



HAL
open science

Syndrome de l'intestin irritable : synthèse des connaissances actuelles pour une meilleure prise en charge à l'officine

Morgane Bonnaud

► To cite this version:

Morgane Bonnaud. Syndrome de l'intestin irritable : synthèse des connaissances actuelles pour une meilleure prise en charge à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04653824

HAL Id: dumas-04653824

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04653824>

Submitted on 19 Jul 2024

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

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

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

ANNEE 2024

N°

(complété par la scolarité)

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Morgane, BONNAUD

Présentée et soutenue publiquement le 29 mai 2024

Syndrome de l'intestin irritable : Synthèse des connaissances actuelles pour une meilleure prise en charge à l'officine.

Présidente : Dr Catherine RABU, Maître de conférences des universités HDR,
UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Directeur : Dr Catherine DAVID, Maître de conférences des universités, UFR
Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Membres du jury : Dr Chloé MANCIAUX, Pharmacien d'officine, Saint-
Michel-Chef-Chef

TABLE DES MATIÈRES

1	Introduction.....	9
2	Partie 1 : Anatomie et physiologie du tube digestif, microbiote intestinal	10
2.1	Anatomie du tube digestif.....	10
2.1.1	Bouche.....	11
2.1.2	Œsophage.....	11
2.1.3	Estomac.....	11
2.1.4	Intestin grêle	11
2.1.5	Côlon	12
2.1.6	Structure de la paroi du tube digestif.....	12
2.2	Physiologie du système digestif	15
2.2.1	Motilité.....	15
2.2.2	Sécrétion et Digestion	18
2.2.3	Absorption.....	21
2.2.4	Régulation du système digestif	23
2.3	Le microbiote intestinal	29
2.3.1	Effet barrière du microbiote intestinal.....	31
2.3.2	Rôle du microbiote intestinal sur le système immunitaire.....	32
2.3.3	Capacités métaboliques du microbiote intestinal	32
3	Partie 2 : Syndrome de l'intestin irritable	36
3.1	Les troubles de l'interaction intestin-cerveau (DGBI).....	36
3.2	Épidémiologie.....	37
3.2.1	Prévalence	37
3.2.2	Qualité de vie	38
3.2.3	Coûts de santé.....	38
3.2.4	Évolution des symptômes au cours du temps.....	39
3.2.5	Facteurs de risque	39
3.3	Diagnostic du SII selon les critères de Rome IV.....	43
3.3.1	Anamnèse.....	43
3.3.2	Examen clinique	46
3.3.3	Diagnostic différentiel et examens complémentaire	46
3.4	Physiopathologie	50
3.4.1	Troubles de la motilité.....	50
3.4.2	Hypersensibilité viscérale.....	51

3.4.3	Sérotonine : Médiateur de la douleur	53
3.4.4	L'axe intestin-cerveau	54
3.4.5	Inflammation de bas grade, activation immunitaire, altération de la perméabilité intestinale ...	55
3.4.6	Dysbiose intestinale	57
3.4.7	Alimentation.....	62
3.4.8	La malabsorption des acides biliaires (BAM).....	64
4	Partie 3 : Prise en charge thérapeutique et traitements en développement.....	66
4.1	Recommandations de l'ACG et la SNFGE	66
4.2	Méta-analyses	67
4.3	Relation médecin-patient	67
4.4	Éducation thérapeutique	68
4.5	Traitements pharmacologiques.....	69
4.5.1	Traitements pharmacologiques de 1 ^{ère} intention.....	69
4.5.2	Traitements pharmacologiques de 2 ^{ème} intention	74
4.6	Aromathérapie	85
4.7	Micronutrition	86
4.7.1	Modulateurs de la perméabilité intestinale	86
4.7.2	Mélatonine	87
4.7.3	Vitamine D.....	88
4.8	Phytothérapie.....	88
4.8.1	Curcuma	88
4.8.2	Aloe vera	89
4.9	Probiotiques, prébiotiques, synbiotiques	89
4.9.1	Probiotiques oraux	89
4.9.2	Prébiotiques	92
4.9.3	Synbiotiques	94
4.10	La transplantation du microbiote fécal.....	95
4.11	Mode de vie et alimentation.....	96
4.11.1	Exercice physique	96
4.11.2	Fibres alimentaires	97
4.11.3	Régime pauvre en <i>FODMAP</i>	100
4.11.4	Régime sans gluten.....	104
4.11.5	Les habitudes alimentaires	105

4.12	Traitements alternatifs complémentaires	105
4.12.1	Thérapies psychologiques.....	105
4.12.2	Les techniques de manipulation corporelle.....	107
4.13	Médicaments non recommandés dans le SII.....	109
4.13.1	Les anti-inflammatoires intestinaux	109
4.13.2	Cisapride, Benzapride	109
4.13.3	Dompéridone.....	109
4.14	Conclusion : traitements sur le marché en France	110
4.15	Nouvelles thérapeutiques et orientations futures	111
4.15.1	Traitements pharmacologiques en cours de développement.....	111
4.15.2	Thérapeutiques futures basées sur le microbiote	116
4.16	Conclusion sur la prise en charge du SII	119
5	<i>Rôle du pharmacien</i>	120
5.1	Relation de confiance	120
5.2	Entretien pharmaceutique	120
5.2.1	Objectifs thérapeutiques.....	120
5.2.2	Hygiène de vie	120
5.2.3	Régime pauvre en FODMAP	121
5.3	Traitements	121
5.3.1	Conseils sur les médicaments et autres produits en vente libre.....	121
5.3.2	Conseils associés à l'ordonnance	122
5.4	Orientation	122
5.4.1	Médecin généraliste ou gastro-entérologue.....	122
5.4.2	Thérapies alternatives	122
6	<i>Conclusion</i>	123
7	<i>Liste des figures</i>	124
8	<i>Liste des tableaux</i>	125
9	<i>Annexes.....</i>	127
10	<i>Bibliographie</i>	150

Liste des abréviations :

ACh: Acétyl Choline

ACG: *American College of Gastroenterology*

ACTH : Hormone adrénocorticotrope (*Adrenocorticotropic hormone*)

ADN : Acide désoxyribonucléique

AGCC: Acides Gras à chaîne courte

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ARNr: Acide ribonucléique ribosomique

ATC : Antidépresseur tricyclique

ATD : Antidépresseur

ATP : Adénosine triphosphate

AX : Arabinoxylane

BAM : Malabsorption des acides biliaires (*Bile acid malabsorption*)

BER : Rythme Électrique de Base (*Basal electrical rhythm*)

CCK : Cholécystokinine

CGRP: Peptide associé au gène de la calcitonine (*Calcitonin gene-related peptide*)

CH₄ : Méthane

CIC : Constipation Idiopathique Chronique

ClC-2: canal chlorure type 2

CMM : Complexe moteur migrant

CRH : Corticolibérine (*Corticotropin releasing hormone*)

CRP : Protéine C réactive

DGBI : Troubles de l'interaction intestin-cerveau (*Disorder of Gut Brain Interaction*)

DGCCRF : Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes

DGGE : Électrophorèse sur gel à gradient dénaturant (*Denaturing gradient gel electrophoresis*)

DOR : Récepteur δ -opioïde

ECL : cellules de type entérochromaffine (*Enterochromaffin-like cells*)

ECR : Essai Contrôlé Randomisé

EI : Effet Indésirable

EMA : Agence Européenne du Médicament (*European Medicine Agency*)

FAO : Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (*Food and Agriculture organization of the United Nations*)

FDA: *Food and Drug Administration*

FGID : Troubles gastro-intestinaux fonctionnels (*Functional Gastro Intestinal Disorder*)

FISH : Hybridation in situ en fluorescence (*Fluorescence in situ hybridization*)

FIT : Fructanes type inuline

FODMAP : Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides et Polyols Fermentescibles (*Fermentescible Oligo Di Mono And Polysaccharides*)

FOS: Fructo-oligosaccharide

GABA: acide gamma-aminobutyrique

GDH: Hypnothérapie dirigée vers l'intestin (*Gut-directed Hypnotherapy*)

GFD: Régime sans gluten. (*Gluten Free Diet*)

GIP: Peptide gastro-intestinal ou Peptide insulinothéropé dépendant du glucose (*Gastric inhibitory polypeptide*)

GLUT : Transporteur de glucose (*Glucose transporter*)

GMPc: Guanosine monophosphate cyclique

GOS: Galacto-oligosaccharides

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*

H₂: Dihydrogène

HAD: Échelle d'anxiété et de dépression (*Hospital Anxiety and Depression scale*)

HCl: Acide chlorhydrique

IBS-QOL: *Irritable Bowel Syndrom – Quality Of Life* (échelle de qualité de vie)

IBS-SSS: *Irritable Bowel Syndrom- severity scoring system* (échelle de sévérité)

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

IMC: Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ISAPP : Association scientifique internationale des probiotiques et prébiotiques (*International scientific association for probiotics and prebiotics*)

ISRS : Inhibiteur Sélectif de Recapture de la Sérotonine

KOR : Récepteur κ -opioïde

LPS : Lipopolysaccharide

MALT : Tissu Lymphoïde associé aux muqueuses (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*)

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

MOR : Récepteur μ -opioïde

NaHCO₃ (HCO₃⁻) : Bicarbonate de sodium (ions bicarbonates)

NCGS: Hypersensibilité au gluten non cœliaque (*Non celiac Gluten Sensitivity*)

NFS: Numération Formule Sanguine

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAR : Récepteur aux protéases

PBV (LBP) : Produit biothérapeutique vivant (*Live biotherapeutic product*)

PDE4 : Phosphodiesterase type 4

PEG : Polyéthylène glycol

pH : Potentiel Hydrogène

PNG : Probiotique de nouvelle génération

PNNS : Programme National Nutrition Santé

qPCR : Réaction en chaîne par polymérase quantitative (*Quantitative real-time polymerase chain reaction*)

RFGES: *Rome Foundation Global Epidemiology Study*

rGC-C : Récepteur guanylate cyclase type C

SBI : Immunoglobuline bovine dérivée du sérum (*Serum derived Bovine Immunoglobulin/protein isolate*)

SERT : Transporteur présynaptique de sérotonine

SGLT-1 : Cotransporteur sodium-glucose 1 (*Sodium Glucose cotransporter 1*)

SIBO: Pullulation microbienne intestinale (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth*)

SII: Syndrome de l'Intestin Irritable

SII-C : Syndrome de l'Intestin Irritable avec constipation prédominante

SII-D : Syndrome de l'Intestin Irritable SII avec diarrhée prédominante

SII-M : Syndrome de l'Intestin Irritable avec alternance diarrhée-constipation

SII-PI : Syndrome de l'Intestin Irritable post-infectieux

SII-U : Syndrome de l'Intestin Irritable inclassable

SNC : Système Nerveux Central

SNE : Système Nerveux Entérique

SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-entérologie

TCC : Thérapie cognitivo-comportementale

TLR : *Toll Like Receptors*

TMF (FMT): Transplantation du Microbiote Fécocal (*Fecal Microbiota Transplantation*)

TNF : Facteur de nécrose tumorale (*Tumor Necrosis Factor*)

TOC : Troubles Obsessionnels compulsifs

T-RFLP : Polymorphisme de longueur des fragments de restriction terminaux (*Terminal restriction fragment length polymorphism*)

TRPV: *Transient receptor potential vanilloide*

TSH: Thyroestimuline (*Thyroid-stimulating hormone*)

UFC : Unité formatrice de colonie

VEGI : Inhibiteur de croissance endothéliale vasculaire (*Vascular endothelial growth inhibitor*)

XOS : Xylo-oligosaccharide

5HIAA : acide 5-hydroxyindoleacétique

5-HT : 5-hydroxytryptamine (sérotonine)

1 Introduction

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est le trouble de l'interaction intestin-cerveau ou trouble gastro-intestinal fonctionnel le plus fréquent, affectant entre 5 et 10 % de la population générale et des millions de personnes à travers le monde. Caractérisé par des symptômes tels que des douleurs abdominales, des ballonnements et des troubles digestifs qui évoluent entre phase de poussée et de rémission, le SII peut avoir un impact significatif sur la qualité de vie des individus qui en souffrent et engendre des coûts de santé importants.

La compréhension de la physiopathologie du SII demeure incomplète, ce qui complique la gestion thérapeutique de cette affection. À l'heure actuelle, les traitements se concentrent essentiellement sur le soulagement des symptômes. La prise en charge revêt une importance cruciale et les pharmaciens jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des patients atteints de cette affection.

Après vous avoir présenté les bases anatomiques et physiologiques du système digestif ainsi que le microbiote intestinal, je vous exposerai les différentes pistes physiopathologiques du syndrome de l'intestin irritable, sa définition ainsi que son diagnostic selon les critères de Rome IV.

Par la suite, j'aborderai les diverses méthodes thérapeutiques, telles que les traitements médicamenteux, l'aromathérapie et la micronutrition. Des ajustements du microbiote intestinal, des régimes spécifiques et des thérapies psychologiques se sont également révélés efficaces pour traiter le SII. De plus, je mettrai en avant les diverses perspectives pour les traitements à venir.

En tant qu'acteurs de première ligne de soins de santé, les pharmaciens sont bien placés pour fournir des conseils, des informations et des solutions pour aider les patients à gérer efficacement leurs symptômes et à améliorer leur bien-être quotidien.

2 Partie 1 : Anatomie et physiologie du tube digestif, microbiote intestinal

La fonction primordiale de l'appareil digestif est le transfert vers le milieu intérieur des nutriments, de l'eau et des électrolytes apportés par l'alimentation.

Une fois ingérés, les aliments seront au préalable, digérés, ou scindés en petites molécules simples, puis absorbés par le tube digestif et distribués aux cellules par la circulation. Ils seront utilisés pour fournir de l'énergie à l'organisme et permettre la production de l'ATP (Adénosine triphosphate) nécessaire aux activités des cellules, au renouvellement et à la croissance des tissus.

Je vous présenterai dans un premier temps l'anatomie du tube digestif et la structure de sa paroi puis la physiologie du tube digestif avec ses quatre fonctions et enfin le microbiote intestinal (1,2).

2.1 Anatomie du tube digestif

Le système digestif comprend le tube digestif et les organes digestifs accessoires. Le tube digestif est pour l'essentiel une canalisation continue comprenant la bouche, le pharynx, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle composé du duodénum, du jéjunum et de l'iléon, le gros intestin composé du cæcum, de l'appendice, du côlon, du rectum et enfin l'anus. Les organes digestifs accessoires comprennent les glandes salivaires, le pancréas exocrine et le système biliaire composé du foie et de la vésicule biliaire. Ces organes exocrines se trouvent à l'extérieur du tube digestif et évacuent leurs sécrétions par des conduits dans la lumière du tube digestif (1) (Figure 1).

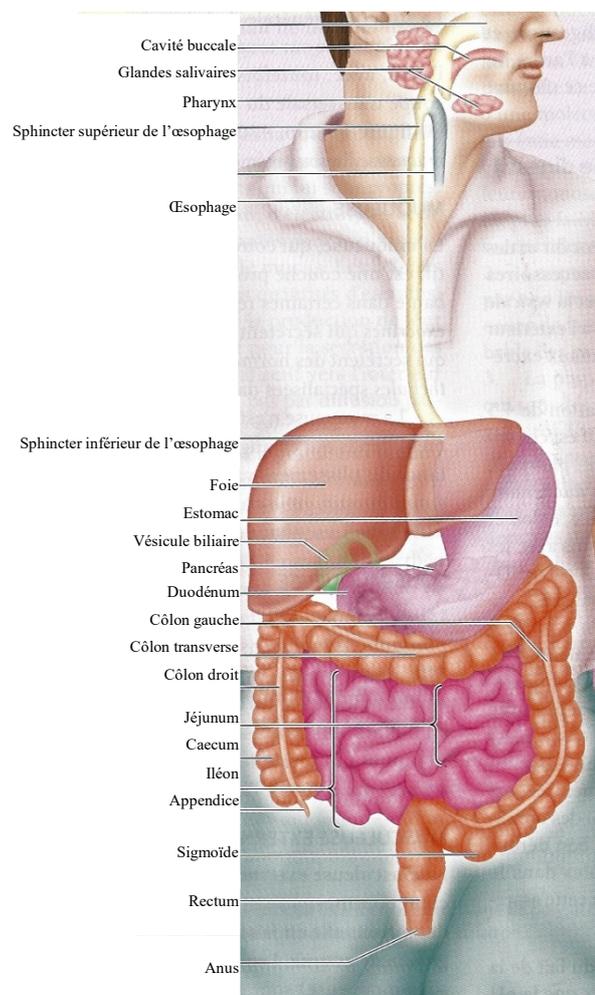


Figure 1: Système digestif, adapté du livre Sherwood 2ème édition, 2009 (1)

2.1.1 Bouche

La bouche est le point de départ du tube digestif. La mastication joue un rôle essentiel dans la digestion par le travail mécanique des dents, elle permet une action plus efficace des enzymes présentes dans les sucs digestifs. La salive contient des enzymes sécrétées par les glandes salivaires : la parotide, la sous-maxillaire et la sublinguale (1).

2.1.2 Œsophage

L'étape suivante est la déglutition et la traversée de l'œsophage mesurant 25 à 30 cm. L'œsophage permet la connexion entre la bouche et l'estomac. La déglutition est initiée volontairement puis se poursuit par une phase réflexe involontaire qui permet le passage des aliments dans l'œsophage sans « fausse route ». Les contractions mécaniques de l'œsophage font suite à la déglutition et permettent au bol alimentaire de progresser jusqu'à l'estomac (1).

2.1.3 Estomac

L'estomac est un organe en forme de J situé entre l'œsophage et l'intestin grêle, il est composé de trois parties, le fundus, partie supérieure de l'estomac, situé sous le sphincter gastro-œsophagien, le corps, partie principale de l'estomac et l'antrum, partie inférieure de l'estomac, il se termine par le sphincter pylorique. Il sert de réservoir aux aliments et permet de réguler le débit du bol alimentaire. Grâce à son action tant mécanique par le muscle gastrique qu'enzymatique grâce au suc gastrique, il réduit les particules alimentaires en une solution acide appelée chyme (1).

2.1.4 Intestin grêle

L'intestin grêle mesure environ six mètres et est divisé en trois segments, le duodénum, le jéjunum et l'iléon. L'estomac déverse son contenu dans le duodénum par le sphincter pylorique. Le duodénum est un véritable carrefour, le carrefour duodéno-bilio-pancréatique, où se déversent le chyme de l'estomac, la bile synthétisée par le foie et stockée dans la vésicule biliaire via le canal cholédoque et enfin les sucs pancréatiques via le canal de Wirsung. L'intestin grêle débute au sphincter pylorique et se termine à la valvule iléo-cæcale. Il s'agit d'un organe moteur, les aliments et nutriments y sont propulsés et brassés afin de favoriser l'absorption des macronutriments (glucides, lipides, protéines) et micronutriments (vitamines, oligoéléments, sels minéraux) et l'eau, il a une capacité d'absorption de plus de six litres d'eau et d'aliments par jour (1).

Le jéjunum, partie proximale de l'intestin grêle, est le site préférentiel de l'absorption, il représente environ 40 % de la longueur totale de l'intestin grêle. Enfin, l'iléon, partie terminale de l'intestin grêle, est le lieu d'absorption de la vitamine B₁₂ et des acides biliaires, il débouche sur le gros intestin au niveau de la valvule iléo-cæcale (1).

2.1.5 Côlon

Le gros intestin ou côlon mesure environ 1,5 mètre, il s'étend de la valvule iléo-cæcale jusqu'à l'anus. Le gros intestin comprend le côlon, le cæcum, l'appendice et le rectum. L'appendice est un tissu lymphoïde qui abrite les lymphocytes. Le côlon, qui constitue la majeure partie du gros intestin, n'est pas enroulé comme l'intestin grêle mais se compose de trois parties relativement droites : le côlon ascendant, le côlon transverse et le côlon descendant. La partie terminale du côlon descendant prend la forme d'un S, formant le côlon sigmoïde, puis se redresse pour former le rectum. Ses rôles principaux sont le contrôle de l'hydratation des selles et la fermentation bactérienne. Il finalise la digestion en modifiant et en concentrant le contenu provenant de l'intestin grêle. Le côlon absorbe de l'eau et des électrolytes pour « déshydrater » le contenu déversé par l'intestin grêle et ainsi espacer les défécations. De plus, plusieurs microorganismes composant le microbiote permettent la fermentation des aliments complexes non digérés ce qui entraîne la formation de produits de dégradation tels que des gaz (dioxyde de carbone, hydrogène), et des acides gras à chaîne courte. Dans la partie terminale du côlon, il existe une fonction de putréfaction par le microbiote (1).

