvienne majeure, utilisation d'une alimentation par sonde, comorbidités empêchant la réalisation fiable des évaluations de l'étude, et initiation récente de médicaments pour la MP au cours des 3 mois précédents. »
Description du protocole de l'étude	Recrutement : Les patients atteints de la MP qui fréquentent la clinique externe de neurologie de l'UMM. Design : étude monocentrique à groupes parallèles, en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo Aveuglement (si applicable) : double aveugle (patients et investigateurs : neurologues, infirmiers et équipe de recherche) Intervention (si applicable) : 1 capsule de probiotique 1x/j ou placebo avec maltodextrine pendant 4 semaines. Analyses statistiques : Les différences dans les résultats primaires et secondaires entre le groupe traité et le groupe placebo ont été analysées à l'aide du test U de Mann-Whitney., L'analyse de covariance (ANCOVA) a été utilisée pour analyser les effets du traitement sur le résultat primaire. L'état de satisfaction à l'égard de l'intervention reçue et la comparaison post hoc des changements catégoriels de la SBM moyenne/semaine (amélioration vs. inchangé vs. détérioration) ont été analysés à l'aide du test du chi carré. Les changements dans la fréquence d'utilisation des laxatifs et les niveaux de calprotectine fécale ont été analysés à l'aide du test U de Mann-Whitney.
Recueil de données	Moments de mesure : 1x avant l'intervention (week -2) et 1x après (week 4) Variables dépendantes : changement de la variation du nombre moyen de SBM, changement de la consistance des selles, sévérité de la constipation, qualité de vie liée à la constipation, mesure de la calprotectine fécale et la satisfaction liée au traitement Variables indépendantes : prise de probiotiques ou placebo Autres variables en lien : histoire médicale, tabagisme, habitudes alimentaires, activité physique, médication, fréquence d'utilisation

	des laxatifs, BMI, sévérité de la maladie de Parkinson pré-intervention
Description de l'échantillon étudié	<p>280 patients ont été sélectionnés, parmi lesquels 82 ont répondu aux critères, ont effectué la visite de référence et sont entrés dans la phase de pré-intervention de deux semaines. 72 patients ayant rempli le journal des selles de référence lors de la phase de pré-intervention ont ensuite été assignés au hasard (taux de participation : 87,8 %) au traitement (n=34) ou au placebo (n=38). Tous les patients randomisés (n=72) ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter.</p> <p>N initial sujets : 72 (48 Hommes ; 24 Femmes)</p> <p>N final analysé : 72 malgré un taux de retrait de 4,2% (3 personnes)</p> <p>Age (moyenne ; groupes ; etc.) : 62-76.5 ans (cf. table 1)</p> <p>Origine : non précisé</p> <p>Autres caractéristiques démographiques : cf. table 1</p> <p>Données anthropométriques : -</p> <p>Lieu de recrutement : University of Malaya Medical Centre (UMMC), Kuala Lumpur, Malaysia</p>
Résumé des résultats	<p>Constatations principales : « Le traitement avec des probiotiques multi-souches a été efficace pour augmenter le nombre moyen de SBM par semaine. »</p> <p>Constatations secondaires : « Des améliorations significatives ont également été observées dans le groupe de traitement pour les résultats secondaires de l'évolution de la consistance des selles, du score de gravité de la constipation et de la qualité de vie liée à la constipation (tableau 2). Tous les résultats primaires et secondaires sont restés significatifs au seuil alpha ajusté par Bonferroni de 0,0125, à l'exception du score de gravité de la constipation. La figure 2 montre le schéma de l'évolution du nombre moyen de SBM par semaine, de la consistance des selles et de la qualité de vie dans chaque groupe pendant la période d'essai. 65,6 % du groupe traité contre seulement 21,6 % du groupe placebo se sont déclarés satisfaits de l'intervention reçue ($P < 0,001$). Une réduction légère mais non significative de la fréquence d'utilisation des laxatifs par semaine a été observée dans le groupe de traitement, contre une légère augmentation dans le groupe placebo. Il n'y avait pas de différences significatives dans les niveaux de calprotectine fécale entre le groupe TTT et le groupe placebo avant et après l'intervention »</p>
Conclusion des auteurs	« Les probiotiques multi-souches constituent un traitement à court terme efficace et bien toléré de la constipation chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson. »
Commentaires	Recommandations des auteurs : De futures études bien conçues sont nécessaires pour définir la combinaison la plus efficace de souches, de doses et de durée de traitement, et pour confirmer l'efficacité et la sécurité à long terme. L'élucidation des mécanismes d'action des probiotiques ouvrira également la voie à une approche plus personnalisée, plutôt qu'à des régimes empiriques de type "taille unique", qui pourraient être nécessaires pour obtenir des bénéfices optimaux.
Source de financement	« Soutenue par le Ministère de l'Education, Malaisie Fundamental Research Grant Scheme (FRGS) UM.0000518/HME.FS (à AHT). L'agence de financement n'a joué aucun rôle dans la conception

	de l'étude, dans la collecte, l'analyse et l'interprétation des données, dans la rédaction du rapport et dans la décision de soumettre l'article pour publication. »
--	--

Checklist

Questions de pertinence	
1. En cas de résultat positif de l'intervention étudiée, est-ce que sa mise en application résulterait en une amélioration pour le groupe cible ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	<input type="radio"/>
2. Est-ce que l'outcome ou le thème étudié (variable dépendante) est important du point de vue du groupe cible ? (Constipation)	<input type="radio"/>
3. Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) ou le thème de l'étude est une préoccupation fréquente en pratique diététique ? (utilisation de probiotiques)	<input type="radio"/>
4. Est-ce que l'intervention ou la procédure est réalisable/faisable ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	<input type="radio"/>

