UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2020 N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 29 octobre 2020
par
Karen BOURGOGNE

PRISE EN CHARGE À L'OFFICINE DU SYNDROME DU CÔLON IRRITABLE

Directeur de thèse : Mme Brigitte VENNAT

Jury

Président :	Mme Brigitte VENNAT	Professeur, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Membres :	Mme Bénédicte PERETON	Maître de conférences associé, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	Mme Marie-Ange CIVIALE	Maître de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
	Mme Sophie OLLIER	Docteur en pharmacie, Clermont-Ferrand
	Mme Véronique AUBECQ	Pharmacien, Clermont-Ferrand

Je tenais avant tout à remercier Mme Brigitte VENNAT, doyenne de la Faculté de Pharmacie d'avoir accepté d'encadrer ma thèse et d'être présidente de mon jury de thèse, pour son soutien et son implication en tant que professeur au cours de toutes ces années pendant mon cursus universitaire.
Je remercie Mme Pereton ainsi que Mme Civiale d'avoir accepté d'être membres du jury de cette thèse.

Je tenais à remercier Mme Ollier, Mme Aubecq et Mme Lieurade pour avoir accepté d'une part de juger ma thèse et pour m'avoir permis de faire mes premières armes dans le monde de la pharmacie. Je les remercie ainsi que toute leur équipe de m'avoir transmis leur passion et leur engouement pour ce métier merveilleux et de m'avoir partagé leur savoir concernant les domaines de la micronutrition et de la phytothérapie qui me passionnent désormais.

Je tiens à remercier mes amis Julien, Claire, François, Elisa et Justine pour toutes ces années passées à la faculté, pour les fous rires, leur bonne humeur et leur amitié inébranlable. Merci de faire partie de ma vie.

Je tiens à remercier Norman, Damien, Deborah, Quentin, Benjamin, Sakalé pour leur amitié sans pareil et leur soutien indéfectible pendant la rédaction de ma thèse. Je les remercie d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir sans cesse remonté le moral et de m'avoir soutenue comme si cette thèse était la leur.

Je tiens à remercier Niels, mon minou qui a toujours cru en moi et qui me remonte le moral sans cesse, merci pour ta patience, tes petits plats et ton amour, je t'aime.

Je remercie mes parents, pour m'avoir donné toutes les clés pour réussir ma vie, de m'avoir poussée et soutenue toutes ces années et de m'avoir donné l'exemple du travail bien fait et de la réussite même si je pense ne pouvoir les égaler.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX 5
LISTE DES ABRÉVIATIONS 6
INTRODUCTION 7
CHAPITRE 1 : LE SYNDROME DU COLON IRRITABLE OU SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE 8
1 Diagnostic et symptomatologie 8
1.1 Les critères de Rome IV 8
1.2 Symptomatologie 12
1.3 Diagnostic différentiel : signaux d'alarme et examens complémentaires 14
1.3.1 Signes d'alarmes ou « Red flag » 14
1.3.2 Les examens complémentaires 15
1.3.3 Les diagnostics « tangents » 16
2 Épidémiologie et impact sur la qualité de vie 19
3 Physiopathologie 21
3.1 Troubles de la motricité 21
3.2 L'axe « Intestin-cerveau » dans le SII 24
3.2.1 L'hypersensibilité 24
3.2.2 Anomalie du système nerveux entérique 26
3.2.3 Anomalie du système nerveux central 27
3.2.4 Effet du stress 28
3.2.5 Rôle de la sérotonine 29
3.3 SII post-infectieux 31
3.4 Importance du microbiote 32
3.4.1 Composition de la flore intestinale 32
3.4.2 Rôle du microbiote 33
3.4.3 Anomalie de l'écosystème intestinal : la dysbiose 34
CHAPITRE 2 : PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE ET RÔLE DU PHARMACIEN 36
1 LES TRAITEMENTS 36
1.1 Traitements médicamenteux conventionnels 36
1.1.1 Les antispasmodiques 36
1.1.2 Les argiles, silicates et adsorbants 38
1.1.3 Les modificateurs du transit 40
1.1.4 Antidépresseurs 42

1.1.5 Médicaments agissant sur le mécanisme de la sérotonine 43
1.2 Traitements à base de plantes 44
1.2.1 Plantes uniques 44
1.2.2 Les préparations composées 47
1.3 Traitements agissant sur la flore 50
1.3.1 Les antibiotiques non absorbables 50
1.3.2 Les probiotiques 50
1.3.3 Mécanismes d'action 52
1.3.4 Les prébiotiques 55
1.4 Micronutrition 57
1.4.1 La glutamine 57
1.4.2 La mélatonine 60
1.5 Rôle de l'alimentation 62
1.5.1 Approche alimentaire de première ligne : Conseils hygiéno-diététiques 62
1.5.2 Approche alimentaire de seconde ligne : les FODMAPS 70
1.6 Les thérapies alternatives 81
2 RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DU SII 83
CONCLUSION 89
ANNEXES 90
BIBLIOGRAPHIE 92

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Classification des maladies fonctionnelles digestives selon Rome IV dans la population adulte (3) 9
Figure 2 : Classification selon l' échelle de Bristol (1) 11
Figure 3 : Algorithme proposé pour la prise en charge d'un patient avec des symptômes de SII (5) 17
Figure 4 : Attentes et ressentis des patients SII par rapport à leur médecin (7) 19
Figure 5 : Coût global du SII (8) 20
Figure 6 : Anatomie du tube digestif (11) 21
Figure 7: Exemple d'un phase III normale du complexe moteur migrant inter-digestif sur un enregistrement manométrique jéjunal (10) 22
Figure 8: Exemple de salves de contractions grêliques réalisant un "rythme minute" (10).... 23
Figure 9 : Perception de la douleur viscérale mesurée par la méthode du barostat (ronds : sujets témoins, triangles : patients avec SII) (17) 25
Figure 10 : Schéma d'organisation des voies de sensibilité digestive (10) 26
Figure 11 : Les rôles de la sérotonine au niveau de la muqueuse intestinale (21)..... 29
Figure 12 : Effets pharmacologiques et pharmacodynamique des antispasmodiques (35).... 37
Figure 13 : Amélioration des douleurs abdominales et/ou inconfort dans l'échantillon testé (45) 38
Figure 14 : Évolution générale des symptômes du SII autoévaluée par les patients (46) 39
Figure 15: Nomenclature pour les micro-organismes probiotiques (29) 52
Figure 16 : Action de la glutamine sur l'épithélium intestinal (124) 59
Figure 17 : Mécanismes d'action de la mélatonine dans la physiopathologie du SII (131)..... 61
Figure 18: Pyramide alimentaire du SII (139) 68
Figure 19: Page d'accueil de l'application FODMAPEDIA (161) 74
Figure 20: Classification des aliments en fonction de leur taux de FODMAPs (159)..... 76
Figure 21 : Attitude diététique de la méthode du régime FODMAP chez les patients souffrant de SCI (165) 78

Tableau 1: Aliments riches en FODMAPs et alternatives pauvres en FODMAPs d'après (139,159) 72
Tableau 2: Valeurs autorisées dans le régime pauvre en FODMAPs (par aliment et par portion) (159) 75

LISTE DES ABRÉVIATIONS

SII : Syndrome de l'intestin Irritable
SCI : Syndrome du côlon irritable
SII-C : syndrome de l'intestin irritable à prédominance de constipation
SII-D : syndrome de l'intestin irritable à prédominance de diarrhées
SII-M : syndrome de l'intestin irritable mixte
RSG : Régime sans gluten
SGNC : Sensibilité au gluten non cœliaque
SIBO : Small intestinal bacterial overgrowth
APSSII : Association des personnes souffrant du syndrome de l'intestin irritable
CMM : Complexe migrant moteur
SNC : système nerveux central
SNP : système nerveux périphérique
SNE : système nerveux entérique
IL1 : Interleukine 1
IL10 : Interleukine 10
IL 12 : Interleukine 12
NMDA : Acide N-méthyl D-aspartique
CRF : Corticotrophin releasing factor
5-HT : 5-hydroxytryptamine = sérotonine
SERT : Transporteur de la sérotonine
IDO : indoleamine 2,3-dioxygénase
SII-PI : Syndrome de l'intestin irritable post-infectieux
GABA : acide gamma aminobutyrique
ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
EPS : Extrait de plante standardisé
NF kappa B : Nuclear factor kappa B
PPARg : Récepteur G activé par les péroxysomes proliférants
TNF alpha : Tumor necrosis factor alpha
NAT : N-acétyl-tansférase
HIOMT : Hydroxyindole-O-méthyl-transférase
TRPV1 : Transient receptor potential vanilloid 1
FOS : Fructo-oligosaccharide
GOS : Galacto-oligisaccharide
IBS-SSS : Score de gravité des symptômes du SII
IBS-QOL : Score de qualité de vie du SII
GSRS : Echelle d'évaluation des symptômes gastro-intestinaux
FBDSI : Indice de gravité des troubles fonctionnels de l'intestin
NIH : Instituts nationaux de santé américains

INTRODUCTION

Le syndrome du côlon irritable ou syndrome de l'intestin irritable associe des douleurs abdominales et des troubles du transit. Il s'agit d'une pathologie bégnine mais répandue, sa prédominance est féminine et touche le plus souvent les jeunes adultes, même si elle peut apparaître dès l'enfance ou l'adolescence et toucher aussi des patients plus âgés. Même si les chiffres sont peu précis compte-tenu du fait qu'elle soit souvent sous diagnostiquée, il semblerait qu'elle touche environ 10% de la population dans les pays occidentaux. Il s'agit d'une pathologie digestive fonctionnelle dont la physiopathologie est multifactorielle et encore mal élucidée. Elle affecte particulièrement la qualité de vie des personnes qui en souffrent et peut atteindre des formes sévères dans 20% des cas. De nombreux patients souffrent d'errance thérapeutique car cette maladie est souvent mal comprise et même non diagnostiquée. Cela engendre pour eux des coûts d'automédication ou de consultations qui peuvent s'avérer infructueux et peuvent mener le patient à abandonner toute prise en charge. Même si la guérison totale est rare, il est primordial pour le pharmacien d'officine d'améliorer la qualité de vie du patient en lui proposant une prise en charge thérapeutique optimale et cela passe par une bonne compréhension de la maladie.

C'est pourquoi j'ai choisi d'articuler cette thèse autour de trois points principaux.

Tout d'abord nous aborderons la physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable, nous verrons les différents mécanismes interdépendants qui entrent en jeu dans ce trouble afin de mieux comprendre les cibles thérapeutiques les plus efficaces.

Nous verrons ensuite quels sont les différents traitements disponibles dans sa prise en charge. Une étude des données de la littérature scientifique nous permettra de déterminer les traitements les plus efficaces et les plus pertinents.

Pour terminer, nous nous pencherons sur le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de cette pathologie.

CHAPITRE 1 : LE SYNDROME DU COLON IRRITABLE OU SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE

1 Diagnostic et symptomatologie

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) appelé aussi syndrome du côlon irritable (SCI) (1) est un **trouble fonctionnel intestinal** dans lequel des **douleurs abdominales** ou un inconfort digestif sont associés à la défécation ou à une **modification de la fréquence des selles**. Un ballonnement, une distension abdominale et des troubles du transit sont également fréquemment associés.

Le syndrome du côlon irritable (2) reste de nos jours un challenge clinique pour les médecins et les pharmaciens. Il s'agit d'un trouble digestif qui peut toucher jusqu'à une personne sur cinq et qui affecte particulièrement la qualité de vie du patient. La prévalence de ce trouble varie selon les pays et surtout selon les critères diagnostiques utilisés pour définir ce trouble.
Le diagnostic du syndrome du côlon irritable ne repose ni sur un test diagnostic précis ni sur une anomalie physiologique ou anatomique. La mise en évidence fiable de ce syndrome par un biomarqueur sanguin ou un substrat organique demeure encore impossible en pratique courante.

L'établissement d'un diagnostic se fait donc par corrélation de différents symptômes dont la complexité résulte d'une combinaison entre des facteurs physiologiques, comportementaux, psychologiques et environnementaux.

1.1 Les critères de Rome IV

Le gold-standard actuel pour établir un diagnostic de SCI reste la classification de Rome IV mise à jour en 2016.

Le groupe de Rome (3) était à l'origine un groupe d'experts en maladies fonctionnelles. Ce fut lors du congrès international de gastro-entérologie « Roma 88 » qu'ils exprimèrent la volonté d'établir un guide diagnostique pour le syndrome du côlon irritable. Les experts se sont ensuite réunis à plusieurs reprises en 1990, 1994, 1996, 2000, 2006 jusqu'en 2016.

Les réunions et discussions au sein des comités au fil des année a permis d'établir en 2016 la version la plus récente da la classification, les critères de Rome IV.
Anciennement considérées comme des maladies sans phénomènes organique sous-jacent, les recherches de ses dernières années ont démontré le contraire bien que celles-ci ne puissent pas toujours être mesurés par les examens utilisés.

Devant ces découvertes récentes le comité de Rome énonce donc une nouvelle définition des maladies fonctionnelles digestives les considérant comme un groupe de maladies caractérisées par des symptômes digestifs en lien avec les facteurs suivants : troubles de la motilité, hypersensibilité viscérale, perturbation de la fonction immunitaire mucosale et/ou systémique, altération de la composition du microbiote, altération dans le processing du système nerveux central.

Il a été considéré dans cette classification que l'interaction « intestin-cerveau » est impliquée dans la physiopathologie.
C'est donc pourquoi les nouveaux critères de Rome IV tendent à retirer le terme « fonctionnel » de sa définition, considéré comme dépassé puisqu'il suggère que les maladies fonctionnelles sont des maladies « imaginées » plutôt qu'un dysfonctionnement du système digestif.

A. Maladies fonctionnelles de l'œsophage

A1. Douleur thoracique fonctionnelle
A2. Brûlure rétrosternale fonctionnelle
A3. Hypersensibilité au reflux
A4. Globus
A5. Dysphagie fonctionnelle

B. Maladies fonctionnelles gastroduodénales

B1. Dyspepsie fonctionnelle
  B1a. syndrome de souffrance postprandiale
  B1b. syndrome de douleurs épigastriques
B2. Troubles de renvoi d'air
  B2a. renvoi d'air supragastrique excessif
  B2b. renvoi d'air gastrique excessif
B3. Troubles de nausée et vomissements
  B3a. syndrome de nausées et vomissements chroniques
  B3b. syndrome de vomissement cyclique
  B3c. syndrome d'hyperémèse cannabinoïde
B4. Syndrome de rumination

C. Maladies intestinales

C1. Syndrome de l'intestin irritable (IBS)
  • IBS avec prédominance de constipation
  • IBS avec prédominance de diarrhée
  • IBS avec transit de type mixte
  • IBS non classifié
C2. Constipation fonctionnelle
C3. Diarrhée fonctionnelle
C4. Distension/ballonnement abdominal fonctionnel
C5. Maladie intestinale fonctionnelle non classifiée
C6. Constipation induite par les opiacés

D. Douleur gastro-intestinale médiée par le système nerveux central

D1. Syndrome de douleur abdominale médiée par le système nerveux central
D2. Syndrome de l'intestin narcotique/hyperalgésie intestinale induite par les opiacés

E. Maladies de la vésicule biliaire et du sphincter d'Oddi

E1. Douleur biliaire
  E1a. maladies fonctionnelles de la vésicule biliaire
  E1b. maladie fonctionnelle biliaire du sphincter d'Oddi
E2. Maladie fonctionnelle pancréatique du sphincter d'Oddi

F. Maladies anorectales

F1. Incontinence fécale
F2. Douleur anorectale fonctionnelle
  F2a. syndrome du *levator ani*
  F2b. douleur anorectale fonctionnelle non spécifiée
  F2c. *proctalgia fugax*
F3. Maladies fonctionnelles de la défécation
  F3a. défécation avec propulsion inadéquate
  F3b. défécation dyssynergique

Figure 1 : Classification des maladies fonctionnelles digestives selon Rome IV dans la population adulte (3)

Dans les critères de Rome I à III, les définitions étaient appuyées sur l'opinion et les observations des experts. Les critères de Rome IV ont quant à eux été mis à jour grâce à une vaste enquête épidémiologique réalisée aux États-Unis sur une population de 1600 individus (4). Cette nouvelle classification se base ainsi sur des **données épidémiologiques** solides contrairement aux anciens critères de Rome.

Comme le montre la Figure 1, le terme « syndrome de douleurs abdominales fonctionnelles » est remplacé dans la classification par « douleurs gastro-intestinales médiées par le système nerveux central » excluant ainsi le terme « fonctionnel » considéré comme peu approprié. Cette nouvelle dénomination suggère ainsi le rôle important que joue le système nerveux central dans la médiation des symptômes, mettant en lumière l'impact de l'axe « intestin-cerveau » dans les maladies fonctionnelles du tube digestif.

Le syndrome de l'intestin irritable (3) anciennement caractérisé par les termes « douleur » et « dysconfort » dans les critères de Rome III est maintenant défini exclusivement par « douleur », le terme « dysconfort » étant considéré trop peu précis et plus difficile à identifier par les patients.

L'ancienne classification partait du principe que les douleurs s'amélioraient lors de la défécation or il a été observé qu'un sous-groupe de patients ne présentait pas d'amélioration des douleurs abdominales lors de la défécation mais au contraire une péjoration de ces symptômes. Ces nouveaux critères permettent donc d'élargir la définition du syndrome du côlon irritable et de ne pas exclure à tort certains des patients souffrant de ce trouble mais dont les symptômes étaient considérés comme atypiques au vu de l'ancienne classification de Rome.

<u>Critères de Rome III</u>
Douleur abdominale ou dysconfort (sensation qui n'est pas décrite comme douleur) au moins pendant 3 jours par mois dans les 3 derniers mois, associée à deux ou plus des critères suivants :

- Amélioration à la défécation
- Début associé à un changement dans la fréquence des selles
- Début associé à un changement dans la forme des selles

(Ces critères doivent être remplis pendant les 3 derniers mois avec début des symptômes au moins 6 mois avant le diagnostic)

<u>Critères de Rome IV</u> (mis à jour en 2016) :
Douleur adbominale en moyenne au moins une journée par semaine durant les 3 derniers mois, associée à deux ou plus des critères suivants :

- **La défécation**
- **Un changement dans la fréquence des selles**
- **Un changement dans la forme des selles**

Les critères de Rome III n'exigeant qu'une fréquence d'au moins 3 jours par mois, il faut s'attendre avec ces nouveaux critères à observer une baisse de la prévalence.

Dans les critères de Rome, les experts ont défini des sous-groupes de patients en se basant sur la consistance des selles selon l'échelle de Bristol :

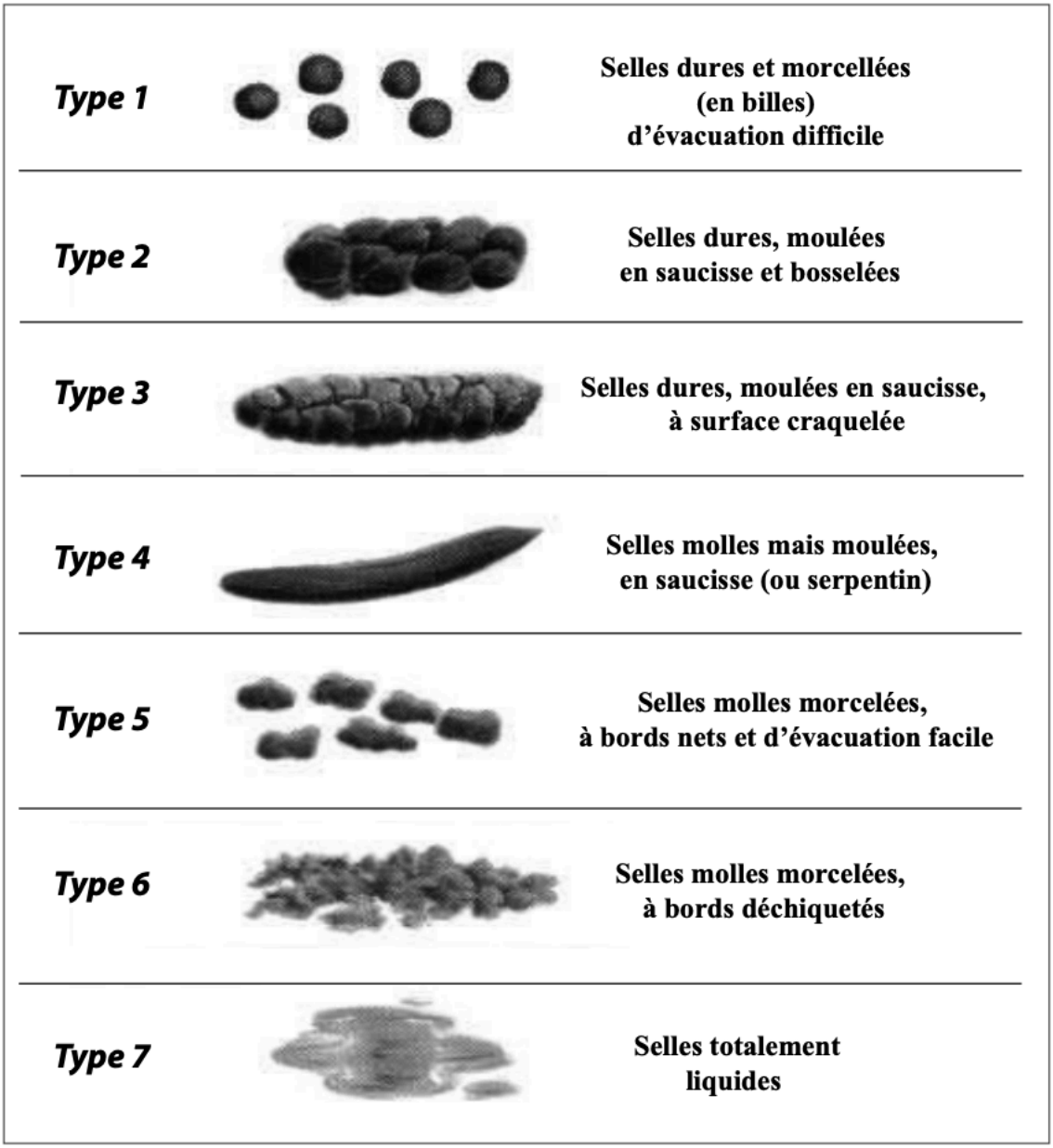


Figure 2 : Classification selon l' échelle de Bristol (1)

On définit donc 4 sous-groupes de patients dans le SII : (1)

- **SII-C** : SII avec **constipation prédominante** (Bristol 1-2 > ou = 25% du temps et Bristol 6-7 < ou = 25% du temps)
- **SII-D** : SII avec **diarrhée prédominante** (Bristol 6-7 > ou = 25% du temps et Bristol 1-2 < ou = 25% du temps)
- **SII-M** : SII avec **alternance diarrhée-constipation** (Bristol 1-2 > ou = 25% du temps et Bristol 6-7 > ou = 25% du temps)
- **SII non spécifié** : absence de critères suffisants pour répondre aux critères du C-SII, D-SII ou M-SII.

Pour résumer, les nouveaux critères de Rome s'appuient sur des données épidémiologiques solides mises à jour avec une nouvelle approche et une nouvelle compréhension de la physiopathologie de ce syndrome.

1.2 Symptomatologie

Les patients souffrant du SII présentent une variété de symptômes gastro-intestinaux et extra gastro-intestinaux mais la présence de douleurs abdominales chroniques reste la caractéristique la plus répandue. La nature chronique des symptômes peut varier en intensité de légère à sévère. C'est l'aspect chronique qui affecte le plus. Certains facteurs comme le stress ou le régime alimentaire peuvent exacerber les douleurs. En revanche la défécation tend à soulager ces dernières.
Les patients du groupe SII-C (2) se plaignent souvent d'un sensation d'évacuation incomplète des selles, de période de constipation pouvant durer plusieurs mois, en alternance avec des période de diarrhées ou de transit normal. La défécation est souvent précédée de crampes abdominales.
La moitié des patients souffrant de SII-D (2) se plaignent d'écoulement rectales de mucus.

Le SII peut aussi s'accompagner d'un panel d'autres symptômes digestifs ou non :

Autres manifestations digestives : Les signes les plus couramment rencontrés sont des ballonnements et des distensions abdominales, parfois associés avec des dysphagies, une sensation de satiété trop précoce, une dyspepsie, des nausées ou encore des douleurs thoraciques de type non cardiaque.
Chez environ 20% des patients (1), on note une variabilité des signes cliniques avec un éventuel passage du SII vers un syndrome dyspeptique et inversement. Un chevauchement entre dyspepsie et SII est retrouvé chez 4 à 8% des patients. La présence de symptômes de reflux gastro-œsophagien peut être un argument de diagnostic positif de SII associé aux critères de Rome.
La prévalence élevée de telles comorbidités laisse à supposer l'existence de mécanismes physiopathologiques sous-jacents expliquant une corrélation entre ces différents troubles telle que l'hypersensibilité viscérale par exemple.

Manifestations extra-digestives : Le patient peut signaler la présence de manifestations extra-digestives comme une fatigue chronique, des céphalées, des symptômes urinaires, des troubles de l'articulation temporo-mandibulaire, des lombalgies chroniques, une dyspareunie ou encore une fibromyalgie. Ces symptômes sont associés à une forme plus sévère de SII.
Le SII peut être aussi parfois associé avec de l'asthme ou céphalée primaire.

Manifestions psychologiques **:** : On note une association récurrente du SII avec des troubles psychiatriques tels qu'une dépression sévère, de l'anxiété et des troubles somatoformes. Environ la moitié des patients diagnostiqués (1) avec un SII présentent une tendance psychologique anxieuse, dépressive ou hypochondriaque. L'existence d'une corrélation entre état psychologique et apparition et diversité des symptômes met en évidence l'importance de la somatisation chez ces patients. On note une exacerbation des symptômes en fonction des épisodes de stress. La somatisation excessive dans le SII permet donc d'expliquer la variété des symptômes qu'ils soient digestifs ou extra-digestifs. Il est donc primordial pour le médecin et le pharmacien de savoir détecter chez un patient un terrain anxieux qui pourrait être impliqué dans le SII afin d'éviter des explorations inutiles à l'apparition de chaque nouveau symptôme.

Les comorbidités sont corrélées (2) à une recherche accrue d'aide médicale, à un pronostic plus défavorable et à des taux plus élevés d'anxiété et de dépression, le tout se traduisant par une qualité de vie réduite. L'identification de ce problème clinique pourrait améliorer les options thérapeutiques et la stratégie de prévention.

La démarche diagnostique (1) chez les patients atteints de SII ne fait l'objet d'aucun consensus admis par tous mais cependant cette démarche a évolué. Reposant anciennement sur un **diagnostic d'exclusion** avec des examens complémentaires négatifs, on considère qu'il est possible de retenir un **diagnostic positif** s'appuyant sur les critères de Rome IV sans obligation de réalisation d'examens complémentaires.

1.3 Diagnostic différentiel : signaux d'alarme et examens complémentaires

Les symptômes digestifs en général étant peu spécifiques, il est important d'identifier les signes d'alarmes qui peuvent orienter vers une **pathologie organique**.
Un des objectifs majeurs de la prise en charge initiale est d'écarter une pathologie organique nécessitant des examens complémentaires

1.3.1 Signes d'alarmes ou « Red flag »

On ne réalisera ces examens complémentaires qu'en cas de déclaration de **signes d'alarme (Red Flags)** ou d'antécédents familiaux car ils représentent un coût et un risque potentiel. On cherche à identifier les sous-groupes de patients avec un risque augmenté de présenter une pathologie sous-jacente. C'est la sévérité et la fréquence de ces signes qui vont orienter vers la réalisation d'examens complémentaires, à l'appréciation du médecin et en fonction du profil du patient.

Les recommandations 2014 de la Société Nationale française de gastro-entérologie retiennent cinq signes d'alarme :

- **Age > 50 ans**
- **Perte pondérale involontaire**
- **Rectorragies ou anémie**
- **Symptômes nocturnes**
- **Apparition ou modification récente des symptômes**

En présence de signes d'alarme ou de symptômes atypiques qui ne sont pas compatibles avec le SII, il est important d'exclure d'autres causes. Les symptômes d'alarme (2) (par exemple, l'anémie et la perte de poids) ont une spécificité élevée pour la présence de **maladies inflammatoires ou malignes**. Les saignements rectaux, les douleurs abdominales nocturnes ou progressives, la perte de poids, l'anémie et d'autres anomalies biologiques telles que des marqueurs inflammatoires élevés ou des perturbations électrolytiques, des antécédents familiaux de cancer colorectal, ou de maladie cœliaque sont souvent associé à des symptômes de type SII.

La perte pondérale involontaire, les rectorragies, les diarrhées volumineuses ou nocturnes et l'histoire familiale de cancer colorectal, de maladie **intestinale inflammatoire**, la découverte lors de l'examen clinique d'une masse abdominale ou de signes d'anémie nécessitent des investigations supplémentaires.

1.3.2 Les examens complémentaires

La coloscopie peut être envisagée afin d'exclure une maladie organique. On conseille de réaliser un test de dépistage chez les patients qui présentent un historique de SII-M ou de SII avec des symptômes réfractaires (modification de l'évolution des symptôme ou absence de réponse aux mesures thérapeutiques). D'autre part, il est recommandé que tout patient de plus de 50 ans effectue une imagerie endoscopique à la recherche d'une néoplasie colique, cependant une mise en évidence d'anomalie structurale, de polypes ou de diverticules non compliqués lors de cet examen ne doit pas faire rejeter un diagnostic de SII.

Recherche d'anticorps anti-transaminase dans le diagnostic de la maladie cœliaque : Seule exception, la **maladie cœliaque**, qui semble présenter une **prévalence plus élevée** chez les personnes souffrant de SII par rapport à la population générale. La recherche des anticorps peut donc être recommandée chez les patients présentant un SII avec diarrhée ou SII mixte (patients du groupe SII-D ou SII-M) avec des symptômes atypiques en plus des symptômes de SII comme des diarrhées profuses, volumineuses ou d'occurrence nocturne.

Recherche d'intolérance au lactose semble avoir une prévalence plus élevée chez les patients atteints de SII et peut exacerber les symptômes de celui-ci, mais il n'y a aucune preuve de causalité entre les deux. Devant un tableau clinique de SII, la recherche d'une intolérance au lactose n'est pas systématiquement justifiée.

Dosage de la calprotectine fécale (5) : Il est pertinent de discuter le rôle de la calprotectine fécale chez un patient avec des symptômes ou des signes d'alarme compatibles avec une **maladie inflammatoire chronique intestinale**. Un taux de calprotectine fécale inférieur à 50 mg/g permet d'exclure une inflammation intestinale sans le recours à l'endoscopie, alors que des valeurs supérieures à 300 mg/g sont associées à une inflammation intestinale active (zone grise 50-300 mg/g). L'utilisation de ce marqueur biologique permet de réduire de 67% les coloscopies effectuées (sensibilité de 93%, spécificité de 96%).

La prévalence des autres affections digestives (5) est la même chez les patients souffrant de SII que chez la population normale. Les patients qui remplissent les critères cliniques pour le diagnostic de SII et qui n'ont pas de signes d'alarme ne présentent pas plus souvent de maladie organique intestinale que les patients asymptomatiques, et de ce fait les tests diagnostiques désignes à identifier ou exclure ces maladies (formule sanguine complète, chimie, TSH, examens de selles, imagerie abdominale, coloscopie) ne sont pas indispensables. En effet, lorsqu'ils sont effectués, ces examens ont les mêmes chances de montrer des résultats pathologiques que chez les patients asymptomatiques, sauf pour la maladie cœliaque comme cité précédemment.

La réalisation des tests complémentaires (1) (2) en dehors des cas cités (signes d'alarme et symptômes atypiques) et si l'examen clinique est normal n'est donc pas recommandée dans la routine diagnostique.

1.3.3 Les diagnostics « tangents »

Certaines pathologies (6) peuvent avoir un tableau clinique similaire au SII, il faut savoir les reconnaître afin d'écarter l'hypothèse du SII et orienter le patient si nécessaire.

- Sensibilité au gluten sans maladie cœliaque : de nombreux patients avec une suspicion de SII s'essaient au régime sans gluten (RSG) et notent une amélioration des symptômes. Ils concluent alors souffrir de maladie cœliaque et non de SII. Les deux pathologies sont à distinguer (histologie pour la maladie cœliaque comme vu précédemment). Les patients SII avec une histologie négative pour la maladie cœliaque peuvent néanmoins démontrer une amélioration des symptômes suite à l'introduction d'un RSG amis ce n'est pas systématique.

- Le SIBO (Small Intestinal Bacterial Overgrowth) : Dans le cas d'une pullulation bactérienne intestinale la distinction avec le SII peut s'avérer floue. En effet devant un patient SII-D avec amaigrissement on peut suspecter un SIBO s'il n'y a aucune amélioration avec les traitements symptomatiques du SII. Pour confirmer ce diagnostic on peut pratiquer un test respiratoire au glucose ou une mise en culture d'un prélèvement jéjunal, bien que le meilleur test diagnostique soit une réponse positive à un traitement par antibiotique.

- La malabsorption primitive des acides biliaires : Le SII-D peut parfois être confondu avec un syndrome de malabsorption primitive des acides biliaires. On met en évidence ce syndrome par une réponse positive à l'introduction de cholestyramine.

- Le SII post-infectieux : Ce n'est pas vraiment un diagnostic tangent car le SII-PI est un vrai SII, mais il s'agit d'une forme dont l'apparition fait suite à une infection intestinale de type gastro-entérite ou colite bactérienne d'évolution favorable. La physiopathologie est la même que le SII mais l'apparition des symptômes est brutale et leur disparition graduelle après 5 à 7 ans.

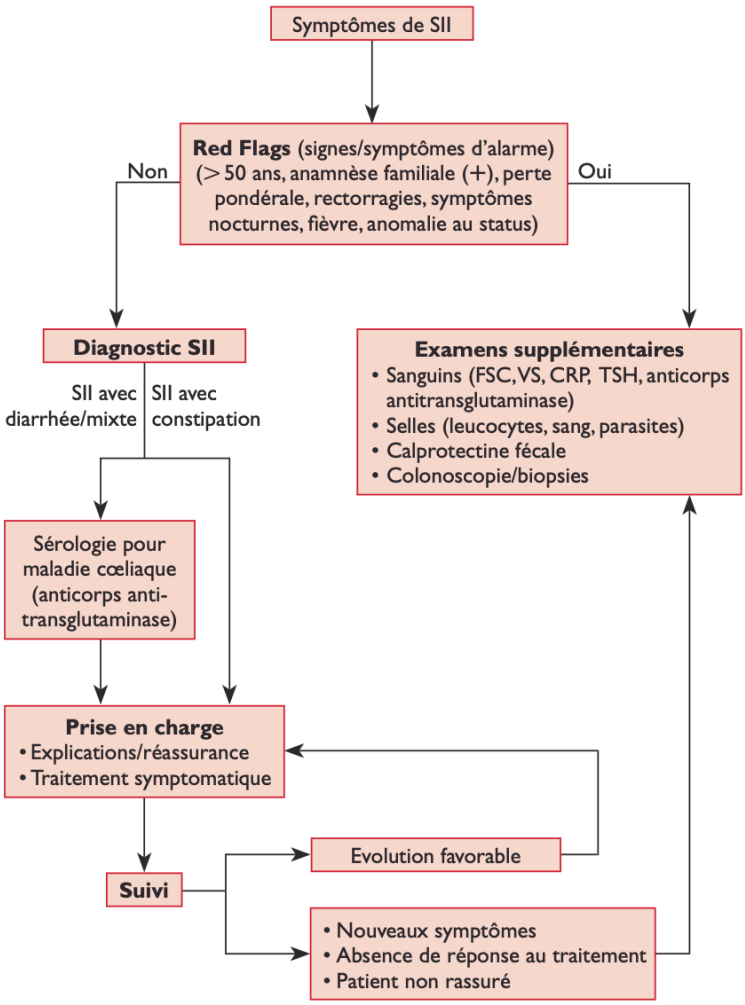


Figure 3 : Algorithme proposé pour la prise en charge d'un patient avec des symptômes de SII (5)

Le diagnostic de base (2) doit inclure un historique médical minutieux et détaillé. Les données relatives à ces plaintes doivent être quantifiées aussi précisément que possible (par exemple, en fonction des symptômes). L'objectif est de détecter le plus précisément possible la constellation et la dynamique des symptômes, ainsi que les symptômes d'alarme des requêtes actives. Il est prouvé que l'exclusion (convaincante pour le patient comme pour le médecin) d'autres causes pertinentes peut contribuer à améliorer la confiance mutuelle et, en raison également de la réussite du traitement, les coûts humains et économiques substantiels associés au SII qui doivent être pris en compte dans l'élaboration de stratégies de diagnostic et de gestion efficaces. Les patients sont d'abord identifiés comme présentant un complexe de symptômes compatible avec le SII selon les critères de Rome IV. Si le patient qui présente des symptômes suggestifs du SII ne présente aucun symptôme d'alarme ni aucun antécédent familial de MICI ou de cancer colorectal, un nombre limité d'études diagnostiques est nécessaire pour exclure une maladie organique chez la plupart des patients et un nombre considérable ne nécessite aucun test.

