



Influences cliniques et thérapeutiques des troubles anxiodépressifs sur le syndrome de l'intestin irritable à travers l'axe intestin-cerveau

Loris-Alexandre Mazelin

► To cite this version:

Loris-Alexandre Mazelin. Influences cliniques et thérapeutiques des troubles anxiodépressifs sur le syndrome de l'intestin irritable à travers l'axe intestin-cerveau. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01632592

HAL Id: dumas-01632592

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01632592>

Submitted on 10 Nov 2017

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

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



UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE



THÈSE D'EXERCICE EN MÉDECINE

**INFLUENCES CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES DES TROUBLES ANXIODEPRESSIFS SUR
LE SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE À TRAVERS L'AXE INTESTIN-CERVEAU**

Présentée et soutenue le 17 octobre 2017 à Nice

Par

MAZELIN Loris-Alexandre

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Médecine

JURY :

Président du Jury : Monsieur le Professeur Michel BENOIT

Assesseur : Monsieur le Professeur Guy DARCOURT

Assesseur : Monsieur le Professeur Thierry PICHE

Directeur : Monsieur le Docteur Jean-François D'ESTANQUE

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Vice-Doyen	M. BOILEAU Pascal
Assesseurs	M. ESNAULT Vincent M DELLAMONICA Jean Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
Conservateur de la bibliothèque	Mme AMSELLE Danièle
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc	M. GRELLIER Patrick
M. BALAS Daniel	M. GRIMAUD Dominique
M. BATT Michel	M. HARTER Michel
M. BLAIVE Bruno	M. INGLESAKIS Jean-André
M. BOQUET Patrice	M. JOURDAN Jacques
M. BOURGEON André	M. LALANNE Claude-Michel
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. LOUBIERE Robert
M. CHATEL Marcel	M. MARIANI Roger
M. COUSSEMENT Alain	M. MASSEYEFF René
Mme CRENESSE Dominique	M. MATTEI Mathieu
M. DARCOURT Guy	M. MOUIEL Jean
M. DELLAMONICA Pierre	Mme MYQUEL Martine
M. DELMONT Jean	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DEMARD François	M. PRINGUEY Dominique
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. FRANCO Alain	M. TOUBOL Jacques
M. FREYCHET Pierre	M. TRAN Dinh Khiem
M. GÉRARD Jean-Pierre	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. GILLET Jean-Yves	M. ZIEGLER Gérard

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. PHILIP Patrick
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Physiologie- médecine vasculaire
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHELIS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Géraud	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDEBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	HURST Samia	Thérapeutique (48.04)
M.	PAPA Michel	Médecine Générale (53.03)

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale (53.03)
Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

Monsieur le Professeur Michel BENOIT,

Vous m'avez fait l'honneur de présider mon jury.

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez témoigné à mon travail ainsi que de votre savoir universitaire.

Veillez trouver l'assurance de la reconnaissance de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Guy DARCOURT,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury.

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez pu témoigner à mon travail et d'apporter aujourd'hui la finesse de votre raisonnement clinique dans son jugement.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde admiration.

Monsieur le Professeur Thierry PICHE,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous remercie d'avoir accepté de porter votre regard d'hépatogastroentérologue sur ce travail qui je l'espère permettra de participer au changement de celui des psychiatres sur les troubles somatiques.

Pour cela, je tenais à vous exprimer ma profonde considération.

Monsieur le Docteur Jean-François D'ESTANQUE,

Il m'est difficile de vous décrire à quel point je vous estime, autant en tant que psychiatre que personne.

Naturellement bienveillant, vous savez toujours percevoir le meilleur des gens que vous rencontrez et c'est une de vos plus grandes qualités. Travailler avec vous a été un plaisir constant, tout comme une grande source d'apprentissage. Votre soutien, vos remarques et surtout vos encouragements ont été d'une grande aide quand parfois je doutais.

Ce travail de thèse a également été l'occasion de plus en apprendre sur vous-même, vous que je sais particulièrement réservé. Mais également d'aborder des thèmes plus vastes sur l'être humain, les relations et la vie, autant de concepts complexes sur lesquels vous m'avez fait bénéficier de votre expérience, voire, j'ose le dire, votre sagesse.

Pour tout cela, je vous dis merci.

Remerciements

La thèse, plus que de marquer simplement la fin des études, représente un moment particulier où se concrétise des années d'efforts, de renoncements et de choix souvent difficiles afin d'arriver au but auquel on s'était fixé. Mais tout cela aurait été impossible sans le soutien de ma famille et de mes proches.

Une thèse entière ne suffirait pas à vous dire à quel point je vous remercie pour votre soutien et surtout votre amour sans faille. La vie ne nous a souvent pas épargnés, pourtant vous avez toujours fait preuve d'une grande volonté pour aller au bout de vos projets et cela malgré les années qui passent. Et si aujourd'hui, j'ai la chance de pouvoir présenter le fruit de mes études, je sais que c'est en grande partie grâce à vos efforts et votre accompagnement durant toutes ces années. Mais plus important encore que tout cela, vous m'avez appris les valeurs essentielles dans une vie que sont le travail, le fait de ne jamais s'avouer vaincu, le sens des responsabilités, de la famille et surtout le plus inestimable l'amour en tant que leitmotiv.

Je tenais donc à vous embrasser très fort Maman et Papa.

Sonia, trois ans que tu es à mes côtés dans ce parcours avec une dernière année qui, nous le savons tous les deux, a entraîné de nombreux sacrifices de part et d'autre. Tempétueuse, avec toi il n'y jamais de demi-mesure et surtout en amour. Aujourd'hui, je voulais aussi te mettre en lumière, toi qui œuvre derrière moi au quotidien dans une vie qui m'amène à être bien trop souvent loin de la maison et de toi. A nous aujourd'hui de rendre la vie aussi belle que tu l'es.

Parrain, je tenais aussi à te remercier pour l'amour que tu me portes et ton soutien. En espérant que tu viennes bientôt nous rejoindre dans le sud.

Mamy et Marraine, vous n'êtes plus là aujourd'hui, mais je vous remercie de votre bienveillance et je sais que vous protégez et guidez votre petit garçon de là-haut.

Clément, mon plus vieil ami, celui avec lequel je peux avoir trois discussions différentes en même temps. Des années que l'on se connaît, des moments forts ensemble, de nombreux dossiers l'un sur l'autre également, je tenais à te remercier pour ton amitié à travers ces années et la distance.

Anthony et Julien, mes deux compagnons de l'externat marseillais. On y est finalement arrivé à la fin. Ça n'a pas été facile, mais cela nous a forgés et puis on a quand même bien rigolé par moments. Un merci aussi à Fanny, une de mes premières rencontres à la faculté de Marseille, sans toi la première année aurait vraiment été encore plus longue.

Louis et Ludwig, mes deux copains d'internat. On s'est rencontré le premier jour où j'arrivais sur Nice pour l'internat (certes, je n'y suis pas resté très longtemps la première fois ... avec un premier semestre en Corse). Ces quatre ans nous ont permis de faire grandir cette amitié en parallèle que nous devenions psychiatres. Je vous remercie également pour votre soutien dans les bons comme dans les mauvais moments. Par contre, je te jure Louis, le jour où tu auras enfin ton permis, plus jamais je ne conduirai en ta présence. A moi de bénéficier d'un chauffeur !

Mon premier semestre à Bastia m'aura laissé un souvenir impérissable et surtout le temps de découvrir la Corse que j'affectionne tant à présent. Mais cela, je le dois surtout aux personnes que j'ai pu rencontrer là-bas et qui m'ont tant donné.

Un grand merci aux médecins et aux soignants du service de psychiatrie 2 de l'hôpital de Bastia qui ont accueilli avec énormément de bienveillance un jeune interne débutant et qui plus est du continent. J'ai pu y apprendre une psychiatrie où l'humain est une priorité et qui donne sa chance à tous. Et c'est avec plaisir que je vous recroise à présent quand je viens en Corse, avec une pensée toute particulière pour Anna.

Et surtout pour Emilie, « ma magic nurse », mais surtout mon amie. Toi que je suis parfois obligé d'ignorer tellement tu as toujours la question pour percer ma carapace, que pourtant tu sais épaisse. Quatre années que tu me soutiens, que tu me conseilles aussi, que tu arrives à me rendre fou aussi, toi qui adore me démontrer à quel point nous sommes différents (en apparence). Tu mènes de nombreux projets et j'en suis fier pour toi, comme toujours tu vas au bout de tes envies.

Mais la Corse, c'est aussi de nombreux remplacements avec des personnes qui m'ont laissé ma chance alors que je débutais. Je tenais ainsi à remercier la Clinique San Ornello, ses médecins, ses soignants, ainsi qu'Avellina et Dominique toujours aux petits soins. Remercier également la Clinique de Luri et son équipe dans le cap Corse, vous savez à quel point ce lieu me ressource et

me fait du bien. Ces remplacements ont également été l'occasion de te rencontrer Marc, aussi gentil que tu peux être en retard, de suite on a eu le feeling ensemble et j'espère bien garder le contact dans les années à venir.

Pour rester un peu en Corse mais revenir sur Nice, je voudrais te remercier Céline pour notre amitié sincère et pour ton soutien (même quand je m'évanouis dans tes bras). Tu es une personne extraordinaire, le cœur sur la main mais aussi une professionnelle de talent avec laquelle j'adore imaginer de nouveaux projets.

L'internat, c'est aussi plusieurs stages au Centre Hospitalier Sainte-Marie dans les services de psychogériatrie, de Ste Monique et de St Lazare, merci aux équipes de m'y avoir accueilli et fait confiance. C'est également un an en pédopsychiatrie et notamment six mois à travailler avec toi Nathalie, dont je connais l'engagement sans faille auprès de ces jeunes.

Enfin, ces stages, c'est une dernière année au sein de l'équipe ELSA d'Antibes et des urgences. Un grand merci à Ibtissem, Maryvonne, Audrey et Dominique pour votre aide durant cette année souvent à flux tendu pour moi. Ce fut également l'occasion d'apprendre à mieux te connaître Faouzi, tu es quelqu'un de profondément bienveillant qui mérite d'être heureux. Je tenais aussi à te féliciter pour ton installation en libéral (c'était de loin le meilleur choix !)

Je tenais également à remercier le Dr Sommet à Mougins, le Dr Feuillade à la Grangéa et le Dr Capdeville à St Luc de m'avoir permis de les remplacer régulièrement et ainsi d'accélérer grandement ma formation de psychiatre et ma capacité à gérer les soins en milieu privé.

Je tenais donc à remercier les équipes de la Grangéa et tout particulièrement Clémentine. Toi, qui a cru la première fois que je ne t'avais pas saluée, par la suite nous avons développé une vraie complicité et efficacité au service des patients. Ce lien s'est depuis transformé en une proche amitié qui m'est chère. Bien que j'aie déjà eu l'occasion de te le dire, je suis fier de ta volonté d'aller de l'avant aussi bien au niveau professionnel que personnel.

Un merci également aux équipes de St Luc avec lesquelles je travaille depuis bientôt trois mois, c'est une belle maison avec surtout de belles personnes pour soigner les patients. Avec une mention particulière à Stéphanie pour ses conseils pour la mise en page de cette thèse.

Et puis un grand merci à tous ceux qui ne sont pas cités mais qui ont fait partie de ces années, sans vous tous, je n'en serais sûrement pas là aujourd'hui... Avec une pensée particulière pour une jeune femme qui aujourd'hui se bat contre la maladie de toutes ses forces.

Pour finir, parce qu'eux aussi ont une place majeure dans qui je suis aujourd'hui, je voudrais faire une caresse aux différents animaux qui partagent ou ont partagé ma vie : Colbert, Gaylord, Stuart, Eden, Ixelle, Merlin et Titou.

Maintenant, place au futur, pour le début d'une nouvelle aventure qui promet d'être passionnante !

Table des matières

Glossaire	18
Introduction	19
Partie Théorique	23
1. Les troubles anxiodépressifs	23
A. Le trouble dépressif.....	23
B. Le trouble anxieux	24
C. EDC et troubles anxieux, des troubles qui se rejoignent	26
D. Les critères diagnostiques selon la classification DSM-5 de l'EDC, du TAG et du TA..	27
E. Physiopathologie et piste de la neuro-inflammation.....	31
F. Focus sur les antidépresseurs et plus particulièrement les ISRS	36
2. Le syndrome de l'intestin irritable	38
A. Introduction.....	38
B. Définition	38
C. Épidémiologie	39
D. Le retentissement psychosocial	40
E. Histologie	40
F. Physiopathologie de base.....	44
G. Physiopathologie du SII : mécanisme par mécanisme	44
3. L'axe cerveau-intestin (ou « gut-brain axis »)	56
A. Vue globale	56
B. Les 3 niveaux neuronaux de l'axe intestin-cerveau	59
C. Le « stress » : ses conséquences sur le cerveau et le nerf vague	60

D.	Le microbiote dans l'axe intestin-cerveau	62
E.	L'inflammation de bas grade dans l'axe intestin-cerveau	66
F.	L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien mis en jeu	67
G.	L'impact d'une « douleur » chronique sur le cerveau.....	69
4.	Plus qu'un axe une boucle physiologique globale	72
5.	Hypothèse observationnelle recherchée	75
Matériel et méthodes		76
1.	Patients et procédure.....	76
2.	Outils d'évaluations.....	76
A.	Recueil de données de base	77
B.	Échelle de dépression de Beck BDI.....	77
C.	Échelle de dépression et d'anxiété HAD	78
D.	Questionnaire de Vulnérabilité Digestive – QVD	78
E.	Questionnaire sur les critères Rome IV du syndrome de l'intestin irritable.....	79
F.	Questionnaire d'évaluation de la fréquence des symptômes de l'intestin irritable ..	80
3.	Analyse statistique	81
Résultats		82
1.	Caractéristiques des participants.....	82
2.	Présentation des résultats	83
A.	Scores digestifs devant un trouble anxiodépressif modéré.....	83
B.	Scores digestifs devant un trouble anxiodépressif sévère.....	84
C.	Scores digestifs devant un trouble anxiodépressif sévère à toutes les échelles	86
Cas cliniques		88
1.	Cas Clinique N°1 : Mme S	88

2. Cas clinique N°2 : Mme F.....	98
3. Cas clinique N°3 : Mme G	106
Discussion	114
1. Discussion des résultats de l'étude	114
2. Discussion des cas cliniques présentés	116
3. Les traitements possibles et les perspectives	117
A. Modification du régime alimentaire – Exemple du régime FODMAPs	117
B. Les compléments alimentaires.....	121
C. Les traitements médicamenteux à action psychotrope et digestive	125
D. Les thérapies comportementales, Mindfulness et Hypnose.....	127
E. L'apport des nouvelles technologies avec la TMS.....	129
Conclusion	131
Bibliographie.....	133
Annexes	144
1. Annexe : Questionnaire « données de base »	144
2. Annexe : Questionnaire « dépression de Beck »	145
3. Annexe : Questionnaire de « Dépression et Anxiété – HAD »	150
4. Annexe : Questionnaire de Vulnérabilité Digestive – QVD	155
5. Annexe : Questionnaire sur les critères Rome IV du syndrome de l'intestin irritable	157
6. Annexe : Evaluation d'un éventuel inconfort intestinal	158
Serment d'Hippocrate	160

Glossaire

ANS : système nerveux autonome

BDNF: brain-derived neurotrophic factor

CNS : système nerveux central

CSTC : [boucle de rétrocontrôle] cortico-striato-thalamo-corticale

DA : dopamine

EDC : épisode dépressif caractérisé

EDM : épisode dépressif majeur

ENS : système nerveux entérique

FODMAPs : Fermentable Oligo, Di, and Mono-saccharides, And Polyols

HHS : [axe] hypothalamo-hypophyso-surrénalien = HPA axis

HPI : hyperperméabilité intestinale

5-HT : sérotonine

ISRS : [antidépresseur] inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

LPS : lipopolysaccharide

NA : noradrénaline

SAD : syndrome anxiodépressif

SERT : transporteur de la sérotonine

SII : syndrome de l'intestin irritable

TA : trouble de l'adaptation

TAG : trouble anxieux généralisé

TMS : stimulation magnétique transcrânienne

TRYCAT : tryptophan catabolites along the IDO pathway

Introduction

Les cas cliniques à la symptomatologie spécifique n'existant souvent que dans les livres, nos études par le biais de nos stages nous amènent très vite à découvrir une médecine débordante de variables et de comorbidités qui s'entrecroisent, voire qui s'entrechoquent pour donner des tableaux cliniques aux présentations bien différentes.

S'ajoute à cela une sensibilisation accrue aux effets secondaires des traitements. Car un traitement efficace est fréquemment un traitement qui présente des effets secondaires collatéraux qu'il faut apprendre à considérer (1).

Cette vision globale et intégrative du patient est un point que j'ai toujours affectionné, ne pas considérer seulement un patient en se focalisant sur un organe, mais en le prenant dans son ensemble.

Dans son ensemble, c'est connaître son histoire, ses ressentis, mais aussi ses souhaits. Ne pas seulement prodiguer un traitement au patient, mais construire avec lui une réelle prise en charge holistique dans laquelle il se reconnaitra.

Cette démarche m'a amené, en tant que futur psychiatre, à m'intéresser aux troubles digestifs que provoquent les traitements psychotropes que nous prescrivons.

Il est connu, par exemple que les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) provoquent des troubles du transit, ainsi que les neuroleptiques qui provoquent en plus des syndromes métaboliques.

Ceux-ci, malgré les recommandations, sont encore souvent difficilement pris en charge de façon optimale et sont à l'origine de prescriptions annexes, de discontinuité dans les traitements et de souffrance chez les patients.

En explorant plus loin ce sujet, un terme revient souvent : celui de maladie de civilisation.

Derrière ce terme se cache un spectre de maladies qui voient leur prévalence augmenter de façon significative ces dernières années avec un retentissement de plus en plus important au sein de la population.

Parmi ces maladies, le syndrome de l'intestin irritable (SII).

En interrogeant les patients souffrant de troubles dépressifs que je rencontrais en consultation, j'ai été surpris de la forte prévalence de troubles digestifs et du transit, y compris chez ceux sans traitement psychotrope.

Troubles digestifs qui s'accompagnaient de douleurs invalidantes, se surajoutant à la souffrance psychique déjà présente.

Si le lien entre le syndrome de l'intestin irritable (SII) et le phénomène dépressif est établi depuis de nombreuses années. C'est un sujet qui jusque-là a surtout intéressé les gastro-entérologues qui l'ont principalement abordé sous l'angle de la dépression comme comorbide du SII.

Or la catégorisation récente de ce que l'on appelle les maladies de civilisation, dans lesquelles on retrouve par exemple la fibromyalgie ou le syndrome de fatigue chronique, a permis de définir un point commun à cet ensemble : le phénomène inflammatoire, qu'il soit manifeste ou dit de bas grade, sa présence est constante.

Les recherches des dernières années ont montré que ce phénomène inflammatoire était présent dans le SII, mais aussi dans la dépression. Cause ou conséquence ? L'inflammation est aujourd'hui au centre de toute l'attention.

Car c'est un phénomène qui touche l'ensemble de l'organisme qui, s'il trouve son origine dans un lieu précis, peut également avoir un retentissement global.

De ce fonctionnement global, ou plutôt parfois de ce dysfonctionnement, est né le concept du « Gut-Brain Axis », ou axe Intestin-Cerveau, qui totalise à ce jour plusieurs centaines de publications et dont le grand public s'est grandement emparé en parlant de « L'intestin, notre deuxième cerveau ».

Il m'est donc apparu intéressant de regarder ce Gut-Brain Axis sous l'angle du psychiatre en me focalisant sur le syndrome de l'intestin irritable qui est codifié précisément par les critères Rome IV et le syndrome anxiodépressif (SAD) qui l'est tout autant.

En effet, si les symptômes anxieux et dépressifs sont fréquemment recherchés par nos collègues gastro-entérologues chez leur patient souffrant d'un SII, l'inverse n'est pas établi pour les psychiatres, qui mettent le plus souvent certaines manifestations du transit sous l'effet exclusif des traitements psychotropes prescrits.

De nos jours, de nombreuses dépressions à la symptomatologie atypique, résiduelle, voire résistante aux thérapeutiques habituelles, sont repérées. Ce phénomène survenant au même moment où apparaissent, et ce de façon exponentielle, les maladies de civilisations, ce qui soulève certaines questions.

Nos patients sont aussi le moteur d'une autre vision du soin, par leur volonté d'une médecine novatrice de par sa conception et de par ses traitements souvent dits alternatifs. Cette approche représente l'association d'un retour aux connaissances ancestrales des médecines douces et Orientales alliées aux connaissances physiopathologiques actuelles.

Le but de cette thèse sera ainsi d'étudier le taux de présence des troubles digestifs lors d'un phénomène anxiodépressif, mais également les possibilités d'améliorations thérapeutiques chez plusieurs patients souffrant de dépression et de troubles digestifs par la mise en place d'un régime alimentaire moins inflammatoire comme la diète FODMAPs (*Fermentable Oligo, Di, and Mono-saccharides, And Polyols*).

Ceci dans l'idée d'encourager une prise en charge adjuvante aux traitements classiques antidépresseurs avec pour objectif d'améliorer la qualité de vie et le futur des patients.

Cette thèse se composera de quatre parties :

Tout d'abord une partie théorique où sera abordée le syndrome anxiodépressif, puis le syndrome de l'intestin irritable avant de faire le lien par la présentation de l'axe intestin-cerveau.

Puis, il sera présenté le travail observationnel de la prévalence des troubles digestifs au sein d'un échantillon de population souffrant de troubles anxiodépressifs.

Dans la suite, seront introduits trois cas cliniques de patients souffrant de troubles anxiodépressifs et ayant bénéficié d'un régime FODMAPs, avec présentation et commentaire.

Enfin, une partie thérapeutique décrivant ce régime alimentaire et ses bienfaits sur les troubles psychiatriques, ainsi qu'une considération plus exhaustive des différentes prises en charge incluant aussi bien les syndromes anxiodépressifs que le syndrome de l'intestin irritable.

Partie Théorique

1. Les troubles anxiodépressifs

Les troubles anxiodépressifs regroupent deux affections psychiatriques distinctes, souvent associées et interagissant : le phénomène dépressif et le phénomène anxieux. Ainsi, en présence d'un trouble dépressif, la comorbidité anxieuse est présente entre 50 et 70 % des cas.

A. Le trouble dépressif

Le phénomène dépressif, aussi appelé épisode dépressif caractérisé depuis la publication du DSM-5 (2,3), correspond à une symptomatologie manifestement pathologique en rupture avec un état antérieur et qui dure, arbitrairement, depuis au moins 2 semaines.

Si des critères diagnostiques précis existent, ce trouble reste très hétérogène, multifactoriel et avec de nombreux sous-types. Son expression peut donc être très variée dans la vie réelle.

Dans tous les cas, les épisodes dépressifs caractérisés représentent à eux seuls 300 millions de cas par an selon les dernières publications de l'OMS en 2017, soit une augmentation de 15% entre 2005 et 2015 (4).

Ce qui en fait une pathologie fréquente (entre 11 et 22% de prévalence sur la vie entière) avec un impact réel et conséquent au niveau de la santé publique.

La symptomatologie dépressive (5,6) regroupe donc :

- Des perturbations psychoaffectives avec :
 - Une perturbation de l'humeur sur un versant triste
 - Une perturbation des émotions qui peut s'exprimer par une anhédonie, de l'anxiété voire des angoisses
 - Une altération du contenu de la pensée alliant culpabilité, dévalorisation, voire incurabilité
 - Des idées suicidaires ou centrées sur la mort

- Des perturbations psychomotrices avec :

- Un ralentissement psychomoteur ou une agitation
- Une perturbation du cours de la pensée de type ralentissement des idées ou ruminations
- Des altérations cognitives avec par exemple des troubles de la concentration ou de la mémoire.
- Un ralentissement moteur et comportemental

- Des perturbations physiologiques avec :

- Une perturbation du sommeil et des rythmes circadiens
- Une fatigue ou le sentiment de perte d'énergie
- Une perturbation des conduites alimentaires, le plus fréquent étant une perte d'appétit, mais de nombreux autres cas sont possibles
- Une perturbation de la sexualité avec souvent une diminution de la libido

- Aussi, d'autres symptômes nettement moins spécifiques tels que les troubles neurovégétatifs, digestifs, urinaires et de polyalgies, qui vont particulièrement nous intéresser ici.

B. Le trouble anxieux

Le trouble anxieux présente également des tableaux divers qui peuvent aller d'une forte réactivité au stress avec des troubles de l'adaptation jusqu'au trouble panique, voire le syndrome de stress post-traumatique, en passant par les troubles obsessionnels compulsifs ou le trouble anxieux généralisé.

La symptomatologie est donc vaste et regroupe parfois des manifestations bien différentes.

Les troubles anxieux ont une prévalence de 15 à 20 % sur la vie entière. Ils ont un coût encore plus élevé que la dépression sur la société et présentent de nombreuses comorbidités et complications (5).

De plus, tout comme la dépression, les troubles anxieux ont également présenté une forte croissance entre 2005 et 2015, avec une augmentation de 14,9 % pour atteindre un total estimé de 264 millions de personnes touchées de par le monde (4).

L'anxiété constitue un état psychologique et physiologique caractérisé par des composants somatiques, émotionnels, cognitifs et comportementaux souvent ressentis comme désagréables et qui correspondent à l'attente plus ou moins consciente d'un danger ou d'un problème à venir (2,3,5). A l'origine de sentiments de peur, d'inquiétude voire de crainte.

L'anxiété est un phénomène normal, présent chez tous les individus. Elle peut cependant prendre un caractère excessif et pathologique dans différentes situations : on parlera alors de troubles anxieux.

Les symptômes vont alors devenir intenses, fréquents, persistants et délétères (7). Ce qui sera à l'origine d'un sentiment de détresse qui aura des conséquences biopsychosociales, dont notamment un impact sur le système immunitaire et digestif.

Deux troubles anxieux nous intéressent en particulier ici : le trouble de l'adaptation (TA) et le trouble anxieux généralisé (TAG). Souvent associés à un trouble dépressif, ils sont un motif fréquent de consultations.

Le TAG (5) est un trouble anxieux chronique caractérisé par des inquiétudes, permanentes, durables (évoluant depuis plus de 6 mois), difficilement contrôlables et dirigées sur au moins deux thèmes différents.

Le TA (5) apparaît dans les 3 mois suivant un événement de vie vécu comme stressant, et disparaît dans les 6 mois après l'arrêt de ce dernier. Les symptômes du TA sont de plusieurs types : anxieux, dépressifs et/ou comportementaux. Les TA peuvent également se compliquer de troubles de l'humeur ou anxieux chroniques caractérisés, ou encore de troubles addictifs.

C. EDC et troubles anxieux, des troubles qui se rejoignent

EDC et troubles anxieux se distinguent chacun par leurs symptômes princeps que sont : la tristesse et l'anhédonie (perte de plaisir) pour la dépression, l'anxiété et l'inquiétude pour les troubles anxieux.

Ils présentent également de nombreuses similitudes, les troubles anxieux ayant eux-mêmes de nombreuses autres comorbidités. De cette observation un grand nombre de liens, de chevauchements et d'interactions possibles parmi des troubles parfois très éloignés, mais finalement assez proches dans leur fonctionnement global, deviennent envisageables.

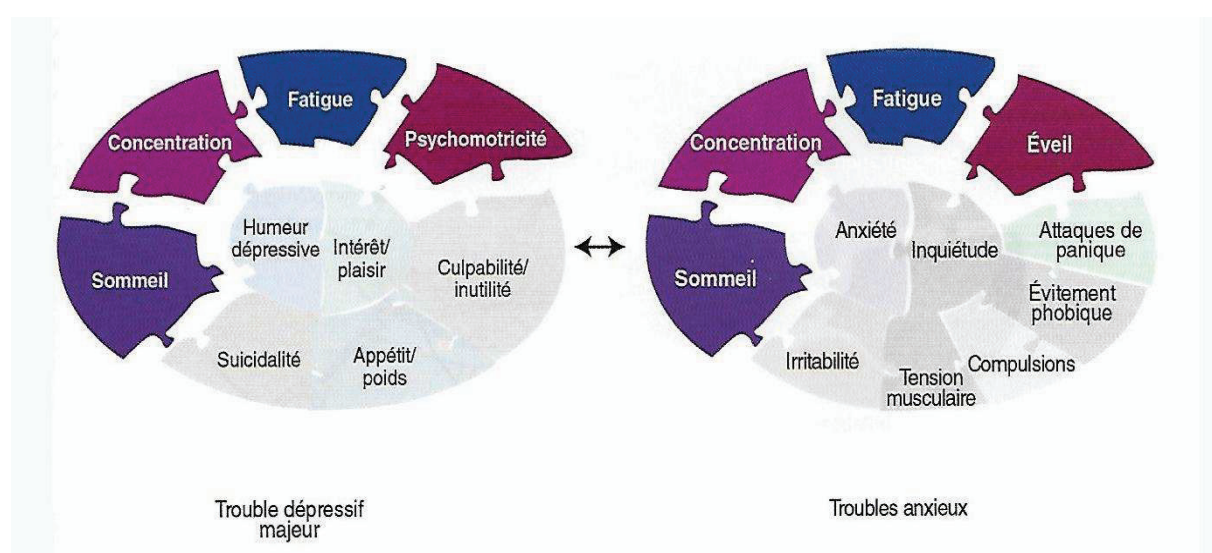


Figure 1 : Chevauchement du trouble dépressif majeur et des troubles anxieux

Difficulté de concentration, trouble du sommeil, fatigue, troubles psychomoteurs et éveils sont des manifestations communes à ces deux troubles

D'après Stahl S-M, Muntner N, Lemoine P. Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques. 4e édition. Paris: Médecine Sciences Publications; 2015.

D. Les critères diagnostiques selon la classification DSM-5 de l'EDC, du TAG et du TA

Les critères DSM-5 pour un épisode dépressif caractérisé (EDC) sont les suivants : (2)

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport à l'état antérieur ; au moins un des symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir.

N.B. Ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection générale.

1. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (sentiment de tristesse ou vide) ou observée par les autres (pleurs).
2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours.
3. Perte ou gain de poids significatif (5 %) en l'absence de régime, ou diminution ou augmentation de l'appétit tous les jours.
4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours.
6. Fatigue ou perte d'énergie tous les jours.
7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).

8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres). 9. Pensées de mort récurrente (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.
B. Les symptômes induisent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants. C. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale.
D. L'épisode ne répond pas aux critères du trouble schizoaffectif et ne se superpose pas à une schizophrénie, à un trouble schizophréniforme, à un trouble délirant ou à une autre trouble psychotique.
E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

Les critères du trouble anxieux généralisé (TAG) dans le DSM-5 sont les suivants : (2)

A. Anxiété et soucis excessifs (attente avec appréhension) survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois concernant un certain nombre d'évènements ou d'activités (tel le travail ou les performances scolaires).

B. La personne éprouve de la difficulté à contrôler cette préoccupation.

C. L'anxiété et les soucis sont associés à trois (ou plus) des six symptômes suivants (dont au moins certains symptômes présents la plupart du temps durant les 6 derniers mois) : agitation ou sensation d'être survolté ou à bout, fatigabilité, difficultés de concentration ou trous de la mémoire, irritabilité, tension musculaire, perturbation du sommeil (difficultés d'endormissement ou sommeil interrompu agité et non satisfaisant).

D. L'anxiété, les soucis ou les symptômes physiques entraînent une détresse ou une altération cliniquement significative du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

E. La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (par exemple substance donnant lieu à abus ou un médicament) ou d'une autre affection médicale (par exemple hyperthyroïdie).

F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un autre trouble mental [par exemple anxiété ou souci d'avoir une autre attaque de panique dans le trouble panique, évaluation négative dans l'anxiété sociale (phobie sociale), contamination ou d'autres obsessions dans le trouble obsessionnel compulsif, séparation des figures d'attachement dans l'anxiété de séparation, souvenirs d'évènements traumatiques dans le trouble stress post-traumatique, prise de poids dans l'anorexie mentale, plaintes somatiques dans le trouble à symptomatologie somatique, défauts d'apparence perçus dans l'obsession d'une dysmorphie corporelle, avoir une maladie grave dans la crainte excessive d'avoir une maladie, ou teneur de croyances délirantes dans la schizophrénie ou le trouble délirant].

Les critères du trouble de l'adaptation (TA) dans le DSM-5 : (2)

A. Survenue de symptômes émotionnels ou comportementaux en réponse à un ou plusieurs facteur(s) de stress identifiable(s), au cours des 3 mois suivant l'exposition au(x) facteur(s) de stress.

B. Ces symptômes ou comportements sont cliniquement significatifs, comme en témoigne(nt) un ou deux élément(s) suivant(s) :

- détresse marquée hors de proportion par rapport à la gravité ou à l'intensité du facteur de stress, compte tenu du contexte externe et des facteurs culturels qui pourraient influencer la gravité des symptômes et la présentation ;

- altération significative du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

C. La perturbation causée par le facteur de stress ne répond pas aux critères d'un autre trouble mental et n'est pas simplement une exacerbation d'un trouble mental préexistant.

D. Les symptômes ne sont pas ceux d'un deuil normal.

E. Une fois que le facteur de stress ou ses conséquences sont terminés, les symptômes ne persistent pas au-delà d'une période additionnelle de 6 mois.

E. Physiopathologie et piste de la neuro-inflammation

La principale théorie de fonctionnement dans les syndromes anxiodépressifs (SAD) est celle d'un dysfonctionnement monoaminergique.

Dans cette théorie, le gène cible pour le BDNF (brain-derived neurotrophic factor) est sujet de nombreuses recherches (8).

En effet, le rôle du BDNF est de maintenir le système neuronal et ses interconnexions en bon fonctionnement. Mais sous l'effet de stimuli stressants, où le concept du stress est pris au sens large du terme, c'est-à-dire aussi bien psychique que physiopathologique, le gène du BDNF peut être réprimé et mettre en péril la viabilité de l'ensemble du système par un phénomène d'apoptose, donc de mort neuronale (9).

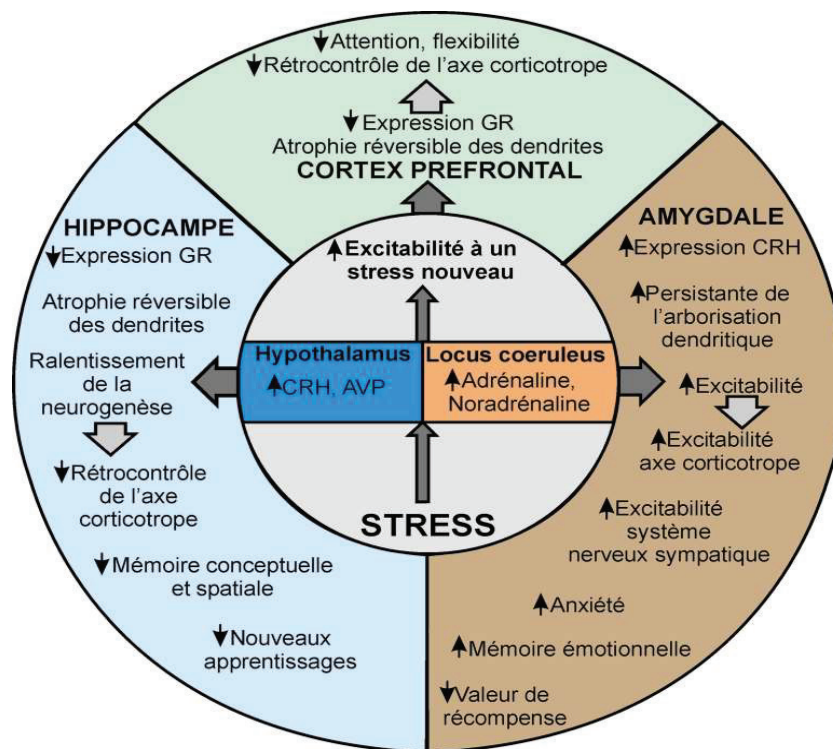


Figure 2 : Effet du stress chronique sur le cerveau

D'après INSERM. Stress au travail et santé : Situation chez les indépendants. Les éditions INSERM; 2011

Le SAD est également la source de modification dans les taux de monoamines avec une baisse par épuisement au niveau cérébral de la sérotonine (5-HT), de la noradrénaline (NA) et de la dopamine (DA) si le stimulus stressant devient chronique.