Oui=O ; Non=N ; Peu de précisions=PP ; Ne s'applique pas=NA

Questions de validité	
1. Est-ce que la <u>question de recherche</u> a été clairement posée ?	<input type="radio"/>
1.1 Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) a été identifiée ?	<input type="radio"/>
1.2 Est-ce que les variables de résultat (outcome, variables dépendantes) ont été clairement indiquées ?	<input type="radio"/>
1.3 Est-ce que la population cible et le cadre de l'étude ont été spécifiés ?	<input type="radio"/>
2. Est-ce que la <u>sélection</u> des sujets de l'étude était exempte de biais ?	<input type="radio"/>
2.1 Est-ce que les critères d'inclusion et d'exclusion étaient spécifiés (facteurs de risque, stade de la maladie, critères de diagnostic, comorbidités, etc.) et avec suffisamment de détails, sans omettre ceux essentiels pour l'étude ?	<input type="radio"/>
2.2 Est-ce que les critères ont été appliqués de manière identique dans tous les groupes étudiés ?	<input type="radio"/>
2.3 Est-ce que les caractéristiques de santé, les caractéristiques sociodémographiques et les autres caractéristiques des sujets sont décrites ?	<input type="radio"/>
2.4 Est-ce que les sujets peuvent être considérés comme un échantillon représentatif de la population cible ?	<input type="radio"/> mais PP pour occident VS Asie
3. Est-ce que les groupes étudiés étaient <u>comparables</u> ?	<input type="radio"/>
3.1 Est-ce que la méthode de répartition des sujets dans les groupes était décrite et non biaisée ? En cas d'essai contrôlé randomisé, est-ce que la méthode de randomisation était explicitée ?	<input type="radio"/>
3.2 Est-ce qu'au début de l'étude la distribution des caractéristiques (stade de la maladie, facteurs pronostiques ou sociodémographiques) était similaire dans les groupes de l'étude ?	PP (durée et stade maladie)
3.3 Est-ce que les sujets du groupe contrôle étaient inclus en même temps	

que les autres sujet d'étude ? (Suivi en parallèle préféré au suivi rétrospectif)	O
4. Est-ce que la gestion des <u>retraits</u> (sujets ayant arrêté l'étude volontairement ou non) a été décrite ? 4.1 Est-ce que les méthodes de suivi des sujets ont été décrites et étaient-elles identiques pour tous les groupes ? 4.2 Est-ce que le nombre de retraits et les motifs (abandons, perdus de vue, etc.) ou le taux de réponse (études transversales) étaient décrits pour chaque groupe ? (Le taux de suivi pour une étude robuste est de 80%). 4.3 Est-ce que tous les sujets inclus dans l'échantillon de départ ont été pris en compte dans l'analyse ? 4.4 Est-ce que les raisons de retrait étaient similaires dans tous les groupes ?	O O O O N (1 participant intervention n'a pas toléré le TTT)
5. Est-ce que des <u>méthodes en aveugle</u> ont-été utilisées pour empêcher les biais ? 5.1 S'il s'agit d'une étude d'intervention, est-ce que les cliniciens et les investigateurs étaient aveugles concernant l'attribution des groupes ? 5.2 Est-ce que les personnes chargées de recueillir les données étaient aveugles concernant l'évaluation des résultats ? (Si le résultat était évalué par un test objectif, p.ex. une valeur biologique, ce critère est d'emblée acquis).	O O O
6. Est-ce que <u>l'intervention</u>, les plans de traitement, les facteurs d'exposition ou la procédure, ainsi que les comparaisons ont été décrites en détail ? 6.1 S'il s'agit d'un essai randomisé contrôlé ou d'une autre étude d'intervention, est-ce que les protocoles étaient décrits pour chacun des plans de traitement étudiés ? 6.2 Est-ce que l'intensité et la durée de l'intervention ou du facteur d'exposition étaient suffisantes pour produire un effet significatif ? 6.3 Est-ce que l'ampleur de l'exposition et, le cas échéant, la compliance du sujet, était mesurée ? 6.4 Est-ce que les co-interventions (traitements auxiliaires, autres thérapies, etc.) étaient décrites ? 6.5 Est-ce que les traitements supplémentaires ou non planifiés étaient décrits ? 6.6 Est-ce que les données relatives aux questions, 6.4, 6.5, et 6.6 étaient évaluées de la même manière pour tous les groupes ?	O O PP (intervention courte selon les auteurs) O (contacté par tel 2x pendant intervention) NA O (méd. MP, hbt al., sport) O
7. Est-ce que les <u>variables de résultat</u> étaient clairement définies et les <u>mesures valides et fiables</u> ? 7.1 Est-ce que les critères de résultats (endpoints) primaires et secondaires étaient décrits et pertinents pour répondre à la question ?	PP O