Cette approche diagnostique limitée permet d'exclure une maladie organique chez 95% des patients.

Le SII est encore sous-diagnostiqué de nos jours, la variabilité et la non-sévérité des symptômes fait que les requêtes des patients ne sont pas considérées comme des priorités par certains praticiens. Ceci représente un obstacle considérable au diagnostic du SII.
L'enjeu primordial est de diagnostiquer le SII à moindre coût et avec peu de risque pour le patient, ces deux enjeux étant remplis en limitant au maximum le nombre d'examens complémentaires à réaliser.

La méthode diagnostique a été **standardisée avec les critères de Rome IV** sauf si les symptômes sont atypiques. Lorsque les critères sont remplis et en l'absence de signes d'alarme, le nombre d'examens complémentaires doit être minimal.

Les nomenclatures les plus récentes (2) et guides diagnostiques appuient le fait que le diagnostic du SII n'est pas un diagnostic d'exclusion mais un **diagnostic positif** et encouragent les médecins à l'établir en s'appuyant sur les **critères de Rome et l'absence de signes d'alarme**. Ces deux critères sont nécessaires et suffisants à l'établissement du diagnostic de SII.

2 Épidémiologie et impact sur la qualité de vie

Le SII touche 5 à 10% de la population générale. (7) (8)
Sa prédominance est féminine (**un homme pour deux femmes**) et touche le plus souvent les jeunes adultes (moins de 45 ans).
Cette maladie multifactorielle peut entrainer des **formes sévères dans 20% des cas** et altérer la qualité de vie. On note un manque de reconnaissance de ce syndrome avec des patients qui sont souvent isolés lorsque qu'ils ne trouvent pas d'interlocuteur.
L'absence de marqueur ou d'examen pour ce syndrome rend parfois sont identification délicate et certains praticiens peuvent ne pas identifier l'origine du problème.
La plupart du temps les traitements sont d'efficacité modeste, et les stratégies thérapeutiques s'enchaînent avec plus ou moins de réussite. Cette pathologie provoque souvent une **surmédicalisation** ou des **explorations inutiles** et répétées qui peuvent s'avérer anxiogènes pour le patient. Cela peut constituer pour le patient un « échec » de prise en charge. En effet dans les deux tiers des cas, les patients reçoivent comme réponse « il n'y a rien » ou « c'est dans la tête », ce qui engendre une frustration chez le patient voire même une résignation devant leur pathologie.
Les attentes qu'ont les patients envers le corps médical ne sont pas remplies. Une étude réalisée par l'APSII en 2013 suggère que plus de quatre malades sur cinq reçoivent des informations insuffisantes sur le SII de son médecin et seulement 10% des patients estiment avoir reçu de l'espoir concernant une guérison (Figure 4).

Attentes par rapport aux médecins	Attente	Vécu
Informations compréhensibles/suffisantes	94,70 %	16,30 %
Avoir une écoute attentive	97,30 %	36,30 %
Apporter un soutien	90,00 %	22,10 %
Donner de l'espoir	84,70 %	8,90 %
Amélioration par rapport à l'état actuel/traitement adapté	94,70 %	15,30 %

Figure 4 : Attentes et ressentis des patients SII par rapport à leur médecin (7)

Bien que le SII soit une maladie chronique considérée comme bénigne, **l'altération de la qualité de vie** du patient est conséquente, autant que pour des maladies chroniques non digestives comme le diabète insulino-dépendant, la dépression ou encore l'insuffisance rénale chronique au stade dialyse. Cela a un retentissement sur le quotidien des malades : l'alimentation, le sommeil, le travail, les sorties … Elle peut aussi provoquer un état dépressif

secondaire dû à l'absence d'amélioration des symptômes. Les patients ont tendance à s'isoler à cause de la non-reconnaissance par la société de ce trouble et par le côté tabou de la nature des symptômes. Des études ont montré que le taux d'idées suicidaires était comparable à celui des patients souffrant de la maladie de Crohn. L'impact s'étend aussi au cercle familial avec un ressenti comparable aux proches des malades en fin de vie.

Une grande partie des coûts est supportée par les patients eux-mêmes car peu de traitements bénéficient d'une prise en charge même partielle. Les patients se tournent alors vers l'automédication ou des thérapeutiques alternatives qui grèvent leur budget. Les coûts engendré directs (consultation, traitements ...) et indirects (arrêt de travail, absentéisme...) dus au SII sont importants. Les coûts directs représentaient 756 euros par malade et par an dans une étude réalisée il y a dix ans. Le montant des coûts indirects est beaucoup plus difficile à évaluer (Figure 5).

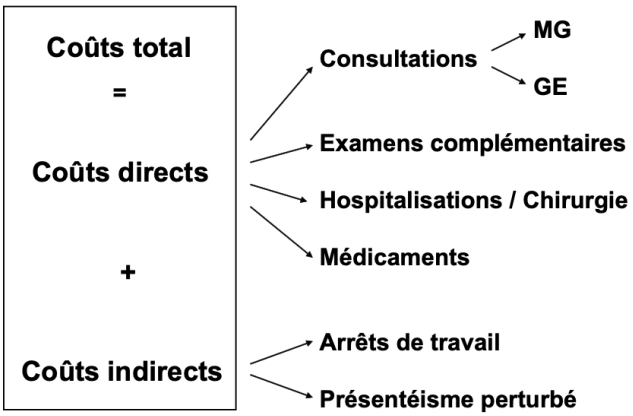


Figure 5 : Coût global du SII (8)

Une étude (9) a démontré qu'à l'école, deux tiers des patients ressentaient un impact du SII et pour 20% le SII a été cause de redoublement ou d'absentéisme.
Chez les adultes, 85% estiment ressentir un impact au travail et 13% ont été poussés à une reconversion professionnelle à cause du SII.

Une association a été créée en 2010 par un patient, **l'Association des Personnes Souffrant du Syndrome de l'Intestin Irritable ou APSSII** (www.apssii.org) qui compte aujourd'hui plus de 700 membres. Cette association a pour objectif, le soutien, le dialogue, l'information et la reconnaissance des patients souffrant de SII. Elle propose également aux patients de participer à des études sur le SII afin d'alimenter la recherche.

De par l'absence de test diagnostique, le SII est très souvent sous diagnostiqué. De ce fait résulte une prise en charge et un accompagnement qui peuvent parfois s'avérer insuffisants. Il est aussi délicat de délivrer des statistiques fiables concernant la prévalence de ce syndrome dans la population générale en raison d'une détection insuffisante. De plus, la modification des critères de Rome avec l'édition des critères de Rome IV fait apparaitre une prévalence plus basse que dans les études précédentes. (4)

3 Physiopathologie

Les étiologies du SII restent encore mal connues, cependant les études récentes ont permis d'améliorer la compréhension des différents mécanismes qui entrent en jeu dans ce trouble digestif.
La physiopathologie du SII est sans aucun doute multifactorielle, et une meilleure compréhension de ces mécanismes par le praticien est indispensable pour une meilleure prise en charge.

3.1 Troubles de la motricité

Historiquement les troubles de la motricité (10) ont été la première explication apportée aux symptômes du SII. C'est d'ailleurs l'étude de ces anomalies qui a permis de renommer le SCI en SII car il a été mis en évidence que les troubles moteurs n'étaient pas présents uniquement dans le **côlon**, mais qu'ils étaient aussi et même majoritairement présents dans **l'intestin grêle**.
La physiopathologie du SII ne peut se résumer aux troubles moteurs, leur occurrence n'étant pas toujours corrélée aux douleurs abdominales mais ils doivent être néanmoins pris en compte dans l'ensemble des mécanismes pathologiques du SII.

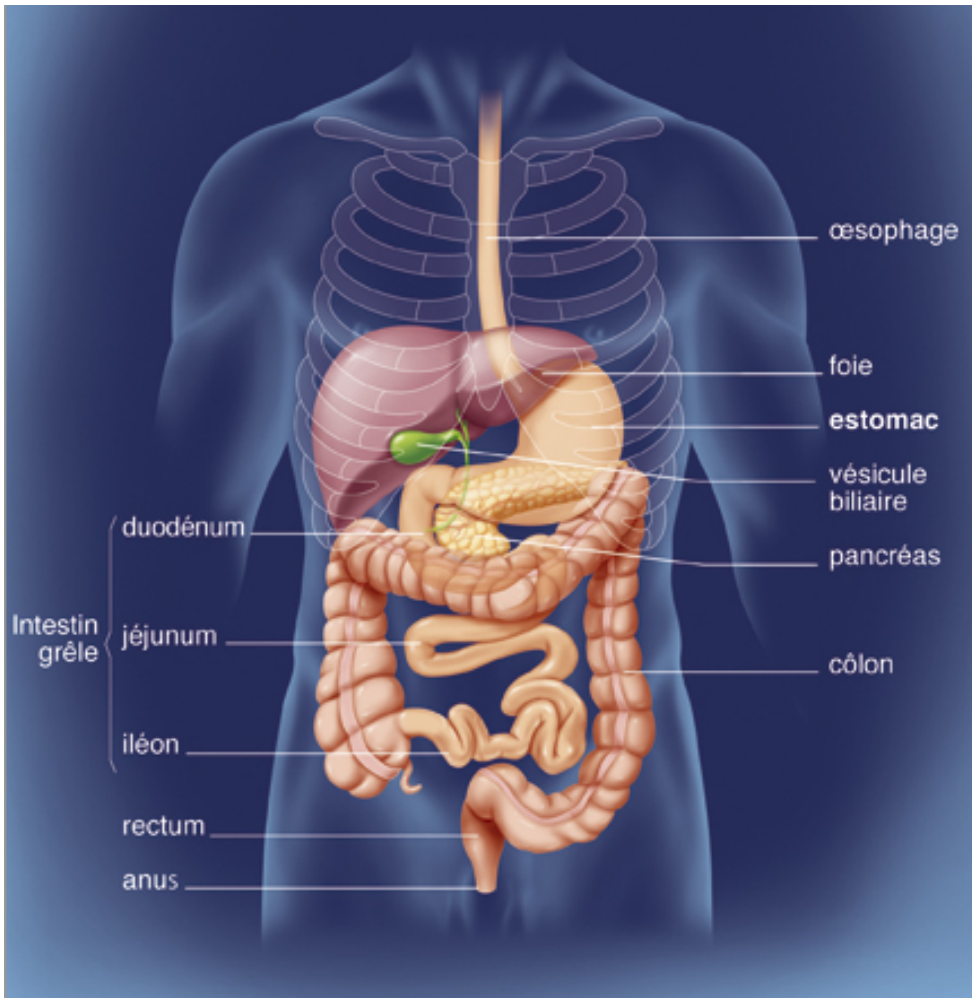


Figure 6 : Anatomie du tube digestif (11)

Physiologiquement, le passage du bol alimentaire dans le tractus digestif provoque la stimulation de récepteurs sensoriels situés dans le plexus myentérique. Ces récepteurs activent les cellules musculaires lisses de l'intestin qui permettent la progression du contenu de l'intestin. La régulation de ces contractions (12) se fait par des cellules mésenchymateuses appelées **cellules interstitielles de Cajal**. Ces cellules, qui ressemblent à des myocytes, n'ont cependant pas d'activité contractile, elles jouent un rôle de **pacemaker** en transmettant aux autres cellules musculaires lisses le signal déclenchant les ondes de contraction. Ce sont ces cellules qui sont responsables de l'établissement d'un rythme de contraction. Elles ont donc une activité autonome basale qui va être modifiée lors du passage du bol alimentaire dans la lumière intestinale. En résumé, la distension du parenchyme intestinal provoquée par les aliments active des récepteurs sensitifs et les cellules pacemaker vont augmenter la fréquence des contractions afin de faire progresser le contenu de l'intestin dans le sens de digestion et à un rythme physiologique. Ce mécanisme permet un **transit normal**.

Chez les patients souffrant de SII, on observe une anomalie de la motricité digestive surtout au niveau de l'intestin grêle et ce majoritairement chez les patients SII-D.

<u>Anomalies motrices au niveau de l'intestin grêle :</u>

Il existe au niveau du grêle deux profil moteurs :
- Inter-digestif
- Postprandial.

La mobilité inter-digestive normale du grêle est caractérisée par la survenue cyclique de 3 phases qui composent le **complexe moteur migrant (CMM)** :
- Une phase de repos (phase I)
- Une phase d'activité motrice irrégulière non propagée (phase II)
- Une période de quelques minutes pendant lesquelles on observe un train de contractions régulières dont la fréquence est très élevée et qui se propagent sur une longue distance sur l'intestin grêle (Phase III).

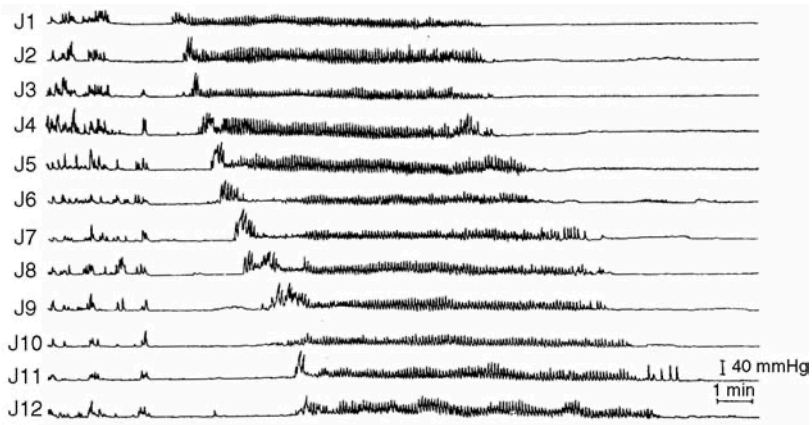


Figure 7: Exemple d'un phase III normale du complexe moteur migrant inter-digestif sur un enregistrement manométrique jéjunal (10)

Le complexe le mieux identifié actuellement est **la phase III**, un train d'ondes régulières qui se propage le long de l'intestin grêle en propulsant le contenu luminal sur une grande distance. Cette vague d'ondes permet la progression du bol alimentaire dans le tractus digestif à un rythme physiologique.

Chez les patients SII-D on observe des phases III plus nombreuses et deux fois plus souvent propagées jusque dans l'iléon. L'incidence augmentée de ces ondes provoquent un raccourcissement du temps de transit orocaecal.

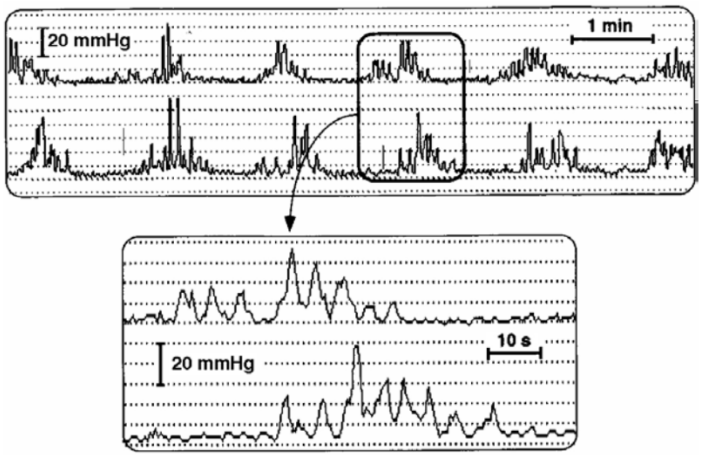


Figure 8: Exemple de salves de contractions grêliques réalisant un "rythme minute" (10)

Une autre anomalie de l'intestin grêle observée dans le SII est l'existence de **courtes salves de contractions rythmiques** survenant toute les minutes **(rythme minute)**. Ces salves sont présentes essentiellement la journée et ont tendance à disparaître pendant la nuit.

On observe aussi des **contractions iléales de grandes amplitudes** propagées jusque dans le caecum, elles s'accompagnent dans 60% des cas de crampes abdominales.
On observe aussi des **salves de contractions jéjunales** pendant des périodes de stress psychologique.
Ces dernières anomalies ont été observées dans les différents sous-groupe (SII-D, SII-C, et SII-M) et sont donc non spécifiques.

Bien que les anomalies motrices les plus décrites soient celle associées à l'intestin grêle, il existe néanmoins des anomalies aussi au niveau du côlon.

<u>Anomalies motrices au niveau du côlon :</u>

Au niveau du côlon, les troubles de la motricité sont moins bien identifiés, il semblerait qu'il n'y ait pas de perturbation de la motricité basale. En revanche les anomalies motrices s'observent essentiellement après la prise d'un repas, surtout chez les patients SII-D. Leur réponse **motrice rectosigmoïdienne** à l'alimentation est plus marquée et/ou anormalement prolongée par rapport aux sujets sains. Par ailleurs d'autres patients semblent avoir une réponse colique plus faible, les troubles moteurs coliques ne sont donc pas constants et

peuvent provoquer un raccourcissement ou un allongement du temps de transit selon les individus.
En revanche, les troubles moteurs au niveau du colon entraînent **une rétention de gaz** chez les patients SII. Cette rétention peut être due soit à une retenue de gaz par contraction colique ou un défaut de propulsion.
Une étude (13) consistant à la perfusion intestinale de gaz à des patients SII a démontré que les sujets SII ne parvenaient pas à évacuer correctement les gaz par rapport aux sujets sains pour un même volume de gaz injecté. De plus cette étude a montré aussi que les patients SII ressentaient un inconfort plus rapidement que les sujets sains pour un même volume de gaz. Cette évacuation incomplète entraîne donc une sensation de distension abdominale et d'inconfort exacerbée. La sensation de ballonnement apparaît à partir de 400 mL de gaz retenu et la zone déclenchant la douleur la plus intense est le jéjunum.

D'après ces observations, on peut conclure que les symptômes du SII ne peuvent s'expliquer uniquement par les troubles de la motricité puisqu'ils sont étroitement liés à des phénomènes d'hypersensibilité comme nous le verrons par la suite.
L'hyperstimulation des récepteurs sensitifs périphériques (sensation de compression due à la mauvaise évacuation des gaz par exemple) provoque aussi une hyper réaction motrice de l'intestin. Ainsi des troubles moteurs peuvent provoquer des troubles sensitifs et vice versa, il existe une interrelation entre ces phénomènes physiopathologiques.

3.2 L'axe « Intestin-cerveau » dans le SII

L'axe intestin-cerveau (14) (6) (15) est un système de dialogue **bidirectionnel** entre le cerveau et le système digestif. Il met en jeu les voies sensitives **afférentes** (de l'intestin vers le cerveau) et **efférentes** (du cerveau vers l'intestin).

Depuis ces 15 dernières années les découvertes sur l'axe « intestin-cerveau » permettent de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques du SII. On observe que les différents symptômes du SII, entre autres l'hypersensibilité viscérale sont dus à des anomalies de la transmission des signaux de la douleur.

3.2.1 L'hypersensibilité

L'existence d'une hypersensibilité associée aux troubles de la motricité dans le SII a été mise en évidence pour la première fois en 1973 grâce à la démonstration par Ritchie (16) qu'une distension rectale réalisée avec un ballonnet déclenchait une douleur chez 55% des sujets avec SII contre seulement 6% chez les sujets témoins pour un même volume de distension.

Cette expérience répétée en 1994, appelé épreuve du barostat (17) montre que cette hypersensibilité toucherait 50 à 60% des patients. Il s'agit d'une hypersensibilité vraie car les propriétés mécaniques de la paroi digestive ne dont pas altérées alors que le seuil de tolérance à la douleur est effectivement abaissé. Cette hypersensibilité ne concerne que la sensibilité viscérale, la sensibilité somatique n'étant pas altérée dans ce mécanisme (les tests de sensibilité somatique mettant en jeu des stimulations électriques endoluminales ou cutanées

ne montrent pas de différence entre la sensibilité des sujets souffrant de SII par rapport à celle des sujets témoins).

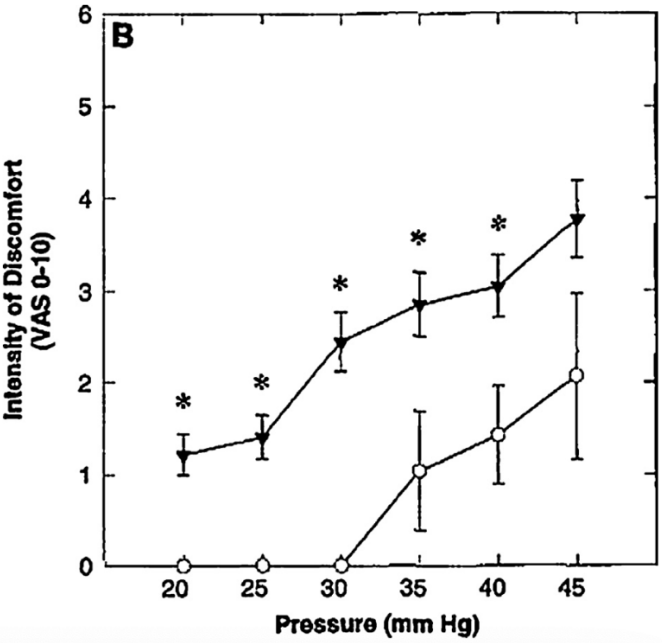


Figure 9 : Perception de la douleur viscérale mesurée par la méthode du barostat (ronds : sujets témoins, triangles : patients avec SII) (17)

L'amélioration de ce seuil constitue d'ailleurs un critère objectif d'efficacité d'un médicament dans le SII, bien plus performant que les questionnaires. On retrouve cette hypersensibilité dans les différents phénotypes de SII : SII-D et SII-C.

L'hypersensibilité peut découler d'anomalies fonctionnelles au niveau du système nerveux entérique et au niveau du système nerveux central.

3.2.2 Anomalie du système nerveux entérique

Le tube digestif est composé d'environ 200 millions de neurones répartis en deux plexus étendus sur toute la longueur du tube digestif le plexus myentérique d'Auerbach qui contrôle la motricité et le plexus sous-muqueux de Meissner, intercalé entre la musculeuse et la muqueuse qui contrôle les sécrétions digestives.

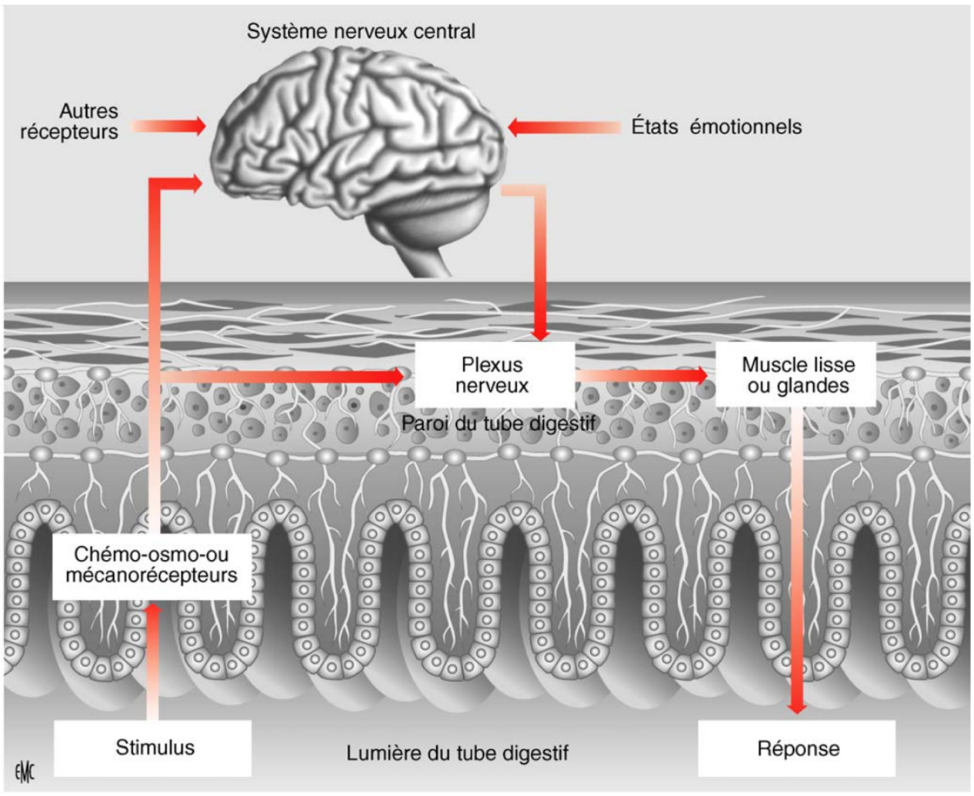


Figure 10 : Schéma d'organisation des voies de sensibilité digestive (10)

Les phénomènes d'hypersensibilité pourraient être dus à une sensibilisation des neurones afférents primaires de la paroi ou à l'activation de nocirécepteurs pariétaux silencieux en temps normal.
On retrouve cette sensibilisation des neurones afférents dans les cas de SII post-infectieux.
L'hypersensibilité apparaissant après une infection digestive serait auto-entretenue par un processus d'inflammation neurogène avec une libération de neuromédiateurs algogènes comme la sérotonine ou la substance P.
Ainsi au contact du système nerveux entérique, on observe un micro-inflammation de la muqueuse caractérisée par des infiltration de cellules immuno-compétentes : lymphocytes T, polynucléaires). On observe aussi une libération élevée de cytokines par les lymphocytes T (présents en concentration élevée) et de mastocytes.
Les médiateurs libérés lors de la dégranulation des mastocytes sont des médiateurs reconnus de l'hypersensibilité viscérale (Nerve Growth factor, tryptase, histamine, sérotonine). De plus, la dégranulation des mastocytes est beaucoup plus marquée à proximité des terminaisons nerveuses et donc cela entretient l'inflammation au niveau des plexus digestifs.

Ainsi on observe qu'une inflammation de la muqueuse intestinale altère la sensibilité de cette dernière et active des circuits nerveux qui induisent des perturbations motrices digestives.

3.2.3 Anomalie du système nerveux central

Certaines anomalies au niveau central peuvent aussi conduire à une hypersensibilité viscérale :

- L'hyperexcitabilité médullaire : Dans le SII on a observé l'existence d'une hyperexcitabilité des neurones de la corne dorsale de la moelle épinière. Cette sensibilisation spinale **diminue le seuil d'excitation** des neurones des voies nociceptives et **amplifie leur réponse**. Ainsi différentes zones centrales sont hyper stimulées : l'insula (impliquée dans les sensations viscérales), et le cortex cingulaire (impliqué dans l'attention, l'émotion et l'humeur).
  Les techniques d'imagerie telle que la TEP ou l'IRM fonctionnelle ont permis de mettre en évidence (18) des zones topographiques aberrantes d'activation dans les voies cérébrales fonctionnelles intervenant dans l'intégration du message nociceptif viscéral digestif.

  Cette activation anormale entraîne aussi une réponse axonique antidromique (du centre vers la périphérie) qui provoque la libération de substances algogènes dans la zone de projection (au niveau des plexus digestifs). Ce mécanisme fait entrer en jeu les récepteurs NMDA (acide N-méthyl D-aspartique). Ce phénomène d'hyperexcitabilité joue un rôle majeur dans l'hyperalgie secondaire et dans la chronicisation des douleurs d'origine somatique.

- L'altération des contrôles inhibiteurs nociceptifs : Les signaux provenant des afférences nociceptives périphériques sont normalement modulés par des systèmes que l'on appelle contrôles inhibiteur diffus nociceptifs ou **« down régulation »**. Ces contrôles sont générés au niveau du SNC par le cortex cingulaire antérieur, l'amygdale ou encore le locus coeruleus. L'amygdale joue un rôle majeur dans le conditionnement émotionnel qui associe une émotion à un stimulus donné et dans l'élaboration de la mémoire émotionnelle. Ainsi on peut noter qu'une anomalie dans l'intégration de la douleur au niveau central peut influer sur l'état d'anxiété du patient. Une relation étroite existe donc entre stress et douleur dans le SII.

  Cette anomalie a été mise en évidence lors d'une étude (19) analysant les variations du réflexe nociceptif médullaire appelé Réflexe RIII. Ce réflexe est une réaction de retrait provoquée par une stimulation électrique du nerf tibial.
  Chez le sujet sain ce réflexe RII est inhibé par les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs lors d'une distension rectale progressive. Les mécanismes physiologiques d'inhibition de la douleur permettent donc d'augmenter le seuil de résistance à la douleur.
  Chez le patient souffrant de SII la distension rectale entraîne une augmentation du réflexe (facilitation) chez les 2/3 des sujets, cela atteste d'une altération des systèmes de contrôle de la douleur et donc un abaissement du seuil de résistance à la douleur.

Ces études ont mis en évidence que les patients souffrant de SII présentaient une intégration corticale de la douleur perturbée avec une activation exagérée du circuit de la vigilance et des

émotions et, au contraire un défaut dans le rétrocontrôle physiologique de la douleur.

- La dysautonomie : Une étude a mis en évidence l'existence d'un dysfonctionnement du système nerveux végétatif, une **perturbation de la balance sympatho-vagale.** Il a été montré que les patients souffrant de SII présentent une augmentation de l'activité sympathique et une diminution de l'activité parasympathique. Mais l'origine de cette dysautonomie (centrale ou périphérique) reste encore à définir.

Hypersensibilité et troubles de la motricité sont étroitement liés : l'hyperexcitabilité des afférences sensitives peuvent provoquer des réactions motrices anormales et les troubles de la motricité provoquent des douleurs accrues à causes des phénomènes d'hyperpression localisée qu'ils provoquent.

3.2.4 Effet du stress

Comme nous l'avons vu précédemment, le SII implique chez les patients touchés une hyperexcitabilité neuronale au niveau du système nerveux central (SNC) dans les zones responsables entre autres de la gestion de la vigilance, des émotions et du stress.
Le stress est une agression de l'organisme par des facteurs physique, psychique, émotionnel qui entraîne un déséquilibre qui doit être compensé par un mécanisme d'adaptation de l'organisme
Le stress est en effet un élément majeur dans la physiopathologie de nombreux troubles digestifs. Les patients rapportent souvent des évènements de vie stressants plus nombreux et plus sévères. On observe aussi une corrélation entre la survenue d'un évènement stressant et l'exacerbation des symptômes dans les trois mois qui suivent.
Une augmentation de la fréquence et de l'intensité des douleurs peut mener à générer de l'anxiété chez les patients, avec l'apparition d'un cercle vicieux et l'établissement d'un état anxieux qui peut alors devenir chronique.

Là encore le stress intervient dans les différents mécanismes des symptômes du SII puisqu'il est associé à des modifications de la sensibilité viscérale, une inflammation locale, des modifications de la motricité et des altérations de la perméabilité.

Le principal médiateur du stress est le **corticotropin-releasing factor (CRF)** synthétisé par l'hypothalamus. On retrouve ce médiateur au niveau central mais aussi au niveau périphérique et notamment au niveau digestif. Les récepteurs CRF sont présents au niveau central (CRF1) et au niveau périphérique (CRF2).
Le CRF périphérique entérique est impliqué dans la réponse motrice colique mais aussi dans l'altération de la perméabilité
Une étude menée sur des rats (20) a prouvé qu'il existait un lien entre production prolongée de CRF et altération de la barrière intestinale avec augmentation de la perméabilité et de l'inflammation locale.
L'augmentation de la perméabilité entraîne une translocation de bactéries intestinales et de leurs métabolites à travers la muqueuse. Ce passage de bactéries et de protéines provoque des dysrégulations locales du système immunitaire et des sécrétions entéro-endocrine,

provoquant une stimulation inappropriée des fibres sensitives du système nerveux entérique et une majoration de l'inflammation locale.

Le fonctionnement CRFergique chez l'homme est une piste potentielle à étudier en thérapeutique.
Ainsi on suppose qu'un stress chronique provoque la libération des CRF et de cytokine pro-inflammatoires par les cellules de l'immunité. Les patients souffrant de SII présentent comme nous l'avons précédemment vu une anomalie de la balance sympatho-vagale, on observe donc une absence de la réponse vagale (cholinergique) via le nerf vague X qui a un rôle normalement anti-inflammatoire. On observe donc une majoration de l'inflammation de la muqueuse dont le contrôle est déficient.
Ainsi dans le SII, un état de stress peut devenir chronique à cause d'un rétrocontrôle central défectueux ce qui entraîne des effets délétères sur le tractus digestif.

3.2.5 Rôle de la sérotonine

La **sérotonine** (21) ou 5-hydroxytrytamine (5-HT) est une monoamine, c'est un neurotransmetteur impliqué dans de nombreux mécanismes physiologiques au niveau du système nerveux central et au niveau des plexus du tractus digestif. Elle est synthétisée à partir de son précurseur le **tryptophane** (qui provient de l'alimentation) par une enzyme, la tryptophane hydroxylase. Après avoir été libérée, cette hormone est captée par un **récepteur sérotoninergique** qui va continuer la chaîne de signalisation, son produit de dégradation est le 5-hydroxyindole acétique, excrété dans les urines.

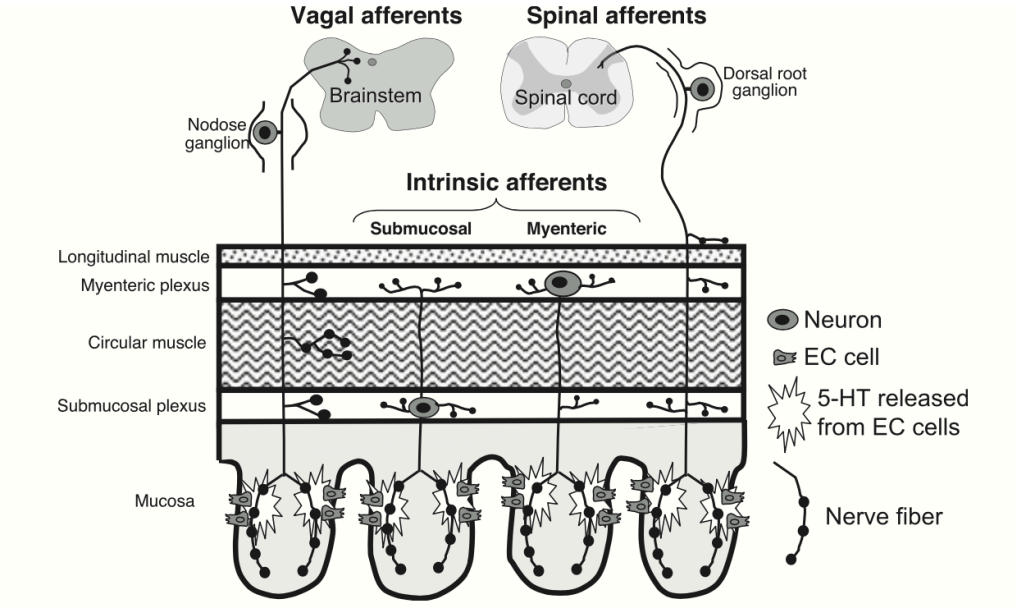


Figure 11 : Les rôles de la sérotonine au niveau de la muqueuse intestinale (21)

La majeure partie du stock de sérotonine de l'organisme (90%) se trouve dans le côlon à l'intérieur des **cellules entérochromaffines** qui sont des cellules neuro endocrines de l'intestin.