Précisons, que la NA et l'adrénaline augmentent tout d'abord dans le phénomène anxieux avant de diminuer par épuisement des ressources.

L'ensemble de ces phénomènes peut s'associer d'une atrophie cérébrale, principalement dans les zones les plus à risques comme par exemple l'hippocampe ou le cortex préfrontal. Néanmoins, ce phénomène d'atrophie est partiellement réversible, principalement sous l'effet des antidépresseurs qui permettent la réactivation de la cascade de synthèse de ces différents facteurs (10).

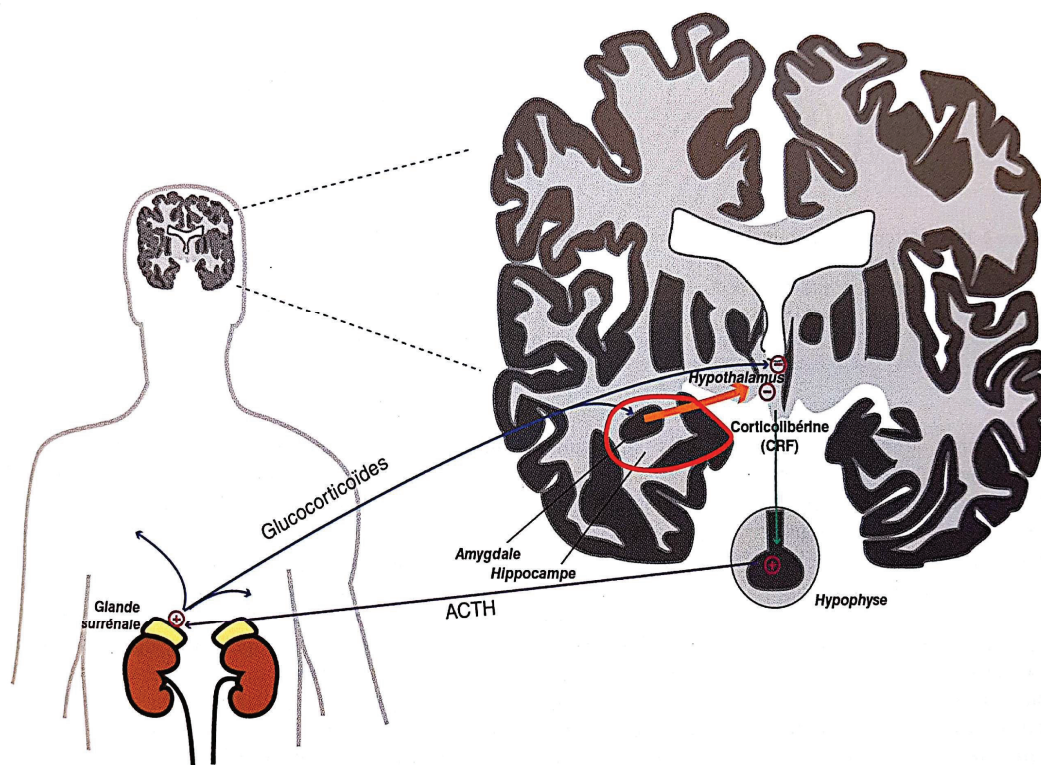


Figure 3 : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien fonctionnel

D'après Stahl S-M, Muntner N, Lemoine P. Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques. 4e édition. Paris: Médecine Sciences Publications; 2015.

Or cette atrophie neuronale a de nombreuses conséquences.

Physiologiquement, les neurones de l'amygdale et de l'hippocampe inhibent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). Mais s'ils sont atrophiés, l'axe HHS se retrouve alors en état d'hyperexcitation, avec pour conséquence une augmentation de la corticolibérine (CRF) au niveau de l'hypothalamus, elle-même entraînant la libération de l'hormone corticotrope (ACTH) au niveau de l'hypophyse. Hormone corticotrope donnant lieu à l'élévation des taux de glucocorticoïdes au niveau surrénalien.

Et du fait de cette même atrophie, le rétrocontrôle négatif qui devrait avoir lieu par les glucocorticoïdes sur la libération de CRH ne peut se faire. Le dysfonctionnement est donc maintenu et s'aggrave par son effet sensibilisant (8,11).

Dans cette physiopathologie anxiodépressive, l'amygdale et le cortex préfrontal jouent également un rôle important.

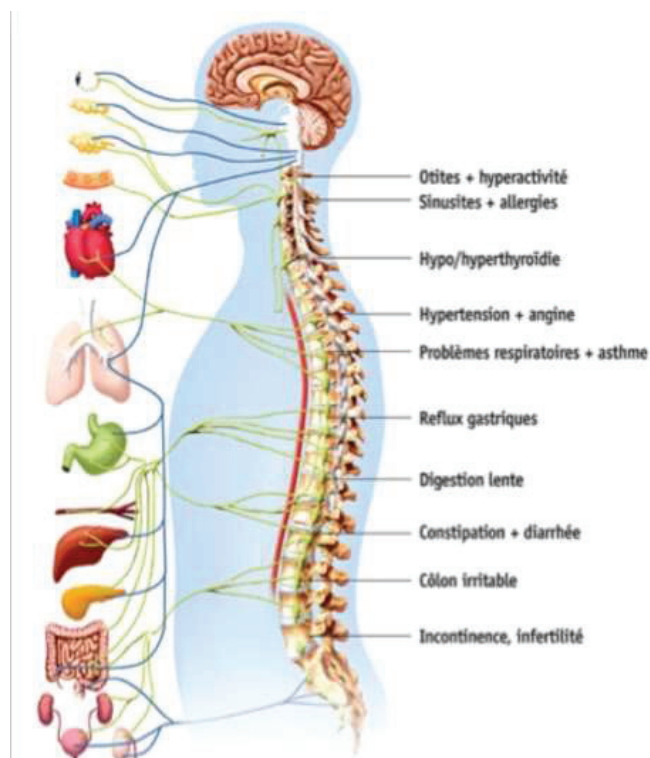


Figure 4 : Conséquences de l'activation du système nerveux autonome

L'amygdale s'active par exemple lors d'un sentiment de peur, mais cette peur n'est pas qu'un ressenti subjectif. Elle est aussi, par l'intermédiaire de l'amygdale, à l'origine de nombreuses activations du système nerveux central et autonome (végétatif), de manifestations motrices et de réactions endocriniennes par l'intermédiaire de l'axe HHS et de la sécrétion de cortisol.

Le cortex préfrontal par l'intermédiaire des boucles de rétrocontrôle cortico-striato-thalamo-corticales (CSTC) est lui plus sensible au sentiment d'inquiétude chronique. Mais ses conséquences sur l'organisme avec l'activation de l'amygdale se recoupent avec également la sécrétion de cortisol par l'axe HHS (8).

Une des théories actuelles de recherche sur la physiopathologie des phénomènes anxiodépressifs est la théorie neurobiologique avec la piste de la neuro-inflammation (12–15).

En effet, les avancées dans la recherche ont permis de démontrer une élévation de la CRP au cours des épisodes dépressifs majeurs, mais également une augmentation des cytokines pro-inflammatoires dans la réponse immuno-inflammatoire comme l'IL-1, IL-6 et TNF- α (16,17).

Ces cytokines circulant dans l'ensemble du corps de l'individu, cela permet de mieux appréhender la concomitance de troubles apparemment très éloignés entre eux. Ainsi la neuro-inflammation pourra participer à des troubles comme les arthrites inflammatoires ou le syndrome métabolique, et inversement.

En résumé, l'inflammation, même à bas niveau, est un signe d'alerte important à explorer avant l'apparition de nombreux effets collatéraux dont le phénomène anxiodépressif majeur (18).

Cette approche est confortée empiriquement par la diminution du syndrome inflammatoire lors de la prise d'antidépresseurs (19) ou de la nécessité de surveiller l'apparition d'un syndrome anxiodépressif lors d'un traitement par interféron- α contre l'hépatite C (12).

Cette étude des voies de l'inflammation dans le cadre d'un trouble de l'humeur dépressif majeur a abouti maintenant à explorer la voie de l'indolamine, de la kynurénine et de ses catabolites TRYCATs (20–22). Ces voies représentent une nouvelle façon de penser la dépression, car celles-ci sont majoritairement présentes au sein de l'intestin et pourtant impactent sévèrement le cerveau.

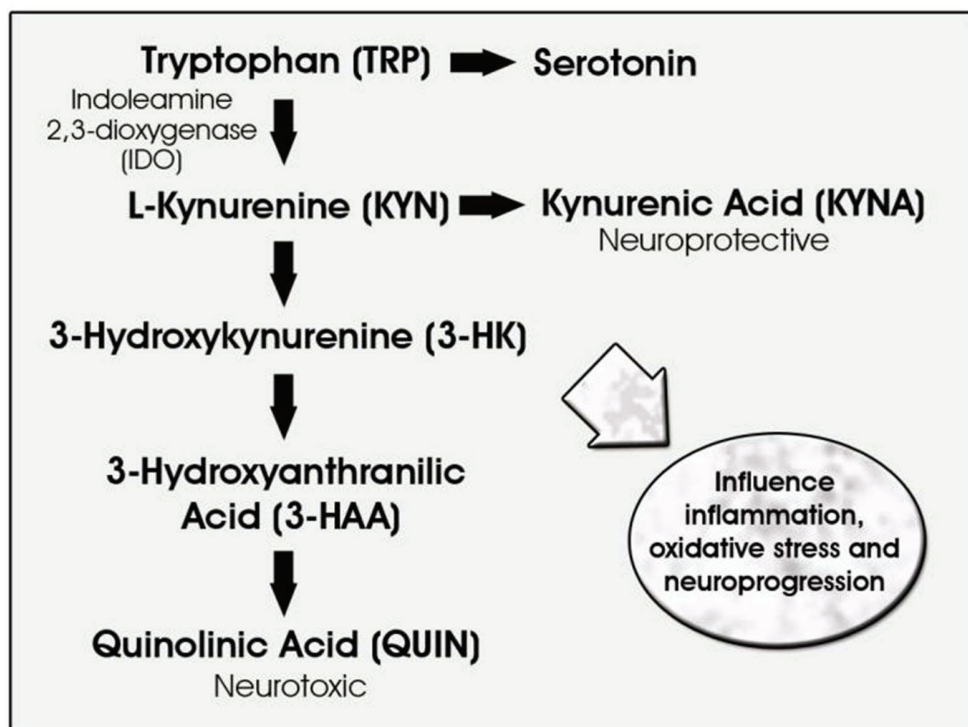


Figure 5 : La voie des TRYCATs

D'après Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, Drummond PD. A review of peripheral biomarkers in major depression: The potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 3 Jan 2014;48:102-11.

F. Focus sur les antidépresseurs et plus particulièrement les ISRS

Le but d'un antidépresseur est, comme son nom l'indique, de lutter contre la dépression du sujet et donc d'apporter une amélioration symptomatique.

Jusque alors, on qualifiait de « réponse au traitement » une amélioration de 50%, mais ceci évolue, tout particulièrement dans l'épisode dépressif caractérisé, pour lequel, l'objectif visé est une rémission totale des symptômes.

L'introduction d'un antidépresseur entraîne une augmentation rapide des neurotransmetteurs visés, mais l'effet clinique est généralement retardé de plusieurs semaines, il en est de même s'agissant des effets secondaires, mais en sens inverse, avec leur atténuation au fil des jours.

Ceci repose sur l'hypothèse de la « *up and down-regulation* ».

Le SAD entraîne une diminution du taux de monoamine, ce qui induit une augmentation du nombre de récepteurs, c'est la *up-regulation*.

A contrario, l'antidépresseur bloque les récepteurs de recapture des monoamines visées, le neurotransmetteur augmente ainsi en concentration cérébrale, ce qui cause après un certain laps de temps la diminution du nombre de récepteurs devant cette nouvelle « abondance », on appelle cela la *down-regulation*.

Les antidépresseurs ont également une autre propriété reconnue, la stimulation de la neurogénèse et de ses différents facteurs, dont le BDNF déjà vu précédemment. L'antidépresseur a donc une action contre l'atrophie neuronale, et par conséquent en bout de chaîne contre la perte d'inhibition de l'axe HHS et la synthèse de glucocorticoïdes (8,23,24).

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ont une propriété commune qui comme leur nom l'indique une action visant une inhibition sélective et potentiellement majeure de la recapture de la sérotonine. Donc plus précisément une inhibition de son transporteur, dit SERT. Ensuite, chacun est différent et agit sur d'autres récepteurs alternatifs. Ce qui se traduit par des différences dans les effets positifs, mais également dans les effets secondaires. Par exemple, la SERTRALINE qui inhibe SERT, mais également le transporteur de la dopamine (DAT) et de la

liaison σ_1 . Ceci avec pour conséquence, et ce plus fréquemment que d'autres antidépresseurs des symptômes du syndrome de l'intestin irritable par l'augmentation de la concentration de la sérotonine au niveau des récepteurs du tractus gastro-intestinal (25).

2. Le syndrome de l'intestin irritable

A. Introduction

Le syndrome de l'intestin irritable (SII), aussi appelé colopathie fonctionnelle, est une affection fréquente et souvent source de nomadisme médical. Le SII est ainsi un trouble bien connu de l'hépatogastro-entérologue, le psychiatre n'arrivant souvent qu'en dernier recours du fait du retentissement moral de cette pathologie.

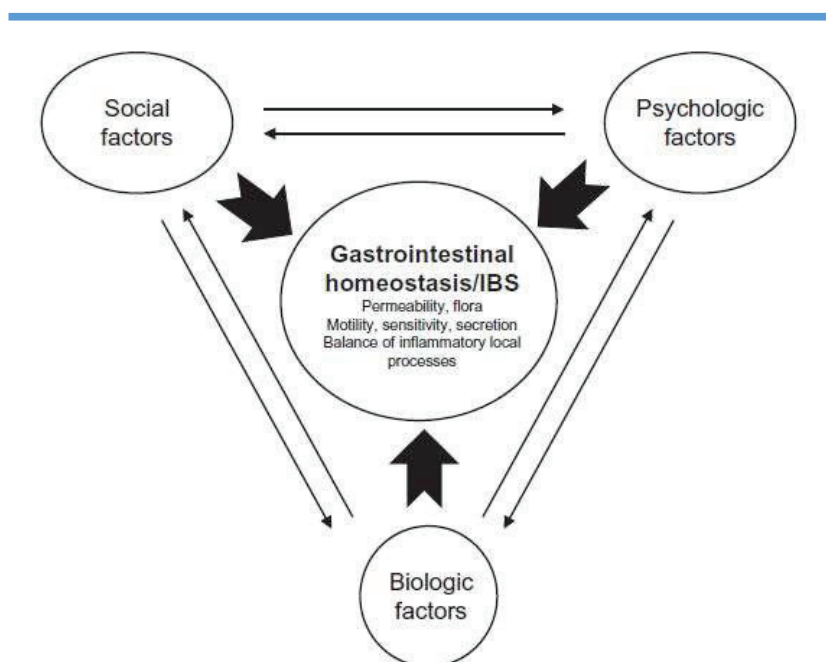


Figure 6 : Le SII, un exemple de maladie biopsychosociale

D'après Pellissier S, Bonaz B. *The Place of Stress and Emotions in the Irritable Bowel Syndrome*. Vitam Horm. 2017

B. Définition

Il associe la coexistence de douleurs abdominales chroniques, de ballonnements et des troubles du transit (constipation, diarrhée, ou alternance des deux). S'il n'engage pas le pronostic vital, son impact sur la santé publique est important par l'altération de la qualité de vie des malades touchés ainsi que le coût économique de sa prise en charge (26,27).

Le SII est un diagnostic clinique. En effet, l'ensemble des examens paracliniques d'explorations ne retrouve fréquemment aucun substrat macroscopique et sert principalement à exclure des diagnostics différentiels de type maladie cœliaque, recto-colique hémorragique, diverticulose voire cancer.

Dans ce contexte, il a été établi les critères diagnostiques de Rome, dont la version IV date de 2016. Principalement utilisés en recherche clinique, ils permettent de mieux classifier ce trouble (28,29).

Critères de Rome IV
Douleur abdominale récurrente survenant en moyenne au moins 1 fois par semaine dans les 3 derniers mois et évoluant depuis au moins 6 mois
Associé avec au moins 2 des critères suivants :
- Douleur associée à la défécation - Douleur associée à une modification de la fréquence des selles - Douleur associée à une modification de la consistance (aspect) des selles

C. Épidémiologie

Le SII est un trouble fréquent, présent chez 20% de la population générale française. Mais cette prévalence dépend des critères diagnostiques utilisés et pourrait être sous-évaluée du fait de la diversité de ce trouble et de son origine encore mal connue (30,27).

La prépondérance de l'affection est féminine avec un sexe-ratio de 2/1 à 3/1.

Si le diagnostic est souvent posé entre 30 et 40 ans, l'interrogatoire rétrospectif montre l'apparition de prodromes de façon plus précoce et s'aggravant avec le temps, faisant suspecter un effet d'accumulation (18,31–33).

De plus, le SII est souvent associé à des comorbidités à l'origine de la première consultation : cystites interstitielles, dyspepsies, lombalgies chroniques, syndrome de fatigue chronique, fibromyalgie, migraines, phénomènes anxiodépressifs.

Plusieurs de ces comorbidités font partie du nouveau spectre des maladies dites de civilisation avec pour point commun la suspicion de la piste inflammatoire (28,34,18,26,27).

D. Le retentissement psychosocial

Par l'altération de la qualité de vie qu'il entraîne, le SII est à l'origine de nombreuses comorbidités psychosociales qui participent à entraver le quotidien du patient (35).

Constipation ou diarrhées entraînent ainsi des moments d'importante fatigue. La qualité du sommeil peut être perturbée par le SII à l'origine d'asthénie diurne, de difficultés de concentration, jusqu'à l'émergence d'authentiques syndromes anxiodépressifs avec la présence d'idées suicidaires.

L'alimentation joue également un rôle prépondérant, la majorité des patients relatant une augmentation des symptômes à la suite des prises alimentaires. Les repas deviennent donc source d'anxiété, ce qui entraîne une baisse d'appétit. D'autre part, la vie intime n'est pas épargnée par la maladie.

De plus, la difficulté du parcours de soin avec la multiplication d'examens paracliniques non concluants occasionne une souffrance morale et un sentiment de solitude chez ces patients, qui souvent s'isolent devant le sentiment d'incompréhension, voire de honte.

Ce parcours de soin souvent long et tortueux est responsable d'un impact économique important sur la société, auquel s'ajoutent les indemnités journalières versées lors des arrêts de travail et l'ensemble des traitements dits alternatifs qui restent à la charge du patient (36–38).

E. Histologie

La paroi de l'intestin grêle se compose de quatre couches, de l'intérieur vers l'extérieur (39):

- La muqueuse (épithélium, chorion et musculaire muqueuse)
- La sous-muqueuse
- La musculeuse (avec deux couches, l'une circulaire interne et l'autre longitudinale externe)
- La sous-séreuse (recouverte elle-même d'une séreuse ou péritoine viscéral)

La muqueuse intestinale est la couche la plus impliquée dans le syndrome de l'intestin irritable (SII). Elle résulte de l'alternance de villosités et de cryptes.

Les villosités sont des expansions en doigts de gant du chorion, recouvertes par un épithélium unistratifié.

L'épithélium est constitué :

- En grande majorité d'entérocytes (cellules absorbantes avec bordure en brosse constituée de microvillosités)
- De cellules caliciformes (mucosécrétantes)
- De rares cellules neuroendocrines
- Des lymphocytes (en majorité des lymphocytes T CD8+), avec à l'état normal moins de 30 lymphocytes pour 100 cellules épithéliales au niveau des villosités

L'épithélium de revêtement se prolonge dans le chorion pour former les cryptes de Lieberkühn. On retrouve les mêmes types cellulaires dans l'épithélium des cryptes, avec en plus à leur base des cellules de Paneth, qui sécrètent notamment des défensines et du lysozyme.

Quelques particularités histologiques caractérisent les différents segments d'intestin grêle :

- Dans le duodénum proximal, la présence de glandes dans la sous-muqueuse (glandes de Brunner, responsables d'une sécrétion alcaline)
- Dans le jéjunum, la présence de nombreuses valvules conniventes, qui correspondent à un soulèvement de la muqueuse et de la sous-muqueuse perpendiculaire à l'axe longitudinal du grêle
- Au niveau de l'iléon terminal, la présence d'un abondant tissu lymphoïde sous la forme de plaques de Peyer, qui sont des agrégats d'amas lymphoïdes dans la muqueuse et la sous-muqueuse.

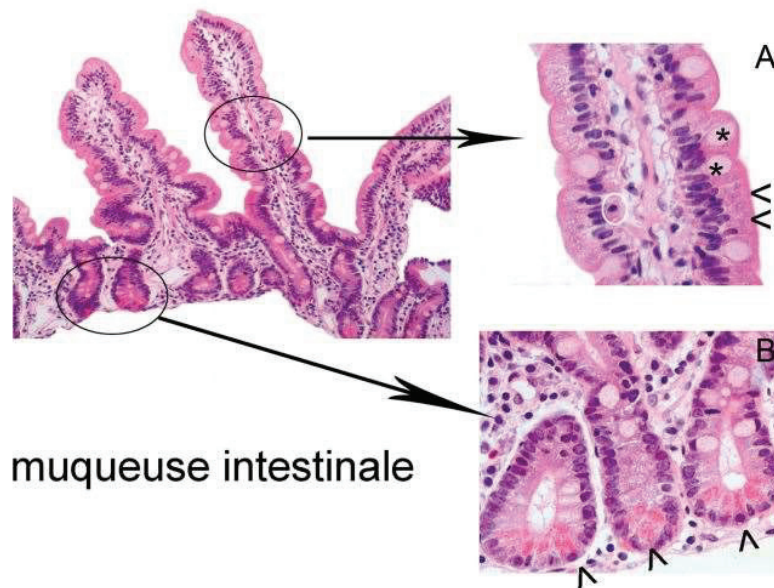


Figure 7 Aspect histologique de la muqueuse intestinale

A. Villosité avec des enterocytes (>) des cellules caliciformes (*) et des lymphocytes intraépithéliaux (cercle blanc)

B. Crypte intestinale avec des cellules de Paneth (>)

D'après CDU-HGE. FONDAMENTAUX PATHO. DIGESTIVE. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014.

Les particularités histologiques retrouvées chez un patient souffrant d'un SII sont :

- Une infiltration mastocytaire et lymphocytaire responsable d'un état micro-inflammatoire alors qu'ils sont à proximité du plexus nerveux sensitif afférent (40)
- L'augmentation des entérochromaffines (5-hydroxytryptophane) qui participent à la voie des indolamines avec la kynurénine et les TRYCATs (tryptophan catabolites along the IDO pathway) (41,42)
- Une augmentation des cytokines et messagers pro-inflammatoires au sein de muqueuse intestinale puis dans le sang
- Un relâchement des jonctions serrées entre les entérocytes augmentant la perméabilité intestinale (43,44)

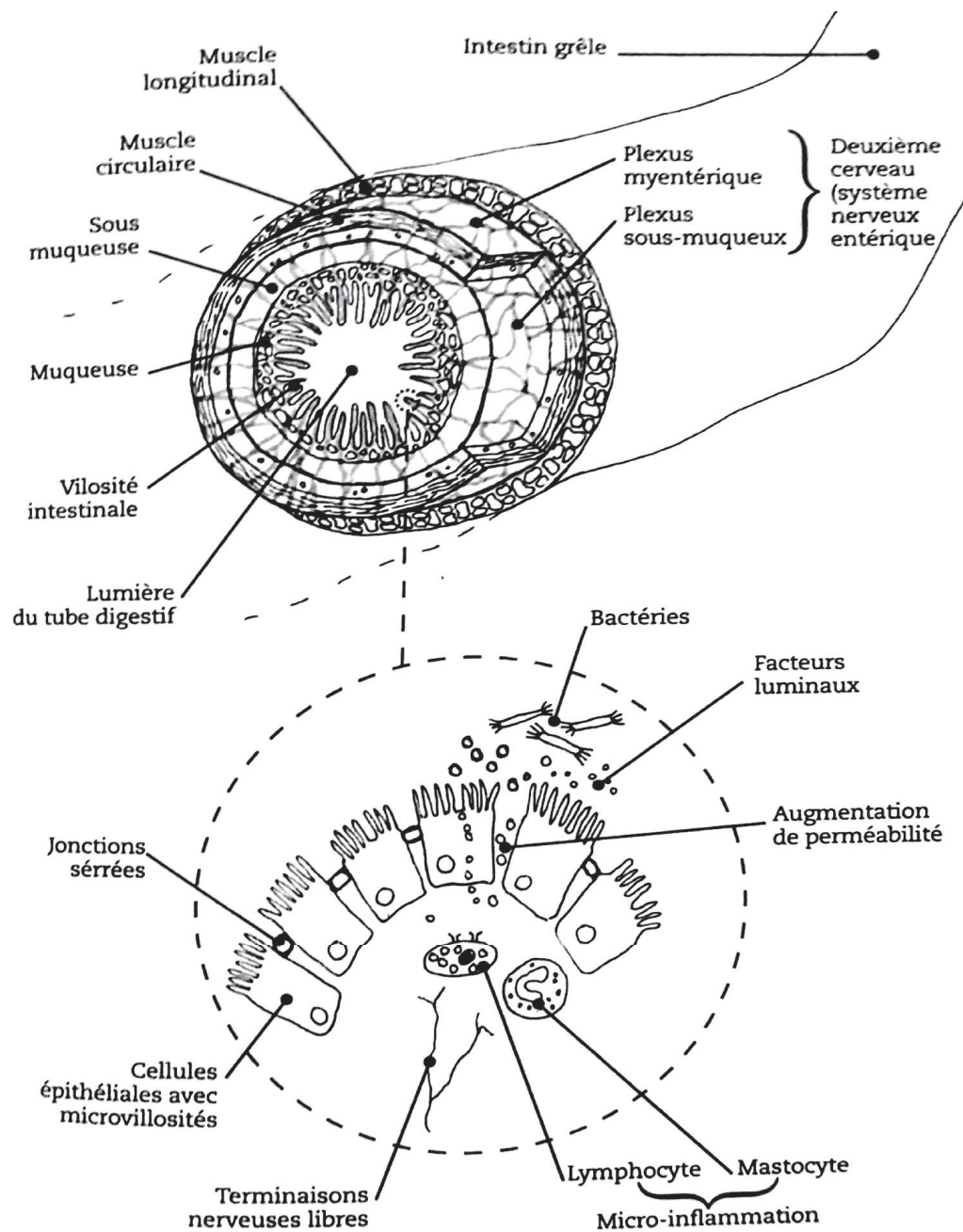


Figure 8 : Représentation histologique de l'intestin grêle d'un sujet souffrant de SII avec micro-inflammation et hyperperméabilité

D'après *Intestin irritable, les raisons de la colère*. Sabaté JM. Larousse ; 2016

F. Physiopathologie de base

Le SII est une maladie multifactorielle qui reste mal connue, car sans substrat organique franc, mais résultant de l'association variable et non toujours spécifique des symptômes suivants (26) :

- Trouble de la motricité intestinale
- Hypersensibilité viscérale
- Altération du microbiote, anciennement appelé flore intestinale
- Hyperperméabilité intestinale
- Perturbation de l'immunité intestinale avec développement d'une inflammation de bas grade et une favorisation de la fermentation colique
- Facteurs psychologiques, pouvant améliorer ou aggraver la pathologie
- Impact de l'alimentation
- Notion d'un possible facteur déclenchant sur un terrain fragilisé : séquelle d'une gastro-entérite aiguë, infection par *Clostridium difficile*, choc émotionnel intense

G. Physiopathologie du SII : mécanisme par mécanisme

a. Le stress, facteur psychologique favorisant

Le stress est, au fil des années et des recherches sur le SII, devenu un des acteurs prépondérants de cette maladie dans sa cause, son fonctionnement et ses conséquences. Tout comme le SII semble être une cause de majoration des syndromes anxiodépressifs et assimilés. Ces deux troubles formant une boucle s'auto-entraînant. On constate ainsi que près de 60 % des patients souffrant d'un SII ont des problèmes psychosociaux (45).

Le stress semble agir sur l'ensemble des mécanismes du SII avec des actions multiples sur le tube digestif : trouble de motricité, ralentissement de la vidange de l'estomac et du transit de l'intestin grêle, mais accélération de l'activité colique avec augmentation des sécrétions à l'origine de diarrhées (traduction de l'activation du système sympathique et de l'inhibition du système parasympathique - nerf vague), hypersensibilité douloureuse viscérale, altération de l'équilibre du microbiote et apparition d'une hyperperméabilité intestinale à l'origine de la pénétration d'antigènes et d'une réponse immunitaire inflammatoire (46).

L'étude des patients souffrant d'un SII face à un stimulus stressant a même démontré la présence d'une réponse excessive avec une latence plus importante pour s'en remettre que ce soit au

niveau psychique ou physique. Cette réaction étant finalement très similaire à celle d'un grand brûlé vis-à-vis du contact physique avec une douleur extrême à chaque contact, même s'il est doux, et un temps important avant un retour à la normale.

b. L'impact de l'alimentation

L'essor du syndrome de l'intestin irritable et des autres maladies du même spectre ces dernières décennies à pousser les scientifiques à rechercher l'éventuelle variable, déclenchante ou favorisante, ayant subie des modifications importantes durant cette même période. La piste de l'alimentation semble être une hypothèse plus que plausible.

Centrale pour l'homme, car sans elle, il ne peut survivre que quelques jours. L'alimentation a été profondément modifiée sur de nombreux domaines depuis 50 ans. En effet, afin de nourrir l'ensemble de la population continuellement en croissance, il a fallu se concentrer sur des objectifs de productivité, avec la sélection de semences particulièrement résistantes, mais aussi l'utilisation de produits phytosanitaires dont nous commençons à saisir le possible côté délétère pour notre santé à l'heure actuelle. Ainsi, certaines études montrent une baisse significative de notre alimentation en nutriments alors que nous consommons toujours plus (47).



Figure 9 : Le syndrome entéro-psychologique

De plus, la mondialisation a profondément modifié nos habitudes alimentaires avec des aliments du monde entier chaque jour dans nos repas.

On peut donc se poser des questions sur la capacité de notre organisme à s'adapter à autant de changements en si peu de temps. Il se pourrait donc que celui-ci interprète de façon douloureuse ces différents messages vus comme des informations « parasites » (18).

Cette thèse est en tout cas avancée par des différents chercheurs, comme en son temps le Dr Kousmine (48), puis le Dr Seignalet et le régime portant son nom (49), ou encore le Dr Natasha Campbell-Mc Bride et son syndrome entéro-psychologique (50), mais aussi les Dr Shepherd et Gibson avec le régime FODMAPs (51). Tous mettent en exergue, l'impact de l'alimentation sur notre santé tout aussi bien digestive que psychologique avec un fort lien entre l'ensemble des troubles.

c. Les troubles de la motricité intestinale

Le tube digestif est parcouru de contractions spontanées permettant l'avancée du bol alimentaire jusqu'à son évacuation. C'est le péristaltisme intestinal (26,39). Il résulte de la contraction successive et coordonnée des couches musculaires lisses du tube digestif sous l'influence du système nerveux autonome.

Ce fut le premier mécanisme trouvé pour expliquer le SII. S'il y a trop de contractions, on obtient un phénomène de diarrhée, si au contraire il n'y en a pas assez, le sujet est constipé. Les études portant sur la motiline (acide aminé participant à la motricité digestive) ont ainsi montré une variation des taux observés par rapport à des sujets sains (52). Mais cette explication était

partielle, en effet les études par manométrie ont révélé que ce trouble n'existe que chez 50% des patients atteints d'une colopathie (53,35).

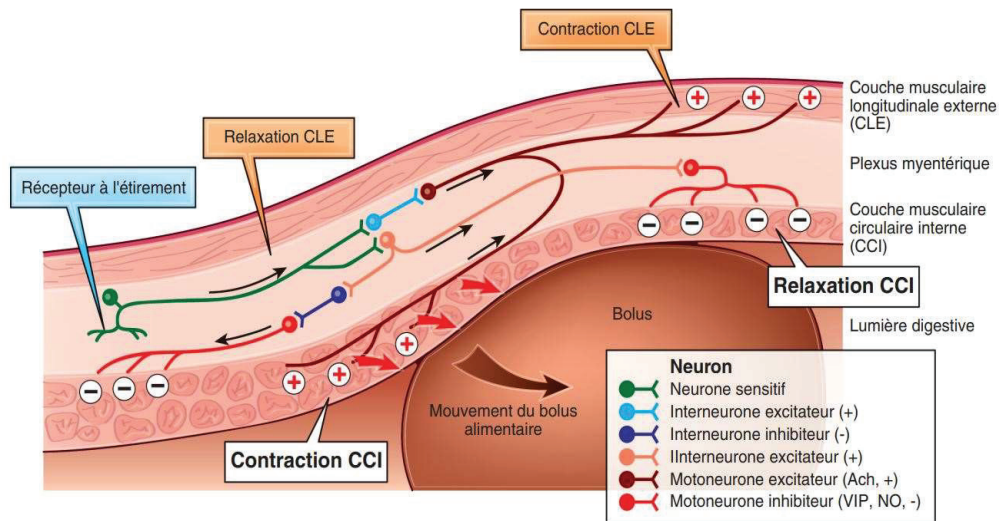


Figure 10 : Motricité péristaltique

D'après CDU-HGE. FONDAMENTAUX PATHO. DIGESTIVE. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014.

d. L'hypersensibilité viscérale

Présente chez au moins 2/3 des patients souffrant d'un SII, sa découverte dans les années 1990 représente une avancée majeure dans la compréhension de la physiopathologie de cette maladie (32,35).

Elle correspond à une perception anormalement élevée, voire douloureuse, de la progression du bol alimentaire ou du péristaltisme intestinal (26). Elle peut s'assimiler aux phénomènes que l'on rencontre en dermatologie avec les hypo ou hyperesthésies à la douleur.

Le tube digestif présente en effet un réseau nerveux composé de fibres motrices responsables des contractions, mais aussi en comparaison d'une importante richesse en fibres sensibles qui sont destinées à mener aux centres nerveux supérieurs, et plus particulièrement au cerveau, les sensations perçues. Ainsi le principal lien entre le cerveau et l'intestin est le nerf vague (système nerveux parasympathique) composé à 90% de fibres sensibles.

Cette hypersensibilité est objectivable par l'utilisation d'un barostat électronique qui permet de réaliser des distensions intestinales pour des volumes et des pressions donnés.

Bien qu'elle présente un caractère variable selon un même individu en fonction de son état psychologique lors de l'examen, elle est une des méthodes les plus objectives pour évaluer le retentissement d'une thérapie visant le SII (53,54).