2.1.6 Structure de la paroi du tube digestif

La structure générale de la paroi du tube digestif est pratiquement la même sur toute la longueur de celui-ci, de l'œsophage à l'anus, avec, toutefois, des particularités régionales.

Sur une coupe transversale du tube digestif, on distingue quatre couches de l'intérieur vers l'extérieur, la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la tunique externe (séreuse ou adventice) (1) (Figure 2).

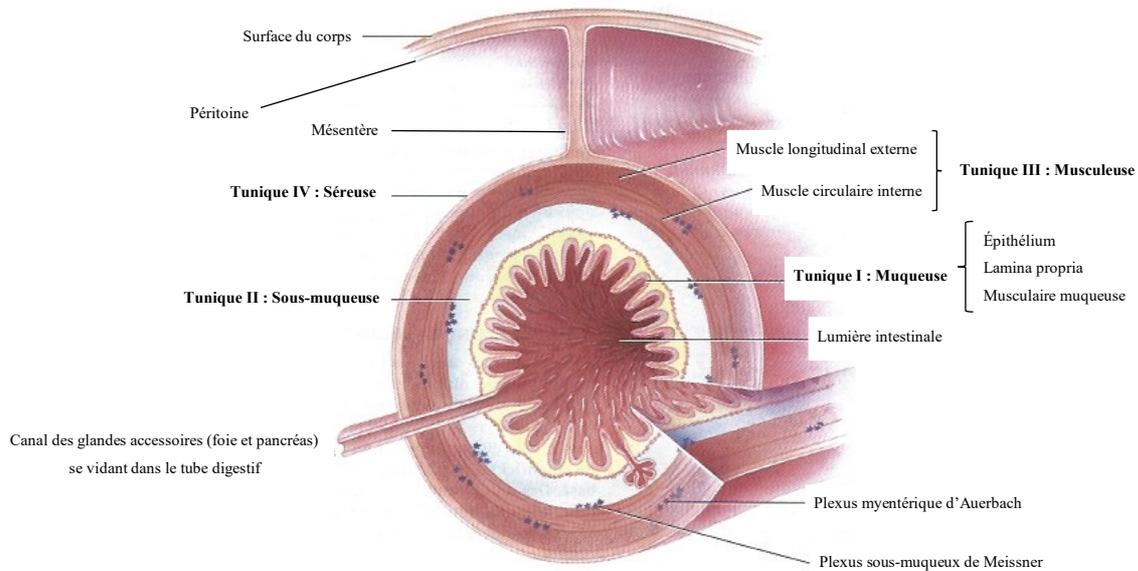


Figure 2: Coupe de la paroi du tube digestif – adapté à partir livre Sherwood 2^{ème} édition 2009 (1)

2.1.6.1 Muqueuse

La muqueuse couvre toute la surface interne du tube digestif, c'est une couche protectrice qui est aussi sécrétrice et absorbante dans certaines régions. La muqueuse comporte un épithélium dont le type correspond à la fonction du segment. L'épithélium est constitué de quatre types de cellules épithéliales : les cellules exocrines qui sécrètent les sucs digestifs, cellules entéro-endocrines qui sécrètent les hormones gastro-intestinales, les entérocytes ou cellules absorbantes spécialisées dans l'absorption des aliments, les cellules ayant un rôle immunitaire comme les cellules de Paneth. Il est également constitué de cellules souches qui lui confèrent un renouvellement rapide en quatre à cinq jours (1).

Cet épithélium est sous tendu par un chorion (lamina propria) composé de tissu conjonctif lâche vascularisé et innervé, riche en cellules immunitaires formant le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) et pourvu des glandes exocrines de structure variable selon les segments. La muqueuse se termine par la musculaire muqueuse (ou muscularis mucosae) formée de cellules musculaires lisses. La muqueuse n'est pas lisse, en général, mais forme de nombreux replis constitués d'invaginations et de villosités, qui en augmentent énormément la surface. L'importance du plissement varie selon les régions, elle est maximale dans l'intestin grêle, où se fait l'essentiel de l'absorption et minimale dans l'œsophage qui sert seulement de voie de passage. Dans l'intestin grêle, les replis forment les villosités, ces villosités sont bordées d'entérocytes, cellules épithéliales intestinales qui elles-mêmes comprennent à leur sommet des microvillosités, augmentant encore la surface d'absorption. Cette organisation permet aux

vaisseaux sanguins et lymphatiques d'être proches des cellules absorbantes de la muqueuse (Figure 3) (1,3).

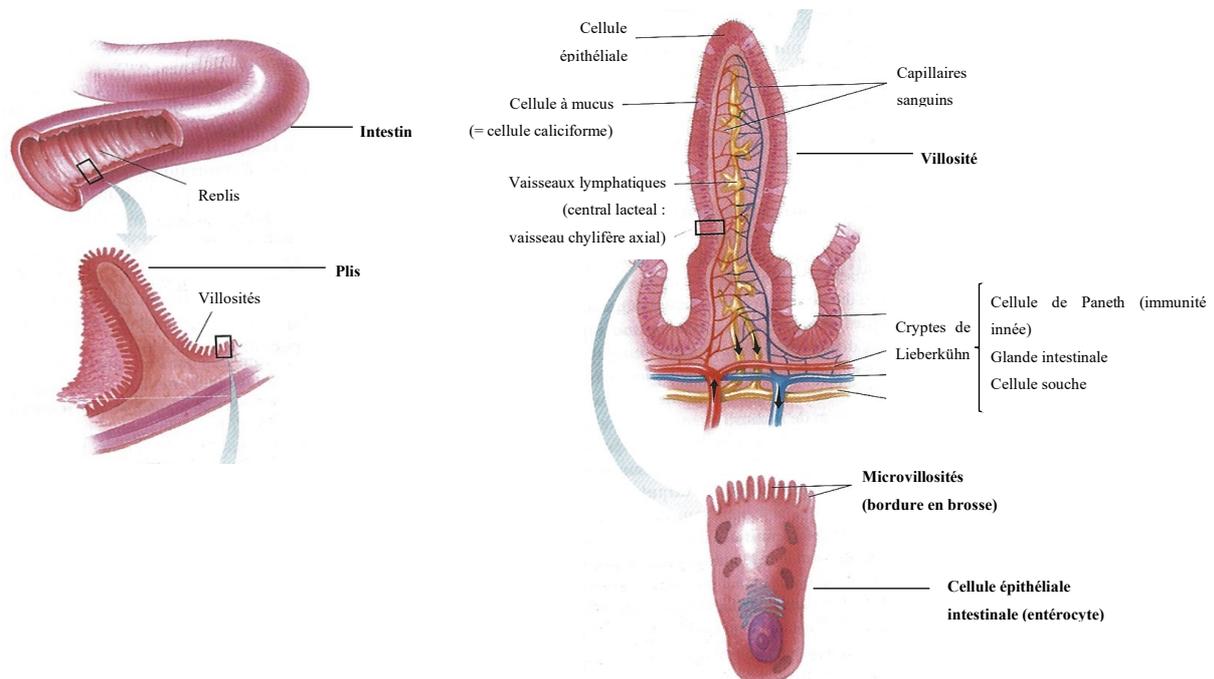


Figure 3: Surface absorbante de l'intestin grêle - adapté du livre Sherwood 2ème édition 2009 (1)

2.1.6.2 Sous-muqueuse

La sous-muqueuse est une couche épaisse de tissu conjonctif responsable de la distensibilité et de l'élasticité du tube digestif. Elle contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques qui envoient des branches collatérales en dedans vers la muqueuse et en dehors vers la musculature. On y trouve aussi un réseau de neurones qui forme le plexus sous-muqueux de Meissner permettant le contrôle nerveux de l'activité locale de chaque région (1,3).

2.1.6.3 Musculaire

La musculature entoure la sous-muqueuse. C'est le principal contingent musculaire du tube digestif. Dans la plupart des régions, elle est faite de deux couches, circulaire interne et longitudinale externe. Les fibres de la couche interne sont disposées de façon circulaire autour de la lumière, leur contraction réduit localement le diamètre du tube digestif. La contraction des fibres longitudinale de la couche externe raccourcit la longueur du tube digestif. Conjointement, l'activité de ces deux couches musculaires permet le brassage et la propulsion du contenu. Un réseau de fibres nerveuses, le plexus myentérique d'Auerbach, situé entre les deux couches musculaires, contribue au contrôle de l'activité locale de l'intestin (1,3).

2.1.6.4 *Séreuse*

La couche conjonctive externe recouvrant le tube digestif est la séreuse dont la sécrétion aqueuse lubrifie et facilite le glissement entre les organes digestifs et les organes voisins. Elle est riche en adipocytes (1,3).

2.2 **Physiologie du système digestif**

Les différents organes du tube digestif sont continus les uns avec les autres et agissent en synergie afin de permettre la digestion et l'absorption des aliments, cependant, ils sont considérés comme des entités distinctes en raison de leurs variations régionales, qui leur permettent de se spécialiser dans des activités digestives mécaniques comme la mastication et la motricité digestive ainsi que des activités digestives chimiques comme les interactions enzymatiques et les sécrétions digestives. Le système digestif exerce quatre fonctions principales. Ces fonctions sont régulées par le système nerveux et le système hormonal (1).

2.2.1 Motilité

La motilité résulte de la contraction du muscle lisse du tube digestif et comporte deux variétés : propulsion et brassage.

Les mouvements propulsifs font avancer le contenu du tube digestif plus ou moins vite, la vitesse de progression étant adaptée à chaque partie du tube digestif.

Les mouvements de brassage ont une double utilité. Premièrement, en mélangeant les aliments aux sucs digestifs, ils en facilitent la digestion. Deuxièmement, ils en favorisent l'absorption en réalisant un contact intime entre le contenu et la surface absorbante.

La motilité est due à la contraction du muscle lisse de la paroi du tube digestif à l'exception des extrémités du tube digestif, bouche et partie initiale de l'œsophage d'une part et sphincter externe de l'anus d'autre part, où elle est le fait de muscles squelettiques. De ce fait, la mastication, la déglutition et la défécation ont une composante volontaire puisque le muscle strié est sous contrôle de la motricité volontaire alors que le reste du tube digestif, composé de muscles lisses, est sous contrôle de la motricité involontaire (1).

2.2.1.1 *Pharynx et œsophage*

La motilité associée au pharynx et à l'œsophage est la déglutition, c'est une traversée rapide des aliments entre la cavité buccale et l'estomac (1).

2.2.1.2 *Estomac*

L'estomac possède une couche musculaire lisse fine au niveau du fundus et du corps et plus épaisse au niveau de l'antrum. Les cellules interstitielles de Cajal situées dans le fundus génèrent trois ondes de dépolarisation lentes par minute, c'est le rythme électrique de base (BER) de l'estomac. Un potentiel d'action peut être déclenché si l'onde lente atteint le seuil d'excitabilité, ce qui provoque des contractions péristaltiques du muscle lisse au rythme électrique de base. Une fois initiée, une onde péristaltique se propage sur le fundus et le corps jusqu'à l'antrum et le sphincter pylorique. La motilité gastrique a quatre fonctions. Le remplissage qui a lieu dans le corps de l'estomac, l'estomac augmente jusqu'à vingt fois son volume grâce à la relaxation des muscles lisses. Le stockage est permis grâce à la faible intensité des contractions péristaltiques due à la fine épaisseur de la couche musculaire du corps de l'estomac. Le mélange a lieu dans l'antrum grâce aux fortes contractions péristaltiques qui permettent de pulvériser et mélanger la nourriture ingérée aux sécrétions gastriques pour produire le chyme. La vidange est assurée grâce aux fortes contractions péristaltiques antrales à une vitesse adaptée aux capacités de l'intestin grêle. Des facteurs provenant de l'estomac comme la quantité et la fluidité du chyme, l'étirement du muscle lisse, l'implication des plexus nerveux intrinsèque et extrinsèque par le nerf vague et de la gastrine provoquent une augmentation de la motilité gastrique. Des facteurs provenant du duodénum comme les lipides, l'acidité, l'hypertonie et la distension ralentissent la vidange gastrique. Ces facteurs réduisent la force du péristaltisme antral par une réponse nerveuse, le réflexe entérogastrique et une réponse hormonale, deux hormones gastro-intestinales vont inhiber les contractions antrales afin de réduire la vidange gastrique, la sécrétine stimulée par l'acidité et la cholécystokinine (CCK) stimulée par les lipides. De plus, les émotions et la douleur peuvent modifier la motilité gastrique (1).

2.2.1.3 *Intestin grêle*

Dans l'intestin grêle, où a lieu l'essentiel de la digestion et de l'absorption, la progression est lente ce qui donne le temps nécessaire à la digestion et à l'absorption des aliments.

La motilité de l'intestin grêle comprend la segmentation et le complexe moteur migrant (CMM). La segmentation correspond aux contractions des muscles lisses circulaires, elle permet de mélanger le chyme avec les sucs digestifs sécrétés dans la lumière de l'intestin grêle et propulser lentement le chyme afin de l'exposer aux surfaces absorbantes de la muqueuse. Le rythme électrique de base produit par les cellules interstitielles de Cajal initie les contractions musculaires circulaires. Le BER est de douze contractions par minute au niveau du duodénum

et neuf contractions par minute au niveau de l'iléon. La distension liée à l'arrivée du chyme augmente les contractions. Le réflexe gastro-iléo-caecale est stimulé par la gastrine sécrétée par la présence de chyme acide dans l'estomac, il provoque les contractions au niveau de l'iléon et déclenche l'ouverture de la valve iléo-caecale afin de déplacer le contenu digéré de l'iléon de l'intestin grêle vers le côlon pour le compactage. Les plexus nerveux extrinsèques peuvent modifier la force de ces contractions, l'innervation parasympathique augmente la segmentation alors que l'innervation sympathique la diminue (1).

Le CMM intervient entre les repas afin de « nettoyer » l'intestin grêle. Il est composé de trois phases qui durent une heure et demie au total, la première phase présente très peu de contractions, elle dure quarante à soixante minutes, la deuxième phase présente quelques contractions péristaltiques pendant vingt à trente minutes, la troisième phase est la plus rapide, cinq à dix minutes, les contractions péristaltiques intenses commencent dans la partie supérieure de l'estomac et se propagent jusqu'à l'extrémité de l'intestin grêle. La motiline, hormone sécrétée par les cellules M endocrines de la muqueuse de l'intestin grêle stimule le CMM, cette hormone est inhibée par l'alimentation (1).

2.2.1.4 Côlon

La plupart du temps, les mouvements du gros intestin sont lents et non propulsifs, ce qui convient à ses fonctions d'absorption et de stockage. La couche musculaire externe longitudinale n'entoure pas complètement le gros intestin, mais se compose uniquement de trois bandes musculaires longitudinales distinctes, les tænia coli, qui parcourent toute la longueur du gros intestin. La motilité principale du côlon est constituée par les contractions du muscle circulaire lisse, initiées par le rythme électrique basal du côlon très lent, une contraction toutes les trente minutes. Trois à quatre fois par jour, des mouvements de masse créés par de fortes contractions propulsent les matières fécales sur de longues distances. Le réflexe péristaltique gastrocolique déclenche ces mouvements de masse lorsque la nourriture pénètre dans l'estomac grâce à la gastrine pour que les matières fécales passent du côlon au rectum déclenchant le réflexe de défécation. La défécation nécessite l'ouverture du sphincter anal externe qui est sous contrôle volontaire contrairement au sphincter anal interne (1) (Figure 4).

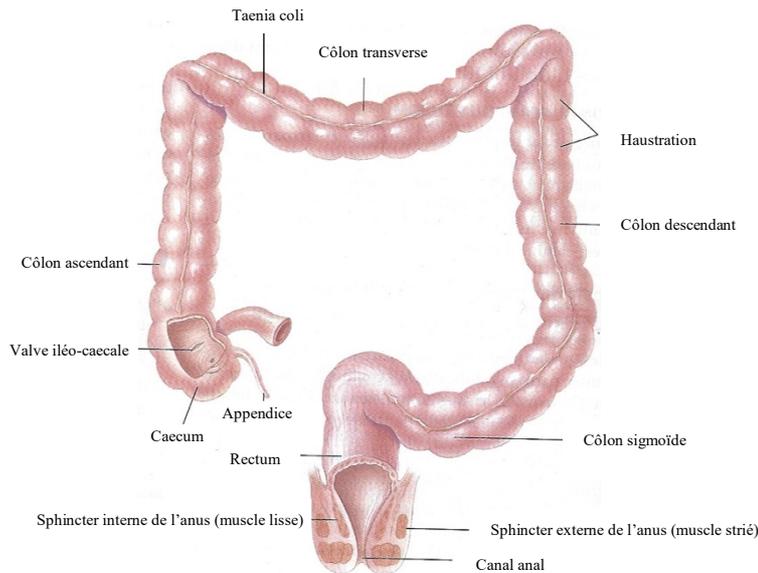


Figure 4: Anatomie du gros intestin – adapté du livre Sherwood 2^{ème} édition 2009 (1)

2.2.2 Sécrétion et Digestion

Les êtres humains consomment trois catégories différentes d'aliments énergétiques : les glucides, les protéines et les lipides. Les grosses molécules ne peuvent pas traverser les membranes cellulaires telles qu'elles pour être absorbées. Par conséquent, la digestion consiste à scinder ces grosses molécules en petites molécules de nutriments absorbables par hydrolyse enzymatique.

Différents sucs digestifs sont sécrétés dans la lumière du tube digestif par des glandes exocrines, les glandes salivaires, le pancréas exocrine, le foie et la vésicule biliaire.

Chaque sécrétion digestive est faite d'eau, d'électrolytes et de substances organiques spécifiques importantes pour la digestion comme les enzymes, les acides biliaires et le mucus. Les cellules sécrétrices extraient du plasma de grandes quantités d'eau ainsi que les matériaux bruts nécessaires pour la production de leur sécrétion particulière. Les sécrétions sont libérées dans la lumière du tube digestif sous l'action des stimuli hormonaux ou nerveux appropriés.

Il existe des sécrétions digestives tout le long du tube digestif (1).

2.2.2.1 *Salive*

La salive, composée d'eau, d'électrolytes et de protéines, contient deux enzymes, l'amylase salivaire qui permet la digestion des amidons, l'amylose et l'amylopectine sont hydrolysés en maltose et α dextrines, et le lysozyme, enzyme bactériolytique (1).

2.2.2.2 *Sucs gastriques et digestion*

Le suc gastrique est composé d'acide chlorhydrique, de pepsine, de mucus, du facteur intrinsèque. Ces composants sont sécrétés par les cellules sécrétoires exocrines présentes dans les glandes gastriques de la muqueuse de l'estomac. L'acide chlorhydrique, responsable du pH acide de l'estomac (environ 2) est sécrété par les cellules pariétales, il possède une action antibactérienne et permet l'activation du pepsinogène en pepsine. Le pepsinogène est sécrété par les cellules principales, sa forme active, la pepsine est une enzyme qui initie la digestion des protéines dans un environnement acide. Le facteur intrinsèque est sécrété par les cellules pariétales, il est nécessaire à l'absorption de la vitamine B₁₂. Le mucus est sécrété par les cellules épithéliales et les cellules muqueuses, il protège la muqueuse gastrique de la pepsine et des lésions acides (1).