Ces cellules vont libérer de la sérotonine en réponse à différents stimuli chimiques ou mécaniques. Le rôle de la sérotonine au niveau du tube digestif est multiple : **activateur de la sécrétion, moteur, régulation de la transmission afférente sensitive entre intestin grêle et SNC** (signaux liés aux réflexes digestifs, à la satiété, à la douleur et à l'inconfort).

Ces mécanismes sont mis en jeu dans la physiopathologie du SII. Les altérations potentielles des voies de signalisation de la sérotonine au niveau digestif dans le SII ont été étudiées dans la littérature scientifique.

Dans le SII, les éléments de la signalisation sérotoninergiques altérés peuvent être divers :
Une modification du nombre de cellules entérochromaffines, un taux anormal de sérotonine, un taux d'expression anormal de la tryptophane hydroxylase, les niveaux d'acide 5-hydroxyindole acétique, les taux de sérotonine sérique anormaux ou encore une expression modifiée des transporteurs de recapture de la sérotonine. Ces modifications sont susceptibles de contribuer à une fonction intestinale anormale.
Les causes peuvent être multiples, on suppose par exemple un polymorphisme du gène du transporteur de la sérotonine (SERT) responsable d'une **prédisposition génétique** au SII ou encore une inhibition de ce même transporteur par les médiateurs de l'i**nflammation.**
Les récepteurs de la sérotonine (5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 et 5-HT4) ont été particulièrement étudiés au niveau digestif et des médicaments agissant sur les récepteurs 5-HT3 et 5-HT4 ont été développés pour le traitement des syndromes de l'intestin irritable.

<u>Le tryptophane :</u>
Il s'agit d'un acide aminé essentiel (son apport est exclusivement alimentaire) qui est le précurseur de la sérotonine. Plusieurs études (22–26) ont montré que le tryptophane et son métabolisme seraient impliqués dans les mécanismes du SII. En effet les patients SII présenteraient une anomalie du métabolisme du tryptophane : au lieu d'être préférentiellement transformé en sérotonine par la tryptophane hydroxylase, une autre voie métabolite prendrait le dessus et il serait catabolisé en kynurénine (Kyn) par l'enzyme indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO). Cette anomalie pourrait être liée à une altération de la flore intestinale. Cette voie provoque la libération de radicaux libres et crée un stress oxydatif majorant l'altération de la muqueuse intestinale. Les patients SII présentent donc un taux de tryptophane sérique plus élevé (car moins métabolisé), un taux de kynurénine supérieur à la normale et donc une synthèse de 5-HT diminuée (par compétition).

Bien que le tryptophane puisse être une piste thérapeutique, il est délicat d'envisager un traitement par tryptophane, en effet une supplémentation ne ferait qu'alimenter la voie physiopathologique.

L'existence d'une comorbidité souvent observée entre troubles psychiatriques et SII peuvent laisser à penser à une incidence des voies 5-HT autre que digestive. Même si plusieurs pistes sont évoquées, les mécanismes sérotoninergiques impliqués dans le SII restent encore flous et des études supplémentaires seront nécessaires pour mieux comprendre leurs causes et leurs effets.

Pour conclure, les récentes études sur l'axe « Brain-gut » ou « Axe intestin-cerveau » mettent en évidence le fait que les différentes étiologies du SII (inflammation, augmentation de la perméabilité, perturbation de la flore, troubles de la motricité, hypersensibilité viscérale, etc) sont tous interdépendants. Beaucoup de choses doivent être encore clarifiées mais l'étude de cet axe permet d'étendre les recherches vers de nouvelles cibles thérapeutiques.
Cela met en avant l'importance de la compréhension du praticien qui doit prendre en compte l'étiologie neurologique du SII. Les progrès thérapeutiques ne pourront venir que d'une approche pluridisciplinaire de cette pathologie.

3.3 SII post-infectieux

Lors de l'établissement d'un diagnostic de SII, l'anamnèse mène parfois à suggérer un lien chronologique entre une **infection intestinale initiale** et l'apparition ultérieure de symptômes digestifs. On parle alors de SII post infectieux ou SII-PI (27). L'ensemble des observations dans la littérature permet de conclure que 10 à 15% des SII seraient à l'origine des SII-PI et que le risque de développer un SII est multiplié par 5 après une infection aigue.
Le SII post infectieux présente le même tableau clinique qu'un SII classique, la seule différence est qu'il débute par une **forme diarrhéique brutale** avec une date de déclenchement des symptômes bien identifiée par le patient.
Le SII-PI survient la plupart du temps après une **infection bactérienne** par les germes suivants ***:*** ***Salmonella, Shigella, Campylobacter jejuni*** **ou encore** ***E. Coli*****.**
Même si cela est moins courant, le risque de développer un SII après une parasitose existe surtout suite à l'infection à *Giardia duodenalis*. Un SII-PI succédant à une infection virale et aussi une éventualité possible mais beaucoup plus rare.

Plusieurs facteurs influencent le risque de développer un SII après un épisode de diarrhée infectieuse. La durée de l'infection initiale est déterminante, la probabilité de voir apparaître un SII Et multiplié par 11 lorsque l'infection dure **plus de 3 semaines**.
Une équipe canadienne (28) a pris en compte neuf variables lors du diagnostic de la diarrhée aiguë évaluant le risque d'évolution en SII : âge inférieur à 60 ans, sexe du sujet (les femmes sont plus touchées), durée de la diarrhée, nombre de selles quotidiennes, existence de crampes abdominales, de rectorragies, perte de poids, fièvre, terrain anxieux ou déprimé.
En fonction de ces critères on peut évaluer un score qui détermine la probabilité pour le patient de développer un SII-PI.

La particularité physiopathologique du SII-PI est la **persistance d'un état inflammatoire local** après l'infection aiguë. En effet on observe un discret infiltrat inflammatoire et une activation immunitaire au niveau de la muqueuse intestinale. En témoignent un excès de lymphocytes intra-épithéliaux, une expression élevée d'interleukines, une multiplication du nombre de cellules entérochromaffines et de mastocytes. L'augmentation du nombre de cellules immunitaires entraîne une libération excessive de médiateurs qui provoque une **hypersensibilité viscérale** probablement corrélée à une libération accrue de sérotonine. Cette hypersensibilité serait accrue par des **séquelles neuronales** consécutives à l'infection. Elle provoquerait la libération de neuropeptides algogènes par les neurones entériques dans la muqueuse et musculeuse intestinale ainsi qu'une multiplication du nombre de neurones, ces phénomènes menant à un sensibilité accrue à la douleur. On observe aussi dans le SII-PI une

augmentation de la perméabilité intestinale. Il existerait une prédisposition génétique chez les personnes qui produisent peu de cytokines anti-inflammatoires, qui seraient donc plus exposées à une réaction inflammatoire persistante.

La physiopathologie du SII-PI est sensiblement la même que le SII classique. L'information qu'il faut retenir relève plutôt de la **prévention**. En effet devant un tableau clinique de diarrhée infectieuse aiguë dont les symptômes semblent persister dans le temps il faut suspecter une évolution vers un SII-PI.

3.4 Importance du microbiote

Comme nous l'avons suggéré précédemment, la population bactérienne intestinale joue un rôle important dans les mécanismes physiopathologiques du SII (15) (6) (29), son implication est multidirectionnelle car elle agit et est influencée par tous les autres axes pathologiques responsable des symptômes dans le SII.

3.4.1 Composition de la flore intestinale

Il y a 10^{13} à 10^{14} microorganismes qui colonisent le tube digestif humain qui représente lui-même une surface de plus de 200 m^2 de muqueuse. Cet ensemble de micro-organismes commensaux vivant dans le tractus digestif est appelé le **microbiote**. Il joue un rôle fondamental dans la protection de l'organisme contre les agressions des pathogènes mais aussi dans l'assimilation des nutriments et des vitamines contenus dans le bol alimentaire.

Bien que la composition de l'écosystème bactérien chez l'homme ne soit pas encore explorée de manière exhaustive (seulement 10 phylums connus sur 50 supposés), on convient qu'un noyau commun de bactéries est partagé par 40% des humains. Les 2 phylums intestinaux principaux sont les ***Firmicutes*** (genre *Lactobacillus*, *Streptococcus* et *Clostridium*) et les ***Bacteroidetes*** (genre *Bacteroides*). D'autres espèces appartenant à d'autres phylums sont aussi présentes en abondance comme les genres *Bifidobacteria* et *Escherichia*.

L'intestin contient une population microbienne extrêmement importante surtout dans le côlon qui en héberge plusieurs centaines d'espèces.
On trouve aussi dans le côlon humain adulte une petite proportion de micro-organismes unicellulaires procaryotes (archaea), de champignons, et de protistes (micro-organismes unicellulaires avec un ou plusieurs noyaux), on peut aussi y trouver des virus et des phages. Tous ces microbes intestinaux représentent en moyenne 600000 gènes par être humain.

<u>Population bactérienne du tube digestif :</u>

- **Estomac et duodénum** : Ils contiennent peu de micro-organismes (on compte moins de 10^3 cellules par gramme de contenu car l'activité motrice phasique propulsive empêche une colonisation stable de la lumière et l'acide gastrique ainsi que la bile et les sécrétions pancréatiques éliminent la plupart des micro-organismes ingérés. La population y est donc relativement faible et est surtout composée de *Lactobacilles* et *Streptoccoques*.

- **Jéjunum et iléon** : Dans cette partie du tractus le nombre de bactéries augmente progressivement, 10^4 dans le jéjunum à 10^7 par gramme dans la partie distale de l'iléon.
- **Gros intestin :** c'est ici que l'on retrouve la plus grande population de bactéries anaérobies (10^{12} par gramme de contenu luminal).

Chaque individu possède une population bactérienne qui lui est propre, celle-ci résulte de son génotype mais aussi de la colonisation initiale à la naissance par une transmission verticale et de ses propres habitudes alimentaires. La population microbienne intestinale forme un écosystème diversifié et dynamique contenant bactéries, archeae, eucaryotes, virus qui sont adaptés à la survie dans l'espace luminal intestinal.

3.4.2 Rôle du microbiote

La relation physiologique entre les bactéries intestinales et l'hôte se nomme la **symbiose**.

La population bactérienne endogène joue un rôle crucial sur la **motricité** ainsi que la **sensibilité** digestive.
En effet une étude a prouvé que des animaux dépourvus de flore (30) présentaient un caecum dilaté ainsi qu'une vidange gastrique et un transit de l'intestin grêle extrêmement ralentis. Chez ces animaux la reconstitution d'une population bactérienne normale restaurait la propagation des **complexes moteurs migrants grêliques**. Ceci augmentait aussi l'expression d'enzymes impliquées dans la synthèse des neuromodulateurs comme l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et stimulait aussi la synthèse de protéines musculaires.

Parmi ces bactéries, certaines ont un rôle **protecteur de la muqueuse**, ce sont les bactéries productrices de butyrates (acide gras à chaîne courte), ces acides gras agissent aussi sur la motricité intestinale, le fonctionnement des cellules épithéliales et immunitaires.

Ces bactéries produisent aussi des métabolites par fermentation comme le **méthane** qui intervient dans la motricité digestive.
Les micro-organismes commensaux exercent aussi une activité **catabolique** pour des substrats d'origine exogène (résidus alimentaires) où endogène (sécrétions), ils participent donc à la **nutrition** de l'hôte en transformant les substrats en substances assimilables par l'hôte.

Les bactéries commensales exercent une influence importante sur la **fonction immunitaire** de l'hôte par l'intermédiaire de structures lymphoïdes présentes en grand nombre au niveau de la muqueuse de l'intestin (les plaques de Peyer au niveau de l'intestin grêle et les follicules lymphoïdes isolés au niveau du gros intestin).
L'épithélium de ces structures est spécialisé dans l'absorption et l'échantillonnage des antigènes, elles contiennent aussi des centres germinatifs pour l'induction de réponses immunitaires adaptées. Il y a donc au niveau intestinal un dialogue entre microbiote et mécanismes immunitaires de la muqueuse intestinale.

D'autres bactéries auront quant à elles une activité **pro-inflammatoire**, ce sont les bactéries chargées de dégrader la mucine. Il existe donc un véritable **dialogue immunitaire** entre l'hôte et la flore intestinale avec un équilibre entre signaux pro-inflammatoires et anti-

inflammatoires.

Le microbiote intestinal joue aussi un rôle prépondérant dans l'axe « intestin-cerveau » car il produit directement un certain nombre de **neurotransmetteurs** (dopamine, sérotonine, noradrénaline, GABA …).
Une étude réalisée sur des souris en 2006 a montré l'apparition d'une hypersensibilité colique lors d'un traitement par antibiotiques. Cette hypersensibilité a été corrigée par l'administration de probiotiques. Les bactéries de la flore intestinale auraient donc un rôle modulateur sur la sensibilité viscérale. L'hypothèse énoncée par l'étude est que les probiotiques pourraient augmenter l'expression des récepteurs cannabinoïdes et opioïdes à la surface des cellules épithéliales intestinales. On observe donc chez les souris traitées par probiotiques une augmentation du seuil douloureux lors d'une distension. Le soulagement de la douleur serait équivalent à 1 mg de morphine.
La flore intestinale serait donc aussi impliquée dans la **modulation de la douleur**.

Une autre étude menée en 2012 (31) consistant en l'analyse de la population microbienne fécale chez des patients souffrant de SII a aussi montré une corrélation entre dysbiose et tendance à la dépression ce qui implique que l'impact du microbiote sur l'axe « brain-gut » est plus complexe qu'il n'y paraît.

3.4.3 Anomalie de l'écosystème intestinal : la dysbiose

On désigne le microbiote pathologique par le terme de **dysbiose**.
Des expériences (32) de transplantation fécale homme-souris ont permis de transmettre le phénotype d'hypersensibilité colique chez les souris receveuses. On peut déduire alors qu'il existe un profil microbien pathologique qui peut être retrouvé chez plusieurs individus, mais il est encore délicat de décrire précisément la nature de la dysbiose. On la définit dans la littérature par **une restriction de la biodiversité et l'instabilité du microbiote dans le temps.**

<u>Anomalie qualitative de la flore :</u>

Dans le SII, on observe un déséquilibre au niveau de la composition de la population microbienne (15) : une diminution des *Lactobacilles* et *Bacteroides* en parallèle d'une augmentation des *Streptocoques* et des *Clostridium*. Ces variations n'étant pas encore bien étudiées, ce qu'il faut retenir c'est que la dysbiose se caractérise par une **diminution des bactéries bénéfiques** au niveau digestif (celles qui jouent un rôle de défense de la muqueuse) et une **augmentation des bactéries pathogènes.**

Une étude (33) a mis en évidence que les sujets souffrant de SII avec douleurs avaient 5 fois moins de *Bifidobactéries* dans le tractus par rapport aux sujets qui n'affirmaient pas ressentir de douleurs.

Les métabolites produit par les bactéries du microbiote jouent aussi un rôle dans les signes mécaniques du SII, par exemple le méthane dont il a été prouvé qu'il allonge le temps de transit et est donc impliqué dans la constipation.

Anomalie quantitative de la flore :

Plusieurs études suggèrent l'existence d'une **pullulation bactérienne** associée au SII, ce qui pourrait être mis en évidence par une production excessive d'hydrogène et de méthane qui auraient un effet délétère sur le transit en majorant la constipation.
Cette hypothèse pourrait se vérifier à l'aide d'un test respiratoire à l'hydrogène après administration de lactulose chez les patients souffrant de SII. Cette pullulation bactérienne serait responsable de la genèse des symptômes dans le SII, en effet on observe une production accrue de méthane chez les patients SII-C. De plus, cette méthano-production serait améliorée après traitement antibiotique.
Cependant cette hypothèse reste contestée, en effet la prévalence du test à l'hydrogène serait peu différente entre les sujets SII symptomatiques, les sujets SII asymptomatiques et les sujets sains. Certains auteurs remettent en cause la pertinence du test respiratoire pour valider l'existence d'une pullulation bactérienne dans le SII.
Même si cela n'est pas prouvé de manière fiable pour l'instant, cette hypothèse n'est pas à rejeter et il est possible qu'une pullulation microbienne existe chez une partie des patients souffrant de SII.

Les bactéries intestinales peuvent aussi influer sur **l'inflammation** de la muqueuse.
Les cellules immunitaires, endocrines et les neurones du système nerveux entérique (SNE) présents au niveau digestif ont des récepteurs à **antigène** à leur surface qui leur permet de distinguer les **bactéries commensales** des **bactéries pathogènes**. Lors d'une dysbiose, il semblerait que les récepteurs soient suractivés ce qui provoque une augmentation de la **perméabilité intestinale** chez 15 à 20% des sujets souffrant de SII. Cela provoque aussi une augmentation de la production des médiateurs de **l'inflammation** (cytokine) et entraîne une inflammation.

Cependant il est délicat d'évaluer et de décrire les mécanismes de dialogue entre les bactéries intestinales et l'hôte.

Ainsi les différentes études réalisées ces dernières années tendent à prouver que les différentes étiologies du SII sont intrinsèquement liées.
L'inflammation, la perméabilité intestinale, la population bactérienne de la flore intestinale, le système immunitaire et le système nerveux interagissent les uns sur les autres.
Cela prouve que la prise en charge du SII doit tenir compte de la complexité des étiologies et doit se porter sur l'ensemble des mécanisme impliqués dans les douleurs chroniques.

CHAPITRE 2 : PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE ET RÔLE DU PHARMACIEN

1 LES TRAITEMENTS

1.1 Traitements médicamenteux conventionnels

1.1.1 Les antispasmodiques

Bien que la physiopathologie du SII ne se résume pas seulement aux troubles de la motricité, il paraît logique que les antispasmodiques (34)(35) s'inscrivent dans la prise en charge thérapeutique du SII. Ils sont souvent prescrits en première ligne par les médecins en traitement court durant les épisodes douloureux ou en traitement d'entretien en prévention des poussées douloureuses.

Les troubles moteurs qui affectent le tube digestif (contraction iléales, reflexe gastro-colique excessif après la prise alimentaire) sont source de douleurs dans le SII. Les antispasmodiques ont une action sur le muscle lisse intestinal, leur cible et leur mécanisme d'action peuvent varier selon les types de molécules : anti-muscarinique (cimétropium, mébévérine), inhibiteurs des canaux calciques (pinavérium) ou musculotropes (papaverine-like) (Figure 12).

Les mécanismes des antispasmodiques n'est pas encore tout à fait connu car la plupart de ces molécules aurait une action mixte sur les différentes cibles au niveau des muscles lisses.

Leur efficacité serait cependant discutable, en effet quatre méta-analyses (36) (37) (38) (39) indiquent que les résultats doivent être interprétés avec prudence en raison de biais méthodologiques : critères de sélection imprécis, défaut de puissance des essais, schémas d'études inadaptés, critères de jugement souvent mal définis, important nombre de perdus de vue …
Trois de ces méta analyses reposant sur 26, 23 et 16 essais cliniques ont conclu que seulement certains antispasmodiques (la trimébutine, le pinaverium, la mébévérine) avaient une efficacité deux fois supérieure à celle du placebo dans le soulagement des douleurs abdominales, cependant l'étude n'a pas montré d'amélioration de transit.

Une étude a démontré que la mébévérine donnait de bons résultats dans le soulagement des douleurs abdominales tout au long du traitement, mais que les patients se plaignaient parallèlement d'avoir plus de ballonnements. (40)

Une étude plus récente a démontré l'efficacité du **phloroglucinol (SPASFON)** dans le soulagement des douleurs au cours des poussées de SII. Le résultat indique qu'il pourrait être conseillé dans les épisodes douloureux paroxystiques et non en traitement de fond. (41)

La spécialité **METEOSPASMYL** contient deux principes actifs : le citrate d'alvérine et la siméthicone (composé soluble combinant la silice et le diméticone). Le citrate d'alvérine permet de diminuer les contractions de l'intestin grêle provoquées par les stimulations

afférentes parasympathiques sur les cellules musculaires lisses. Cette spécialité présenterait aussi une activité antinociceptive viscérale via une action antagoniste sur les récepteurs de type 1A de la sérotonine.

Deux études randomisées réalisées en double aveugle ont montré que le **METEOSPASMYL** donnait des résultats équivalent à la trimébutine et la mébévérine dans le soulagement des douleurs du SII. (42) (43)

Nom (ICD)	Cible Pharmacologique	Effet sur la motricité digestive	Effet sur la sensibilité digestive
Citrate d'Alvérine 3 × 60 mg	Antagoniste 5-HT1A (42)	↓ Motricité colique chez l'animal [43]	↓ Sensibilité *in vitro* des neurones afférents [44]
Mébéverine 3 × 135 mg 2 × 200 mg	Inhibition des canaux Ca2+ liés au récepteur α1 adrénergique [45] Inhibition des canaux Na voltage dépendants [46]	↓ Effet régulateur de la motricité intestinale et colique chez l'homme [47]	?
Bromure de Pinaverium 3 × 50 mg 2 × 100 mg	Inhibition des canaux Ca2+ du muscle intestinal [48]	↓ Motricité colique post-prandiale de patients avec SII [49, 50]	Action médiée par les terminaisons afférentes CCK-dependantes [51]
Trimébutine 3 × 100 mg 3 × 200 mg	Agoniste des récepteurs opiacés périphériques [52, 53] Inhibition des canaux Na et libération de glutamate [54]	↑ Phases III MMC chez l'homme [55]	↑ Seuils de sensibilité rectale chez les patients avec SII [56]

Figure 12 : Effets pharmacologiques et pharmacodynamique des antispasmodiques (35)

Une étude réalisée en 2012 et 2013 (44) a analysé les résultats d'un traitement par **pinaverium (DICETEL)** chez une cohorte de patients souffrant de SII. Cette étude a prouvé que deux fois plus de patients traités ressentaient une nette amélioration des symptômes en comparaison au groupe sous placebo. Cette étude indique donc que le pinaverium présente un bénéfice thérapeutique sûr et place cette substance comme un potentiel traitement de première intention dans les douleurs abdominales dues au SII.

Certaines études ont montré une amélioration globale de la maladie et de la qualité de vie supérieure par rapport au placebo.

A cause de l'ancienneté des études réalisée et des biais pouvant flouter la pertinence des résultats, il peut être délicat d'évaluer objectivement l'efficacité des différents antispasmodiques disponibles sur le marché français. Peu d'antispasmodiques peuvent être considérés comme efficace avec un taux de preuve suffisant.

On peut retenir le **pinaverium**, le **phloroglucinol** et le **citrate d'alvérine** dont les études assez récentes permettent d'apporter un niveau de preuve suffisant dans l'efficacité de ces molécules sur les douleurs de SII. Certaines études ont montré une amélioration globale de la sévérité de la maladie et de la qualité de vie par rapport au placebo. De plus, les antispasmodiques présentent des effets secondaires jugés faibles et acceptables. Ainsi il paraît logique que les antispasmodiques s'inscrivent en première ligne dans la prise charge thérapeutique du SII, même s'il est préférable de sélectionner les molécules dont les études apportent un niveau de preuve correct.

1.1.2 Les argiles, silicates et adsorbants

D'autres types de médicaments sont fréquemment prescrits ou conseillés dans les cas de troubles et de douleurs digestifs, c'est le cas des pansements digestifs et des adsorbants (34).

Une étude (45) réalisée sur plus de 500 patients a évalué l'efficacité de la **montmorillonite beidellitique (BEDELIX)**. Il est ressorti de cette étude une efficacité notable sur les douleurs abdominales et le confort digestif des patients souffrant de constipation C-SII (Figure 13). En revanche pour les autres sous-groupes de patients, SII-M et SII-D, l'efficacité du BEDELIX n'était pas suffisante statistiquement pour prétendre avoir une indication.

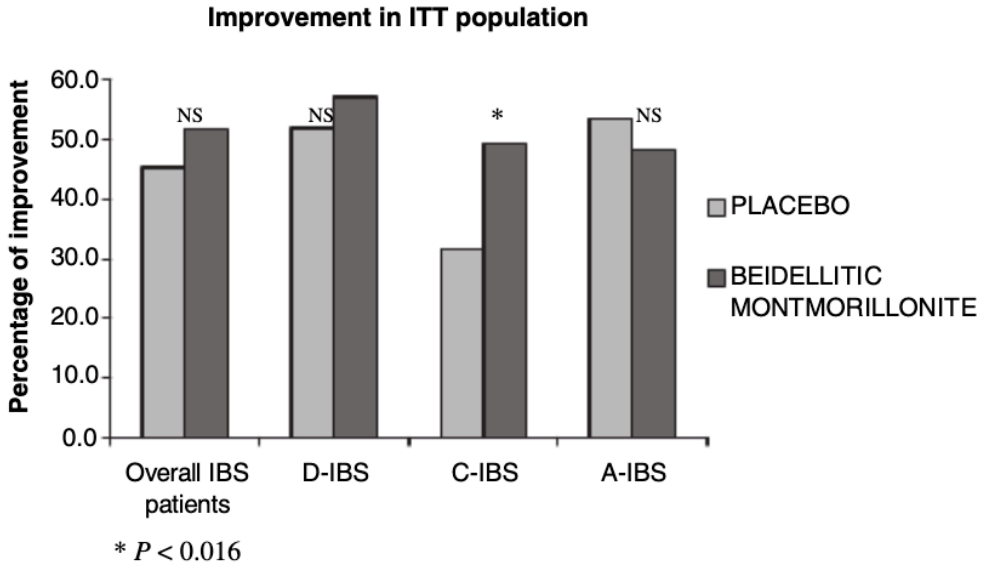


Figure 13 : Amélioration des douleurs abdominales et/ou inconfort dans l'échantillon testé (45)

Une étude (46) a été réalisée sur 104 patient souffrant de SII, mesurant l'amélioration des symptômes ou non après un traitement par **diosmectite (SMECTA)** pendant 56 jours. Les résultats de cette étude montrent une nette amélioration des douleurs abdominales ainsi que des ballonnements par rapport au placebo mais plus particulièrement sur le groupe de patients à diarrhée prédominante (D-SII) (Figure 14).

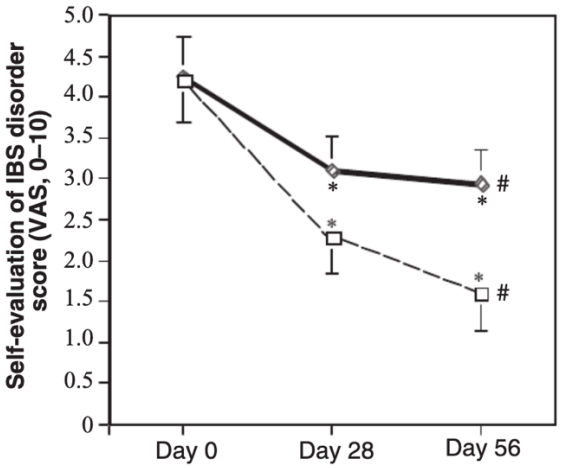


Figure 14 : Évolution générale des symptômes du SII autoévaluée par les patients (46)

On peut conclure que ces molécules peuvent avoir une indication dans la prise en charge du SII bien qu'il ne s'agisse que d'un traitement symptomatique. On observe une amélioration de l'inconfort et des douleurs abdominales. Il faut cependant être attentif au sous-groupe auquel appartient le patient, le BEDELIX n'étant efficace avec un niveau de preuve suffisant que sur les sous-groupes à constipation prédominante, et le SMECTA pouvant entraîner des constipations à fortes doses devra être plutôt indiqué chez les patients D-SII et évité chez les patients C-SII afin de ne pas majorer la constipation.
Ces pansements digestifs pouvant perturber l'absorption d'autres molécules, il ne faudra rappeler aux patients d'espacer leur prise d'au moins deux heures avec toute autre prise de médicaments.

En ce qui concerne le **charbon actif**, très souvent réclamé au comptoir par les patients, il n'existe que peu d'études ayant mesuré son efficacité dans le soulagement des douleurs abdominales dans le SII.
Le charbon actif est censé adsorber les gaz intestinaux notamment grâce à sa capacité à se lier au gaz de soufre produits par les fèces. Une étude (47) réalisée sur 5 patients pendant une semaine n'a pas démontré d'efficacité pour le charbon activé concernant la réduction du volume de gaz produit alors que les résultats des essais menés in vitro semblaient indiquer une action sur la production de gaz soufrés. L'hypothèse émise est que la capacité de chélation du soufre est trop rapidement saturée dans l'intestin au posologies recommandées de 0,52g de charbon actif quatre fois par jour.
On suppose qu'il faudrait augmenter les posologies au-delà des seuils conseillés par le fabricant pour avoir un effet notable dans l'amélioration de l'inconfort mais en pratique ce dosage risque d'être problématique pour l'observance des patients car cela implique l'ingestion de plus de 8 comprimés par jour.

Il n'est donc pas judicieux de recommander le charbon actif pour le soulagement des ballonnements liés au SII.

1.1.3 Les modificateurs du transit

1.1.3.1 Les laxatifs

Les patients SII-C déclarent présenter un transit lent ainsi qu'une défécation difficile ou encore un sentiment de ballonnement avec un désir de déféquer sans résultat ou encore une évacuation incomplète des selles.
De nombreux laxatifs (48,49) sont disponibles sans prescription médicale et peuvent donc être conseillés au comptoir.

Laxatifs osmotiques :
Les laxatifs osmotiques comme le lactulose, le sorbitol, le lactitol ou le macrogol sont recommandés en première intention en cas de diarrhée au vu de leur efficacité et de leur bonne tolérance. Ils permettent d'augmenter la fréquence des selles, d'améliorer leur consistance et de faciliter les efforts de poussée. Ils provoquent un appel d'eau et d'électrolytes dans la lumière intestinale entraînant une **augmentation du volume des selles** et une **modification de leur consistance**, facilitant ainsi le transit.
Certains de ces laxatifs (lactulose, sorbitol et lactilol) appartiennent à la famille des **polyols**. Comme nous le verrons plus tard dans la partie consacrée à l'alimentation, ces disaccharides ne sont pas recommandés dans le SII, ils ne sont peu ou pas digérés par l'intestin et sont susceptibles d'être **fermentés** par la flore bactérienne. Ce phénomène provoque alors **flatulences** et **ballonnements**.

Le polyéthylène glycol ou **macrogol** présente lui aussi un effet osmotique, mais a l'avantage de ne pas être métabolisé par la flore intestinale et ne provoque donc **pas de fermentation**. Il présente un **meilleur ratio efficacité/sécurité** que les autres laxatifs osmotiques.

Les laxatifs de lest (mucilages) :
Ce type de laxatif tel que le psyllium (ispaghul), la gomme de sterculia exercent aussi une **activité osmotique**. Ils forment un ballast qui retient l'eau dans la lumière intestinale en augmentant le volume du bol alimentaire. Cela a pour effet de stimuler les contractions propulsives et donc d'augmenter la fréquence des selles ainsi que d'améliorer leur consistance. On les recommandera aussi en première intention pour leur efficacité et leur innocuité.

Laxatifs émollients :
Ce sont des laxatifs lubrifiants tels que l'huile de paraffine. Ils modifient le transit en lubrifiant le bol fécal et en accélérant sa progression dans l'intestin. Utilisés à long terme, ils peuvent provoquer une incontinence anale ou encore des suintements anaux. La prise au long court peut aussi provoquer des déficits en vitamines (A, D, E et K) et ils présentent un risque de fausse route chez les personnes âgées. Face à ces effets indésirables, on ne les conseillera qu'en seconde intention.

Les laxatifs stimulants :
Les laxatifs stimulants (anthracéniques, bisacodyl, docusate et picosulfate de sodium, huile de ricin) s'ils sont utilisés au long court peuvent être à l'origine de perturbations hydro-

électrolytiques, peuvent altérer l'épithélium colique et provoquer une accoutumance qui incite à augmenter les posologies. Dans des cas plus rares ils peuvent être à l'origine de pathologies plus graves (ostéoarthropathies, colites hémorragiques ou insuffisance cardiaque). On réservera leur usage à des cas réfractaires aux autres traitements sur de courtes périodes et sous surveillance médicale. En raison de leurs effets secondaires, on ne les recommandera qu'en seconde intention.

Les laxatifs par voie rectale (lavements et suppositoires) seront eux aussi réservés à des conditions particulières.

Il a été démontré (50) que la consommation de fibres présentait un effet un effet sur la constipation mais n'avait aucun avantage sur les douleurs abdominales. Il a aussi été noté que certaines fibres insolubles (comme le son de blé) pouvaient majorer les ballonnements et les flatulences chez les patients SII dont plus de la moitié estimaient avoir eu une aggravation de leurs symptômes. Il faudra donc veiller à choisir avec précaution les fibres introduites dans la prise en charge de la constipation, comme nous l'aborderons plus tard dans la partie sur l'alimentation.
Un des rares essais randomisés sur la constipation chronique a démontré que le macrogol était supérieur au lactulose en termes d'efficacité et de tolérance, avec moins de flatulences.

Même s'ils sont souvent prescrits en première ligne pour soulager les symptômes du SII-D, les études menées (51) indiquent que les laxatifs n'ont pas d'effet sur les douleurs abdominales ou les symptômes généraux. La pertinence des laxatifs de lest a été remise en question dans quelques études (52,53) mais les essais menés étaient assez hétérogènes et présentaient des biais méthodologiques.

Pour résumer, l'utilisation des laxatifs dans le traitement du SII sera **symptomatique**. Cela permettra d'améliorer le transit mais n'affectera pas les signes généraux. On privilégiera les **laxatifs « doux »** comme les laxatifs **osmotiques**, mais en garde à **éviter les polyols et les fibres insolubles** qui risquent de majorer les symptômes. On proscrira les laxatifs plus agressifs comme les laxatifs stimulants ou émollients qui risquent d'altérer la muqueuse digestive et de provoquer des tolérances.
L'usage des laxatifs doit se faire en compléments de **règles hygiéno-diététiques** adaptées à la constipation chronique.

1.1.3.2 Antidiarrhéiques

Pour les patients SII-D qui souffrent de crises de diarrhées, on pourra conseiller des antidiarrhéiques qui auront pour but de réguler un transit trop rapide (54).
Le **lopéramide (IMODIUM)** est un analogue structurel des opiacés qui possède une activité antisécrétoire en augmentant le flux hydro-électrique de la lumière intestinale vers le pôle plasmatique de l'entérocyte. Il provoque aussi un ralentissement du transit colique.

Quelques études (55–58) sont disponibles sur l'effet du lopéramide dans le SII à **prédominance diarrhéique**, il a été observé que le lopéramide **diminue la fréquence des selles** et **améliore leur consistance**. En revanche il n'a pas donné de résultats concernant les

douleurs, les ballonnements ou les symptômes globaux du SII (54). Le lopéramide est le seul anti-diarrhéique qui a été évalué pour le SII dans la littérature bien que les données sur sa tolérance et sa sécurité n'aient pas été analysées.

Le lopéramide constitue donc un traitement efficace sur les diarrhées, il peut tout à fait entrer dans la prise en charge symptomatique du SII mais ne se suffira pas à lui-même en l'absence d'effets sur les autres symptômes. On le conseillera chez les patients SII-D en complément d'un traitement adjuvant.