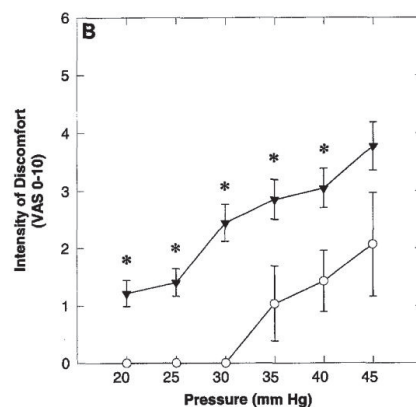


Figure 11 : Perception de la douleur viscérale mesurée par la méthode du barostat. L'intensité de la douleur est plus élevée chez le patient souffrant d'un SII (triangle inversé) pour une même pression insufflée ($p < 0,05$). D'après Mertz et al. 1995

De plus, l'étude de cette hypersensibilité a permis de mieux comprendre le mécanisme des douleurs projetées constatées cliniquement chez ces patients. En effet, lors des distensions intestinales, il arrive que des influx nerveux convergent sur le même étage de la moelle épinière qu'une zone dermique. Ceci expliquant l'étendue ou parfois le caractère aberrant de la localisation de la douleur. Ce phénomène étant également rencontré par exemple lors d'une ischémie cardiaque avec la douleur projetée dans le bras gauche.

Bien que la cause exacte soit encore inconnue, plusieurs mécanismes semblent l'expliquer. Le stress semble en être une cause majeure. Connu pour augmenter la perception et la réponse viscérale, il agirait sur l'ensemble de l'axe cerveau-intestin. Le CRF semble également jouer un rôle prépondérant dans ce mécanisme tant au niveau central que périphérique : au niveau du cerveau en augmentant le phénomène anxieux, au niveau de l'intestin en provoquant la libération

de neuromédiateurs qui vont sensibiliser les récepteurs à la douleur et également en causant la dégranulation des cellules mastocytaires (55). Cette réponse pourrait être à l'origine d'une réaction en chaîne allant jusqu'à influencer le système nerveux central (CNS) en le sensibilisant à la douleur de façon chronique (56).

e. Le rôle du microbiote

Le microbiote, anciennement flore intestinale, est actuellement un des « organes » du corps humain qui intéresse le plus les chercheurs. En effet, il apparaît pouvoir être la clé de l'explication de l'origine de nombreuses pathologies jusqu'ici non élucidées. De composition variée (entre 500 et 1000 espèces) et pouvant se modifier en fonction des événements et de l'âge du sujet, il montre néanmoins une certaine résilience face à des facteurs modifiants extérieurs. De plus, le microbiote, qui pèse entre 1 et 2 kg, se compose à lui tout seul de 10^{13} bactéries, alors que le corps humain n'en compte que 10^{12} cellules. Il est donc facile d'imaginer son impact sur la sphère intestinale, mais aussi sur l'ensemble de l'organisme.

Deux groupes de bactéries sont prépondérants : les bacteroïdètes et les firmicutes. Principalement anaérobies, elles ne sont pas cultivables et étaient difficiles à explorer, avant l'avancée technologique que représente la métagénomique et le projet MetaHIT (57). La répartition en quantité de chaque type de bactérie forme ce que l'on appelle l'entérotipe, sorte de signature bactériologique de notre microbiote.

Le rôle du microbiote est central, car il contribue à la transformation des aliments en nutriments et en vitamines, pour cela il utilise entre autres un procédé de fermentation qui a pour conséquence une production de gaz.

Néanmoins, son rôle ne s'arrête pas là, car il participe aussi grandement à l'activité immunitaire en rentrant en compétition avec d'éventuels facteurs extérieurs pathogènes. Et lorsqu'il dysfonctionne, il se retrouve impliqué dans les douleurs viscérales ressenties, ainsi que dans les phénomènes d'hyperperméabilité intestinale avec la translocation de bactéries à travers la paroi digestive à l'origine d'une inflammation de bas grade à toute proximité des terminaisons nerveuses du système entérique (35). Mais une des grandes découvertes de ces dernières années

est son implication dans bien d'autres sphères que digestives, avec par exemple de nombreuses conséquences sur le fonctionnement psychologique.

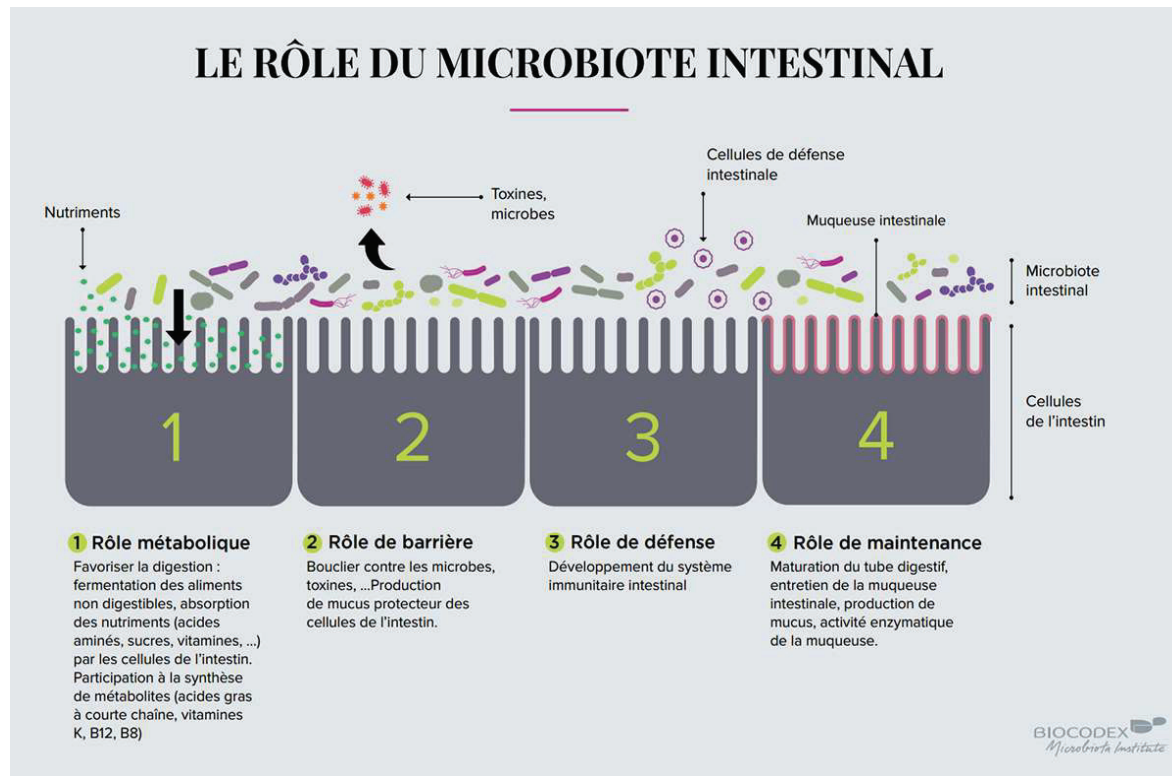


Figure 12 : Le rôle du microbiote intestinal

D'après Biocodex Microbiota Institute

Ainsi le microbiote peut dysfonctionner, soit par des anomalies quantitatives dues à une prépondérance trop importante d'un groupe de bactéries, soit par des anomalies qualitatives. On appelle cela la dysbiose.

Les études en cours cherchent ainsi à définir de façon individuelle le microbiote de chacun, afin d'apporter des réponses personnalisées lors de son traitement ou de celui de ses comorbidités.

f. L'hyperperméabilité intestinale

Le tube digestif constitue la surface de contact et d'échange la plus importante chez l'homme, mais aussi en temps normal une barrière sélective vis-à-vis du contenu qui s'y trouve afin de ne laisser passer que ce qui est nécessaire et favorable au bon fonctionnement de l'organisme (58).

Cette barrière est assurée par la « jonction serrée » d'une couche de cellules épithéliales. Ces jonctions étant réalisées par des complexes protéiques composés entre autres d'occludine, de zonuline et de filaments d'actine (35).

Malheureusement sous l'effet de différents facteurs, tels que des bactéries pathogènes, certains aliments mal supportés ou encore des médicaments, comme par exemple les antibiotiques ou l'interféron α utilisé dans le traitement de l'hépatite C et pourvoyeur d'authentiques syndromes anxiodépressifs, cette barrière peut devenir poreuse.

On parle alors d'hyperperméabilité intestinale (49).

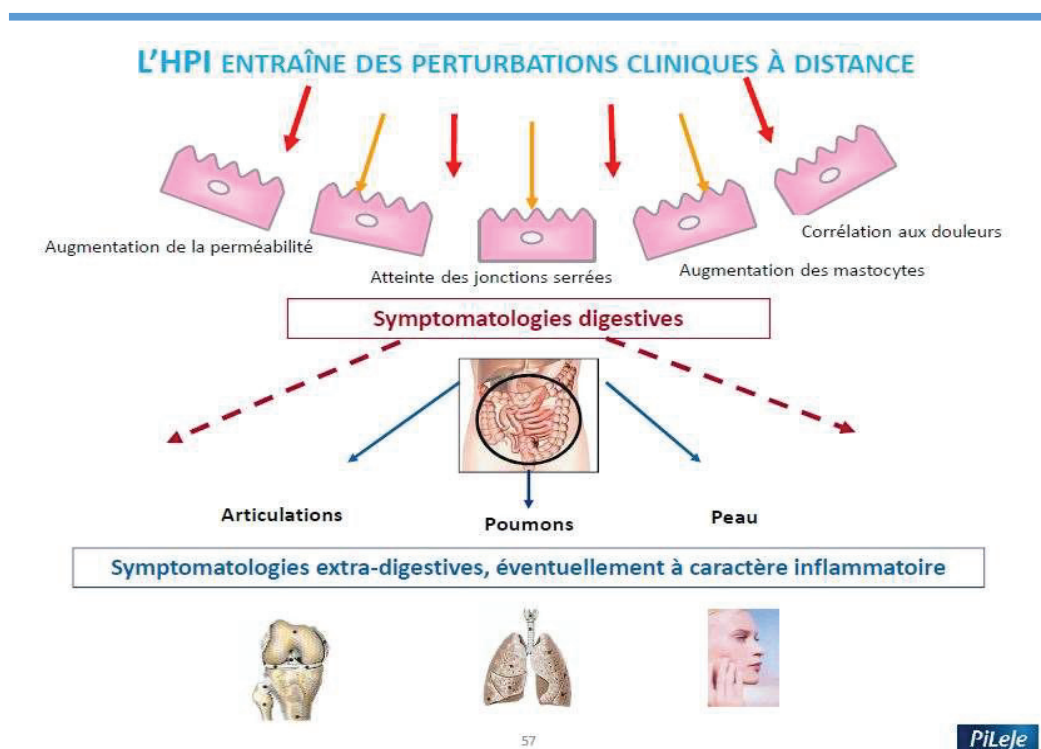


Figure 13 : L'hyperperméabilité intestinale et ses conséquences

D'après le laboratoire Pileje

Les jonctions serrées à présent lâches vont alors laisser passer dans la circulation générale des molécules indésirables telles que des déchets bactériens et alimentaires en quantité excessive à l'origine d'une réponse de défense immunitaire pro-inflammatoire. Molécules pro-inflammatoires elles-mêmes à l'origine d'une augmentation de la perméabilité intestinale.

Cette perméabilité peut être mesurée par des tests d'absorption de différents sucres tels que le mannitol et le lactulose. Elle se retrouve ainsi augmentée dans plus de 50 % des cas de patients souffrants d'un syndrome de l'intestin irritable.

De plus, il a été démontré un corolaire entre la présence d'une hyperperméabilité intestinale, qui serait à l'origine d'une réponse inflammatoire de bas grade, et le développement d'une hypersensibilité intestinale (43,44).

g. Troubles de l'immunité, sérotonine et inflammation de bas grade

La perturbation du microbiote (dysbiose) et l'activation en excès du système sympathique sous l'effet d'un stress, anxiété chronique, sont à l'origine de nombreuses conséquences au sein de l'organisme. Par ces répercussions, on retrouve une modification de l'activité immunitaire pouvant aller jusqu'au trouble de l'immunité.

En effet, l'activation du système sympathique va entraîner une augmentation des cellules gardiennes d'une bonne immunité et productrices de cytokines. A contrario, l'inhibition du système nerveux parasympathique, et donc du nerf vague, va desservir le tractus digestif qui se trouve alors exposé à l'inflammation générée par ces médiateurs de l'immunité.

De plus, certaines cellules dites de surveillance de la lumière du tube digestif, les « Toll-Like Receptors » (TLR), voient leur expression modifiée, or elles font partie de l'arsenal immunitaire nécessaire à la bonne reconnaissance des agents bactériens.

Un des signes du SII est donc l'augmentation des cellules et molécules impliquées dans la réponse inflammatoire au sein de la paroi du tube digestif (44).

On retrouve ainsi en quantités anormalement élevées :

- Des cytokines (IL-4, IL-6, IL-13)
- Le TNF α
- L'IFN- α
- Des lymphocytes
- Des cellules enterochromaffines (qui participent à la sécrétion de sérotonine)
- Des mastocytes (qui sécrètent entre autres de l'histamine, qui est un modulateur de la réponse allergique, et de la sérotonine également dont on connaît le rôle sur le système nerveux et les phénomènes anxiodépresseurs chez un sujet)

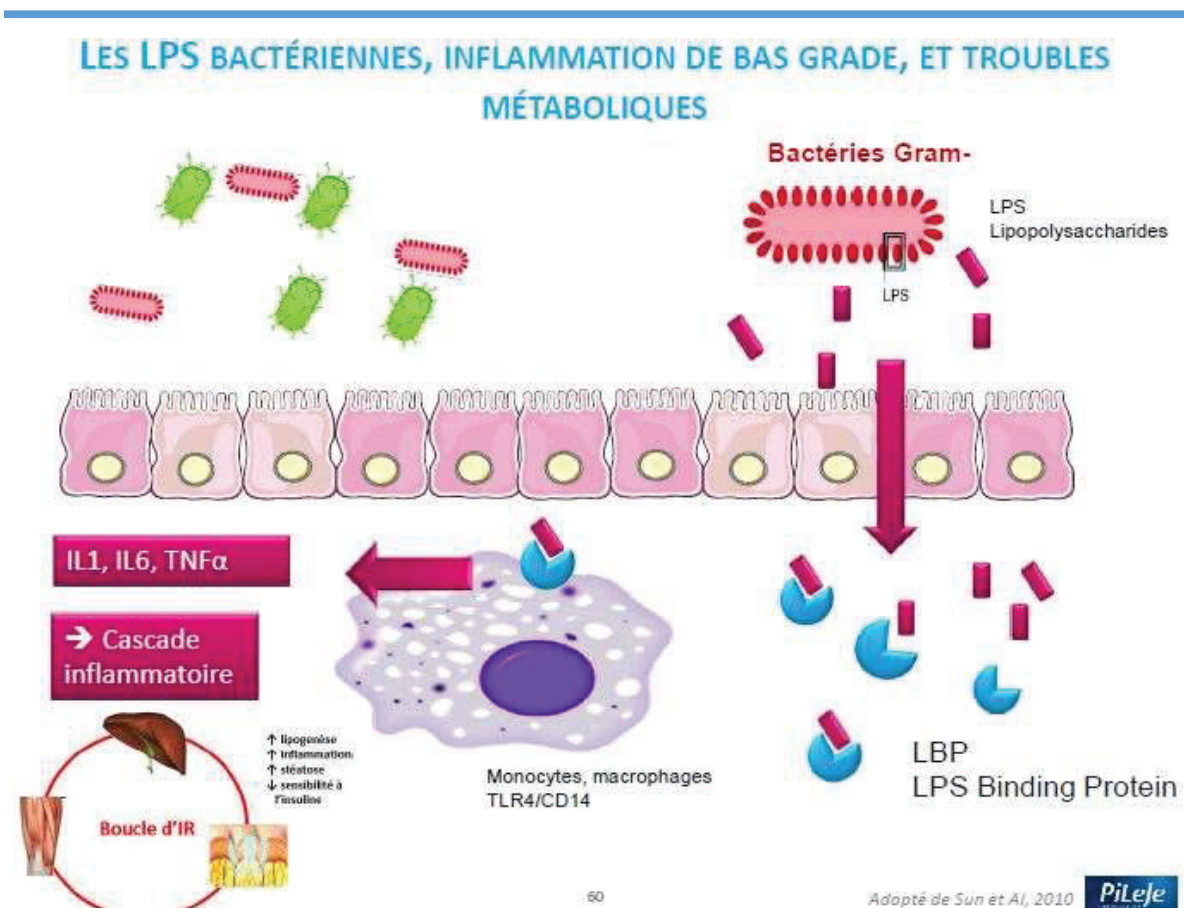


Figure 14 : Microbiote perturbé, LPS bactérienne, Hyperperméabilité intestinale et réaction inflammatoire de bas grade

D'après Sun et Al, 2010, et le laboratoire Pileje

L'inflammation a longtemps été rejetée devant l'absence de phénomènes macroscopiques inflammatoire lors des examens exploratoires et devant la négativité du marqueur biologique standard inflammatoire, la protéine C-réactive (CRP). Il a donc fallu des travaux de recherches en physiopathologie pour se rendre compte de l'augmentation des facteurs de l'inflammation au sein des tissus touchés et même globalement au sein du corps entier.

Les progrès scientifiques ont également permis d'avoir en routine des analyses plus sensibles comme la CRP ultrasensible ou encore l'homocystéine afin de détecter plus facilement ces états inflammatoires jusque-là passés inaperçus.

C'est ainsi que fut défini le concept d'état micro-inflammatoire ou d'inflammation de bas grade afin d'expliciter cette inflammation du domaine du microscopique. De plus, cet état est comme nous l'avons vu précédemment en lien avec des modifications d'activation ou d'inhibition du système nerveux autonome dont de nombreux récepteurs se situent au sein du tractus digestif et dont les messagers ne sont autres que des neuromédiateurs également impliqués dans des phénomènes tels que les troubles anxiodépressifs (59).

Parmi ces neuromédiateurs, la sérotonine semble jouer un rôle central, sérotonine qui pour rappel tient un rôle primordial dans la présence ou l'absence de trouble anxiodépressif, mais également dans son traitement.

En effet, si de nombreux récepteurs sont présents dans le système nerveux central, c'est aussi le cas au niveau du système nerveux périphérique et plus particulièrement au niveau du système nerveux entérique. L'étude physiopathologique a ainsi mis en évidence que 90% de la sérotonine est sécrétée au niveau digestif à partir d'un acide aminé le tryptophane. Neuromédiateur du calme et de la bonne humeur, la sérotonine est également un important facteur modulateur sur de nombreux paramètres digestifs tels que la motricité, la sensibilité, les sécrétions ou encore dans la régulation des capacités de défense immunitaire.

Néanmoins, sa synthèse et ses zones d'action semblent pouvoir être perturbées dans certains cas, comme par exemple lors d'une dysbiose intestinale. Cette perturbation dans les taux de sérotonine au sein de l'intestin semble ainsi être due au même phénomène qui apparaît participer

à l'inflammation lors d'un trouble anxiodépressif, c'est-à-dire une perturbation dans la voie de l'indolamine, de la kynurénine et de ses catabolites TRYCATs (20–22) avec pour point central l'utilisation à bon escient du tryptophane.

Ainsi, l'hypothèse lors d'un phénomène de dysbiose d'une perturbation de la voie métabolique du tryptophane avec pour résultante un stress oxydatif à l'origine d'un phénomène inflammatoire semble physiopathologiquement correct (42,60).

Cette inflammation de bas grade est concomitante aux changements du microbiote intestinal et source de nombreuses conséquences telles que l'augmentation de la perméabilité intestinale d'où une augmentation de la translocation bactérienne, principalement Gram négatif, et des LPS à travers la barrière intestinale. L'ensemble de ces conséquences créant elles-mêmes de l'inflammation (61). Ceci ayant pour résultat une hyperactivation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), ou HPA axis en anglais, dont le fonctionnement a déjà été décrit auparavant dans la partie sur la neuroinflammation des troubles anxiodépressifs (17). Le retentissement de l'inflammation est donc visiblement global, même s'il est dit micro-inflammatoire (18).

3. L'axe cerveau-intestin (ou « gut-brain axis »)

A. Vue globale

Le *gut-brain axis* est un système bidirectionnel d'interactions et d'inférences entre l'intestin et le cerveau. Il fait intervenir 3 niveaux de systèmes nerveux : le système nerveux entérique (ENS), le système nerveux autonome (ANS) représenté par le système sympathique et le système parasympathique (principalement le nerf vague) et enfin le système nerveux central (CNS).

Cet ensemble va ainsi interagir avec l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et le système immunitaire entraînant une cascade de conséquences nerveuses, endocrines et inflammatoires.

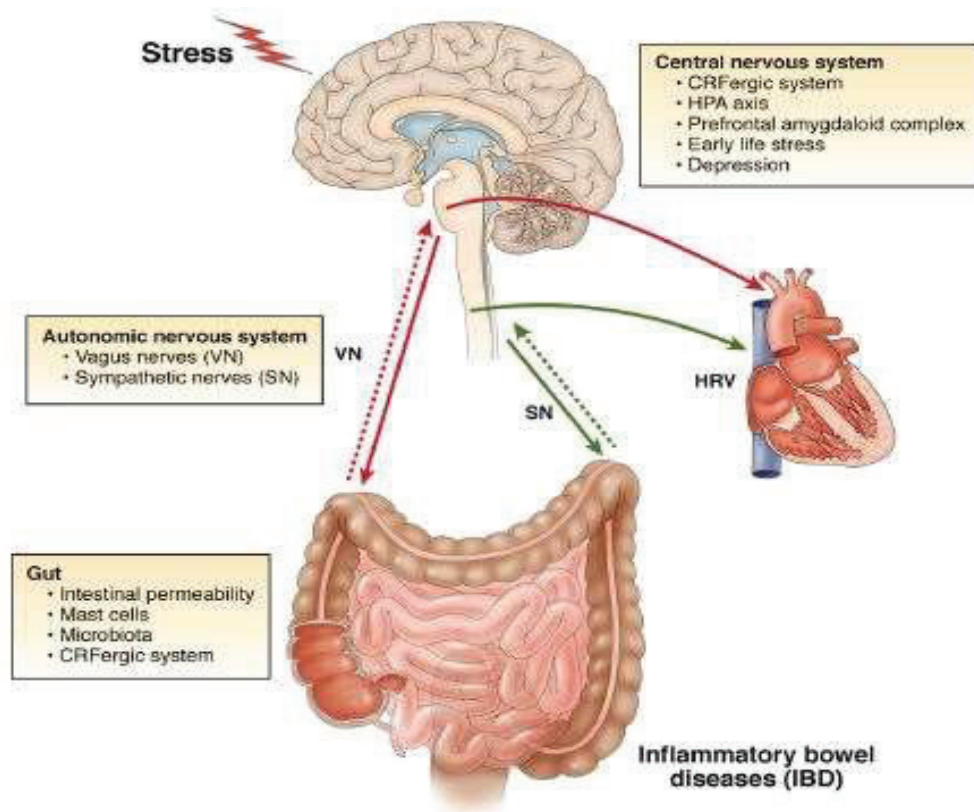


Figure 15 : Les interactions cerveau-intestins dans le cadre des maladies intestinales inflammatoires

D'après Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-Gut Interactions in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2013

Cette communication est bidirectionnelle. Ainsi si un système dysfonctionne, celui à l'autre bout sera impacté et inversement (62). Par conséquent, les symptômes du tractus digestif vont influencer les phénomènes anxieux et dépressifs (modèle *bottom-up*) et inversement les troubles psychologiques vont avoir un retentissement sur différents facteurs physiologiques de l'intestin tels que la motricité et la sensibilité viscérale à travers le nerf vague et le système sympathique (modèle *top-down*) (46,63).

L'ensemble des acteurs de l'axe cerveau-intestin ont été abordés lors des parties explicatives sur le syndrome anxiodépressif puis sur le syndrome de l'intestin irritable. Et on pouvait s'interroger sur la similitude des mécanismes physiopathologiques de ces deux troubles.

Le concept de l'axe cerveau-intestin permet d'en faire la synthèse et de concevoir le corps selon un point de vue global d'interactions synergiques.

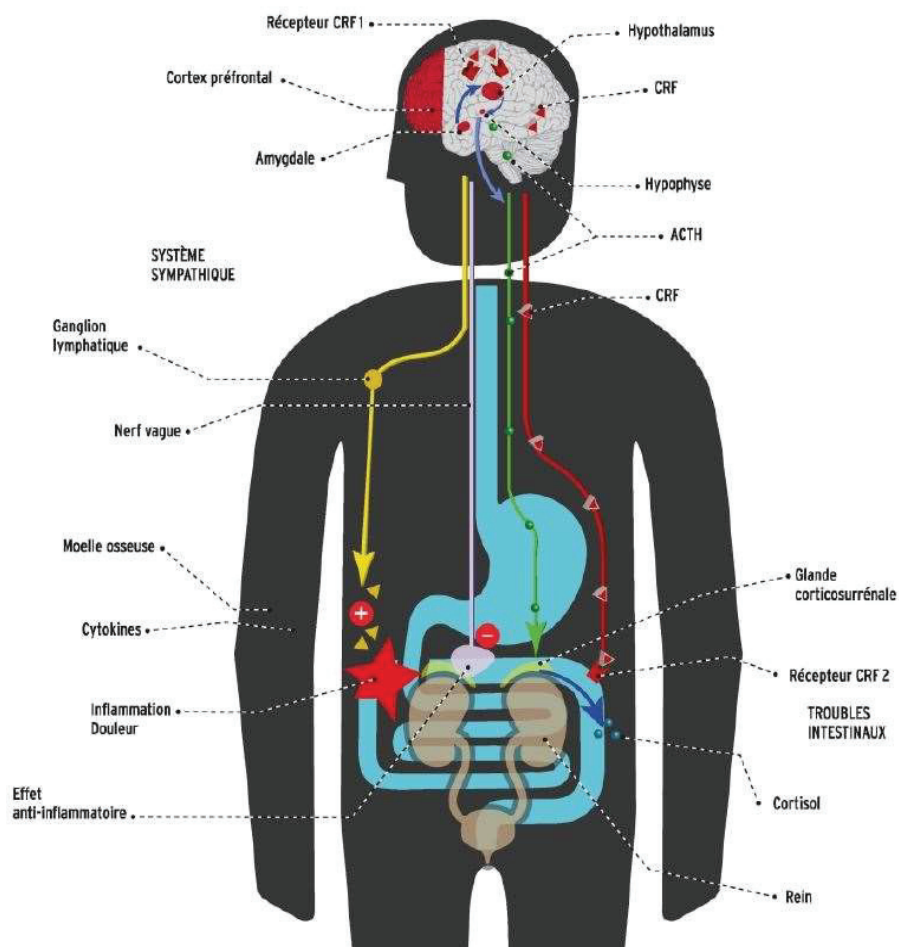


Figure 16 : Le Gut-Brain Axis

En situation de « stress », 3 systèmes sont mis en jeu entre l'intestin et le cerveau pour aboutir à l'inflammation :

- L'amygdale s'active, stimule le système nerveux sympathique qui alerte le système immunitaire qui produit alors des cytokines pro-inflammatoires à l'origine de douleurs.
- Le système parasympathique (dont son principal chef de file, le nerf vague) est lui inhibé, ce qui amplifie l'inflammation et influe le fonctionnement intestinal (ballonnements, crampes, diarrhées)
- L'axe HHS est également affecté avec la synthèse de CRF par l'hypothalamus, qui active l'hypophyse provoquant la libération d'ACTH dans la circulation sanguine. À son arrivée aux glandes surrénales, cortisol et adrénaline sont émis. Bénéfiques à court terme par leur effet anti-inflammatoire et régulateur. Ils sont au contraire délétères, si le déséquilibre stressant perdure, le CRF agirait alors sur les récepteurs CRF1 du cerveau à l'origine d'une aggravation du phénomène psychique, ainsi que sur les récepteurs CRF2 du tractus digestif où il accentuerait les troubles intestinaux.

D'après Science P la. [Dossier Pour la Science N°95 - avril - juin 2017] Intestin - L'organe qui révolutionne la médecine

B. Les 3 niveaux neuronaux de l'axe intestin-cerveau

L'axe intestin-cerveau est un système de communication bidirectionnelle entre l'intestin et le cerveau qui fait intervenir 3 niveaux de systèmes nerveux (46) :

a. Le système nerveux entérique (ENS)

Il contrôle le fonctionnement du tractus digestif, sous l'influence du système nerveux central (CNS) à travers l'action du système nerveux autonome (ANS), mais aussi fonctionner de manière complètement indépendante pour certaines fonctions.

Composé de neurones sensitifs et moteurs, la découverte de sa richesse (400 à 600 millions de neurones) lui a valu le nom de deuxième cerveau.

En effet, cet important réseau neuronal lui confère un rôle important vis-à-vis du tractus digestif, mais aussi sur l'ensemble de l'organisme (46).

Nombre de neuropeptides, récepteurs et neurotransmetteurs présents dans le CNS le sont aussi dans l'ENS. Ainsi, il fut découvert que 90% des récepteurs à la sérotonine du corps humain le sont au sein du tractus intestinal et participent à la motilité intestinale. La sérotonine, un des neurotransmetteurs majeurs dans le phénomène anxiodépressif intervenant dans le sommeil, l'appétit, la régulation de douleur et globalement au bien-être général.

b. Le système nerveux autonome (ANS)

L'ANS est composé du système sympathique (également appelé orthosympathique) et du système parasympathique, dont le représentant principal est le nerf vague.

Composé de fibres afférentes et efférentes et donc doté d'une communication bidirectionnelle sentivo-motrices, il représente le lien entre l'ENS et le CNS.

Le nerf vague du système parasympathique joue un rôle majeur dans la perception nociceptive, composé de près de 80% de fibres sensitives, il informe le système nerveux central sur l'ensemble des phénomènes du tractus digestif. Il n'a pas exclusivement un rôle informatif, mais il sensibilise également le CNS à l'origine d'une perception aggravée de la douleur.

Cette sensibilisation est bidirectionnelle et se produit lorsque le nerf vague voit son action inhibée. Ainsi le CNS peut inhiber le nerf vague et sensibiliser l'ENS, donc le tractus digestif, à la douleur, tout comme l'ENS peut procéder de même sur le CNS.

c. Le système nerveux central (CNS)

Le système nerveux central synthétise l'ensemble des données sensibles captées par l'organisme par différentes fibres sensibles, neuropeptides et neurotransmetteurs qui le parcourent. On peut ainsi le comparer à un chef d'orchestre.

C. Le « stress » : ses conséquences sur le cerveau et le nerf vague

Le « stress » qu'il soit au sens physiopathologique ou plus subjectif de celui de l'anxiété représente un des plus importants facteurs de modulation et surtout de perturbation dans le fonctionnement du corps humain.

Un stress limité dans le temps est source de survie, car il permet de créer la réponse immunitaire à la gestion de cette crise, tout comme il permet aussi à nos ancêtres de fuir devant un danger et ainsi de faire perdurer l'espèce humaine.

Mais intéroceptif ou extéroceptif, le stress devient délétère quand il évolue vers un mode chronique. Le stress tissulaire provoque un stress de l'esprit, et inversement, à travers l'axe intestin-cerveau. Dans tous les cas, il épuise alors les réserves du corps humain et occasionne de nombreux troubles tels que les phénomènes anxiodépressifs ou le syndrome de l'intestin irritable.

Une des principales voies de communication et d'action du stress est son influence sur les trois niveaux du système nerveux décrit au chapitre précédent : le système nerveux central, le système nerveux autonome et le système nerveux entérique. La modulation du système nerveux étant source elle-même d'action sur le système immuno-inflammatoire ou sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Le stress quel que soit sa forme est donc un acteur majeur et central dans l'ensemble de ces pathologies.

Concernant l'impact du stress sur le syndrome de l'intestin irritable, la reprise de l'histoire des troubles montre souvent l'existence d'évènements stressant dans l'enfance, tout comme l'existence de pathologies psychiatriques plus ou moins franches déjà présentes auparavant. L'atteinte du CNS au cours de perturbations psychiques semble donc se répercuter sur le système digestif à terme à travers les différentes voies de communication de l'axe intestin-cerveau. L'atteinte du CNS étant visible lors des examens de neuroimagerie fonctionnels.

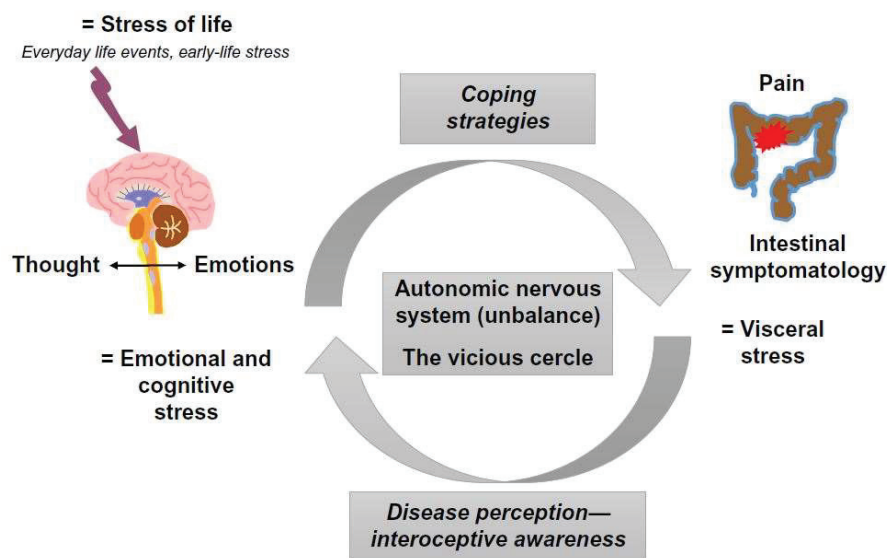


Figure 17 : Le cercle vicieux du stress au sein de l'axe intestin-cerveau

D'après Pellissier S, Bonaz B. *The Place of Stress and Emotions in the Irritable Bowel Syndrome*. Vitam Horm. 2017

Le stress a un neuromédiateur principal qui est le CRF (corticotropin releasing factor) à travers le système du même nom. Il joue un rôle important dans les réponses du système nerveux autonome, endocrinien et comportemental face au stress, avec une action aussi bien sur l'anxiété que sur les symptômes intestinaux. Sa perturbation est ainsi liée à des troubles anxiodépressifs, tout comme une augmentation de la sensibilité à la douleur dans le syndrome de l'intestin irritable (46).

Un autre effet important à prendre en compte physiologiquement, tout comme dans les possibilités de prise en charge, est l'action du stress sur le système nerveux autonome, qui active le système sympathique, tout en diminuant l'activité du système parasympathique et

principalement le nerf vague qui a un rôle apaisant sur le corps humain en temps normal. Ceci ayant des conséquences tout aussi bien au niveau cardiorespiratoire, digestif qu'émotionnel.

Ainsi en temps normal lors d'un stress, le nerf vague va être inhibé et en corrélation inverse, il y aura une augmentation du cortisol plasmatique et une augmentation de l'index de variabilité cardiaque. Et au repos, cela sera l'inverse. Or dans le syndrome de l'intestin irritable et les troubles assimilés, il existe un dysfonctionnement de cette régulation avec une hyperactivation du système sympathique et une inhibition du système parasympathique, et donc du nerf vague, même au repos, ce qui entraîne l'impression d'un stress permanent pour le système nerveux central avec les conséquences physiques et psychiques en lien (46).

Le nerf vague est donc un élément central de cet axe intestin-cerveau dans sa communication du stress, quelle que soit sa forme. Il apporte également une preuve de plus que syndrome anxiodépressif et syndrome de l'intestin irritable sont liés et ceci que l'origine soit digestive ou psychique. Dans ce cadre-là, des recherches thérapeutiques sont en cours dans l'étude des effets positifs d'une stimulation de nerf vague sur l'ensemble de ces troubles.