Les cellules sécrétoires endocrines et paracrines présentes dans les glandes gastriques de la muqueuse de l'estomac peuvent réguler la sécrétion gastrique. Les cellules G sécrètent l'hormone gastrine dans le sang, elles sont stimulées par l'acétyl choline (ACh) et inhibées par la somatostatine. Les cellules de type entérochromaffine (ECL) sécrètent l'histamine paracrine, elles sont stimulées par l'ACh et la gastrine et inhibées par la somatostatine. Les cellules D, présentes dans l'estomac et le duodénum, sécrètent la somatostatine paracrine en réponse à l'acidité. L'ACh, la gastrine et l'histamine stimulent la sécrétion d'acide chlorhydrique (HCl) dans les cellules pariétales alors que la somatostatine l'inhibe. L'ACh et la gastrine, stimulent la sécrétion de pepsinogène dans les cellules principales (1).

La sécrétion gastrique est divisée en trois phases, deux phases excitatrices, la phase céphalique et la phase gastrique, qui stimulent la sécrétion d'HCl et de pepsinogène par une stimulation vagale, parasympathique et la libération de gastrine. Une phase inhibitrice, la phase intestinale, qui inhibe le flux des sucs gastriques lorsque le chyme se déverse dans l'intestin (1).

2.2.2.3 *Sécrétion et digestion dans l'intestin grêle*

2.2.2.3.1 Suc pancréatique

Le suc pancréatique présent dans le duodénum est sécrété par le pancréas exocrine. Il est composé d'enzymes digestives sécrétées par les cellules acineuses et d'un liquide alcalin, riche en bicarbonate de sodium (NaHCO₃). Ce liquide alcalin permet une activité optimale des enzymes pancréatiques et permet d'éviter les lésions acides de la muqueuse duodénale en neutralisant le chyme acide. Ce liquide est sécrété par les cellules canalaire. Il existe trois types d'enzymes digestives pancréatiques, les enzymes protéolytiques sécrétées sous forme inactive (trypsinogène activé en trypsine, chymotrypsinogène activé en chymotrypsine,

procarboxypeptidase activé en carboxypeptidase) pour la digestion des protéines en peptides et acides aminés. Les enzymes pancréatiques sont sécrétées sous forme inactives car elles pourraient détruire le pancréas exocrine qui les sécrète puis sont activées dans la lumière du tube digestif où elles hydrolysent les aliments. L'amylase pancréatique pour la digestion des glucides (amylose et amylopectine hydrolysés en monosaccharides, disaccharides (maltose) et α dextrines) et la lipase pancréatique, seule enzyme du tube digestif qui permet la digestion des lipides (chez l'homme, des quantités insignifiantes de lipase sont sécrétées dans la salive, lipase linguale et dans le suc gastrique, lipase gastrique), elle hydrolyse des triglycérides en monoglycérides et acides gras libres absorbables. Les enzymes pancréatiques sont responsables de l'essentiel de la digestion dans la lumière de l'intestin grêle. Lors de la phase céphalique et gastrique la stimulation parasympathique et la libération de gastrine entraînent une petite sécrétion pancréatique, la sécrétion prédominante se produisant pendant la phase intestinale par la libération de deux hormones, la sécrétine qui permet la sécrétion du liquide alcalin et cholécystokinine (CCK) qui stimule la libération des enzymes pancréatiques en réponse au chyme dans le duodénum (1).

2.2.2.3.2 Bile

La bile est sécrétée continuellement par le foie et est stockée dans la vésicule biliaire entre les repas. Lors de la digestion, l'ouverture du sphincter d'Oddi et la contraction de la vésicule biliaire permettent à la vésicule biliaire de déverser la bile dans le duodénum. La bile contient des constituants organiques sécrétés par les hépatocytes, les acides biliaires primaires (acide cholique et l'acide chénodésoxycholique), le cholestérol, la lécithine (un phospholipide), la bilirubine (qui n'a aucune action dans la digestion), ces constituants sont dans un liquide alcalin sécrété par les cellules canaliculaires. La bile ne contient aucune enzyme digestive mais les acides biliaires permettent de faciliter la digestion et l'absorption des lipides par leur action émulsifiante et la formation des micelles afin d'optimiser l'action de la lipase. Les micelles permettent de transporter les substances liposolubles (monoglycérides, acides gras libres et les vitamines liposolubles A, D, K, E). Les acides biliaires sont principalement réabsorbés et suivent le cycle entérohépatique pour être recyclés dans le foie, une infime partie (5 %) atteint le côlon où ils seront transformés en acides biliaires secondaires par le microbiote colique puis éliminés dans les selles. Les substances qui augmentent les sécrétions biliaires sont des substances cholérétiques, les acides biliaires réabsorbés dans le foie sont les plus puissants cholérétiques. La stimulation vagale de la phase céphalique joue un rôle mineur pour l'augmentation du flux biliaire. Dans la phase intestinale, la libération de CCK permet la contraction de la vésicule biliaire et la relaxation du sphincter d'Oddi (1).

2.2.2.3.3 Suc intestinal

Le suc intestinal sécrété par les cellules des glandes exocrines de la muqueuse de l'intestin grêle, est une solution aqueuse de sel et de mucus qui protège et lubrifie la muqueuse de l'intestin grêle. Le suc intestinal ne contient aucune enzyme digestive. Des protéines transmembranaires situées dans la bordure en brosse agissent comme des enzymes liées à la membrane, l'entéropeptidase active le trypsinogène pancréatique responsable de la digestion protéique, les disaccharidases (maltase, sucrase-isomaltase et lactase) ciblent le maltose, les α dextrines et les disaccharides alimentaires, les aminopeptidase hydrolysent les fragments peptidiques en acides aminés complétant ainsi la digestion des protéines. Ainsi, la digestion des glucides et des protéines s'effectue au niveau de la bordure en brosse (1).

L'intolérance au lactose : lorsqu'une personne présentant un déficit en lactase consomme du lait ou des produits laitiers riches en lactose, le lactose non digéré reste dans la lumière et entraîne plusieurs conséquences, le lactose crée un gradient osmotique qui attire l'eau dans la lumière intestinale, les bactéries commensales utilisent le lactose et produisent de grandes quantités de CO_2 et de méthane. L'accumulation de liquide et de gaz provoque une distension de l'intestin responsable de douleurs abdominales et de la diarrhée (1).

2.2.2.4 *Sécrétion et digestion colique*

La sécrétion colique est composée d'une solution alcaline de mucus (NaHCO_3), dont la fonction est de protéger la muqueuse du gros intestin des lésions mécaniques et chimiques. Le mucus assure une lubrification pour faciliter le passage des selles, le NaHCO_3 neutralise les acides irritants produits par la fermentation bactérienne locale. L'innervation parasympathique permet d'augmenter cette sécrétion colique (1).

2.2.3 Absorption

La digestion s'achève dans l'intestin grêle où a lieu la quasi-totalité de l'absorption. L'absorption définit l'ensemble des mécanismes permettant aux nutriments de pénétrer dans l'organisme en traversant la muqueuse de l'intestin pour passer dans le sang et le système lymphatique afin d'être utilisés par l'organisme (4).

La totalité des produits issus de la digestion des glucides, des protéines et les lipides, ainsi que la plupart des électrolytes, des vitamines et de l'eau ingérés, sont normalement absorbés, de façon active ou passive, sans discernement dans la muqueuse de l'intestin grêle majoritairement dans le duodénum et le jéjunum à l'exception de la vitamine B_{12} et des acides biliaires qui ne

sont absorbés que dans l'iléon. Seule l'absorption du calcium et du fer est régulée par rapport aux besoins de l'organisme, l'excès est éliminé dans les selles. La muqueuse de l'intestin grêle est adaptée à sa fonction d'absorption, elle a une très grande surface grâce à ses plis, ses villosités et ses microvillosités conférant à l'intestin grêle une surface 600 fois plus grande que si c'était un tube. De plus, les cellules épithéliales de cette muqueuse disposent de divers mécanismes de transport spécialisés. Les glucides sont absorbés sous la forme de monosaccharides absorbables de glucose (principalement), de galactose et de fructose. Le glucose et le galactose pénètrent dans les entérocytes par le transporteur actif secondaire SGLT-1 puis quittent les entérocytes par diffusion facilitée via les transporteurs GLUT-2, le glucose peut aussi être absorbé de façon passive à travers les jonctions serrées. Le fructose pénètre dans les entérocytes par diffusion facilitée via le transporteur GLUT-5 puis sort par GLUT-2 pour aller dans le sang. Les protéines sont absorbées dans les entérocytes par transport actif secondaire (symport) sous forme d'acides aminés puis quittent les entérocytes par diffusion facilitée. L'absorption des lipides est passive. Les monoglycérides et acides gras libres sont absorbés sous forme de micelles sous l'action des acides biliaires, en diffusant à travers la membrane des entérocytes. Les lipides sortent des entérocytes sous forme de chylomicrons par exocytose vers les vaisseaux lymphatiques. Les acides biliaires sont ensuite réabsorbés dans l'iléon par un transport actif. L'absorption des vitamines hydrosolubles est un mécanisme principalement passif alors que les vitamines liposolubles sont absorbées grâce aux micelles. L'absorption de la vitamine B₁₂ se fait au niveau de l'iléon en se liant au facteur intrinsèque. Les nutriments absorbés vont ensuite passer par le foie avant d'atteindre la circulation générale. Entre les villosités de l'intestin grêle, plongeant dans la surface de la muqueuse se trouvent des invaginations peu profondes connues sous le nom de cryptes de Lieberkühn. En plus des cellules souches, des cellules défensives de Paneth se trouvent dans les cryptes, ces cellules produisent deux produits antibactériens, le lysozyme, enzyme qui lyse les bactéries et les défensines, petites protéines antimicrobiennes (1,4).

La surface luminale du côlon étant relativement lisse, sa surface d'absorption est considérablement inférieure à celle de l'intestin grêle. Le chyme délivré au côlon est constitué de fibres non digestibles, de composants biliaires non absorbés et du liquide restant, sa fonction principale est de stocker les selles avant la défécation.

Les fibres non digestibles seront fermentées par les enzymes des bactéries commensales du côlon en acides gras à chaîne courte et gaz. Les acides gras produits par la fermentation bactérienne sont absorbés par simple diffusion par la muqueuse colique, représentant en moyenne cinq à dix % de l'apport calorique quotidien. Les microbes intestinaux apportent

d'autres contributions nutritionnelles en plus de digérer les fibres. Les bactéries synthétisent la vitamine K, la vitamine B₁₂ et la vitamine B₉ (folate), qui peuvent être absorbés par le côlon et servir de sources endogènes de ces vitamines. De plus, le microbiote libère des produits qui augmentent l'acidité colique, favorisant ainsi l'absorption du calcium, du magnésium et du zinc. Le gros intestin absorbe le sel et l'eau, transformant le contenu luminal en matières fécales. Ces matières fécales sont normalement constituées de 100 g d'eau et de 50 g de solides, notamment de fibres non fermentescibles (cellulose), de bilirubine, de bactéries et de petites quantités de sel (1).

2.2.4 Régulation du système digestif

Le fonctionnement de l'appareil digestif dépend de facteurs complexes et synergiques qui contrôlent la motilité et les sécrétions digestives afin d'optimiser la digestion et l'absorption des aliments ingérés. Le muscle lisse autonome, les plexus nerveux intrinsèques et extrinsèques et le système hormonal avec les hormones gastro-intestinales sont impliqués dans la régulation du système digestif (1).

2.2.4.1 *Muscle lisse autonome :*

De même que les cellules auto-excitables du muscle cardiaque, certaines cellules du muscle lisse digestif sont des cellules « pacemaker » appelées cellules interstitielles de Cajal. Ce sont des cellules musculaires non contractiles situées dans la couche musculuse externe. Leur potentiel de membrane n'est pas stable au repos, mais varie spontanément de façon cyclique entre dépolarisation et repolarisation de façon à déclencher des ondes lentes de potentiel responsable du rythme électrique de base du tube digestif (BER). Les ondes lentes ne sont pas des potentiels d'action et n'entraînent pas par elles-mêmes la contraction du muscle lisse.

Chaque fois que l'onde de dépolarisation atteint le seuil de potentiel, une salve de potentiels d'action est déclenchée ce qui entraîne des cycles rythmiques de contraction musculaire en masse. L'intensité de la contraction musculaire dépend du nombre de potentiels d'action. L'atteinte du seuil de potentiel dépend de facteurs mécaniques, nerveux et hormonaux qui influencent le potentiel de repos. Lorsqu'il y a des aliments dans le tube digestif le potentiel de repos se rapproche du seuil de potentiel, l'onde de dépolarisation atteint le seuil facilement ce qui déclenche un potentiel d'action qui se propage et est responsable de l'activité contractile du muscle digestif. Au contraire, en l'absence d'aliments, le potentiel de repos est éloigné du seuil de potentiel, la probabilité que le seuil soit atteint est faible, la fréquence des potentiels d'action et l'activité contractile sont réduites (1).

La fréquence des contractions spontanées, responsables du péristaltisme de l'estomac, de la segmentation dans l'intestin grêle et de l'haustration dans le gros intestin, dépend du rythme électrique de base, qui varie le long du tube digestif, trois ondes par minute dans l'estomac, neuf à douze ondes par minute dans l'intestin grêle, une onde toutes les trente minutes dans le gros intestin (1).

2.2.4.2 Régulation du système digestif par le système nerveux

Pour rappel, le système nerveux est composé du système nerveux central situé dans l'encéphale et la moelle épinière, en communication avec le système nerveux périphérique.

Le système nerveux périphérique apporte des informations sensibles dont la sensation viscérale profonde (douleur et distension abdominale) au système nerveux central via les voies afférentes et permet une réponse motrice via les voies efférentes.

Les voies efférentes motrices sont soit volontaires par le système nerveux somatique, soit involontaires par le système nerveux autonome.

Le système nerveux autonome est composé de trois systèmes nerveux, le système nerveux sympathique, parasympathique et entérique.

Le système nerveux exerce une profonde influence sur tous les processus digestifs, à savoir la motilité, l'absorption des nutriments la sécrétion des enzymes et hormones digestives, le flux sanguin gastro-intestinal.

Le contrôle du système digestif émane de connexions entre le système digestif et le système nerveux, la voie intrinsèque, à savoir le système nerveux entérique et la voie extrinsèque composée du système nerveux sympathique et parasympathique (1).

2.2.4.3 Voie intrinsèque : système nerveux entérique

Le tube digestif est le seul organe du corps humain à posséder son propre système nerveux, le système nerveux entérique (SNE), ce qui lui permet de gérer son propre fonctionnement, la digestion des aliments et la libération contrôlée des enzymes digestives.

Le SNE est composé de deux plexus nerveux intrinsèques, plexus sous muqueux et plexus myentérique, réseau de fibres nerveuses insérées dans la paroi du tube digestif et s'étendant tout le long du tube digestif, son neurotransmetteur est l'acétyl choline.

- Plexus sous-muqueux

Le plexus sous-muqueux de Meissner, est intégré dans la sous-muqueuse (tunique II). Son rôle principal est la régulation des sécrétions digestives, du flux sanguin gastro-intestinal et des sécrétions hormonales par les cellules entéro-endocrines.

Lorsque le bol alimentaire arrive, les glucides, protéines, acides gras et l'acidité stimulent des chémorécepteurs qui activent le plexus sous muqueux. Cela provoque une vasodilatation afin d'augmenter le flux sanguin et donc l'absorption, une augmentation de la sécrétion d'acide gastrique, des enzymes digestives, des hormones gastro-intestinales (sécrétine, cholécystokinine, peptide gastro-intestinal (GIP)). Dans les régions où ces fonctions sont minimales, comme l'œsophage, le plexus sous-muqueux est clairsemé et peut en fait manquer dans ces sections.

- Plexus myentérique

Le plexus myentérique ou plexus d'Auerbach, est situé entre les couches longitudinales et circulaires de la couche musculuse (tunique III). Il exerce un contrôle principalement sur la motilité puisqu'il est responsable de la contraction par l'acétylcholine ou la relaxation par la substance P, le monoxyde d'azote et le peptide intestinal vasoactif des couches musculaires du tractus gastro-intestinal responsables du péristaltisme, et des mouvements réflexes (1).

2.2.4.4 Voie extrinsèque : système nerveux autonome sympathique et parasympathique

L'innervation extrinsèque regroupe des fibres nerveuses autonomes extérieures au système digestif qui l'innervent. L'innervation extrinsèque joue un rôle sur la motilité et les sécrétions digestives en modifiant l'activité des plexus intrinsèques, la sécrétion d'hormones digestives ou en agissant directement sur le muscle lisse et les cellules glandulaires.

- Système nerveux sympathique

Le système nerveux sympathique innerve l'intestin via le plexus œsophagien, les ganglions prévertébraux coélicae collatéral, mésentérique supérieur et inférieur. Il est prépondérant dans les situations d'urgence grâce à l'adrénaline et la noradrénaline, il tend à inhiber ou ralentir la motilité et les sécrétions digestives, l'absorption, les flux sanguins, provoque une constriction des sphincters et inhibe les plexus intrinsèques puisque les processus digestifs ne sont pas prioritaires.

- Système nerveux parasympathique

Le système parasympathique innerve le tube digestif par le nerf vague (aussi appelé nerf pneumogastrique, nerf crânien X) pour l'œsophage, l'estomac, le duodénum, le jéjunum, l'iléon, le côlon ascendant, les deux tiers du côlon transverse et par les nerfs splanchniques pelviens pour le tiers distal du côlon transverse, le côlon descendant, le sigmoïde, le rectum et le sphincter anal interne. Par l'action de l'ACh, il augmente la motilité et les sécrétions d'enzymes et d'hormones digestives, le flux sanguin, l'absorption, provoque un relâchement des

sphincters, et active les plexus myentérique et sous-muqueux dans les situations calmes qui sont propices aux activités de maintenance comme la digestion (1).

2.2.4.5 La paroi du tube digestif contient trois types de neurones.

La paroi du tube digestif contient trois types de neurones.

Les neurones sensitifs appelés neurones afférents primaires intrinsèques répondent à des stimuli locaux spécifiques dans le tube digestif via trois types de récepteurs, les osmorécepteurs sensibles à l'osmolarité du contenu luminal, les chémorécepteurs sensibles à des substances chimiques présentes dans la lumière, les mécanorécepteurs sensibles à l'étirement ou à la tension intrapariétale. Les interneurones relient les neurones sensitifs et moteurs et modulent la réponse en fonction des stimuli. Les neurones moteurs effecteurs sont présents dans le plexus myentérique d'Auerbach où ils innervent le muscle lisse et sont à l'origine de deux types de mouvement, le péristaltisme et les mouvements réflexes en réponse à une stimulation des neurones sensitifs. Les neurones moteurs sont aussi présents dans le plexus sous-muqueux de Meissner où ils contrôlent la sécrétion des sucs digestifs par les cellules des glandes exocrines et la sécrétion d'hormones gastro-intestinales par les cellules endocrines de la muqueuse.

La stimulation de ces récepteurs provoque des réflexes nerveux ou la sécrétion d'hormones, qui modifient tous deux le niveau d'activité des cellules effectrices du système digestif (1).

2.2.4.6 Les réflexes neuronaux

L'activation des récepteurs peut provoquer deux types de réflexes neuronaux, les réflexes courts et les réflexes longs.

Un réflexe court se produit lorsque tous les éléments du réflexe sont situés à l'intérieur de la paroi du tube digestif lui-même, c'est-à-dire lorsque la voie intrinsèque influence la motilité ou la sécrétion locale en réponse à une stimulation locale spécifique.

L'activité nerveuse autonome extrinsèque peut être superposée aux contrôles locaux pour modifier les réponses musculaires lisses et glandulaires, soit pour corréler l'activité entre différentes régions du système digestif, soit pour modifier l'activité du système digestif en réponse à des influences externes. Parce que les réflexes autonomes impliquent de longs trajets entre le système nerveux central et le système digestif, ils sont appelés réflexes longs.

Ce type de réflexe comprend des réactions à la nourriture, aux émotions ou aux dangers.

Il existe trois réflexes physiologiques du tractus gastro-intestinal :

- Réflexe péristaltique gastrocolique :

Le réflexe gastrocolique est le réflexe physiologique qui contrôle la motilité du tractus gastro-intestinal. La distension de l'estomac due à l'arrivée de la nourriture active les mécanorécepteurs sensitifs et entraîne une augmentation de la motilité de l'estomac, de l'intestin grêle et du côlon avec des mouvements de masse pour que les matières fécales passent du côlon au rectum déclenchant l'envie de déféquer après un repas, avec le réflexe iléo-caecal. La gastrine permet de déclencher ce réflexe.