7.2 Est-ce que les mesures nutritionnelles étaient appropriées pour étudier la question et les résultats d'intérêt ?	O
7.3 Est-ce que la période de suivi était suffisamment longue pour que les résultats puissent se produire ?	PP
7.4 Est-ce que les observations et les mesures étaient basées sur des instruments, tests ou procédures de recueil de données standardisés, valides et fiables ?	PP (certains oui et certains non)
7.5 Est-ce que la mesure de l'effet était d'un niveau de précision approprié ?	O (comparé avec un autre ECR)
7.6 Est-ce que d'autres facteurs pouvant influencer les résultats étaient pris en compte ? Dans quel sens pris en compte ?	N (identifiés : fibres, laxatifs et AP mais pas hydratation)
7.7 Est-ce que les mesures étaient conduites de façon systématique dans chacun des groupes ?	O
8. Est-ce que <u>les analyses statistiques</u> étaient appropriées pour le design d'étude et pour le type de variables de résultat ?	O
8.1 Est-ce que les analyses statistiques étaient suffisamment décrites et les résultats rapportés de manière adéquate ?	O
8.2 Est-ce que les tests statistiques utilisés étaient corrects et est-ce que les hypothèses des tests étaient respectées ?	O
8.3 Est-ce que les résultats statistiques étaient rapportés avec les niveaux de signification ou les intervalles de confiance ?	O
8.4 Est-ce que l'analyse des résultats était effectuée pour l'ensemble des sujets en «intention de traiter» ? (<i>le cas échéant, y avait-il une analyse des résultats pour les personnes les plus exposées ou une analyse dose-effet : on sait pas</i>) ?	O
8.5 Est-ce que des ajustements pour les facteurs de confusion potentiels étaient faits de manière adéquate ? (analyses multivariées p.ex.)	PP (page 8)
8.6 Est-ce que la signification clinique ainsi que la signification statistique étaient mentionnées ?	O
8.7 Si les résultats étaient négatifs, est-ce qu'un calcul de puissance permettait d'identifier une éventuelle erreur de type II ?	PP
9. Est-ce que <u>les conclusions</u> étaient étayées par les résultats et tenaient compte des biais et des limites ?	PP
9.1 Est-ce qu'il y a une discussion des résultats ?	O
9.2 Est-ce que les biais et les limites de l'étude sont identifiés et discutés ?	PP (pas de mention des fctrs de confusion hygieno-diététiques. Limites identifiées mais pas biais)
10. Est-ce qu'un biais dû au <u>financement ou au sponsoring</u> de l'étude est peu probable ?	O
10.1 Est-ce que les sources de financement et les affiliations des investigateurs sont mentionnées ?	O
10.2 Est-ce qu'il n'y avait pas de conflit d'intérêt apparent ?	O

Annexe 7 : Grilles d'analyse de la qualité JBI complétées

JBI Critical Appraisal Checklist for randomized Controlled trials

Reviewer Mara Bozzini & Lara Quagliara

Date 19.06.2022

Author Barichella et al. Year 2016

Record Number doi: 10.1212/WNL.0000000000003127

	Yes	No	Unclear	NA
1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was allocation to treatment groups concealed?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were treatment groups similar at the baseline?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were participants blind to treatment assignment?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest? (<i>Les patients ont dû augmenter ou maintenir leur consommation journalière d'eau et de fibres</i>)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Was appropriate statistical analysis used?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Overall appraisal: Include <input checked="" type="checkbox"/> Exclude <input type="checkbox"/> Seek further info <input type="checkbox"/>				
Comments (Including reason for exclusion)				
11/13 = réponse oui. Étude de bonne qualité				

JBIC Critical Appraisal Checklist for randomized Controlled trials

Reviewer Mara Bozzini & Lara Quagliara Date 19.06.2022

Author Goergescu et al. Year 2016

Record Number doi: 10.2147/CIA.S106284

	Yes	No	Unclear	NA
1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was allocation to treatment groups concealed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were treatment groups similar at the baseline?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were participants blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest? (<i>Les patients ont dû augmenter leur consommation journalière d'eau et de fibres</i>)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include ☒ Exclude ☐ Seek further info ☐
 Comments (Including reason for exclusion)

5/13 yes ; 6/13 unclear. Étude de qualité neutre

JBIC Critical Appraisal Checklist for randomized Controlled trials

Reviewer Mara Bozzini & Lara Quagliara

Date 19.06.2022

Author Ibrahim et al.

Year 2020

Record Number doi : 10.1371/journal.pone.0244680

	Yes	No	Unclear	NA
1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was allocation to treatment groups concealed? (triple aveugle)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were treatment groups similar at the baseline?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were participants blind to treatment assignment?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Was appropriate statistical analysis used?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include ☒ Exclude ☐ Seek further info ☐
 Comments (Including reason for exclusion)

12/13 = réponse oui, étude de bonne qualité

JBIC Critical Appraisal Checklist for randomized Controlled trials

Reviewer Mara Bozzini & Lara Quagliara

Date 19.06.2022

Author Tan et al.

Year 2021

Record Number doi : 10.1212/WNL.0000000000010998

	Yes	No	Unclear	NA
1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was allocation to treatment groups concealed? (double-blind)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were treatment groups similar at the baseline?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were participants blind to treatment assignment?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest? (<i>Participants ont dû maintenir leurs habitudes de vie et ne devait pas prendre de nouvelles habitudes alimentaires ou des suppléments</i>)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Was appropriate statistical analysis used?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include ☒ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion) 12/13 = réponse oui, étude de très bonne qualité.

JBIC Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies

Reviewer Lara Quagliara & Mara Bozzini

Date 19 juin 2022

Author Becker et al.

Year 2021

Record Number doi: 10.1016/j.gpb.2021.08.009

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Is it clear in the study what is the 'cause' and what is the 'effect' (i.e. there is no confusion about which variable comes first)?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the participants included in any comparisons similar?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest? (<i>2 groupes ont reçu de l'amidon résistant et le 3ème des conseils nutritinnelles mais les 3 groupes ne sont pas comparés</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Was there a control group?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were there multiple measurements of the outcome both pre and post the intervention/exposure?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Overall appraisal:	Include <input checked="" type="checkbox"/>	Exclude <input type="checkbox"/>	Seek further info <input type="checkbox"/>	
Comments (Including reason for exclusion)	5/9 réponse oui, étude de qualité neutre			

JBIC Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies

Reviewer Lara Quagliara & Mara Bozzini

Date 17 mai 2022

Author Cassani et al.