1.1.4 Antidépresseurs

Ce sont des **psychotropes** qui ont pour but de potentialiser la présence de neurotransmetteurs au niveau de la synapse des neurones centraux ou périphériques. Ils sont utilisés dans le traitement de la dépression, des troubles anxieux mais aussi des **douleurs neuropathiques**. C'est cette action **antalgique** qui va être recherchée dans le SII (34,59). Ces médicaments seront indiqués en deuxième voire en troisième ligne en cas d'échec des traitements à visée digestive. Il n'y pas d'AMM pour les antidépresseurs dans le SII. L'instauration d'un tel traitement sera décidée par le médecin s'il juge leur utilisation pertinente.

1.1.4.1 Antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline, la desipramine, la lomipramine, la doxépine et l'imipramine inhibent la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Ils ont aussi une action antagoniste sur les récepteurs adrénergiques, cholinergiques et histaminergiques. Bien que leur indication première soit d'agir sur les troubles anxieux, ils permettent aussi de **moduler les sensations de la douleur**. Cet effet est atteignable à des posologies plus faibles que pour l'action antidépressive.
Le mécanisme antalgique de ces médicaments dans le SII est encore méconnu, on suppose qu'il implique une modulation de la signalisation de la douleur au niveau central et/ou périphérique, en agissant sur les anomalies de l'axe intestin-cerveau caractéristiques du SII.
Une méta-analyse et des essais randomisés (60,61) ont montré une efficacité des antidépresseurs 3 à 4 fois supérieure au placebo.
Le traitement par antidépresseurs tricycliques est établi à des doses faibles, inférieures à celles recommandées pour les troubles dépressifs. Le bénéfice thérapeutique est progressif à partir de la deuxième semaine de traitement voire parfois après quelques mois. On pourra augmenter progressivement les doses jusqu'à atteindre la dose efficace.
Les effets indésirables de ce type d'antidépresseurs sont la constipation, la sécheresse buccale et la somnolence, ils sont observés moins fréquemment à des posologies infranormales mais peuvent être la cause d'une mauvaise observance du traitement. La constipation peut être cependant un effet secondaire recherché dans la prise en charge des patients SII-D, dans le cas d'un patient SII-C il faudra inclure un traitement adjuvant afin de prévenir la majoration de la constipation.

Les antidépresseurs tricycliques seront recommandés dans le **SII modéré à sévère** s'accompagnant de douleurs digestives importantes ou lorsque d'autres thérapies ont échoué.

Ils pourront être combinés à des médicaments antispasmodiques.
On conseillera au patient la prise au coucher (risque de somnolence), pour une dose quotidienne de 10 à 25 mg avec un augmentation progressive des doses à évaluer avec le prescripteur.
On considère qu'un essai thérapeutique de 1 à 3 mois est nécessaire avant de conclure de l'inefficacité de cette classe. En cas de succès, on ne dépassera pas 6 mois de traitement et l'arrêt doit être encadré par le médecin prescripteur avec une diminution progressive des doses.

1.1.4.2 Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) représentent une option séduisante dans la pris en charge du SII, en effet ils ont une efficacité similaire aux antidépresseurs tricycliques dans le traitement de la dépression mais ont l'avantage de provoquer moins d'effets indésirables. La sérotonine (5-HT) paraît être une cible de choix dans la stratégie thérapeutique du SII étant donné son implication dans les mécanismes de la motricité intestinale et de la sensibilité viscérale.
Pourtant les études menées jusqu'à présent (62–67) n'appuient pas ces hypothèses et les résultats sont contradictoires pour la fluoxétine, la paroxétine et le citalopram.
Les effets sur les douleurs et les symptômes du SII n'ont pas été probants, les seuls effets positifs observés ont été ceux liés à l'amélioration de l'humeur.

1.1.5 Médicaments agissant sur le mécanisme de la sérotonine

Compte tenu du rôle important que joue la sérotonine dans la physiopathologie du SII, les récepteurs sérotoninergiques ont été estimés comme une cible potentielle pour les recherches thérapeutiques dans la prise en charge du SII (34,59). Certaines molécules auront un effet agoniste de la sérotonine et d'autres présenteront un effet antagoniste, elles peuvent agir sur différents types de récepteurs sérotoninergiques.

Les **antagonistes 5-HT3** (alosétron, cilansétron) **inhibent la motricité digestive**.

Bien que ces molécules aient montré une efficacité bien supérieure au placebo dans des études randomisées (68), ils ne sont pas commercialisés en France. Il a été noté l'apparition de constipations sévères et même de colites ischémiques. Ces **effets indésirables graves** observés ont conduit au quasi-abandon de cette classe pharmacologique.

Les **agonistes 5-HT4** comme le tégaserod ou le cisapride ont un effet **prokinétique** (69) mais ne sont plus commercialisés en France, à cause des effets indésirables cardiaques graves qu'ils induisent (troubles du rythme ventriculaire).

Cette classe médicamenteuse bien que prometteuse en théorie ne s'inclut pas dans la prise en charge du SII en raison d'effets indésirables trop importants. L'ondansétron (antagoniste 5-HT3) peut être utilisé hors-AMM dans la prise en charge du SII, mais ne constitue pas un

traitement de première ligne, d'autres molécules avec moins d'effets indésirables seront privilégiées.

1.2 Traitements à base de plantes

L'OMS définit les médicaments à base de plantes comme suit **: « Les plantes médicinales sont dérivées soit de plantes entières, soit de parties de plantes (feuilles, pédoncules, bourgeons, fleurs, racines, tubercules), utilisées sous forme brute ou raffinée »**. On pourra utiliser les plantes (70–73) sous formes d'herbes simples, de préparations traditionnelles, de mélanges d'herbes différentes en association avec une médication classique (74). Au comptoir, les traitements à base de plantes sont de plus en plus réclamés par les patients, cela peut être dû à l'échec des traitements conventionnels ou au grand nombre d'effets indésirables qui peuvent leur être associé ou simplement un désir du grand public de se tourner vers des thérapies alternatives et dites plus naturelles.

De nombreuses données sont disponibles dans la littérature scientifique concernant les traitements à base de plantes dans la prise en charge des troubles digestifs.
Nous allons essayer de passer en revue les données disponibles concernant la phytothérapie dans la prise en charge du SII et de sélectionner les plantes ou mélanges de plantes qui présentent un intérêt avéré.

1.2.1 Plantes uniques

Les médicaments à base de plantes unique (hors mélange de plantes) peuvent se présenter sous plusieurs formes : huile essentielles, extraits standardisés (EPS), plantes séchées (tisanes), poudre de plantes, présentés sous forme de gélules, capsules ou comprimés.

1.2.1.1 Aloe vera

Il s'agit d'une plante de la famille des Aloeacées, elle peut se présenter sous forme de poudre ou sous forme liquide. L'Aloe vera est connu en phytothérapie pour ses propriétés laxatives.
Une étude (75) réalisée avec un traitement à base d'Aloe vera seul n'a pas montré d'amélioration des symptômes du SII chez les patients traités par rapport au placebo. Le principal effet indésirable reporté était la majoration des diarrhées chez les patients SII-D. On peut retenir néanmoins son effet laxatif possiblement utile chez les patients SII-C mais il ne présente pas d'intérêt dans l'amélioration des symptômes généraux du SII et du score de la qualité de vie.

1.2.1.2 Curcuma

Le **curcuma longa** (famille des Zingiberacées) est une herbacée rhizomateuse originaire de l'Inde et du Sud -Est Asiatique.
Le curcuma possède des propriétés **anti-inflammatoires, bactéricides et spasmolytiques** mais aussi cholérétiques et cholagogues. Son rhizome contient de l'amidon, des cétones et surtout

de la curcumine.
Une étude (76) réalisée sur le Curcuma longa (rhizome) en traitement sur 8 semaines a montré de très bons résultats chez les patients avec une nette amélioration des scores de qualité de vie ainsi les douleurs abdominales pour les deux tiers des patients entre le début et la fin de la période traitement.
En revanche une étude (77) menée avec une autre espèce de curcuma (Curcuma xanthorriza) n'a montré aucune différence avec le placebo, voire même une aggravation des douleurs intestinales.
On ne retiendra donc que l'espèce Curcuma longa qui présente un intérêt avec un niveau de preuve suffisant dans le traitement du SII.

1.2.1.3 Artichaut

Cynara scolymus ou Artichaut (famille des Astéracées) est reconnu pour ses propriétés cholérétiques et dépuratives. Ses feuilles contiennent des acides phénols (acide caféique) et des acides alcools (acide malique, acide succinique, acide lactique, acide citrique).

Il a été avancé que cette plante avait une influence sur le microbiote intestinal ainsi qu'une activité antispasmodique. (78,79)

Des études (80,81) ont démontré l'efficacité de l'administration de Cynara scolymus (extrait de feuilles) pendant 6 semaines. Il a été noté une baisse de l'incidence du SII et une régularisation de l'alternance diarrhée/constipation vers un **transit normal** ainsi qu'une diminution significative de la **dyspepsie** et de la gravité des symptômes généraux. La quasi-totalité des patients estimait que ce traitement à base d'artichaut était meilleur ou sinon égal aux autres traitements qu'ils avaient reçus jusque-là. La tolérance pour Cyanar scolymus était très bonne.

1.2.1.4 Fumeterre

Fumaria officinalis ou Fumeterre (famille des Papavéracées) possède une activité de régulation du foie et de la vésicule biliaire (cholagogue) et a une activité **antispasmodique**. Les parties aériennes contiennent des alcaloïdes, des flavonoïdes et des acides organiques (acide fumarique).

Une étude (82) a analysé l'effet de Fumaria officinalis (plante entière) sur des patients SII. Les patients qui recevaient le traitement ont montré une diminution des douleurs, en revanche il n'y a pas eu d'effet positif sur la distension abdominale ou d'impact psychologique par rapport au placebo.

1.2.1.5 Millepertuis

Hypericum perforatum ou Mille pertuis famille des Clusiacées) est connu pour son action antidépressive, on peut donc supposer une efficacité dans le SII par modulation du stress et des niveaux de sérotonine.
Une étude (83) a observé l'efficacité du Millepertuis pendant 12 semaines concernant les symptômes digestifs, les douleurs, les scores de diarrhées et constipation ainsi que les ballonnements. Le millepertuis n'a pas prouvé son efficacité sur ces symptômes car c'est le placebo qui a montré le plus de résultats.

Une autre étude (84) a montré cependant une efficacité du millepertuis sur les symptômes psychologiques et la réponse au stress chez les patients SII.

Le millepertuis ne présente donc pas d'efficacité probante sur les signes digestifs, même s'il présente une action potentielle concernant l'impact psychologique du SII ; il faut noter que le millepertuis est un puissant inhibiteur enzymatique et qu'il peut être contre-indiqué avec de nombreux traitements. Dans l'ensemble, si on considère le bénéfice apporté et les risques d'interaction, le millepertuis n'est pas un candidat pertinent dans la prise en charge du SII.

1.2.1.6 Menthe poivrée

Menta x piperita ou Menthe poivrée (famille des Lamiacées) possède de nombreuses propriétés digestives.
De nombreuses études (85–89) ont analysé l'effet d'un traitement par huile essentielle de menthe poivrée en capsule entérosoluble. Il a été noté une diminution des douleurs abdominales, des distensions abdominales, de la fréquence des selles, des borborygmes et des flatulences ainsi qu'une amélioration significative de la qualité de vie. Aucun effet indésirable significatif n'a été observé.
L'huile essentielle de menthe poivrée (90) a des propriétés antimicrobienne, antispasmodique et diminue la motilité gastrique.
L'huile essentielle de menthe poivrée contient du **menthol** et du **menthone**, des dérivés terpéniques aux propriétés **antispasmodiques** sur les fibres musculaires de l'appareil digestif.
On estime le dosage recommandé dans la prise charge des symptômes du SII à 180-200 mg sous forme de capsules ou de gélules.
L'Agence européenne du médicament (EMA), l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ainsi que la Coopération scientifique européenne en phytothérapie (ESCOP) reconnaissent l'utilisation bien établie de l'huile essentielle de menthe poivrée dans la prise en charge du SII.
Elle doit être administrée en gélules ou comprimés gastro-résistants afin d'éviter des spasmes au niveau du larynx ou encore une irritation de l'œsophage ou de l'estomac.
Elle est contre-indiquée aux enfants en dessous de 8 ans.
On conseillera une dose de 0,2 mL jusqu'à 3 fois par jour pour les enfants de 8 à 12 ans, et 0,2 à 0,4 ml jusqu'à 3 fois/jour chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

Cette huile essentielle présente peu d'effets indésirables, si ce n'est à cause de son effet cholérétique, on ne l'utilisera pas chez les personnes présentant des calculs biliaires.
Administrée pure par voie orale, elle peut provoquer des brûlures ou des reflux gastro-œsophagiens. Son utilisation est aussi déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse, chez la femme allaitante et les personnes présentant une hernie hiatale.
Il faudra veiller à éviter des interactions avec des traitements chroniques, comme par exemple les inhibiteurs calciques dont l'huile essentielle de menthe poivrée peut diminuer l'efficacité si prise à fortes doses. Il manque encore dans la littérature des données sur la sécurité d'un traitement à long terme à base d'huile essentielle de menthe poivrée. On conseillera donc une utilisation sous forme de cure de quelques semaines.

1.2.1.7 Psyllium

Les graines de **Plantago psyllium** ou plantain des Indes (91) (ou le son de sa graine appelé ispaghul) contiennent des **mucilages** (polysccharides), de l'huile et des **hétérosides d'iridoïdes**. Ces graines ont un pouvoir gonflant (8 fois leur volume), elles augmentent le volume du bol fécal et **encouragent le péristaltisme intestinal et la défécation**. Les mucilages protègent aussi la muqueuse des irritations. Le psyllium est un laxatif considéré comme doux.
Une étude (92) a révélé que l'administration de Plantago psyllium pendant 3 mois avait amélioré la gravité des symptômes du SII. En revanche, cette étude n'a pas montré d'amélioration de la qualité de vie.
On le recommandera surtout chez les patients SII-C afin de soulager la constipation. L'OMS reconnaît son utilisation dans la régulation du transit dans le SII.

1.2.1.8 Fenouil

Foeniculum vulgare var dulce ou fenouil doux (famille des Apiacées) est une grande herbacée des régions méditerranéennes. Le fenouil est réputé pour améliorer la digestion, en agissant sur **les flatulences, ballonnements et spasmes digestifs**. Il y a peu d'études (93) analysant l'effet du fenouil dans le SII mais son huile essentielle est reconnue pour soulager les gaz grâce aux principes actifs qu'il contient (estragole, anéthole, fenchone).
L'utilisation (94) de l'huile essentielle de fenouil doux ou amer est contre-indiquée chez les femmes enceintes, allaitantes, les enfants et les personnes souffrant de cancer hormono-dépendant.
La plante séchée (fruits sous forme de tisane) peut quant à elle être utilisée à raison de 1,5 à 2,5g dans 150 mL d'eau, 3 fois par jour en ne dépassant pas deux semaines de traitement.
L'utilisation de la plante séchée sera déconseillée chez les personnes allergiques aux Astéracées ou à l'anéthol, et les personnes souffrant de cancer hormono-dépendant à cause des propriétés oestrogéniques supposées des métabolites de l'anéthol (stilbènes).

1.2.2 Les préparations composées

De nombreuses études dans la littérature scientifique explorent l'efficacité de mélanges à base de plantes ou de remèdes traditionnels chinois, tibétain, ou encore d'Afrique du Nord.
Ici nous n'évoquerons que les mélanges disponibles au niveau du marché occidental.

1.2.2.1 Iberogast ou STW 5

Iberogast appelé encore STW5 (95) est une formulation liquide d'extraits hydro-éthanoliques de neuf plantes utilisée en Allemagne depuis plus de 50 ans en pratique clinique.
Elle est composée d'extrait d'ibéride blanche (Iberis amara), de racine d'angélique (Angelicae sinensis), de fruit de chardon-marie (Silybum marianum), de grande chélidoine (Chelidonium majus), de fruit de carvi (Carum carvi), de racine de réglisse (Glycyrrhiza glabra), de menthe poivrée (Mentha x piperita), de feuille de mélisse (Melissa officinalis) et de fleur de camomille (Matricaria recutita).

.
Une étude sur plus de 200 patients SII (96) montre que un traitement par Iberogast pendant un mois à raison de 20 gouttes 3 fois/jour, donne de très bons résultats chez les patients. Les **douleurs abdominales** et les symptômes sont drastiquement réduits par rapport au placebo. D'autres études confirment l'efficacité de Iberogast sur les maladies fonctionnelles digestives, cependant son mécanisme d'action reste encore flou. Ce mélange de plantes aurait une action sécrétagogue sur les cellules épithéliales intestinales via l'activation de neurones entériques (affinité pour les récepteurs sérotoninergiques et muscariniques). L'effet de ce produit est dû à l'action combinée de toutes les plantes qui la composent, différentes de celle de chaque plante administrée séparément, on parle donc ici de synergie.

Une autre étude (97) a démontré que Iberogast présentait la même efficacité sur **l'amélioration de la motricité** digestive que des prokinétiques classiques (dompéridone, cisapride et métoclopramide) et un effet **anti-inflammatoire** important. Cette étude a mis en évidence la s**écurité** de Iberogast en comparaison de ces traitements qui présentent quant à eux de nombreux effets secondaires : risque cardiaque pour le cisapride et effet indésirable neurologique pour le métoclopramide).

Posologie conseillée (98):
- **Adultes (12 ans ou plus), 20 gouttes à la fois, 3 fois/jour**
- **Enfants de 6 à 12 ans, 15 gouttes à la fois, 3 fois/jour**
- **Enfants de 3 à 6 ans, 10 gouttes à la fois, 3 fois/jour**

On conseillera de ne pas excéder 4 semaines de traitement, cette préparation est contre-indiquée chez les femmes enceintes et allaitantes, les personnes souffrant d'ulcère gastro-duodénal, de pathologie hépatique, d'épilepsie et chez l'enfant de moins de 3 ans (toxicité et hépatotoxicité de la chélidoine).

La littérature scientifique est relativement fournie en ce qui concerne les études sur Iberogast, prouvant une **efficacité avérée** ainsi qu'une sécurité bien supérieure au traitements médicamenteux classiques qu'il peut remplacer. Ces données font de ce produit un candidat idéal pour la prise en charge du SII même si son mécanisme n'est pas encore parfaitement élucidé, il va sans dire que la synergie de plantes qu'il contient est efficace.

1.2.2.2 Colilen IBS

Ce produit est un dispositif médical commercialisé récemment par le laboratoire italien Aboca.

La composition est décrite comme étant un complexe moléculaire végétal composé de résines, polysaccharides et polyphénols nommé ActiMucin (IT n°102012902020829) dont le brevet a été déposé.
Le mélange est composé de résine d'arbre à encens (Boswellia serrata), de polyshaccarides issus de l'aloe vera, de la camomille sauvage (Matricaria chamomilla) et de mélisse (Melissa officinalis). La préparation contient aussi de l'huile essentielle de fenouil (Foeniculum vulgare), de la poudre de cumin (Cuminum cyminum) et de la cellulose microcristalline végétale.

Lors de l'élaboration du brevet du produit (99), le laboratoire a mené des tests in vitro prouvant entre autre le rôle anti-inflammatoire sur la muqueuse des résines végétales contenues dans le produit, le **pouvoir muco adhésif** des glycoprotéines végétales permettant de former un **film protecteur** à la surface de la muqueuse ainsi que l'activité **anti-oxydante** du produit.
Il a été testé sur une cohorte d'une quarantaine de patients, qui ont éprouvé une amélioration significative du score de qualité de vie après 3 semaines et 6 semaines de traitement, une diminution de l'inconfort intestinal jusqu'à un inconfort léger allant même jusqu'à une absence d'inconfort totale pour la majorité des patients après les 6 semaines de traitement. Il a aussi été observé **une régularisation des selles** avec un diminution des diarrhées et de l'inconfort lié à la défécation. Plus de la moitié des patients testés estiment le traitement très efficace et notent une amélioration de la qualité de vie, 90% des patients testés souhaitent continuer à prendre le produit.

Un étude récente menée en 2020 (100) a étudié l'effet du complexe de plantes dans un modèle animal. Il a été montré que Colilen diminuait **l'hypersensibilité viscérale** et avait un effet **anti-inflammatoire** comparable voire supérieur à la dexaméthasone, ce dispositif médical permet aussi **la protection et la cicatrisation** des lésions **de la muqueuse intestinale**.

Il est conseillé (101) de prendre **2 gélules 3 fois/jour en dehors ou avant un repas**. Il est conseillé de réaliser une cure de 6 semaines à renouveler si réapparition des symptômes.
Ce produit est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 8 ans, chez la femme enceinte et allaitante.

Du fait de sa récente commercialisation, il y encore peu d'essais cliniques randomisés contrôlés mais les résultats des études préliminaires sont très encourageants et Colilen IBS représente un bon candidat dans la prise en charge du SII chez tous les sous-groupes de patients (SII-D et SII-C).

1.3 Traitements agissant sur la flore

1.3.1 Les antibiotiques non absorbables

Les antibiotiques peu ou pas absorbés à large spectre peuvent avoir un intérêt pour traiter les symptômes du SII (102). On peut supposer leur utilisation pertinente dans l'hypothèse de l'existence d'une **pullulation bactérienne** chronique au niveau de l'intestin grêle chez les patients souffrant de SII.
En 2011, deux études de phase III (103) de grandes envergure (1260 sujets au total répartis en deux groupes) ont été réalisées en double aveugle, elles consistaient en l'administration d'une dose de 550mg de **rifaximine** trois fois par jour pendant deux semaines sur des patients souffrant de SII sans constipation en comparaison avec un placebo. Les patients ont ensuite été suivis les 10 semaines suivant l'arrêt du traitement.
La même analyse a été répétée en 2012 et 2014 (104) sur un total de 2579 sujets.
Il a été noté une nette amélioration des symptômes associés au SII : amélioration des douleurs abdominales, moins de ballonnements et une amélioration de la consistance de selles, et ce même dans les trois mois suivant l'arrêt du traitement.
Ces récentes études montrent significativement qu'un traitement bref par antibiotique non absorbable peut avoir une efficacité au long cours sur les symptômes du SII.
Cependant en France, la rifaximine ne possède l'AMM que pour la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique. L'utilisation de cette molécule peut être néanmoins une piste thérapeutique future dans le traitement du SII-D.

1.3.2 Les probiotiques

Nous avons vu précédemment que la flore intestinale jouait un rôle prépondérant dans la physiopathologie du SII. Il paraît donc logique et nécessaire de se pencher sur la question des probiotiques (29) dans la prise en charge du SII.

1.3.2.1 Définition

L'organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture et l'organisation mondiale de la santé (OMS) définit (73) les probiotiques en 2001 comme **« des micro-organismes vivants qui, s'ils sont administrés en quantité adéquates, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte ».**

La découverte des probiotiques date de plus d'un siècle. Elie Metchnikoff, un scientifique russe, a postulé que les bactéries produisant de l'acide lactique apportaient des bénéfices pour la santé et permettaient de vivre plus longtemps. Il a suggéré que ce qu'il appelait « l'auto-intoxication intestinale » apparaissant avec le vieillissement pouvait être résolue en modifiant la population microbienne de l'intestin et en remplaçant les mauvais microbes qui produisaient des substances toxiques par des microbes utiles. Il instaura donc un régime alimentaire à base de lait fermenté par une bactérie qu'il appela le « bacille bulgare », le premier probiotique.

Durant les années 1900 d'autres expériences à base de probiotiques ont été testées : en 1917 en Allemagne avec une souche non pathogène d'Escherichia coli prélevée à partir des selles d'un soldat puis en 1935 au Japon à partir d'une bactérie provenant du lait maternel afin de soigner la diarrhée chez les nourrissons.

De nos jours le nombre de recherches sur les probiotiques et les prébiotiques s'est accru considérablement, on compte plus de 2000 essais disponibles seulement sur la plateforme Pubmed.

Rappels de définition :

Probiotique : micro-organismes vivants qui lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate ont des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte.

Prébiotique : ingrédients sélectivement fermentés qui induisent des changements spécifiques dans la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal produisant ainsi un effet bénéfique sur la santé de l'hôte.

Symbiotique : produits qui contiennent à la fois des probiotiques et des prébiotiques et qui produisent un effet bénéfique sur la santé.

Bactéries lactiques : classification fonctionnelle de bactéries non pathogènes, non oxygène, gram positive utiles pour la fermentation alimentaire par production d'acide lactique à partir des hydrates de carbone. Des espèces de *Lactobacillus, Lactoco*ccus et *Streptococcus thermophilus* sont incluses dans ce groupe. De nombreux probiotiques sont aussi des bactéries de l'acide lactique mais quelques-uns ne le sont pas (comme certaines souches de *Escherichia coli,* de bactéries formant des spores et des levures utilisées comme probiotique).

Fermentation **:** processus par lequel un micro-organisme transforme la nourriture en d'autres produits, habituellement par la production d'acide lactique, d'éthanol et d'autres produits finaux du métabolisme.

Il y a une nomenclature reconnue par la communauté scientifique pour décrire les souches de probiotiques. Une souche est identifiée par un genre, une espèce, une sous-espèce et des caractères alphanumériques. En revanche il n'existe pas de réglementation par la communauté scientifique pour les noms marketing et les noms commerciaux, les fabricants sont tenus d'enregistrer leurs souches dans un registre national mais ils peuvent donner une désignation supplémentaire commerciale qui est conférée par les marques elles-mêmes.

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

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

Figure 15: Nomenclature pour les micro-organismes probiotiques (29)

1.3.3 Mécanismes d'action

Les probiotiques influencent l'écosystème bactérien en augmentant la quantité de bactéries anaérobies bénéfiques et en diminuant la population des micro-organismes potentiellement pathogènes. Ils vont stimuler les mécanismes immunitaires muqueux en interagissant avec les bactéries commensales ou pathogènes, ils produisent aussi des métabolites comme des acides gras à chaîne courte et communiquent avec les cellules hôtes par des signaux chimiques.

La symbiose entre le microbiote et l'hôte est donc optimisée en agissant sur l'écosystème microbien. Les probiotiques et prébiotiques ont les effets suivants : (29)

Effets immunologiques positifs :

- Activation des macrophages locaux pour augmenter la présentation des antigènes aux lymphocytes B et augmenter la production d'immunoglobulines sécrétoire A (IgA) sur un plan local et systémique pour stimuler l'immunité digestive et générale.
- Modulation du profil des cytokines : augmentation des cytokines anti-inflammatoires et diminution des cytokines pro-inflammatoires.
- Induction d'une réponse plus régulée aux antigènes alimentaires et diminution des phénomènes d'allergies alimentaires.

Effets non immunologiques positifs :

- Digestion de nutriments difficiles à digérer afin d'améliorer le confort intestinal.
- Modification du pH local de manière à créer un environnement défavorable aux pathogènes.
- Production de bactériocines « antibiotiques » naturels pour inhiber les pathogènes.
- Éliminer les radicaux superoxydes et action antioxydante.
- Stimulation de la production de mucus par l'épithélium et protection de la barrière intestinale.
- Amélioration de la fonction de la barrière intestinale.
- Compétition pour l'adhésion et pour les nutriments avec les pathogènes.
- Modification des toxines dérivées des pathogènes.

Les probiotiques les plus couramment utilisés sont les espèces *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. La levure *Saccharomyces boulardii* et quelques espèces de *Escherichia coli* et de *Bacillus* sont également utilisés, on peut citer l'espèce *Clostridium butyricum* apparue

récemment dans la littérature comme aliment nouveau certifié par l'Union européenne.
Les bactéries lactiques comme les espèces *Lactobacillus* peuvent s'avérer bénéfiques pour la santé en complément de son rôle d'agent de fermentation alimentaire.
Au sens strict du terme, le terme « probiotique » doit être réservé aux microbes vivant pour lesquels un bénéfice pour la santé a été démontré dans des études contrôlées chez les humains.

1.3.3.1 Utilisation des probiotiques dans le SII

Une méta-analyse très récente (2020) (105) a compilé les résultats de 35 études contrôlées menées sur l'utilisation de probiotiques dans la prise en charge du SII chez un total de 3452 patients identifiés par les critères de Rome. La durée de traitement variait de 4 semaines à 6 mois selon les études.
Parmi ces études, 19 essais évaluaient une combinaison de différentes souches, les autres concernaient Bifidobacterium, E.Coli, Lactobacillus, Saccharomyces ou Streptococcus.

Il est ressorti de cette revue que les probiotiques sont efficaces dans la prise en charge du SII, ils ont un impact sur les **symptômes généraux** et **améliorent les scores des douleurs abdominales, des ballonnements et des flatulences**. Il a été observé une tendance pour le genre *Bifidobacterium* qui semble se démarquer sur les douleurs et les signes généraux mais la souche exacte n'est pas identifiée.
Il a été observé que traitements contenant plusieurs souches administrées sur des durées supérieures à 8 semaines montraient les bénéfices les plus importants, mais là encore la combinaison exacte de souches efficace n'a pas été identifiée.

La **supériorité d'efficacité des composés multi-souche** a été confirmé par une autre méta-analyse (106) de 2014, réunissant des études de 1946 à 2013.

L'ensemble des études sur l'efficacité des probiotiques recensées dans la littérature présentent malheureusement de **nombreux biais** : taille d'échantillons insuffisante, des combinaisons de probiotiques trop variables d'une étude à l'autre, ce qui mène à des résultats très hétérogènes.

Les souches les plus représentées dans les études étaient *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*.
Le comptage de germes dans les échantillons de selles indique une diminution du nombre de *Bifidobacterium* dans les selles des patients traités, ce qui témoigne d'une implantation de la souche dans la flore intestinale indiquant que ce genre est lié à l'amélioration des symptômes du SII.

Il est donc délicat d'identifier les souches efficaces précisément et l'attribution du bénéfice thérapeutique à une souche donnée est seulement supputée.
La tendance à l'analyse multisouche éclipse les recherches individuelles et les données sur les souches uniques demeurent faibles.
Un commentaire publié (107) plus tard en 2020 réalise une méta-régression sur la méta-analyse précédente, indiquant que la méthode de classification des études (en fonction de la qualité) a quelque peu surestimé les résultats en termes d'efficacité. La lacune concernant les effets indésirables rapportés a aussi été soulevée.

Une autre méta-analyse réalisée en 2019 (108) portait sur 11 études randomisées contrôlées par placebo. Parmi ces études, 3 évaluaient l'efficacité d'une supplémentation monosouche et les 8 autres analysaient différentes combinaisons de 2 à 14 micro-organismes différents. La durée de traitement variait de 4 à 16 semaines. Le nombre d'individus dans les études variait de 36 à 400 individus et les critères d'évaluation étaient eux aussi très variables selon les études.
Ici encore les souches les plus retrouvée dans les combinaisons étaient *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* (les plus commercialisées).

La pratique des supplémentations multi-souche variait d'une étude à l'autre : quantité, fréquence et dose administrée et ne sont donc pas comparables.

Les études monosouches analysaient *Bacillus coagulans*, *Lactobacillus acidophilus* et la levure *Saccharomyces cerevisiae*.

Bacillus coagulans MTCC5856 (109) a montré des résultats significatifs chez les patients SII-D avec amélioration des ballonnements, vomissements, douleurs, fréquences et consistance des selles après 3 mois de traitement.

Sur les 8 études multisouches, deux n'ont pas montré de différence par rapport au placebo, en revanche les 6 autres ont montré une nette amélioration des douleurs abdominales, des ballonnements et de la fréquence des selles par rapport au placebo chez les patients SII-C et SII-D. Aucun de ces essai n'a utilisé le même mélange probiotique mais on observe néanmoins des tendances concernant l'efficacité de différentes espèces qui sont représentées dans la majorité des études. L'espèce la plus fréquemment utilisée était ***Lactobacillus acidophilus*** (présent dans tous les mélanges*), Streptococcus thermophilus* (présent dans 4 mélanges), *Bifidobacterium breve* et *Bifidobacterium longum* (présents dans 3 mélanges). Bien que ces espèces soient toutes présentes dans des supplémentations ayant des effets bénéfiques, les effets de chaque espèce n'ont pas été évalués séparément.

Dans le genre ***Bifidobacterium*** l'espèce ***infantis 35624*** semble se démarquer dans la littérature scientifique (110–113). Cette souche présente en effet d'excellents résultats sur les douleurs, les ballonnements, les flatulences et le transit. Une étude (114) a démontré que *Bifidobacterium infantis* avait un effet anti-inflammatoire au niveau digestif en modulant la synthèses de cytokines.

Dans le genre ***Lactobacillus***, l'espèce ***plantarum 299v*** (115,116) paraît donner des résultats très intéressants, avec une augmentation de la production d'acides gras à courte chaîne (comme le butyrate) et une diminution des flatulences et des ballonnements (117) .

Trois études contrôlées randomisées (118–120) menées récemment en 2017 et 2018 sur un total de plus de 100 patients ont aussi prouvé l'efficacité de ***Lactobacillus gasseri BNR17*** (une souche bactérienne issue du lait maternel) sur les symptômes du SII et plus particulièrement sur le SII-C.

Il a été observé une amélioration des douleurs, distensions abdominales et de la qualité de vie ainsi qu'une amélioration globale de la composition du microbiote des sujets testés.
Les données actuelles sur l'effet des probiotiques dans le SII sont assez floues, les études

menées présentent très souvent des biais méthodologiques et les résultats peuvent s'avérer incohérents. Les souches dont l'efficacité ressortent ne sont pas forcément les seules efficaces mais ce sont celles qui présentent un niveau de preuve suffisant.

Les informations que l'on peut retenir de ces méta-analyses ne sont pas des conclusions à proprement parler mais plutôt des tendances.

- Les probiotiques ont des effets bénéfiques sur les symptômes du SII chez les groupes de **patients SII-D et SII-C**.
- L'effet bénéfique est plus distinct pour les probiotiques **multi-souches**.
- L'amélioration des symptômes est visible pour une durée de traitement **minimum de 4 semaines** et elle est **optimum à partir de 8 semaines**. Cela suggère un effet retardé de la supplémentation en probiotique.
- Les espèces étudiées qui présentent une efficacité avec un niveau de preuve suffisant sont ***Lactobacillus*** **et** ***Bifidobacterium*** **(plus particulièrement** ***Lactobacillus plantarum*****,** ***gasseri*** **et** ***Bifidobacterium infantis*****)**
- Il n'y pas eu jusqu'à présent d'identification de souches plus adaptée à l'un ou l'autre des sous-types de patients (SII-D ou SII-C).

En pratique :

Potentiellement les deux sous-groupes de patients (SII-D et SII-C) sont susceptibles d'être répondeurs aux probiotiques. Ce traitement peut donc être utilisé en cas de constipation ou de diarrhée. On favorisera les probiotiques multi-souches qui présentent une meilleure efficacité. Il est délicat de donner une liste exhaustive des souches efficaces, on conseillera donc celles qui présentent des preuves dans la littérature scientifique : *Bifidobacterium*, *Lactobacilus*. Tout traitement par probiotique devra être maintenu au moins 4 semaines afin d'évaluer le bénéfice thérapeutique qui devient significatif après 8 semaines. En cas d'échec, il faudra envisager un probiotique avec une composition de souches différente.

1.3.4 Les prébiotiques

Le concept de prébiotique (29) est beaucoup plus récent que celui des probiotiques. La nature du prébiotique a été décrite pour la première fois en 1995 (121) par Gibson et Roberfroid.

La définition d'un prébiotique indique s'agit d'un **"ingrédient alimentaire non digestible qui stimule de manière sélective, au niveau du côlon, la multiplication ou l'activité d'un ou d'un nombre limité de groupes bactériens susceptibles d'améliorer la physiologie de l'hôte"**.

Tout comme les probiotiques, le but de l'utilisation d'un prébiotique et d'améliorer l'environnement intestinal du sujet. Les prébiotiques sont des substances d'origine alimentaire (oligosaccharides, polysaccharides à l'exclusion de l'amidon). On retrouve les retrouve aussi dans les ingrédients alimentaires (biscuits, céréales, chocolat, etc).