- Réflexe gastro-iléo-caecale :

Il travaille avec le réflexe gastrocolique pour stimuler l'envie de déféquer. La gastrine sécrétée par la présence de chyme dans l'estomac déclenche ce réflexe et provoque les contractions au niveau de l'iléon et déclenche l'ouverture de la valve iléo-caecale afin de déplacer le contenu digéré de l'iléon de l'intestin grêle dans le côlon pour le compactage.

- Réflexe entérogastrique :

Des facteurs provenant du duodénum comme les lipides, l'acidité, l'hypertonie et la distension entraîne une diminution du péristaltisme antral de l'estomac et de la sécrétion d'acide gastrique pour diminuer sa vidange via le système nerveux sympathique. Ce réflexe permet de ralentir la vidange gastrique pour que les nutriments aient le temps d'être digérés et absorbés dans l'intestin grêle (1).

2.2.4.7 Les hormones gastro-intestinales

Les hormones gastro-intestinales produites par des cellules entéro-endocrines spécialisées de la muqueuse de certaines régions du tube digestif exercent des influences excitatrices ou inhibitrices sur les cellules du muscle lisse digestif et les glandes exocrines.

Les trois principales hormones gastro-intestinales sont la gastrine, la cholecystokinine (CCK), la sécrétine.

- La gastrine

L'arrivée dans l'estomac des protéines contenues dans le bol alimentaire et l'acétyl choline stimulent la libération de gastrine par les cellules G endocrines. La gastrine stimule les cellules pariétales favorisant la sécrétion d'acide chlorhydrique (HCl), elle stimule les cellules ECL à libérer de l'histamine, ce qui stimule également les cellules pariétales. La gastrine est le principal facteur qui entraîne une augmentation de la sécrétion de HCl lors de la digestion des repas. La gastrine stimule les cellules principales favorisant la sécrétion de pepsinogène,

stimule la motilité de l'estomac, de l'iléon, du côlon. Elle a un rôle trophique pour la muqueuse de l'estomac et l'intestin grêle.

L'accumulation d'acide dans l'estomac, la présence du chyme acide dans le duodénum et la somatostatine inhibent la sécrétion de gastrine afin de diminuer les sécrétions acides.

- La sécrétine

Lorsque le chyme se déverse dans le duodénum, la présence d'acide dans le duodénum stimule la libération de sécrétine par les cellules S endocrines. La sécrétine inhibe la vidange gastrique afin de limiter l'arrivée d'acide supplémentaire dans le duodénum. Elle inhibe la sécrétion gastrique afin de réduire la production d'acide. Elle stimule la production du liquide alcalin (ions bicarbonates HCO_3^-) afin de neutraliser le chyme acide contenu dans le duodénum et donc de protéger la muqueuse duodénale. Elle crée un environnement favorable à l'action des enzymes digestives du pancréas. La sécrétine et la CCK sont toutes les deux trophiques pour le pancréas exocrine.

- La cholécystokinine

La cholécystokinine est libérée par les cellules I endocrines sous l'effet des lipides et des protéines. Elle inhibe la motricité et la sécrétion de l'estomac afin de laisser du temps à l'absorption des nutriments dans le duodénum, elle permet la digestion des lipides en stimulant la libération d'enzymes digestives par les cellules acineuses pancréatiques notamment la lipase pancréatique. Elle provoque la contraction de la vésicule biliaire et le relâchement du sphincter d'Oddi pour déverser la bile dans le duodénum. La CCK a également un effet satiétogène (1). Les autres hormones gastro-intestinales sont l'histamine, la somatostatine, la motiline, le GIP.

- L'histamine

Les cellules de type entérochromaffine (ECL) sécrètent l'histamine paracrine, elles sont stimulées par l'ACh et la gastrine et inhibées par la somatostatine. L'histamine agit localement sur les cellules pariétales voisines pour accélérer la sécrétion de HCl et potentialiser les actions de l'ACh et de la gastrine.

- La somatostatine

Les cellules D, présentes dans l'estomac et le duodénum, sécrètent la somatostatine paracrine en réponse à l'acidité. La somatostatine agit localement comme une hormone paracrine par rétroaction négative pour inhiber la sécrétion par les cellules pariétales, les cellules G et les cellules ECL, désactivant ainsi la sécrétion du HCl.

- La motiline

Les cellules M sécrètent la motiline, elle stimule le CMM, cette hormone est inhibée par l'alimentation.

- Peptide gastro-intestinal ou peptide insulino-trope glucose-dépendant

Il est libéré par les cellules endocrines K dans le duodénum sous l'effet du glucose. Le GIP est un peptide insulino-trope, il permet d'augmenter la sécrétion d'insuline afin de favoriser l'absorption et le stockage du glucose (1).

2.3 Le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est défini comme l'ensemble des micro-organismes avec lesquels l'organisme interagit en permanence. Le tractus gastro-intestinal inférieur contient près de 100 000 milliards de micro-organismes, 10^{11} UFC (unité formatrice de colonie) par gramme dans le côlon, dont la plupart sont des bactéries, mais également des virus, levures, phages et autres micro-organismes dont le rôle et l'identité ne sont pas encore connus. Plus de 1000 espèces bactériennes ont été identifiées dans ce microbiote, principalement grâce à des approches moléculaires. Le microbiote code collectivement plus de 3,3 millions de gènes non redondants, soit 150 fois plus que le génome humain. Le métagénome désigne l'ensemble des génomes des composantes du microbiote. Le microbiome est un terme plus large qui fait référence à l'ensemble à l'ensemble des constituants moléculaires (métagénome, métatranscriptome, métaprotéome et métabolome) qui caractérisent un microbiote (5,6).

Il est intimement intégré à l'organisme, en contact avec la muqueuse intestinale dont la surface dépliée est d'environ 400 m², il est également en interaction avec l'organisme par les voies sanguines, lymphatiques, nerveuses, endocrines, paracrines (5,6).

La composition du microbiote dominant s'établit de la naissance à l'âge de trois ans, où le microbiote est pratiquement identique à celui de l'adulte, puis se modifie à partir de 65 ans avec une diminution de la biodiversité et une plus grande variabilité interindividuelle.

La composition du microbiote intestinal humain dominant chez l'adulte abrite un nombre restreint de phyla bactériens, mais une grande diversité d'espèces, pour la plupart anaérobies. La composition en espèces bactériennes du microbiote est propre à chaque individu et relativement stable dans le temps. Il existe un noyau phylogénétique (Tableau1) chez l'adulte sain composé d'une soixantaine d'espèces dominantes au sein duquel on identifie trois phyla bactériens majeurs, du plus abondant au moins abondant, Bacteroidota (genres dominants : *Bacteroides*, *Prevotella*, *Parabacteroides*), Bacillota (genres dominants : *Clostridium*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*), Actinomycetota (genre dominant : *Bifidobacterium*), il existe un 4^{ème} phylum, moins abondant, Pseudomonadota (genre dominant : *Enterobacteria*). À l'image des groupes sanguins, chaque individu héberge une composition bactérienne intestinale particulière nommée entérotypes. Trois entérotypes

distincts caractérisés par une population bactérienne prédominante ont été identifiés : *Bacteroides* pour le premier, dominant chez les personnes consommant un régime occidental, riche en sucres simples, protéines, graisses animales, *Prevotella* pour le second, dominants chez les personnes consommant beaucoup de fruits et légumes, et *Ruminococcus* pour le dernier.

De nombreux facteurs sont impliqués dans le maintien de l'homéostasie microbienne et ont un impact sur la composition du microbiote intestinal, des facteurs liés à l'hôte comme la génétique, la localisation géographique et le rythme circadien et des facteurs extérieurs comme l'alimentation. Le microbiote subit des modifications lors de la puberté, de la grossesse et de la ménopause chez la femme. Le microbiote intestinal est sensible aux médicaments, notamment les antibiotiques à large spectre à l'origine d'une dysbiose entraînant une perte de résistance à la colonisation et à la prolifération d'espèces potentiellement pathogènes (5–7).

Phylum	Classe	Ordre	Famille	Genre	Espèce
ACTINOMYCETOTA	Actinomycetes	Bifidobacteriales	Bifidobacteriaceae	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Bifidobacterium longum</i> biovar <i>Longum</i>
	Coriobactéries	Coriobactériales	Coriobacteriaceae	<i>Collinsella</i>	<i>Collinsella aerofaciens</i>
BACILLOTA (anc. FIRMICUTES)	Clostridia	Eubacteriales	Clostridiaceae	<i>Clostridium</i>	<i>Clostridium amygdalinum</i>
					<i>Clostridium bolteae</i>
					<i>Clostridium clostridioforme</i>
					<i>Clostridium nexile</i>
					<i>Clostridium orbiscindens</i>
					<i>Clostridium</i> sp. BI-114
					<i>Clostridium spiroforme</i>
					<i>Clostridium straminisolvens</i>
					<i>Clostridium xylanolyticum</i>
			Desulfobacteriaceae	<i>Dehalobacter</i>	<i>Dehalobacter restrictus</i>
		Eubacteriaceae	<i>Eubacterium</i>	<i>Eubacterium eligens</i>	
				<i>Eubacterium hallii</i>	
				<i>Eubacterium rectale</i>	
				<i>Eubacterium ramulus</i>	
		Oscillospiraceae	<i>Ruminococcus</i>	<i>Faecalibacterium</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
	<i>Ruminococcus bromii</i>				
	<i>Ruminococcus lactaris</i>				
	<i>Ruminococcus luti</i>				
	<i>Ruminococcus obeum</i>				
	<i>Ruminococcus schinkii</i>				
	<i>Sporobacter</i>	<i>Sporobacter termitidis</i>			
Lachnospirales	Lachnospiraceae	<i>Anaerostipes</i>	<i>Anaerostipes caccae</i>		
		<i>Coprococcus</i>	<i>Coprococcus eutactus</i>		
		<i>Dorea</i>	<i>Dorea formicigenerans</i>		
			<i>Dorea longicatena</i>		
		<i>Hespellia</i>	<i>Hespellia porcina</i>		
		<i>Lachnospira</i>	<i>Lachnospira pectinoschiza</i>		
		<i>Roseburia</i>	<i>Roseburia intestinalis</i>		
BACTEROIDOTA (anc. BACTEROIDETES)	Bacteroidia	Bacteroidales	Rikenellaceae	<i>Alistipes</i>	<i>Alistipes putredinis</i>
					<i>Alistipes shahii</i>
			Bacteroidaceae	<i>Bacteroides</i>	<i>Bacteroides capillosus</i>
					<i>Bacteroides massiliensis</i>
<i>Bacteroides stercoris</i> ; <i>Bacteroides uniformis</i> <i>Bacteroides vulgatus</i>					
Tannerellaceae	<i>Parabacteroides</i>	<i>Parabacteroides distasonis</i>			

Tableau 1: Noyau phylogénétique du microbiote intestinal humain (en gras : les principaux genres retrouvés dans le microbiote fécal) - adapté à partir du livre Le microbiote intestinal, un organe à part entière (5) et selon la nomenclature <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy/>.

2.3.1 Effet barrière du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal joue un rôle direct et indirect dans le maintien de la barrière intestinale, un processus indispensable à l'homéostasie intestinale.

- L'effet direct du microbiote est principalement lié à la compétition écologique entre le microbiote résident et les pathogènes. En effet, les bactéries composant le microbiote intestinal dominant sont adaptées à leur environnement, elles occupent les sites d'adhésion, consomment les nutriments disponibles et modifient l'écosystème à leur avantage par les produits de leur métabolisme. Par exemple, dans l'infection à *Clostridium difficile*, la bactérie pathogène s'implante dans un microbiote ayant subi une perturbation, le plus souvent suite à une antibiothérapie. Les bactériocines, toxines protéiques produites par les bactéries jouent également un effet barrière direct en inhibant la croissance de souches bactériennes afin de réguler les populations bactériennes commensales et empêcher l'implantation des bactéries pathogènes.
- L'effet indirect du microbiote passe par son action sur le mucus. Une couche de mucus est produite au pôle apical des cellules épithéliales de la muqueuse intestinale, ce mucus permet de garder à distance les bactéries afin d'éviter une réaction inflammatoire sur la surface intestinale. Les bactéries commensales qui composent le microbiote ainsi que leurs métabolites jouent un rôle dans le maintien de cette couche de mucus. En l'absence de microbiote, le nombre et la taille des cellules caliciformes productrices de mucines sont réduits et l'épaisseur de la couche de mucus est diminuée. L'effet indirect du microbiote passe également par son action sur le système immunitaire associé aux muqueuses et notamment son action sur les peptides antimicrobiens. Les peptides antimicrobiens sont produits par les cellules de Paneth, certains sont exprimés constitutivement, mais la plupart sont sous la dépendance de signaux microbiens reconnus par les récepteurs de l'immunité innée (TLR : Toll Like Receptors). Le microbiote intestinal stimule la sécrétion d'IgA (Immunoglobulines A) sécrétoires par les plasmocytes, ces IgA sont dirigées contre certaines bactéries commensales et des bactéries pathogènes. Le microbiote intestinal stimule également la production de claudine, protéine principale des jonctions serrées entre les cellules épithéliales assurant l'étanchéité de la paroi intestinale et donc empêchant la diffusion de micro-organismes et d'antigènes à travers l'épithélium. Le microbiote intestinal a également un rôle sur la réparation de l'épithélium suite à une agression, il favorise le renouvellement cellulaires des cellules épithéliales (5,6).

2.3.2 Rôle du microbiote intestinal sur le système immunitaire.

Le microbiote intestinal joue un rôle clé dans le contrôle de l'activation et la maturation des cellules immunitaires intestinales mais également systémiques. L'influence des bactéries commensales sur la réponse immunitaire adaptative représente le principal impact du microbiote sur son hôte. Le système immunitaire en retour peut contrôler le microbiote dans sa composition et sa diversité. Une perte de l'homéostasie dans ce dialogue pourrait être associée au développement de nombreuses pathologies (5,6).

2.3.3 Capacités métaboliques du microbiote intestinal

L'activité métabolique du microbiote intestinal correspond à la capacité des espèces bactériennes à transformer les composés alimentaires en molécules plus petites, métabolites, assimilables par l'hôte. La plupart des métabolites formés sont absorbés et utilisés dans l'organisme, la majorité d'entre eux ayant des effets bénéfiques pour la santé, mais certains peuvent avoir des effets délétères. Toute rupture de l'équilibre entre l'hôte et le microbiote peut être à l'origine d'états pathologiques (5,6).

2.3.3.1 Métabolisme des glucides

Les glucides fermentescibles disponibles au niveau du côlon sont les glucides non digérés par l'organisme, 10 à 60 grammes par jour, à savoir l'amidon résistant aux amylases, les polysides de la paroi des végétaux (cellulose, hémicellulose, pectine), les composés algaux, les polyols. Différents groupes microbiens vont participer aux activités métaboliques pour transformer les polysides en métabolites (5,6).

Dans un premier temps, les espèces bactériennes fibrolytiques appartenant à deux phyla majeurs : Bacillota (anc. Firmicutes) et Bacteroidota (anc. Bacteroidetes) et 4 genres principaux : *Bacteroides*, *Roseburia*, *Ruminococcus* et *Eubacterium*, exercent une action d'hydrolyse afin de dégrader les polysides en monosaccharides et oligosides. Ces fragments osidiques sont une source de carbone et d'énergie pour l'organisme. La dégradation des fibres de la paroi des végétaux permet de libérer des polyphénols et des vitamines ayant un rôle anti-oxydant ou anti-inflammatoire.

La seconde étape de dégradation des polysides est la glycolyse qui permet d'obtenir les produits terminaux de fermentation que sont les acides gras à chaîne courte (AGCC) comme l'acétate, le propionate et le butyrate et les gaz comme l'hydrogène, le dioxyde de carbone, le

méthane. Les AGCC sont rapidement absorbés au niveau de l'épithélium intestinal pour être métabolisés.

Une partie des AGCC (butyrate, acétate, propionate) est éliminée dans les selles et les gaz, une autre partie est utilisée par les bactéries pour leur synthèse et leur croissance, mais la majorité des AGCC (85 à 95 %) est absorbée par les colonocytes, cellules épithéliales de la muqueuse colique. Ils représentent une source d'énergie pour l'organisme, le butyrate est oxydé par le colonocyte, le propionate et une partie de l'acétate sont utilisés par le foie.

- L'acétate

L'acétate permet la synthèse de cholestérol et d'acides gras à chaîne longue dans le foie, il pourrait également agir dans l'hypothalamus sur les mécanismes de régulation de l'appétit.

- Le propionate

Le propionate joue un rôle dans le métabolisme des lipides en diminuant la lipogénèse et la synthèse du cholestérol. Il régule également la libération d'hormones de la satiété et a des effets anti-inflammatoires.

- Le butyrate

Le butyrate a des effets anti-cancéreux potentiels, il stimule l'apoptose et inhibe certains dommages liés au stress oxydatif, il améliore également la fonction de barrière intestinale. Le butyrate, comme le propionate peuvent activer la néoglucogénèse intestinale ayant des effets bénéfiques sur l'homéostasie du glucose et de l'énergie (5,6).

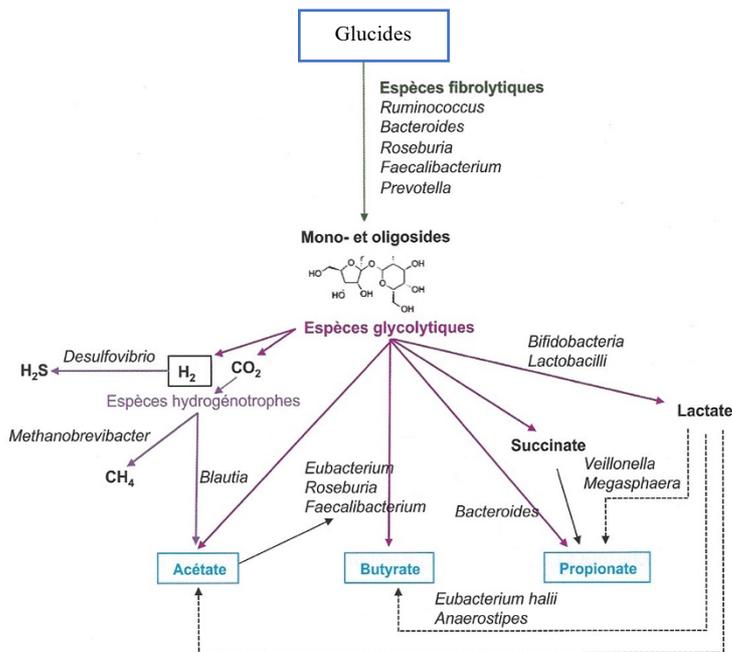


Figure 5: Fermentation bactérienne des glucides - adapté du livre Le microbiote intestinal, un organe à part entière (5)

Le lactate est un métabolite intermédiaire dans la dégradation des glucides. C'est un marqueur de perméabilité intestinale, il est retrouvé en quantité importante dans le plasma et les urines des patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin (5,6).

2.3.3.2 Métabolisme des protéines

Les protéines parvenant au côlon, 12 à 18 grammes par jour, sont soit des protéines alimentaires résiduelles, soit des protéines d'origine endogène. Les protéines sont la principale source d'azote pour le microbiote. Beaucoup d'espèces bactériennes possèdent une activité protéolytique qui permet de libérer des acides aminés et des peptides. À l'opposé de la fermentation des glucides, la dégradation des protéines dans le côlon génère de nombreux métabolites potentiellement toxiques pour l'hôte (phénols, indoles, ammoniacque, amines). La fermentation des glucides contribue à diminuer la disponibilité des composés toxiques issus de la protéolyse (ammoniacque, phénols) en stimulant la protéosynthèse bactérienne.