D. Le microbiote dans l'axe intestin-cerveau

Conséquence des avancées et des recherches de ces dernières années, notamment le programme MétaHIT, le microbiote est apparu comme un « organe » central de notre corps humain avec un pouvoir d'actions et d'interactions immense à travers l'axe cerveau-intestin, sorte d'autoroute à double sens entre un premier cerveau réfléchi et un deuxième cerveau plus instinctuel.

Sa santé, son équilibre et sa diversité semblent également être les gageurs d'une bonne protection immunitaire et d'un bien-être général. Ainsi durant les premières années de vie, mais aussi lorsque le sujet avance en âge, le microbiote est peu abondant et peu diversifié, ce fait étant concomitant aux périodes propices aux troubles neurodéveloppementaux et neurodégénératifs.

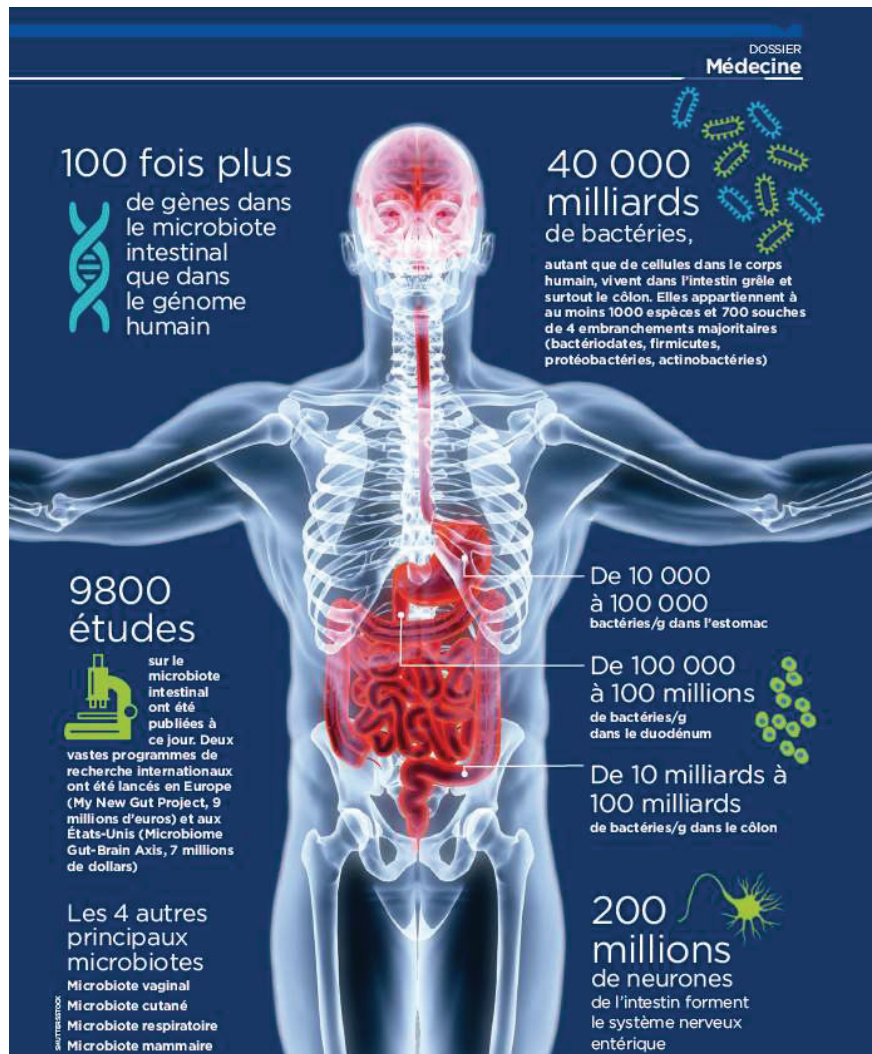


Figure 18 : Le microbiote intestinal

D'après Sender E. *Le microbiote allié de notre cerveau* [Internet]. Sciences et Avenir. 2016

De plus, il a été démontré que les trois premières années de vie sont une période charnière pour sa bonne formation et des événements stressants durant ce jeune âge peuvent avoir un impact significatif sur son développement (64). Ce modèle étant assez redondant avec celui développé dans la théorie de l'attachement (65) ou la thérapie des schémas (66) vis-à-vis de la construction du psychisme. On peut donc faire la synthèse que cet axe intestin-cerveau est valable aussi bien au niveau physiopathologique qu'au niveau de la théorie de l'esprit.

Déjà cible de traitements ou de prises en charge dans les pathologies digestives avec par exemple les probiotiques ou la greffe fécale, il commence à en être de même dans les pathologies psychiatriques jusqu'à développer le concept de « psychomicrobiotique » (64,67).

La France étant particulièrement active dans ce domaine avec notamment la fondation FondaMental.

Le rôle du microbiote en psychiatrie fut tout d'abord suspecté dans les maladies du spectre autistique (50), mais il est à présent l'objet de nombreuses recherches en immunopsychiatrie aussi bien dans le cadre de la schizophrénie que des troubles anxiodépressifs et fait l'objet de nombreuses communications scientifiques de médecins reconnus (68–71).

Cette hypothèse novatrice de l'influence du lien entre microbiote et santé cérébrale a eu sa première confirmation il y a un peu plus de dix ans avec l'étude du comportement des souris dites axéniques, ou *germ-free*, c'est-à-dire dépourvu d'un microbiote.

Exposées à des stimuli stressants, ces souris vont suractiver l'axe physiologique du stress, représenté par l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien, ce qui va générer des troubles du comportement de type anxiodépressifs et une moins bonne efficacité « intellectuelle » (72). Le plus surprenant étant que ces troubles diminuent lorsqu'un microbiote leur est implanté. Cette étude ayant abouti à la constatation que la présence d'une dysbiose était parallèle au fait d'observer un défaut physiopathologique dans l'expression des gènes du cerveau et de la structuration de celui-ci (73).

Pour aboutir à une telle interaction, microbiote intestinal et cerveau s'influencent par l'intermédiaire de plusieurs voies de communication : sanguine, immunitaire, endocrine et nerveuse. Ceci par l'entremise de la perméabilité intestinale, de l'inflammation de bas grade, de l'absorption ou non des nutriments nécessaires et par son action sur le système nerveux autonome.

L'étude de ces voies de communication a ainsi permis d'envisager le lien étroit entre le syndrome de l'intestin irritable et les troubles anxiodépressifs avec pour modulateur central le microbiote. Car ces deux troubles entraînent ou sont la cause, le débat n'est toujours pas tranché, de modifications similaires du microbiote.

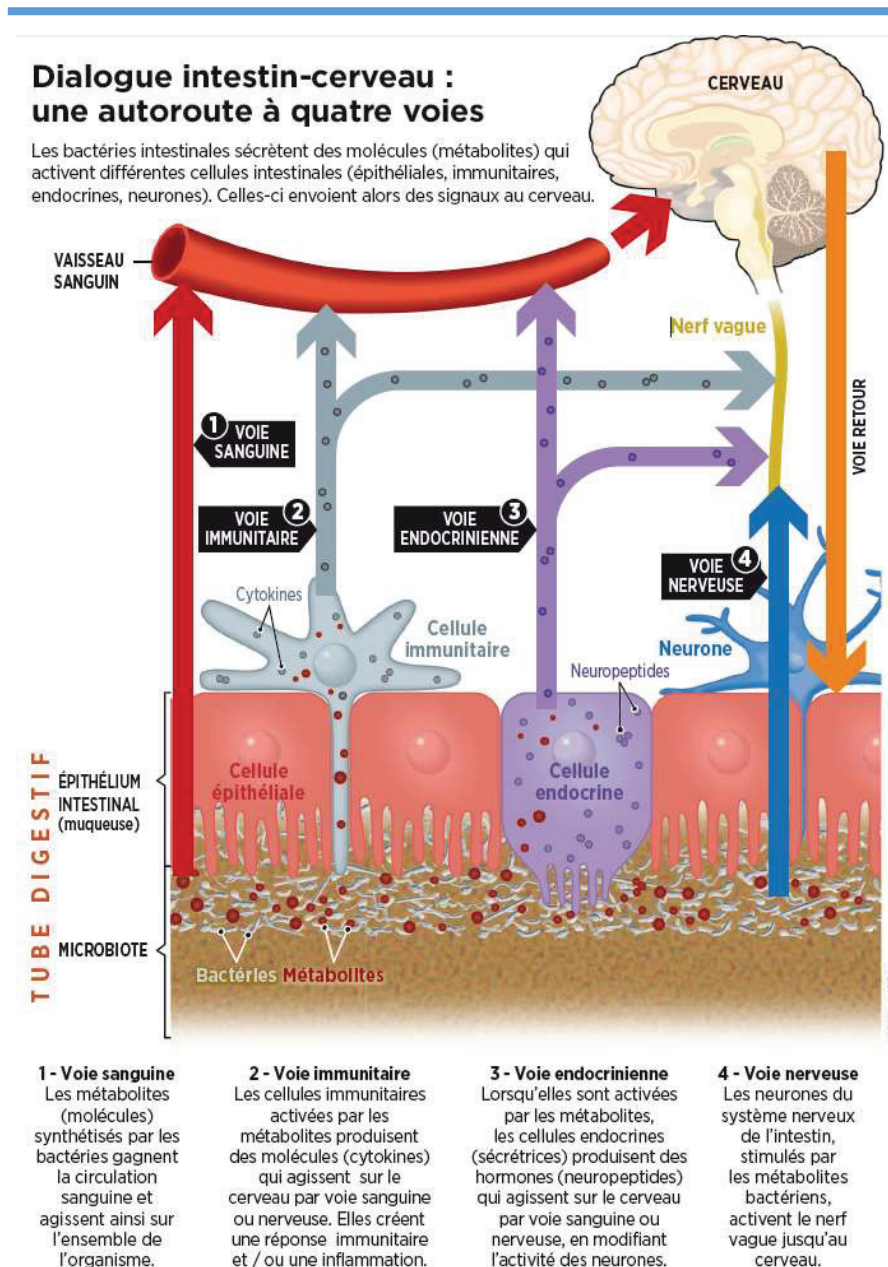


Figure 19 : L'axe cerveau-intestin et ses quatre voies de communication

D'après Sender E. Le microbiote allié de notre cerveau. Sciences et Avenir. 2016

Ainsi une augmentation de l'endotoxine LPS (lipopolysaccharide) présente sur les bactéries gram négatives est présente au cours de ces deux troubles. Certaines bactéries connues pour participer au syndrome de l'intestin irritable produisent des neurotransmetteurs tels que le GABA, la sérotonine ou la dopamine, connues pour leur rôle dans les troubles anxiodépressifs (67).

E. L'inflammation de bas grade dans l'axe intestin-cerveau

Un des autres processus physiopathologiques et surtout pathologiques qui participent à l'axe intestin-cerveau est celui de l'inflammation de bas grade.

Cette inflammation, qu'elle soit d'origine cérébrale ou intestinale, se diffuse à travers l'ensemble du corps du sujet par l'intermédiaire des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8 et TNF-alpha) formant une sorte de bruit de fond inflammatoire.

La spécificité principale par rapport à un état inflammatoire aigu est la non-résolution de cette inflammation, pour conséquence la non-libération de cytokines anti-inflammatoires et la non-élimination apoptotique des cellules mortes. Ainsi l'inflammation de bas grade génère une réaction modérée, mais permanente, sans mécanisme de résolution permettant à un retour à la normale (18,68).

Le microbiote semble ainsi être un acteur majeur dans l'inflammation de bas grade intestinale.

La dysbiose, perturbation de l'équilibre délicat du microbiote, a pour conséquence une perturbation du système immunitaire qui elle-même génère la production de cytokines pro-inflammatoires. Un marqueur indirect de cette inflammation est la quantité de LPS, aussi appelée endotoxine ; son action sur les macrophages et les cellules T auxiliaires la libère une faible quantité de médiateurs de l'inflammation, de façon continue, contribuant à créer un état inflammatoire persistant.

Cette inflammation de bas grade se retrouve dans de nombreux troubles et les unit autour d'un point commun.

On cite ainsi l'obésité, le syndrome métabolique, le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose, l'ostéoarthrite, les troubles anxiodépressifs, le déclin cognitif et la

fatigue musculaire généralisée. Une liste déjà longue, mais qui ne fait que s'étendre au fil des avancées scientifiques, regroupée sous la dénomination des « maladies de civilisation ».

Concernant les troubles anxiodépressifs, l'existence d'une cascade inflammatoire est à présent prouvée dans sa genèse tout comme dans ses conséquences (74).

Cet état inflammatoire de bas grade dans le cadre de la dépression et de l'anxiété est ainsi générateur de modifications neurotrophiques, mais va aussi s'exprimer à travers l'axe intestin-cerveau jusqu'à venir perturber le microbiote et occasionner potentiellement un syndrome de l'intestin irritable. L'inflammation de bas grade étant une des voies de communication bidirectionnelle entre ces deux organes. Inflammation qui, comme les autres phénomènes décrits dans cet écrit, est tout autant cause que conséquence de perturbations sur les différents systèmes de régulation de l'homéostasie du corps humain (61) .

F. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien mis en jeu

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), ou HPA axis en anglais, représente la voie endocrinienne de l'axe intestin-cerveau. Il existe comme nous avons pu le voir tout au long de cet écrit plusieurs façons de l'activer, voire de le suractiver, avec entre autres le stress, la neuroinflammation et l'inflammation intestinale. Ainsi par exemple l'inhibition du nerf vague est fortement liée à l'activation de l'axe HHS et inversement.

Les neuromédiateurs synthétisés au sein de l'intestin vont ainsi alerter le cerveau sur son état physico-chimique, immunitaire et émotionnel. De par ce fait, ils participent au lien entre l'intestin et le cerveau (59). Réciproquement, ceux synthétisés au sein du cerveau vont avoir un impact sur le système digestif à travers l'axe intestin-cerveau et notamment par l'axe HHS.

Ainsi comme il a été expliqué précédemment dans le chapitre sur la neuroinflammation, l'activation de l'HHS liée à la libération de CRF, médiateur du stress, au niveau de l'hypothalamus, qui elle-même entraîne la production de l'hormone corticotrope (ACTH) au niveau de l'hypophyse. Hormone corticotrope qui donne lieu à l'élévation des taux de glucocorticoïdes au niveau surrénalien et notamment du cortisol. A l'état aigu, il permet de préparer et de mobiliser les capacités du corps humain dans le but de fuir le danger. Cet état d'activation perdure si le

processus est chronique, il devient alors délétère s'auto-entretenir par effet de sensibilisation (8,75).

Le CRF au sein de l'axe HHS possède un double statut d'hormone et de neuromédiateur, puisqu'il est synthétisé par l'hypothalamus lors du stress psychique et tissulaire, mais aussi par l'amygdale provoquant alors cette réaction de stress sur l'organisme. Son action ne se limite pas seulement au cerveau, puisqu'un de ses récepteurs que l'on nomme CRF2 se trouve en quantité significative au sein des intestins. L'activation de CRF2 est liée à des troubles intestinaux dont particulièrement une augmentation de la perméabilité intestinale qui génère, comme nous l'avons vu, translocation d'antigènes et inflammation de bas grade chronique (63).

Par ailleurs, différentes études scientifiques ont montré que les patients soumis à un stress activaient l'axe HHS, amplifiaient leur taux de cholestérol et les symptômes gastriques en faveur d'un syndrome de l'intestin irritable (76). L'inverse se produisait chez les patients qui souffrant de SII développaient leurs capacités de résilience (77).

En outre, comme pour le système nerveux autonome ou le microbiote, les événements négatifs de l'enfance semblent engendrer une sensibilité exacerbée de l'axe HHS avec un seuil d'activation abaissé, une réponse plus longue dans le temps et plus importante dans l'intensité. La dimension psychologique dans ces troubles est donc une nouvelle fois démontrée (69).

Ainsi un environnement sécurisant, aimant, calme et non anxiogène semble indispensable au bon développement psychique de l'enfant pour qu'il soit un adulte avec un fonctionnement psychosocial satisfaisant et non source de souffrance par des réactions exacerbées.

Mais l'importance de cet environnement ne s'arrête pas là puisqu'il représente aussi une chance d'être en meilleure santé physique et immunitaire à l'âge adulte avec un système inflammatoire et neuroendocrinien correctement régulé à travers l'axe intestin-cerveau.

G. L'impact d'une « douleur » chronique sur le cerveau

La douleur est le signal d'une alerte, l'alerte qui avertit du caractère délétère d'une lésion corporelle ou assimilée. Aiguë elle sauve en procédant au repos de la partie touchée, mais chronique elle use le sujet en devenant un sujet de pensées et de souffrances permanentes.

Ainsi une douleur chronique d'origine périphérique aura un impact sur son traitement au niveau du système nerveux central avec une altération de celui-ci. Cette altération du traitement du signal douloureux est alors à l'origine d'une augmentation de la perception douloureuse périphérique par effet de sensibilisation. Par le fait de l'apparition d'une douleur additionnelle d'origine centrale (78). Son origine semble être dans le cas du SII la libération de diverses hormones neuroendocrines et la libération par les mastocytes d'antigènes.

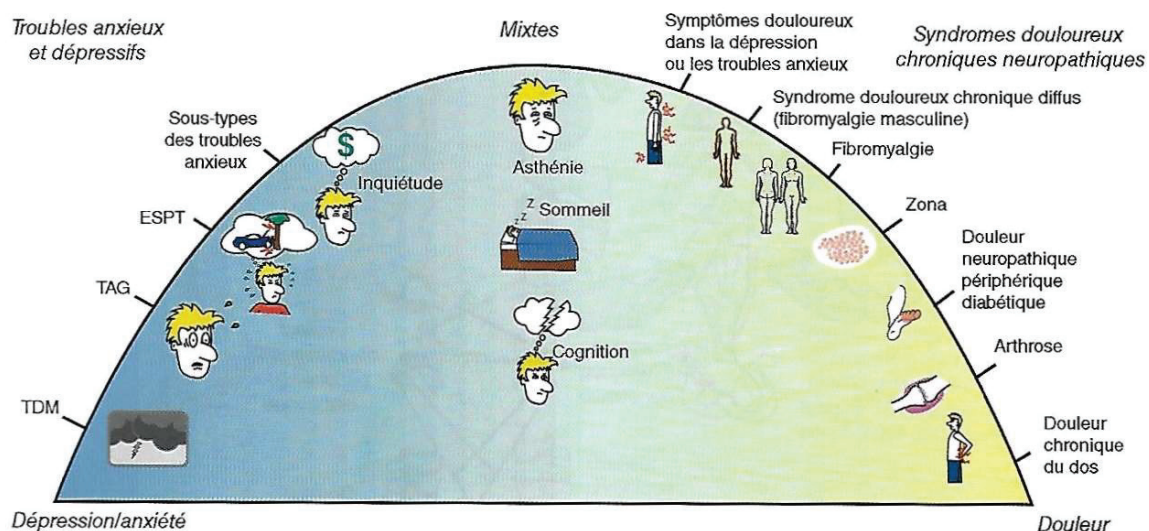


Figure 20: Le spectre de la douleur : des troubles anxiodépressifs aux syndromes douloureux fonctionnels

D'après Stahl S-M, Muntner N, Lemoine P. Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques. 4e édition. Paris: Médecine Sciences Publications; 2015.

D'autres douleurs chroniques sont d'origine centrale, mais ont un retentissement global sur le corps, comme le syndrome anxiodépressif (SAD) ou la fibromyalgie. Elles sont à présent comprises dans les syndromes douloureux chroniques neuropathiques de par, leur physiopathologie et de leur réponse aux différents traitements préconisés.

L'ensemble de ces phénomènes semblent sous-tendus par ce que l'on appelle le syndrome de sensibilisation centrale qui serait lié à des phénomènes de neuroplasticité cérébrale à l'intérieur des voies nociceptives, et plus particulièrement le thalamus et le cortex.

Ce processus, à l'origine de l'augmentation voire de la permanence du symptôme douloureux perçu par le patient associé possiblement avec un mécanisme inflammatoire par l'intermédiaire de cytokines. À cela s'ajoute l'apparition d'une déficience dans l'inhibition noradrénergique et sérotoninergique des neurones spinaux descendants, des messages corporels internes non pertinents, interprétés comme douloureux et peuvent contribuer à provoquer ou faire perdurer fibromyalgie, syndrome de l'intestin irritable, dépression et trouble anxieux (8).

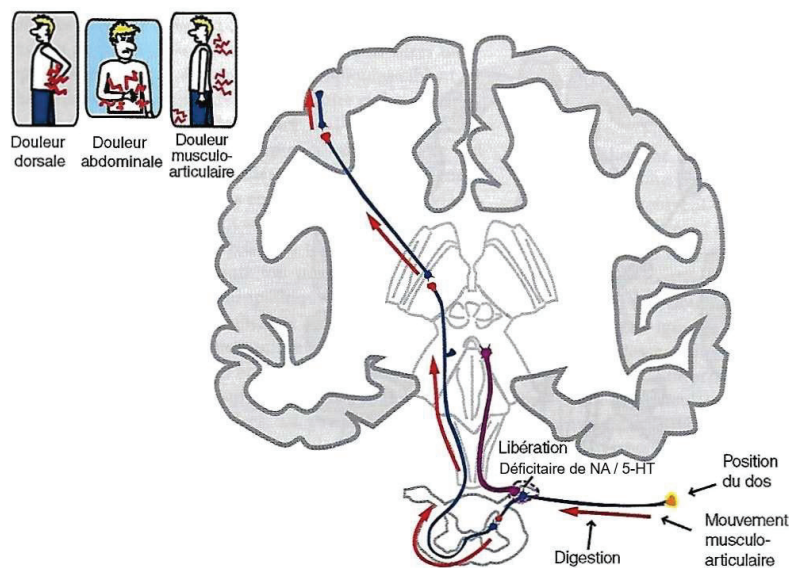


Figure 21 : Inhibition déficiente des neurones noradrénergiques et sérotoninergiques descendants et douleurs

D'après Stahl S-M, Muntner N, Lemoine P. Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques. 4e édition. Paris: Médecine Sciences Publications; 2015.

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est une pathologie mixte dans ce spectre, cause ou conséquence, la douleur physique ou morale est centrale dans son retentissement, tout comme le mécanisme inflammatoire. Dans tous les cas, la douleur qu'elle soit morale ou physique est source de modulations sur l'axe intestin-cerveau.

4. Plus qu'un axe une boucle physiologique globale

La synthèse, de l'ensemble théorique qui a précédé, permet de créer ce que j'appelle la boucle physiologique globale, ici appliquée au syndrome anxiodépressif et au syndrome de l'intestin irritable.

Elle permet ainsi de visualiser la synergie globale entre différents éléments physiopathologiques apparemment très éloignés l'un de l'autre, mais qui sont finalement reliés entre eux par différents intermédiaires à travers l'axe cerveau-intestin.

Dans ce modèle, il apparaît que l'augmentation de la prévalence de l'un aura obligatoirement un impact négatif sur l'autre et inversement. Mais aussi qu'agir à n'importe quel endroit de cette boucle provoquera un effet positif sur l'ensemble.

Les possibilités de prises en charge deviennent alors multiples et co-actrices entre elles avec pour finalité l'amélioration de la qualité de vie du patient.

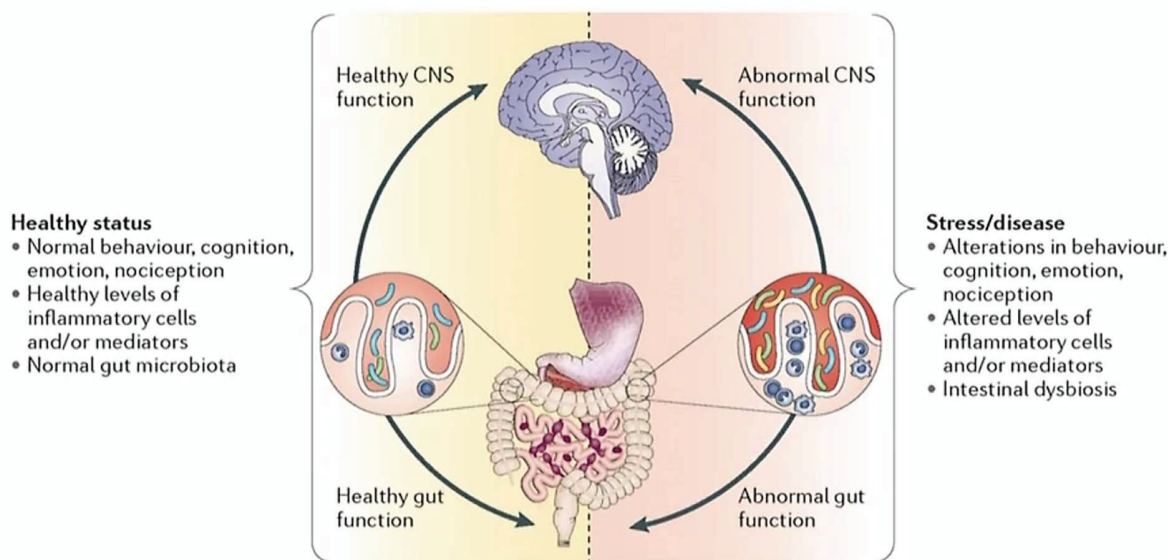


Figure 22 : Cerveau et intestin sont liés

Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* oct 2012;13(10):701-12.

Cette boucle physiologique globale est l'explication vraisemblablement la plus probante à l'augmentation des maladies dites de civilisation.

Elles regroupent des maladies aussi variées que le diabète, le syndrome métabolique, les maladies cardio-vasculaires, le syndrome de l'intestin irritable, les problèmes d'immunité exacerbée, la dépression ou encore des polyalgies comme le syndrome de fatigue chronique ou la fibromyalgie.

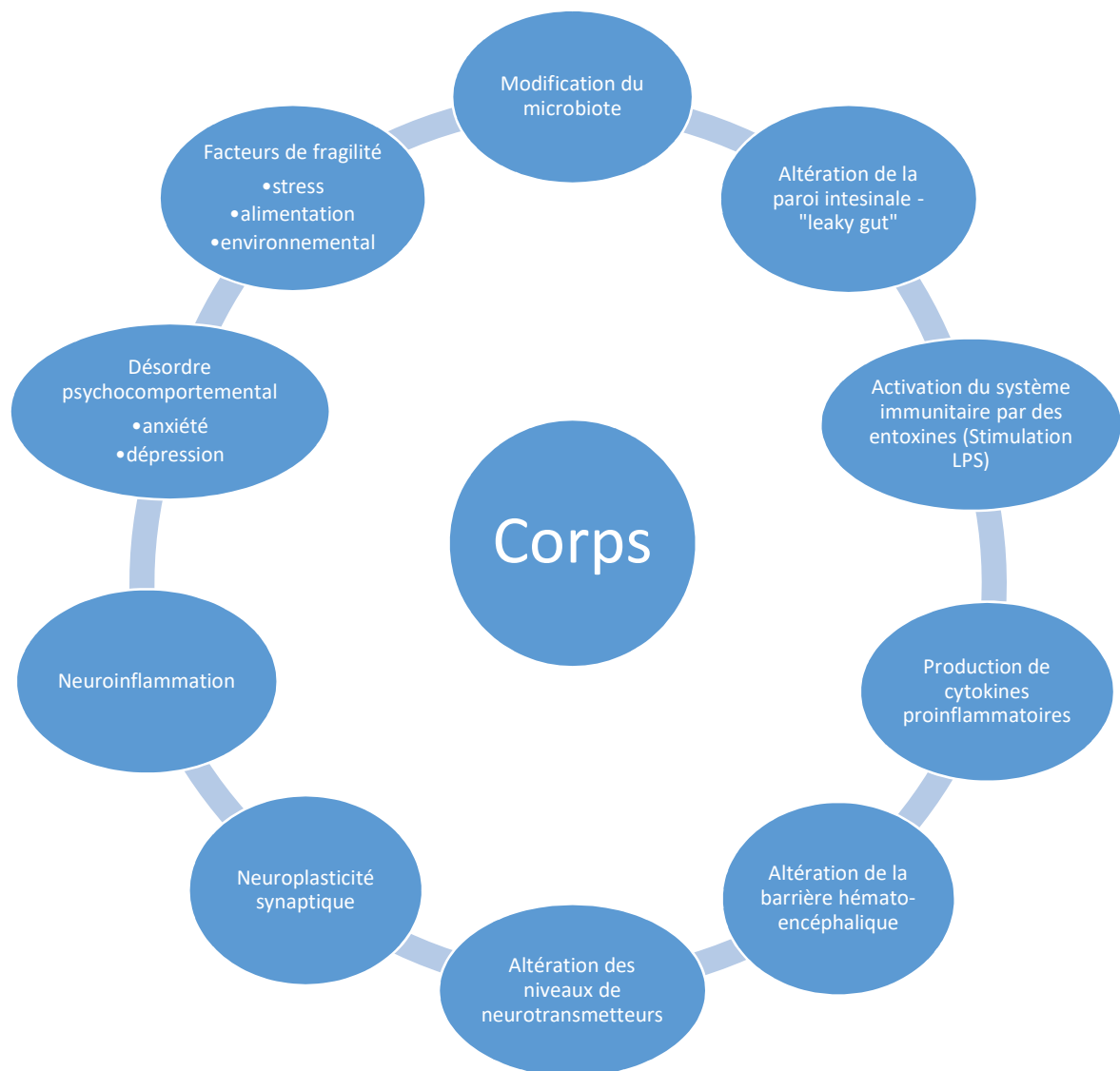


Figure 23 : La boucle physiologique globale du syndrome anxiodépressif avec le syndrome de l'intestin irritable

Point commun des phénomènes inflammatoires patents ou de bas grade, ils s'aggravent avec le temps avec un probable phénomène d'accumulation et un impact l'un sur l'autre important. Ainsi le fait de souffrir d'un de ces troubles doit faire rechercher l'ensemble du spectre.

Cette vision holistique, intégrative et synergique du patient est un changement de paradigme dans la vision d'aborder le malade et nous pousse à travailler de concert dans des prises en charge multidisciplinaires et interactives autour du patient.

5. Hypothèse observationnelle recherchée

L'axe intestin-cerveau apparaît au travers de cette partie théorique comme le concept manquant à la compréhension de nombreux troubles et surtout de leurs liens entre eux.

Troubles anxiodépressifs et syndrome de l'intestin irritable semblent ainsi liés par de nombreuses voies de communication à travers le corps humain avec pour point central un phénomène inflammatoire qui, jusqu'à récemment, était plus ou moins ignoré.

Et si de nombreux travaux se sont intéressés sur la plus forte prévalence de phénomènes anxiodépressifs lors de la présence d'un syndrome de l'intestin irritable, le paradigme inverse était quant à lui jusqu'ici peu documenté. En effet, le corps humain représentant un tout, quel impact la possible neuro-inflammation lors d'un phénomène anxiodépressif peut-elle avoir sur l'intestin à travers le « gut-brain axis ».

L'hypothèse principale formulée et recherchée au sein de cette thèse est l'estimation de la prévalence des troubles digestifs chez une population souffrant d'un trouble anxiodépressif.

La partie pratique de cette thèse, dans la suite de cette étude, montrera que l'on peut aider au traitement d'authentiques troubles anxiodépressifs par la mise en place d'un traitement en faveur de la lutte contre le syndrome de l'intestin irritable, et ceci grâce à l'axe intestin-cerveau. Cette prise en charge vient ainsi en complément des traitements déjà connus dans les troubles anxiodépressifs (69).

Ce qu'il faut retenir

Troubles anxiodépressifs et syndrome de l'intestin irritable sont à première vue très différents, pourtant ils se retrouvent liés à travers l'axe intestin-cerveau (*the gut-brain axis*). Axe qui communique de façon bidirectionnelle par l'intermédiaire du système nerveux mais aussi de l'inflammation, des voies sanguines et des voies neuroendocrines. A cela s'ajoute, le rôle majeur du microbiote dans l'ensemble de ces pathologies qui apparaît de plus en plus comme un organe à part entière. Ainsi les avancées scientifiques permettent de poser l'hypothèse hautement vraisemblable que le corps humain formant un tout, toute perturbation à un point est à l'origine de troubles possiblement très éloignés.

Matériel et méthodes

1. Patients et procédure

Ce travail exploratoire de l'influence des troubles anxiodépressifs sur le syndrome de l'intestin irritable à travers l'axe intestin-cerveau a recruté un total de 46 participants (15 hommes et 31 femmes) entre Avril et Septembre 2017 de façon multicentrique à travers les Alpes-Maritimes et la Haute-Corse, aussi bien en centres hospitaliers qu'au sein de cliniques et cabinets libéraux.

L'évaluation consistait à un entretien avec un psychiatre sensibilisé à cette problématique, associé à la passation de différentes échelles. Il avait été mis en place des auto-questionnaires, dans un souci de faciliter de réalisation et afin d'éviter tout biais d'opérateur.

La passation des six questionnaires sélectionnés durait environ 10 à 15 min et pouvait se faire sur papier ou sur informatique. Ce dernier moyen permettait un traitement plus efficace des données et était perçu comme plus stimulant pour le patient.

L'ensemble des données au sein du projet était anonyme et confidentiel par l'utilisation de codes et la totalité des patients avait signé un consentement éclairé après une information détaillée sur l'étude épidémiologique proposée.

Pour être inclus, les patients devaient se présenter en consultation ou en hospitalisation pour une symptomatologie anxiodépressive. N'étaient pas inclus les patients aux capacités cognitives non suffisantes à la bonne compréhension des auto-questionnaires.

2. Outils d'évaluations

Six outils d'évaluations, en plus de l'entretien avec le psychiatre, ont été choisis pour estimer statiquement le retentissement des syndromes anxiodépressifs sur le syndrome de l'intestin irritable à travers l'axe intestin-cerveau : un recueil de données de base, l'échelle de dépression de Beck (BDI) , l'échelle de dépression et d'anxiété (HAD), le questionnaire de vulnérabilité digestive de l'IEDM, les critères de Rome IV vis-à-vis du syndrome de l'intestin irritable et enfin un score global d'inconfort intestinal.

A. Recueil de données de base

Afin de connaître plus précisément les caractéristiques épidémiologiques des patients reçus, les données suivantes étaient recueillies :

- L'âge
- Le sexe
- La taille
- Le poids
- La prise d'un antidépresseur actuellement ou durant les 6 derniers mois
- La durée de la prise du traitement antidépresseur si tel était le cas, ainsi que le nom de la molécule
- La prise d'un neuroleptique actuellement ou durant les 6 derniers mois
- La durée de la prise du traitement neuroleptique si tel était le cas, ainsi que le nom de la molécule

B. Échelle de dépression de Beck BDI

L'inventaire abrégé de dépression de Beck est une échelle d'intensité en auto-évaluation qui permet la mesure des cognitions dépressives avec une bonne sensibilité au changement.

Cet inventaire a été conçu par Beck à partir de 1962, pour aboutir à partir de 1972 à sa version abrégée permettant une évaluation rapide de la profondeur de la dépression (79).

La version utilisée ici est la traduction de la version abrégée par J. Cottraux (80). Elle comprend treize items gradués de 0 à 3 et fournit une note globale d'intensité de 0 à 39.