Les probiotiques les plus communs sont :

- L'oligofructose : prébiotique naturel présent dans le blé, les bananes, le miel, l'ail et les poireaux.
- L'inuline (présente dans la chicorée).
- Les galacto-oligosaccharides.
- Le lactulose : disaccharide de synthèse utilisé dans le traitement de la constipation.
- Les oligosaccharides du lait maternel.

L'oligofructose une fois administré subit une fermentation par les bactéries commensales du côlon. Cela génère un certain nombre d'effets bénéfiques locaux :

- Augmentation de l'absorption du calcium
- Augmentation du poids des selles
- Raccourcissement du temps de transit gastro-intestinal
- Une diminution du taux de lipides sanguins
- Multiplication du nombre de *Bifidobactéries* dans le côlon : cet accroissement est bénéfique pour le sujet car elles produisent des composés inhibiteurs des agents pathogènes potentiels en diminuant la teneur du sang en ammoniaque et en produisant des vitamines et des enzymes digestifs.

Effets des prébiotiques :

- Effets métaboliques : production d'acide gras à chaîne courte, absorption d'ions (Ca, Fe, Mg)
- Renforcement de l'immunité de l'hôte (production d'igA, modulation des cytokines)

Le rôle principal d'un prébiotique est d'améliorer la population bactérienne intestinale. Ils servent de substrat pour le microbiote. Ils sont souvent assimilés aux fibres alimentaires (un grand nombre d'aliments riches en fibres sont aussi riches en prébiotiques).

On définit un produit commercialisé contenant à la fois des probiotiques et des prébiotiques par le terme de **symbiotique**. L'utilisation de prébiotiques en complément des probiotiques présente un intérêt car ils permettent l'amélioration de l'environnement intestinal et potentialise l'effet des probiotiques. Ceci est valable pour la population générale mais en revanche l'intérêt des symbiotiques dans le SII n'est pas démontré.
Les études (122) concernant l'utilisation des symbiotiques dans le SII sont rares et les comparaisons directes entre symbiotique et probiotique sont absentes de la littérature. Sans essais comparatifs directs, l'utilisation de symbiotiques de préférence aux probiotiques seuls dans le SII n'est pas démontrée.

De plus, par leur similarité structurelle avec les fibres, les prébiotiques risquent de majorer les diarrhées, en effet comme nous le verrons plus loin dans la partie dédiée à l'alimentation, il faut être vigilant quant à l'utilisation de fibres pour les patients SSI-D. Il faut noter que la plupart des prébiotiques sont des sucres à chaîne courte de la famille des FODMAPs, or il est recommandé aux patients SII de limiter l'apport de tels glucides, leur consommation en grande quantité pouvant aggraver les symptômes du SII.

Compte tenu de l'absence de preuve de l'intérêt des symbiotiques et les risques qui leur sont associés dans le SII, on ne **recommandera pas leur utilisation** et on favorisera un **probiotique seul.**

1.4 Micronutrition

1.4.1 La glutamine

Rôle de la glutamine :

La glutamine (123) (124) est l'acide aminé le plus abondant dans le plasma, elle est impliquée dans un grand nombre de processus métaboliques et biochimiques.
C'est un acide aminé non essentiel (s'il vient à manquer il peut éventuellement être synthétisé par l'organisme à partir d'acide glutamique).

Cet acide aminé est impliqué dans de nombreux phénomènes **cataboliques** et **respiratoires**, le métabolisme de la glutamine aboutit à la production de CO2 et c'est aussi le **substrat préférentiel** des cellules à division rapide comme les entérocytes et les cellules immunitaires, elle permet donc leur prolifération. Son métabolisme aboutit aussi à la production d'alanine, de citrulline, de glutamate, de lactate et d'autres acides organiques. La glutamine est aussi un important précurseur des purines et des pyrimidines, autrement dit des **nucléotides et des acides nucléiques**, composants indispensables dans le tissu intestinal qui possède un taux de renouvellement cellulaire supérieur à celui de tous les autres organes.
En effet le métabolisme intestinal repose pour 30 à 50% sur l'oxydation de la glutamine.
La glutamine joue donc un rôle crucial au niveau intestinal dans la synthèse des protéines et dans le renouvellement cellulaire.

La glutamine est aussi un important stimulant de l'absorption du sodium et de l'eau.

Au niveau intestinal, on observe que l'activité de la glutamine diminue le long de l'intestin grêle et au niveau du côlon, elle est remplacée par des acides gras à chaîne courte (en particulier le butyrate) comme combustible préférentiel.
En dehors de son rôle principal de **combustible respiratoire** et de **source d'azote** la glutamine possède aussi d'autres rôles régulateurs non nutritifs.
Il a été prouvé qu'elle régule de multiples voies cellulaires comme **la réponse inflammatoire**, **le stress oxydatif** ou encore les **réponses immunitaires** innées. Toutes ces voies contribuent à la régulation de la **perméabilité intestinale**.

Glutamine et synthèse des protéines de jonction :

L'épithélium joue un rôle central au niveau de la barrière intestinale et dans le maintien de l'homéostasie. Les cellules épithéliales intestinales interagissent avec les micro-organismes de la lumière et avec les cellules immunitaires. Les cellules épithéliales ont un taux de turn-over élevé et l'intégrité de la barrière intestinale dépend de ce renouvellement cellulaire continuel

et aussi de la balance entre synthèse de protéines et protéolyse.

C'est la perméabilité para-cellulaire entre les cellules intestinales épithéliales qui joue un rôle majeur dans la régulation de la perméabilité intestinale. D'autres acteurs interviennent dans le maintien de l'intégrité de la barrière comme la couche de mucus composé de peptides antimicrobiens et la couche sous-muqueuse qui contient des cellules immunitaires innées et adaptatives.

La perméabilité para-cellulaire est régulée par un complexe protéique que l'on appelle **jonctions serrées**. Les jonctions serrées sont composées de multiples protéines avec des protéines transmembranaires (famille des occludines et des claudines) qui interagissent elles-mêmes avec des protéines cytosoliques (zonula occludens) qui à leur tour agissent sur d'autres protéines du cytosquelette. Ces interactions entre protéines sont hautement dynamiques et sont responsables de la régulation de la barrière épithéliale et donc de la **perméabilité intestinale.**
Le **métabolisme protéique** joue un rôle clé dans l'homéostasie de l'intestin et donc dans la régulation de la fonction de la barrière intestinale. Le renouvellement des protéines est représenté par le taux de régulation de synthèse fractionnaire, il est très élevé au niveau de la muqueuse intestinale par rapport aux autres organes. L'intestin a donc un taux de turn-over protéique très élevé et la glutamine intervient dans cette synthèse protéique. En effet des études (125) ont prouvé qu'une privation en glutamine pouvait provoquer une diminution de ce taux.

De manière plus précise, il a été prouvé dans une récente étude ex vivo (126) que la glutamine augmentait l'expression de la protéine de jonction serrée claudin-1 dans la muqueuse colique des patients SII-D. Il est intéressant de noter que dans cette étude, l'effet de la glutamine semble dépendre de l'expression basale des protéines de jonction serrée, ce qui suggère que plus l'expression de la protéine de jonction serrée est faible, plus l'effet de la glutamine est important.

La glutamine augmente donc le taux de synthèse des protéines indispensables dans le maintien des systèmes de jonctions serrées qui garantissent l'intégrité de la perméabilité de la muqueuse intestinale.

Des études récentes (127) ont souligné que la glutamine vous pouvait présenter un intérêt pour les patients atteints de **SII-D** car dans le cas de diarrhées accrues ils présentaient fréquemment une **perméabilité intestinale augmentée** et aussi une **altération de l'expression des protéines de jonctions serrées**. Il semblerait que la correction de cette hyper perméabilité intestinale joue sur les diarrhées mais aussi sur les douleurs et l'inconfort abdominal. (128)
Des études tendent à prouver que chez les patients SII-D il y aurait aussi une **diminution de la synthèse endogène de glutamine** et donc une diminution de la synthèse des jonctions protéiques serrées. Cela tend à confirmer l'intérêt de l'administration de glutamine chez des patients SII-D car elle permettrait de pallier la carence endogène en glutamine, d'augmenter la synthèse des complexes protéiques de jonction et donc de restaurer l'intégrité de la barrière intestinale.

Glutamine et inflammation :

La fonction de la barrière intestinale peut être aussi altérée par des réponses inflammatoire et oxydative. En effet, il a été prouvé que les cytokines pro-inflammatoires et les espèces réactives de l'oxygène provoquent une **augmentation de la perméabilité intestinale** en altérant les **jonctions serrées**. Les voies de réponse inflammatoire et oxydative peuvent donc être une cible de thérapie pour la protection de la barrière intestinale. Il a été prouvé que la glutamine (129) pouvait influer sur la production de cytokines par les macrophages, les lymphocytes et les cellules épithéliales intestinales. La privation de glutamine exacerbe la production de cytokines pro-inflammatoires tandis que la supplémentation en glutamine limite la réponse inflammatoire in vitro. La glutamine peut agir sur la production de cytokines par l'intermédiaire de différentes voies de signalisation : elle agit entre autres sur des récepteurs nucléaires (NF-kappaB) ou encore des récepteurs membranaires (récepteur G activé par les peroxysomes proliférants PPARg). L'action sur ces voies de régulation entraîne une diminution de la synthèse des **cytokines** et une diminution de la production des **molécules d'adhésion**, ce qui entraîne une **inhibition de l'inflammation** intestinale. La glutamine est également capable de moduler la **réponse oxydative**. Ces deux actions permettent de manière générale de diminuer la perméabilité intestinale.

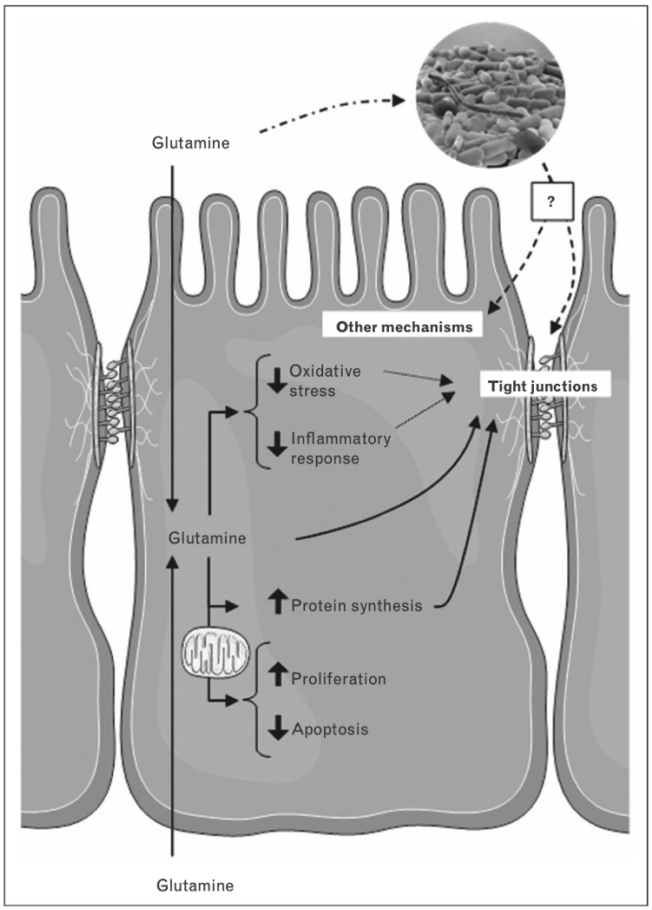


Figure 16 : Action de la glutamine sur l'épithélium intestinal (124)

La glutamine présente peu d'effets indésirables ou de contre-indications. Il faudra l'administrer avec prudence chez les femmes enceintes, les personnes présentant une insuffisance rénale ou hépatique ou en cas de sensibilité au glutamate. En cas de pathologie cancéreuse, il faudra demander l'aval d'un médecin car certaines hypothèses avancent que la glutamine peut stimuler la croissance des cellules cancéreuses dans certains cancers. En dehors de ces cas particuliers, son utilisation peut se faire de manière courante au comptoir. Les posologies habituelles sont de 2g par jour mais pourront être augmentées jusqu'à 10g si nécessaire.

Pour résumer, l'administration de glutamine présente un intérêt chez les patients SII-D qui présentent une inflammation et une perméabilité de la muqueuse intestinale augmentée. Cependant l'administration par voie orale peut être discutable (130) car il semblerait qu'elle soit fortement absorbée au niveau de l'intestin grêle et que seulement une faible portion atteigne le colon. Devant les propriétés de la glutamine et son innocuité relative, on peut considérer que la glutamine est une molécule très intéressante dans la prise en charge du SII-D.

1.4.2 La mélatonine

La **mélatonine** (131) ou 5-méthoxy-N-acétyl tryptamine est une indolamine découverte pour la première fois au niveau de la glande pinéale dans le cadre de recherches thérapeutiques pour soigner des maladies de la peau.
Son précurseur, le **L-tryptophane** est transformé en mélatonine par deux enzymes : la N-acétyl transférase (NAT) et l'hydroxyindole-O-méthyl-transférase (HIOMT). Elle possède deux types de récepteurs ML1 et ML2, sa liaison à ML2 a un effet **relaxant sur le muscle lisse** de l'intestin. Cette hormone est sécrétée au niveau de la glande pinéale avec un motif photo périodique mais elle peut aussi être synthétisée au niveau des tissus embryonnaires, de la rétine et du tractus gastro-intestinal. Son rôle physiologique majeur est de réguler le **cycle veille-sommeil** (nycthémère), elle a donc été utilisée en thérapeutique comme agent favorisant le sommeil mais aussi la dépression et l'anxiété.
La sécrétion de la mélatonine au niveau du tractus gastro-intestinal est 400 fois plus importante que sa sécrétion au niveau de la glande pinéale, ce qui indique donc le rôle prépondérant de cette hormone au niveau digestif. Au niveau de l'intestin, la mélatonine est synthétisée dans les cellules entérochromaffines par les enzymes NAT et HIOMT à partir de son précurseur, elle agit ensuite comme une hormone paracrine au niveau du tractus. Les apports de mélatonine au niveau digestif sont dus à l'alimentation et non au cycle clair-obscur.

<u>Propriétés de la mélatonine :</u>
La mélatonine a un effet local **anti-inflammatoire**, elle se fixe sur des récepteurs au niveau des macrophages, ce qui inhibe leur action pro-inflammatoire en modulant la synthèse de cytokine, d'IL1, de NFkappaB et de TNFalpha.
Elle a aussi un effet **anti-oxydant**, la mélatonine piège des radicaux hydroxyles endogènes, ce qui diminue la péroxydation des lipides cellulaires et protège les cellules épithéliales intestinales.
La mélatonine présente aussi un effet sur l'activité myoélectrique du muscle lisse intestinal, comme sa structure est elle-même dérivée de la 5-HT elle joue un rôle **d'antagoniste partiel sérotoninergique** par compétition pour ses récepteurs. En modulant l'activité de la sérotonine,

la mélatonine réduirait l'activation du muscle lisse intestinal, et interviendrait dans les **troubles de la motilité**. L'inhibition de l'activité de la 5-HT permettrait aussi de diminuer **l'hypersensibilité viscérale** et réduirait douleurs et gènes abdominales tout en ayant un effet positif sur l'axe intestin-cerveau.

De plus, des études sur des animaux (132–134) suggèrent que la mélatonine aurait aussi des effets anxiolytique et antidépresseur et aurait un potentiel dans l'amélioration du stress et du dysfonctionnement psychosocial des personnes souffrant de SII.

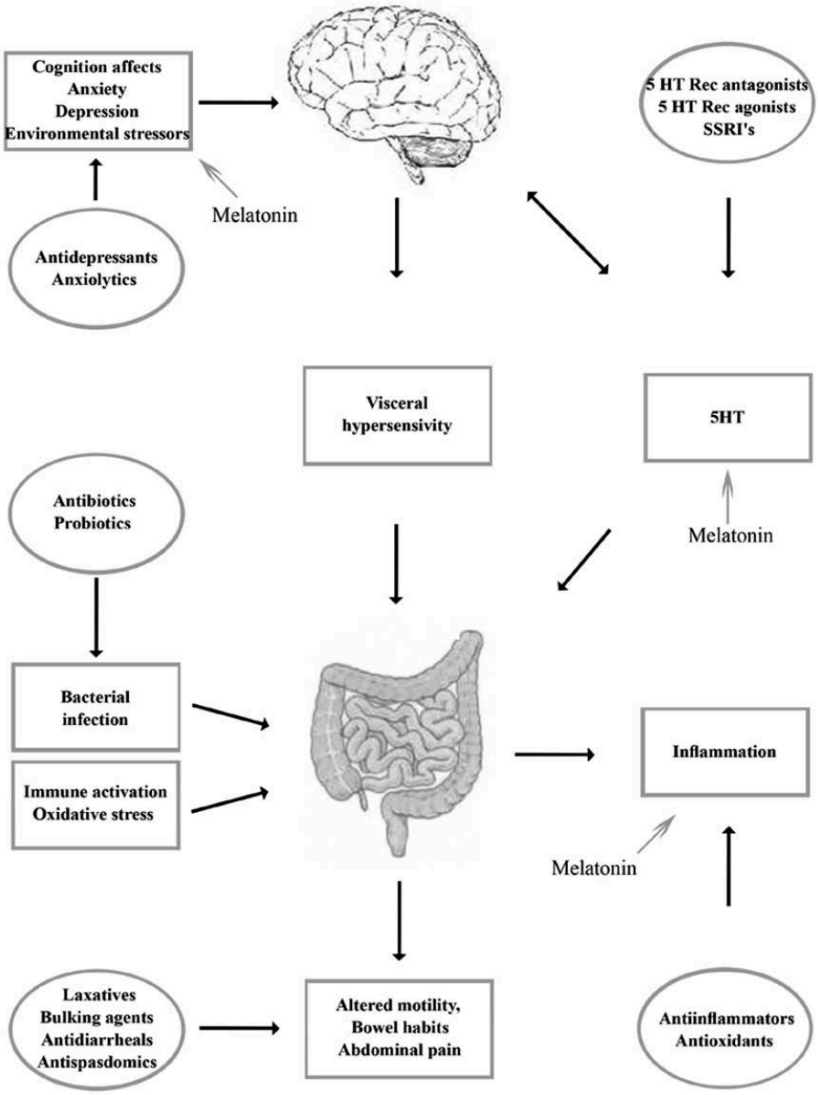


Figure 17 : Mécanismes d'action de la mélatonine dans la physiopathologie du SII (131)

Des études (135–137) menées sur des patients recevant 3 mg de mélatonine le soir pendant 2 à 8 semaines a montré une amélioration des scores liés au SII notamment au niveau des **douleurs abdominales** et de la **sensibilité rectale** qui ont été grandement soulagés. En revanche dans ces études, l'effet anxiolytique ou antidépressif n'a pas été observé sur la période étudiée.

Les effets positifs de la mélatonine sur la motilité et la sensibilité intestinales ont été bien démontrés à ce jour. En ce qui concerne l'effet sur l'axe intestin-cerveau, bien que très

prometteur, des études supplémentaires incluant en parallèle un dosage plasmatique de la mélatonine parviendraient peut-être à mieux comprendre son action dans le SII.

Pour un dosage de **3 mg par jour**, **administré le soir,** les effets sur les douleurs et l'hypersensibilité sont avérés. Cependant il faut noter que les produits disponibles en traitement conseil au comptoir sont limités à un dosage de mélatonine inférieur à 1,9 mg pour une allégation concernant le traitement des troubles du sommeil. On peut conclure que la mélatonine est un bon candidat dans la prise en charge thérapeutique du SII, surtout chez les patients SII-D. La prise de mélatonine sera déconseillée chez les personnes qui souffrent d'épilepsie ou celles qui prennent des médicaments contre l'insomnie, le diabète de type 2, la dépression, ou des anticoagulants.

1.5 Rôle de l'alimentation

Le régime alimentaire est considéré comme jouant un rôle essentiel dans la génération des symptômes tels que les ballonnements, les flatulences et la diarrhée chez une partie des patients atteints du SII. Environ 20 à 65% des patients atteints signalent des symptômes liés à l'alimentation. Bon nombre de ces symptômes induits par l'ingestion de nourriture sont causées par un certain nombre de mécanismes physiopathologiques logiques : l'hypersensibilité alimentaire, les allergies alimentaires, l'intolérance alimentaire et la sensibilité au gluten non cœliaque (NCGS).

Les aliments qui semblent déclencher des symptômes gastro-intestinaux sont les produits laitiers, les légumes secs et les légumineuses, les légumes crucifères, certains fruits et les céréales, y compris le blé. Beaucoup de ces aliments sont perçus comme des aliments « producteurs de gaz » par le grand public. Les patients remarquent eux-mêmes souvent un rapport entre l'aggravation des symptômes et la prise de certains aliments. On constate donc que le régime alimentaire joue un rôle crucial dans l'apparition des symptômes du SII. De plus en plus d'études ont été menées récemment et explorent l'impact d'un régime alimentaire adapté, plaçant la nutrition au même rang que les prises charge médicamenteuses.

Il est cependant important de distinguer les allergies alimentaires à proprement parler qui doivent être mises en évidence par un allergologue, les intolérances alimentaires telles que l'intolérance au gluten dans la maladie non cœliaque, la malabsorption du lactose où l'intolérance au fructose. Ces troubles peuvent être associés ou indépendants au SII et il est important d'identifier les causes des troubles afin de mettre en place une prise en charge adaptée.

1.5.1 Approche alimentaire de première ligne : Conseils hygiéno-diététiques

Actuellement, il existe un consensus sur le fait que les conseils en matière de **régime alimentaire et de mode de vie** (138–141) devraient constituer l'approche de **première ligne** dans la gestion alimentaire du SII. Les conseils en matière d'alimentation et de mode de vie

sain peuvent être fournis par tout professionnel de santé intéressé par la gestion du SII. Les recommandations habituelles consistent à suivre un régime alimentaire régulier et à limiter la consommation de facteurs déclenchants potentiels, tels que l'alcool, la caféine, les aliments épicés et les graisses. Il est également recommandé de veiller à une bonne hydratation et de pratiquer régulièrement une activité physique.

Les habitudes alimentaires :

Dans la littérature scientifique actuelle il y a peu de preuves de l'association entre mauvaises habitudes alimentaires et SII. Cependant plusieurs analyses on fait état d'habitudes alimentaires plus irrégulières chez les patients atteints de SI que chez les témoins sains et ont suggéré que de telles habitudes pouvaient affecter la mobilité du colon et contribuer aux symptômes du SII.

Recommandations : Il faut conseiller aux patients atteints de SII d'établir un schéma de repas réguliers avec petit-déjeuner, déjeuner, dîner et collation le cas échéant. Il faut éviter de sauter des repas en laissant de longs intervalles entre les repas ou en mangeant tard dans la nuit.
Il faut aussi recommander aux patients d'éviter les repas lourds et de prendre le temps de manger, de s'asseoir pour manger et de mastiquer soigneusement les aliments.

Consommation d'alcool :

L'alcool est connu pour affecter la motilité, l'absorption et la perméabilité du tractus gastro-intestinal. Cependant les preuves actuelles établissant un lien entre alcool et SII sont limitées (140).Les effets délétères de la consommation d'alcool sur les signes du SII ont surtout été observés lors d'une consommation excessive (plus de 4 verres par jour) (142) et pas dans la cas d'une consommation légère ou modérée. Des études restent encore à mener pour connaître l'impact de l'alcool sur le SII dans le cas d'une consommation normale.

Recommandations :

- La consommation d'alcool doit être évaluée en fonction des symptômes afin de déterminer si une réduction peut les soulager
- Il faut conseiller aux patients de consommer de l'alcool en respectant les **limites de sécurité** recommandées tout en ayant 2 jours sans alcool par semaine. Un verre par jour pour les femmes et deux verres par jour pour les hommes. Un verre étant défini comme un verre de vin (10cL), une bière (25cL) ou un verre de spiritueux (3cL).

Consommation de caféine :

Il a été démontré que le café, en particulier le café caféiné, augmente la sécrétion d'acide gastrique et l'activité motrice du colon chez les personnes en bonne santé. Il a été également montré que le café stimulait l'activité motrice recto-sigmoïde et avait un effet laxatif chez les personnes sensibles. Néanmoins le rôle de la caféine dans le SII il reste encore à être exploré bien que quelques études semblent indiquer que le café et le thé soit parmi les aliments associés aux symptômes.

Recommandations :

- La consommation de café doit être évaluée chez les patients SII et si elle est corrélée aux symptômes, on conseillera de limiter la consommation quotidienne à 400 mg de caféine (ce qui est la limite conseillée chez l'adulte bien portant).
- Repérer les sources de caféine autre que le café tels que les boissons énergétiques, les boissons gazeuses, le chocolat noir et certains analgésiques en vente libre.

Consommation d'aliments épicés :

De nombreux patients signalent que l'ingestion d'aliments épicés déclenche des symptômes gastro-intestinaux tels que douleurs abdominales et reflux gastro-œsophagiens.
La **capsaïcine** que l'on retrouve entre autres dans le piment est responsable de l'accélération du transit. Elle se fixe sur les récepteurs TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) qui sont impliqués dans des mécanismes nociceptifs, cela provoque chez les sujets sains une sensation de douleur et de brûlure.

Des études ont démontré que les sujets souffrant d'hypersensibilité viscérale et notamment les sujets souffrant de SII présentaient une augmentation du nombre de récepteurs TRVP1 (143).
Cependant les analyses montrant une exacerbation des symptômes étaient réalisées avec une consommation d'épices à une dose très élevée, il faut encore explorer la corrélation avec des doses habituelles dans la cuisine occidentale (144). Certaines études mettent même en évidence un effet analgésique du piment rouge en utilisation chronique, au prix d'une exacerbation transitoire initiale des douleurs (145).

Recommandations :

- La consommation d'aliments épicés doit être évaluée et si elle est liée aux symptômes du SII, la consommation doit être limitée
- Il faut surveiller les autres aliments considérés épicés autres que les épices piquantes (par exemple les sucres contenus dans les oignons ou dans l'ail).

Consommation de graisses :

Des études in vitro ont montré que les lipides duodénaux inhibaient la motilité de l'intestin grêle et pouvaient nuire à l'élimination des gaz, en provoquant leur rétention et une distension abdominale. Ce mécanisme serait exacerbé chez les patients atteints de SII. Ces lipides renforcent également l'hypersensibilité viscérale avec une perception accrue de la distension chez les patients SII.(146,147)

Malgré ces observations in vitro, l'absence d'études cliniques randomisées ne permettent pas d'affirmer qu'une réduction de la consommation de graisses entrainerait une amélioration des symptômes du SII. Certaines études (148,149) signaleraient même un effet bénéfique des acides gras polyinsaturés et de leur métabolites sur l'inflammation de bas grade observée chez les patients SII. Devant la divergence des données dans la littérature scientifique, les recommandations sur la consommation de graisses chez les patients SII seront donc basées sur celles de la population générale.

Recommandations :

- Évaluer les effets de la consommation de graisses sur les symptômes du SII et adapter leur consommation en conséquence.
- Respecter les apports en graisse des recommandations alimentaires de l'OMS soit moins de 30% de l'apport énergétique total provenant des matières grasses tout en favorisant les **graisses insaturées** (poisson, avocat, huiles végétales) aux graisses saturées (viande, beurre, huile de palme et noix de coco, crème …), ces dernières devant être limitées à moins de 10% de l'apport énergétique total (150). Il faut aussi veiller à limiter au maximum (moins de 1% des apport énergétiques totaux) les acides gras trans retrouvés essentiellement dans les produits transformés (pizza, pâte à tartiner, gâteaux, huiles de cuisson …).

<u>Consommation de fibres alimentaires :</u>

Il a longtemps été supposé à tort que la consommation de fibres alimentaires pouvait être bénéfique dans la prise en charge du SII et surtout chez les patients SII-C. Cependant ce point de vue a largement été remis en question car l'utilisation de fibres exacerbe les symptômes et augmente les douleurs abdominales, les ballonnements et la distension.
On évaluait auparavant l'efficacité des fibres selon leur classification en deux groupes : les fibres solubles et les fibres insolubles. En réalité cette répartition est inadaptée car de nombreux aliments et plantes (comme le psyllium et l'avoine) contiennent un mélange de substances solubles et insolubles.

Une approche plus appropriée repose sur la classification des fibres non seulement en fonction de leur **solubilité**, mais aussi en fonction de leur **fermentabilité** et de leur **viscosité** (leur capacité à former un gel) : (151)

- Insoluble, peu fermenté (exemple : le son de blé)
- Soluble, non visqueux, facilement fermenté (exemple : l'inuline)
- Soluble, visqueux / gel, facilement fermenté (exemple : beta-glucane)
- Soluble, visqueux / gel, non fermenté (exemple : le psyllium)

Les fibres facilement fermentées entraînent la formation rapide de gaz alors que celles peu fermentées provoquent beaucoup moins de flatulences.

Le rôle des fibres dans la gestion des symptômes du SII fait encore débat, il manque encore des données avec un niveau de preuve élevé et certains résultats sont encore contradictoires. Par exemple, une analyse de 12 essais regroupant au total 621 patients (152) n'a prouvé aucun effet bénéfique des fibres qu'elles soient solubles ou insolubles par rapport au placebo. À l'inverse, une méta-analyse portant sur 14 essais et incluant plus de 900 patients (153) a montré que les fibres solubles comme le psyllium avait des effets bénéfiques, alors que les fibres insolubles comme le son n'avaient pas d'effets bénéfiques et aggravaient même les symptômes.

Ces données ainsi que la nouvelle classification des fibres tendent à prouver que ce sont les **fibres visqueuses solubles à faible taux de fermentation** qui seraient les plus appropriées à la fois pour la diarrhée et la constipation chez les patients atteints de SII.

Par exemple l'ajout de graines de lin moulues (6 à 24 g/jour) dans l'alimentation progressivement pendant 3 mois a soulagé la constipation, les ballonnements et les douleurs abdominales chez les patients SII-C.

Recommandations :

- Bien qu'il n'existe pas de données sur la dose optimale de fibres dans le SII, on convient qu'une quantité totale (naturelles et enrichies) **jusqu'à 20-30 g/jour** peut être bénéfique pour le SII. Il faudra cependant être vigilant à la nature des fibres, par exemple on ne conseillera pas d'augmenter la consommation de de son de blé au-delà des apports d'une alimentation habituelle.
- On peut conseiller pour les patients SII-C une supplémentation en **graine de lin (2 cuillères à soupe / jour accompagnée de 125 mL de liquide par cuillère)** pendant 3 mois. Cependant l'amélioration des symptômes peut prendre jusqu'à 6 mois.

<u>Consommation de lait et produits laitiers :</u>

Le lait et les produits laitiers contiennent du lactose, un disaccharide qui est mal digéré par une proportion importante d'individus. Ce phénomène est attribué au faible niveau de l'enzyme **lactase** au niveau de la muqueuse intestinale. Le lactose qui est non digéré est ensuite clivé par la flore intestinale en acides gras à chaîne courte et en gaz (hydrogène), ce qui produit des symptômes gastro-intestinaux après ingestion de lait. Les symptômes de l'intolérance au lactose sont similaires à ceux du SII : inconfort abdominal, ballonnements et selles molles. Cependant de nombreux patients atteints de SII attribuent ces symptômes à la consommation de lait bien que cette intolérance auto-déclarée ne corresponde pas toujours à un examen positif de l'intolérance au lactose (test respiratoire à l'hydrogène).

Les résultats des études concernant un régime sans lactose chez les patients SII restent encore peu sûrs. En effet l'amélioration de ces symptômes pourrait être due au fait que certains patients atteints de SII présentent en parallèle une carence en lactase. Il est également possible que d'autres composants du lait (comme la A1 beta-caséine) puissent jouer un rôle dans le SIII. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élucider le rôle du lait dans le SII en dehors de l'intolérance au lactose.

Recommandations :

- Il faut conseiller aux patients atteints de SII de suivre un régime à faible teneur en lactose uniquement si le test respiratoire à l'hydrogène de lactose est positif. Si le test n'est pas réalisable, on peut mettre en place un régime sans lactose sur une période d'essai afin d'évaluer une éventuelle amélioration des symptômes.
- On peut envisager sur demande du patient à mettre en place un régime sans lactose mais il faut garder à l'esprit qu'il n'y a pas un haut niveau de preuve de l'efficacité de ce type de régime dans le SII. Il faut en plus spécifier qu'un tel régime peut entraîner des carences en calcium.

Consommation de liquides :

Les patients souffrant de SII doivent suivre les recommandations alimentaires actuelles concernant la consommation de liquides, c'est-à-dire une consommation quotidienne **de 1,5 à 3 litres de liquide par jour.** Un apport adéquat en liquide est d'autant plus recommandé chez les patients SII-C afin d'augmenter la fréquence des selles. On pourra préconiser l'apport d'eau ainsi que d'autres boissons non caféinées comme les tisanes. En revanche il faudra éviter les boissons gazeuses qui provoquent davantage de symptômes gastro-intestinaux chez les patients SII que chez la population générale.

Recommandations :
Il est conseillé de consommer 1,5 à 3 litres de liquide par jour (soit environ 35 ml par kilogramme) qu'il s'agisse d'eau ou de boissons non gazeuses sans caféine et sans alcool.

Activité physique :

Un exercice physique régulier est bénéfique pour la santé en général et des données récentes soulignent ses **effets positifs** pour les patients atteints de SII. Il a été prouvé qu'une activité physique légère et régulière réduisait les symptômes et améliorait l'élimination des gaz en réduisant les ballonnements et soulageait aussi la constipation. (154–156). Les mécanismes responsables des bienfaits de l'activité physique sont la diminution du flux sanguin splanchnique, un impact neuro-endocrinien, l'augmentation de la motilité et le rebondissement mécanique lors des mouvements (157). L'activité physique intervient aussi sur les symptômes psychologiques du SII tels que la qualité de vie, la fatigue, l'anxiété et la dépression.
Il faut cependant signaler au patient qu'une activité physique accrue peut aussi agir sur les intestins comme un facteur de stress, par exemple la course à un niveau intense qui peut provoquer des symptômes gastro-intestinaux tels que la « diarrhée du coureur » (158).

Recommandations :

- Il faut conseiller aux patients atteints de SII qui ont un faible niveau d'activité **d'augmenter leur exercice physique** tout en tenant compte de leurs besoins, des préférences et des circonstances de chaque patient.
- On conseillera de pratiquer une activité physique **modérée** comme le yoga, la marche, le vélo ou la natation pendant au moins 30 minutes par jour et ce 5 jours par semaine.

Le gluten :

Le rôle du gluten dans le SII n'est pas encore bien démontré. Une proportion très importante de patients déclare des symptômes en réponse à l'ingestion de gluten en l'absence de maladie cœliaque ou d'allergie au blé. On nomme ce phénomène sensibilité non cœliaque au gluten (SNCG). Certaines études prouvent que des patients répondent à un régime sans gluten avec une amélioration du nombre de selles et de la perméabilité intestinale après une restriction de gluten de 4 à 8 semaines. Cependant les mécanismes impliqués restent encore à être explorés. En effet le blé contient aussi des fructanes (glucides à chaîne courte de la famille des FODMAPs) qui sont impliqués dans les symptômes du SII ; d'autres composants peuvent

intervenir comme les inhibiteurs de l'amylase trypsine et des agglutinines présent dans les germes de blé. Il est donc difficile de définir précisément le rôle du gluten dans le SII.

Recommandations :

- Les patients qui en ressentent le besoin peuvent, sur conseil de leur médecin, entamer un régime sans gluten. Il faudra cependant les prévenir que la corrélation gluten et symptômes du SII demeure incertaine.
- Comme tout régime restrictif, un régime sans gluten peut mener à une diminution des apports ou à des carences, le patient devra en être averti.