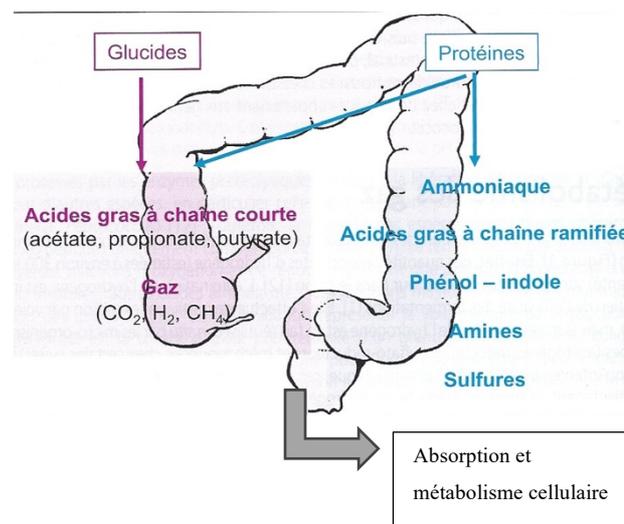


Figure 6: Principaux métabolites bactériens issus de la fermentation des glucides et protéines - adapté du livre Le microbiote intestinal, un organe à part entière (5).

2.3.3.3 *Métabolisme des lipides*

Les lipides sont majoritairement absorbés dans l'intestin grêle, la fraction de lipides parvenant au côlon est faible, 5 à 8 grammes par jour.

Les lipases bactériennes permettent de transformer les acides gras à chaîne longue en acides gras à chaîne courte. Le cholestérol est converti en coprostanol. Les acides biliaires échappant au cycle entéro hépatique sont convertis en acides biliaires secondaires, l'acide désoxycholique et lithocholique (5,6).

2.3.3.4 *Métabolisme des gaz*

L'hydrogène est le gaz majoritairement formé lors des processus de fermentation, il est ensuite excrété par voie pulmonaire et anale, mais la majeure partie est réutilisée par les micro-organismes hydrogénotropes. La méthanogénèse représente une voie majeure du métabolisme de l'hydrogène chez les sujets méthano-excréteurs (30 à 50 % de la population adulte). La production de sulfure d'hydrogène est une voie alternative à la méthanogénèse, les sulfures sont des composés potentiellement toxiques (5,6).

2.3.3.5 *Production de vitamines*

Le microbiote intestinal représente une source non négligeable d'un certain nombre de vitamines, notamment la ménaquinone (vitamine K₂), la cobalamine (vitamine B₁₂) et la biotine (vitamine B₈). D'autres vitamines sont produites par le microbiote, mais en quantité trop faible pour couvrir nos besoins comme les vitamines B₁, B₂, B₆ et B₉.

La grande variété de substrats disponibles pour le microbiote intestinal contribue largement au maintien de la diversité des espèces dans l'écosystème et joue un rôle déterminant sur les activités métaboliques du microbiote. Le régime alimentaire représente un moyen d'intérêt pour modifier ou moduler l'activité métabolique du microbiote intestinal et promouvoir les effets bénéfiques pour la santé (5,6).

2.3.3.6 *Synthèse de neurotransmetteurs*

Les bactéries ont également la capacité de générer de nombreux neurotransmetteurs et neuromodulateurs. Par exemple, certaines espèces des genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* produisent de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) ; *Escherichia*, *Bacillus* et *Saccharomyces spp* produisent de la Noradrénaline, *Candida*,

Streptococcus, *Escherichia* et *Enterococcus spp.* produisent de la sérotonine (5-HT), *Bacillus* produit de la dopamine, et *Lactobacillus* produit de l'acétylcholine (ACh) (8).

3 Partie 2 : Syndrome de l'intestin irritable

3.1 Les troubles de l'interaction intestin-cerveau (DGBI)

Les troubles de l'interaction intestin-cerveau (DGBI : Disorder of Gut-Brain Interaction) également connu sous le nom de troubles fonctionnels gastro-intestinaux (FGID : Functional Gastro Intestinal Disorder), sont des troubles chroniques qui affectent la manière dont le cerveau et l'intestin communiquent entraînant des symptômes tels que douleurs abdominales, ballonnements, diarrhée, constipation et inconfort général. Ces troubles, tels que le syndrome de l'intestin irritable (SII) sont complexes et multifactoriels, impliquant des facteurs génétiques, environnementaux et psychologiques. Les DGBI regroupent plusieurs maladies classées par leurs symptômes digestifs prédominants (Tableau 2). Une pathologie fonctionnelle est décrite comme une pathologie qui n'a pas d'origine organique et dont l'évolution spontanée n'entraîne pas de complication à court ou à long terme.

Syndrome de l'intestin irritable (SII)

Le syndrome de l'intestin irritable est le plus fréquent des DGBI. C'est une maladie chronique douloureuse et invalidante qui entraîne une altération de la qualité de vie.

La physiopathologie du SII n'est pas encore élucidée, mais les recherches mettent en lumière des troubles de la motilité intestinale, une hypersensibilité viscérale, une altération du microbiote intestinal, un fonctionnement immunitaire perturbé, une altération des processus d'intégration dans le système nerveux central (SNC). Le stress et l'anxiété ont également une influence sur les symptômes. Des approches de traitement variées, y compris des modifications alimentaires, des thérapies comportementales et des médicaments, sont utilisées pour aider à soulager les symptômes et à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de ces troubles (9,10).

<p>A. Maladies fonctionnelles de l'œsophage</p> <p>A1. Douleur thoracique fonctionnelle A2. Brûlure rétrosternale fonctionnelle A3. Hypersensibilité au reflux A4. Globus A5. Dysphagie fonctionnelle</p> <p>B. Maladies fonctionnelles gastrooduodénales</p> <p>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</p> <p>C. Maladies intestinales</p> <p>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</p>	<p>D. Douleur gastro-intestinale médiée par le système nerveux central</p> <p>D1. Syndrome de douleur abdominale médiée par le système nerveux central D2. Syndrome de l'intestin narcotique/hyperalgésie intestinale induite par les opiacés</p> <p>E. Maladies de la vésicule biliaire et du sphincter d'Oddi</p> <p>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</p> <p>F. Maladies anorectales</p> <p>F1. Incontinence fécale F2. Douleur anorectale fonctionnelle F2a. syndrome du <i>levator ani</i> F2b. douleur anorectale fonctionnelle non spécifiée F2c. <i>proctalgia fugax</i> F3. Maladies fonctionnelles de la défécation F3a. défécation avec propulsion inadéquate F3b. défécation dyssynergique</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tableau 2: Classification des maladies fonctionnelles digestives selon Rome IV

3.2 Épidémiologie

3.2.1 Prévalence

Le diagnostic du SII ne reposant que sur des critères cliniques, les critères de Rome IV et en l'absence de biomarqueurs de la maladie universellement acceptés, il est difficile d'obtenir des données sur sa prévalence.

Une enquête transversale mondiale de la Fondation de Rome, qui compte 73 076 participants (RFGES : Rome Foundation Global Epidemiology Study), a permis d'étudier la prévalence de 22 DGBI dans de larges échantillons de population (au moins 2000 personnes par pays) dans 33 pays (11). Les enquêtes ont été réalisées durant l'année 2017. Le questionnaire de diagnostic Rome IV, composé de 89 éléments, a permis le diagnostic de 22 DGBI. En raison de sa taille et de sa diversité, l'ensemble de données RFGES constitue une riche source de données pour les projets de recherche et pourra servir de matériel de référence pour des études et aider à l'élaboration des critères Rome V qui seront publiés en 2026. La prévalence des DGBI en France est de 47 % et 4,2 % pour le SII, ces chiffres sont similaires à la prévalence mondiale du SII (4,1 %) et des DGBI (40,3 %) (9).

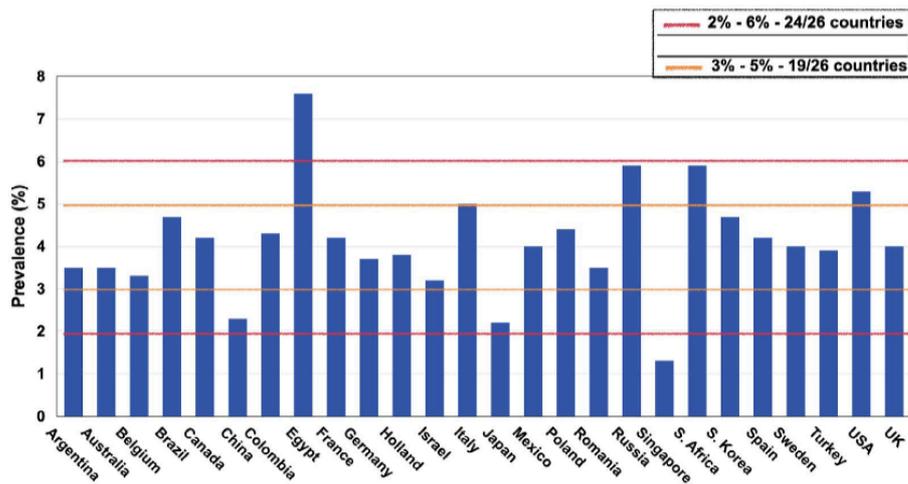


Figure 7: La répartition mondiale du SII par pays- Sperber 2021 (9)

3.2.2 Qualité de vie

Le SII peut affecter de manière importante la qualité de vie des patients à l'origine d'un absentéisme et d'une diminution de la productivité professionnelle, de conséquences psychosociales avec une diminution de l'intégration sociale et des facteurs psychosociaux tels que l'anxiété, la dépression et la somatisation, un nomadisme médical et des coûts de santé élevés (12). Une enquête transversale a montré que l'effet du SII sur l'activité quotidienne diffère selon le type de selles. Les personnes souffrant d'un SII avec diarrhée évitaient de voyager ou de quitter la maison en raison de préoccupations concernant l'accès aux toilettes, tandis que les personnes souffrant d'un SII avec constipation évitaient les rapports sexuels et faisaient état de difficultés à se concentrer (13). Des études ont montré que les patients seraient prêts à renoncer à 10 à 15 ans d'espérance de vie pour une guérison immédiate ou à accepter un risque de décès de 1/1000 avec un médicament qui pourrait guérir leurs symptômes (14).

3.2.3 Coûts de santé

Le SII représente un fardeau important pour les systèmes de soins dans le monde entier. Les coûts médicaux directs attribués au SII sont élevés comme le montre une étude nationale française incluant 57,5 millions de personnes et se basant sur le système national des données de santé. Le coût global des médicaments gastro-intestinaux remboursés était de 707 millions d'euros et le coût moyen par utilisateur était de 28 euros. De plus, des niveaux élevés d'exams complémentaires réalisés inutilement ou trop fréquemment contribuent à des coûts directs et indirects importants (15). Selon une méta-analyse sur les coûts du SII dans les pays européens dotés d'une couverture maladie universelle, les coûts annuels directs et indirects liés au SII sont estimés entre 6 et 8 milliards d'euros en Europe (16).

3.2.4 Évolution des symptômes au cours du temps

Le SII est une maladie chronique qui peut guérir spontanément, mais qui va le plus souvent fluctuer entre des épisodes de bien être (ou de « mieux-être) et des périodes de « crise ».

Le SII n'augmente pas la mortalité ni le risque de développer un cancer du côlon, qui est une crainte fréquente des patients (17).

3.2.5 Facteurs de risque

3.2.5.1 *Âge et sexe*

La prévalence du SII est plus élevée chez les femmes que chez les hommes, avec un sex-ratio de 2 à 3, de plus elle est plus faible chez les personnes âgées de 50 ans ou plus que chez les personnes âgées de moins de 50 ans (18).

3.2.5.2 *Infection entérique aigüe et SII-post-infectieux*

Suite à de nombreuses études épidémiologiques, un lien a été établi chez des patients souffrant d'une infection entérique aigüe principalement bactérienne (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* O157:H7) et l'apparition dans les semaines ou les mois suivant l'infection d'un syndrome de l'intestin irritable post-infectieux (SII-PI) caractérisé par une sensibilité anormale du tube digestif avec des douleurs, des anomalies du transit, des ballonnements plus fréquents qu'avant alors que les symptômes initiaux de l'infection, diarrhée, douleur abdominale, nausée, vomissement, fièvre, avaient disparu (5,19).

Selon une méta-analyse, l'infection entérique aigüe est le facteur de risque le plus reconnu pour le SII, le SII-PI représente environ 10 % des patients atteints du SII et le risque de développer un SII-PI serait multiplié par quatre durant les douze mois suivant l'infection (20).

Le syndrome inflammatoire déclenché par l'organisme lors de l'infection pour éliminer l'agent pathogène va persister à bas bruit et perturber le fonctionnement du système nerveux entérique entraînant une hypersensibilité responsable des symptômes perçus. Lors du SII-PI, une diminution des cytokines anti-inflammatoires pourrait expliquer l'inflammation muqueuse de bas grade, notamment après gastro-entérite aiguë (21).

Le pronostic pourrait être meilleur chez les patients atteints de SII-PI que chez les personnes ayant une cause non infectieuse de SII, cependant, une étude de suivi longitudinal a montré que 15 % des patients atteints de SII post-infectieux restaient symptomatiques 8 ans plus tard (22).

3.2.5.3 *Syndromes somatiques fonctionnels*

Le SII est plus fréquent chez les patients souffrant de syndromes somatiques fonctionnels, tels que la fibromyalgie, la fatigue chronique, le syndrome de la vessie douloureuse (23).

3.2.5.4 *Stress et troubles psychiques*

Le stress et les troubles psychiques tels que les troubles de l'humeur, dépression, anxiété sont des facteurs de risque et de gravité du SII (24).

3.2.5.4.1 Stress

Les symptômes digestifs liés au stress peuvent être aigus et transitoires, mais parfois devenir chroniques, responsables des symptômes du SII (25,26).

3.2.5.4.2 Troubles psychiques

Selon plusieurs études, un état anxieux provoquant un stress chronique serait corrélé à la gravité des symptômes du SII. Les symptômes sévères et persistants du SII peuvent également perturber notre humeur et générer de l'anxiété et du stress. Concernant les troubles thymiques, il est parfois difficile de trancher entre leur caractère primitif ou secondaire lié au retentissement de la chronicité de la symptomatologie sur la qualité de vie quotidienne (27).

Les aspects psychologiques du SII ne peuvent être oubliés même si la prévalence des troubles psychiatriques au cours du SII reste débattue.

D'autres facteurs psychologiques, notamment la survenue d'événements traumatisants dans l'enfance, des abus sexuels, physiques, violences verbales, chocs émotionnels pourraient augmenter le risque de survenue du SII (25,28–30).

Une étude épidémiologique sur les personnes ayant subi des événements indésirables au début de leur vie, tels qu'un traumatisme ou des abus, et le fait que les thérapies psychologiques et les antidépresseurs pourraient être des thérapies efficaces pour cette maladie, soutiennent le concept selon lequel le SII est un trouble de l'intestin provoqué par des anomalies cérébrales (31,32).

3.2.5.5 *Prédispositions et mutations génétiques*

Dans l'ensemble, l'impact de l'influence génétique sur le développement du SII reste limité en raison de la petite taille d'échantillon des études, la plus grande étude d'association pangénomique menée à ce jour sur le SII ne portait que sur 5 500 individus environ, contre 30 000 à 40 000 dans certaines cohortes de maladies inflammatoires de l'intestin (33–35), et de l'absence d'anomalies structurelles importantes.

3.2.5.5.1 Polymorphisme génétique

Une méta-analyse (36) a confirmé que le polymorphisme du gène TNFSF15 codant pour une protéine VEGI (inhibiteur de croissance endothéliale vasculaire), ligand du TNF (facteur de nécrose tumorale) serait une prédisposition au SII (37,38).

Les autres polymorphismes génétiques liés à la corticolibérine (CRH), la régulation immunitaire et la fonction de barrière épithéliale (39), la sérotonine (40,41), les récepteurs cannabinoïdes (42) et les acides biliaires (43,44) n'ont pas montré de résultats concluants.

3.2.5.5.2 Mutations génétiques

De plus, une seule mutation génétique a pu être identifiée comme ayant un rôle dans l'apparition du SII chez un sous-groupe de patients, la mutation faux sens du gène SCN5A codant pour un canal sodique voltage dépendant présent dans les cellules interstitielles du muscle lisse circulaire de Cajal et du tractus gastro-intestinal humain. Cette mutation est présente chez 2 % des patients SII et notamment dans le sous-groupe SII avec constipation prédominante (SII-C). L'administration de l'antiarythmique Mexilétine à une personne souffrant du SII-C a conduit à une normalisation des selles, suggérant une option future pour un traitement ciblé dans ce petit sous-groupe de patients. Cette mutation est la première à être liée au SII et fournit des preuves solides que les gènes, bien que rares, peuvent directement induire des symptômes du SII (37,45,46).

3.2.5.5.3 Épigénétique

L'environnement peut modifier l'activité et la fonction des gènes, ce phénomène est connu sous le nom d'épigénétique. La méthylation de l'ADN des gènes liés au stress oxydatif et à l'activité des hormones neuropeptidiques est différente chez les patients atteints du SII (47). Certains des changements épigénétiques observés semblent être en corrélation avec le score de dépression HAD des patients. Ces données suggèrent que non seulement le génome, mais également la méthylation de l'ADN à l'échelle du génome, pourraient jouer un rôle dans la manifestation du SII.

Par conséquent, une inspection plus approfondie des interactions gène-gène, des interactions gène-environnement et des interactions gène-voies de signalisation est justifiée et est plus susceptible de nous donner des indices pour comprendre la pathogenèse du SII.

D'autres facteurs psychosociaux, biologiques et environnementaux sont associés au SII et peuvent influencer la gravité des symptômes. Cependant, il n'est pas certain qu'il s'agisse de véritables facteurs de risque, car la plupart des études sont transversales et ne disposent pas de l'élément temporel nécessaire pour déterminer la cause et l'effet.

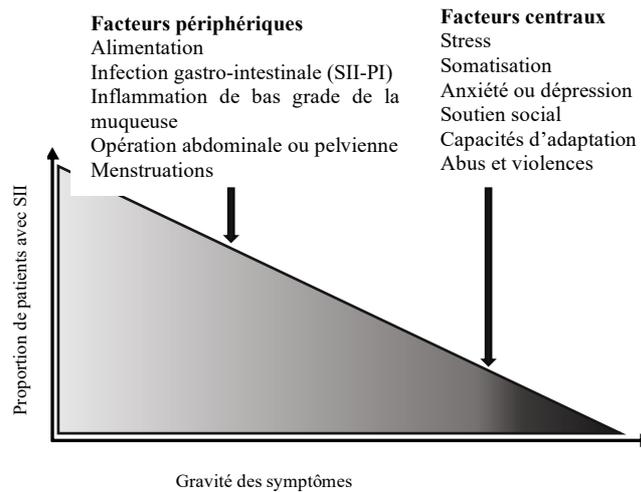


Figure 8: Facteurs de risque et de gravité du SII, adapté de l'article Sperber 2021 (9)

3.3 Diagnostic du SII selon les critères de Rome IV

Le diagnostic du SII repose sur un diagnostic positif basé sur les critères de Rome IV. La justification d'un diagnostic positif par opposition à un diagnostic d'exclusion repose sur un consensus et des données d'études qui montrent un faible rendement diagnostique des examens réalisés à visée diagnostique chez les patients présentant des symptômes du SII sans signe d'alarme caractéristique et un impact minimal sur la suite de la prise en charge ou sur la satisfaction des patients. De plus le diagnostic positif permet de réduire les coûts des soins de santé (48).

Les critères de Rome sont nés d'une collaboration d'experts dans le domaine des troubles de l'interaction intestin-cerveau dont leur but était d'établir des guidelines diagnostiques pour le syndrome de l'intestin irritable.

Les travaux ont débuté lors du congrès «Roma 88» et n'ont cessé d'évoluer. En 1994 apparaissent les critères Rome I, en 2000, Rome II, en 2006, Rome III, et enfin, en 2016, les derniers critères Rome IV, sont utilisés aujourd'hui à des fins diagnostiques et de recherche. Les critères Rome V seront publiés en 2026 (49,50).