Les 13 items retenus sont les suivants :

Tristesse	Pessimisme
Échec personnel	Insatisfaction de l'image de soi
Culpabilité	Dégoût de soi
Tendance suicidaire	Retrait social
Indécision	Modification négative
Difficulté au travail	Fatigabilité
Anorexie	

Différents intervalles sont définis :

- 0 à 3 : pas de dépression
- 4 à 7 : dépression d'intensité légère
- 8 à 15 : dépression d'intensité modérée
- 16 et plus : dépression d'intensité sévère

C. Échelle de dépression et d'anxiété HAD

L'Hospital Anxiety and Depression scale (HAD) (81) est une échelle conçue en 1983 par Zygmund et Snaith. Elle se présente sous la forme d'un auto-questionnaire conçu pour dépister chez un sujet un phénomène anxieux et/ou un phénomène dépressif.

Ce questionnaire comprend sept questions pour chaque dimension évaluée. Chaque item étant coté de 0 à 3, le score maximal étant ainsi de 21 par domaine étudié.

L'HAD est une des échelles les plus présentes au sein de la recherche clinique somatique et psychiatrique, ce qui permet de s'assurer de sa validité (82,83) ainsi que de la comparabilité des résultats de notre étude vis-à-vis de celle déjà existante dans le domaine du syndrome de l'intestin irritable (84).

L'interprétation retenue est la suivante :

- 7 ou moins : absence de symptomatologie
- 8 à 10 : symptomatologie douteuse
- 11 et plus : symptomatologie certaine

D. Questionnaire de Vulnérabilité Digestive – QVD

Le Questionnaire de Vulnérabilité Digestive (QVD) a été conçu par l'Institut Européen de Diététique et Micronutrition (IEDM) afin d'être un des outils centraux de la consultation de micronutrition.

Cette association, agréée par l'état, de professionnels est à l'origine de diverses formations dont plusieurs diplômes universitaires. Ces principaux représentants sont le Dr Chos, le Dr Riché et le Dr Coudron.

Au sein du QVD va être explorée principalement l'interface digestive (85).

À travers quatre rubriques : les antécédents familiaux, les antécédents personnels, les perturbations fonctionnelles et les pathologies actuelles.

Afin d'identifier de façon quantitative de potentiels facteurs de risques pouvant signer :

- L'existence d'une augmentation de la perméabilité intestinale
- La présence d'une intolérance alimentaire
- Une perturbation digestive
- Un terrain atopique

Les différentes études menées par le Dr Riché et le Dr Chos montrent qu'une valeur moyenne de 2,1 était retrouvée chez les patients exempts d'hyperperméabilité intestinale, alors qu'une moyenne de 7,1 était retrouvée chez les patients atteints (18).

E. Questionnaire sur les critères Rome IV du syndrome de l'intestin irritable

Le Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) repose, comme vu précédemment, sur l'association de douleurs abdominales chroniques, de ballonnements et de troubles du transit (27,28).

Afin de fixer et d'uniformiser ce diagnostic, il a été établi des critères dit de Rome. La version 4 de ces critères date de Mai 2016 et est principalement usitée au sein de la recherche clinique.

Douleur abdominale récurrente survenant en moyenne au moins 1 fois par semaine dans les 3 derniers mois et évoluant depuis au moins 6 mois

Associé avec au moins 2 des critères suivants :

- Douleur associée à la défécation
- Douleur associée à une modification de la fréquence des selles
- Douleur associée à une modification de la consistance (aspect) des selles

Les patients à la lecture des critères devaient répondre par la positive ou la négative. Si la réponse ne semblait pas corrélée à l'ensemble des autres réponses, le patient pouvait être revu afin d'en rediscuter et clarifier cette question.

On notera que l'on parle à présent de douleur abdominale et non plus d'inconfort comme au sein des critères de Rome III (29).

F. Questionnaire d'évaluation de la fréquence des symptômes de l'intestin irritable

Ce questionnaire est basé sur une création du laboratoire de médecine fonctionnelle et nutritionnelle belge Bionutrics qui travaille entre autres sur cette pathologie depuis plus de 30 ans. Le comité scientifique comprend une trentaine de médecins, dont le Pr Castronovo.

Ce questionnaire est construit afin d'évaluer la fréquence au cours des 30 derniers jours des symptômes de l'intestin irritable chez le patient investigué.

Il comprend douze items :

- Gêne abdominale, douleurs ou crampes
- Selles dures ou moulées
- Selles molles ou liquides
- Effort important pour aller à la selle
- Besoin pressant d'aller à la selle (en urgence)
- Sentiment de défécation incomplète
- Présence de mucus (substance blanche) dans les selles
- Tension abdominale, ballonnements, gonflements
- Flatulences
- Brûlures d'estomac ou douleurs dans la poitrine
- Sentiment de satiété juste après le début du repas
- Besoin d'uriner plus fréquemment
- Nausées

Chacun évalué selon une échelle de fréquence :

- Jamais
- Presque jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Presque toujours
- Toujours

Différents scores ont été établis :

Un score < 20 signifie pas de symptôme ou des symptômes très peu fréquents ;

Un score entre 20 et 40 correspond à des symptômes variables, ils peuvent nécessiter d'en discuter avec un médecin en fonction de l'altération de votre qualité de vie

Des scores > 40 correspondent à des symptômes souvent ou toujours présents, ils peuvent nécessiter de consulter un médecin afin de préciser votre gêne fonctionnelle et éventuellement prévoir de futures explorations.

3. Analyse statistique

Les données anonymes récoltées étaient synthétisées dans un fichier Excel afin de procéder à leurs analyses statistiques.

L'analyse des données consistait :

Tout d'abord, à définir la population étudiée à travers des statistiques descriptives pour les données démographiques avec l'établissement des moyennes arithmétiques et des écarts-types, et par des pourcentages pour les variables catégorielles.

Ensuite, pour la population retenue et ses échantillons, il a été défini la prévalence de chacun des paramètres observés avec le pourcentage en rapport sur l'échantillon total. Ainsi que le calcul des moyennes arithmétiques et des écart-types pour les données qui en relevaient.

Résultats

1. Caractéristiques des participants

La population totale de l'échantillon de cette étude est reprise dans le tableau 1.

Elle se compose de 46 sujets avec 15 hommes pour 31 femmes, soit un sexe ratio proche de 1 homme pour 2 femmes.

L'âge moyen est de 48,9 ans avec un minimum de 17 ans et un maximum de 86 ans.

L'index de masse corporelle est de 23,33 kg/m².

70 % (n=32) prenait un traitement antidépresseur. 24% (n=11) prenait un traitement par neuroleptique. Et 17 % prenait un traitement antidépresseur et neuroleptique.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Variable	Effectif (n= 46)
Homme (n ; %)	15 (33 %)
Femme (n ; %)	31 (67 %)
Sexe Ratio (H/F)	0.48
Age (années)	48,9 (+/- 14,9)
Age Min/Max (années)	17 / 86
Poids (kg)	65,7 (+/- 13,5)
Taille (m)	1,67 (+/- 0,09)
IMC (kg/m ²)	23,33 (+/- 3,84)
Patients sous antidépresseur (n ; %)	32 (70 %)
Patients sous neuroleptique (n ; %)	11 (24 %)
Patients sous les deux (n ; %)	8 (17 %)

2. Présentation des résultats

A. Scores digestifs devant un trouble anxiodépressif modéré

Le premier stade de l'analyse des résultats comprend les patients ayant un score au minimum modéré à l'une des trois échelles choisies pour l'évaluation du trouble anxiodépressif. C'est-à-dire $BDI \geq 8$, ou $HAD-A \geq 8$, ou $HAD-D \geq 8$. L'ensemble des résultats est présenté au sein des figures 24 et 26.

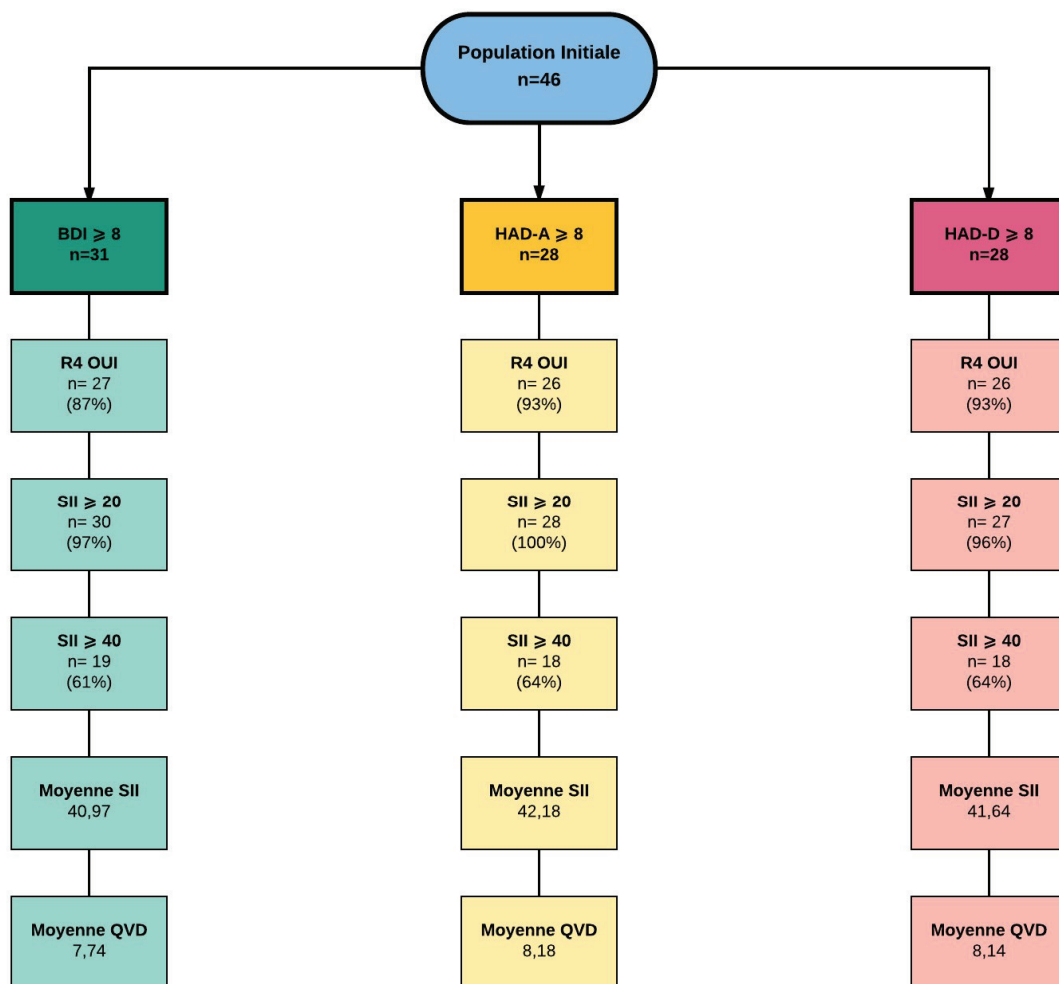


Figure 24 : Scores digestifs des patients souffrant au moins d'un syndrome anxiodépressif modéré

BDI : Score de dépression de Beck / HAD : Hospital Anxiety and Depression scale / R4 : Critères de Rome IV / SII : Score d'inconfort intestinal / QVD : Questionnaire de vulnérabilité digestive

L'échantillon $BDI \geq 8$ comprend 31 sujets.

87 %, soit 27 sont positifs aux critères de Rome IV en faveur d'un syndrome de l'intestin irritable. Au score de l'inconfort intestinal SII, 97 %, soit 30 sujets étaient supérieurs à 20 et 61 %, soit 19 sujets étaient supérieurs à 40. Avec une moyenne de 40,97 (EC : 10,75). Le score de vulnérabilité digestive QVD a, au sein de cet échantillon, une moyenne de 7,74 (EC : 3,60).

L'échantillon $HAD-A \geq 8$ comprend 28 sujets.

93 %, soit 26 sont positifs aux critères de Rome IV en faveur d'un syndrome de l'intestin irritable. Au score de l'inconfort intestinal SII, 100 %, soit 28 sujets étaient supérieurs à 20 et 64 %, soit 18 sujets étaient supérieurs à 40. Avec une moyenne de 42,18 (EC : 9,74). Le score de vulnérabilité digestive QVD a, au sein de cet échantillon, une moyenne de 8,18 (EC : 3,50).

L'échantillon $HAD-D \geq 8$ comprend 28 sujets.

93 %, soit 26 sont positifs aux critères de Rome IV en faveur d'un syndrome de l'intestin irritable. Au score de l'inconfort intestinal SII, 96 %, soit 27 sujets étaient supérieurs à 20 et 64 %, soit 18 sujets étaient supérieurs à 40. Avec une moyenne de 41,64 (EC : 10,71). Le score de vulnérabilité digestive QVD a, au sein de cet échantillon, une moyenne de 8,14 (EC : 3,26).

B. Scores digestifs devant un trouble anxiodépressif sévère

Le deuxième stade de l'analyse des résultats comprend les patients ayant un score au minimum sévère à l'une des trois échelles choisies pour l'évaluation du trouble anxiodépressif. C'est-à-dire $BDI \geq 16$, ou $HAD-A \geq 11$, ou $HAD-D \geq 11$. L'ensemble des résultats est présenté au sein des figures 25 et 26.

L'échantillon $BDI \geq 16$ comprend 14 sujets.

100 %, soit 14 sont positifs aux critères de Rome IV en faveur d'un syndrome de l'intestin irritable. Au score de l'inconfort intestinal SII, 100 %, soit 14 sujets étaient supérieurs à 20 et 71 %, soit 10 sujets étaient supérieurs à 40. Avec une moyenne de 45,21 (EC : 10,95). Le score de vulnérabilité digestive QVD a, au sein de cet échantillon, une moyenne de 9,07 (EC : 3,45).

L'échantillon HAD-A ≥ 11 comprend 25 sujets.

92 %, soit 23 sont positifs aux critères de Rome IV en faveur d'un syndrome de l'intestin irritable. Au score de l'inconfort intestinal SII, 100 %, soit 25 sujets étaient supérieurs à 20 et 64 %, soit 16 sujets étaient supérieurs à 40. Avec une moyenne de 47,36 (EC : 10,00). Le score de vulnérabilité digestive QVD a, au sein de cet échantillon, une moyenne de 8,44 (EC : 3,47).

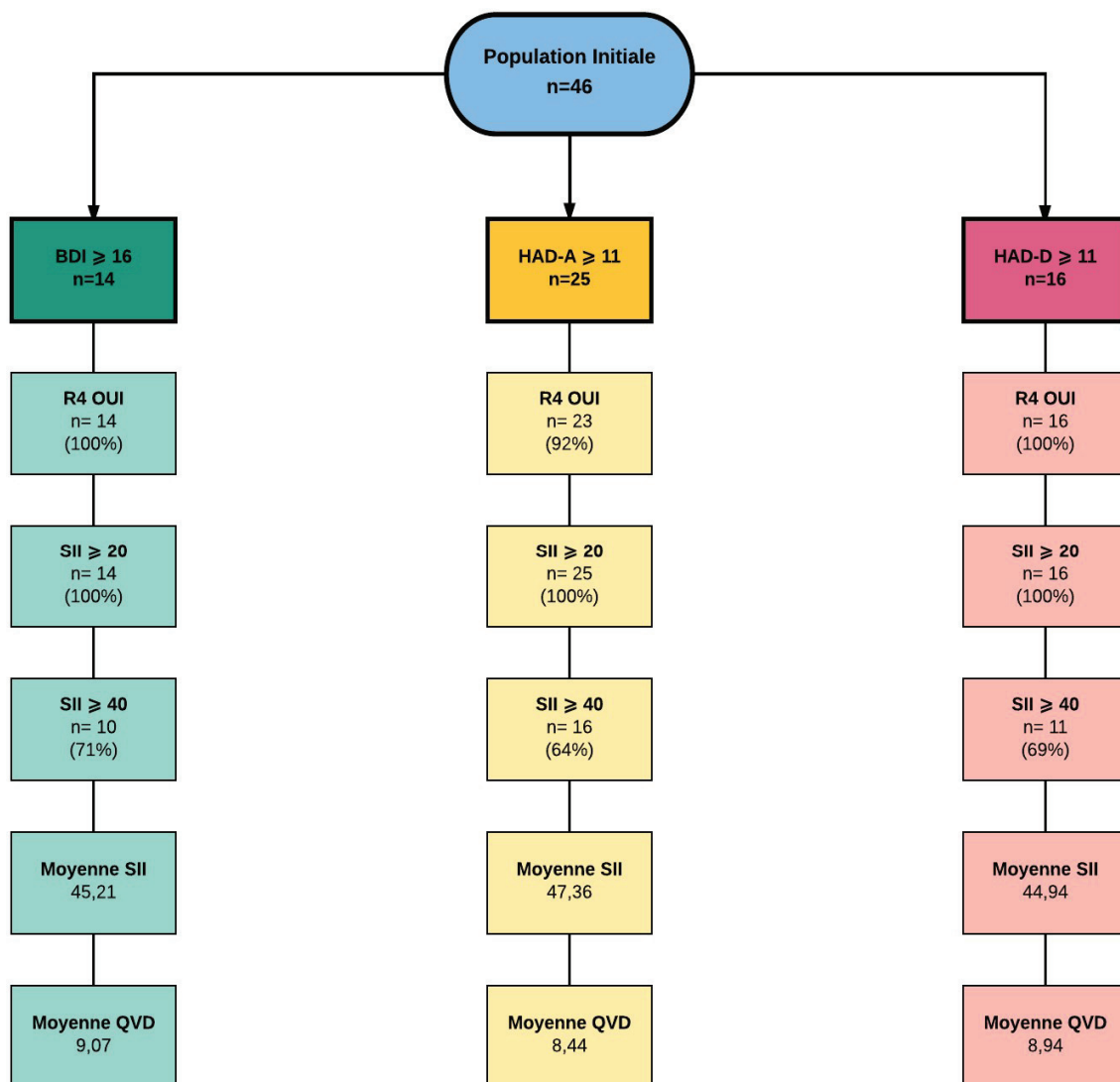


Figure 25 : Scores digestifs des patients souffrant au moins d'un syndrome anxiodépressif sévère

BDI : Score de dépression de Beck / HAD : Hospital Anxiety and Depression scale / R4 : Critères de Rome IV / SII : Score d'inconfort intestinal / QVD : Questionnaire de vulnérabilité digestive

L'échantillon HAD-D ≥ 11 comprend 16 sujets.

100 %, soit 16 sont positifs aux critères de Rome IV en faveur d'un syndrome de l'intestin irritable. Au score de l'inconfort intestinal SII, 100 %, soit 16 sujets étaient supérieurs à 20 et 69 %, soit 11 sujets étaient supérieurs à 40. Avec une moyenne de 44,94 (EC : 10,23). Le score de vulnérabilité digestive QVD a, au sein de cet échantillon, une moyenne de 8,94 (EC : 3,59).

C. Scores digestifs devant un trouble anxiodépressif sévère à toutes les échelles

Le troisième et dernier stade de l'analyse des résultats comprend les patients ayant un score au minimum sévère aux trois échelles choisies pour l'évaluation du trouble anxiodépressif. C'est-à-dire BDI ≥ 16 et HAD-A ≥ 11 et HAD-D ≥ 11 . L'ensemble des résultats est présenté au sein de la figure 26.

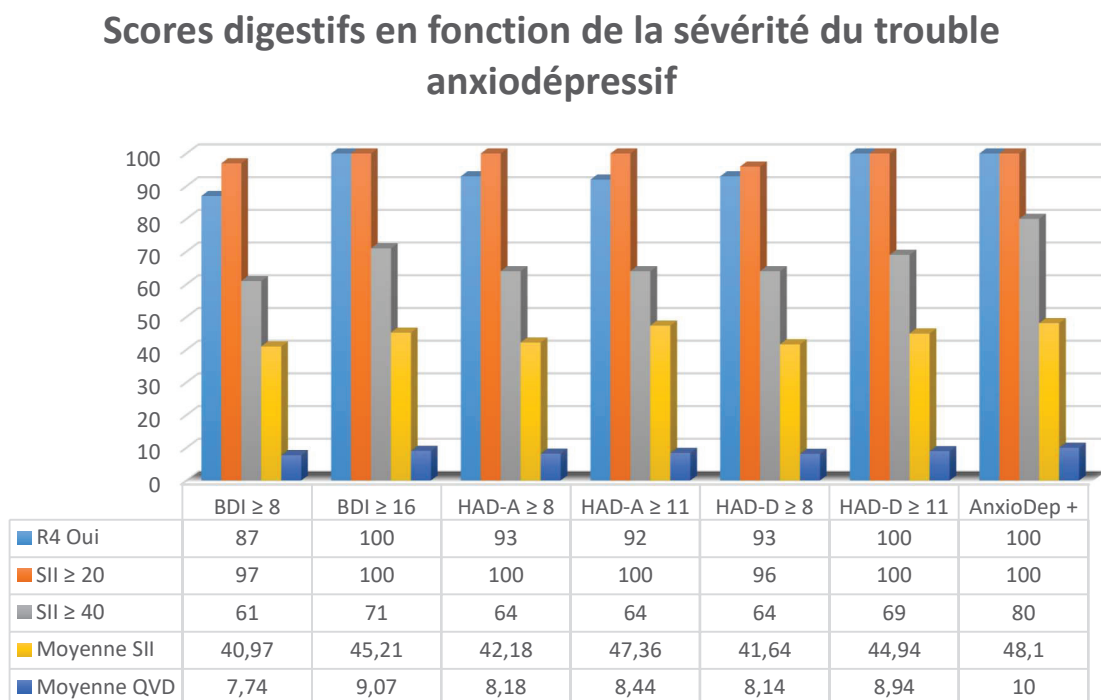


Figure 26 : Scores digestifs en fonction de la sévérité du trouble anxiodépressif (en %)

BDI : Score de dépression de Beck / HAD : Hospital Anxiety and Depression scale / R4 : Critères de Rome IV / SII : Score d'inconfort intestinal / QVD : Questionnaire de vulnérabilité digestive / AnxioDep + : BDI ≥ 16 + HAD-A ≥ 11 + HAD-D ≥ 11

L'échantillon BDI ≥ 16 et HAD-A ≥ 11 et HAD-D ≥ 11 comprend 10 sujets.

100 %, soit 10 sont positifs aux critères de Rome IV en faveur d'un syndrome de l'intestin irritable. Au score de l'inconfort intestinal SII, 100 %, soit 10 sujets étaient supérieurs à 20 et 80 %, soit 8 sujets étaient supérieurs à 40. Avec une moyenne de 48,1 (EC : 11,24). Le score de vulnérabilité digestive QVD a, au sein de cet échantillon, une moyenne de 10 (EC : 2,98).

Cas cliniques

Dans le cadre de ce travail exploratoire mené sur l'axe intestin-cerveau, de nombreux patients ont été rencontrés et évalués. Ceci a permis de repérer différentes évolutions face aux soins proposés. Les vignettes cliniques présentées représentent ainsi des cas typiques au sein de cette prise en charge intégrative du patient.

1. Cas Clinique N°1 : Mme S

A. Motif de la consultation

Madame S est une femme de 53 ans rencontrée la première fois dans le cadre d'une consultation d'addictologie devant l'association des troubles suivants :

- Phénomène anxiodépressif
- Douleur abdominale et trouble du transit chronique
- Automédication et addiction au cannabis depuis plusieurs années

B. Historique des troubles

À l'adolescence, Mme S relate une relation difficile avec sa mère sur fond de tensions avec une forte colère envers elle ; à présent, alors que sa mère est à présent décédée, elle regrette de ne jamais avoir pu lui exprimer la souffrance réelle qu'elle avait ressentie lors de cette période et sa colère d'avoir eu une relation si difficile où elle ne s'était pas sentie aimée et protégée.

Lors de l'adolescence et en tant que jeune adulte, Mme S présente des accès de spasmophilie. Ceux-ci s'arrêteront vers l'âge de 26 ans où alors elle commence une consommation plus chronique de cannabis.

Vers l'âge de 17 ans, la patiente présente une prise majeure de poids jusqu'à 86 kg, puis enchaîne cinq bronchites asthmatiformes qui entraîneront une perte de 30 kg en 6 mois. Soit de très importantes variations de poids sur quelques années.

À l'âge de 21 ans, lors d'une période de fatigue notée comme excessive alors qu'elle travaillait comme aide-soignante de nuit en maternité, elle présente un zona ophtalmique. Durant cette même année, Mme S sera opérée d'une appendicite. Lors de l'intervention, le chirurgien note un transit chargé avec une longueur anormalement importante du colon (dolichocôlon). À cette période, la patiente va environ 3 fois/j à la selle.

À l'âge de 22 ans, à la suite de son premier rapport sexuel, la patiente est contaminée par le virus de l'Herpès. Depuis, elle fait environ une recrudescence par an lors des moments d'importantes fatigues ou des accès anxiodépressifs.

De l'âge de 26 à 30 ans, elle présente une addiction au cannabis avec une consommation chronique (cette consommation occasionnant par la même occasion une nette diminution des angoisses).

À l'âge de 33 ans, la patiente présente sa 1^{ère} perforation digestive qui se collabe seule.

A l'âge de 37 ans, Mme S accouche de son seul et unique enfant.

Malheureusement, elle présente une dépression du post-partum, ce qui incite sa mise sous traitement antidépresseur et la prise de 14 kg (poids 86 kg). Trois mois après l'accouchement, elle présentera une infection digestive par *Clostridium difficile*. Un an plus tard, elle entamera un régime alimentaire à l'origine d'une perte de 36 kg en deux ans.

À l'âge de 41 ans, elle doit se faire opérer pour une recto-colectomie suite à des diverticules perforés.

Entre 43 et 45 ans, il est découvert une hernie discale, due à son travail d'aide-soignante. Il est instauré un traitement chronique par anti-inflammatoire, jusqu'à l'apparition d'une intolérance grave faite de vomissements. Elle subit également une opération ligamentaire au niveau des genoux du fait de douleurs. Une nouvelle éviscération a lieu, mais cette fois-ci au niveau inguinal associée à des sensations de brûlure au niveau du tractus gastro-œsophagien et une résection de la vésicule biliaire.

Dans ce contexte de douleurs permanentes et résiduelles, Mme S reprend une consommation chronique de cannabis qui l'apaise.

A l'âge de 47 ans, Mme S est ménopausée précocement.

Puis jusqu'à maintenant et l'âge de 53 ans, elle sera de nombreuses fois hospitalisée du fait des douleurs digestives et associées. Au total, on compte 16 hospitalisations avec une accélération de la fréquence ces dernières années. Mme S note globalement une humeur toujours très variable, irritable avec un fond anxieux dominant.

De fin 2016 jusqu'à notre rencontre en Mai 2017, elle présente une 2^{ème} colectomie, une nouvelle éviscération et une hospitalisation pour douleurs digestives et vomissements.

C. Mode de vie

Mme S est divorcée. Elle s'est séparée d'avec son conjoint alors que leur fils avait 1 an. Son ex-conjoint est décrit comme souffrant d'un trouble d'alcoolique chronique, troubles du comportement en relation. Il est convenu d'une garde alternée pour leur fils, source d'un fond anxieux permanent, la patiente n'étant jamais rassurée lorsque son fils est avec son père. L'échec de son mariage est pour elle l'échec de sa vie, il est vécu comme un véritable traumatisme.

Mme S est en arrêt maladie depuis un longtemps du fait des douleurs articulaires, digestives et d'une fatigue chronique associée à un sentiment d'anxiété pour son avenir.

D. Entretien initial

Mme S est rencontrée initialement pour le motif suivant : « addiction au cannabis avec souhait de sevrage associé à un syndrome anxiodépressif en lien avec des douleurs digestives invalidantes ».

En effet, elle présente lors du premier entretien différents symptômes digestifs avec un trouble du transit, des douleurs chroniques avec une gêne abdominale, ainsi qu'une constipation chronique (alternance diarrhée explosive et constipation). Auquel s'ajoute un déséquilibre alimentaire, elle ne fait en majorité du temps qu'un seul repas par jour et souvent la nuit.

De façon plus exhaustive au niveau digestif, on retrouve actuellement : gêne abdominale très fréquente avec nausées, tension abdominale et ballonnements, trouble du transit avec constipation et très fréquemment effort important pour aller à la selle avec toujours le sentiment d'une défécation incomplète, un besoin urgent d'aller à la selle, les flatulences sont dans la normale, ainsi que la satiété et la fréquence du besoin d'uriner. Il n'existe pas de brûlures gastriques.

Au niveau psychique : une thymie finalement plutôt satisfaisante, mais la patiente est déjà sous traitement antidépresseur par VENLAFAXINE depuis plusieurs années. Mme S continue d'espérer dans la possibilité d'un autre traitement pour ses maux.

Cependant, le fond anxieux est bien présent et handicapant associé à une fatigue chronique. Il y a également un décalage de phase au niveau du sommeil, travaillant de nuit la patiente a gardé ce rythme de vie.

Au niveau addiction, sa consommation de cannabis est de plusieurs joints par jour, principalement le soir afin de trouver un état d'apaisement vis-à-vis de ses différentes douleurs et de son anxiété chronique. Elle souhaite néanmoins à présent arrêter du fait du caractère délétère pour sa santé et la prise de conscience de l'apparition d'éléments d'interprétations erronées dans son mode de pensée.

Elle se plaint également de douleurs traînantes des articulations et de migraines récidivantes.

Son traitement avant la première consultation est le suivant :

- Antidépresseur par VENLAFAXINE 75 + 37,5 mg
- Hypnotique ZOPICLONE
- CLIMASTON® : 1 cp/j
- SPAGULAX® : 2 sachets/j

Le bilan sanguin, montre :

Hémoglobine	15.5 g/dL
CRP	< 4 mg/L
Fer sérique	77 µg/dL (N : 50-170 ; mais attention si <70)
Ferritine	49 ng/mL

E. Résultats des questionnaires d'évaluation initiale

La patiente est donc âgée de 53 ans, mesure 1,63 m pour 61 kg.

Il existe la prise d'un traitement antidépresseur par VENLAFAXINE LP 75 mg + 37,5 mg depuis plus de 6 mois. Aucun neuroleptique ne lui a jamais été prescrit.

Le résumé des scores des différents questionnaires est présenté ci-dessous :

BDI	3
HAD-A	14
HAD-D	5
QVD	12
SII	50
Rome IV	Oui

On relève ainsi principalement une symptomatologie anxieuse à l'HAD-A, mais une absence de symptômes francs de dépression que ce soit au score BDI ou HAD-D.

Au niveau de la sphère digestive, le critère diagnostique de SII de Rome IV est positif et corrélé avec un score élevé de 50 à l'évaluation de son retentissement.

On note également un score élevé au questionnaire de vulnérabilité digestive QVD, qui est détaillé ci-dessous :

- Au niveau des antécédents familiaux : présence de diabète et de rhumatisme inflammatoire
- Au niveau des antécédents personnels : présence d'allergie, d'eczéma, d'asthme et d'infection digestive
- Au niveau des perturbations actuelles : présence de trouble digestif fréquent, d'un trouble de l'humeur, de douleurs traînantes des articulations et de migraines récurrentes
- Au niveau des maladies actuelles : présence d'un rhumatisme inflammatoire et d'une maladie digestive

F. Résumé initial

Mme S présente un trouble anxiodépressif avec un phénomène anxieux persistant, mais dont la partie dépressive semble stabilisée par la prise d'un traitement antidépresseur. Il existe également une intoxication chronique au cannabis dont la patiente souhaite se sevrer.

On diagnostique un syndrome de l'intestin irritable avec une probable dysbiose intestinale associée à une hyperperméabilité intestinale.

Auquel s'associent des troubles musculosquelettiques, un décalage de phase au niveau sommeil et un non-respect d'une bonne hygiène d'alimentation.

G. Prise en charge proposée

Après une information la plus précise possible sur ses troubles, leurs fonctionnements et les possibilités de prise en charge, il est décidé avec Mme S la mise en place du protocole suivant :

- Revue de son alimentation actuelle, information sur le SII et les mécanismes physiopathologiques supposés
- Prescription et explication du régime FODMAPS avec 15 jours préconisés d'aliments sûrs
- Information sur la nécessité d'un bon équilibre Oméga-3 et des huiles alimentaires recommandées
- Prescription de compléments alimentaires
 - Lactibiane Tolérance® de Pileje (probiotiques) : 1 gélule le matin à jeun pendant 1 mois
 - Perméaline® de Pileje (Glutamine, correction Hyperperméabilité intestinale) : ½ stick dans de l'eau pendant 7 jours, puis 1 stick complet pendant 1 mois
 - Formag® de Pileje : 1 gélule matin et soir pendant 1 mois ; renouvelable 2 fois
 - Multibiane® de Pilje : 2 gélules le matin pendant 1 mois
- Pour les symptômes anxiodépressifs et la gestion sevrage cannabis, Phytostandard Rhodiole/Safran® : 4 gélules le matin
- Sevrage du traitement hypnotique par ZOPICLONE et passage à traitement par mélatonine

H. Évolution de Mme S

a. Premier entretien de suivi à J+15

Mme S rapporte avoir réalisé un sevrage complet au niveau du cannabis et s'y tenir jusqu'ici.

Elle se sent déjà plus en forme, énergique, arrive à se concentrer plus facilement et l'anxiété est moins présente. Globalement, elle ressent des effets positifs depuis la mise en place du régime FODMAPs.

Au niveau des symptômes digestifs, il y a une nette diminution des douleurs intestinales avec la perte de la sensation « *d'avoir une pierre dans l'estomac* ». Mais, persistance de ballonnements et augmentation des flatulences malodorantes. À l'évaluation de la consistance des selles, elle se situe entre 5 et 7 sur l'échelle de Bristol.

Elle note une pousse plus importante de ses cheveux, de ses ongles et une meilleure hydratation de sa peau.

Néanmoins, au niveau horaire de vie et rythme alimentaire, cela reste très décalé et désordonné.

b. Entretien de suivi à J+30

Les symptômes digestifs continuent à s'améliorer. En l'absence de douleurs abdominales, un transit qui se régularise, des selles moulées et non plus « *explosives* » comme auparavant. Persistance de ballonnements et parfois d'une sensation perçue du péristaltisme intestinal principalement dans les heures qui suivent un écart du régime alimentaire préconisé. Les flatulences sont également moindres et rarement malodorantes.

Au niveau global, certaines douleurs sont également en diminution avec moins de lombalgies et une aisance à la marche.

Au niveau psychique, la thymie est bonne. Mme S a de nombreux projets et l'énergie pour les réaliser. Dès lors, plus apaisée, elle range et trie sa maison, a le besoin que son intérieur de maison ressemble à son intérieur personnel, plus zen. Elle rapporte de nombreuses remarques positives de son entourage « *on retrouve la [Mme S] d'avant* ».

Néanmoins, Mme S a eu un stress dernièrement suite à une dispute avec son ex-conjoint au sujet de leur fils. Ce stress a été source d'une importante anxiété qui a occasionné dans les heures qui ont suivi une crise de douleurs digestives et de dérégulation du transit.

Au niveau du rythme biologique, la patiente se régule progressivement. Elle se lève vers 9h du matin, se couche vers 1h ; le sommeil est de qualité. Le rythme des repas est également un peu meilleur, la patiente mangeant deux repas par jour de façon fréquente (au lieu de 1/j). Ceux-ci se situent au moment du repas du midi et du soir et il n'y a plus de repas nocturnes.

Globalement, la patiente évalue son amélioration à 70 % par rapport à son état antérieur. L'évolution ayant été de 50% selon elle dans les 15 premiers jours, puis une amélioration plus progressive. L'effet du régime et des compléments alimentaires est clairement ressenti, ainsi que les écarts.

c. Entretien de suivi à J+60

Nombreuses inquiétudes durant le mois, cette nette augmentation de l'anxiété est à l'origine d'une accélération du transit avec des diarrhées plus fréquentes. Il est alors travaillé avec elle des techniques de relaxation basées sur la cohérence cardiaque et la respiration abdominale afin de pouvoir prendre une distance lors d'évènements déstabilisants.