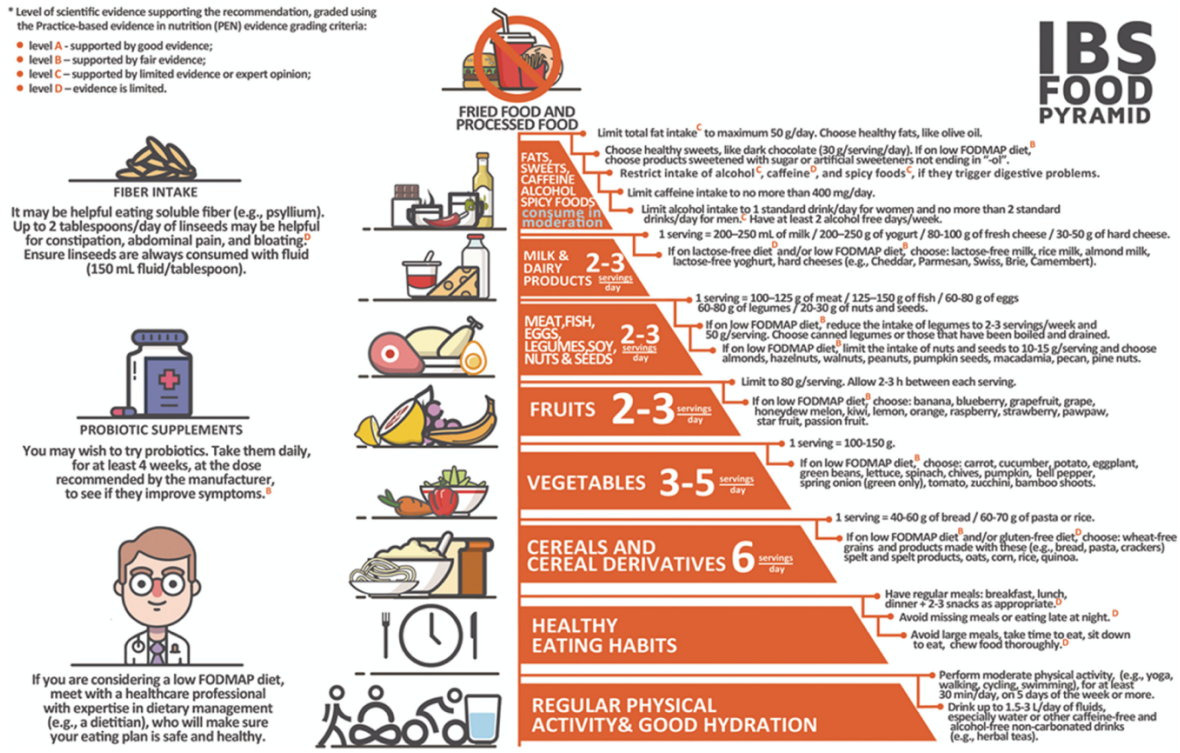


Figure 18 : Pyramide alimentaire du SII (139)

Toutes ces recommandations ont été habilement compilées dans un schéma nommé « La pyramide alimentaire du SII » (cf Figure 14) publié dans le World Journal of Gastroenterology en 2017 et élaboré selon les lignes directrices actuelles concernant le SII et les données de la littérature.
Cet outil peut être utilisé par les praticiens et expliqué aux patients, il illustre de manière visuelle et simple les différents enjeux de la prise en charge hygiéno-diététique dans le SII. Elle est composée de 9 niveaux classant les aliments (ou les habitudes) du plus fréquent au moins fréquent selon les recommandations.

- <u>Niveau 1 :</u>
  - Activité physique régulière (yoga, marche, vélo ou natation) au moins 150 min par semaine, répartie en 5 séances de 30 min.
  - Consommation de 1,5 à 3 L d'eau et de boisson non gazeuse et sans caféine.

- Niveau 2 : Avoir des habitudes alimentaires régulières.
- Niveau 3 : Céréales et dérivés (pain et pâtes)
    - 6 portions/jour.
    - 1 portion = 40-60g de pain ou 60-70g de riz ou de pâtes.
- Niveau 4 : Légumes
    - 3 à 5 portions par jour
    - 1 portion = 100-150 g.
- Niveau 5 : Fruits à consommer à raison de 2 à 3 portions par jour (1 portion = 80 g)
- Niveau 6 : Aliments riches en protéine, d'origine animale ou non (viande, poisson, œufs, légumineuses, soja, noix et graines)
    - 2 à 3 portions par jour.
    - 1 portion = 100-125 g de viande / 125-150 g de poisson / 60-80 g d'œufs ou de légumineuses / 20-30 g de noix ou graines.
- Niveau 7 : Produits laitiers
    - 2 à 3 portions par jour
    - Une portion = 200-250 mL de lait / 200-250 g de yaourt / 80-100 g de fromage frais / 30-50 de fromage à pâte dure.
- Niveau 8 : **À consommer avec modération** (facteurs déclenchants potentiels des symptômes du SII) :
    - Graisses, sucreries, aliments épicés, caféine, alcool. L'apport total en graisse doit être limité à 50 g/jour, les sucrerie choisies et consommées raisonnablement par exemple : 30 g de chocolat noir).
    - Pour ce qui est des autres aliments à risque, il faut évaluer leur consommation en fonction des symptômes qu'ils provoquent, ils doivent être consommés selon les limites de sécurité de la population adulte générale (alcool, café).
- Niveau 9 : Les aliments frits et transformés qui doivent être **totalement exclus** du régime alimentaire en cas de SII (fast-food, gâteaux industriels…)

Les recommandations amenées sont accompagnées dans la pyramide par un niveau de preuve noté de A à D selon les lignes directrices de la British Dietetic Association (chaque niveau de la pyramide est adaptable si le patient choisit en parallèle de suivre un régime pauvre en FODMAPs).

Pour résumer, les règles hygiéno-diététiques sont au premier plan de la prise en charge alimentaire du SII. Le pharmacien d'officine doit conseiller le patient en lui expliquant les tenants et les aboutissants des choix d'aliments. Si après avoir suivi ces directives, le patient ne voit toujours pas ses symptômes être soulagés, il pourra envisager une prise en charge alimentaire plus restrictive, à mettre en place en place avec un professionnel de santé spécialisé en nutrition.

1.5.2 Approche alimentaire de seconde ligne : les FODMAPS

Comme nous l'avons vu précédemment la physiopathologie du SII est multi-factorielle : altération de l'axe intestin-cerveau, hypersensibilité viscérale, dysbiose, inflammation, troubles de la motilité et facteurs psycho-sociaux. En plus de ces facteurs la **mauvaise absorption des glucides** a également été reconnue comme l'un des facteurs à l'origine des symptômes et s'inscrit dans la prise en charge de la maladie en addition des traitements médicamenteux, de la phytothérapie, de la micro-nutrition et de la psychothérapie. La restriction alimentaire des FODMAPs (159) (160) est relativement nouvelle dans la gestion alimentaire du SII.

1.5.2.1 Définition des FODMAPs

Le terme FODMAP est un acronyme pour **« Fermentable oligo, di- and mono-saccharids and polyols » autrement dit « oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides et polyols fermentescibles par la flore intestinale ».**

Les FODMAPs sont un groupe de **glucides à chaîne courte** qui sont peu digérés et mal absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal. Ces sucres comprennent le **fructose** (monosaccharide), le **lactose** (disaccharide), les **fructanes** et les **galactanes** (oligosaccharides) ainsi que **les alcools de sucre** (sorbitol, maltitol, mannitol, xylitol et isomaltose). La taille réduite de ces sucres, leur forte activité osmotique et la fermentation élevée qu'il subissent lorsqu'ils sont consommés par les bactéries du côlon provoquent des ballonnements, des douleurs abdominales et des flatulences chez les patients atteints du SII.

<u>Monosaccharide : Le fructose</u>

Le fructose est une fraction glucidique unique qui résulte de la digestion du saccharose,x c'est le plus petit de tous les FODMAPs. Du fait de sa petite taille, il possède une forte activité osmotique et attire donc de grandes quantités d'eau dans la lumière intestinale. Le fructose va provoquer des diarrhées et altérer la motilité gastro-intestinale s'il est consommé en grande quantité. Les sources alimentaires courantes de fructose sont les **fruits** (pomme, mangue, poire, pastèque), les **légumes** tels que les petits pois, et les **édulcorants** tels que le **miel** et le sirop de maïs à haute teneur en fructose. Les aliments contenant un excès de fructose par rapport au glucose comme les **pommes** et les **poires** sont susceptibles d'induire des symptômes abdominaux.

<u>Disaccharide : Le lactose</u>

Le lactose est un disaccharide qui est décomposé par une enzyme (**lactase**) en glucose et en galactose. On retrouve surtout le lactose dans le lait et les produits laitiers tels que le yaourt, le fromage et le fromage blanc. Une activité réduite où l'absence d'activité de la lactase entraîne une décomposition partielle ou nulle du lactose en sucres simples dans l'intestin. Lorsque le lactose non décomposé et non absorbé atteint le côlon, les bactéries de la flore vont l'utiliser comme substrat pour la fermentation et ce phénomène aboutit à la synthèse d'acide gras à chaîne courte, d'hydrogène et de méthane en excès. Ces métabolites entraînent à leur tour une distension abdominale, des diarrhées et des flatulences. On peut mesurer la capacité d'absorption du lactose au niveau intestinal grâce à un test respiratoire dosant la

quantité d'hydrogène et de méthane dans l'air expiré. En fonction de ce résultat on peut mettre en évidence une anomalie de l'absorption du lactose (syndrome de malabsorption du lactose par exemple).

Oligosaccharides :

Les **fructanes** ou fructo-oligisacchardies (FOS) et les **galactanes** ou galacto-oligsaccharides (GOS) sont les glucides dont la chaîne est la plus longue parmi les FODMAPs. On trouve les fructanes principalement dans le **blé**, le **seigle**, **l'orge** et les **oignons**. Les galactanes comme raffinose sont quant à eux présents dans les **légumineuses**.

Polyols :

Ce sont des alcools du sucre comme le **sorbitol** et le **mannitol** ou d'autres édulcorants tels que le **xylitol**, le **maltitol** et **l'isomaltose**. On retrouve ces polyols dans les **pommes**, les **choux-fleurs**, les **champignons**, les **poires** et les **pois**. Ils sont également utilisés dans l'industrie agroalimentaire comme édulcorants artificiels dont les comprimés sans sucre, les gommes à mâcher, les bonbons à sucer, etc.

Les symptômes gastro-intestinaux provoqués par les FODMAPs sont dus à leur **mauvaise absorption**. Cela peut être dû à l'absence d'enzymes luminales hydrolysant les liaisons glycosidiques présentes dans ces glucides complexes où encore à l'absence ou activité réduite des enzymes située dans la membrane des entérocytes tels que la lactase ou le transporteur de glucose épithélial (GLUT2 et GLUT5). Une altération du fonctionnement de ces enzymes intestinales provoque donc un défaut d'absorption des glucides qui restent dans la lumière intestinale sous forme non dégradée. Leur **activité osmolaire élevée** provoque une aspiration des fluides dans l'intestin grêle et dans le côlon, provoquant distension abdominale, douleurs et diarrhées. La fermentation des FODMAPs est activée par la population bactérienne du côlon, qui résulte en une production de gaz, ballonnements et flatulences.

Le degré de malabsorption de ces glucides varie d'un individu à l'autre en fonction du profil enzymatique de chaque patient. Ainsi on observe une variabilité de l'intensité et de la nature des signes digestifs. En fonction du type d'enzyme concernée, les aliments responsables des symptômes varient également.

1.5.2.2 Le régime pauvre en FODMAPs

Le principe est de remplacer les aliments à forte teneur en FODMAPs par des aliments à faible teneur, c'est-à-dire des alternatives appropriées appartenant au **même groupe alimentaire**.

Glucide	Groupe d'aliment	Aliments riches en FODMAPs	Alternatives pauvres en FODMAPs
Fructose	Fruits	Miel, pommes, pois, pastèque, mangue, pêche, fruits secs, jus de fruits, fruits en conserve	Banane, orange, citron, raisins, fraise, kiwi, framboise, myrtille, carambole, pamplemousse, fruit de la passion
	Édulcorants	Miel, sirop de maïs	Sirop d'érable, édulcorants autre que les polyols, canne à sucre
Lactose	Lait et produits laitiers	Lait de vache, lait de chèvre, lait de brebis yaourt, fromage blanc, fromage frais (ricotta), lait concentré, lait en poudre, crème glacée, crème fraîche	Lait et yaourt sans lactose, lait de riz, lait d'amande, lait de coco, beurre, sorbets, crème glacée sans lait, fromages à pâte pressée (cheddar, brie, parmesan, camembert)
Oligosaccarides (fructanes et galactanes	Légumes	Asperge, artichaut, betterave, brocoli, choux de Bruxelles, chou, fenouil, oignon, ail, petits pois, poireau, échalote	Carotte, céleri, laitue, tomate, citrouille, maïs, huile infusée à l'ail/oignon, haricot vert, oignon cébette (partie verte), aubergine, pommes de terre, courgette, pousses de bambou, panais, ciboulette, poivron, épinards, concombre, blette, chou chinois, chou cantonais
	Céréales	Orge et seigle (s'ils sont consommés en grande quantité), blé	Céréales sans gluten comme le millet, avoine, amaranthe, sarrasin, ragi, riz, riz brun, quinoa ainsi que leurs produits comme les pétales de maïs, le riz soufflé virgule le pop-corn, etc
Polyols	Légumineuses	Pois chiches, lentilles, haricots rouges	Pois chiches en boîte
	Noix	Noix de cajou, pistaches	Amandes, noisettes, raisins secs
	Fruits	Pomme, abricot, cerises, litchi, pêche, poire, prune, pastèque	Cf fructose
	Légumes	Avocat, chou-fleur, champignons, pois mange-tout	Cf fructose, piment doux
	Édulcorants	Pastilles, chewing-gum et tous les édulcorants en -ol (sorbitol, mannitol, xylitol)	Sucre de table (sucrose), sucre de canne, glucose et les édulcorant non-polyols.

Tableau 1: Aliments riches en FODMAPs et alternatives pauvres en FODMAPs d'après (139,159)

Certains aliments sont naturellement exempts (ou contiennent en quantité infime) de tous les FODMAPs et peuvent donc être consommés librement en fonction des besoins et des exigences des individus.

C'est le cas pour :

- **Les graisses** (beurre)
- **Les huiles végétales et les huiles infusées** (l'huile d'ail, à l'oignon)
- **La viande** (bœuf, porc, mouton, volaille …) ainsi que les produits dérivés (rillettes, bacon, etc à condition que les ingrédients ajoutés ne contiennent pas de FODMAPs)
- **Le poisson**
- **Les œufs**
- **Le quinoa**
- **Les carottes**

Pour ce qui est des viandes et des poissons préparés il faut veiller aux ingrédients ajoutés (marinades, viandes ou poisson fumés) qui ne doivent bien sûr pas contenir de FODMAPs.

Pour les produits végétariens comme les aliments dérivés du soja, il faut analyser au cas par cas car selon la méthode de préparation, les glucides à chaîne courte présents peuvent être détruits ou non. Par exemple le tofu pourra tout à fait s'inclure dans le régime car il a une faible teneur en FODMAPs, en revanche le lait végétal au soja sera à éviter car il a une teneur élevée.

Certains produits sans gluten peuvent être enrichis avec des substance contenant des FODMAPs (poudre de protéines, lactosérum, lait écrémé en poudre, farine de soja, farine de lentille, miel, etc). Les aliments transformés peuvent aussi contenir des FODMAPs cachés comme par exemple des édulcorants, des agents liants ou des farines de céréales, ainsi que des grains ou encore de l'inuline qui sont souvent ajoutés afin d'augmenter la teneur en fibres où d'améliorer la texture. Certains procédés de transformation peuvent aussi modifier la teneur en glucides à chaîne courte comme par exemple l'ébullition qui entraîne la diffusion des saccharides hydrosolubles.

On peut proposer au patient en complément de son suivi des outils supplémentaires afin d'améliorer la compréhension et l'information.

L'application mobile **FODMAPEDIA** met à disposition du grand public des informations concernant les teneurs en FODMAPs de centaines d'aliments. (161)

Les informations publiées sur cette application sont issues entre autres d'une application similaire créée par *l'Université de Monash* en Australie qui contient une des bases de données FODMAP les plus importantes actuellement disponibles pour le grand public. Elle s'appuie également sur le *Fichier Canadien des éléments nutritifs*. (162)

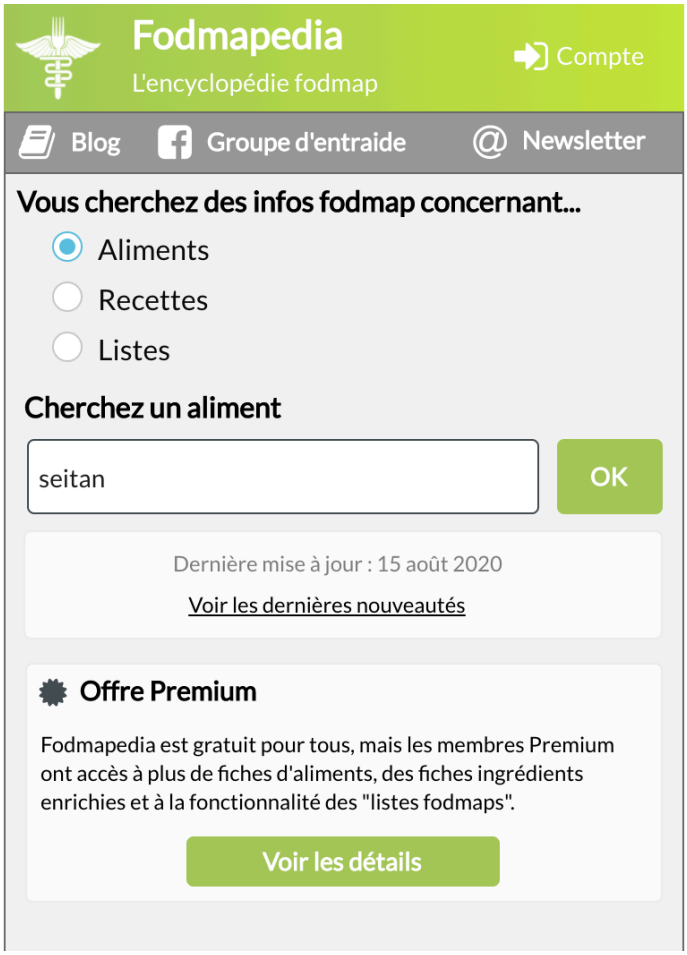


Figure 19 : Page d'accueil de l'application FODMAPEDIA (161)

L'application donne pour chaque aliment la teneur en glucides à chaîne courte avec un indice de confiance allant de 1 à 3 (le niveau 1 étant très fiable et l'indice 3 invitant à demander confirmation auprès d'un spécialiste car les données utilisées peuvent ne pas être suffisantes pour statuer sur la teneur de l'aliment avec certitude).

L'application est très simple et elle possède une barre de recherche où l'on peut chercher un aliment seul, une recette ou une liste d'aliments contenant un type de FODMAP.

Il est important de ne pas confondre l'impact d'un régime trop élevé en FODMAPs avec le syndrome de **malabsorption du fructose** et **l'intolérance au lactose** qui peuvent provoquer les mêmes symptômes selon le même mécanisme. Les personnes souffrant de ce type de syndrome sont assez rares et l'incidence de ces troubles n'est pas plus élevée chez les patients souffrant de SII par rapport au reste de la population. Au besoin on peut diagnostiquer ces troubles par des tests respiratoires au méthane ou à l'hydrogène afin d'écarter ce type de syndrome avant l'instauration d'un régime pauvre en FODMAPs. Si le test est positif chez un patient SII, on mettra en place en régime avec éviction totale de l'aliment concerné.

Le régime alimentaire doit néanmoins rester équilibré avec une variété et une quantité d'aliments dans des proportions qui fournissent un taux de calories adéquat : glucides (50 à 60%), protéines (10 à 15%), lipides (20 à 30%), vitamines et minéraux.

L'ANSES, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (163) a publié un avis et un rapport en Décembre 2016 (164) qui catégorise les aliments en groupes et sous-groupes :

- Légumes, fruits et oléagineux
- Pain, féculents raffinés et produits à base d'amidon
- Légumineuses
- Viande, volaille, charcuterie, poisson et œufs
- Lait, produits laitiers et desserts sucrés lactés
- Beurres, huiles végétales, sauces
- Produits sucrés
- Sodas et jus de fruits

La mise en place du régime se base sur l'évitement de produits riches en FODMAPs mais aussi sur l'inclusion de produits des 8 sous-groupes d'aliments selon les proportions conseillées par l'ANSES et *les Dietary Guidelines de l'Université de Monach* (Australie).

Les valeurs seuils des quantités de FODMAPs autorisées dans le régime sont exprimées en grammes par portion et ce pour chaque aliment.

Individual FODMAPs	"Low FODMAP cutoff values" Grams per serving† (individual food)
Oligosaccharides$ (core cereals, legumes, nuts, and oil seeds)	< 0.30
Oligosaccharides$ (vegetables, fruits, and all other products)	< 0.20
Lactose (milk and milk products)	< 1.00
Excess fructose*	< 0.15
Excess fructose (for fresh fruit and vegetables when "fructose in excess of glucose" is the only FODMAP present)	< 0.40
Polyols—sorbitol or mannitol	< 0.20
Total polyols	< 0.40

FODMAP fermentable, oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols

† Standard serve size

$ Oligosaccharides = total fructans + galacto-oligosaccharides (stachyose and raffinose)

*Excess fructose = fructose–glucose

Tableau 2 : Valeurs autorisées dans le régime pauvre en FODMAPs (par aliment et par portion) (159)

Le tableau suivant donne un aperçu des quantités de FODMAPs présentes dans les différents types d'aliments rapportées aux portions normales et à la répartition normale des aliments en fonction des différents groupes. Cependant cette estimation est réalisée selon les directives de *la Indian Food Composition Table 2017* dont la classification peut légèrement différer de celle publiée par l'ANSES. Cependant cette grille donne un bon aperçu des quantités autorisés dans le cadre du régime.

Food group	Food item (serving size per sitting)	Oligosaccharides		Lactose (g)	Excess fructose (g)	FODMAP rating
		FOS (g)	GOS (g)			
Cereals, grains, and their products	Wheat flour (30 × 3 = 90 g)	NA	0.45	–	0	High FODMAP. Above cutoff for oligosaccharides for core grains and cereals (< 0.30 g/serve)
	Rice, raw, milled (30 × 3 = 90 g)	–	ND	–	0	Low FODMAP. Below cutoff for oligosaccharides for core grains and cereals (< 0.30 g/serve)
Pulses and legumes	Black gram, dal (30 g)	NA	0.05	–	0	Low FODMAP. Below cutoff for oligosaccharides for legumes (< 0.30 g/serve)
	Rajmah, brown (30 g)	NA	0.43	–	ND	High FODMAP. Above cutoff for oligosaccharides for legumes (< 0.30 g/serve)
Milk and milk products	Milk, cow (100 g)	–	–	4.28	–	High FODMAP. Above cutoff for lactose (< 1 g/serve)
	Cottage cheese (*Paneer*) (30 g)	–	–	9.12	–	High FODMAP. Above cutoff for lactose (< 1 g/serve)
Meat and meat products	Mutton, chicken, fish, egg, etc.	–	–	–	–	FODMAP free
Fruits	Apple, big (100 g)	NA	ND	–	7.33	High FODMAP. Above cutoff for excess fructose (< 0.40 g/serve)
	Guava, white flesh (100 g)	NA	ND	–	0.10	Low FODMAP. Below cutoff for excess fructose (< 0.40 g/serve)
Vegetables						
Green leafy vegetables	Cabbage (100 g)	0.82	ND	–	0.26	High FODMAP. Above cutoff for all FODMAP sugars
	Spinach (100 g)	NA	ND	–	Tr	Low FODMAP. Below cutoff for all FODMAP sugars
Roots and tubers	Carrot (100 g)	NA	0.01	–	Tr	Low FODMAP. Below cutoff for all FODMAP sugars
Other vegetables	Capsicum, green (100 g)	NA	NA	–	0.22	Low FODMAP. Below cutoff for excess fructose for vegetables (< 0.40 g/serve)
Fats and oils	All types of fats and oils	–	–	–	–	FODMAP free
Nuts and oilseeds	Almonds (5 g)	–	0.006	–	0.02	Low FODMAP. Below cutoff for oligosaccharides for nuts (< 0.30 g/serve)
	Pistachio nuts (8 g)	–	0.35	–	0.073	High FODMAP. Above cutoff for oligosaccharides for nuts (< 0.30 g/serve)

Figure 20 : Classification des aliments en fonction de leur taux de FODMAPs (159)

La mise en place du régime se déroule en **trois phases** avec une réduction stricte de tous les FODMAPs alimentaires suivie d'un réintroduction progressive spécifique en fonction de la tolérance.

Phase 1 : Phase de restriction

Cette phase consiste à remplacer tous les aliments à forte teneur en FODMAPs par des aliments à faible teneur. L'utilisation d'alternatives (Tableau 1) permet le maintien d'un régime alimentaire équilibré afin de réduire le risque de carences nutritionnelles. Il est important d'analyser les habitudes alimentaires du patient afin de mettre en place le régime qui lui sera le plus adapté. La phase de restriction ne dure **pas plus de 6 semaines** au cours desquelles on observe une amélioration ou non des symptômes intestinaux. En cas d'absence d'amélioration, on envisagera d'autres options de traitement. La réponse des sujets sera évaluée sur la base d'entretiens, de questionnaires personnalisés ou d'outils standardisés tels que le score de gravité des symptômes du syndrome du côlon irritable (IBS-SSS), le score de qualité de vie du SII (IBS-QOL), l'échelle d'évaluation des symptômes gastro-intestinaux (GSRS), l'indice de gravité des troubles fonctionnels de l'intestin (FBDSI), etc.

Phase 2 : La phase de réintroduction

Les aliments riches en FODMAPs **sont réintroduits un par un** pour identifier l'aliment ou le groupe d'aliments susceptible d'induire les symptômes chez le sujet. Il faut aussi évaluer le niveau de tolérance de chaque personne avec le maintien du contrôle des symptômes. Il s'agit

d'une évaluation à la fois qualitative et quantitative car on recherche quel aliment ou groupe d'aliments est concerné et à quelle dose il produit des effets néfastes. Chaque sous-groupe d'aliments est réintroduit individuellement en maintenant un régime basal strict pauvre en FODMAPs.

Exemple de réinsertion des aliments (160) :

1- Les fructanes : commencer par une ou deux tranches de pain blanc ou 30 grammes de pâtes ; l'oignon est un aliment riche en fructanes, on consommera un demi oignon soit environ 10 dix grammes.
2- Le lactose : commencer par un demi-verre de lait ou un yaourt nature
3- Le fructose : commencer par une demi-pomme ou une cuillère à café de miel
4- Les polyols : concernant le sorbitol, commencer par deux abricots ou la moitié d'une pèche, pour le mannitol, 100 grammes de champignons frais
5- Les galacto-oligosaccharides : commencer par 100 grammes de lentilles ou de pois chiches cuits.

Si la réintroduction d'un aliment riche en FODMAPs ne provoque aucun symptôme il est possible de continuer le test par un autre aliment contenant le même FODMAP ou de passer à un autre sucre selon les modalités du test. Si la réintroduction d'un aliment provoque l'apparition de symptômes, il faut procéder comme suit :

- Reprendre le régime pauvre en FODMAPs et une fois que les symptômes ont disparu tester de nouveau la nourriture qui a posé problème mais avec la moitié de la portion.
- Si les symptômes apparaissent encore c'est probablement que le FODMAP en cause provoque des symptômes même avec des portions et une fréquence limitées, pour vérifier cette hypothèse il est possible de
    - Tester un autre aliment qui contient le même FODMAP
    - Tester l'aliment de nouveau après une période de régime strict
    - Tester plus tard afin de confirmer le problème rencontré.

Pour l'instant il n'y a pas d'informations dans la littérature scientifique concernant l'ordre de réintroduction des aliments dans le régime de réintroduction.

Phase 3 : Phase de maintien

Appelée aussi phase d'autogestion personnalisée, il s'agit là du maintien **à long terme** du régime excluant les aliments identifiés dans la phase 2. Cette phase durera toute la vie du patient afin d'éviter le retour des symptômes. Le patient pourra alors reprendre un régime alimentaire plus facile est moins strict. C'est pourquoi les effets du régime pauvre en FODMAPs perdurent dans le temps puisque l'on a réussi à éliminer le saccharide qui était responsable des symptômes.

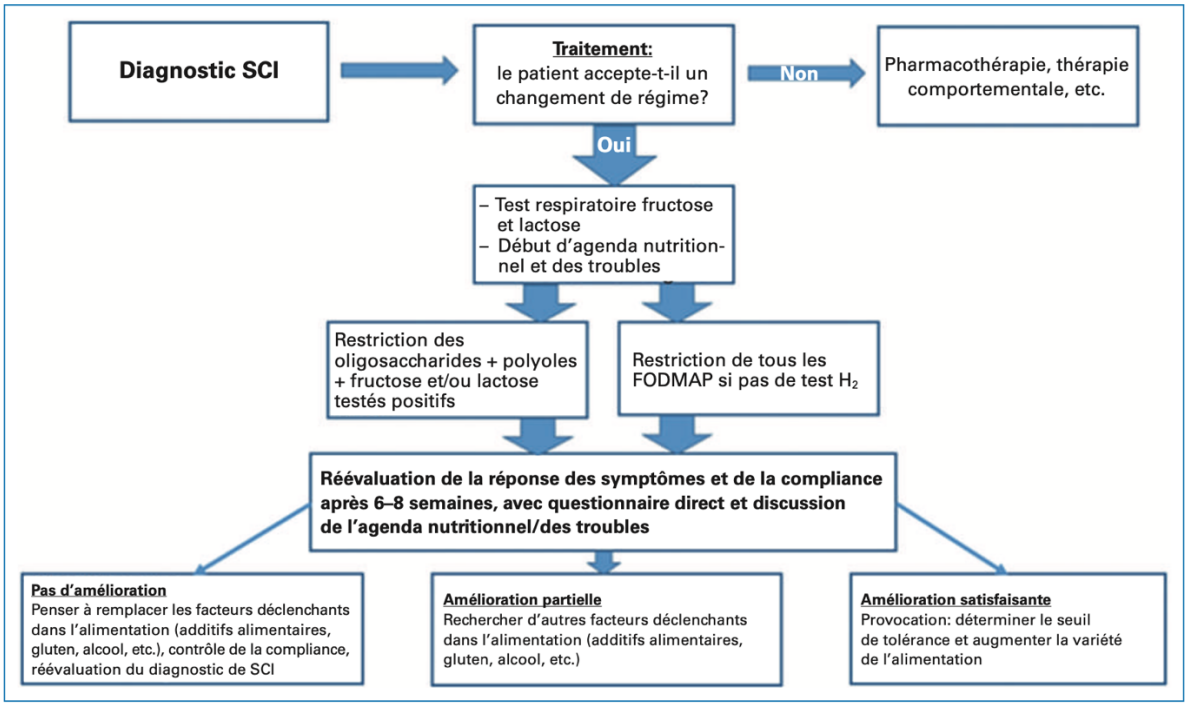


Figure 21 : Attitude diététique de la méthode du régime FODMAP chez les patients souffrant de SCI (165)

Un ensemble d'études réalisées entre 2012 et 2017 (166–174) sur un total de 580 patients (essais contrôlés randomisés) démontre les avantages d'un régime pauvre en FODMaps sur des patients atteints de SII.

Une méta-analyse (175) portant sur 6 essais cliniques randomisés et 16 études non randomisées pour un total de plus de 700 patients a montré une diminution significative des scores de gravité des symptômes, une amélioration du score de qualité de vie et une amélioration des douleurs abdominales, des ballonnements et des signes généraux du SII.

Une étude prospective (176) portant sur un total de 103 sujets ayant suivi un régime pauvre en FODMAPs pendant au moins 6 semaines, a analysé les résultats d'un tel régime à long terme (6 à 18 mois après la fin du régime). Les résultats prouvent une efficacité sur l'amélioration des symptômes à long terme pour 57% des patients. Après la phase de restriction et de réintroduction accompagnée par un spécialiste, les patients ont su maintenir l'adaptation de leur régime alimentaire par eux-mêmes et bénéficient de ses effets jusqu'à 18 mois après la période d'accompagnement par un spécialiste. Les patients de cette étude ont estimé que le maintien du régime était acceptable et que cela n'impactait pas leur qualité de vie.

Une étude italienne (160) publiée en 2020 par l'unité d'hépato-gastroentérologie de l'Université de Campanie a évalué l'efficacité d'un régime pauvre en FODMAP sur des patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable . Une cohorte de 120 patients répondants aux critères de Rome IV âgés de 18 à 65 ans, sans pathologie sous-jacente ni traitements impactant la motilité intestinale, sans probiotiques ni antibiotiques. Ils ont suivi un régime pauvre en FODMAPs pendant 6 semaines, puis ont réintroduit chaque semaine des catégories individuelles d'aliments pendant 3 mois. Ils ont ensuite été suivis pendant 6 mois supplémentaires.

L'évolution des symptômes a été évaluée en utilisant différents questionnaires : un score de dysfonctionnement neurologique de l'intestin ; une évaluation de la douleur abdominale ; un questionnaire sur les symptômes gastro-intestinaux, les ballonnements, les flatulences, les diarrhées, la constipation et la consistance des selles selon l'échelle de Bristol.
Les résultats de cette étude ont été relativement concluants avec une bonne observance des patients pour le régime mis en place et une diminution significative des symptômes cités précédemment. Ces résultats sont restés constants pendant toute la période de suivi.
Cette étude permet donc de mettre en évidence l'efficacité sur l'amélioration des symptômes après un traitement pauvre en FODMAPs pendant 6 semaines avec des effets bénéfiques qui perdurent pendant 6 mois. Pour un régime à plus long terme, d'autres études seront encore nécessaires pour évaluer les effets secondaires et l'innocuité d'un tel régime.

La mise en place d'un régime alimentaire à faible teneur en FODMAPs est complexe et conseiller les patients sur un tel régime est une tâche assez difficile. Le processus doit se faire **sous la surveillance d'un professionnel de santé** (diététicien, médecin, gastro-entérologue …) **formé sur la prise en charge liée aux FODMAPs**. Le dialogue entre le patient et le professionnel ainsi que des explications claires et un discours adapté sont primordiaux dans l'observance du régime alimentaire et dans le bon déroulement de tout le processus.

1.5.2.3 Les limites du régime pauvre en FODMAPs

De par sa nature restrictive, le régime pauvre en FODMAPs affecte les choix alimentaires du patient. En effet il évite les principaux aliments de base d'un régime classique, notamment le blé, les produits laitiers, de nombreuses légumineuses et légumes secs, ainsi que de nombreux types de légumes et de fruits. On observe alors pendant la phase 1 une diminution de la consommation totale des glucides (amidons et sucres) alors que la consommation d'énergie totale (protéines et lipides) reste équivalente à celle d'un régime classique. Il y a un manque de données sur **l'adéquation nutritionnelle** d'un tel régime et se pose la question de l'impact à long terme. Il est possible que ce type de régime procure des **apports insuffisants** en vitamine D, B12 et folates ainsi qu'en fer, zinc, magnésium et calcium.

En par sa teneur **réduite en fibres** (qui proviennent des légumineuses, légumes et fruits) il est possible que ce régime **aggrave la constipation** (177) chez les patients SII-C. Un régime appauvri en disaccharide (lactose) peut au-delà de 4 semaines affecter l'apport en calcium alimentaire et la restriction de produits laitiers peut aggraver une carence préexistante en vitamine D. L'exclusion de légumes comme le chou-fleur, le brocoli, l'ail et l'oignon peut aussi réduire les apports en antioxydants naturels (caroténoïdes, flavonoïdes et vitamine C).