Year 2011

Record Number PMID: 21587143

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Is it clear in the study what is the 'cause' and what is the 'effect' (i.e. there is no confusion about which variable comes first)?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the participants included in any comparisons similar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3. Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest? <i>(Tous les participants de l'unique groupe faisaient de l'exercice 2x/semaine pendant l'étude, suivaient déjà les recommandations nutritionnelles pour la constipation (fibres et hydratation), n'ont pas dû changer leur mode de vie ou leur alimentation pendant l'étude et prenaient des laxatifs seulement occasionnellement)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
4. Was there a control group?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were there multiple measurements of the outcome both pre and post the intervention/exposure?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed? <i>(Justification dans partie résultats : tous les patients ont rempli correctement leur carnet journalier et aucun n'a été exclu de l'étude)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
7. Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way? <i>(Carnet journalier avec même échelle utilisée pour 3 premières mesures p. 119. Pour les 3 dernières, pas d'échelle car « absence ou présence de ballonnement, douleurs abdominales et sensation de défécation incomplète » sont subjectifs. Par contre on ne sait pas si les participants ont dû répondre aux variables au même moment dans la journée ou non + consistance des selles aurait pu être fait avec échelle Bristol)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
8. Were outcomes measured in a reliable way? <i>Pas d'informations sur la fiabilité de l'interviewer</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. Was appropriate statistical analysis used?

Utilisation de Anova/student's t test et Wilcoxon test pour données non paramétriques = variables étudiées ☐ ☐ ☒ ☐

Overall appraisal: Include ☒ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion) : Première étude pilote s'intéressant à cette thématique. Critères d'inclusion/d'exclusion étaient peu décrits. Étude qui manque de précisions globales. Étude à un seul bras, donc plusieurs questions ne s'appliquent pas. Au niveau qualité **étude neutre**.

JBI Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies

Reviewer Lara Quagliara & Mara Bozzini

Date 17 mai 2022

Author Chi-Song Lu et al. Year 2021 Record Number doi: 10.3389/fnut.2021.650053

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Is it clear in the study what is the 'cause' and what is the 'effect' (i.e. there is no confusion about which variable comes first)?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the participants included in any comparisons similar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3. Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest? <i>Critères d'inclusion très précis permettent d'éliminer les autres causes/traitements qui pourraient agir sur « l'effet » attendu</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
4. Was there a control group?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were there multiple measurements of the outcome both pre and post the intervention/exposure? <i>Mesures des outcomes à semaines 0 et 12</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed? <i>Sur 26 participants, 1 drop out pour raisons personnelles. N'a pas été inclus dans les analyses. Pas d'analyse avec intention de traiter</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
7. Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way? <i>Mêmes échelles (standardisées) utilisées pour mesurer les outcomes chez tous les participants</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
8. Were outcomes measured in a reliable way? <i>Mention d'un seul « principal investigator » mais on ne sait pas qui c'est ni sa formation Mention d'un seul « principal investigator » mais on ne sait pas qui c'est ni sa formation</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was appropriate statistical analysis used?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include ☒ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments : Globalement étude pilote de meilleure qualité que l'étude de Cassani. Par rapport à cette dernière, mention des biais et discussion, description des critères de sélection beaucoup plus précis. Utilisation d'instruments plus précis (questionnaires validés) et transcription des résultats plus visibles (tableaux). **Qualité de l'étude neutre**

Annexe 8 : Protocole du travail de Bachelor



Protocole de Travail de Bachelor

**Quel est l'effet des probiotiques et/ou des prébiotiques sur les
symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson ?**

Une revue quasi-systématique

Mara BOZZINI, n° de matricule 19543347

Lara QUAGLIARA, n° de matricule 19543487

Sous la direction de : Dre Angéline, CHATELAN, PhD, RD, MPH

20.12.2021

HEdS-Genève
Haute école
de santé Genève

25, rue des Caroubiers
1227 Carouge
+41 22 388 34 60

diet.heds@hesge.ch
www.hesge.ch/heds

Hes-so // GENÈVE
Haute école spécialisée
de Suisse occidentale

Table des matières

<i>Résumé</i>	1
<i>Introduction</i>	2
<i>Question de recherche</i>	3
En prose	3
PICO	3
<i>Méthodes</i>	3
Introduction	3
Design	4
Méthodes de sélection des articles	4
<i>Déroulement et organisation</i>	7
<i>Considérations éthiques</i>	7
<i>Budget et ressources</i>	7
<i>Références</i>	8
<i>Annexe</i>	10
Annexe 1 : ébauche calendrier TBSc	10

Résumé

Introduction

Plusieurs millions de personnes sont atteintes d'une maladie neurodégénérative en Europe. Il existe plusieurs pathologies neurodégénératives comme la démence à corps de Lewy, la maladie d'Alzheimer ou encore la maladie de Parkinson dont l'incidence augmente fortement avec l'âge. La Suisse connaissant un vieillissement de sa population particulièrement important, l'incidence mais aussi la prévalence de ces pathologies ne cessera d'augmenter. Ce travail de Bachelor cible uniquement la maladie de Parkinson qui touche environ 15'000 personnes en Suisse. Certains auteurs parlent d'une pandémie mondiale de la maladie de Parkinson car son incidence ne fait que de doubler au fil des années.