Les autres points d'évaluation montrent une bonne évolution globale. Les autres signes digestifs sont satisfaisants avec absence de douleurs. La thymie est stable, le rythme circadien est meilleur avec des heures de coucher et de lever de moins en moins décalées et la présence de deux repas par jour. La patiente exprime un dynamisme et met en place certains projets. Les douleurs annexes comme les douleurs dorsales sont également en nette diminution. Enfin, elle rapporte toujours un regard positif de son entourage.

La reprise des consignes du régime alimentaire FODMAPs indique que la patiente a assimilé la majorité des recommandations à son quotidien avec une bonne implication. Lors des repas composés seulement d'aliments à privilégier, la patiente note une absence de signes négatifs. Quelques aliments non tolérés auparavant ont été réintégrés en petite quantité à son alimentation. Les écarts importants par rapport à son régime alimentaire restent source de dérèglement du transit dans l'heure qui suit puis environ 24h après.

Au niveau traitement et compléments alimentaires :

- La patiente prend en intégralité le sachet quotidien de Perméaline® du laboratoire Pileje, composé principalement de L-Glutamine qui aide à restaurer l'intégrité de la barrière intestinale (jusqu'à présent elle ne prenait qu'un demi-sachet)
- Les probiotiques Lactibiane Tolérance® sont également pris et bien tolérés
- Le magnésium amené par le Formag® est continué également
- Le complexe vitaminique Multibiane® est cessé
- La posologie de l'association phytothérapeutique de Rhodiola et de Safran est diminuée de moitié, à 2 gélules le matin
- Il est décidé de diminuer le traitement antidépresseur par VENLAFAXINE LP à 75 mg par jour (au lieu de 75 + 37,5 mg)

I. Résumé de la prise en charge de Mme S

Après deux mois de prise en charge psychothérapeutique, médicamenteuse, phytothérapeutique et alimentaire, la patiente présente une amélioration majeure depuis la première consultation.

Une telle amélioration n'avait, selon la patiente, jamais été possible avant la mise en place de ce programme de soins intégratif de l'ensemble de ses maux. Etre entendue et avoir des éléments scientifiques de compréhension est également une avancée importante pour elle, tout en participant à son rétablissement.

La place du psychiatre et de l'alliance thérapeutique apparaissent majeures dans cette amélioration. Une écoute globale de sa souffrance, un soutien et une réponse la plus exhaustive possible avec un partage des connaissances et des réflexions scientifiques ont permis d'établir un partenariat thérapeutique solide où la patiente s'est grandement impliquée.

Même si des troubles sont encore présents, de nombreux projets positifs et un retour dans le monde du travail semblent se dessiner. Ceci est globalement satisfaisant autant du point de vue de l'individu que sociétal.

Ce qu'il faut retenir

Mme S présentait un trouble anxiodépressif avec un phénomène anxieux persistant associé à une intoxication chronique au cannabis. Ceci dans le cadre de troubles psychiques et digestifs évoluant depuis de nombreuses années. L'évaluation globale de la patiente a permis de repérer l'existence d'un syndrome de l'intestin irritable avec une probable dysbiose intestinale associée à une hyperperméabilité intestinale. A cela s'ajoutait une nette dégradation de son état de santé global.

La mise en place d'un régime alimentaire FODMAPs associé à l'utilisation de probiotiques et d'un complément alimentaire, composé essentiellement de glutamine contribuant à lutter contre l'hyperperméabilité intestinale, a permis une régression majeure, rapide et croissante de troubles contre lesquels la patiente luttait depuis longtemps.

2. Cas clinique N°2 : Mme F

A. Motif de la consultation

Mme F est une jeune femme de 35 ans se présentant à la consultation pour un épisode dépressif majeur sévère réactionnel à un choc émotionnel, auquel s'associe une réapparition majeure d'un syndrome de l'intestin irritable déjà connu.

B. Historique des troubles

Mme F rapporte avoir eu de nombreuses infections durant l'enfance. Puis à l'adolescence, elle contracte une infection par Herpes de localisation vaginale avec de très nombreuses recrudescences et la nécessité d'un traitement chronique jusqu'à l'âge de 30 ans environ. Actuellement, elle présente une récurrence par mois environ.

À l'âge de 25 ans, suite à de nombreux problèmes digestifs à type de douleurs et d'accélération du transit, est posé le diagnostic de syndrome de l'intestin irritable.

Naturellement, elle va modifier son alimentation du fait de sa perception que de nombreux aliments aggravent son trouble, elle se découvre ainsi une hypersensibilité au lactose.

De par le caractère chronique du trouble et l'absence d'amélioration majeure, s'associe une comorbidité dépressive nécessitant un traitement par FLUOXETINE. Cette prise en charge médicamenteuse améliore de façon importante l'humeur de Mme F avec une diminution des symptômes digestifs.

À l'âge de 33 ans, Mme F tombe enceinte de son conjoint, ce qui entraîne une disparition complète des troubles du SII durant tout le temps de la grossesse, ainsi qu'après l'accouchement.

Mais alors que son fils a 4 mois, elle subit un choc émotionnel en apprenant l'infidélité de son compagnon. Les troubles du SII réapparaissent environ un mois après cet événement.

Passée une première phase de sidération, Mme F développe un phénomène dépressif s'aggravant au fil des mois.

Aboutissant à un EDM sévère ; parallèlement, les troubles du SII se majorent et sont à l'origine d'un important retentissement sur sa qualité de vie.

C. Mode de vie

Actuellement en instance de divorce, Mme F est donc une mère célibataire d'un petit garçon de 1 an.

Elle occupe le poste de directrice commerciale, métier qu'elle apprécie, mais qui est source de stress. Les moments de pression ayant tendance à majorer les symptômes du SII avec principalement une accélération du transit avec diarrhées. Les retours de vacances sont également un facteur de majoration des troubles.

D. Entretien initial

Mme F vient pour la première fois en consultation pour un épisode dépressif majeur réactionnel.

Cet EDM est sévère avec tristesse importante, de nombreux pleurs, une aboulie, de l'anhédonie, une asthénie majeure, constante et dès le levé, une difficulté de concentration avec une perte totale d'appétit entraînant une perte de poids (- 3 kg par rapport à son poids de forme), un trouble du sommeil avec insomnie depuis des semaines, une forte irritabilité avec un sentiment de tension permanent et de l'anxiété, un important sentiment de découragement et d'inquiétude vis-à-vis de l'avenir. On retrouve également un biais cognitif négatif avec la perception de nombreux échecs, un sentiment de culpabilité et une mésestime de soi importante. Il existe des idées suicidaires du fait de l'absence d'amélioration de sa situation, mais son jeune enfant est un facteur protecteur majeur.

À l'interrogatoire général, on note qu'actuellement elle présente un probable déficit immunitaire du fait d'infections récidivantes de la sphère ORL, d'une recrudescence d'herpès génitale et de la présence d'une mycose buccale. Ces phénomènes immuns ont souvent été présents dans son histoire de vie et de troubles.

Au niveau des symptômes du SII, ils sont réapparus un mois après le choc émotionnel et de façon concomitante à l'apparition du trouble dépressif selon Mme F. Les deux s'aggravant depuis.

Les symptômes digestifs actuels sont des troubles du transit avec des diarrhées intempestives et permanentes, le besoin d'uriner plus fréquent ces derniers temps, une gêne abdominale fréquente, parfois un sentiment de défécation incomplète, ainsi que la présence de mucus. La sensation de douleur abdominale/ballonnement est fréquente, des flatulences et le sentiment de satiété est rapide. Il y a parfois des nausées, de rares reflux gastriques (mais actuellement, on remarque une mycose buccale).

Mme F se décrit comme une hypersensible à tout niveau, que ce soit au niveau corporel, digestif avec le passage du bol alimentaire ou bien encore sonore avec une forte sensibilité au bruit. Son humeur est également très réactive et encore plus depuis sa découverte. Sa réactivité aux ES des traitements est aussi majeure.

Au niveau de l'hygiène alimentaire, elle s'alimente peu et quasiment exclusivement de plats préparés. La nourriture asiatique lui paraît plus acceptable au niveau intestinal.

Son traitement avant la première consultation est le suivant :

- SMECTA® : tous les jours en se levant
- IMODIUM® : à la suite afin de calmer les diarrhées

Mme F rapporte un résultat mitigé.

Au niveau de son bilan sanguin, on retrouve :

Hémoglobine	13.7 g/dL
Leucocytes	5.50 G/L
Plaquettes	233 G/L
VS	7
CRP	5,90 mg/L
Sodium	142 mEq/L

Potassium	4,3 mEq/L
Créatinine	68,1 µmol/L
Fer sérique	57 µg/dL (N : 50-170 ; mais attention si <70)
Ferritine	57 ng/mL
Vit B12	418 pg/mL
Acide Folique (Vit B9)	2 ng/mL (N > 5,4)
ASAT	14 UI/L (N : 15-37)
ALAT	12 UI/L (N : 14-59)
TSH	1,746 µUI/mL

E. Résultats des questionnaires d'évaluation initiale

Mme F est une jeune femme de 35 ans. Elle mesure 1,63 m pour 50 kg.

Elle ne prend ni traitement antidépresseur ni neuroleptique.

Le résumé des scores des différents questionnaires est présenté ci-dessous :

BDI	23
HAD-A	17
HAD-D	15
QVD	12
SII	42
Rome IV	Oui

L'analyse de ces questionnaires montre une patiente présentant un trouble anxiodépressif majeur puisque le BDI, l'HAD-A et l'HAD-D présentent des scores élevés. Le syndrome de l'intestin irritable est confirmé par les critères diagnostiques de Rome IV avec un score au-dessus de 40 pour le test d'inconfort intestinal. Le score QVD de vulnérabilité digestive QVD est également élevé et est détaillé ci-dessous :

- Au niveau des antécédents familiaux, présence d'allergies, de rhumatisme inflammatoire et de psoriasis
- Au niveau des antécédents personnels, présence d'une intolérance au lait et d'infection digestive
- Au niveau des perturbations actuelles, présence de trouble digestif fréquent, d'une fatigue permanente, d'un trouble de l'humeur, d'infections récidivantes et de migraines récidivantes
- Au niveau des maladies actuelles, présence d'une intolérance alimentaire et d'une maladie digestive

F. Résumé initial

Mme F présente donc deux pathologies majeures concomitantes avec un épisode dépressif majeur et un syndrome de l'intestin irritable. Tous les deux d'intensité sévère, tout comme la souffrance chez elle qui en découle. La prise en charge doit donc être rapidement efficace du fait de la présence d'idées suicidaires.

Mme F présente plusieurs fragilités favorisant un état dépressif avec l'antécédent d'une précédente dépression, un choc émotionnel récent et un déficit en fer, ainsi qu'en acide folique, qui sont connus comme être des facteurs favorisants.

La symptomatologie du SII est également sévère et déjà connue de la patiente qui avait connu une période de rémission lors de sa grossesse. Les événements, tout comme les facteurs relatifs à l'inflammation ou l'immunité sont également nombreux.

G. Prise en charge proposée

Devant la sévérité des troubles et après discussion avec la patiente des bénéfices et risques des différents traitements, il est convenu d'instaurer le protocole de soins suivants.

Par la gestion du syndrome anxiodépressif sévère et du trouble du sommeil :

- DIAZEPAM sol : 5 gouttes au coucher, si bien supporté monter à 7, puis 10 gouttes
- FLUOXETINE sol : si absence amélioration sous 10 jours, 2,5 MI (soit 10 mg) le matin

Ainsi que la gestion du SII :

- Revue de son alimentation actuelle, information sur le SII et les mécanismes physiopathologiques supposés
- Prescription et explication du régime FODMAPS avec 15 jours préconisés d'aliments sûrs
- Information sur la nécessité d'un bon équilibre Oméga-3 et des huiles recommandées
- Prescription de compléments alimentaires
 - o Lactibiane Tolérance® de PILEJE (probiotiques) : 1 gélule le matin à jeun pendant 1 mois
 - o Perméaline® de PILEJE (Glutamine, correction Hyperperméabilité intestinale) : ½ stick dans de l'eau pendant 7 jours, puis 1 stick complet pendant 1 mois

Mais aussi le traitement des troubles somatiques annexes :

- Acide Folique 5 mg : 1 cp /j pendant 1 mois
- FUNGIZONE : 4 cuillères à café /j pendant 21 jours

H. Évolution de Mme F

a. Entretien de suivi à J+15

La patiente rapporte une amélioration déjà nette de sa symptomatologie avec une diminution des diarrhées de l'ordre de 50 %, qui restent principalement concentrées sur la période du réveil et non plus sur l'ensemble de la journée.

Cependant, on note, la présence du 4^{ème} au 11^{ème} jour de tremblements et de céphalées, ce qui semble correspondre à une probable réaction d'herxheimer dans le cadre d'un processus auto-

immun inflammatoire lié à la libération d'exotoxines, comme la LPS, lors de la lyse de certaines bactéries du microbiote intestinale de la patiente.

Elle ne ressent pas le besoin d'adjoindre à son traitement la FLUOXETINE et il n'y a plus d'idées de suicide exprimées.

b. Entretien de suivi à J+30

L'amélioration de la symptomatologie digestive continue, mais plus progressivement.

Au niveau psychiatrique, la thymie est en grande progression avec une patiente souriante, plus confiante dans l'avenir et avec des projets. Elle conserve quand même une tristesse vis-à-vis de son couple brisé, mais celle-ci semble adaptée à la vue de la situation. L'anxiété est également très nettement diminuée. La rapide diminution de la souffrance en lien avec ses troubles digestifs et anxiodépressifs est une source de motivation. Le traitement antidépresseur par FLUOXETINE n'a définitivement pas été pris par la patiente et ses troubles du sommeil sont moins prégnants sous l'effet de 7 gouttes de DIAZEPAM au coucher.

Néanmoins, la patiente rapporte encore une forte asthénie résiduelle tout au long de la journée.

La patiente exprime essayer de se conformer au mieux au régime alimentaire prescrit, mais ceci représente un grand changement pour elle et nécessite du temps. En effet, du fait d'horaires de travail élargis, les repas étaient jusqu'à présent principalement au moins en partie industriels et la nécessité de prévoir précisément ses repas ainsi que de cuisiner représente une contrainte majeure pour elle. De plus, la première phase nécessitant une réduction importante des aliments possibles, le régime alimentaire prescrit lui apparaît parfois très restrictif.

Mais pour contrebalancer l'ensemble de ces derniers points, la patiente reconnaît pouvoir faire une réelle différence entre les jours où le régime FODMAPs est pris et les jours où des écarts sont réalisés. Ce qui la pousse une nouvelle fois à continuer dans cette voie qui lui apporte un soulagement majeur au quotidien.

I. Résumé de la prise en charge de Mme F

Le diagnostic de syndrome de l'intestin irritable était déjà posé chez cette patiente depuis plusieurs années, de nombreuses comorbidités liées à l'immunité étaient également présentes. Alors que la patiente avait développé un épisode dépressif majeur, le trouble digestif avait nettement régressé sous traitement antidépresseur par FLUOXETINE. Avant de disparaître lorsqu'elle était enceinte.

La récurrence du trouble est ici liée à un choc émotionnel à l'origine d'un épisode anxiodépressif majeur et subit. Le rôle de la psyché dans la réactivation du trouble digestif est ici clair, ainsi que la boucle physiologique cerveau-intestin d'auto aggravation de l'ensemble de ses pathologies.

En effet, plus le syndrome de l'intestin irritable augmentait, plus le syndrome anxiodépressif augmentait lui aussi. Et la mise en place d'un programme de soins basé principalement sur un régime alimentaire a permis d'endiguer cette aggravation concomitante du trouble psychique et digestif. Bien que le résultat ne reste encore que partiel au bout d'un mois, cette amélioration très significative de son état sans devoir recourir à un traitement médicamenteux de fond est porteur de grands espoirs chez cette patiente.

Ce qu'il faut retenir

Mme F présentait deux pathologies majeures concomitantes avec un épisode dépressif majeur associé à des idées suicidaires et un syndrome de l'intestin irritable. La prise en charge devait donc être rapidement efficace. Un choc émotionnel récent est apparu être le facteur déclenchant de la réapparition de ces troubles déjà présents par le passé.

La mise en place d'un régime alimentaire FODMAPs associé à l'utilisation de probiotiques et d'un complément alimentaire, composé essentiellement de glutamine contribuant à lutter contre l'hyperperméabilité intestinale, a permis une régression majeure, rapide et croissante des troubles dans ce contexte d'urgence. De plus, il n'a pas été finalement nécessaire de mettre en place un traitement psychotrope plus puissant.

3. Cas clinique N°3 : Mme G

A. Motif de la consultation

Mme G est une dame âgée de 86 ans se présentant en consultation pour une importante tristesse associée de multiples pathologies.

B. Historique des troubles

La patiente présente de nombreuses pathologies en partie dues au vieillissement.

Elle souffre entre autres d'une BPCO sévère, l'obligeant à être sous oxygène en permanence du fait d'une capacité respiratoire réduite. Ceci lui entraîne une importante fatigue, ainsi qu'une limitation très significative de son autonomie.

La patiente est depuis plusieurs années sous différents traitements antidépresseurs du fait d'une souffrance psychique majeure devant la dégradation de son état, des douleurs chroniques invalidantes et sa perte d'autonomie

C. Mode de vie

Mme G vit seule à son domicile, son mari étant décédé il y a plusieurs années.

Elle a 3 filles et 1 garçon, le garçon vivant dans la maison attenante à la sienne.

Elle a peu d'activités du fait de ses multiples pathologies dont les deux plus handicapantes pour elle sont ses troubles digestifs ainsi que sa nécessité d'être sous oxygène en permanence du fait d'une BPCO chronique ayant réduit sa capacité respiratoire. Cette réduction d'activité est une grande souffrance pour elle.

Une infirmière intervient quotidiennement à son domicile et une aide à domicile intervient une fois par semaine.

D. Entretien initial

La patiente est rencontrée dans le cadre d'une crise anxieuse avec une expression digestive importante à type de douleurs et de vomissement ayant entraîné son passage aux urgences et sa surveillance durant 24h. Un scanner abdominal est fait, il ne montre qu'une légère inflammation du « gros » côlon.

Au niveau psychique, la thymie est basse avec des idées morbides. Mme G préférerait mourir que de supporter les douleurs et la fatigue permanente qu'elle ressent, mais il n'y a pas d'idées suicidaires. Elle est également très anxieuse et se fait beaucoup de soucis pour l'ensemble de sa famille, elle a l'impression d'être un poids pour eux et a un sentiment d'inutilité. Ce sentiment dépressif s'aggrave depuis 3 ans avec la sensation d'être prisonnière de son propre corps.

Au niveau digestif, Mme G présente actuellement gêne, douleurs ou crampes abdominales de façon fréquentes et les nausées sont quasi permanentes. Ces troubles sont les plaintes principales de la patiente, auxquelles s'associent parfois des ballonnements et des flatulences. Les selles sont majoritairement dures avec parfois des efforts importants pour aller à la selle. On ne retrouve ni besoin d'aller en urgence à la selle, ni mucus, ni au contraire un sentiment de défécation incomplète. Il n'y a également ni sentiment de satiété précoce ni brûlure d'estomac.

La patiente rapporte également faire souvent des infections, principalement bronchiques traitées par antibiotiques, et des douleurs traînantes des articulations.

Mme G a un traitement avec de nombreuses spécialités différentes dans le but de pallier à ses douleurs :

- LERCANIDIPINE 10 mg : ½ cp le matin
- NAFTIDROFURYL 200 mg : 1 cp matin, midi et soir
- BRICANYL® 5 mg/2 MI : 1 dose matin, midi et soir
- ATROVENT® 0.5 mg/mL : 1 dose matin, midi et soir
- RELVAR ELLIPTA® 92µg/22µg : 1 inhalation le matin
- PARACETAMOL 1000 mg : 1 cp x3/j si besoin
- FUMAFER® 66 mg : 1 cp par jour
- ACIDE FOLIQUE 5 mg : 1 cp par jour
- ESOMEPRazole 20 mg : 1 cp matin et soir
- MACROGOL® : 1 sachet le matin
- MIRTAZAPINE 15 mg : 1 cp le soir
- BROMAZEPAM 6 mg : ½ cp le soir + ½ cp si angoisse

E. Résultats des questionnaires d'évaluation initiale

Mme G est une patiente de 86 ans qui mesure 1,53 m pour 40 kg.

Elle prend un traitement antidépresseur par MIRTAZAPINE depuis de nombreux mois. Il n'y a pas de prise de neuroleptique.

Le résumé des scores des différents questionnaires est présenté ci-dessous :

BDI	21
HAD-A	14
HAD-D	11
QVD	8
SII	26
Rome IV	Oui

L'analyse des résultats montre un trouble dépressif, mais aussi de l'anxiété aux scores BDI et HAD. La patiente cote positivement aux critères diagnostics Rome IV du syndrome de l'intestin irritable, mais le retentissement bien que présent reste relatif au score dédié. La vulnérabilité digestive est à un score proche de la moyenne des personnes présentant des facteurs en faveur d'une hyperperméabilité intestinale, le détail est précisé ci-dessous :

- Au niveau des antécédents familiaux, présence d'un psoriasis
- Au niveau des antécédents personnels, pas de facteur en faveur
- Au niveau des perturbations actuelles, présence de troubles digestifs fréquents avec une fatigue permanente, d'un trouble de l'humeur, ainsi que d'infections récidivantes et de douleurs traînantes des articulations.
- Au niveau des maladies actuelles, présence d'une intolérance alimentaire, d'un rhumatisme inflammatoire, d'une maladie digestive et d'une maladie asthmatique.

F. Résumé initial

Mme G est une patiente âgée polypathologique avec un épisode dépressif majeur secondaire, résistant à un traitement antidépresseur par MIRTAZAPINE et un traitement anxiolytique par benzodiazépine de type BROMAZEPAM.

Elle souffre d'une asthénie permanente due à l'association de son âge, de sa capacité respiratoire diminuée et d'un syndrome de l'intestin irritable. L'immunité semble également atteinte avec de nombreuses infections ces derniers temps.

Son traitement est conséquent ce qui laisse présager de nombreuses interactions médicamenteuses.

G. Prise en charge proposée

Au vu de l'âge de la patiente et donc de sa fragilité, mais aussi des différents intervenants autour d'elle dans sa prise en charge, il est décidé de mettre en place un protocole moins contraignant que dans les précédents cas cliniques.

- Revue de son alimentation actuelle, information sur le SII et les mécanismes physiopathologiques supposés
- Prescription et explication d'un régime sans lactose, après identification d'une certaine difficulté à le digérer
- Information sur la nécessité d'un bon équilibre Oméga-3 et des huiles recommandées
- Modification du traitement médicamenteux
 - Arrêt du MACROGOL® et mise sous SPAGULAX®, qui est un laxatif de lest
 - SPASFON® : 2 cp matin et soir
- Prescription de compléments alimentaires
 - Perméa Régul® de Copmed : 1 sachet le matin

H. Évolution de Mme G

a. Entretien de suivi à J+15

Mme G présente une dégradation de son état avec une thymie particulièrement basse, la patiente ayant écrit une lettre avec l'aide de sa nièce pour décrire son état, son sentiment d'inutilité et d'être diminuée au quotidien. Mais aussi de sa peur de souffrir encore plus à l'avenir. Son sentiment de solitude est aussi très présent, l'éloignement de ses enfants, bien qu'elle le comprenne, son défunt mari sont autant de manques qui lui pèsent.

À l'ensemble de cette souffrance psychique s'associent des plaintes abdominales multiples, malgré que le traitement Perméa Régul soit pris depuis 1 semaine.

Il est décidé d'augmenter le traitement antidépresseur par MIRTAZAPINE à 30 mg/j.

b. Entretien de suivi à J+30

Douleur digestive moindre, mais cela reste très fluctuant et en grande partie dépendant de sa thymie. S'il y a une perception douloureuse alors déclenchement d'un cercle vicieux qui occasionne une dégradation thymique, et inversement.

L'asthénie est très présente, mais le prestataire de service a détecté un dysfonctionnement dans le matériel d'oxygène ce qui peut expliquer en partie sa fatigue actuelle.

De plus la patiente a vu son pneumologue qui a prescrit du SOLUPRED 40 mg/j. Traitement difficilement toléré par la patiente.

Depuis l'augmentation du traitement antidépresseur à MIRTAZAPINE 30 mg/j, la patiente verbalise une amélioration de sa thymie, mais au prix d'effets secondaires à type d'hyperkinésie en permanence. Il est donc décidé de revenir à 1 cp le soir de MIRTAZAPINE.

Au niveau digestif, la patiente note une amélioration en journée. Mais elle décrit de fréquentes crises matinales de nausées et crampes digestives qui la réveillent et sont source de crises d'angoisses.

Il est décidé d'instaurer un régime FODMAPS et non seulement sans lactose.

c. Entretien de suivi à J+60

Mme G a d'un point de vue subjectif meilleur aspect, exprime moins de plaintes et est décrite comme plus énergique par son entourage. Elle ne perçoit cependant pas ces changements.

La gestion de son traitement anxiolytique par BROMAZEPAM 6 mg a été confiée à ses infirmières par sa famille, car la patiente prenait fréquemment des prises supplémentaires ce qui entraînait une somnolence ainsi qu'un risque de chute. Ce fait est vécu de façon très négative et intrusive par la patiente. Il est source d'une grande angoisse avec la peur de manquer de son médicament si elle en ressent le besoin. La patiente reconnaît néanmoins que certaines prises du médicament étaient prises afin que la journée soit ressentie comme moins longues.

Les douleurs digestives sont moins fréquentes, mais encore souvent présentes.

La reprise des différents entretiens permet de faire émerger un thème récurrent qui est la notion de « peur », qui s'associe à des phénomènes anxieux. La raison de cette émotion primaire n'est à ce jour pas retrouvée par la patiente.

Le régime FODMAPS n'est suivi qu'en partie, il y a de nombreux écarts relevés lors de l'entretien bien qu'il y ait des efforts pour que cela aille dans le bon sens.

Le traitement par complément alimentaire PERMEAREGUL® de Copmed est changé pour le PERMEALINE® de Pileje, car le premier n'est disponible que par correspondance ce qui a créé pour cette patiente une difficulté d'approvisionnement chez cette patiente âgée.

d. Entretien de suivi à J+90

Mme G continue à s'améliorer, le discours présente moins de ruminations anxieuses, la démarche est plus assurée, il y a une très nette diminution des troubles digestifs, qui sont à présent quasi absents, et la patiente va plus souvent voir sa voisine avec laquelle elle s'entend bien.

Le manque ressenti d'oxygène est par contre toujours un frein important pour elle et l'amélioration globale reste modérée à ce jour avec une avancée de l'ordre de 30 % d'après le ressenti de la patiente.

Manque d'oxygène pas seulement ressenti, car actuellement, Mme G souffre d'une infection bronchique source d'un fort encombrement traité par antibiotique. Or cette insuffisance d'oxygène provoque des crises d'angoisse pluriquotidiennes avec une douleur gastrique, des épisodes de tachycardie et de polypnée thoracique superficielle. Cette ventilation, source d'une majoration de cette sensation d'angoisse par la mauvaise oxygénation qui en résulte.

Le régime alimentaire reste encore que partiellement respecté, malgré une reprise des recommandations la fois précédente.

L'écoute empathique, le soutien psychologique et la possibilité d'un espace d'expression neutre dans le cadre de la prise en charge apparaissent être d'un important réconfort chez cette patiente âgée. Un entraînement à la cohérence cardiaque par l'apprentissage de la technique de la respiration abdominale profonde est source de soulagement pour la patiente. En effet, cet exercice réalisé lors de la consultation lui permet alors de se relaxer, d'avoir une amélioration de son oxygénation par une respiration plus efficace et de faire disparaître la sensation d'angoisse qui l'envahissait à ce moment.

I. Résumé de la prise en charge de Mme G

Bien qu'améliorée après trois mois de prise en charge, moins dépressive, des troubles digestifs en régression et une amélioration de sa présentation. Le résultat reste partiel avec la persistance d'une importante fatigue et de nombreuses crises d'angoisses.

La prise en charge fut quelque peu difficile avec cette patiente. En effet, les recommandations n'ont été suivies que partiellement malgré une bonne volonté, le trouble était présent depuis de nombreuses années, donc un effet d'accumulation plus important que chez un sujet jeune.

De plus, la diminution majeure de la capacité respiratoire avec souvent des complications en lien est un frein majeur à son rétablissement. La résultante étant qu'en plus de provoquer une asthénie importante, cette difficulté à se sentir bien oxygénée est à l'origine de symptômes respiratoires (étouffement et tachypnée) semblables à ceux d'une attaque de panique. Symptômes qui vont générer de l'angoisse, qui va alors, par la sensation d'être en danger, majorer les symptômes respiratoires et la mauvaise oxygénation. L'apprentissage de techniques de

relaxation semble nécessaire chez cette patiente, plus particulièrement la respiration abdominale profonde qui montre chez elle un effet rapidement positif.

Le psychiatre apparaît ainsi central dans cette prise en charge afin d'offrir le soutien et les soins nécessaires devant cet état d'angoisse. Mais se limiter à une seule sphère, qu'elle soit psychique ou autre, ne permettrait pas devant cette altération générale du corps un résultat probant. Une prise en charge pluridisciplinaire et concordante dans le cadre d'une vision globale est donc nécessaire pour continuer à améliorer la qualité de vie de cette patiente.

Ce qu'il faut retenir

Mme G est une patiente âgée polypathologique avec un épisode dépressif majeur en relation, qui résiste à un traitement antidépresseur par MIRTAZAPINE et un traitement anxiolytique par benzodiazépine de type BROMAZEPAM. Ainsi, elle souffre d'une asthénie permanente due à l'association de son âge, d'une capacité respiratoire diminuée et d'un syndrome de l'intestin irritable. L'immunité semble également atteinte avec de nombreuses infections au cours de ces derniers temps. Son traitement est conséquent ce qui laisse présager de nombreuses interactions médicamenteuses.

Les recommandations de prises en charge au niveau alimentaire et médicamenteux n'ont été que partiellement prises en compte avec un résultat lui aussi partiel. De plus, le probable facteur d'accumulation dû à l'âge et les diverses pathologies n'a pas permis une régression nette et rapide des troubles, bien qu'une amélioration soit présente. De meilleurs résultats auraient pu être espérés si l'ensemble des consignes de soins avait été suivi.

Discussion

1. Discussion des résultats de l'étude

Cette étude préliminaire montre des résultats très intéressants et qui confirment le raisonnement physiopathologique mené au sein de la partie théorique.

Dans le groupe Anxiodep + représentant l'échantillon où le trouble anxiodépressif sévère est le plus caractéristique, le syndrome de l'intestin irritable est présent chez l'ensemble des sujets avec un retentissement majeur dans 80 % des cas. Le score de vulnérabilité digestive QVD est lui aussi très élevé au sein de ce groupe avec une moyenne de 10. Les études menées par le Dr Riché et le Dr Chos sur le QVD montrant, pour rappel, que les sujets atteints d'hyperperméabilité intestinale ont un score moyen de 7,1 (18,85).

De plus, la prévalence du syndrome de l'intestin irritable, sa sévérité mais aussi le terrain de comorbidités en faveur augmente en pourcentage au fur et à mesure que l'échantillon retenu présente une composante anxiodépressive sévère. Cette possible association entre trouble anxiodépressif et trouble digestif est, de plus, déjà significativement présente au stade modéré.

Ce travail observationnel est en faveur de la thèse de l'axe intestin-cerveau avec la démonstration d'une modulation particulièrement importante des troubles anxiodépressifs sur la présence de troubles digestifs et tout particulièrement du syndrome de l'intestin irritable. Celui-ci venant impacter de manière supplémentaire la qualité de vie des sujets souffrant de troubles anxiodépressifs. De plus, bien que tirés d'effectifs restreints, les résultats présentés sont significatifs de par le pourcentage très élevé des sujets atteints des deux troubles. Surtout en comparaison des estimations de 20 à 30 % de population touchée en population standard (27,30).

De nombreuses études avaient déjà confirmé le lien entre la présence d'un syndrome de l'intestin irritable et une comorbidité anxiodépressive, mais ces études avaient été principalement menées par des hépatogastroentérologues et peu par des psychiatres (46,61,63). De plus, la dépression était toujours vue comme une conséquence des symptômes digestifs. Or le concept d'axe intestin-cerveau bidirectionnel, voire de boucle physiologique globale, laissait penser que les

symptômes anxiodépressifs pouvaient également être inducteurs du syndrome de l'intestin irritable. Concept qui semble se confirmer avec la présente observation. Des études, comme celle de Lee et al., ont eu des résultats similaires avec la proportion de patients avec un SII qui augmentait parallèlement à la sévérité du trouble dépressif évalué par la BDI ou de la présence d'une insomnie chronique (33). Par ailleurs, les patients souffrant de façon parallèle d'un trouble anxiodépressif et d'un syndrome de l'intestin irritable montrent de moins bonnes réponses aux prises en charge par psychothérapie ou par traitement antidépresseur (61), alors que l'abord de façon conjointe par une prise en charge nutritionnelle est source d'une plus grande amélioration : 32 % de patients en rémission versus 8 % ($p=0,024$) dans le groupe contrôle lors d'un récent essai randomisé en simple aveugle (86).

On peut reprocher le possible biais induit par le caractère subjectif des auto-questionnaires. Néanmoins, devant une pathologie où le principal modulateur est la qualité de vie et le bien-être du sujet, il paraissait important qu'il soit l'acteur principal de son évaluation. Le biais le plus vraisemblable de cette observation épidémiologique est celui de recrutement. En effet, la communication d'une recherche autour de l'influence des troubles anxiodépressifs sur les troubles digestifs à travers l'axe intestin-cerveau a rencontré un succès assez net auprès des patients (souvent plus important qu'auprès des soignants), ce qui a pu biaiser en partie sur la fin de l'étude les inclusions du fait du bouche à oreille induit.

Des études sur une cohorte plus conséquente seront ainsi nécessaires avant de tirer des conclusions définitives sur ces observations cliniques. Elles permettront également peut-être d'éviter un éventuel biais dû aux traitements antidépresseurs ou neuroleptiques qui peuvent tout autant être la source d'une amélioration des troubles digestifs que leur aggravation.

2. Discussion des cas cliniques présentés

Les trois cas cliniques présentés sont représentatifs des patients rencontrés lors de ces consultations menant de façon conjointe psyché et somatique.

Globalement, on retrouve souvent un terrain à risque avec différents évènements en lien avec la sphère immunitaire et inflammatoire. Ces évènements augmentent en fréquence et se diversifient au fur et à mesure des années. D'où un probable phénomène d'accumulation.

La notion d'axe cerveau-intestin, voire même de boucle physiologique, est démontrée par l'exemple ici. En effet, un évènement psychique entraîne une conséquence somatique qui elle-même aura une conséquence psychique. Mais également un évènement somatique entraîne une conséquence psychique qui elle-même aura une conséquence somatique. Tout est donc en lien et agit à un endroit de cette boucle à pour conséquence d'agir sur la globalité de celle-ci.

Ainsi d'authentiques phénomènes anxiodépressifs ont régressé par la mise en place d'un protocole de soins alliant entretiens de soutien et modification de l'alimentation. Et si cette prise en charge n'a pas pour but de remplacer un traitement psychotrope parfois nécessaire, elle permet de voir l'alimentation comme une variable possible sur la réponse inflammatoire et permet de repenser certains concepts et la diffusion de celui des « alicaments ».