3.3.1 Anamnèse

L'anamnèse consiste à lister les antécédents individuels et familiaux, les habitudes alimentaires, les prises de médicaments, identifier les facteurs de risque tels que les troubles psychiques (stress, anxiété, dépression, abus), les syndromes somatiques fonctionnels (fibromyalgie, syndrome de la vessie douloureuse, fatigue chronique), une infection gastro-intestinale récente. L'état émotionnel et l'impact sur la qualité de vie sont également à prendre en compte.

3.3.1.1 Les critères diagnostic Rome IV du SII

Le praticien doit procéder à un interrogatoire selon les critères de Rome IV pour décrire la douleur et les troubles du transit.

Les douleurs abdominales doivent être présentes au moins une fois par semaine durant les trois derniers mois avec un début des symptômes remontant à six mois, les douleurs sont associées à au moins deux des critères suivants : être en relation avec la défécation (un soulagement ou une aggravation des douleurs abdominales liées à la défécation), avec un changement dans la fréquence ou la consistance des selles. (Figure 9) (Tableau 3 des critères de Rome IV).

Douleur abdominale chronique, depuis au moins **six mois**, et **récurrente** sur les **trois derniers mois**, au moins **un jour par semaine**.

Douleur associée à des **troubles du transit** dont au moins deux des critères suivants :

- Modification de la **consistance des selles**
- Modification de la **fréquence des selles**
- **Amélioration** ou **péjoration** de la douleur lors de la **défécation**

Sous-groupe du SII	Consistance des selles selon l'échelle de Bristol
SII avec constipation prédominante (SII-C)	Bristol 1-2 \geq 25% du temps et Bristol 6-7 \leq 25 % du temps
SII avec diarrhée prédominante (SII-D)	Bristol 6-7 \geq 25% du temps et Bristol 1-2 \leq 25 % du temps
SII avec alternance diarrhée-constipation (SII-M)	Bristol 6-7 : 25% du temps et Bristol 1-2 : 25 % du temps
SII inclassable (SII-U) : absence de critères suffisants pour répondre aux critères du SII-C, SII-D ou SII-M	

Tableau 3: Critères Rome IV pour le diagnostic du SII

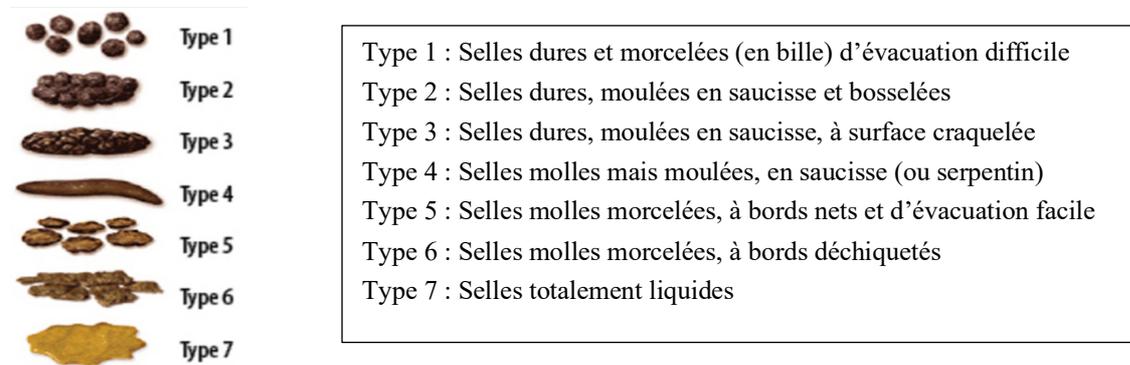


Figure 9 Échelle de Bristol

L'échelle de Bristol, inventée par des chercheurs anglais, a pour but de faciliter le dialogue médecin-patient.

La constipation est définie par moins de trois défécations par semaine, des selles dures (type 1 ou type 2 de l'échelle de Bristol) ou des selles difficiles à évacuer avec une nécessité de pousser fort, ou longtemps, ou aide à l'évacuation par des manœuvres digitales ou autres. Il existe une sensation d'évacuation incomplète.

La diarrhée se définit par des selles trop fréquentes, plus de trois selles par jour, molles ou liquides (type 6 ou 7 de l'échelle de Bristol). Il existe un besoin de défécation urgent.

3.3.1.2 Autres symptômes digestifs

Bien que les ballonnements et flatulences soient des symptômes très fréquents, leur présence n'est pas obligatoire pour diagnostiquer le SII.

Le ventre gonfle rapidement après les repas, ou en fin de journée. Ces ballonnements sont accompagnés d'une sensation désagréable de distension abdominale pouvant être associée à une production excessive de gaz. Près de 70 % des patients déclarent que les symptômes (douleur et ballonnement) sont déclenchés par la prise des repas. Les symptômes peuvent également être déclenchés par le stress (51,52).

3.3.1.3 Évaluation de la sévérité des symptômes

L'évaluation des symptômes est parfois difficile, car la tolérance à la douleur ou aux troubles du transit est variable selon les individus. Le score de Francis est le score de sévérité du SII, c'est un questionnaire standardisé qui repose sur l'évaluation des symptômes sur les dix derniers jours, sur la fréquence et de l'intensité des ballonnements, la satisfaction de la fréquence des selles, l'impact des symptômes sur la qualité de vie. Les résultats permettent de distinguer trois formes, minime, modérée et sévère du SII (Annexe 8.1, figure 12 : score de Francis).

3.3.1.4 Symptômes extradiigestifs et chevauchement avec d'autres troubles gastro-intestinaux fonctionnels

Le patient peut signaler la présence de manifestations extra-digestives comme la fatigue chronique, la fibromyalgie, le syndrome de la vessie douloureuse, des céphalées, des lombalgies chroniques, une dyspareunie de l'asthme (53).

Des symptômes d'autres troubles gastro-intestinaux fonctionnels peuvent aussi être présent comme une dyspepsie (54).

Des troubles psychologiques tels que la dépression, l'anxiété, la somatisation sont fréquemment retrouvés chez environ la moitié des patients SII et sont associés à une forme plus sévère de SII. Le stress peut augmenter l'intensité des symptômes digestifs ou extra-digestifs (9).

Selon une étude transversale et une méta-analyse, la prévalence du SII est plus élevée chez les femmes atteintes d'endométriose que chez les femmes sans endométriose (55,56).

3.3.2 Examen clinique

L'examen clinique consiste à la palpation du ventre, l'abdomen est sensible en particulier en fosse iliaque gauche, avec parfois un sigmoïde palpable et douloureux ou sensible. Un toucher rectal permet de rechercher du sang sur le doigtier. Chez la femme, l'examen pelvien permet d'écartier les tumeurs et les kystes ovariens ou l'endométriose, qui peuvent simuler un syndrome de l'intestin irritable.

La mesure du poids, de la taille, de l'IMC est également un élément important pour évaluer l'état nutritionnel du patient, notamment en cas de restrictions alimentaires sévères (52,57).

3.3.3 Diagnostic différentiel et examens complémentaires

Le diagnostic du SII repose sur un diagnostic clinique positif, il n'existe pas de biomarqueur spécifique à ce jour. Cependant, des examens complémentaires doivent être réalisés chez les patients présentant des signes d'alarme ou des antécédents familiaux de cancer du côlon, de maladie intestinale inflammatoire ou de maladie cœliaque.

3.3.3.1 Signes d'alarme

Les signes d'alarme sont, un âge supérieur à 50 ans, un amaigrissement, la présence de sang dans les selles ou d'une anémie, des symptômes nocturnes, une apparition ou modification récente des symptômes (54).

3.3.3.2 Les diagnostics différentiels en fonction du sous-groupe de SII :

Sous-types du SII	Diagnostics différentiels	
	Communs	Spécifiques à un sous-type
SII-D	MICI (Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin) Maladie cœliaque Maladies du pancréas Calculs des voies biliaires Maladies de l'estomac (reflux, dyspepsie, gastrites, ulcères)	Syndrome post-cholécystectomie Malabsorption des acides biliaires Gastro-entérite à éosinophile Colite microscopique Colite ischémique Intolérance au lactose SIBO : Pullulation microbienne intestinale Hyperthyroïdie Gastrinome Vipome (tumeur du pancréas) Syndrome carcinoïde Infection parasitaire: giardiase Infection bactérienne : maladie de Whipple Sprue tropicale Diarrhée iatrogène
SII-C		Hypothyroïdie Cancer médullaire de la thyroïde Occlusion intestinale Pathologies de l'exonération

Tableau 4: Diagnostic différentiel du SII

3.3.3.3 Examens complémentaires

Des examens complémentaires sont recommandés en cas de signes d'alarme ou de certains antécédents familiaux. En 2020, l'American College of Gastroenterology (ACG) a émis des recommandations concernant le diagnostic et les examens complémentaires du SII en utilisant la méthodologie Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) pour évaluer la force de la recommandation et le niveau de preuve (58).

Examens		Intérêts	Recommandation de l'ACG avec force et niveau de preuve
Endoscopie	Gastroscolopie Coloscopie Vidéo capsule endoscopique	Gastroscolopie : en cas de dyspepsie ou diarrhée associée Détecter des anomalies, réaliser des biopsies de la muqueuse intestinale	L'ACG ne recommande pas la réalisation d'une coloscopie de routine chez les patients atteints de symptômes de SII de moins de 45 ans sans signe d'alarme Recommandation conditionnelle avec niveau de preuve faible
	Examens spécifiques de la constipation	Temps de transit	Mesurer la vitesse de transit de petits morceaux de plastiques opaque sous rayons X
		Manométrie anorectale Défécographie, déféco-IRM	Mesurer les pressions dans le rectum et le canal anal Troubles de la statique du plancher pelvien
Biologiques	NFS	Anémie, marqueur d'infection ou d'inflammation (thrombocytose, hyperleucocytose)	
	CRP	Inflammation	
	Ferritine (Réserve en fer)	Hypoferritinémie : apport insuffisant, malabsorption, perte digestive	
	Ac anti-transglutaminase	Maladie cœliaque	L'ACG recommande la réalisation de tests sérologiques pour exclure la maladie cœliaque chez les patients atteints du SII-D Forte recommandation avec niveau de preuve modéré
	TSH	Constipation liée hypothyroïdie (augmentation de la TSH) Diarrhée liée hyperthyroïdie (diminution de la TSH)	
	Coproculture	Diarrhée ou sang dans les selles, recherche d'une infection bactérienne ou parasitaire	L'ACG recommande de ne pas faire d'examen de selles pour recherche de pathogènes chez tous les patients atteints du SII. Recommandation conditionnelle avec niveau de preuve faible
	Calprotectine fécale	En cas de diarrhée, suspicion de MICI, non remboursé	L'ACG suggère la réalisation de dosages de calprotectine fécale et CRP chez les patients sans symptômes d'alarme et avec suspicion de SII-D pour exclure une MICI. Forte recommandation avec niveau de preuve modéré
Tests allergiques	Prick-test IgE IgG	Suspicion d'allergies alimentaires	L'ACG ne recommande pas de tester les allergies alimentaires (IgE, prick-test, panels d'IgG chez tous les patients atteints du SII, à moins qu'il existe des symptômes évidents reproductibles concernant une allergie alimentaire.
Tests respiratoires	Test au lactose	Intolérance au lactose	
	Test au fructose	Malabsorption du fructose	
	Test au glucose	SIBO	

Tableau 5: Examens complémentaires du SII et recommandations de l'ACG 2021 (58)

3.3.3.3.1 Imagerie

L'imagerie, échographie abdominale, scanner et IRM, permet d'explorer les différents organes à l'intérieur de la cavité abdominale et la paroi du tube digestif.

Les examens endoscopiques, gastroscopie et coloscopie permettent de détecter des anomalies et réaliser des biopsies de la muqueuse intestinale pour un examen anatomopathologique.

La vidéo capsule endoscopique est indiquée en cas de contre-indication à l'examen endoscopique (54).

3.3.3.3.2 Examens spécifiques

En cas de constipation prépondérante, on peut réaliser des examens spécifiques tels que le temps de transit qui consiste à mesurer la vitesse de transit de petits morceaux de plastiques opaque sous rayons X et la manométrie anorectale permet de mesurer les pressions dans le rectum et le canal anal.

La défécographie et déféco-IRM permettent d'étudier le processus de défécation lorsque l'on suspecte un trouble de la statique périnéale (descente d'organe ou prolapsus) (54).

3.3.3.3.3 Analyses biologiques

Les analyses biologiques pouvant être réalisées pour l'exploration des maladies digestives sont nombreuses et le but n'est pas de toutes les énumérer mais d'en citer les principales (54).

- Numération formule sanguine (NFS) : anémie, marqueur d'infection ou d'inflammation (thrombocytose, hyperleucocytose)
- Ferritine : permet d'explorer la réserve en fer, une hypoferritinémie peut être due à un insuffisant, une malabsorption ou une perte digestive.
- Ac anti-transglutaminase : suspicion de maladie cœliaque
- TSH : permet de détecter une hypothyroïdie en cas de constipation ou une hyperthyroïdie en cas de diarrhée.
- Coproculture : recherche d'une infection (bactérienne ou parasitaire) en cas de diarrhée ou de sang dans les selles
- Calprotectine fécale : suspicion de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) (non remboursé)
- Un bilan allergologique : Prick test, IgE, IgG, peut être réalisé en cas de suspicion d'allergies alimentaires

3.3.3.3.4 Tests respiratoires

Enfin, il est possible de réaliser des tests respiratoires au sein de certains hôpitaux qui mesurent les concentrations d'hydrogène et de méthane dans l'air expiré suite à l'ingestion d'un sucre. L'augmentation de la concentration de ces gaz après l'ingestion du sucre témoigne de l'action de fermentation des bactéries digestives.

- Le test au glucose : permet de rechercher une pullulation microbienne intestinale anormale dans l'intestin grêle (SIBO : Small Intestinal Bacterial Overgrowth).

Normalement la quantité de bactéries dans l'intestin grêle est très faible comparée à celle du côlon, s'il y a trop de bactéries dans l'intestin grêle elles vont fermenter le glucose avant qu'il ne traverse la paroi intestinale entraînant une production excessive d'hydrogène, cette pathologie est à l'origine de symptômes similaires au SII à prédominance de diarrhée.

- Le test au lactose : permet de détecter un déficit en lactase, enzyme permettant de scinder le lactose en glucose en galactose, fréquent dans la population générale
- Le test au fructose : permet de mettre en évidence une malabsorption du fructose.

3.3.3.3.5 Analyse du microbiote fécal

Des sociétés à but lucratif commencent à commercialiser des analyses du microbiote intestinal, à la recherche d'une dysbiose. Il faut cependant être méfiant quant à ce genre d'analyses très onéreuses et non remboursées par la sécurité sociale. Si les recherches sur les perturbations du microbiote intestinal sont en plein essor et remplies de promesses, l'application de ces analyses à l'échelle individuelle n'a pas de sens à l'heure actuelle : notre microbiote étant unique, vouloir faire le diagnostic du SII sur la base de son analyse reviendrait à faire le diagnostic d'une maladie de peau en étudiant nos empreintes digitales.

3.4 Physiopathologie

La physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable est incomplètement comprise, mais il existe une communication perturbée entre l'intestin et le cerveau, entraînant des troubles de la motilité, une hypersensibilité viscérale et une altération de l'intégration des informations notamment nociceptives par le système nerveux central. D'autres mécanismes physiopathologiques pourraient inclure des anomalies génétiques, une dysbiose intestinale et une inflammation de bas grade de la muqueuse intestinale.

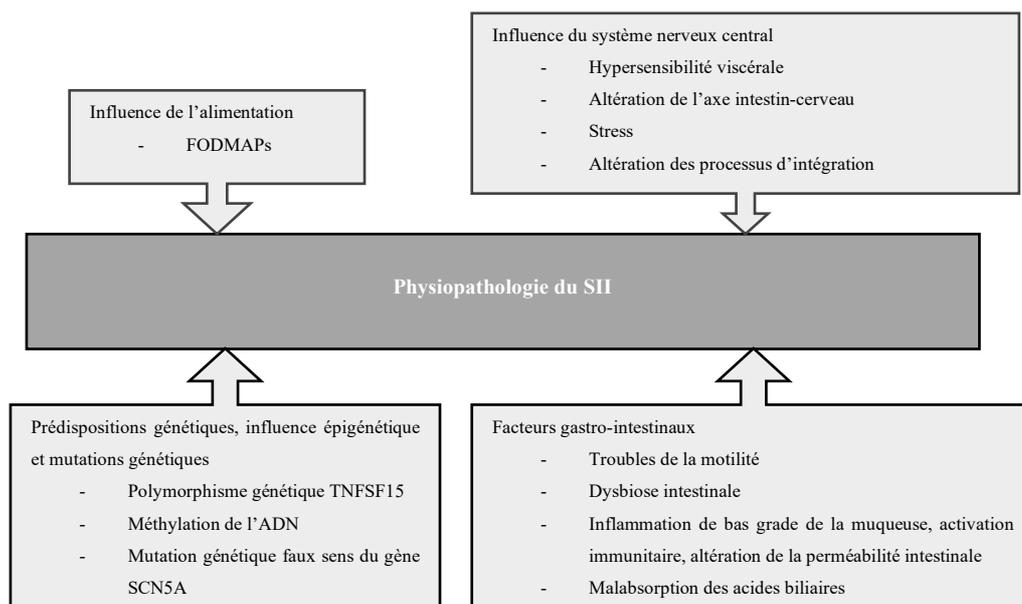


Figure 10: Schéma des différentes pistes physiopathologiques du SII

3.4.1 Troubles de la motilité

Historiquement, la physiopathologie du SII reposait sur des anomalies motrices et sensorielles viscérales corrélées aux douleurs abdominales (59).

L'axe intestin cerveau (le stress et la sérotonine) et l'alimentation peuvent modifier la motilité intestinale (10).

Les patients atteints du SII présentent souvent des changements dans leur motilité intestinale, qui sont généralement entraînés et augmentés par le stress via l'axe intestin-cerveau et l'alimentation.

- Stress

Le stress chronique entraîne la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-6 (IL-6) et l'interleukine-8 (IL-8) qui activent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le système nerveux autonome déclenchant la libération de corticolibérine (CRH) par l'hypothalamus puis de l'ACTH par l'hypophyse et enfin du cortisol, un glucocorticoïde,

par les glandes surrénales augmentant la motilité intestinale (60). Cependant l'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire reste discutée (61,62). Une étude nantaise de 2023, a montré que les glucocorticoïdes augmentent la transmission cholinergique du système nerveux entérique et la motilité colique (63).

- Sérotonine

Les troubles de la motilité sont probablement influencés par une altération du métabolisme de la sérotonine (5-HT). La sérotonine joue un rôle important dans le contrôle de la motilité gastro-intestinale. Des taux élevés de sérotonine ont été observés chez les patients souffrant du SII-D, alors que de faibles taux de sérotonine sont associés au SII-C (64,65).

- Alimentation

Les patients SII-D présentent une hyperactivité motrice au niveau de l'intestin grêle avec des salves de contractions jéjunales et iléales responsables des crampes abdominales ainsi qu'un réflexe gastro-colique et une réponse motrice recto-sigmoïdienne à l'alimentation plus marquée ou anormalement prolongée. Ces anomalies touchent la motricité inter-digestive et postprandiale. Les patients SII-C présentent une réponse colique à l'alimentation anormalement faible. Ces troubles de la motricité affectent le transit des gaz digestifs et provoquent une rétention intestinale des gaz responsable d'inconfort abdominale et ballonnement (66,67).

3.4.2 Hypersensibilité viscérale

L'hypersensibilité viscérale est présente chez la majorité des patients souffrant du SII quel que soit le sous-groupe (68,69). Les données épidémiologiques de diverses études révèlent que la prévalence de l'hypersensibilité viscérale chez les patients atteints du SII variait de 33 à 90 %, avec une tendance plus élevée à se développer chez les patients atteints du SII-D (70–72).

Elle se caractérise par la diminution du seuil de perception de la douleur liée à la distension intestinale induite par les gaz ou les crampes intestinales et un élargissement des zones de projection douloureuse (73).