Cette maladie se présente sous la forme de symptômes moteurs (tremblements au repos, rigidité et bradykinésie) et non moteurs (dépression, anxiété, constipation, douleurs, troubles du sommeil, etc). Plusieurs traitements sont disponibles afin de diminuer les symptômes moteurs mais ce n'est pas le cas pour les symptômes non moteurs.

Depuis plusieurs années, plusieurs revues démontrent un lien possible entre un microbiote intestinal dysbiotique et les maladies neurodégénératives dont la maladie de Parkinson. En effet, le microbiote envoie des signaux et communique avec le système nerveux central à l'aide d'un axe appelé intestin-cerveau. Des métabolites pro- et anti-inflammatoires sont produits par la fermentation bactérienne de l'intestin, ce qui pourrait influencer l'intégralité de l'organisme et particulièrement le système nerveux central.

Il est possible d'impacter la composition du microbiote positivement en consommant des probiotiques et/ou des prébiotiques. Selon les constats les plus récents, les composants des pré- et probiotiques pourraient avoir des effets bénéfiques sur les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson.

Question de recherche et but

Cette revue quasi systématique a pour but d'évaluer l'effet de la prise de probiotiques et/ou de prébiotiques chez les patient·e·s atteint·e·s de la maladie de Parkinson afin d'identifier d'éventuels bénéfices sur les symptômes non moteurs.

Méthodes

Les bases de données Medline via Pubmed, Embase et Cinahl seront utilisées pour ce travail. Après avoir créé les équations adéquates, uniquement les essais contrôlés randomisés seront sélectionnés en raison de leur design d'étude de haute qualité.

Plusieurs critères d'inclusion et d'exclusion seront choisis afin de sélectionner les études les plus pertinentes. Ensuite, nous les analyserons à l'aide d'une grille d'analyse choisie et déterminerons leur niveau qualité.

Conclusion

Cette revue permettra d'apporter une possible piste de traitement concrète à la pratique professionnelle des diététicien·ne·s qui sont au contact de patient·e·s atteint·e·s de la maladie de Parkinson. Ceci permettrait également d'améliorer la qualité de vie de ces personnes et d'agir sur les symptômes non moteurs.

Introduction

Environ 6,7 millions de personnes sont touchées par une atteinte neurodégénérative du système nerveux en Europe (1). Selon le EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research (JPND) (2), une maladie neurodégénérative est caractérisée par une atteinte neuronale d'origine centrale principalement localisée dans le cerveau et entraîne une « dégénérescence progressive et la mort des cellules nerveuses à l'origine de problèmes liés au mouvement (appelés ataxies) ou au fonctionnement mental (appelés démences) ». Parmi ces pathologies, on retrouve la maladie d'Alzheimer, qui est la plus recensée (3), mais aussi la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique ou encore la sclérose en plaques. L'incidence de la plupart de ces maladies augmente avec l'âge (3,4). En tenant compte de l'espérance de vie et du vieillissement de la population que connaît la Suisse (5), on peut supposer que les cas ne feront que s'accroître dans les années à venir. Pour cette raison, s'intéresser à ces maladies est une question d'avenir et de santé publique.

À travers ce travail de Bachelor (TBS), nous souhaitons nous intéresser plus particulièrement à la maladie de Parkinson (MP). Selon Dorsey et Bloem (6), la prévalence de la MP a doublé entre 1990 et 2015 dans le monde, passant de 3 à 6 millions de personnes atteintes. Ces auteurs parlent même d'une pandémie avec une croissance exponentielle et extrapolent l'incidence à 13 millions de personnes en 2040, en lien avec le vieillissement de la population. En Suisse, environ 15'000 personnes vivent avec cette maladie (7).

Cliniquement, la maladie de Parkinson est caractérisée par les deux types de symptômes suivants :

- Symptômes moteurs : tremblements au repos, rigidité et bradykinésie
- Symptômes non moteurs : dépression, anxiété (7) ou encore dysphagie, présence de constipation et de douleurs (8).

Les causes de cette maladie neurodégénérative restent encore incertaines à ce jour. Toutefois, selon les connaissances actuelles, elle porte atteinte au système dopaminergique et entraîne une dégénérescence progressive de la substance noire pars compacta en diminuant les neurones dopaminergiques (9).

Il existe plusieurs traitements qui permettent une diminution des symptômes moteurs (10). En revanche, ces traitements n'ont pas d'effet sur les symptômes non moteurs, en particulier sur les troubles digestifs (11).

Le microbiote intestinal est composé de l'ensemble des bactéries du tube digestif qui cohabitent avec son hôte. Il exerce plusieurs fonctions essentielles pour l'organisme comme « la dégradation de composés d'origine alimentaire indigestibles, la protection contre la colonisation par des micro-organismes pathogènes, le développement et la maturation du système immunitaire, la physiologie intestinale et le métabolisme » selon Barbut et Joly (12).

Les métabolites produits (p. ex. acides gras à chaîne courte) par le microbiote communiquent avec l'hôte, notamment via l'axe intestin-cerveau pour atteindre le système nerveux central afin de garantir au mieux le maintien de l'homéostasie (13). Il existe selon Westfall et al. (13), 3 systèmes de communications de l'axe intestin-cerveau (figure 1) : le système neuronal à travers le nerf vague, le système endocrinien avec les hormones intestinales et le système immunitaire par les cytokines.