C'est pourquoi il est primordial de veiller à ce que **l'équilibre d'apport des aliments de tous les groupes alimentaires** soit respecté. On peut envisager une complémentation par voie orale de type micro-nutrition afin de prévenir ces carences. Chez les végétariens, la réduction de produits laitiers et légumineuses peut provoquer une baisse d'apport en protéines qui ne pourra pas être complétée par l'apport de viande. Il faudra veiller à introduire des aliments qui

permettront une supplémentation protéique comme le tofu par exemple.

Il a été prouvé que ce type de régime, si pratiqué trop longtemps, pouvait **modifier le microbiote** intestinal. Un apport en substances fermentescibles drastiquement réduit provoque une diminution du substrat disponible pour la flore bactérienne, qui s'en retrouve affaiblie. Il serait possible d'envisager l'utilisation de probiotiques en complément d'un régime pauvre en FOPMAP à long terme mais cette théorie reste encore à être étudiée.

C'est pourquoi la durée d'un régime pauvre en FODMAPs est limitée à un maximum 6 semaines, en effet des études supplémentaires sont nécessaires pour prouver la sécurité de ce régime à long terme.

Le succès de l'initiation et surtout le maintien d'un tel régime dépend du niveau de **compliance** et **d'observance** du patient. La **principale cause d'échec** est en réalité la non-observance du régime. En effet les restrictions peuvent parfois impacter le quotidien des patients (sorties au restaurant, impossibilité de manger des produits transformés en déplacement). L'adhésion au régime alimentaire est un défi médical difficile à relever car le changement de comportement alimentaire typiquement associé au régime occidental décourage et souvent démotive les patients à suivre attentivement les instructions fournies par le médecin. Pour atteindre une observance idéale, il est essentiel d'expliquer à chaque patient le déroulement des différentes phases du régime en le tenant informé tout au long du processus. La relation entre le médecin et le patient est essentielle pour ce type de traitement. Il peut exister certains freins à la mise en place de ce régime : des raisons pratiques (manque de temps, manque d'organisation) ou encore une faible réponse des symptômes. À l'inverse, l'amélioration des symptômes encourage le patient à maintenir le régime et améliorer l'observance tout au long du processus.

Certains critères-clefs d'observance doivent à tout prix être respectés :

- Des conseils clairs répétés et positifs fournis par le professionnel de santé (surtout en début de mise en place)
- Respect des habitudes alimentaires et des goûts du patient
- Éducation sur les ressources alternatives
- Motivation
- Un nombre d'heures travaillées limité (on considère qu'il est préférable que le patient travaille moins de 35 heures par semaine)
- Visites régulières chez le professionnel de santé
- Acceptation totale du patient d'un nouveau régime

Le résultat qu'il soit positif ou négatif après la réintroduction de chaque groupe d'aliments doit être discuté avec le patient. S'il n'y a aucune amélioration ou contrôle des symptômes au-delà 6 à 8 semaines, le régime doit être interrompu.

En résumé, devant la multiplication des études prouvant les bénéfices d'un régime pauvre en FODMAPs, il est judicieux d'envisager la mise en place d'un tel protocole dans le cadre d'un SII avec une précaution cependant pour les patients SII-C (majoration du risque de constipation). L'alimentation joue un rôle-clé dans la physiopathologie du SII et il ne faut négliger aucun aspect de la prise en charge, la diététique semble tenir une place aussi importante dans le

parcours de soin du SII que les thérapeutiques classiques. Cependant l'instauration de ce régime est complexe et délicate, il est impératif de faire appel à un **spécialiste**. Le suivi ainsi que l'éducation du patient sont extrêmement importants dans la réussite d'un tel protocole. La mise en place de ce régime n'est pas anodine pour le patient, cela comporte de nombreux désagréments avec un remaniement total du mode de vie, ce qui mène souvent à un défaut de compliance ou d'observance du patient. C'est là toute l'importance de l'implication du professionnel de santé qui doit veiller à une compréhension des enjeux et une assiduité parfaite du patient afin de mener à bien la prise en charge alimentaire.

1.6 Les thérapies alternatives

Les patients souffrant de SII peuvent être demandeurs de thérapies alternatives (178,179) ou complémentaires de leur traitement s'ils sont confrontés à l'échec des thérapies classiques. L'engouement récent pour les médecines douces nourrit de telles demandes au comptoir. Les patients cherchent de nouvelles alternatives en ligne peuvent néanmoins être confrontés à des informations parfois peu fiables. Le pharmacien doit être à même de conseiller et d'orienter le patient, afin de sélectionner les techniques les plus efficaces et d'éviter celles qui peuvent présenter un risque pour la santé du patient.

<u>Relaxation et psychothérapie :</u>

La relaxation ou méditation est la technique la plus simple, en effet elle peut être pratiquée de manière autonome par le patient seul ou grâce à un support comme un enregistrement audio par exemple. Cette technique permettrait d'établir un sentiment de bien-être en réduisant le **stress et l'anxiété** qui sont des facteurs aggravants dans le SII. Des études (180–183) ont montré une amélioration des ballonnements, des diarrhées et de la distension abdominale. Le soulagement des symptômes était encore présent un an après.

La psychothérapie quant à elle est une thérapie un peu plus avancée puisqu'elle doit être réalisée avec un professionnel. Quelques études (184) ont montré un effet positif sur les symptômes du SII des techniques de relaxation ou de psychothérapie suivi en parallèle d'un traitement médical, les effets persistaient plusieurs mois chez les patients répondeurs.

<u>L'hypnose</u> :

L'hypnose correspond à un état modifié de la conscience. Il s'agit d'une expérience qui va dépendre de l'aptitude du cerveau à recevoir ou évoquer des idées et sa capacité à les réaliser et à les transformer en actes. Les résultats de l'hypnothérapie dépendent de la motivation du sujet mais objectivement 95 % de la population est considéré comme hypnotisable.
Une étude britannique menée sur plus de 200 patients (185) évaluait **l'effet au long terme** de 12 séances d'hypnose. Une grande majorité des patients ont été répondeurs à cette thérapie et la quasi-totalité gardait un bénéfice thérapeutique à long terme : diminution de la fréquence et de l'intensité des symptômes, amélioration de la qualité de vie, réduction de

l'anxiété et de la dépression ayant pour conséquence une **réduction du rythme des consultations et de la consommation de médicaments.**

Une autre étude menée sur 40 patients (186) a prouvé que l'hypnothérapie pouvait moduler la douleur, la constipation et la diarrhée. Il a été aussi prouvé que l'hypnose pouvait agir sur la sensibilité viscérale et la perception de la douleur en abaissant le seuil douloureux lors d'épreuves de distension rectale.

D'autres études (187) ont montré que l'hypnose dirigée sur le tube digestif présentait de très bons résultats chez les patients qui observait une **corrélation de leur symptômes avec des épisodes de stress.**

Le principal inconvénient de ce type de thérapie est que cette technique est chronophage puisqu'elle demande un grand nombre de séances qui doivent être pratiquées de manière régulière ainsi que l'implication d'un professionnel compétent ayant une **formation spécifique**.

On ne conseillera pas ce type de thérapie en première intention, mais il peut être intéressant de l'aborder avec des patients qui souffrent d'une forme sévère et qui ont subi plusieurs échecs thérapeutiques.

Les techniques de manipulation corporelle :

L'ostéopathie viscérale a montré des effets bénéfiques sur les symptômes digestifs selon des études françaises et néerlandaises (188–190) , mais l'impact de cette thérapie semble être provisoire avec une réapparition des signes après l'arrêt du traitement. D'autres études seront nécessaires pour évaluer l'effet à long terme.

La réflexologie quant à elle n'a pas prouvé d'efficacité (191) dans le SII, une étude menée 2002 ne montrait pas d'amélioration des symptômes.

L'acupuncture ne montre pas non plus de résultats significatifs, les seules études ayant été menées ne présentaient pas d'amélioration par rapport aux groupes contrôles. On ne recommandera pas ce type de thérapie qui ne présente pas de preuves dans le SII. (192–194)

Pour résumer, **les thérapies d'ordre cognitif** (hypnose, psychothérapie) sont celles qui présentent le meilleur taux de preuve dans la prise en charge du SII avec un maintien de l'amélioration des symptômes sur le long terme, ce qui est tout à fait logique si l'on tient compte de l'impact de l'axe psychologique dans la physiopathologie de ce trouble. Si le patient ne peut faire appel à un professionnel pour mettre en place un tel suivi, la pratique de la relaxation de manière autonome montre aussi de très bon résultats. En ce qui concerne les thérapies basées sur la manipulation du corps, l'ostéopathie viscérale fait ses preuves mais seulement à court terme. Pour ce qui est des autres types de thérapies, il faut être vigilant à ne pas céder aux sirènes du charlatanisme, dans le meilleur des cas, ces techniques seront inefficaces, dans le pire des cas elles peuvent présenter un danger pour la santé et doivent être bannies (comme l'hydrothérapie du colon, par exemple). Le pharmacien d'officine se doit d'orienter efficacement le patient vers des thérapies qui lui seront adaptées et seront exercées en toute sécurité.

2 RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DU SII

Pour terminer ce chapitre j'ai décidé d'aborder la prise en charge du SII en pratique à l'officine. Nous verrons quelle attitude le pharmacien doit adopter face à ce type de pathologie et quels sont ses rôles dans la prise en charge thérapeutique.

Comme nous l'avons vu tout au long de cette thèse, l'étiologie du SII est très diverse : inflammation, hypersensibilité viscérale, troubles de la motricité, anomalie de la flore intestinale, augmentation de la perméabilité intestinale, etc. Chaque patient est différent de par l'état psychologique, la sensibilité au stress, l'hygiène de vie, l'alimentation, la profil de la flore digestive, le statut immunitaire et des facteurs épigénétiques qui sont très variables d'un individu à un autre.
Un traitement efficace pour un patient pourra ne présenter aucun effet chez un autre patient.

Les données actuelles indiquent que la prise en charge du SII est **probabiliste** : le moyen le plus efficace de connaître l'efficacité d'un traitement donné et que le patient teste ce traitement afin d'observer une amélioration ou non des symptômes du SII.
En l'absence de marqueurs biologiques, le seul moyen d'évaluer l'efficacité d'un produit sera **l'auto-évaluation du patient** : il faudra être attentif à son ressenti en le questionnant sur l'intensité des douleurs, la fréquence des selles et l'amélioration de la qualité de vie en général.

Le principal inconvénient d'une telle méthode est **l'errance thérapeutique**. En effet, il est possible de tester plusieurs traitements qui s'avèrent inefficaces s'ils ne ciblent pas le mécanisme impliqué dans la physiopathologie du patient concerné. L'écueil le plus courant avec ce type de méthode est que le patient peut ressentir une incapacité pour le corps médical à le soigner, ce qui peut entraîner une perte de confiance et un abandon du patient dans la tentative de trouver un traitement.
Il est donc primordial pour le pharmacien de poser les bonnes questions et de cerner de la manière la plus précise possible la mécanique du trouble du patient qu'il accompagne.

Le pharmacien devra expliquer les tenants et les aboutissants de la prise en charge au patient : en effet, il n'existe pas de médicament « miracle » ni de protocole unique et malheureusement les guérisons totales sont rares. Le SII est une maladie multifactorielle en conséquence de quoi **sa prise en charge est pluridisciplinaire**. Comme les mécanismes physiopathologiques sont interdépendants, il faut agir sur plusieurs voies afin d'éviter les rechutes.
Il faudra donc combiner plusieurs thérapies afin d'avoir des résultats satisfaisants et durables. C'est un point qui peut poser problème, les patients peuvent être réticents à multiplier et accumuler les traitements, notamment pour des raisons financières. Le pharmacien devra endosser plusieurs rôles : celui **d'éducateur** dans les explications concernant les mécanismes de la pathologie et la nécessité d'une polymédication, celui de **professionnel du médicament** dans la mesure où il devra choisir avec pertinence les traitements mis en place et celui **d'interlocuteur** afin d'écouter le ressenti des patients et juger de l'évolution de la maladie.

Il faut néanmoins présenter au patient l'éventualité de l'échec de certaines thérapies mais tout en gardant une perspective favorable afin qu'il ne perde pas la confiance qu'il a envers le professionnel de santé.

Afin de conclure cette thèse sur la prise en charge à l'officine du syndrome du côlon irritable (SCI) ou syndrome de l'intestin irritable (SII) j'ai décidé de réaliser un outil compilant l'essentiel de données recueillies au cours de mon travail. Il s'agit d'un **memento à l'attention de l'équipe officinale** sur le SII et sa prise en charge au comptoir présentant de manière simple et visuelle le diagnostic de la maladie, sa prise en charge thérapeutique et les conseils hygiéno-diététiques qui lui sont associés. Ce memento pourra être mis à la disposition des pharmaciens et des préparateurs en officine.

Ce memento se présente sous la forme d'un dépliant à 3 volets (pour un total de 6 pages) :

- Page 1 : Page de présentation (Annexe 1)
- Page 2 : Définition et diagnostic du SII (Annexe 2)
- Page 2 et 3 : Prise en charge thérapeutique (Annexe 2)
- Page 4 et 5 : Conseils hygiéno-diététiques (Annexe 1)

Page 1 : Établir le diagnostic (Annexe 2)

Le diagnostic de SII repose sur l'association de douleurs abdominales chroniques, de ballonnements et de troubles du transit. Les critères de Rome IV déterminent ces symptômes avec des critères de fréquence : au moins un jour par semaine sur les 3 derniers mois, et une durée des symptômes depuis au moins 6 mois.
Il faut aussi déterminer le type de trouble du transit en utilisant l'échelle de Bristol qui permet de définir les différentes formes :

- Avec diarrhée prédominante : SII-D
- Avec constipation prédominante : SII-C
- Avec alternance diarrhée constipation : SII-M

La présence de signes cliniques d'alarme doit faire rechercher une pathologie organique :

- Présence de sang dans les selles
- Anémie
- Symptômes nocturnes
- Âge supérieur à 50 ans
- Amaigrissement
- Apparition ou modification récente des symptômes

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire pour affirmer positivement le diagnostic de SII. Il n'y a pas non plus de marqueur biologique à rechercher. De ce fait le bilan sanguin ainsi que les examens d'exploration sont censés être normaux. Les examens complémentaires que l'on réalisera seront en vue de recherche d'une pathologie organique :

- NFS (anémie), CRP (syndrome inflammatoire), TSH (hyperthyroïdie)
- Dosage des anticorps anti-transglutaminase (maladie cœliaque),
- Coproculture (parasitose)
- Calprotectine fécale (maladie inflammatoire chronique intestinale)

- Coloscopie (bien que la découverte de diverticules non compliqués ou de polype n'exclue pas le diagnostic de SII).

On pourra aussi rechercher une malabsorption du lactose ou encore l'intolérance au fructose qui présentent un tableau clinique similaires au SII.

Plusieurs cas de figures peuvent se présenter au comptoir, il peut s'agir d'un patient avec un SII diagnostiqué par un professionnel de santé qui peut ou non avoir prescrit un traitement. Dans ce cas le pharmacien doit accompagner le patient dans son suivi, il peut compléter les traitement mis en place afin de potentialiser l'amélioration des symptômes en accord avec le prescripteur.
Il peut aussi être question d'un patient qui se présente au comptoir avec des troubles digestifs qui correspondent à un SII encore non diagnostiqué, dans ce cas le pharmacien devra être à même d'identifier la pathologie, si nécessaire réorienter le patient vers un professionnel de santé, ou mettre en place une prise en charge au comptoir.

Il est important d'expliquer la réalité de la maladie au patient (explication brève sur les mécanismes physiopathologiques) et pourquoi les examens complémentaires sont normaux. Le pharmacien doit avoir une écoute attentive et empathique, rassurer le patient sur la bénignité de la maladie. Il doit prendre en compte les éléments de vie (stress, événement traumatiques, terrain anxieux) ou physiques.
Il peut indiquer au patient de se tourner vers une association de patients (Association de Patients souffrant du Syndrome de l'Intestin Irritable sur www.apssii.org) qui offre un accompagnement des personnes dans leur prise en charge et met à leur disposition des groupes de soutien et de discussion afin de les aider à mieux vivre avec leur maladie.

Page 2 et 3: Prise en charge thérapeutique (cf Annexe 2)

Les objectifs thérapeutiques doivent être raisonnables. La guérison totale est peu réaliste mais pas impossible. Des objectifs **progressifs** seront plus adaptés pour le patient qui sera témoin d'une évolution positive : diminution de la fréquence et de l'intensité des épisodes, diminution de la sévérité des symptômes, amélioration de la qualité de vie.

Nous avons abordé dans cette thèse un certain nombre de traitements et nous avons pu juger de leur efficacité en fonction des résultats publiés dans la littérature scientifique. J'ai sélectionné les traitements les plus pertinents et ceux qui présentaient un niveau de preuve d'efficacité suffisant pour les compiler dans le memento.

Certains traitements seront pris lors des épisodes de crise (traitements symptomatiques). D'autres traitements pourront être pris au long cours afin d'agir en amont des symptômes (traitements étiologiques).
J'ai choisi ici de ne pas utiliser les termes « traitements de crise » et « traitements de fond », car même si cela paraissait cohérent, certains traitements symptomatiques peuvent être

administrés au long cours sans effets indésirables.
D'autre part, les traitements étiologiques qui peuvent s'apparenter à des traitements de fond pourront à l'inverse être utilisés sous forme de cure.

Ici nous séparerons donc les traitements du SII en deux parties :

- **Les traitements symptomatiques**
- **Les traitements étiologiques**

Les traitements symptomatiques :

Les spasmes digestifs sont une plainte récurrente des patients souffrant de SII, qu'ils soient SII-D ou SII-C, il est donc logique que les antispasmodiques s'inscrivent en première de la prise en charge de ces symptômes. On retiendra le **phloroglucinol SPASFON** et le **citrate d'alvérine/siméthicone METEOSPASMYL**. Le pinaverium a lui aussi fait ses preuves mais étant délivré uniquement sur prescription médicale (Liste II) on ne l'inclura pas dans la prise en charge au comptoir.

Pour les douleurs abdominales et le confort digestif, la **montmorillonite bedeillitique** (**BEDELIX**) a montré de très bons résultats chez les patients SII-C, alors que la **diosmectite** (**SMECTA**) sera indiquée pour les patients SII-D.

Les **flatulences et ballonnements** pourront être traités par l'administration de **fenouil doux** sous forme d'huile essentielle ou de tisane. Attention aux maladies hormono-dépendantes.

La constipation sera traitée par laxatifs osmotiques avec des spécialités contenant du **macrogol** (**FORLAX**, **TRANSIPEG**, **MOVICOL**), ou par **laxatifs de lest** comme **l'ispaghul** (**SPAGULAX**) qui sont des laxatifs doux. On peut aussi proposer une supplémentation en fibres à haut pouvoir de viscosité comme les **graines de lin ou de psyllium**. On évitera les lavements, les laxatifs émollients (à base d'huile minérale) ou stimulants qui sont trop agressifs pour la muqueuse intestinale déjà fragilisée. On **évitera les laxatifs à base polyols** qui contiennent des glucides de type FODMAPs ainsi que les **fibres fermentescibles** (comme le son de blé) qui provoqueront une majoration des ballonnements, douleurs abdominales et flatulences.

Les épisodes diarrhéiques pourront être soulagés par la prise de **lopéramide** (**IMODIUM**), si un traitement par SMECTA seul ne suffit pas. On pourra conseiller une supplémentation en **psyllium**, bien qu'il soit conseillé comme laxatif. Depuis 2010, les instituts nationaux de santé américains (NIH) considèrent l'utilité du **psyllium** dans les diarrhées compte-tenu de sa capacité à absorber l'eau dans la lumière intestinale et à former un gel, ce qui permet d'épaissir des selles trop liquides.

Pour les patients qui présentent une **alternance diarrhée/constipation**, un traitement de phytothérapie à base d'**artichaut** pourra être envisagé pendant 6 semaines qui régularisera le transit et améliorera les dyspepsies associées.

L'huile essentielle de **menthe poivrée** pourra être utilisée sous forme de capsules entérosolubles. Elle agira sur les douleurs, flatulences et borborygmes, la fréquence des selles et les symptômes généraux à raison de 0,4 mL 3 fois/jour chez l'adulte de plus de 12 ans en

cure de quelques semaines.

Les traitements étiologiques :

Ces traitements auront pour but d'agir directement sur les mécanismes physiopathologiques du SII en restaurant l'intégrité de la muqueuse intestinale (ils agiront sur l'inflammation, la perméabilité, l'hypersensibilité), en rééquilibrant la flore intestinale ou encore en agissant sur les anomalies de la motricité gastrique.

On pourra proposer un traitement à base de capsules de **curcuma longa** à réaliser sous forme de cure (au moins 8 semaines) qui se révèle être très efficace dans l'amélioration des symptômes généraux grâce à ses propriétés anti-inflammatoire et spasmolytique.

La préparation à base de plantes **Iberogast STW5** possède une action anti-inflammatoire et prokinétique très marquée, pour les ballonnements douleurs et constipations, à raison de 20 gouttes 3 fois/jour.

Le traitement de phytothérapie **Colilen IBS** (laboratoire ABOCA) agira sur bon nombre de mécanismes pathologiques : action anti-inflammatoire, action sur l'hypersensibilité, antioxydante, protecteur de la muqueuse. Il permet de régulariser le transit à d'améliorer les signes généraux du SII pour une posologie de 2 gélules 3 fois/jour en cure de 6 semaines à renouveler.

Comme nous l'avons vu précédemment, **les probiotiques** paraissent être un traitement très prometteur du SII. Malheureusement, les mécanismes d'anomalies de la flore étant encore mal connus et présentant une variabilité interindividuelle, il parait logique qu'il ne soit pas possible à l'heure actuelle d'établir un protocole probiotique unique.
Les données de la littérature peuvent s'avérer discordantes et encore floues. Parmi les informations collectées ici, nous pouvons néanmoins retenir quelques éléments.
Les souches à privilégier seront ***Lactobacillus*** et ***Bifidobacterium***, avec une préférence pour *Lactobacilus plantarum 299v, Lactobacillus gasseri BNR17* et *Bifidobactrium infantis 35624*).

Il faudra privilégier des **préparations multisouches** et ce pour **un minimum de 4 semaines** et une efficacité maximum à partir de 8 semaines.
Le traitement par probiotiques est probabiliste et en cas d'échec il faudra rassurer le patient en lui expliquant que la découverte de la souche la plus adaptée peut nécessiter quelques essais.

La **glutamine** permet de réduire l'hyper-perméabilité de la muqueuse digestive et aura aussi un effet anti-inflammatoire pour un dosage de 2 à 10 g/jour surtout chez les patients SII-D.

La **mélatonine** aura un aussi un effet anti-inflammatoire, modulateurs de la motricité et diminuera la sensibilité. Son effet a été observé avec des posologies de 3g/ jour mais la vente de spécialité à base de mélatonine n'est autorisée que pour un dosage inférieur à 2 mg.

Si les douleurs digestives sont intenses et réfractaires aux traitements (SII modéré à sévère), le médecin pourra décider de la mise en place d'un traitement par **antidépresseurs**. Le rôle du

pharmacien sera alors le suivi du patient avec les conseils associés concernant les effets indésirables d'un tel traitement (par exemple constipations qui pourront être soulagées par un laxatif adapté).

Page 4 et 5 : Conseils hygiéno-diététiques (Annexe 1)

Il s'agit d'une étape obligatoire dans la prise en charge du SII, elle devra être entreprise en accompagnement de tout traitement.
L'exercice est un excellent moyen d'atténuer les signes digestifs à raison de 5 séances de 30 minutes par semaine (vélo, marche, yoga, natation…).
Il est primordial d'adopter de **bonnes habitudes alimentaires**, en faisant 3 repas par jour avec des collations, en conseillant de manger tranquillement et de bien mastiquer, en faisant attention aux repas trop lourds ou pris trop tard le soir. Il est primordial d'avoir un **apport hydrique suffisant** (1,5 L à 3 L par jour) et en prenant soin d'éviter les boissons gazéifiées.
La constipation chez les SSI-C pourra être soulagée par un ajout de fibres mais qui doivent être non fermentescibles pour éviter une majoration des ballonnements et des douleurs abdominales. On préfèrera les graines de psyllium ou de lin avec un apport hydrique important afin d'augmenter le volume des selles.
Il faudra **éviter les aliments déclencheurs** de crise comme les **aliments épicés, le café, l'alcool, les aliments très sucrés ou très gras.**
Les **produits transformés** tels que les fast-food ou les produits industriels seront **à proscrire**.

La plupart des patients SII peuvent présenter un trouble du matériel enzymatique impliqué dans la digestion des sucres à chaînes courtes. Il s'agit du **fructose, du lactose, des galactanes, des fructanes et des polyols** qui sont retrouvés dans une grande variété d'aliments. Ces glucides appartiennent à la famille des **FODMAPs (oligo, di et monosaccharides et polyols fermentiscibles par la flore intestinale**). On les retrouve dans certains fruits, légumineuses, produits laitiers, céréales mais aussi dans les édulcorants ou agents de texture (xylitol, mannitol…).
On pourra pallier à ceci par la mise en place d'un **régime en pauvre en FODMAPs** par un **professionnel de santé formé en nutrition**. C'est un régime très restrictif mais qui permet à long terme d'identifier le glucide responsable et de le retirer à long terme de l'alimentation pour une régression des symptômes très efficace. Bien que l'intolérance au lactose ne soit pas systématique dans le SII il est possible que le patient présente des difficultés à digérer ce glucide. Le régime sans gluten ne sera pas indiqué en priorité chez les patients SII qui présentent la même incidence pour ce trouble que la population générale.

Le but de ce travail est de fournir un outil clair et simple à l'équipe officinale. Le format type « brochure » offre une vision globale et claire afin d'accompagner au mieux les patients qui souffrent de ce trouble qui affecte leur qualité de vie.

CONCLUSION

Le syndrome de l'intestin irritable ou syndrome du côlon irritable fait partie de ces pathologies qui ne sont pas encore totalement comprises de nos jours. Il s'agit d'une maladie multifactorielle et complexe qui met en jeu des mécanismes d'altération de la motricité digestive, d'hypersensibilité viscérale, d'altération de la perméabilité ainsi que de l'intégrité de la muqueuse digestive, d'inflammation, d'altération du système immunitaire et de la flore bactérienne intestinale. L'axe intestin-cerveau joue un rôle primordial dans la physiopathologie de ce trouble avec des anomalies du systèmes nerveux central et périphérique qui demeurent encore mal élucidées mais qui signent une composante psychologique très forte dans l'apparition des symptômes de cette maladie. La littérature scientifique est riche en essais et études menés dans la recherche de thérapies efficaces dans la prise en charge de ce syndrome. Il existe des traitements qui permettent de soulager les symptômes, mais il n'existe à l'heure actuelle pas encore de traitement curatif. La guérison totale de ce syndrome est rare mais pas impossible, le but de la prise en charge thérapeutique est avant tout de soulager les signes digestifs associés afin d'améliorer au mieux la qualité de vie des patients qui en souffrent. Afin d'agir sur les différents mécanismes responsables de cette maladie, il faut associer plusieurs types de traitements. On considèrera les traitements médicamenteux classiques à visée digestive, mais aussi la phytothérapie et la micronutrition qui offrent de bons résultats, sans oublier les probiotiques qui, même si leur implication reste encore à étudier, représente une voie prometteuse vers le rétablissement.

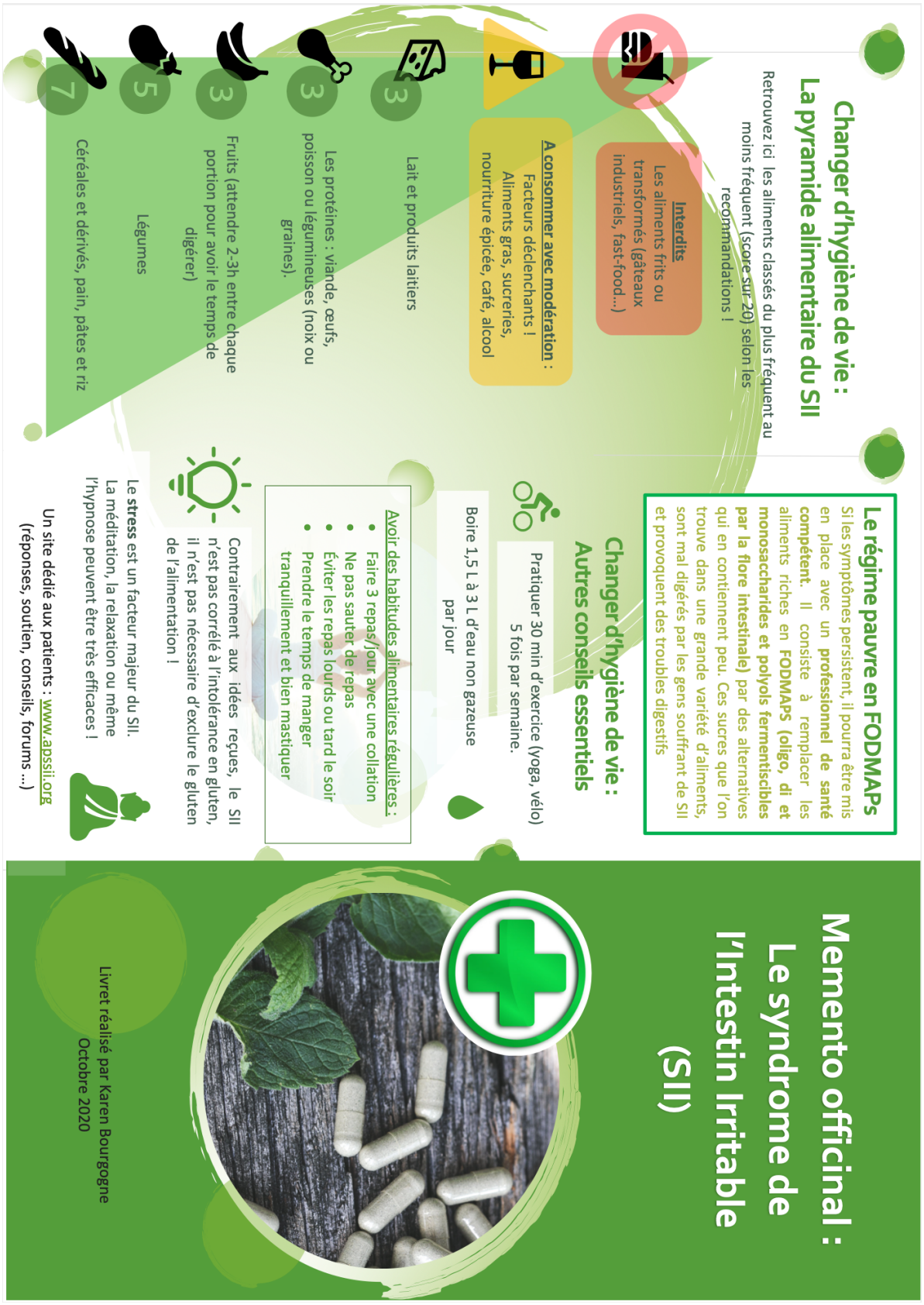
Afin d'améliorer sa prise en charge, le syndrome de l'intestin irritable doit être mieux compris par les professionnels de santé. Cela permettra au pharmacien d'expliquer les tenants et les aboutissants de la pathologie au patient et d'établir un parcours de soin le plus adapté possible. Face à cette maladie parfois invalidante et stigmatisante, le pharmacien sera un interlocuteur privilégié. Il faudra engager une discussion avec le patient afin d'analyser ses habitudes de vie et les éventuels éléments déclencheurs. Cette prise en charge sera pluridisciplinaire, le pharmacien ainsi que l'équipe officinale devront être à même de conseiller les patients sur les différents types de thérapie existants, en sélectionnant ceux qui seront le plus adaptés. Il faudra encadrer le patient au niveau de son hygiène de vie et de ses habitudes alimentaires tout en accordant une attention toute particulière aux facteurs de stress et d'anxiété. Tout ceci ne pourra se faire que dans un climat de confiance entre le patient et le pharmacien, confiance qui devra être d'autant plus solide que le parcours vers la guérison qui peut être long et semé d'embûches.
Dans la prise en charge de cette pathologie, le pharmacien revêt plusieurs casquettes, par-delà son rôle de professionnel de santé, il sera aussi à l'écoute du ressenti de son patient qui sera lui aussi acteur dans la prise en charge de sa maladie, afin d'établir et de renforcer ce dialogue de confiance indispensable.

Le président du jury,
Brigitte VENNAT

Le doyen de l'UFR de Pharmacie,
Brigitte VENNAT

ANNEXES

Annexe 1 : Pages 1, 5 et 6 de la brochure



Le SII, c'est quoi ?

Une pathologie digestive à prédominance féminine. Elle résulte de facteurs environnementaux, physiologiques et psychologiques qui sont interdépendants. Cette maladie et très répandue et bégnine mais peut avoir un impact important sur la **qualité de vie.**

Les étiologies de la maladie sont variées:

- Inflammation digestive
- Augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale
- Stress et anxiété
- Perturbation de la flore intestinale
- Hypersensibilité viscérale
- Troubles de la motricité

Souvent confondu avec l'intolérance au lactose ou la sensibilité au gluten non coeliaque !

Les signes cliniques :

Douleurs **abdominales chroniques** associées à la défécation avec une **modification de la fréquence des selles** et/ou une modification de leur **aspect** au moins une fois par semaine pendant les 3 derniers mois.

Tous les examens biologiques sont **normaux**, il n' y a pas d'examen pour diagnostiquer le SII.

Les signes d'alarme :

Ils doivent faire rechercher une **pathologie organique** :

- Âge supérieur à 50 ans
- Présence de sang dans les selles
- Anémie
- Symptômes nocturnes
- Amaigrissement
- Apparition/modification brutale des symptômes

Si le patient présente un ou plusieurs de ces signes, il faut l'orienter en urgence vers **un médecin.**

Le SII peut être à prédominance de constipation (SII-C) ou diarrhée (SSI-D) ou alternance des deux (SII-M)

Traitements symptomatiques

DIARRHÉES :
→ DIOSMECTITE
→ LOPÉRAMIDE
→ PSYLLIUM

CONSTIPATION :
Laxatifs osmotiques ou de lest
→ MACROGOL
→ ISPAGHUL
Apport en fibres
→ 2 cuillères à soupe de graines de LIN ou de PSYLLIUM dans 150 mL d'eau

*Eviter les **laxatifs polyols (lactulose, sorbitol)** et **les fibres fermentiscibles (son de blé)** ! **Ballonnements et flatulences garantis** !*

SPASMES :
→ PHLOROGLUCINOL
→ Citrate d'alvérine et siméticone
→ HE menthe poivrée

DOULEURS / BALLONNEMENTS :
→ Montmorillonite beidellitique (SII-C)
→ DIOSMECTITE (SII-D)

Si associés à des FLATULENCES:
→ HE menthe poivrée
→ Fenouil

Traitements étiologiques

Réparer la muqueuse intestinale :
- Curcuma longa
- Glutamine : 3 à 10g/jour
- Iberogast STW5 : 20 gouttes 3/jour
- Colilen IBS

Agir sur les troubles de la motricité :
- Artichaut
- Colilen IBS : 2 gélules 3/jour
- Mélatonine

Agir sur la flore intestinale :
Traitement probiotique multisouche, de préférence Lactobacillum et Bifidobacterium
Minimum 4 semaines de traitement, si inefficace il faut tenter avec un autre probiotique.

Il faut adapter la prise en charge à chaque patient mais il est judicieux **d'associer au moins 1 traitement symptomatique et 1 traitement étiologique !** afin d'agir sur les différents mécanismes de la pathologie.