L'hypersensibilité n'est pas limitée à l'intestin, on peut la retrouver dans la partie haute du tube digestif, ce qui explique que le SII est parfois associé à une dyspepsie fonctionnelle.

Plusieurs facteurs sont impliqués dans l'hypersensibilité viscérale, notamment la dysbiose, la communication cerveau-intestin, l'alimentation, les facteurs psychologiques, la prédisposition génétique, l'inflammation, les facteurs immunologiques et une altération de la perméabilité intestinale peut contribuer à la sensibilisation viscérale et à la gravité des complications du SII (74).

Une hypersensibilité viscérale peut survenir au niveau du système nerveux périphérique et central (75).

Au niveau périphérique, on observe une sensibilisation des terminaisons nerveuses sensibles afférentes de la paroi digestive. Les neurones sensitifs afférents sont anormalement stimulés par de multiples anomalies du microenvironnement muqueux intestinal : le microbiote, ainsi que ses métabolites, l'augmentation de perméabilité de la muqueuse, qui entraîneraient des dysrégulations locales du système immunitaire (surexpression des TLRs, afflux de cellules immunocompétentes telles que les mastocytes et lymphocytes) et des sécrétions entéro-endocrines (sérotonine, histamine), stimulant de façon inappropriée les fibres sensibles du système nerveux entérique et un retour d'informations différent au SNC (66,75–77).

Au niveau central, l'hypersensibilité peut s'expliquer par

- L'altération du contrôle médullaire de la perception douloureuse : le réflexe R3 permet d'explorer le contrôle inhibiteur diffus nociceptif médullaire qui permet qu'entre deux stimuli douloureux perçus, le plus important « efface » le second. L'altération du réflexe R3 a été constatée chez une majorité de patients ayant un SII, correspondant à une hyperexcitabilité spinale nociceptive (des neurones de la corne postérieure de la moelle épinière) amplifiant les messages sensitifs d'origine digestive (78).
- Une perturbation de l'intégration corticale des messages afférents sensitifs, douloureux viscéraux au niveau supraspinal : des influx sensitifs d'intensité normale non nociceptive sont amplifiés et perçus de façon douloureuse alors qu'ils devraient être intégrés de façon inconsciente et non douloureuse au niveau sous corticale. Chez les personnes ayant une hypersensibilité viscérale, ce trouble de l'intégration cérébrale des influx sensitifs digestifs active de façon plus importante certaines régions cérébrales inhabituelles : l'insula (sensation viscérale) et le cortex cingulaire antérieur (attention, émotion, humeur) (6,79).

Les boucles sensitivo-motrices qui coordonnent le fonctionnement digestif et l'hyperexcitabilité des afférences sensibles peut déclencher des réactions motrices anormales inhibitrices ou excitatrices.

3.4.3 Sérotonine : Médiateur de la douleur

La sérotonine (5-hydroxytryptamine ; 5-HT) est un neurotransmetteur important dans le SNC et le système nerveux entérique, elle joue un rôle important dans la modulation de la sensation viscérale et de la motilité (80).

Chez l'homme, 90 % des stocks de sérotonine se trouvent dans le côlon, au sein des cellules entérochromaffines qui la libèrent en réponse à des stimuli chimiques ou mécaniques : elle y exerce des actions sur les neurones sécrétomoteurs : augmentation des sécrétions de sérotonine et stimule la motilité intestinale. Elle régule la transmission nerveuse sensitive afférente entre l'intestin et le système nerveux central (81,82).

La recapture de la sérotonine par les entérocytes se fait via le transporteur présynaptique de sérotonine (SERT), où elle est décomposée en acide 5-hydroxyindoleacétique (5HIAA), limitant ainsi son action.

À partir de l'analyse de plusieurs études, on peut constater que la sérotonine joue un rôle dans la physiopathologie du SII. En effet, chez les patients avec la forme SII-D et SII-PI, le nombre de cellules entérochromaffines et la concentration de sérotonine sont augmentés alors que la recapture de sérotonine par le transporteur SERT est diminuée. À l'inverse, dans la forme du SII-C, la concentration de sérotonine est diminuée. Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre l'activation immunitaire des muqueuses, par la présence de lymphocytes intra-épithéliaux, mastocytes, interféron gamma et la diminution de l'expression du transporteur de recapture de la sérotonine SERT (83–88).

C'est sur ces données qu'un agoniste des récepteurs de la sérotonine (5-HT₄), le Tégaserod, fut développé, puis autorisé par la FDA (Food and Drug Administration) en raison de son efficacité sur la douleur et de son action prokinétique chez les patients constipés : la molécule améliorerait objectivement les seuils de perception à la douleur, mais des effets secondaires cardiovasculaires ont conduit à son retrait en 2007 (89).

3.4.4 L'axe intestin-cerveau

L'axe intestin-cerveau est un système de communication bidirectionnel entre l'intestin et le cerveau et joue un rôle central dans notre santé et notre bien-être.

Les interactions entre ces deux organes s'exercent par l'intermédiaire de voies humorales (système endocrinien avec l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien), de voies nerveuses (système nerveux sympathique et parasympathique dont le nerf vague contient 80 % des fibres afférentes transmettant des informations de l'intestin vers le cerveau).

L'axe intestin-cerveau est particulièrement sensible aux composants immunitaires (cytokines) et aux composants gastro-intestinaux (microbiote, barrière intestinale et réponse immunitaire intestinale), c'est pourquoi on parle également d'un axe microbiote-intestin-cerveau (6,90).

Les perturbations de l'axe intestin-cerveau seraient à l'origine de la pathogenèse de certains troubles neurodégénératifs et des maladies gastro-intestinales, notamment les maladies inflammatoires de l'intestin dont fait partie le SII (90–92).

Certaines études ont conduit de nombreuses personnes à conceptualiser le SII comme un trouble primaire de la fonction cerveau-intestin, ou même une somatisation primaire, le cerveau étant à l'origine des manifestations intestinales, de la fatigue et d'autres plaintes du SII (93–96).

Cependant, deux études prospectives menées dans deux pays différents révèlent désormais que chez environ la moitié des patients, les symptômes gastro-intestinaux fonctionnels apparaissent en premier et que les troubles de l'humeur se développent plus tard, ce qui suggère que des troubles intestinaux primaires pourraient être la cause sous-jacente du trouble de l'humeur chez au moins un sous-groupe de patients (97,98).

Dans une étude indépendante sur le SII et les troubles psychiatriques, le recours à des entretiens structurés a montré que 40 % des patients présentant un trouble de l'humeur et 23 % des patients souffrant d'anxiété ont développé ces diagnostics après l'apparition du SII. Ces résultats pourraient probablement suggérer que l'intestin est à l'origine des manifestations cérébrales (99).

De plus, des études liées au microbiote intestinal, à l'inflammation intestinale et à la réponse immunitaire suggèrent que l'intestin est à l'origine des altérations cérébrales (26,100).

Dans l'ensemble, il ne fait aucun doute que les altérations des interactions de l'axe intestin-cerveau, sont impliquées dans la pathogenèse du SII chez au moins un sous-groupe de patients.

3.4.5 Inflammation de bas grade, activation immunitaire, altération de la perméabilité intestinale

3.4.5.1 *Inflammation de bas grade et activation immunitaire*

De plus en plus de preuves impliquent le rôle du dysfonctionnement immunitaire inné et son impact sur l'inflammation de bas grade, tant au niveau systémique que muqueux dans plusieurs sous-groupes du SII et son incidence sur la qualité de vie des patients. Cependant, des résultats contradictoires ont souvent été présentés, c'est pourquoi des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux clarifier les voies physiopathologiques sous-jacentes (101,102).

Ce dysfonctionnement du système immunitaire inné peut résulter d'une barrière épithéliale compromise (103), d'altérations post-infectieuses (104), d'une dysbiose (105) et d'une altération des niveaux de stress (25), qui stimulent des réponses immunitaires aberrantes.

L'activation du système immunitaire dans la muqueuse colique est suivie d'une infiltration de nombreuses cellules immunitaires, mastocytes, polynucléaires éosinophiles, ainsi que leurs médiateurs, les cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-17, TNF- α , IL-1 β) à proximité immédiate des fibres nerveuses entériques. La densité et le degré de dégranulation des mastocytes à proximité des terminaisons sensibles entériques ou extrinsèques sont positivement corrélés à l'intensité de la douleur (24). En effet, la douleur est déclenchée par les médiateurs d'origine mastocytaire comme la tryptase (protéase) ou l'histamine au contact des terminaisons nerveuses mésentériques. Cette activation entretient une inflammation d'origine neurogène et sensibilise les canaux TRPV1 et TRPV4 impliqués dans la sensibilité mécanique colique (75).

L'augmentation de cytokines pro-inflammatoires au niveau muqueux et systémique est associée à l'intensité des symptômes gastro-intestinaux, la dépression et l'anxiété, ce qui suggère le rôle de l'intestin dans la régulation des fonctions cérébrales (100,106).

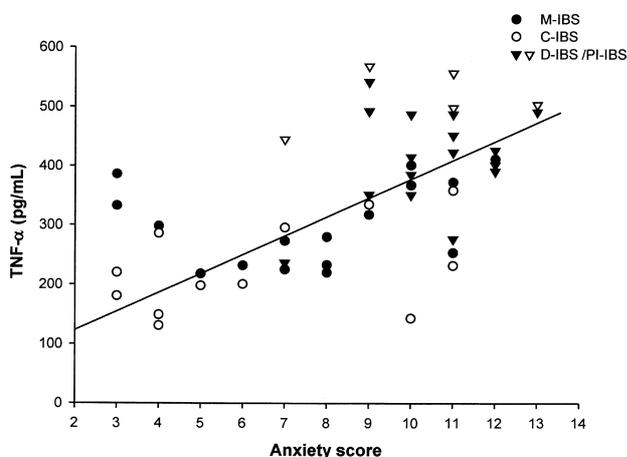


Figure 11: Corrélation entre la concentration de TNF- α et le score d'anxiété- Liebregts 2007 Activation immunitaire chez les patients atteints du syndrome du côlon irritable (100)

Chez les personnes atteintes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et du SII, des études ont démontré que le traitement par anti-TNF α améliore la fonction sensorielle viscérale et améliore les symptômes de la dépression. Cette découverte constitue une preuve supplémentaire qu'un processus inflammatoire provenant de l'intestin pourrait altérer le traitement central de l'information, y compris les afférences viscérales (107,108).

De plus, d'autres études ont montré une activation de l'immunité humorale (production des anticorps par les lymphocytes B) de la muqueuse intestinale de patients atteints du SII-D, un lien a également été établi entre l'activité humorale et la dépression (109,110).

Les concentrations de β -endorphine présentes dans la muqueuse colique sont plus faibles chez les patients atteints du SII, or les β -endorphines ont un effet inhibiteur sur l'hypersensibilité viscérale. On peut donc suggérer qu'une altération de la fonction immunitaire pourrait provoquer l'hypersensibilité viscérale observée dans le SII.

La cause de cette altération de la fonction immunitaire reste incertaine, mais une explication possible est un défaut dans l'intégrité de la barrière épithéliale de la muqueuse gastro-intestinale (111).

3.4.5.2 Perméabilité intestinale

Des études chez des patients atteints du SII avec ou sans étiologie infectieuse ont également montré une augmentation de la perméabilité paracellulaire intestinale provoquée par une barrière épithéliale muqueuse défectueuse qui facilite le passage des antigènes bactériens, reconnus par les récepteurs Toll-like (TLRs) présents à la surface des cellules immunitaires (lymphocytes intestinaux) qui stimulent la production de médiateurs de l'inflammation et cytokines pro-inflammatoires. Ces médiateurs vont sensibiliser les terminaisons nerveuses sensibles entériques (112–114).

La tolérance aux micro-organismes luminaux est modifiée par des variations dans l'expression des Toll-Like receptors (TLR) qui entraînent des changements dans les profils cytokiniques dans la muqueuse colique (115,116).

Cette augmentation de la perméabilité intestinale a été mise en évidence par une densité accrue des lacunes épithéliales dans l'iléon des patients SII, des altérations des protéines de jonctions serrées, telles que la zonula occludens-1, la claudine-1 et les molécules d'adhésion jonctionnelles. L'altération des protéines de jonctions serrées peut être liée au rôle de certaines protéases bactériennes qui activent un sous-type de récepteurs aux protéases (PAR-2) situé sur le pôle apical des colonocytes, elle peut aussi être secondaire à l'activité du protéasome, il a également été rapporté que la dégranulation des mastocytes entraînait une diminution de

l'expression de ces protéines à jonction serrée, probablement via la libération de tryptase (117–121). Dans une étude, l'augmentation de la perméabilité serait associée à l'anxiété et la dépression (114). Un ratio lactulose/mannitol urinaire élevé est un indicateur d'une augmentation de la perméabilité intestinale.

3.4.6 Dysbiose intestinale

3.4.6.1 *Définition dysbiose*

Le « microbiote malade » se définit par la dysbiose, qui n'a pas encore de définition bactériologique reproductible. La dysbiose reste un concept regroupant les « restrictions de biodiversité et l'instabilité du microbiote dans le temps » (105,122,123).

3.4.6.2 *Analyse du microbiote intestinal chez les patients atteints du syndrome de l'intestin irritable*

3.4.6.2.1 Anomalies qualitatives du microbiote intestinal

Les premières études du microbiote intestinal utilisaient la mise en culture des selles, cette technique a été abandonnée, car 80 % des espèces bactériennes intestinales sont anaérobies strictes, elles sont difficilement cultivables.

Des techniques de séquençage des génomes bactériens permettent dorénavant d'obtenir des données beaucoup plus fiables sur la composition du microbiote au cours du SII, notamment des techniques moléculaires sur le gène de l'ARNr 16S par réaction en chaîne par polymérase quantitative (qPCR), électrophorèse sur gel à gradient dénaturant (DGGE), le polymorphisme de longueur des fragments de restriction terminaux (T-RFLP), l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) cependant ces techniques restent très descriptives.

Ce n'est que depuis 2011 que quelques études ont utilisé des techniques à haut débit, telles que les puces à ADN, le pyroséquençage et la métatranscriptomique.

À ce jour, aucune signature microbienne spécifique du SII n'est identifiée (6). Cependant, une étude a identifié une signature spécifique composée de 90 unités taxonomiques opérationnelles bactériennes du microbiote intestinal qui pourrait être liée à la gravité du SII (124). Le SII est associé à une plus faible richesse et une plus grande instabilité du microbiote intestinal. Un lien entre une dysbiose fongique et l'hypersensibilité viscérale pourrait exister (125).

Les modifications du microbiote intestinal dans le SII ont fait l'objet de nombreuses études, les résultats de 28 études ont été résumés dans un tableau (Annexe : Tableau 25)

Les résultats de ces études ont montré plusieurs tendances communes, mais également des incohérences en fonction des microbiotes associés au SII et ses différents sous-types.

À l'échelle des phyla, on observe (126,127) :

- Une augmentation de l'abondance relative des Pseudomonadota (anciennement Proteobacteria) et Bacillota (anciennement Firmicutes)
- Une réduction des Bacteroidota (anciennement Bacteroidetes)
- Trois études ont rapporté un ratio Bacillota (anc. Firmicutes)/ Bacteroidota (anc. Bacteroidetes) plus élevé chez les patients souffrant du SII, notamment chez les patients avec SII-C (126,128,129), alors que l'inverse a été constaté dans deux études (130,131).

À l'échelle des familles et genres

- Dans le phylum des Pseudomonadota on observe (132–134) :
 - o Une augmentation des bactéries sulfato-réductrices (*Desulfobacterium*, *Desulfovibriobacterium*) et de la famille *Enterobacteriaceae* notamment dans le sous-type SII-D.
- Dans le phylum des Bacillota (anciennement Firmicutes), on observe
 - o Une augmentation du genre *Veillonella* (135–137), *Ruminococcus* (127,128,135,138,139), et *Clostridium* (128,135,139–141).
 - o Une répartition plus inconstante du genre *Lactobacillus* est avec une proportion parfois plus élevée (122,136,137,140) ou plus faible (132,135,138,142).
 - o Une diminution de *Faecalibacterium* (123,128,143) et *Eubacterium* (129,132,144).
- Dans le phylum des Actinomycetota, on observe
 - o Une diminution de *Bifidobactéries* (128,135,137,141,145–147).
Les *Bifidobactéries* ont un rôle protecteur, leur liaison aux cellules épithéliales empêche la liaison des agents pathogènes et renforce les défenses de la barrière muqueuse.

Ces études présentent plusieurs limites :

- La nature des échantillons recueillis

Les résultats des analyses varient en fonction de la nature des échantillons recueillis à savoir les recueils de selles (majorité des travaux) et les biopsies de la muqueuse ou le brossage des muqueuses.

- La petite taille des échantillons
- Le phénotype diarrhéique des malades étudiés

L'accélération du transit intestinal affecte la composition du microbiote et peut expliquer en partie cette diversité de résultats.

- Les facteurs extérieurs

Les facteurs extérieurs comme les médicaments, les probiotiques et l'alimentation peuvent modifier le microbiote

L'alimentation des malades avant le recueil est un élément critique, les nutriments sont un des éléments majeurs affectant la composition du microbiote. Dans le SII, l'alimentation déclenche ou aggrave les symptômes intestinaux chez beaucoup de malades. Les anomalies du microbiote peuvent être des anomalies primaires ou des conséquences des conditions alimentaires que se sont imposés les malades.

3.4.6.2.2 Anomalies fonctionnelles du microbiote intestinal :

Sur le plan fonctionnel, la moindre diversité du microbiote s'associe, chez les patients SII-C, à une réduction du nombre de bactéries produisant et utilisant les lactates (5,6).

Les bactéries méthanogènes (*Methanobrevibacter*) sont moins abondantes dans le sous-type SII-D ou SII-M (128,131,132) alors que dans le sous-type SII-C, on observe une augmentation des bactéries méthanogènes (*Methanobrevibacter smithii*) (124,131,148), or on sait qu'elles allongent le temps de transit chez l'animal et ont été corrélées à la constipation chez l'homme (149).

3.4.6.2.3 Anomalies quantitatives du microbiote intestinal :

Une pullulation bactérienne intestinale, appelée pullulation microbienne du grêle (SIBO) serait également un peu plus fréquemment observée chez les malades atteints de SII, en particulier en cas de diarrhée prédominante (SII-D) avec plus de 10^5 unité formatrice de colonies (UFC) bactériennes/mL dans le grêle proximal (21,67).

Certaines études défendent cette hypothèse sur la base de résultats de tests respiratoires au lactulose démontrant une augmentation de la production d'hydrogène et de méthane suite à une

charge en glucides (lactulose ou glucose) (65) et par l'amélioration symptomatique sous antibiothérapie orale, notamment avec la Rifaximine ou la Néomycine (151).

D'autres équipes, utilisant le glucose dans les tests respiratoires, contestent cette hypothèse en rapportant qu'il n'y a pas de différence significative de prévalence de la pullulation bactérienne chez les patients SII et dans la population générale, soit 4 %.

Une méta-analyse conclut à une probabilité de pullulation bactérienne endoluminale au cours du SII 3 fois supérieure à celle d'une population contrôle, avec un risque particulièrement élevé en cas de troubles de la motricité du grêle (152). Cette production accrue s'explique par l'extension de la zone de fermentation des résidus glucidiques au-delà du côlon, dans l'iléon et le jéjunum distal ce qui favorise l'apparition d'une inflammation intestinale et déclenche des troubles moteurs grêliques et l'apparition de ballonnement abdominal dont se plaignent les patients SII (5,66).

3.4.6.3 Rôle de la dysbiose dans la physiopathologie du SII

Physiologiquement, la barrière épithéliale muqueuse confine les microbes dans la lumière intestinale où des réponses immunitaires homéostatiques sont induites pour maintenir l'intégrité de la barrière et la tolérance entre les microbes commensaux qui peuvent remplir leurs fonctions.

Cependant, une fois que la barrière est franchie par l'afflux de médiateurs inflammatoires, d'agents pathogènes ou de tout autre agent provoquant des réactions immunitaires intenses, une inflammation sévère se produit et cela affectera l'environnement intestinal et modifiera la composition du microbiote intestinal (153).