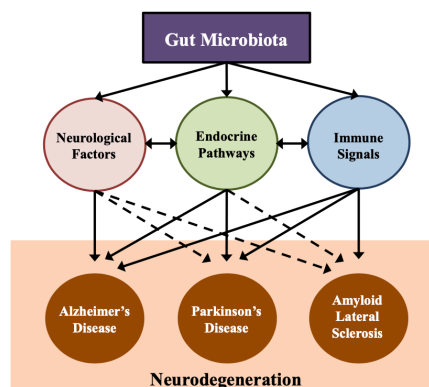


Figure 1. Voies de communication entre le microbiote et le cerveau dans les maladies neurodégénératives

Un déséquilibre de la composition du microbiote intestinal est appelé dysbiose et est causé par une disproportion des métabolites pro- et anti-inflammatoires. Différents facteurs peuvent causer cette altération comme l'alimentation, le stress et les traitements médicamenteux, les infections ou encore l'environnement (14).

Cet état dysbiotique activerait les microglies, cellules immunitaires responsables de l'inflammation qui résident dans le système nerveux central, ce qui pourrait être le point de départ des maladies neurodégénératives selon plusieurs articles (13–16). D'autres revues s'intéressent à ce lien entre l'axe intestin-cerveau particulièrement dans la maladie de Parkinson (17–19).

Pour équilibrer la composition du microbiote et favoriser les métabolites anti-inflammatoires, plusieurs axes d'intervention sont possibles dont l'utilisation de probiotiques et/ou de prébiotiques. Les probiotiques sont des "micro-organismes vivants qui, une fois ingérés en quantité adéquate, confèrent un bénéfice de santé à l'hôte" (20). Les plus fréquents sont les lactobacilles et les bifidobactéries (21). Les prébiotiques sont, quant à eux, "des substrats qui facilitent le développement de micro-organismes favorables à sa santé" (21). L'utilisation de probiotiques et/ou des prébiotiques pour améliorer les symptômes non moteurs de la MP pourrait être une approche possible au vu des récentes revues.

Une première revue systématique sur l'effet des probiotiques sur la maladie de Parkinson, publiée au mois de novembre 2021, montre l'intérêt du monde scientifique pour ce thème (22). Néanmoins, elle est basée sur des études précliniques et cliniques qui visent des outcomes larges tels que le métabolisme énergétique, l'inflammation, le stress oxydatif et la neurodégénération.

Le but de ce travail de Bachelor est de mener une revue quasi-systématique sur l'effet de la prise de probiotiques et/ou de prébiotiques chez les patient·e·s atteint·e·s de la maladie de Parkinson afin de déterminer leurs potentiels bénéfices sur les symptômes non moteurs. Cette revue permettra d'apporter une éventuelle piste de traitement concrète à la pratique professionnelle des diététicien·ne·s.

Question de recherche

En prose

La prise de probiotiques et/ou prébiotiques a-t-elle un effet sur les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson ?

PICO

Population : Personnes adultes (+ de 18 ans) atteintes de la maladie de Parkinson

Intervention : Prise de probiotiques et/ou prébiotiques

Comparaison : Prise de placebo / aucune intervention

Outcome : Effets sur les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson

Méthodes

Introduction

Tout d'abord, nous commencerons par poser un cadre de références pour détailler le contexte de notre question de recherche. Ensuite, nous sélectionnerons et lirons plusieurs articles scientifiques qui correspondent à nos critères d'inclusion. Pour finir, nous analyserons ces articles de manière systématique pour répondre à notre question de recherche.

Design

Nous allons effectuer une revue de littérature quasi-systématique. Ce modèle de revue est le plus pertinent pour notre travail de TBSc. En effet, une revue systématique demande de relever toutes les études existantes répondant à notre question de recherche. La réalisation de ce design d'étude permet une démarche scientifique rigoureuse (23). Les études sélectionnées pour ce travail seront des essais contrôlés randomisés menés auprès de patients atteints de la MP.

Méthodes de sélection des articles

Stratégies pour identifier les études

Dans un premier temps, nous avons défini une question de recherche en lien avec notre thématique. Après cette étape, nous avons recherché les termes adéquats pour nos équations de recherche sur différentes bases de données. Nous allons utiliser les bases de données Medline sur la plateforme Pubmed, mais également Cinahl et Embase afin d'avoir une sélection d'articles la plus large possible.

Équations de recherche

Pour le moment, nous gardons les termes probiotiques et prébiotiques dans nos équations et ciblerons éventuellement un des termes selon la pertinence des articles trouvés. Les termes utilisés dans les équations de recherche sont peu nombreux en raison de la spécificité de notre thématique.

Medline via Pubmed :

Dans la base de données Medline via Pubmed, nous avons écrit l'équation suivante qui donne 144 résultats le 08.12.2021 :

((parkinson disease) OR (parkinson)) AND ((probiotics) OR (prebiotics))

Cinahl Complete :

Dans cette base de données, nous avons écrit l'équation suivante qui propose 26 résultats le 08.12.21:

(MH "Parkinson Disease") AND ((MH "Probiotics") OR (MH "Prebiotics"))

Embase :

Lors de notre recherche dans la base de données Embase le 08.12.21, nous avons utilisé un filtre regroupant seulement les sources Embase et supprimant les doublons de Medline.