Annexe 2 : Pages 2, 3 et 4 de la brochure

BIBLIOGRAPHIE

1. Coffin B. Syndrome de l'intestin irritable : diagnostic chez l'adulte. Gastroentérologie Clin Biol. 1 févr 2009;33:S9-16.
2. Soares RL. Irritable bowel syndrome: A clinical review. World J Gastroenterol WJG. 14 sept 2014;20(34):12144-60.
3. Marx DM, Maye H, Abdelrahman K, Hessler R, Moschouri E, Aslan N, et al. Maladies fonctionnelles digestives mise au point concernant la classification Rome IV. Rev MÉDICALE SUISSE. :4.
4. Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MAL, Chang L, Chey W, Crowell MD, et al. Rome IV Diagnostic Questionnaires and Tables for Investigators and Clinicians. Gastroenterology. 13 févr 2016;
5. Netgen. Syndrome de l'intestin irritable : un diagnostic d'exclusion? [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-355/Syndrome-de-l-intestin-irritable-un-diagnostic-d-exclusion
6. Duboc H, Dior M, Coffin B. Le syndrome de l'intestin irritable : nouvelles pistes physiopathologiques et conséquences pratiques. Rev Médecine Interne. 1 août 2016;37(8):536-43.
7. SABATÉ PJ-M. Les douleurs digestives en France. Livre Blanc Douleur 2017. :61.
8. Dapoigny M. Syndrome de l'intestin irritable : épidémiologie/poids économique. Gastroentérologie Clin Biol. févr 2009;33:S3-8.
9. Association des Patients Souffrant du Syndrome de l'Intestin Irritable [Internet]. APSSII. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: http://www.apssii.org/
10. Ducrotté P. Physiopathologie et traitement des troubles fonctionnels intestinaux. EMC - Hépato-Gastroenterol. 1 oct 2005;2(4):400-12.
11. L'estomac - Cancer de l'estomac [Internet]. [cité 2 oct 2020]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-estomac/L-estomac
12. Pacemaker intestinal et péristaltisme [Internet]. [cité 2 août 2020]. Disponible sur: http://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:Y6IgQw5yEGQJ:scholar.google.com/&hl=fr&as_sdt=0,5
13. Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. Gut. 1 janv 2001;48(1):14-9.
14. Ducrotté P. [Irritable bowel syndrome: from the gut to the brain-gut]. Gastroenterol Clin Biol. sept 2009;33(8-9):703-12.
15. Raskov H, Burcharth J, Pommergaard H-C, Rosenberg J. Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. Gut Microbes. 2 sept 2016;7(5):365-83.
16. Ritchie J. Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome. Gut. 1 févr 1973;14(2):125-32.
17. Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 1 juill 1995;109(1):40-52.
18. Larsson MBO, Tillisch K, Craig AD, Engström M, Labus J, Naliboff B, et al. Brain Responses to Visceral Stimuli Reflect Visceral Sensitivity Thresholds in Patients With Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 1 mars 2012;142(3):463-472.e3.
19. Coffin B, Bouhassira D, Sabaté J-M, Barbe L, Jian R. Alteration of the spinal modulation of nociceptive processing in patients with irritable bowel syndrome. Gut. 1 oct 2004;53(10):1465-70.

20. Teitelbaum AA, Gareau MG, Jury J, Yang PC, Perdue MH. Chronic peripheral administration of corticotropin-releasing factor causes colonic barrier dysfunction similar to psychological stress. Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol. 1 sept 2008;295(3):G452-9.
21. Mawe GM, Coates MD, Moses PL. Review article: intestinal serotonin signalling in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23(8):1067-76.
22. Honig A, Van Nieuwenhoven MA, Riedel WJ, Brummer RM. Acute tryptophan depletion affects brain-gut responses in irritable bowel syndrome patients and controls. Gut. 2004;53(12):1794–1800.
23. Full article: Tryptophan: 'essential' for the pathogenesis of irritable bowel syndrome? [Internet]. [cité 3 oct 2020]. Disponible sur: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00365521.2014.936034
24. Christmas DM, Badawy AA-B, Hince D, Davies SJ, Probert C, Creed T, et al. Increased serum free tryptophan in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Nutr Res. 2010;30(10):678–688.
25. Fitzgerald P, Cassidy Eugene M, Clarke G, Scully P, Barry S, Quigley Eamonn MM, et al. Tryptophan catabolism in females with irritable bowel syndrome: relationship to interferon-gamma, severity of symptoms and psychiatric co-morbidity. Neurogastroenterol Motil. 2008;20(12):1291–1297.
26. 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. 2009;9(1):1–7.
27. Ducrotté P. Syndrome de l'intestin irritable post-infectieux. In: Greff M, Barthet M, Beaugerie L, Bouhnik Y, Bronowicki J-P, Buecher B, et al., éditeurs. Post'U FMC-HGE [Internet]. Paris: Springer Paris; 2010 [cité 16 juill 2020]. p. 89-94. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-2-8178-0097-4_11
28. Thabane M, Simunovic M, Akhtar-Danesh N, Marshall JK. Development and validation of a risk score for post-infectious irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2009;104(9):2267–2274.
29. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. Probiotiques et prébiotiques. World Gastroenterol Organ Glob Guidel. 2011;
30. Barbara G, Stanghellini V, Brandi G, Cremon C, Di Nardo G, De Giorgio R, et al. Interactions Between Commensal Bacteria and Gut Sensorimotor Function in Health and Disease. Off J Am Coll Gastroenterol ACG. nov 2005;100(11):2560–2568.
31. Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L, Claesson MJ, Deane J, Quigley EMM, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. Gut. 1 juill 2012;61(7):997-1006.
32. Crouzet L, Gaultier E, Del'Homme C, Cartier C, Delmas E, Dapoigny M, et al. The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. Neurogastroenterol Motil. 2013;25(4):e272-82.
33. Jalanka-Tuovinen J, Salonen A, Nikkilä J, Immonen O, Kekkonen R, Lahti L, et al. Intestinal Microbiota in Healthy Adults: Temporal Analysis Reveals Individual and Common Core and Relation to Intestinal Symptoms. PLOS ONE. 28 juill 2011;6(7):e23035.
34. Ducrotté P. Syndrome de l'intestin irritable: options thérapeutiques actuelles. Presse Médicale. nov 2007;36(11):1619-26.
35. Delvaux M, Gay G. Strat(~gie th(~rapeutique chez les patients atteints du syndrome de l'intestin irritable. Acta Endosc. 2005;35:13.
36. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the

treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15(3):355-61.
37. Poynard T, Naveau S, Mory B, Chaput JC. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 1994;8(5):499-510.
38. Jailwala J, Imperiale TF, Kroenke K. Pharmacologic Treatment of the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review of Randomized, Controlled Trials. :12.
39. Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, Fried M, Beglinger C, Blum AL. Meta-analysis: the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20(11-12):1253-69.
40. Bradette M, Delvaux M, Staumont G, Fioramonti J, Bueno L, Frexinos J. Evaluation of colonic sensory thresholds in IBS patients using a barostat: Definition of optimal conditions and comparison with healthy subjects. Dig Dis Sci. mars 1994;39(3):449-57.
41. Chassany O, Bonaz B, Varannes SBD, Bueno L, Cargill G, Coffin B, et al. Acute exacerbation of pain in irritable bowel syndrome: efficacy of phloroglucinol/trimethylphloroglucinol – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25(9):1115-23.
42. Barthet M, Mambrini P, Salducci J, Bouvier M, Chiarelli P, Grimaud JC. Efficacite de l'association citrate d'alverine-simethicone dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable. Gastroenterol-BOULOGNE-. 1996;10:277–284.
43. Danne O, Pospai D, Mignon M. Efficacité comparée du citrate d'alvérine et de la mébévérine chez des adultes atteints de troubles fonctionnels intestinaux. Concours Méd. 1996;36(37):S1–8.
44. Zheng L, Lai Y, Lu W, Li B, Fan H, Yan Z, et al. Pinaverium Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in a Multicenter, Randomized, Controlled Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 1 juill 2015;13(7):1285-1292.e1.
45. Ducrotte P, Dapoigny M, Bonaz B, Siproudhis L. Symptomatic efficacy of beidellitic montmorillonite in irritable bowel syndrome: a randomized, controlled trial. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21(4):435-44.
46. Chang F-Y, Lu C-L, Chen C-Y, Luo J-C. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22(12):2266-72.
47. Suarez FL. Failure of Activated Charcoal to Reduce the Release of Gases Produced by the Colonic Flora. 1999;94(1):5.
48. Jadallah KA, Kullab SM, Sanders DS. Constipation-predominant irritable bowel syndrome: A review of current and emerging drug therapies. World J Gastroenterol WJG. 21 juill 2014;20(27):8898-909.
49. Piche T, Dapoigny M, Bouteloup C, Chassagne P, Coffin B, Desfourneaux V, et al. Recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge et le traitement de la constipation chronique de l'adulte: Recommendations for the clinical management and treatment of chronic constipation in adults. Gastroentérologie Clin Biol. 2007;31(2):125–135.
50. 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. 2007;56(12):1770–1798.
51. Quartero AO, Meiniche-Schmidt V, Muris J, Rubin G, de Wit N. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2).
52. Jailwala J, Imperiale TF, Kroenke K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials. Ann Intern Med. 2000;133(2):136–147.

53. Akehurst R, Kaltenthaler E. Treatment of irritable bowel syndrome: a review of randomised controlled trials. Gut. 2001;48(2):272–282.
54. Tack J, Fried M, Houghton LA, Spicak J, Fisher G. Systematic review: the efficacy of treatments for irritable bowel syndrome - a European perspective. Aliment Pharmacol Ther. juill 2006;24(2):183-205.
55. Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. Scand J Gastroenterol. 1996;31(5):463–468.
56. Lävo B, Stenstam M, Nielsen A-L. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome—a double-blind placebo controlled study. Scand J Gastroenterol. 1987;22(sup130):77–80.
57. Hovdenak N. Loperamide treatment of the irritable bowel syndrome. Scand J Gastroenterol. 1987;22(sup130):81–84.
58. Cann PA, Read NW, Holdsworth CD, Barends D. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome (IBS). Dig Dis Sci. 1984;29(3):239–247.
59. Coffin B. Syndrome de l'intestin irritable: traitements conventionnels et alternatifs. Post'U FMC-HGE. 2011;85–94.
60. Xie C, Tang Y, Wang Y, Yu T, Wang Y, Jiang L, et al. Efficacy and safety of antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome: a meta-analysis. PLoS One. 2015;10(8):e0127815.
61. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Balden E, Santoro J, Kroenke K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. Am J Med. 2000;108(1):65–72.
62. Talley NJ. SSRIs in IBS: sensing a dash of disappointment. Clin Gastroenterol Hepatol. 2003;1(3):155–159.
63. Creed F, Fernandes L, Guthrie E, Palmer S, Ratcliffe J, Read N, et al. The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2003;124(2):303–317.
64. Kuiken SD, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine does not change rectal sensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a double blind, randomized, placebo-controlled study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2003;1(3):219–228.
65. Ladabaum U, Sharabidze A, Levin TR, Zhao WK, Chung E, Bacchetti P, et al. Citalopram provides little or no benefit in nondepressed patients with irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(1):42–48.
66. Tabas G, Beaves M, Wang J, Friday P, Mardini H, Arnold G. Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: a double-blind, placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol. 2004;99(5):914–920.
67. Tack J, Broekaert D, Fischler B, Van Oudenhove L, Gevers A-M, Janssens J. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. Gut. 2006;55(8):1095–1103.
68. Ford AC, Brandt LJ, Young C, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Moayyedi P. Efficacy of 5-HT3 antagonists and 5-HT4 agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2009;104(7):1831–1843.
69. Kellow J, Lee OY, Chang FY, Thongsawat S, Mazlam MZ, Yuen H, et al. An Asia-Pacific, double blind, placebo controlled, randomised study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome. Gut. 2003;52(5):671–676.
70. Rahimi R, Abdollahi M. Herbal medicines for the management of irritable bowel

syndrome: A comprehensive review. World J Gastroenterol WJG. 21 févr 2012;18(7):589-600.
71. Liu JP, Yang M, Liu Y, Wei ML, Grimsgaard S. Herbal medicines for treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane IBD Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 25 janv 2006 [cité 16 juill 2020]; Disponible sur: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004116.pub2
72. Fifi A, Axelrod C, Chakraborty P, Saps M. Herbs and Spices in the Treatment of Functional Gastrointestinal Disorders: A Review of Clinical Trials. Nutrients. 9 nov 2018;10(11):1715.
73. Currò D, Ianiro G, Pecere S, Bibbò S, Cammarota G. Probiotics, fibre and herbal medicinal products for functional and inflammatory bowel disorders: Probiotics and nutraceuticals for IBS, CIC and IBD. Br J Pharmacol. juin 2017;174(11):1426-49.
74. Oubaha S, Elhidaoui I, Eyi Nguema A, Samlani Z, Krati K. Les remèdes à base de plantes médicinales dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable (SII). Phytothérapie. oct 2017;15(5):290-6.
75. Davis K, Philpott S, Kumar D, Mendall M. Randomised double-blind placebo-controlled trial of aloe vera for irritable bowel syndrome. Int J Clin Pract. 2006;60(9):1080–1086.
76. Bundy R, Walker AF, Middleton RW, Booth J. Turmeric extract may improve irritable bowel syndrome symptomology in otherwise healthy adults: a pilot study. J Altern Complement Med. 2004;10(6):1015–1018.
77. Brinkhaus B, Hentschel C, Keudell CV, Schindler G, Lindner M, Stützer H, et al. Herbal medicine with curcuma and fumitory in the treatment of irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. Scand J Gastroenterol. 2005;40(8):936–943.
78. Costabile A, Kolida S, Klinder A, Gietl E, Bäuerlein M, Frohberg C, et al. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study to establish the bifidogenic effect of a very-long-chain inulin extracted from globe artichoke (Cynara scolymus) in healthy human subjects. Br J Nutr. 2010;104(7):1007–1017.
79. Emendörfer F, Emendörfer F, Bellato F, Noldin VF, Cechinel-Filho V, Yunes RA, et al. Antispasmodic activity of fractions and cynaropicrin from Cynara scolymus on guinea-pig ileum. Biol Pharm Bull. 2005;28(5):902–904.
80. Bundy R, Walker AF, Middleton RW, Marakis G, Booth JC. Artichoke leaf extract reduces symptoms of irritable bowel syndrome and improves quality of life in otherwise healthy volunteers suffering from concomitant dyspepsia: a subset analysis. J Altern Complement Med. 2004;10(4):667–669.
81. Walker AF, Middleton RW, Petrowicz O. Artichoke leaf extract reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a post-marketing surveillance study. Phytother Res Int J Devoted Pharmacol Toxicol Eval Nat Prod Deriv. 2001;15(1):58–61.
82. Brinkhaus B, Hentschel C, Keudell CV, Schindler G, Lindner M, Stützer H, et al. Herbal medicine with curcuma and fumitory in the treatment of irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. Scand J Gastroenterol. 2005;40(8):936–943.
83. Saito YA, Rey E, Almazar-Elder AE, Harmsen SW, Zinsmeister AR, Locke RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of St John's wort for treating irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2010;105(1):170–177.
84. Wan H, Chen Y. Effects of antidepressive treatment of Saint John's wort extract related to autonomic nervous function in women with irritable bowel syndrome. Int J Psychiatry Med. 2010;40(1):45–56.

85. Liu J-H, Chen G-H, Yeh H-Z, Huang C-K, Poon S-K. Enteric-coated peppermint-oil capsules in the treatment of irritable bowel syndrome: a prospective, randomized trial. J Gastroenterol. 1997;32(6):765.
86. Merat S, Khalili S, Mostajabi P, Ghorbani A, Ansari R, Malekzadeh R. The effect of enteric-coated, delayed-release peppermint oil on irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci. 2010;55(5):1385–1390.
87. Cappello G, Spezzaferro M, Grossi L, Manzoli L, Marzio L. Peppermint oil (Mintoil®) in the treatment of irritable bowel syndrome: A prospective double blind placebo-controlled randomized trial. Dig Liver Dis. 2007;39(6):530–536.
88. Kline RM, Kline JJ, Di Palma J, Barbero GJ. Enteric-coated, pH-dependent peppermint oil capsules for the treatment of irritable bowel syndrome in children. J Pediatr. 2001;138(1):125–128.
89. Khanna R, MacDonald JK, Levesque BG. Peppermint Oil for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. J Clin Gastroenterol. juill 2014;48(6):505–512.
90. Menthe poivrée - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/menthe-poivree-mentha-piperita.html
91. Psyllium (ispaghul) - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/psyllium-ispaghul-plantago.html
92. Bijkerk CJ, De Wit NJ, Muris JWM, Whorwell PJ, Knottnerus JA, Hoes AW. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. Bmj. 2009;339:b3154.
93. Foeniculum vulgare therapy in irritable bowel syndrome - ProQuest [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: https://search.proquest.com/openview/9a93c6f2b6fc465e6ad08cc7a6d0f7c9/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2041977
94. Fenouil - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/fenouil-foeniculum-vulgare.html
95. Malfertheiner P. STW 5 (Iberogast) therapy in gastrointestinal functional disorders. Dig Dis. 2017;35(S1):25–29.
96. Madisch A, Holtmann G, Plein K, Hotz J. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19(3):271–279.
97. Madisch A, Vinson BR, Abdel-Aziz H, Kelber O, Nieber K, Kraft K, et al. Modulation of gastrointestinal motility beyond metoclopramide and domperidone. Wien Med Wochenschr. 1 mai 2017;167(7):160-8.
98. Iberogast [Internet]. [cité 26 sept 2020]. Disponible sur: https://www.iberogast.ca/fr/iberogast/index.php
99. Mercati V, Maidecchi A, Capone L. (71) Applicant: ABOCA S.P.A. SOCIETA. :22.
100. Parisio C, Lucarini E, Micheli L, Toti A, Di Cesare Mannelli L, Antonini G, et al. Researching New Therapeutic Approaches for Abdominal Visceral Pain Treatment: Preclinical Effects of an Assembled System of Molecules of Vegetal Origin. Nutrients. janv 2020;12(1):22.
101. Colilen IBS - 60 gélules [Internet]. Aboca. [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: https://www.aboca.com/product/colilen-ibs-60-gelules/

102. Sabaté J-M. Syndrome de l'intestin irritable. Actualités concernant les mécanismes et la prise en charge. Douleur Analgésie. déc 2017;30(4):205-16.
103. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, et al. Rifaximin Therapy for Patients with Irritable Bowel Syndrome without Constipation. N Engl J Med. 6 janv 2011;364(1):22-32.
104. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, Schoenfeld P, Cash B, Weinstock LB, et al. Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 1 déc 2016;151(6):1113-21.
105. Niu H-L, Xiao J-Y. The efficacy and safety of probiotics in patients with irritable bowel syndrome: Evidence based on 35 randomized controlled trials. Int J Surg. mars 2020;75:116-27.
106. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014;109(10):1547–1561.
107. Zhang L, Gong M, Tang Y. A commentary on « The efficacy and safety of probiotics in patients with irritable bowel syndrome: Evidence based on 35 randomized controlled trials » (Int J Surg 2020; 75:116-127). Int J Surg Lond Engl. 2020;76:70.
108. Dale HF, Rasmussen SH, Asiller ÖÖ, Lied GA. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review. Nutrients. 2 sept 2019;11(9).
109. Majeed M, Nagabhushanam K, Natarajan S, Sivakumar A, Ali F, Pande A, et al. Bacillus coagulans MTCC 5856 supplementation in the management of diarrhea predominant Irritable Bowel Syndrome: a double blind randomized placebo controlled pilot clinical study. Nutr J. 2015;15(1):21.
110. Brenner DM, Chey WD. Bifidobacterium infantis 35624: a novel probiotic for the treatment of irritable bowel syndrome. Rev Gastroenterol Disord. 2009;9(1):7–15.
111. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'mahony L, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2006;101(7):1581–1590.
112. Yuan F, Ni H, Asche CV, Kim M, Walayat S, Ren J. Efficacy of Bifidobacterium infantis 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2017;33(7):1191–1197.
113. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. Gastroenterology. 2005;128(3):541–551.
114. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. Gastroenterology. 2005;128(3):541–551.
115. Niedzielin K, Kordecki H, ena Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of Lactobacillus plantarum 299V in patients with irritable bowel syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001;13(10):1143–1147.
116. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol WJG. 2012;18(30):4012.
117. Sen S, Mullan MM, Parker TJ, Woolner JT, Tarry SA, Hunter JO. Effect of Lactobacillus plantarum 299v on colonic fermentation and symptoms of irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci. 2002;47(11):2615–2620.

118. Shin SP, Choi YM, Kim WH, Hong SP, Park J-M, Kim J, et al. A double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial that breast milk derived-Lactobacillus gasseri BNR17 mitigated diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. J Clin Biochem Nutr. 2018;62(2):179–186.
119. Kim JY, Park YJ, Lee HJ, Park MY, Kwon O. Effect of Lactobacillus gasseri BNR17 on irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial. Food Sci Biotechnol. 2018;27(3):853–857.
120. Nobutani K, Sawada D, Fujiwara S, Kuwano Y, Nishida K, Nakayama J, et al. The effects of administration of the Lactobacillus gasseri strain CP 2305 on quality of life, clinical symptoms and changes in gene expression in patients with irritable bowel syndrome. J Appl Microbiol. 2017;122(1):212–224.
121. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. J Nutr. 1 juin 1995;125(6):1401-12.
122. Gracie DJ, Ford AC. Symbiotics in irritable bowel syndrome–better than probiotics alone? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2015;18(5):485–489.
123. Darmaun D. Intestin et métabolisme de la glutamine. médecine/sciences. 1993;9(8-9):884.
124. Achamrah N, Déchelotte P, Coëffier M. Glutamine and the regulation of intestinal permeability: from bench to bedside. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2017;20(1):86–91.
125. Bertrand J, Goichon A, Déchelotte P, Coëffier M. Regulation of intestinal protein metabolism by amino acids. Amino Acids. sept 2013;45(3):443-50.
126. Bertrand J, Ghouzali I, Guérin C, Bôle-Feysot C, Gouteux M, Déchelotte P, et al. Glutamine restores tight junction protein claudin-1 expression in colonic mucosa of patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. J Parenter Enter Nutr. 2016;40(8):1170–1176.
127. Bertiaux-Vandaële N, Youmba SB, Belmonte L, Lecleire S, Antonietti M, Gourcerol G, et al. The Expression and the Cellular Distribution of the Tight Junction Proteins Are Altered in Irritable Bowel Syndrome Patients With Differences According to the Disease Subtype. Off J Am Coll Gastroenterol ACG. déc 2011;106(12):2165–2173.
128. Zhou Q, Verne ML, Fields JZ, Lefante JJ, Basra S, Salameh H, et al. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. Gut. 1 juin 2019;68(6):996-1002.
129. Li M, Oshima T, Ito C, Yamada M, Tomita T, Fukui H, et al. Glutamine Blocks Interleukin-13-Induced Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction. Digestion. 2019;1–10.
130. Coëffier M, Déchelotte P, Ducrotté P. Intestinal permeability in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: is there a place for glutamine supplementation? Gastroenterology. 2015;148(5):1079–1080.
131. Mozaffari S, Rahimi R, Abdollahi M. Implications of Melatonin Therapy in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. Curr Pharm Des. 1 nov 2010;16(33):3646-55.
132. Nava F, Carta G. Melatonin reduces anxiety induced by lipopolysaccharide in the rat. Neurosci Lett. 2001;307(1):57–60.
133. Papp M, Litwa E, Gruca P, Mocaër E. Anxiolytic-like activity of agomelatine and melatonin in three animal models of anxiety. Behav Pharmacol. 2006;17(1):9–18.
134. Golombek DA, Martini M, Cardinali DP. Melatonin as an anxiolytic in rats: time dependence and interaction with the central GABAergic system. Eur J Pharmacol. 1993;237(2-3):231–236.
135. Saha L, Malhotra S, Rana S, Bhasin D, Pandhi P. A Preliminary Study of Melatonin in

Irritable Bowel Syndrome. J Clin Gastroenterol. janv 2007;41(1):29–32.
136. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study | Gut [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: https://gut.bmj.com/content/54/10/1402.short
137. Melatonin improves bowel symptoms in female patients with irritable bowel syndrome: a double-blind placebo-controlled study - LU - 2005 - Alimentary Pharmacology & Therapeutics - Wiley Online Library [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2005.02673.x
138. McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, Gulia P, Horobin J, O'Sullivan NA, et al. British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). J Hum Nutr Diet. 2016;29(5):549-75.
139. Cozma-Petruţ A, Loghin F, Miere D, Dumitraşcu DL. Diet in irritable bowel syndrome: What to recommend, not what to forbid to patients! World J Gastroenterol. 7 juin 2017;23(21):3771-83.
140. Heizer WD, Southern S, McGovern S. The Role of Diet in Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in Adults: A Narrative Review. J Am Diet Assoc. 1 juill 2009;109(7):1204-14.
141. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management. 2017;22.
142. Crowell MD, Cheskin LJ, Musial F. Prevalence of gastrointestinal symptoms in obese and normal weight binge eaters. Am J Gastroenterol. 1994;89(3).
143. Akbar A, Yiangou Y, Facer P, Walters JR, Anand P, Ghosh S. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. Gut. 2008;57(7):923–929.
144. Gonlachanvit S, Mahayosnond A, Kullavanijaya P. Effects of chili on postprandial gastrointestinal symptoms in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome: evidence for capsaicin-sensitive visceral nociception hypersensitivity. Neurogastroenterol Motil. 2009;21(1):23–32.
145. Bortolotti M, Porta S. Effect of red pepper on symptoms of irritable bowel syndrome: preliminary study. Dig Dis Sci. 2011;56(11):3288–3295.
146. Passos MC, Serra J, Azpiroz F, Tremolaterra F, Malagelada JR. Impaired reflex control of intestinal gas transit in patients with abdominal bloating. Gut. 2005;54(3):344–348.
147. Simrén M, Abrahamsson H, Björnsson ES. Lipid-induced colonic hypersensitivity in the irritable bowel syndrome: the role of bowel habit, sex, and psychologic factors. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(2):201–208.
148. Michalak A, Mosińska P, Fichna J. Polyunsaturated fatty acids and their derivatives: therapeutic value for inflammatory, functional gastrointestinal disorders, and colorectal cancer. Front Pharmacol. 2016;7:459.
149. Feinle-Bisset C, Azpiroz F. Dietary lipids and functional gastrointestinal disorders. Am J Gastroenterol. 2013;108(5):737–747.
150. Alimentation saine [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet
151. McRorie Jr JW. Evidence-based approach to fiber supplements and clinically meaningful health benefits, part 1: What to look for and how to recommend an effective fiber therapy. Nutr Today. 2015;50(2):82.
152. Ruepert L, Quartero AO, Wit NJ de, Heijden GJ van der, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2011 [cité 17 sept 2020];(8). Disponible sur:

https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003460.pub3/abstract
153. Moayyedi P, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014;109(9):1367–1374.
154. Daley A, Grimmett C, Roberts L, Wilson S, Fatek M, Roalfe A, et al. The Effects of Exercise upon Symptoms and Quality of Life in Patients Diagnosed with Irritable Bowel Syndrome: A Randomised Controlled Trial. Int J Sports Med. sept 2008;29(09):778-82.
155. El-Salhy M, Lillebø E, Reinemo A, Salmelid L, Hausken T. Effects of a health program comprising reassurance, diet management, probiotics administration and regular exercise on symptoms and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterol Insights. 2010;2(1):e6–e6.
156. Johannesson E, Ringström G, Abrahamsson H, Sadik R. Intervention to increase physical activity in irritable bowel syndrome shows long-term positive effects. World J Gastroenterol WJG. 2015;21(2):600.
157. Peters HPF, De Vries WR, Vanberge-Henegouwen GP, Akkermans LMA. Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. Gut. 2001;48(3):435–439.
158. De Oliveira EP, Burini RC. The impact of physical exercise on the gastrointestinal tract. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2009;12(5):533–538.
159. Mehtab W, Agarwal A, Singh N, Malhotra A, Makharia GK. All that a physician should know about FODMAPs. Indian J Gastroenterol. oct 2019;38(5):378-90.
160. Gravina AG, Dallio M, Romeo M, Di Somma A, Cotticelli G, Loguercio C, et al. Adherence and Effects Derived from FODMAP Diet on Irritable Bowel Syndrome: A Real Life Evaluation of a Large Follow-Up Observation. Nutrients. 27 mars 2020;12(4):928.
161. Fodmapedia – L'encyclopédie fodmap [Internet]. Fodmapedia. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: https://fodmapedia.com/
162. Canada S. Fichier canadien sur les éléments nutritifs (FCÉN), 2015 [Internet]. aem. 2002 [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/aliments-nutrition/saine-alimentation/donnees-nutritionnelles/fichier-canadien-elements-nutritifs-fcen-2015.html
163. Présentation de l'Anses | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/pr%C3%A9sentation-de-lanses
164. NUT2012SA0103Ra-1.pdf [Internet]. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-1.pdf
165. Wilhelmi M, Dolder M, Tutuian R. FODMAP – cause fréquente de douleurs abdominales d'étiologie indéterminée. Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum [Internet]. 25 nov 2014 [cité 8 sept 2020];14(48). Disponible sur: https://doi.emh.ch/fms.2014.02102
166. Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL, Barrett JS, Muir JG, Irving PM, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. J Nutr. 2012;142(8):1510–1518.
167. Pedersen N, Andersen NN, Végh Z, Jensen L, Ankersen DV, Felding M, et al. Ehealth: Low FODMAP diet vs Lactobacillus rhamnosus GG in irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol WJG. 21 nov 2014;20(43):16215-26.
168. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 1 janv 2014;146(1):67-75.e5.

169. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Törnblom H, et al. Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome as Well as Traditional Dietary Advice: A Randomized Controlled Trial. Gastroenterology. 1 nov 2015;149(6):1399-1407.e2.
170. Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, Ball S, Jackson K. A randomized controlled trial comparing the low FODMAP diet vs. modified NICE guidelines in US adults with IBS-D. Am J Gastroenterol. 2016;111(12):1824–1832.
171. Hustoft TN, Hausken T, Ystad SO, Valeur J, Brokstad K, Hatlebakk JG, et al. Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. 2017;29(4):e12969.
172. McIntosh K, Reed DE, Schneider T, Dang F, Keshteli AH, De Palma G, et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. Gut. 2017;66(7):1241–1251.
173. Staudacher HM, Lomer MC, Farquharson FM, Louis P, Fava F, Franciosi E, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome and a probiotic restores bifidobacterium species: a randomized controlled trial. Gastroenterology. 2017;153(4):936–947.
174. Harvie RM, Chisholm AW, Bisanz JE, Burton JP, Herbison P, Schultz K, et al. Long-term irritable bowel syndrome symptom control with reintroduction of selected FODMAPs. World J Gastroenterol. 2017;23(25):4632.
175. Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. Eur J Nutr. avr 2016;55(3):897-906.
176. O'Keeffe M, Jansen C, Martin L, Williams M, Seamark L, Staudacher HM, et al. Long-term impact of the low-FODMAP diet on gastrointestinal symptoms, dietary intake, patient acceptability, and healthcare utilization in irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil. janv 2018;30(1):e13154.
177. Barrett JS, Gearry RB, Muir JG, Irving PM, Rose R, Rosella O, et al. Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31(8):874-82.
178. Hagège H. Les traitements alternatifs dans le syndrome de l'intestin irritable. Gastroentérologie Clin Biol. févr 2009;33:S79-83.
179. Syndrome de l'intestin irritable : prise en charge y a-t-il du neuf ? [Internet]. FMC-HGE. [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/syndrome-de-lintestin-irritable-prise-en-charge-y-a-t-il-du-neuf/
180. Keefer L, Blanchard EB. A one year follow-up of relaxation response meditation as a treatment for irritable bowel syndrome. Behav Res Ther. 2002;40(5):541–546.
181. Voirol MW, Hipolito J. Anthropo-analytical relaxation in irritable bowel syndrome: results 40 months later. Schweiz Med Wochenschr. 1987;117(29):1117–1119.
182. Blanchard EB, Greene B, Scharff L, Schwarz-McMorris SP. Relaxation training as a treatment for irritable bowel syndrome. Biofeedback Self-Regul. 1993;18(3):125–132.
183. Keefer L, Blanchard EB. The effects of relaxation response meditation on the symptoms of irritable bowel syndrome: results of a controlled treatment study. Behav Res Ther. 2001;39(7):801–811.
184. Guthrie E, Creed F, Dawson D, Tomenson B. A controlled trial of psychological treatment for the irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 1991;100(2):450–457.
185. Gonsalkorale WM, Miller V, Afzal A, Whorwell PJ. Long term benefits of hypnotherapy

for irritable bowel syndrome. Gut. 2003;52(11):1623–1629.
186. Roberts L, Wilson S, Singh S, Roalfe A, Greenfield S. Gut-directed hypnotherapy for irritable bowel syndrome: piloting a primary care-based randomised controlled trial. Br J Gen Pract. 2006;56(523):115–121.
187. Peters SL, Muir JG, Gibson PR. gut-directed hypnotherapy in the management of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41(11):1104–1115.
188. Attali T-V, Bouchoucha M, Benamouzig R. Treatment of refractory irritable bowel syndrome with visceral osteopathy: Short-term and long-term results of a randomized trial. J Dig Dis. 2013;14(12):654–661.
189. Hundscheid HW, Pepels MJ, Engels LG, Loffeld RJ. Treatment of irritable bowel syndrome with osteopathy: results of a randomized controlled pilot study. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22(9):1394–1398.
190. Florance B-M, Frin G, Dainese R, Nébot-Vivinus M-H, Barjoan EM, Marjoux S, et al. Osteopathy improves the severity of irritable bowel syndrome: a pilot randomized sham-controlled study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012;24(8):944–949.
191. Tovey P. A single-blind trial of reflexology for irritable bowel syndrome. Br J Gen Pract. 1 janv 2002;52(474):19-23.
192. Forbes A, Jackson S, Walter C, Quraishi S, Jacyna M, Pitcher M. Acupuncture for irritable bowel syndrome: a blinded placebo-controlled trial. World J Gastroenterol WJG. 2005;11(26):4040.
193. Schneider A, Streitberger K, Joos S. Acupuncture treatment in gastrointestinal diseases: a systematic review. World J Gastroenterol WJG. 2007;13(25):3417.
194. Schneider A, Enck P, Streitberger K, Weiland C, Bagheri S, Witte S, et al. Acupuncture treatment in irritable bowel syndrome. Gut. 2006;55(5):649–654.

Résumé :

Cette thèse est consacrée à la prise en charge à l'officine du syndrome du côlon irritable appelé aussi syndrome de l'intestin irritable. L'auteur décrit une première partie dans laquelle il aborde les méthodes diagnostiques de cette pathologie ainsi que les différents mécanismes physiopathologiques qui entrent en jeu dans l'apparition des symptômes digestifs. Dans une seconde partie, l'auteur analyse les données de la littérature scientifique concernant les traitements existants dans la prise en charge de cette maladie afin d'avoir une vision globale de leur efficacité et de leur pertinence. La conclusion de cette thèse est constituée par une analyse de la place du pharmacien dans la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable, en abordant les différents rôles qu'il endosse dans le diagnostic de cette pathologie ainsi que dans l'établissement d'une stratégie thérapeutique au comptoir. Cette thèse s'accompagne d'un memento à l'attention de l'équipe officinale qui se veut être un outil visuel et clair résumant de manière simplifiée tous les points abordés dans cet ouvrage.

Mots-clés :

- Syndrome intestin irritable
- Syndrome côlon irritable
- Prise en charge
- Officine
- Probiotique
- Phytothérapie
- Physiopathologie
- Traitement