Le respect du protocole semble également très important. En effet, il apparaît que les meilleurs résultats sont chez les patients qui suivent de façon le plus stricte le régime alimentaire préconisé. De façon assez similaire à la maladie cœliaque, tout écart même minime a des effets négatifs importants. Et ce n'est qu'après une période conséquente de strict suivi et donc d'amélioration avec une baisse significative de l'état d'inflammation de bas grade au niveau global du corps et de l'esprit, que le patient peut se permettre de reconsommer au cas par cas et tout d'abord en petite quantité les aliments auparavant non supportés.

Une des principales limites relevées par ces trois cas cliniques est la difficulté à suivre strictement le protocole. Car il demande des changements importants et peut apparaître assez morne dans un premier temps, tout en demandant paradoxalement de cuisiner plus ainsi que des frais supplémentaires.

3. Les traitements possibles et les perspectives

A. Modification du régime alimentaire – Exemple du régime FODMAPs

La lecture de la littérature de médecine fonctionnelle offre la découverte de nombreux modes alimentaires qui ont fait la preuve de leur efficacité avec le temps. Parfois contradictoires, ils se rejoignent tous sur un point qui est de prôner une alimentation plus saine pour améliorer sa qualité de vie.



Figure 27 : Les divers mécanismes de « l'encrassement » selon le Dr Seignalet

D'après Seignalet J. *L'alimentation ou la troisième médecine*. Édition revue et augmentée. Editions du Rocher; 2012. 776 p.

Une des premières à se rendre compte de ce phénomène fut Catherine Kousmine avec la méthode qui porte son nom (48). Elle permit de poser les premières pierres d'une médecine globale où psyché et somatique se rejoignent autour d'une alimentation saine. Sa méthode prône telles les thérapies cognitivo-comportementales de la troisième vague un processus actif d'acceptation et d'engagement dans le changement de la part du patient (87).

Ensuite vient le Dr Seignalet, en concordance avec le Pr Joyeux, avec son livre « *Alimentation ou la troisième médecine* » (49). Décrit comme loué son régime, qui déconseille le lactose et le gluten, permet de faire de nouvelles avancées dans la compréhension physiopathologique du corps humain et de mettre en lumière l'intérêt de la population pour une médecine moins médicamenteuse. Un de ses principaux concepts est la théorie de l'encrassage que l'on explique à présent avec les avancées en recherche physiopathologique par l'accumulation de facteurs pro-inflammatoires.

Le dernier né dans ces différentes prises en charge est le régime FODMAPs, acronyme de « *Fermentable Oligo, Di, and Mono-saccharides, And Polyols* » (51).



Figure 28 : Signification de l'acronyme FODMAP

D'après l'association IEDM et le laboratoire PILEJE

C'est celui qui a été principalement préconisé lors des consultations et qui a permis la sélection des trois cas cliniques présentés précédemment. Créé en Australie par des médecins de l'université de Monash, la nutritionniste Dr Sue Shepherd ainsi que le professeur de gastro-entérologie et président de la société de gastrologie australienne Pr Peter Gibson, il se focalise sur divers sucres (glucides ou encore saccharides) dits fermentescibles que sont : le fructose, les fructanes, le lactose, les galactanes, les polyols et les édulcorants de type sorbitol. À noter, qu'un régime sans gluten supprimera aussi par la même occasion une part significative des FODMAPs.

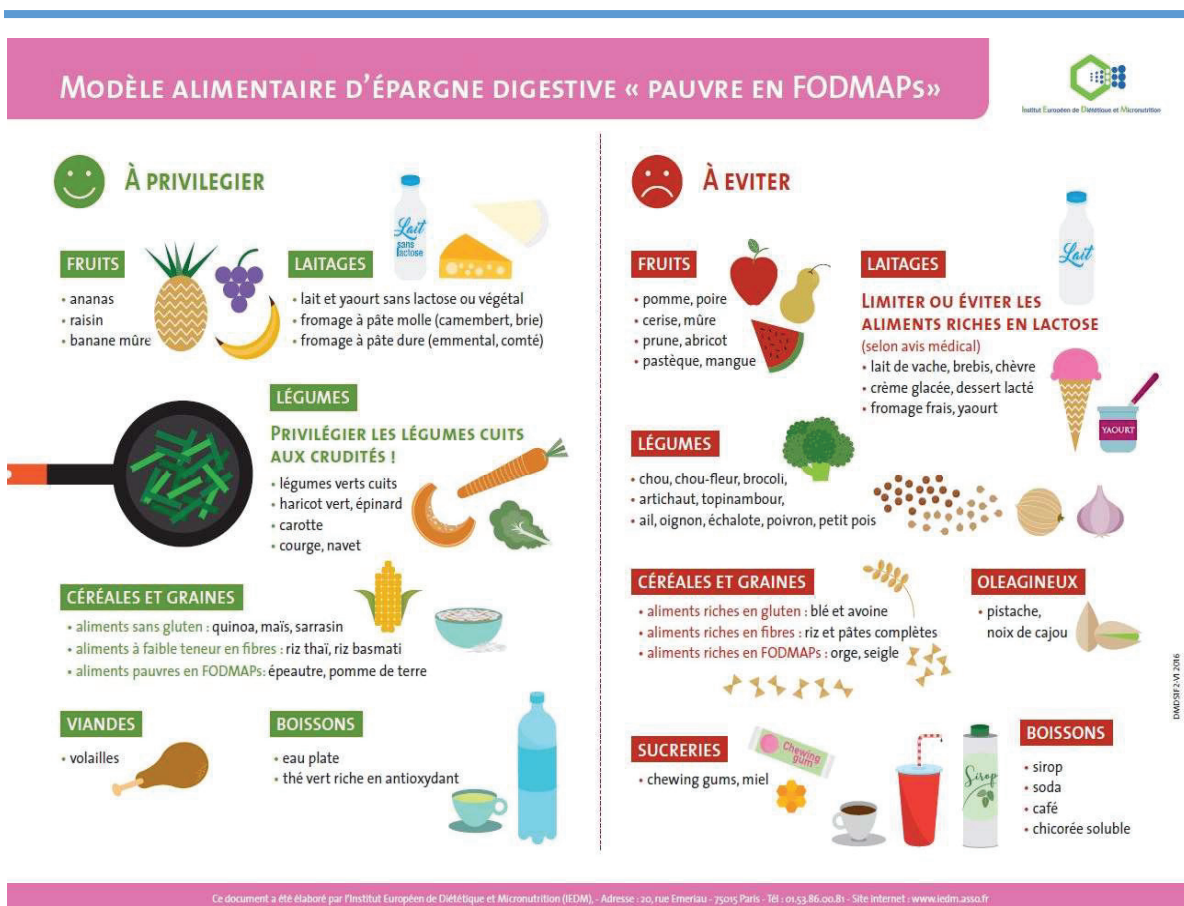


Figure 29 : Exemple de modèle alimentaire d'épargne digestive « pauvre en FODMAPs »

D'après l'association IEDM et le laboratoire PILEJE

Cette fermentation ayant, dans ce modèle, un rôle favorisant dans les symptômes du syndrome de l'intestin irritable et donc par la même occasion dans l'état inflammatoire dit de bas grade. Ces sucres sont très présents dans les plats préparés par l'industrie agroalimentaire, mais également dans de nombreux aliments naturels (35). Leur réduction permettrait donc la diminution de l'inflammation et la cicatrisation de la muqueuse intestinale.

Cette charge en sucre fermentescible est variable d'un individu à l'autre, mais aussi selon les cultures alimentaires, il n'existe donc pas de règles généralistes permettant de prédire à l'avance son efficacité. De plus de par sa complexité, il est difficile de le respecter strictement sur le long terme. Néanmoins, un essai sur 4 à 8 semaines peut être une expérimentation intéressante car le principal critère d'évaluation reste l'obtention d'un mieux-être chez le patient traité.

La relation de cause à effet entre l'absorption d'aliments contenant des FODMAPs et les symptômes du syndrome de l'intestin irritable semble être la suivante (88) :

- Les FODMAPs sont difficilement absorbés par l'intestin grêle et vont donc se retrouver en quantité dans le côlon.
- L'organisme essaie de les diluer en augmentant la part hydrique au sein du tractus digestif, ce qui est à l'origine de diarrhées et d'une augmentation du péristaltisme intestinal
- Ils représentent la majeure partie de la nourriture nécessaire aux bactéries qui peuplent notre microbiote intestinal. Pour s'en nourrir les bactéries les fragmentent et les fermentent, ce qui provoque la production en excès de gaz. De plus, si le microbiote est perturbé, la présence de FODMAPs contribuera à entretenir des bactéries délétères au bon fonctionnement de l'organisme du sujet avec des conséquences aussi bien somatiques que psychiques.

Les pistes thérapeutiques en faveur de ce régime apparaissent donc solides et commencent à faire l'objet de recommandations du fait de son efficacité dans près de 75 % des cas lors des études en vie réelle et de son effet aussi bien nutritionnel, microbiologique que psychosocial (89–91). Des récents essais montrent également une diminution des interleukines pro-inflammatoires IL-6 et IL-8 au sein du sérum sanguin (92).

Mais sa difficulté de mise en œuvre sur le long terme a également fait émerger certains conseils plus généralistes qui montrent également une certaine efficacité ou qui peuvent être mis en place après une période de strict respect du régime FODMAPs (27,35) :

- Faire 3 repas par jour, ni trop ni trop peu à chaque repas, en évitant d'avoir faim ou de se sentir « trop plein
- Manger lentement, au calme et en mâchant bien les aliments
- Réduire la quantité d'aliments gras ou épicés, de café, d'alcool, d'oignons, de choux, et de haricots
- Éviter les boissons gazeuses, les chewing-gums et les édulcorants finissant par « -ol »
- Répartir l'apport de fibres de façon homogène sur la journée.

Dans tous les cas et quel que soit le régime alimentaire conseillé, celui-ci devra être personnalisé à chaque patient, mais aussi réadapté au cours du temps et des changements, afin de ne pas développer de carence et de maintenir le patient dans une démarche active de soins et d'éducation thérapeutique.

B. Les compléments alimentaires

Dans cette catégorie, on regroupe des éléments bien différents, mais qui ont tous pour but le soutien des fonctions de l'organisme en vue d'une amélioration globale de la santé du patient.

Le domaine des compléments alimentaires est en pleine évolution, de nombreux produits sont à présent disponibles avec des compositions variées. Ceux présentés dans cette thèse ont été choisis pour leur cohérence vis-à-vis du régime alimentaire évalué, mais d'autres laboratoires proposent des compléments alimentaires également de qualité. Cependant, il est pour tous difficile d'évaluer de façon précise leur impact chez l'homme vu les différences de compositions de chacun (93).

a. Les probiotiques

Étymologiquement, les probiotiques sont « favorables à la vie » et regroupent des micro-organismes vivants dont l'administration doit favoriser une amélioration de la santé du sujet et leur utilisation est fondée sur le concept du microbiote.

Cependant, la grande difficulté est de trouver les souches adéquates suivant la pathologie, la quantité (plus ne voulant pas toujours dire mieux), le mode d'administration et même parfois la compatibilité avec le microbiote déjà présent chez le sujet (35). Néanmoins, les avancées scientifiques permettent de personnaliser de plus en plus les mélanges proposés suivant les caractéristiques du sujet.



Figure 30 : Exemples d'actions des probiotiques

Dans tous les cas, leurs applications sont multiples et dans des domaines variés. Comme on s'en doute du fait de l'administration le plus souvent orale, les probiotiques ont été étudiées pour leurs possibles effets dans des pathologies digestives (93,94). Mais pas seulement puisqu'ils sont également une piste de recherche en plein développement concernant les troubles de l'humeur (95), et plus particulièrement la dépression ou la réactivité psychique à des événements négatifs, à travers leur impact sur le système inflammatoire (96,97). L'intérêt est tel que certains chercheurs parlent même de l'avènement d'une nouvelle classe thérapeutique appelée « psychobiotique » où les probiotiques auraient leur part entière en modulant l'activité de l'axe intestin-cerveau (98,67,99).

Les probiotiques présentent donc un intérêt comme traitement adjuvant dans les troubles psychiques pour lesquels l'augmentation de la perméabilité intestinale est démontrée comme par exemple les troubles anxiodépressifs (64).

b. Les prébiotiques

Littéralement « avant la vie », ils sont souvent utilisés en synergie avec les probiotiques. Deux représentants majeurs sont l'inuline, de la famille des fructanes, et la famille des fructo-oligosaccharides (FOS).

Sucres non digérés dans l'intestin, ils doivent être utilisés (majoritairement par fermentation) par un nombre sélectif de bactéries du microbiote colique afin d'améliorer la physiologie de l'hôte (100).

Bénéfique sur le long terme, ils sont souvent difficiles à introduire en quantité suffisante chez un sujet particulièrement malade dont l'intestin est irrité et donc très sensible. L'explication de ce phénomène nous a été apportée précédemment dans le chapitre dédié au régime FODMAPs, car en effet l'inuline et les FOS font partie de ces sucres dits fermentescibles. Les dernières études et parutions confirment leur intérêt, mais plus dans un second temps au moment où on élargit le régime FODMAPs, l'organisme étant alors plus en accord avec leur action.

Cette fermentation colique des prébiotiques par certaines bactéries du microbiote conduit à la production de gaz (d'où l'effet sensibilisant lorsque le patient en est encore au stade de l'hypersensibilité viscérale), d'acides organiques et ce qui est le plus intéressant, d'acides gras volatils à courte chaîne (AGCC) tels que l'acétate, le propionate et le butyrate. Substrats énergétiques du microbiote, ils sont également une action anti-inflammatoire et diminuent la perméabilité intestinale (101).

c. Peméaline® des laboratoires Pileje

Ce complément alimentaire des laboratoires Pileje a été formulé dans sa version la plus récente pour accompagner les mesures d'épargne digestives des régimes pauvres en FODMAPs.

D'une composition moins complète que certains de ces concurrents sur une visée à long terme, il offre théoriquement une meilleure tolérance avec moins d'effets secondaires possibles en début de prise en charge, ce qui peut permettre une meilleure accroche du patient au protocole de soins préconisé.

Il se compose pour un stick de 4,5gr de 3000 mg de L-Glutamine, de 400 µg de Vitamine A, de 7,5 mg de Zinc et de 216 mg d'extrait de thé vert.

Le rôle de la glutamine est d'aider à la correction de l'hyperperméabilité intestinale. Acide aminé le plus abondant de l'organisme, il est essentiel à une bonne trophicité de la muqueuse de l'intestin grêle par son rôle de carburant des entérocytes. Son administration permettrait une diminution des translocations bactériennes, une restauration des jonctions serrées, ainsi qu'une diminution du stress oxydatif (102,103), mais aussi en tant que précurseur du GABA, il pourrait permettre d'apporter un certain apaisement des signes anxiodépressifs (104). La glutamine semble ainsi représenter un outil d'action de première ligne et indispensable dans l'ensemble du spectre des maladies dites de civilisation que ce soit le syndrome de l'intestin irritable ou bien encore la dépression.

Le zinc est lui un médiateur essentiel dans le bon fonctionnement du système immunitaire, ainsi que dans la modération des réactions inflammatoires (105). Son déficit semble être un facteur favorisant du syndrome anxiodépressif, qui pour rappel peut avoir pour source un état inflammatoire ou le provoquer.

Le thé vert est reconnu pour ses vertus antioxydantes et anti-inflammatoires multimodales (106).

La vitamine A est un agent essentiel de la différenciation cellulaire et de l'organogénèse. Elle va notamment participer au renouvellement tissulaire, à la régulation des protéines constituant les jonctions serrées, mais également contribuer au fonctionnement du système immunitaire (107).

d. Lactibiane Tolérance® des laboratoires Pileje

La gamme Lactibiane de Pileje regroupe un ensemble de produits probiotiques sélectionnés en fonction de leurs spécificités.

Lactibiane Tolérance® est celui actuellement recommandé par le conseil scientifique du groupe dans les problématiques de syndrome de l'intestin irritable et assimilé.

Il comprend pour un sachet de 2,5 gr, ou une gélule, 10 milliards d'agents microbiotiques répartis en 5 souches sélectionnées :

- Bifidobacterium lactis LA 303
- Lactobacillus acidophilus LA 201
- Lactobacillus plantarum LA 301
- Lactobacillus salivarius LA 302
- Bifidobacterium lactis LA 304

Ce mélange de 5 souches probiotiques, dit Mix 5sp, a été testé au sein d'une étude menée par le CHU de Nice à travers trois modèles animaux d'hyperperméabilité intestinale et a montré des résultats encourageants en prévenant l'effraction de la barrière intestinale lors de la présence de LPS ou d'un stress, mais aussi en limitant l'hypersensibilité viscérale (94). Une activité anti-inflammatoire avait été également montrée sur un modèle animal lors d'une précédente étude (108).

C. Les traitements médicamenteux à action psychotrope et digestive

Les médicaments possibles sont variés, certains visant plus la prise en charge du trouble anxiodépressif, certains plus le syndrome de l'intestin irritable et certains ayant une action aussi bien sur l'un que sur l'autre. Dans tous les cas, ces deux pathologies étant en lien à travers l'axe intestin-cerveau, agir en tout point revient à agir sur l'ensemble.

Ne seront présentés dans cette partie que des traitements recommandés ou possiblement conseillés dans les deux troubles.

a. Les traitements antidépresseurs

En deuxième intention dans le SII avec douleurs ou hypersensibilité viscérale, mais en première ligne dans le cas d'un trouble anxiodépressif, il peut être conseillé l'utilisation d'un antidépresseur. Les plus utilisés dans le SII ont été les tricycliques, mais les antidépresseurs ISRS (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine) montrent également leur efficacité. De plus, les ISRS sont recommandés en première intention dans le syndrome anxiodépressif de par leur meilleure tolérance et surtout les moindres effets secondaires.

De nombreuses recommandations sur leurs utilisations dans le trouble anxiodépressif sont connues, ainsi que sur leurs spécificités, elles ne seront donc pas traitées ici (109,110,25,6).

Les antidépresseurs sont connus pour leur action sur le transit intestinal, mais ils occasionnent des avis bien différents selon les interlocuteurs.

Possiblement recommandés en cas de SII afin de limiter les sensations douloureuses et améliorant grandement le trouble anxiodépressif comme le SII (35) avec au niveau biologique une diminution des cytokines pro-inflammatoires (19).

Il est aussi fréquent de voir se déclencher des manifestations plus bruyantes du SII chez des patients souffrant d'un trouble anxiodépressif s'améliorant par ailleurs sous ce même traitement antidépresseur. Ces manifestations secondaires souvent présentes à l'introduction du traitement ont tendance à diminuer, voire à disparaître, au fur et à mesure que le traitement antidépresseur gagne en efficacité, bien que malheureusement pour certains sujets les troubles digestifs persistent même après l'arrêt du traitement psychotrope.

Bien qu'encore partiellement compris, ce phénomène semble être en lien avec un terrain déjà fragilisé où les premières manifestations annexes étaient déjà présentes. L'explication pourrait également venir par la présence en très grand nombre de récepteurs à la sérotonine au sein du tractus digestif.

b. La prégabaline

Traitement à la base connu en tant qu'antiépileptique, il est utilisé aujourd'hui dans de nombreux autres troubles. Il est ainsi recommandé dans les douleurs neuropathiques de par son action sur le seuil de la douleur. Or il a été vu que le SII ou le syndrome anxiodépressif actinent de façon chronique, par entre autres le phénomène inflammatoire, les nerfs et zones cérébrales en lien avec la douleur entraînant une hypersensibilité. C'est ainsi que le traitement par prégabaline peut être conseillé aussi bien dans le SII (35,111), les troubles anxieux généralisés (112) ou encore comme traitement adjuvant dans le traitement d'une dépression (113).

D. Les thérapies comportementales, Mindfulness et Hypnose

L'ensemble de ces prises en charge font partie de ce que l'on appelle souvent les médecines alternatives du point de vue du somaticien, mais qui sont selon la position du psychiatre ce que l'on appelle des thérapies. Dans tous les cas, ces soins relèvent de ce qu'on peut considérer comme des médecines « douces », car sans la mise en place d'un traitement médicamenteux. Leur but étant de viser à l'amélioration du bien-être ressenti et donc de la qualité de vie du patient, ceci passant souvent par un point commun à l'ensemble de ces techniques qui est l'acquisition d'un état de détente intérieur.

Les thérapies cognitivo-comportementales sont des thérapies assez largement documentées dans le SII (35), mais qui le sont encore bien plus dans le traitement des syndromes anxiodépressifs puisqu'elles sont recommandées en première ligne et montrent des résultats potentiellement similaires à l'utilisation d'antidépresseurs sans les effets secondaires possibles (114). L'idée sous-tendue par ces thérapies est de permettre la mise en place de stratégies d'adaptation à l'environnement et aux événements afin de limiter les biais négatifs qui sont sources d'anxiété et de tristesse. L'anxiété étant, comme il a déjà été écrit plusieurs fois dans cette thèse, une des clés dans ces pathologies. Son abaissement a donc un effet global sur la santé du sujet ainsi que son ressenti (115,116). À ce jour, parmi l'ensemble des thérapies, ce sont celles qui ont été les plus étudiées et elles ressortent avec un haut niveau de preuve d'efficacité (117) avec pour principal facteur limitant, le nombre de thérapeutes formés à ces thérapies et sensibilisés à la symptomatologie du syndrome de l'intestin irritable (118).

La méditation en pleine conscience (Mindfulness) fait partie de ce que l'on appelle la troisième vague des thérapies cognitivo-comportementales (87,119). Thérapie atypique, elle représente une sorte de synthèse où se rencontrent les connaissances ancestrales de la méditation bouddhiste et les apports structurants des thérapies cognitivo-comportementales classiques. Le but de la méditation pleine conscience est de prendre conscience de l'instant présent par l'acquisition d'un état de relaxation permettant de se concentrer sur ses perceptions internes et non plus sur le flot parfois obscurci des pensées. Les études en imagerie et en physiopathologie montrent que la pratique de la Mindfulness entraîne l'activation de certaines zones cérébrales et une modulation du système nerveux autonome, ce qui confirme l'effet que peuvent ressentir les patients par sa pratique. Les effets de la méditation en pleine conscience dépassent de loin la sphère du psychologique permettant une action globale sur l'ensemble du corps avec une prévention aussi bien au niveau cardio-vasculaire, métabolique ou encore des effets du stress oxydatif. Sa pratique présente donc un grand développement au sein des troubles anxiodépressifs (120–122), par son efficacité tout autant en curatif qu'en prévention primaire ou secondaire (123), mais aussi au sein de nombreux troubles comme le syndrome de l'intestin irritable (124,125). À la vue de ces bons résultats sur la qualité de vie des sujets, on pourrait même imaginer intégrer la Mindfulness au sein d'un programme de santé publique (126).

L'efficacité de l'hypnose, qui consiste à un état modifié de conscience, est démontrée depuis les années 1980 dans le cadre du SII (127) et correspond à une technique courante dans le traitement des états anxiodépressifs (128,129). Pratiqué de façon individuelle, en collectif ou par soi-même par l'apprentissage de techniques d'autohypnoses se montre d'une efficacité majeure en agissant aussi bien sur les pensées négatives que sur l'activation du système nerveux et cérébral avec une modulation de la sensation douloureuse. Son intérêt est donc double dans le sujet que nous traitons, car son action sera globale. De plus, jusqu'à 60% des patients présentant un SII sévère et résistant répondraient à l'hypnose, et son utilisation pourrait apporter des résultats similaires au régime FODMAPs, ce qui est porteur d'espoir (130).

Ces thérapies comportementales et assimilées ont fait leur preuve dans le traitement de la dépression et des troubles anxieux avec souvent un tel niveau de recommandation qu'elles représentent des prises en charge de première ligne. Dans le cadre du SII, même si elles sont plus

perçues comme un traitement adjuvant parmi l'arsenal médicamenteux disponible, leur effet positif est également prouvé. Ne serait-ce que par le fait que l'anxiété étant un facteur majeur d'aggravation du SII, son abaissement ne peut être que positif (115).

E. L'apport des nouvelles technologies avec la TMS

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) fait partie des méthodes de traitements novatrices aussi bien dans les troubles anxiodépressifs que dans le syndrome de l'intestin irritable, bien que des études complémentaires soient encore nécessaires pour valider définitivement cette prise en charge (131,132)

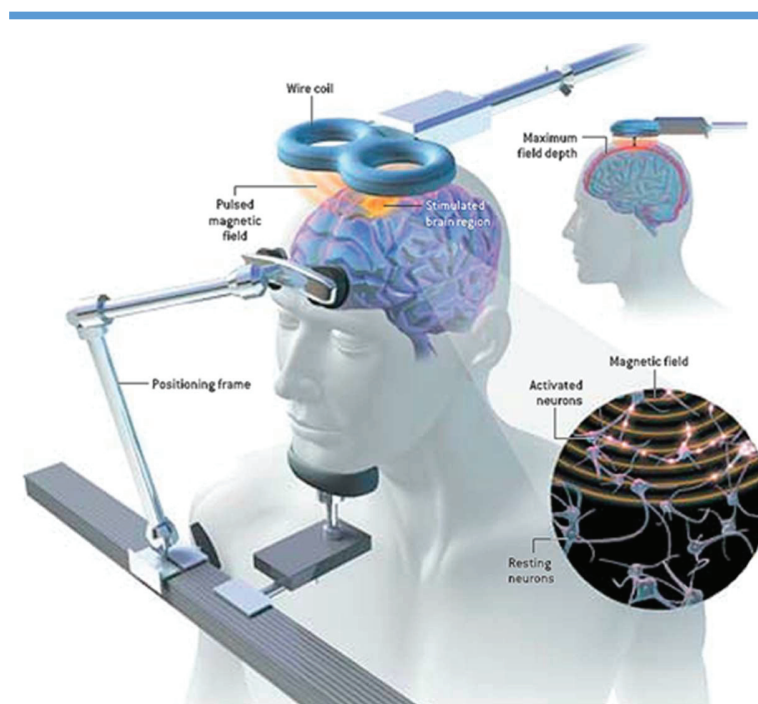


Figure 31 : Illustration d'un appareil de TMS

De façon plus précise, la TMS repose sur les propriétés neuromodulatrices de l'excitabilité neuronale induite par l'effet d'un champ magnétique produit par une bobine de cuivre traversé d'un courant électrique. Cette stimulation va être à l'origine d'une excitation ou d'une inhibition neuronale, selon la fréquence d'onde utilisée, à l'origine de la libération de neuromédiateurs. De déroulement simple, cinq jours sur sept durant plusieurs semaines, cette technique ne présente

pas d'importants effets secondaires, bien qu'une crise d'épilepsie soit toujours possible, le patient pouvant reprendre son activité normale après une séance de 30 min.

Devant cette bonne tolérance du traitement et en restant pragmatique, on peut imaginer la TMS comme une technique complémentaire aux traitements déjà mis en place chez les patients souffrant de troubles anxiodépressifs associés à un syndrome de l'intestin irritable.

Ce qu'il faut retenir

Les résultats de cette étude préliminaire sont une pierre de plus à la théorie de l'axe intestin-cerveau. Pour l'échantillon où le trouble anxiodépressif sévère est le plus caractérisé, le syndrome de l'intestin irritable est présent chez 100 % des sujets avec un retentissement majeur dans 80 % des cas. Le score de vulnérabilité digestive QVD est aussi très élevé au sein de ce groupe avec une moyenne de 10.

Dans ce contexte, de nombreuses prises en charge peuvent avoir une action aussi bien psychique qu'intestinale. Ainsi l'alimentation peut jouer un rôle majeur dans les troubles anxiodépressifs tout comme dans leur traitement : prôner un régime alimentaire potentiellement non-inflammatoire au niveau intestinal, c'est éviter l'entretien de la neuroinflammation au niveau cérébral.

Ainsi, une nouvelle catégorie de produits thérapeutiques est en train d'émerger avec les « psychobiotiques », qui regroupent compléments alimentaires, probiotiques et prébiotiques. Bien que souvent encore au stade expérimental, les résultats sont très encourageants. Dans l'abord concomitant de ces pathologies sont également présents les antidépresseurs et d'autres traitements médicamenteux. Les thérapies ciblant l'anxiété sont également un moyen efficace et reconnu de lutter contre ces pathologies. Et enfin, les avancées technologiques laissent espérer de nouvelles prises en charge avec notamment la TMS et sa capacité d'action sur le système nerveux.

Conclusion

Cette thèse où se mêle psychique et somatique a été l'occasion de rappeler que notre corps forme un tout unique et variable.

Ainsi l'envisager seulement par la vision restrictive d'un organe ou d'une fonction ne permet pas de prendre le recul nécessaire à sa bonne compréhension. Psychique ou somatique, l'histoire de la maladie, et plus globalement du patient, est l'occasion de saisir pourquoi aujourd'hui il en est où il est, pourquoi il est ici et non pas ailleurs.

La psychiatrie est une spécialité scientifique où l'écoute, mais aussi le temps de l'interrogation sont rois. Le colloque singulier de l'entretien étant le lieu de nombreuses confidences, le psychiatre se retrouve ainsi le détenteur d'une information précieuse sur le vécu tout autant psychique que somatique, tout autant actuel que passé, les deux ne formant plus qu'un autour du sujet.

Les avancées scientifiques, principalement dans la compréhension physiopathologique des processus inflammatoires dits de bas grade, ont permis d'apporter la preuve par la science que psychisme et expression physiopathologique étaient liés par leur expression corporelle.

La partie théorique a permis une connaissance plus approfondie des origines et des conséquences du phénomène anxiodépressif, puis du syndrome de l'intestin irritable. Pour se retrouver autour de l'axe intestin-cerveau qui a permis la synthèse de l'ensemble des points communs et des interactions entre ces deux troubles en apparence très différents, mais finalement en grande partie liés. Axe intestin-cerveau poussé jusqu'au développement d'un concept de boucle physiologique globale qui permet d'entrevoir de façon plus générale la raison de l'essor des maladies dites de civilisations lors de ces dernières décennies.

L'étude observationnelle sur la proportion des troubles digestifs lors d'un trouble anxiodépressif a produit des résultats majeurs avec des quotas de patients touchés fortement significatifs et qui tranchent nettement avec les estimations en population standard. Ces observations viennent renforcer les hypothèses physiopathologiques précédemment décrites.

La partie pratique des cas cliniques fut l'occasion de démontrer par l'exemple les concepts théoriques présentés. Les patients choisis présentaient chacun une réelle souffrance psychique qui fut améliorée par une prise en charge alliant entretien psychiatrique et modification de l'alimentation avec une potentialisation par des compléments alimentaires spécialement sélectionnés. Les résultats exposés sont particulièrement encourageants et ouvrent de nouvelles perspectives où psychique et somatique se rejoignent. Le régime FODMAPs a été principalement conseillé dans ces protocoles de soins. Loin d'être le seul et possiblement difficile à tenir sur le long terme, il présente néanmoins la possibilité d'offrir une amélioration importante dès les premiers temps et donc d'éviter de nombreux patients perdus de vue. Rien n'empêche par après de retourner à une alimentation plus variée, d'utiliser d'autres compléments alimentaires ou conseils diététiques pour améliorer encore la qualité de vie du patient.

La dernière partie fut plus consacrée à expliciter les méthodes de soins disponibles ou actuellement préconisées. Loin d'être exhaustive et sujette aux avancées scientifiques, elle offre néanmoins déjà un panel de prises en charge assez large avec de multiples combinaisons possibles. Le but étant de promouvoir une médecine intégrative où se combine l'ensemble des bénéfices des soins disponibles (133).

Cette thèse de par la démonstration qu'un trouble psychique peut répondre à une prise en charge conjointe, où le somatique vient se joindre aux soins psychiatriques habituels, rappelle qu'il faut rester humble devant la complexité des rouages du corps humain et toujours chercher à mieux comprendre les raisons de son passé, de son présent, mais aussi possiblement de ses futurs à travers les liens visibles, mais aussi à travers ceux qui nous sont encore inconscients.

Freud décrivait le « somatique » comme une source intérieure de stimulations dont nous ignorerions tout si les représentants pulsionnels ne venaient pas constituer le « psychique » en tant que messagers d'un pays inconnu (134). Cependant l'inverse s'avère également tout à fait véridique, telle une boucle en perpétuel changement où chaque modification d'un seul paramètre retentirait sur l'ensemble des autres, tout en le modifiant lui-même. Mais nous touchons là une vision philosophique du corps humain et de l'esprit.

Bibliographie

1. **Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al.** *Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis.* Lancet Lond Engl. 14 sept 2013;382(9896):951-62.
2. **Association AP, Crocq M-A, Guelfi J-D, Boyer P, Pull C-B, Pull M-C.** *DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.* 5e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. 1176 p.
3. **Goldberg D.** *Diagnostic Issues in Depression and Generalized Anxiety Disorder: Refining the Research Agenda for Dsm-v.* 1 edition. Kendler KS, Sirovatka PJ, Regier DA, éditeurs. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2010. 400 p.
4. **WHO.** *Depression and Other Common Mental Disorders - Global Health Estimates 2017.* WHO; 2017.
5. **Guelfi J-D, Rouillon F.** *Manuel de psychiatrie.* 3e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2017. 944 p.
6. **Amad A, Camus V, Geoffroy PA, Thomas P, Cottencin O.** *Référentiel de psychiatrie et addictologie : Psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie.* 2e édition. Tours: Presses universitaire François Rabelais; 2016. 583 p.
7. **Rosenhan MS EF Walker DL.** *Abnormal Psychology (text only) 4th (Fourth) edition by D. L. Rosenhan, M. Seligman, E. F. Walker.* 4th edition. W. W. Norton & Company; 2000.
8. **Stahl S-M, Muntner N, Lemoine P.** *Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques.* 4e édition. Paris: Médecine Sciences Publications; 2015. 608 p.
9. **Frodl T, Reinhold E, Koutsouleris N, Donohoe G, Bondy B, Reiser M, et al.** *Childhood stress, serotonin transporter gene and brain structures in major depression.* Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. mai 2010;35(6):1383-90.
10. **Booij L, Szyf M, Carballedo A, Frey E-M, Morris D, Dymov S, et al.** *DNA methylation of the serotonin transporter gene in peripheral cells and stress-related changes in hippocampal volume: a study in depressed patients and healthy controls.* PloS One. 2015;10(3):e0119061.
11. **Institut national de la santé et de la recherche.** *Stress au travail et santé : Situation chez les indépendants* [Internet]. Les éditions Inserm; 2011.

12. **Krishnadas R, Cavanagh J.** *Depression: an inflammatory illness?* J Neurol Neurosurg Psychiatry. mai 2012;83(5):495-502.
13. **Patel A.** *Review: the role of inflammation in depression.* Psychiatr Danub. sept 2013;25 Suppl 2:S216-223.
14. **Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, Drummond PD.** *A review of peripheral biomarkers in major depression: The potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 3 janv 2014;48:102-11.
15. **Miller AH, Raison CL.** *The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target.* Nat Rev Immunol. janv 2016;16(1):22-34.
16. **Howren MB, Lamkin DM, Suls J.** *Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis.* Psychosom Med. févr 2009;71(2):171-86.
17. **Köhler-Forsberg O, Buttenschön HN, Tansey KE, Maier W, Hauser J, Dernovsek MZ, et al.** *Association between C-reactive protein (CRP) with depression symptom severity and specific depressive symptoms in major depression.* Brain Behav Immun.
18. **Riché D, Chos D.** *Ne nourrissez plus votre douleur micronutrition et fibromyalgie.* Bruxelles: De Boeck; 2013. 131 p.
19. **Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M.** *The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis.* Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. nov 2011;36(12):2452-9.
20. **Maes M, Mihaylova I, Ruyter MD, Kubera M, Bosmans E.** *The immune effects of TRYCATs (tryptophan catabolites along the IDO pathway): relevance for depression - and other conditions characterized by tryptophan depletion induced by inflammation.* Neuro Endocrinol Lett. déc 2007;28(6):826-31.
21. **Maes M, Leonard BE, Myint AM, Kubera M, Verkerk R.** *The new « 5-HT » hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 29 avr 2011;35(3):702-21.
22. **Slyepchenko A, Maes M, Machado-Vieira R, Anderson G, Solmi M, Sanz Y, et al.** *Intestinal Dysbiosis, Gut Hyperpermeability and Bacterial Translocation: Missing Links Between Depression, Obesity and Type 2 Diabetes.* Curr Pharm Des. 2016;22(40):6087-106.
23. **Wang Z, Gu J, Wang X, Xie K, Luan Q, Wan N, et al.** *Antidepressant-like activity of resveratrol treatment in the forced swim test and tail suspension test in mice: the HPA axis, BDNF expression and phosphorylation of ERK.* Pharmacol Biochem Behav. nov 2013;112:104-10.