L'équation suivante donne 97 résultats le 08.12.21 :

('prebiotic agent'/exp OR 'probiotic agent'/exp) AND 'parkinson disease'/exp

Tableau 1 : Termes utilisés selon les thésaurus de chaque bases de données

Termes en français	Medline via Pubmed	Cinahl Complete	Embase
Maladie de parkinson	parkinson disease ou parkinson	Parkinson Disease	Parkinson disease
Probiotiques	probiotics	Probiotics	probiotic agent
Prébiotiques	prebiotics	Prebiotics	prebiotic agent

Sélection des études

Dans la suite de notre travail de Bachelor, nous allons passer en revue ces résultats et sélectionner uniquement les études correspondant à nos critères d'inclusion. Dans un premier temps, nous sélectionnerons à deux les articles sur la base de leur titre et de leur abstract et finalement sur leur contenu intégral.

Les études seront retenues en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion établis et inscrits à l'aide du tableau 2 ci-dessous. Notre sujet étant très spécifique, nous n'avons pas un nombre de résultats de recherche élevé. En conséquence, les critères d'inclusion et d'exclusion seront restreints. En cas de doute sur la pertinence d'une étude, nous n'hésiterons pas à nous référer à notre directrice de TBSc.

Tableau 2 : Critères d'inclusion et d'exclusion de notre TBSc

Critères d'inclusion	Critères d'exclusions
Essai randomisé contrôlé (RCT)	Revue littéraire ou autres designs d'étude (case report par exemple)
Réalisée sur sujets humains	Exclusivement réalisée sur des animaux
Sujets atteints de la maladie de Parkinson	Sujets sains
Outcomes sur les symptômes non-moteurs	Outcomes sur les symptômes moteurs

Évaluation de la qualité des études

Pour cette revue quasi-systématique, nous allons utiliser une grille d'analyse de qualité présentée lors de notre module "Méthodologie de Recherches et Biostatistiques 3". Nous utiliserons la grille d'analyse de la HEdS "Analyse de qualité d'articles de recherches" comme nous incluons uniquement des essais contrôlés randomisés pour ce travail. Chacune séparément, nous lirons intégralement les articles sélectionnés et remplirons la grille pour chaque article. Enfin, nous mettrons en commun nos résultats afin d'ajuster nos analyses.

Extraction des données

Après avoir terminé la sélection de nos articles, nous en extrairons les données pertinentes. Pour ceci, nous remplirons les deux tableaux ci-dessous. Le tableau 3 regroupera les caractéristiques des études sélectionnées et le tableau 4 les résultats par rapport aux outcomes.

Tableau 3 : Caractéristiques des études sélectionnées

Études	Auteurs	Année de l'étude	Population	Intervention	Type de contrôle	Qualité
Bb et al. (2016)						
Tt et al. (2021)						
Gg et al. (2018)						

Tableau 4 : Résultats par article sur les outcomes sélectionnés

Études	Critères de constipation	Résultat questionnaire MDS-UPDRS	Qualité de vie	Douleurs abdominales	Ballonnements	Dépression	Sommeil	État cognitif	Anxiété	Apathie	Douleurs générales	Problèmes urinaires	Vertiges	Déglutition
Bb et al. (2016)														
Tt et al. (2021)														
Gg et al. (2018)														

Déroulement et organisation

Afin de travailler efficacement, nous avons créé un dossier Google Drive pour nous retrouver dans les documents que nous rédigeons. Ceci nous permet de travailler à deux sur un même document et ainsi constater l'avancée de l'une et de l'autre. Nous avons aussi préalablement créé une bibliothèque commune dans l'application Zotero pour afficher les références que nous utiliserons.

Nous partagerons la charge de travail équitablement et organiserons des mises en commun chaque semaine pour procéder par étape. Des entretiens ponctuels avec notre directrice de TBSc seront prévus pour nous guider si besoin dans notre travail et surtout répondre à nos questions et interrogations.

Finalement, nous anticiperons les périodes intenses (p. ex. examens, stage) en organisant notre charge de travail en fonction. Le calendrier à l'annexe 1 nous permettra d'avoir une vision d'ensemble de l'intégralité des délais et du travail à fournir pour notre TBSc.

Considérations éthiques

Dans le cadre de ce travail de Bachelor, nous n'effectuerons pas d'étude d'intervention sur de vraies personnes. Il n'y a donc pas de risques d'avoir une approche non éthique envers un être humain.

Cependant, il sera important d'analyser les articles de manière éthique en faisant attention aux financements des probiotiques par exemple. Nous analyserons les articles en tenant compte de ces aspects.

Nous garderons un regard et un esprit critique sur les études que nous aurons sélectionnées et les interpréterons avec les connaissances acquises en statistiques du module « Biostatistique et méthodologie de recherche 3 ».

Pour s'assurer que notre travail est conforme en termes de plagiat, nous utiliserons le logiciel de l'école Compilatio.

Budget et ressources

La reddition de notre TBSc se faisant sous format électronique, nous n'aurons pas de coût lié à l'impression d'un dossier papier de notre travail. Toutefois, l'impression du poster sera à nos frais mais il est difficile d'en estimer le coût actuellement.

Nous avons également la possibilité d'avoir accès à 10 articles payants chacune financés par la Haute École de Santé de Genève. Nous documenterons si nécessaire l'achat de ce type d'articles dans notre travail de Bachelor final.

Ressources informatiques

Logiciels tels que Word, Powerpoint, Excel, Zotero, Google Drive, Microsoft Teams, base de données telles que PubMed, Google Scholar, Cinahl, Embase, anciens travaux de Bachelor

Ressources humaines

Angéline Chatelan, directrice de notre TBSc

Jean-David Sandoz, bibliothécaire à la HEdS Carroubiers

Ressources matérielles

Livres, documents à la bibliothèque, ordinateurs personnels

Références

1. Institut du Cerveau. Les chiffres-clés [En ligne]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://institutducerveau-icm.org/fr/chiffres-cles/>
2. EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research (JPND). Qu'est-ce qu'une maladie neurodégénérative ? [En ligne]. 2017 [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.neurodegenerationresearch.eu/fr/quest-ce-quune-maladie-neurodegenerative/>
3. Bureau d'études de politique du travail et de politique sociale. Estimations de la prévalence de la démence en Suisse [En ligne]. 2021 [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/zahlen-und-statistiken/zahlen-fakten-demenz.html>
4. Burkhart P, Vingerhoets F, Bogousslavsky J, Landis T. Revisiter les maladies neurodégénératives. Rev Med Suisse [En ligne]. 2005;9(064):1147-118. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2006/revue-medicale-suisse-64/revisiter-les-maladies-neurodegeneratives>
5. Office fédéral de la statistique. Vieillesse de la population [En ligne]. 2021 [cité 18 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiken/bevoelkerung/alterung.html>
6. Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson Pandemic-A Call to Action. JAMA Neurol. 2018;75(1):9-10. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3299
7. Parkinson Suisse. Qu'est-ce la maladie de Parkinson ? [En ligne]. [cité 18 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.parkinson.ch/fr/maladie-de-parkinson/quest-ce-parkinson>
8. France Parkinson. Fatigue et autres signes non-moteurs [En ligne]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/la-maladie/symptomes/fatigue-et-autres-signes-non-moteurs/>
9. Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. Lancet Neurol. 2009;8(12):1150-7. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70238-8
10. Parkinson Suisse. Traitement médicamenteux [En ligne]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.parkinson.ch/fr/maladie-de-parkinson/traitement-antiparkinsonien/traitement-medicamenteux>
11. Derkinderen P. La maladie de Parkinson est aussi une maladie du tube digestif. Bull Académie Natl Médecine. 2020;204(1):66-71. doi: 10.1016/j.banm.2019.11.013
12. Barbut F, Joly F. Le microbiote intestinal: équilibre et dysbiose. Hépatogastro Oncol Dig. 2010;17(6):511-20. doi: 10.1684/hpg.2010.0496
13. Westfall S, Lomis N, Kahouli I, Dia SY, Singh SP, Prakash S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. Cell Mol Life Sci CMLS. 2017;74(20):3769-87. doi: 10.1007/s00018-017-2550-9
14. Hirschberg S, Gisevius B, Duscha A, Haghikia A. Implications of Diet and The Gut Microbiome in Neuroinflammatory and Neurodegenerative Diseases. Int J Mol Sci. 2019;20(12). doi: 10.3390/ijms20123109
15. Raval U, Harary JM, Zeng E, Pasinetti GM. The dichotomous role of the gut microbiome in exacerbating and ameliorating neurodegenerative disorders. Expert Rev Neurother. 2020;20(7):673-86. doi: 10.1080/14737175.2020.1775585

16. Peterson CT. Dysfunction of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Disease: The Promise of Therapeutic Modulation With Prebiotics, Medicinal Herbs, Probiotics, and Synbiotics. *J Evid-Based Integr Med*. 2020. doi: 10.1177/2515690X20957225
17. Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(37):10609-20. doi: 10.3748/wjg.v21.i37.10609
18. Caputi V, Giron MC. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6). doi: 10.3390/ijms19061689
19. Parashar A, Udayabanu M. Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;38:1-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.02.002
20. Guarner F, Schaafsma GJ. Probiotics. *Int J Food Microbiol*. 1998;39(3):237-8. doi: 10.1016/s0168-1605(97)00136-0
21. Joly F, Nuzzo A, Kapel N, Thomas M. Lien entre les probiotiques et le microbiote : vision du clinicien. *Cah Nutr Diététique*. 2017;52:S5-12. doi: 10.1016/S0007-9960(17)30193-1
22. Leta V, Ray Chaudhuri K, Milner O, Chung-Faye G, Metta V, Pariente CM, et al. Neurogenic and anti-inflammatory effects of probiotics in Parkinson's disease: A systematic review of preclinical and clinical evidence. *Brain Behav Immun*. 2011;98:59-73. doi: 10.1016/j.bbi.2021.07.026
23. Cochrane Suisse. Revues systématiques [En ligne]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://swiss.cochrane.org/fr/ressources/revues-systematiques>

Annexe

Annexe 1 : ébauche calendrier TBSc

N° semaine	Semaine	RDV avec directrice AC	QdR et bases de données	Rédaction Protocole et TB	Revue de littérature	Reddition du protocole	Séminaire Protocole	Examens	Stage	Vacances	Séminaire Résultats	Séminaire Discussion	Reddition TBSc	Soutenances TBSc
44	01.11	04.11												
45	08.11													
46	15.11													
47	22.11	22.11												
48	29.11													
49	06.12													
50	13.12	17.12												
51	20.12					20.12								
52	27.12													
1	03.01													
2	10.01						10.01							
3	17.01													
4	24.01													
5	31.01													
6	07.02													
7	14.02													
8	21.02													
9	28.02													
10	07.03													
11	14.03													
12	21.03													
13	28.03													
14	04.04													
15	11.04													
16	18.04													
17	25.04													
18	02.05													
19	09.05													
20	16.05													
21	23.05										23.05			
22	30.05											02.06		
23	06.06													
24	13.06													
25	20.06													
26	27.06													
27	04.07													
28	11.07													
29	18.07													
30	25.07												29.07	
31	01.08													
32	08.08													
33	15.08													
34	22.08													
35	29.08													
36	05.09													
37	12.09													