24. **Terada K, Izumo N, Suzuki B, Karube Y, Morikawa T, Ishibashi Y, et al.** *Fluvoxamine moderates reduced voluntary activity following chronic dexamethasone infusion in mice via recovery of BDNF signal cascades.* *Neurochem Int.* avr 2014;69:9-13.
25. **Stahl S-M, Muntner N, Lemoine P.** *Psychopharmacologie essentielle : Le guide du prescripteur.* Paris: Médecine Sciences Publications; 2016. 813 p.
26. **CDU-HGE.** *Abrégé d'hépto-gastro-entérologie et de chirurgie digestive.* 3ème édition. Elsevier Masson;
27. **SNFGE.** *Prise en charge du syndrome de l'intestin irritable - snfge.* SNFGE; 2016.
28. **Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, et al.** *Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management.* *Gut.* déc 2007;56(12):1770.
29. **Rome Foundation.** *What's New for Rome IV – Rome Foundation* [Internet].
30. **Lovell RM, Ford AC.** *Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-analysis.* *Clin Gastroenterol Hepatol.* 1 juill 2012;10(7):712-721.e4.
31. **Enders G, Enders J, Liber I.** *Le charme discret de l'intestin : Tout sur un organe mal aimé.* Actes Sud Editions; 2015. 350 p.
32. **Duboc H, Dior M, Coffin B.** *Le syndrome de l'intestin irritable : nouvelles pistes physiopathologiques et conséquences pratiques.* *Rev Médecine Interne.* août 2016;37(8):536-43.
33. **Lee SK, Yoon DW, Lee S, Kim J, Choi K-M, Shin C.** *The association between irritable bowel syndrome and the coexistence of depression and insomnia.* *J Psychosom Res.* févr 2017;93:1-5.
34. **Gros DF, Antony MM, McCabe RE, Swinson RP.** *Frequency and severity of the symptoms of irritable bowel syndrome across the anxiety disorders and depression.* *J Anxiety Disord.* mars 2009;23(2):290-6.
35. **Sabaté PJ-M.** *Intestin irritable, les raisons de la colère.* Paris: Larousse; 2016. 320 p.
36. **Brun-Strang C, Dapoigny M, Lafuma A, Wainsten JP, Fagnani F.** *Irritable bowel syndrome in France: quality of life, medical management, and costs: the Encoli study.* *Eur J Gastroenterol Hepatol.* déc 2007;19(12):1097-103.
37. **Canavan C, West J, Card T.** *Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome.* *Aliment Pharmacol Ther.* nov 2014;40(9):1023-34.

38. **Canavan C, West J, Card T.** *Calculating Total Health Service Utilisation and Costs from Routinely Collected Electronic Health Records Using the Example of Patients with Irritable Bowel Syndrome Before and After Their First Gastroenterology Appointment.* Pharmacoeconomics. 1 févr 2016;34(2):181-94.
39. **CDU-HGE.** *FONDAMENTAUX PATHO. DIGESTIVE.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014. 262 p.
40. **Michielan A, D'Incà R.** *Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut.* Mediators Inflamm [Internet]. 2015;2015.
41. **Fujiwara M, Shibata M, Nomiya Y, Sugimoto T, Hirata F, Tokuyama T, et al.** *Formation of 5-hydroxykynurenine and 5-hydroxykynurenamine from 5-hydroxytryptophan in rabbit small intestine.* Proc Natl Acad Sci U S A. mars 1979;76(3):1145-9.
42. **Clarke G, Fitzgerald P, Cryan JF, Cassidy EM, Quigley EM, Dinan TG.** *Tryptophan degradation in irritable bowel syndrome: evidence of indoleamine 2,3-dioxygenase activation in a male cohort.* BMC Gastroenterol. 20 janv 2009;9:6.
43. **Piche T.** *Alterations of intestinal epithelial barrier and flora in the irritable bowel syndrome.* Gastroenterol Clin Biol. févr 2009;33 Suppl 1:S40-47.
44. **Piche T.** *Tight junctions and IBS--the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation?* Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc. mars 2014;26(3):296-302.
45. **Levy RL, Olden KW, Naliboff BD, Bradley LA, Francisconi C, Drossman DA, et al.** *Psychosocial Aspects of the Functional Gastrointestinal Disorders.* Gastroenterology. 1 avr 2006;130(5):1447-58.
46. **Pellissier S, Bonaz B.** *The Place of Stress and Emotions in the Irritable Bowel Syndrome.* Vitam Horm. 1 janv 2017;103:327-54.
47. **Alberganti M.** *Notre alimentation a-t-elle perdu ses qualités nutritives?* [Internet]. France Culture. 2016.
48. **Kousmine C, Collectif.** *La méthode Kousmine : Alimentation saine, apport de vitamines et minéraux, hygiène intestinale, implications psychologiques.* Bernex-Genève; Saint-Julien-en-Genevois: Jouvence editions; 2011. 288 p.
49. **Seignalet J.** *L'alimentation ou la troisième médecine.* édition revue et augmentée. Editions du Rocher; 2012. 776 p.
50. **Campbell-McBride N, Montagnier L, Besson P-G, Mouton G, Barrié N.** *Le syndrome entéro-psychologique, GAPS.* Cottens; 2011. 484 p.

51. **Shepherd DS, Gibson DP.** *The Complete Low-FODMAP Diet: The revolutionary plan for managing symptoms in IBS, Crohn's disease, coeliac disease and other digestive disorders.* Vermilion; 2014. 288 p.
52. **Simrén M, Björnsson ES, Abrahamsson H.** *High interdigestive and postprandial motilin levels in patients with the irritable bowel syndrome.* *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* févr 2005;17(1):51-7.
53. **Roport A, Bouguen G.** *Troubles de la motricité intestinale et hypersensibilité viscérale dans le syndrome de l'intestin irritable.* *Gastroentérologie Clin Biol.* 1 févr 2009;33:S35-9.
54. **Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA.** *Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome.* *Gastroenterology.* juill 1995;109(1):40-52.
55. **Wijngaard RM van den, Klooker TK, Jonge WJ de, Boeckxstaens GE.** *Peripheral relays in stress-induced activation of visceral afferents in the gut.* *Auton Neurosci Basic Clin.* 16 févr 2010;153(1):99-105.
56. **El-Salhy M.** *Is irritable bowel syndrome an organic disorder?* *World J Gastroenterol.* 2014;20(2):384.
57. **Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al.** *Enterotypes of the human gut microbiome.* *Nature.* 12 mai 2011;473(7346):174-80.
58. **Bjarnason I, Macpherson A, Hollander D.** *Intestinal permeability: An overview.* *Gastroenterology.* 1 mai 1995;108(5):1566-81.
59. **Berthelot L, Warnet J.** *Les Secrets de l'intestin Filtre de notre corps.* S.l.: Le Livre de Poche; 2015. 384 p.
60. **Berstad A, Raa J, Valeur J.** *Tryptophan: 'essential' for the pathogenesis of irritable bowel syndrome?* *Scand J Gastroenterol.* déc 2014;49(12):1493-8.
61. **Slyepchenko A, Maes M, Jacka FN, Köhler CA, Barichello T, McIntyre RS, et al.** *Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Interactions with Diet: Pathophysiological Links between Major Depressive Disorder and Non-Communicable Medical Comorbidities.* *Psychother Psychosom.* 2017;86(1):31-46.
62. **Koloski NA, Jones M, Kalantar J, Weltman M, Zaguirre J, Talley NJ.** *The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study.* *Gut.* 1 sept 2012;61(9):1284-90.
63. **Bonaz BL, Bernstein CN.** *Brain-Gut Interactions in Inflammatory Bowel Disease.* *Gastroenterology.* 1 janv 2013;144(1):36-49.

64. **Fond G, Chevalier G, Eberl G, Leboyer M.** *The potential role of microbiota in major psychiatric disorders: Mechanisms, preclinical data, gastro-intestinal comorbidities and therapeutic options.* Presse Medicale Paris Fr 1983. janv 2016;45(1):7-19.
65. **Pierrehumbert B.** *Le premier lien. Théorie de l'attachement.* Paris: Editions Odile Jacob; 2003. 412 p.
66. **Young JE, Klosko JS, Weishaar ME, Cottraux J, Pascal B.** *La thérapie des schémas : Approche cognitive des troubles de la personnalité.* Bruxelles: De Boeck; 2005. 564 p.
67. **Fond G, Boukouaci W, Chevalier G, Regnault A, Eberl G, Hamdani N, et al.** *The « psychomicrobiotic »: Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review.* Pathol Biol (Paris). févr 2015;63(1):35-42.
68. **Coudron O, Pourrias B.** *Guide des ordonnances de nutrition.* Paris: Santé; 2014. 415 p.
69. **Mayer E, Roptin C.** *La connexion cerveau-intestin : Agir avec efficacité sur cette relation essentielle qui gouverne notre humeur, notre comportement et notre santé dans sa globalité : c'est possible !* Guy Trédaniel éditeur; 2017. 291 p.
70. **Dr. Harry SOKOL, Grégoire CHEVALIER, Philippe DE TIMARY.** *Le ventre, notre deuxième cerveau - Encéphale 2017 - Les vidéos du congrès de l'Encéphale* [Internet]. 2017.
71. **Raphaël GAILLARD.** *Le serpent de mer de l'immuno-psychiatrie: les liens entre inflammation et dépression - Encéphale 2017 - Les vidéos du congrès de l'Encéphale* [Internet]. 2017.
72. **Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA.** *Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice.* Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc. mars 2011;23(3):255-64, e119.
73. **Sender E.** *Le microbiote allié de notre cerveau* [Internet]. Sciences et Avenir. 2016.
74. **Sharma V, Sharma A, Sharma A, Guleria R, Deshmukh R.** *Depression: An Immuno-Inflammatory Cascade.* Arşiv Kaynak Tarama Derg. 30 juin 2016;25(2):223.
75. **Dinan TG, Cryan JF.** *Regulation of the stress response by the gut microbiota: Implications for psychoneuroendocrinology.* Psychoneuroendocrinology. sept 2012;37(9):1369-78.
76. **Kennedy PJ, Cryan JF, Quigley EMM, Dinan TG, Clarke G.** *A sustained hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to acute psychosocial stress in irritable bowel syndrome.* Psychol Med. oct 2014;44(14):3123-34.
77. **Park SH, Naliboff BD, Shih W, Presson AP, Videlock EJ, Ju T, et al.** *Resilience is decreased in irritable bowel syndrome and associated with symptoms and cortisol response.* Neurogastroenterol Motil. :n/a-n/a.

78. **Mulak A, Bonaz B.** *Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions.* Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res. avr 2004;10(4):RA55-62.
79. **Beck, A. T., Steer, R. A., & Garbin, G. M.** *Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation.* Clin Psychol Rev. 1988;8, 77-100.
80. **Collet L, Cottiaux J.** *[The shortened Beck depression inventory (13 items). Study of the concurrent validity with the Hamilton scale and Widlöcher's retardation scale].* L'Encephale. avr 1986;12(2):77-9.
81. **Zigmond AS, Snaith RP.** *The hospital anxiety and depression scale.* Acta Psychiatr Scand. juin 1983;67(6):361-70.
82. **Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D.** *The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale.* J Psychosom Res. 1 févr 2002;52(2):69-77.
83. **Snaith RP.** *The Hospital Anxiety And Depression Scale.* Health Qual Life Outcomes. 1 août 2003;1:29.
84. **Higashi A, Yashiro H, Kiyota K, Inokuchi H, Hatta H, Fujita K, et al.** *Validation of the hospital anxiety and depression scale in a gastro-intestinal clinic.* Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi Jpn J Gastro-Enterol. déc 1996;93(12):884-92.
85. **Riché D.** *Hyperperméabilité intestinale chez le sportif : mécanismes, conséquences et prise en charge nutritionnelle.* NAFAS. 2004;17-29.
86. **Jacka FN, O'Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M, et al.** *A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the « SMILES » trial).* BMC Med. 30 janv 2017;15(1):23.
87. **Harris R, Hayes SC, Penet C, Milleville L.** *Passez à l'ACT: Pratique de la thérapie d'acceptation et d'engagement.* Bruxelles: De Boeck; 2012. 352 p.
88. **Shepherd DS, Gibson DP.** *Programme Fodmaps : vos intestins vous diront merci !* Vanves: Marabout; 2016. 288 p.
89. **Gibson PR.** *The evidence base for efficacy of the low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: is it ready for prime time as a first-line therapy?* J Gastroenterol Hepatol. mars 2017;32 Suppl 1:32-5.
90. **Barrett JS.** *How to institute the low-FODMAP diet.* J Gastroenterol Hepatol. mars 2017;32 Suppl 1:8-10.
91. **Staudacher HM.** *Nutritional, microbiological and psychosocial implications of the low FODMAP diet.* J Gastroenterol Hepatol. mars 2017;32 Suppl 1:16-9.

92. **Camilleri M, Boeckstaens G.** *Dietary and pharmacological treatment of abdominal pain in IBS.* Gut. mai 2017;66(5):966-74.
93. **Bron PA, Kleerebezem M, Brummer R-J, Cani PD, Mercenier A, MacDonald TT, et al.** *Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function?* Br J Nutr. 14 janv 2017;117(1):93-107.
94. **Nébot-Vivinus M, Harkat C, Bziouche H, Cartier C, Plichon-Dainese R, Moussa L, et al.** *Multispecies probiotic protects gut barrier function in experimental models.* World J Gastroenterol. 14 juin 2014;20(22):6832-43.
95. **Slyepchenko A, Carvalho AF, Cha DS, Kasper S, McIntyre RS.** *Gut emotions - mechanisms of action of probiotics as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders.* CNS Neurol Disord Drug Targets. 2014;13(10):1770-86.
96. **Logan AC, Katzman M.** *Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy.* Med Hypotheses. 2005;64(3):533-8.
97. **Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS.** *A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood.* Brain Behav Immun. août 2015;48:258-64.
98. **Dinan TG, Stanton C, Cryan JF.** *Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic.* Biol Psychiatry. 15 nov 2013;74(10):720-6.
99. **Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ.** *Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals.* Trends Neurosci. nov 2016;39(11):763-81.
100. **La Documentation Française.** *Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte : Effects of probiotics and prebiotics on flora and immunity in adults* [Internet]. 2005.
101. **Delzenne NM.** *La modulation du microbiote par les prébiotiques est-elle possible ?* Prat En Nutr Santé Aliment. 2015;11:17.
102. **Rao R, Samak G.** *Role of Glutamine in Protection of Intestinal Epithelial Tight Junctions.* J Epithel Biol Pharmacol. janv 2012;5(Suppl 1-M7):47-54.
103. **Kim M-H, Kim H.** *The Roles of Glutamine in the Intestine and Its Implication in Intestinal Diseases.* Int J Mol Sci [Internet]. 12 mai 2017;18(5).
104. **Kalueff AV, Nutt DJ.** *Role of GABA in anxiety and depression.* Depress Anxiety. 2007;24(7):495-517.

105. **Sturniolo GC, Fries W, Mazzon E, Di Leo V, Barollo M, D'inca R.** *Effect of zinc supplementation on intestinal permeability in experimental colitis.* J Lab Clin Med. mai 2002;139(5):311-5.
106. **BALENTINE DA, WISEMAN SA, BOUWENS LCM, MALVY D.** *Chimie des flavonoïdes du thé.* 16 févr 2008;
107. **Osanai M, Nishikiori N, Murata M, Chiba H, Kojima T, Sawada N.** *Cellular retinoic acid bioavailability determines epithelial integrity: Role of retinoic acid receptor alpha agonists in colitis.* Mol Pharmacol. janv 2007;71(1):250-8.
108. **Drouault-Holowacz S, Foligné B, Dennin V, Goudercourt D, Terpend K, Burckel A, et al.** *Anti-inflammatory potential of the probiotic dietary supplement Lactibiane Tolérance: in vitro and in vivo considerations.* Clin Nutr Edinb Scotl. déc 2006;25(6):994-1003.
109. **Afssaps.** *Médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte.* Afssaps; 2006.
110. **Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al.** *Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis.* The Lancet. 28 févr 2009;373(9665):746-58.
111. **Gale JD, Houghton LA.** *Alpha 2 Delta ($\alpha(2)\delta$) Ligands, Gabapentin and Pregabalin: What is the Evidence for Potential Use of These Ligands in Irritable Bowel Syndrome.* Front Pharmacol. 2011;2:28.
112. **Baldwin DS, den Boer JA, Lyndon G, Emir B, Schweizer E, Haswell H.** *Efficacy and safety of pregabalin in generalised anxiety disorder: A critical review of the literature.* J Psychopharmacol Oxf Engl. oct 2015;29(10):1047-60.
113. **Vitali M, Tedeschini E, Mistretta M, Fehling K, Aceti F, Ceccanti M, et al.** *Adjunctive pregabalin in partial responders with major depressive disorder and residual anxiety.* J Clin Psychopharmacol. févr 2013;33(1):95-8.
114. **Cuijpers P, Berking M, Andersson G, Quigley L, Kleiboer A, Dobson KS.** *A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments.* Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. juill 2013;58(7):376-85.
115. **Windgassen S, Moss-Morris R, Chilcot J, Sibelli A, Goldsmith K, Chalder T.** *The journey between brain and gut: A systematic review of psychological mechanisms of treatment effect in irritable bowel syndrome.* Br J Health Psychol. 1 juin 2017;
116. **Cooper K, Gregory JD, Walker I, Lambe S, Salkovskis PM.** *Cognitive Behaviour Therapy for Health Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Behav Cogn Psychother. mars 2017;45(2):110-23.

117. **Laird KT, Tanner-Smith EE, Russell AC, Hollon SD, Walker LS.** *Comparative efficacy of psychological therapies for improving mental health and daily functioning in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis.* Clin Psychol Rev. févr 2017;51:142-52.
118. **Kinsinger SW.** *Cognitive-behavioral therapy for patients with irritable bowel syndrome: current insights.* Psychol Res Behav Manag. 2017;10:231-7.
119. **Hayes SC.** *Acceptance and Commitment Therapy, Relational Frame Theory, and the Third Wave of Behavioral and Cognitive Therapies - Republished Article.* Behav Ther. nov 2016;47(6):869-85.
120. **Rohde K, Adolph D, Dietrich DE, Michalak J.** *Mindful attention regulation and non-judgmental orientation in depression: a multi-method approach.* Biol Psychol. sept 2014;101:36-43.
121. **Serpa JG, Taylor SL, Tillisch K.** *Mindfulness-based stress reduction (MBSR) reduces anxiety, depression, and suicidal ideation in veterans.* Med Care. déc 2014;52(12 Suppl 5):S19-24.
122. **Rod K.** *Observing the Effects of Mindfulness-Based Meditation on Anxiety and Depression in Chronic Pain Patients.* Psychiatr Danub. sept 2015;27 Suppl 1:S209-211.
123. **Williams JMG, Kuyken W.** *Mindfulness-based cognitive therapy: a promising new approach to preventing depressive relapse.* Br J Psychiatry J Ment Sci. mai 2012;200(5):359-60.
124. **Zomorodi S, Abdi S, Tabatabaee SKR.** *Comparison of long-term effects of cognitive-behavioral therapy versus mindfulness-based therapy on reduction of symptoms among patients suffering from irritable bowel syndrome.* Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2014;7(2):118-24.
125. **Sebastián Sánchez B, Gil Roales-Nieto J, Ferreira NB, Gil Luciano B, Sebastián Domingo JJ.** *New psychological therapies for irritable bowel syndrome: mindfulness, acceptance and commitment therapy (ACT).* Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig. 14 juill 2017;109.
126. **Zomorodi S, Rasoulzadeh Tabatabaie SK, Azadfallah P, Ebrahimidaryani N, Arbabi M.** *Long Term Effects of Mindfulness on Quality of life in Irritable Bowel Syndrome.* Iran J Psychiatry. avr 2015;10(2):100-5.
127. **Lindfors P, Ljótsson B, Bjornsson E, Abrahamsson H, Simrén M.** *Patient satisfaction after gut-directed hypnotherapy in irritable bowel syndrome.* Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc. févr 2013;25(2):169-e86.
128. **Alladin A.** *Evidence-based hypnotherapy for depression.* Int J Clin Exp Hypn. avr 2010;58(2):165-85.

129. **Alladin A.** *Cognitive hypnotherapy for major depressive disorder.* Am J Clin Hypn. avr 2012;54(4):275-93.
130. **Peters SL, Yao CK, Philpott H, Yelland GW, Muir JG, Gibson PR.** *Randomised clinical trial: the efficacy of gut-directed hypnotherapy is similar to that of the low FODMAP diet for the treatment of irritable bowel syndrome.* Aliment Pharmacol Ther. sept 2016;44(5):447-59.
131. **Algladi T, Harris M, Whorwell PJ, Paine P, Hamdy S.** *Modulation of human visceral sensitivity by noninvasive magnetoelectrical neural stimulation in health and irritable bowel syndrome.* Pain. juill 2015;156(7):1348-56.
132. **Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, et al.** *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis.* JAMA Psychiatry. 1 févr 2017;74(2):143-52.
133. **Grundmann O, Yoon SL.** *Complementary and alternative medicines in irritable bowel syndrome: An integrative view.* World J Gastroenterol WJG. 14 janv 2014;20(2):346-62.
134. **Balestriere L.** *Freud et la question des origines.* De Boeck Supérieur; 2008. 296 p.

Annexes

1. Annexe : Questionnaire « données de base »

Quel âge avez-vous ?				
Etes-vous un homme ou une femme ?	Homme		Femme	
Quelle est votre taille ? (en m)				
Quel est votre poids ? (en kg)				
Prenez-vous un traitement antidépresseur ?	Oui		Non	
<i>Si non, en avez-vous pris lors des 6 derniers mois ?</i>	Oui		Non	
<i>Si oui, à l'une des 2 questions précédentes, lequel ?</i>				
<i>Si oui, depuis combien de temps ? (1 seule réponse)</i>	< 15 jours	< 1mois	< 6 mois	> 6 mois
Prenez-vous un traitement neuroleptique ?	Oui		Non	
<i>Si non, en avez-vous pris lors des 6 derniers mois ?</i>	Oui		Non	
<i>Si oui, à l'une des 2 questions précédentes, lequel ?</i>				
<i>Si oui, depuis combien de temps ? (1 seule réponse)</i>	< 15 jours	< 1mois	< 6 mois	> 6 mois

2. Annexe : Questionnaire « dépression de Beck »

Question N°1

Je ne me sens pas triste.	0
Je me sens cafardeux ou triste.	1
Je me sens tout le temps cafardeux ou triste, et je n'arrive pas à en sortir.	2
Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter.	3

Question N°2

Je ne suis pas particulièrement découragé ni pessimiste au sujet de l'avenir.	0
J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir.	1
Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer.	2
Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir, et que la situation ne peut s'améliorer.	3

Question N°3

Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie.	0
J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens.	1
Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs.	2
J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants)	3

Question N°4

Je ne me sens pas particulièrement insatisfait.	0
Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances.	1
Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit.	2
Je suis mécontent de tout.	3

Question N°5

Je ne me sens pas coupable.	0
Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps.	1
Je me sens coupable.	2
Je me juge très mauvais et j'ai l'impression que je ne vauds rien.	3

Question N°6

Je ne suis pas déçu par moi-même.	0
Je suis déçu par moi-même.	1
Je me dégoûte moi-même.	2
Je me hais.	3

Question N°7

Je ne pense pas à me faire du mal.	0
Je pense que la mort me libérerait.	1
J'ai des plans précis pour me suicider.	2
Si je le pouvais, je me tuerais.	3

Question N°8

Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens.	0
Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois.	1
J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres gens, et j'ai peu de sentiments pour eux.	2
J'ai perdu tout intérêt pour les autres, et ils m'indiffèrent totalement.	3

Question N°9

Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume.	0
J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision.	1
J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions.	2
Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision	3

Question N°10

Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant.	0
J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux.	1
J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique qui me fait paraître disgracieux.	2
J'ai l'impression d'être laid et repoussant.	3

Question N°11

Je travaille aussi facilement qu'auparavant.	0
Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose.	1
Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit.	2
Je suis incapable de faire le moindre travail.	3

Question N°12

Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude.	0
Je suis fatigué plus facilement que d'habitude.	1
Faire quoi que ce soit me fatigue.	2
Je suis incapable de faire le moindre travail.	3

Question N°13

Mon appétit est toujours aussi bon.	0
Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude.	1
Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant.	2
Je n'ai plus du tout d'appétit.	3

Total :

Interprétation : 0-4 : pas de dépression / 5-7 : dépression légère suspectée / 8-15 : dépression modérée suspectée / 16 et plus : dépression sévère suspectée

3. Annexe : Questionnaire de « Dépression et Anxiété – HAD »

Lisez chaque question et entourez la réponse qui s'adapte le mieux à vous pour la semaine passée

Question N°1 : Je me sens tendu(e) ou énervé(e) :

La plupart du temps	3
Souvent	2
De temps en temps	1
Jamais	0

Question N°2 : Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois :

Oui, tout autant	0
Pas autant	1
Un peu seulement	2
Presque plus	3

Question N°3 : J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver :

Oui, très nettement	3
Oui, mais ce n'est pas trop grave	2
Un peu, mais cela ne m'inquiète pas	1
Pas du tout	0

Question N°4 : Je ris facilement et vois le bon côté des choses :

Autant que par le passé	0
Plus autant qu'avant	1
Vraiment moins qu'avant	2
Plus du tout	3

Question N°5 : Je me fais du souci :

Très souvent	3
Assez souvent	2
Occasionnellement	1
Très occasionnellement	0

Question N°6 : Je suis de bonne humeur :

Jamais	3
Rarement	2
Assez souvent	1
La plupart du temps	0

Question N°7 : Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)

Oui, quoi qu'il arrive	0
Oui, en général	1
Rarement	2
Jamais	3

Question N°8 : J'ai l'impression de fonctionner au ralenti :

Presque toujours	3
Très souvent	2
Parfois	1
Jamais	0

Question N°9 : J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué :

Jamais	0
Parfois	1
Assez souvent	2
Très souvent	3

Question N°10 : Je ne m'intéresse plus à mon apparence :

Plus du tout	3
Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais	2
Il se peut que je n'y fasse plus autant attention	1
J'y prête autant d'attention que par le passé	0

Question N°11 : J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place :

Oui, c'est tout à fait le cas	3
Un peu	2
Pas tellement	1
Pas du tout	0

Question N°12 : Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses :

Autant qu'avant	0
Un peu moins qu'avant	1
Bien moins qu'avant	2
Presque jamais	3

Question N°13 : J'éprouve des sensations soudaines de panique :

Vraiment très souvent	3
Assez souvent	2
Pas très souvent	1
Jamais	0

Question N°14 : Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision :

Souvent	0
Parfois	1
Rarement	2
Très rarement	3

Interprétation

Anxiété : additionnez les réponses : 1, 3 , 5, 7, 9, 11, 13 / **Dépression** : additionnez les réponses : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14

7 ou moins : absence de symptomatologie / **8 à 10** : symptomatologie douteuse / **11 et plus** : symptomatologie certaine

4. Annexe : Questionnaire de Vulnérabilité Digestive – QVD

Question N°1

Avez-vous un antécédent familial (père, mère ou frère/sœur), qui ait présenté une ou des infections suivantes ?

Cocher la/les case(s)

Allergie	
Diabète	
Maladie de Crohn	
Maladie coeliaque	
Rhumatisme inflammatoire	
Psoriasis	

Nombre de cases cochées =

Question N°2

Avez-vous un antécédent personnel parmi les infections suivantes ?

Cocher la/les case(s)

Allergie	
Intolérance au lait	
Eczéma	
Urticaire	
Asthme	
Infection digestive	

Nombre de cases cochées =

Question N°3

Actuellement, êtes-vous sujet à une des perturbations suivantes :

Cocher la/les case(s)

Trouble digestif fréquent	
Fatigue permanente	
Trouble de l'humeur	
Infections récidivantes	
Problème de peau	
Douleurs traînantes des articulations	
Migraines récidivantes	

Nombre de cases cochées =

Question N°4

Actuellement présentez-vous ?

Cocher la/les case(s)

Une intolérance alimentaire	
Une intolérance au gluten	
Un rhumatisme inflammatoire	
Un diabète	
Une maladie digestive	
De l'asthme	
Une maladie de la peau	

Nombre de cases cochées =

Score total au Q.V.D. =

5. Annexe : Questionnaire sur les critères Rome IV du syndrome de l'intestin irritable

Répondez par OUI ou par NON à l'énoncé suivant :

Oui	Non
-----	-----

Douleur abdominale récurrente survenant en moyenne au moins 1 fois par semaine dans les 3 derniers mois et évoluant depuis au moins 6 mois

Associé avec au moins 2 des critères suivants :

- Douleur associée à la défécation
- Douleur associée à une modification de la fréquence des selles
- Douleur associée à une modification de la consistance (aspect) des selles

6. Annexe : Evaluation d'un éventuel inconfort intestinal

Combien de fois durant **le mois passé (30 jours)** avez-vous ressenti un des symptômes suivants ?
(Veuillez entourer un chiffre pour chaque symptôme)

Symptômes	Jamais	Presque jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Presque toujours	Toujours
1. Gêne abdominale, douleurs ou crampes	0	1	2	3	4	5	6
2. Selles dures ou moulées	0	1	2	3	4	5	6
3. Selles molles ou liquides	0	1	2	3	4	5	6
4. Effort important pour aller à la selle	0	1	2	3	4	5	6
5. Besoin pressant d'aller à la selle (en urgence)	0	1	2	3	4	5	6
6. Sentiment de défécation incomplète	0	1	2	3	4	5	6
7. Présence de mucus (substance blanche) dans les selles	0	1	2	3	4	5	6

8. Tension abdominale, ballonnements, gonflements	0	1	2	3	4	5	6
9. Flatulences	0	1	2	3	4	5	6
10. Brûlures d'estomac ou douleurs dans la poitrine	0	1	2	3	4	5	6
11. Sentiment de satiété juste après le début du repas	0	1	2	3	4	5	6
12. Besoin d'uriner plus fréquemment	0	1	2	3	4	5	6
13. Nausées	0	1	2	3	4	5	6

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

INFLUENCES CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES DES TROUBLES ANXIODEPRESSIFS SUR LE SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE À TRAVERS L'AXE INTESTIN-CERVEAU

CLINICAL AND THERAPEUTIC INFLUENCES OF ANXIODEPRESSIVE DISORDERS ON IRRITABLE BOWEL SYNDROME THROUGH THE GUT-BRAIN AXIS

Objectif

Les syndromes anxiodépressifs et de l'intestin irritable sont de parfaits exemples d'un contexte où, médecine somatique et psychiatrie suivent le même chemin d'une vision holistique, qui forment un tout en complète interaction. L'inflammation, dite de bas grade, joue un rôle central dans leur genèse, leur maintien et en se répandant à travers le corps par l'axe intestin-cerveau. Plus qu'un axe, c'est une boucle physiologique où syndrome anxiodépressif et de l'intestin irritable ne sont que deux composants du spectre des maladies de civilisation dont la prévalence augmente ces dernières décennies.

Le but de ce travail est d'estimer la proportion de troubles digestifs chez une population souffrant d'un trouble anxiodépressif.

Méthode

Les patients ont été recrutés de façon multicentrique d'Avril à Septembre 2017. Leur évaluation consistait à un entretien psychiatrique accompagné de six auto-questionnaires : données épidémiologiques, questionnaire de dépression de Beck (BDI), échelle d'anxiété et de dépression hospitalière (HAD), questionnaire de vulnérabilité digestive (QVD), critères de Rome IV, score d'inconfort intestinal (SII). En fonction de leurs scores aux questionnaires anxiodépressifs, trois sous-groupes étaient définis : modéré, sévère et sévère à tous.

Résultats

46 patients ont été recrutés pour une moyenne d'âge de 48,9 ans (EC : 14,9) et un sexe-ratio proche de 1 homme pour 2 femmes. Plus le syndrome anxiodépressif était sévère, plus la proportion de syndrome de l'intestin irritable, de vulnérabilité digestive et d'inconfort intestinal était importante.

Dans le groupe modéré. BDI ≥ 8 , 87% positifs Rome IV, 97% SII ≥ 20 , 61% ≥ 40 , moyenne SII 40,97 (EC : 10,75), moyenne QVD 7,74 (EC : 3,60). HAD-A ≥ 8 , 93% positifs Rome IV, 100% SII ≥ 20 , 64% ≥ 40 , moyenne SII 42,18 (EC : 9,74), moyenne QVD 8,18 (EC : 3,50). HAD-D ≥ 8 , 93% positifs Rome IV, 96% SII ≥ 20 , 64% ≥ 40 , moyenne SII 41,64 (EC : 10,71), moyenne QVD 8,14 (EC : 3,26).

Dans le groupe sévère. BDI ≥ 16 , 100% positifs Rome IV, 100% SII ≥ 20 , 71% ≥ 40 , moyenne SII 45,21 (EC : 10,95), moyenne QVD 9,07 (EC : 3,45). HAD-A ≥ 11 , 92% positifs Rome IV, 100% SII ≥ 20 , 64% ≥ 40 , moyenne SII 47,36 (EC : 10,00), moyenne QVD 8,44 (EC : 3,47). HAD-D ≥ 11 , 100% positifs Rome IV, 100% SII ≥ 20 , 69% ≥ 40 , moyenne SII 44,94 (EC : 10,23), moyenne QVD 8,94 (EC : 3,59).

Dans le groupe sévère à tous : BDI ≥ 16 , HAD-A ≥ 11 et HAD-D ≥ 11 . 100% positifs Rome IV, 100% SII ≥ 20 , 80% ≥ 40 , moyenne SII 48,1 (EC : 11,24), moyenne QVD 10 (EC : 2,98).

Les vignettes cliniques exposées appuient les pistes physiopathologiques, les résultats et l'intérêt d'une prise en charge alliant nutrition et psychiatrie : l'amélioration du syndrome de l'intestin irritable peut permettre une régression majeure des troubles anxiodépressifs et le régime alimentaire FODMAPs est un allié puissant contre ces troubles.

Conclusion

Les résultats de l'étude et de la pratique clinique d'une psychiatrie qui prend en charge les symptômes digestifs des patients anxiodépressifs sont très significatifs et conformes aux données physiopathologiques. Cette vision peut apparaître paradoxale à première vue mais, c'est oublier que l'inflammation est un phénomène qui ne respecte aucune frontière, tel un nuage il se répand à travers l'ensemble du corps.

Mots-Clés : Anxiété – Dépression – Syndrome de l'intestin irritable – Axe intestin-cerveau – Nutrition – Traitement – FODMAPs

Keywords : Anxiety – Depression – Irritable bowel syndrome – Gut-brain axis – Nutrition – Treatment – FODMAPs