3.4.6.3.1 Dysbiose et troubles moteurs intestinaux

L'implantation du microbiote fait apparaître une motricité grêlique, absente chez les animaux axéniques (dépourvus de microbiote). Le microbiote augmente l'expression d'enzymes impliquées dans la synthèse de neuromodulateurs et stimule la synthèse de protéines musculaires. Les produits de fermentation colique, gaz (H₂, CH₄) ou d'acides gras à chaîne courte (AGCC), modulent la motricité digestive de la région iléo-colique.

3.4.6.3.2 Dysbiose et hypersensibilité viscérale

La transplantation fécale d'un microbiote provenant de malades avec SII présentant une hypersensibilité a permis de transmettre un phénotype d'hypersensibilité colique de l'homme à la souris, confirmant l'importance du microbiote (154).

3.4.6.3.3 Dysbiose et altération de la barrière intestinale et inflammation de bas grade

Une perméabilité intestinale excessive a été décrite chez un patient sur deux souffrant d'un SII avec une corrélation entre la sévérité de la douleur abdominale et l'importance de la perméabilité (24). Cette perméabilité accrue peut provoquer une inflammation intestinale de bas grade caractérisée par un afflux de cellules immunocompétentes et/ou une production de cytokines pro-inflammatoires. Le microbiote contribue à la production du mucus et régule l'expression des protéines constituant les jonctions serrées intestinales, une dysbiose peut donc altérer la qualité de cette barrière (5,155).

3.4.6.3.4 Dysbiose et sérotonine

La dysbiose stimule la production et la libération de sérotonine par les cellules entérochromaffines (ECL). Cette libération de sérotonine stimule les neurones afférents primaires sous-muqueux qui activent les neurones myentériques et initient les réflexes péristaltiques et sécrétoires, mais aussi les terminaisons sensibles parasympathiques du système nerveux extrinsèque (6).

3.4.6.3.5 Dysbiose et perturbation de l'axe microbiote-intestin – cerveau

Les communications bidirectionnelles le long de l'axe microbiote-intestin-cerveau seraient perturbées au cours du SII (156) .

Le microbiote envoie des signaux vers le SNC via les cellules endocrines intestinales qui libèrent de la sérotonine, les cellules dendritiques et les lymphocytes B qui libèrent des cytokines, les produits du métabolisme bactérien (AGCC, GABA, etc.) et la stimulation des afférences vagues.

Dans l'autre sens, le stress et les émotions affectent la composition du microbiote via les hormones du stress et le système nerveux sympathique. Les médiateurs, notamment les catécholamines, modulent le fonctionnement gastro-intestinal, affectent la sensibilité viscérale, mais aussi l'immunité intestinale.

Des altérations du fonctionnement de ce système nerveux sympathique ont déjà été rapportées au cours du SII. Les troubles psychologiques ou les troubles de l'humeur, fréquents au cours du SII, peuvent être responsables de perturbations de l'activité de ce système nerveux sympathique (157).

L'idée que le microbiote intestinal commensal peut influencer le fonctionnement cérébral a au moins une origine clinique claire : traitement de l'encéphalopathie hépatique décompensée par Rifaximine administrée per os. La Rifaximine diminue la production intestinale et l'absorption

d'ammoniac en modifiant la flore gastro-intestinale. La Rifaximine s'est avérée efficace pour améliorer les anomalies comportementales, biologiques, mentales et intellectuelles chez les patients atteints d'encéphalopathie hépatique (158).

Les troubles psychiatriques coexistent fréquemment avec des affections gastro-intestinales courantes, telles que le SII, également associé à des perturbations du microbiote intestinal (1,66,155,159).

Les effets bénéfiques des probiotiques sur le soulagement de la sensibilité viscérale, de la perméabilité intestinale et de l'inflammation soutiennent également le rôle du microbiote intestinal dans le SII (160).

3.4.7 Alimentation

Les aliments et les produits de dégradation des aliments peuvent affecter de nombreux aspects de la physiologie intestinale, notamment la motilité, la perméabilité, le microbiote, la sensibilité viscérale, les interactions cerveau-intestin, la régulation immunitaire et la fonction neuroendocrinienne, qui sont tous pertinents pour la pathogenèse du SII (161).

Un changement de régime alimentaire peut rapidement altérer le microbiome (162).

64 à 89 % des patients SII déclarent que leurs symptômes sont déclenchés par des repas ou des aliments spécifiques (163). Les aliments souvent incriminés sont le blé, les céréales, les légumes, les produits laitiers, les aliments gras, les aliments épicés, le café et l'alcool.

Ce sont principalement les FODMAPs et le gluten issus de l'alimentation qui sont directement impliqués dans la physiopathologie du SII comme en témoigne l'efficacité répétée de leur éviction dans tous les sous-types de patients ayant un SII.

3.4.7.1 *FODMAPs*

Les FODMAPs (Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols), sont des glucides à chaîne courte (1 à 10 sucres) facilement fermentescibles par les bactéries intestinales en gaz méthane et hydrogène, mais qui sont mal absorbés.

Les FODMAPs, présents dans les fruits à noyau, les légumineuses, les aliments contenant du lactose et les édulcorants artificiels, pourraient exacerber les symptômes gastro-intestinaux, les ballonnements, les douleurs abdominales chez environ 70 % des patients SII (164–167).

Ils agiraient de deux manières :

- Les effets osmotiques des FODMAPs augmenteraient l'eau dans la lumière digestive du fait de leur faible poids moléculaire ce qui pourrait provoquer une distension gastro-intestinale et stimuler une motilité intestinale anormale (164,168).

- Une fermentation des FODMAPs par le microbiote intestinal augmenterait la production de gaz digestifs ce qui entraînerait les ballonnements.

Des essais contrôlés randomisés ont montré une amélioration significative des douleurs abdominales et des ballonnements chez les patients SII après un régime pauvre en FODMAPs (165,169).

Des études précliniques ouvrent aussi d'autres pistes concernant les effets des FODMAPs sur le SII. Ainsi, l'ingestion d'un régime riche en FODMAP chez le rat induit : une dysbiose intestinale comparable à celle observée chez les patients SII, une augmentation de l'endotoxémie associée à une augmentation de la perméabilité intestinale, une augmentation du nombre de mastocytes muqueux et du tonus inflammatoire de la muqueuse, une hypersensibilité viscérale. Ces effets sont corrigés par l'administration de rifaximine (un antibiotique non absorbable) et un antagoniste des lipopolysaccharides (LPS), suggérant que le régime riche en FODMAPs module la nociception viscérale via une inflammation intestinale associée à la rupture de la barrière intestinale (170).

3.4.7.2 NCSG : Sensibilité au gluten non cœliaque

Une proportion de patients atteints du SII, qui ne présentent aucun marqueur génétique, sérologique ou histologique de la maladie cœliaque, semblent également présenter une amélioration de leurs symptômes gastro-intestinaux après le retrait du gluten de leur alimentation. Ces patients sont souvent étiquetés comme ayant une « sensibilité au gluten non cœliaque (NCSG) » (171–173).

Les effets du gluten sur le SII incluent très probablement :

- Une altération de la perméabilité intestinale (174,175)
- L'activation du système nerveux autonome et entérique

Cependant, des résultats d'une étude ont montré que l'ingestion du gluten pur par des patients SII sous régime sans gluten et pauvre en FODMAPs n'induisait pas de symptômes suggérant que ce n'est pas le gluten mais les fructanes et/ou autres composants qui pourraient contribuer à la genèse des symptômes (176).

Concernant la maladie cœliaque, il faut noter qu'une méta-analyse systémique a révélé une prévalence de la maladie cœliaque de 4 % chez les patients SII (152).

3.4.7.3 Allergie alimentaire, hypersensibilité alimentaire et intolérance alimentaire

3.4.7.3.1 Les allergies et les hypersensibilités alimentaires

Les allergies et hypersensibilités alimentaires sont des réactions du système immunitaire face à un allergène présent dans un aliment, elles sont relativement peu fréquentes, touchent environ 1 personne sur 50. Les allergènes les plus courants sont des protéines présentes dans les crustacés, les œufs, le poisson, le lait, les noix et autres fruits à coque, les arachides, les graines de sésame, le soja, le blé, le seigle, l'avoine et l'orge (177).

3.4.7.3.2 Les intolérances alimentaires

Les intolérances alimentaires ne font pas intervenir le système immunitaire. Elles sont très fréquentes, environ 1 personne sur 5 et dépendent de la quantité de l'aliment ingéré, de l'heure du repas mais aussi des autres repas pris au cours de la journée.

Les intolérances alimentaires sont les principaux facteurs déclencheurs de troubles gastro-intestinaux mais aussi d'autres symptômes, comme les maux de tête et la fatigue.

La majorité des personnes souffrant d'une allergie alimentaire ne sont pas touchées par le syndrome de l'intestin irritable. Si chez certains sujets, une hypersensibilité alimentaire peut être un problème sous-jacent, les symptômes du SII sont presque toujours déclenchés par une intolérance alimentaire (177).

3.4.8 La malabsorption des acides biliaires (BAM)

Synthétisés dans le foie, les acides biliaires jouent un rôle central dans l'absorption des graisses alimentaires. Ils sont excrétés dans l'intestin grêle via l'arbre biliaire puis réabsorbés dans l'iléon terminal vers le foie par le cycle entérohépatique, le reste est éliminé par l'excrétion fécale (178).

La malabsorption des acides biliaires (BAM) expliquerait l'accélération du transit chez au moins un quart des patients souffrant d'un SII-D (179).

L'excès d'acides biliaires endo-luminaux peut survenir suite à une cause iatrogène (résection iléale, cholécystectomie), un défaut de réabsorption des acides biliaires dans l'intestin grêle distal, de sorte qu'ils atteignent le côlon, il peut également être la conséquence possible d'un excès de synthèse hépatique amenant le dépassement des capacités d'absorption iléale. La dysbiose intestinale existant au cours du SII pourrait également intervenir en limitant la métabolisation (déshydroxylation et déconjugaison) par les enzymes bactériennes des acides biliaires primaires (acide cholique et acide chénodésoxycholique) en acides biliaires secondaires (acide désoxycholique et acide lithocholique). Un parallélisme existe entre la

quantité d'acides biliaires primaires fécaux et l'importance de la dysbiose, notamment la réduction des bactéries du groupe *Clostridium leptum* (5,43,146).

Les acides biliaires secondaires exercent un effet laxatif par des actions pro-sécrétoires et une augmentation de la motilité colique conduisant à des diarrhées, des envies défécatoires urgentes, des ballonnements et des malaises abdominaux. Les acides biliaires affectent aussi la sensibilité viscérale, notamment la sensibilité rectale à la distension et favorisent la survenue de besoins impérieux.

4 Partie 3 : Prise en charge thérapeutique et traitements en développement

De nombreux mécanismes étiologiques ont été impliqués, mais la physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable est encore incertaine. En conséquence, les traitements pharmacologiques actuels sont symptomatiques notamment les antispasmodiques.

Les principaux traitements sont l'éducation thérapeutique du patient sur la maladie, les changements de régime alimentaire, les fibres solubles et les FODMAPs, les médicaments antispasmodiques.

Les autres traitements sont généralement réservés aux personnes présentant des symptômes graves et comprennent des neuromodulateurs centraux, des sécrétagogues intestinaux, des médicaments agissant sur les récepteurs opioïdes ou 5-HT, ou des antibiotiques à absorption minimale (tous sélectionnés en fonction de l'habitude intestinale prédominante), ainsi que des thérapies psychologiques.

Les recherches sur la physiopathologie ont permis de mettre au point une série de nouveaux médicaments.

4.1 Recommandations de l'ACG et la SNFGE

Suite à l'analyse de plusieurs méta-analyses, monographies, revues, et avis d'experts, l'*American College of Gastroenterology* (ACG) a publié en 2021 les recommandations de diagnostic et traitement du SII en utilisant la méthodologie Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) qui garantit un niveau de preuve de haute qualité.

Le critère d'efficacité des traitements évalués par l'ACG est une amélioration globale des symptômes, cependant, il faut savoir que tous les traitements n'ont pas été évalués dans des essais randomisés en double aveugle et contrôlés par placebo avec cet objectif principal. Enfin, il convient de noter que la force de la recommandation, telle que décrite ci-dessous, repose sur une revue globale de la littérature et ne garantit pas la réponse individuelle d'un patient à un traitement (58). Ces recommandations se basent sur les traitements disponibles en Amérique du Nord, le professeur Jean-Marc SABATE, membre de la Société Nationale Française de Gastro-entérologie (SNFGE) a donné un commentaire quant à leur possible application en France (48) selon les recommandations de pratique clinique de la SNFGE qui datent de 2016 et sont en cours d'actualisation (54).

4.2 Méta-analyses

Un résumé des méta-analyses concernant les traitements évalués dans la prise en charge du SII a été réalisé. Les méta-analyses sélectionnées sur les 24 dernières années dans la base de données PUB MED ont été résumées dans les tableaux 26 à 30.

L'ensemble des approches thérapeutiques ont été regroupées dans les tableaux 31 et 32 en fonction de leur AMM en France, les recommandations de l'ACG et leur évaluation dans les méta-analyses étudiées .

4.3 Relation médecin-patient

La relation médecin-patient est essentielle, le rôle du médecin est d'avoir une écoute attentive et empathique vis-à-vis du patient ce qui permet d'améliorer la qualité de vie et les symptômes (180), réduire le nombre de consultations médicales, le nomadisme médicale et renforcer l'adhésion au traitement (181,182).

Cette altération de la qualité de vie est à l'origine de coûts importants directs (consultations, réalisation d'examens complémentaires) et indirects (arrêt de travail, moins bonne productivité au travail pour les patients symptomatiques).

La prise en charge commence par donner le diagnostic au patient, il est important de lui expliquer les principaux mécanismes physiopathologiques de cette maladie malgré l'absence d'anomalie des différents examens complémentaires afin de limiter les examens supplémentaires (12).

Face aux patients souvent inquiets sur l'évolution de la maladie et en l'absence de traitements curatifs disponibles aujourd'hui, il importe au médecin de rassurer le patient sur la bénignité de la maladie et de fixer les objectifs thérapeutiques selon les recommandations de pratique clinique de la SNFGE (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie) (54).

Les objectifs thérapeutiques raisonnables sont :

- une diminution de la fréquence et de l'intensité des épisodes symptomatiques notamment douloureux
- une diminution de la sévérité de la maladie (score de Francis)
- une amélioration de la qualité de vie, évaluée lors d'une première consultation.

Le médecin doit également prendre en compte le rôle des événements de vie et en particulier d'éventuels traumatismes psychiques et/ou physiques.

Il existe une association de patients (Association de Patients souffrant du Syndrome de l'Intestin Irritable qui peut aider les patients atteints de cette maladie (www.apssii.org)).

4.4 Éducation thérapeutique

Il a été démontré que les patients ont souvent de fausses idées notamment sur les risques d'évolution de la maladie, ce qui majore l'anxiété et la somatisation aggravant les symptômes. Le fait d'informer les patients sur les causes de la maladie et sa bénignité diminue le recours aux soins et la sévérité du SII, et favorise les stratégies d'adaptation (coping) (54).

Dans un essai contrôlé randomisé, l'éducation thérapeutique du patient sur le SII a conduit à une amélioration de la qualité de vie et une diminution des symptômes significativement plus importante que les informations écrites (183).

Concernant les traitements pharmacologiques symptomatiques :

- Les traitements peuvent être pris à la demande lors des poussées symptomatiques et ne doivent pas être systématiquement pris au long cours.
- Si un traitement n'a pas d'efficacité initiale il ne doit pas être poursuivi.
- La non-réponse à un traitement est un phénomène fréquent et ne doit pas remettre en cause le diagnostic.
- En l'absence de critères prédictifs de l'efficacité des traitements, les différentes classes thérapeutiques sont souvent utilisées les unes après les autres.

Concernant le régime pauvre en FODMAPs

- Un suivi avec un(e) diététicien(ne) permet une meilleure adhésion au régime pauvre en FODMAPs et des résultats plus satisfaisants

Concernant le symptôme de la constipation dans le SII :

- Les patients doivent apprendre à « ne pas se retenir » et aller à la selle quand l'envie se présente, car la sensation de besoin défécatoire se perd rapidement pour ne revenir que plus tard (184).
- De même, dans les choses simples, il est démontré qu'un peu d'intimité favorise l'évacuation des selles (185).
- La supplémentation en fibres alimentaires est efficace (186) (20 à 40 g par jour en les introduisant progressivement), ainsi que les eaux riches en magnésium, (187) en dehors desquelles l'augmentation des apports hydriques ne sert à rien.
- L'exercice physique stimule le péristaltisme, il est recommandé par les autorités de santé, mais son efficacité réelle sur la constipation reste discutée (188).

4.5 Traitements pharmacologiques

4.5.1 Traitements pharmacologiques de 1^{ère} intention

Les laxatifs, les antidiarrhéiques et les antispasmodiques sont tous utilisés en première intention dans le traitement du SII et le choix de la molécule est fonction du symptôme prédominant :

- Les antispasmodiques : dans les formes avec douleurs abdominales et/ou ballonnements
- Les laxatifs osmotiques pour les patients avec SII-C et SII-M
- Les antidiarrhéiques pour les formes avec SII-D et SII-M

4.5.1.1 Les antispasmodiques

Il existe de nombreux antispasmodiques avec différents mécanismes d'action, les antispasmodiques musculotropes, les antagonistes calciques et les antispasmodiques combinés. Globalement, les antispasmodiques entraînent une relaxation du muscle lisse intestinal réduisant ainsi la motricité gastro-intestinale.

Les antispasmodiques possédant une **autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cadre des troubles fonctionnels intestinaux** en 1^{ère} intention sont :

Traitements pharmacologiques		
1 ^{ère} intention		
Classe, molécules	Mécanisme d'action	Indication
Antispasmodiques	Musculotrope	
Phloroglucinol Spasfon®, Spasmocalm®	Spasmolytique sur les muscles lisses et effet antinociceptif viscéral.	Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires.
Phloroglucinol + Siméticone Météoxane®		Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires.
Mébévérine Duspatalin®	Spasmolytique sur les muscles lisses, anesthésique local, faible activité anticholinergique.	Traitement symptomatique des douleurs et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires.
Trimébutine Débridat®, Débricalm®, Transacalm®	Agoniste des récepteurs opioïdes périphériques μ , κ , δ : Stimulation de la motricité intestinale en déclenchant des ondes de phase III propagées à partir du complexe moteur migrant.	Traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux.
Papavérine + charbon activé (Acticarbine®) Citrate d'alvérine + Siméticone (Météospasmyl®, Dolospasmyl®)	Alcaloïde benzyloquinoléine, dérivé de l'opium : Antagoniste calcique et inhibiteur de la phosphodiesterase de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) et de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc), relaxation des muscles lisses.	Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme.
Antispasmodiques	Inhibiteur des canaux calciques	
Bromure de pinavérium (Dicetel®)	Traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux.	Traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux.

Tableau 6: Traitement pharmacologique de 1^{ère} intention, antispasmodiques

L'ACG déconseille actuellement l'utilisation des **antispasmodiques** disponibles aux États-Unis pour traiter les symptômes globaux du SII .

Recommandation conditionnelle ; niveau de preuve faible (58).

La SNFGE recommande l'usage des **antispasmodiques sans effet anticholinergique** qui ont des essais randomisés contre placebo positifs (48).

Les directives actuelles recommandent les antispasmodiques comme médicaments de choix pour les patients atteints du SII avec une prédominance de douleur.

En **France**, les **antispasmodiques musculotropes** et **inhibiteur calciques** sont autorisés et possèdent une AMM pour les troubles fonctionnels intestinaux à l'exception de la drotavérine.

En **France**, concernant les **antispasmodiques anticholinergiques**, seules deux molécules : le **bromure de clidinium** et la **scopolamine** sont autorisées en France et ont une AMM dans les troubles fonctionnels intestinaux, ils ne sont pas recommandés en raison de leurs effets indésirables anticholinergiques.

Les méta-analyses résumées dans les tableaux 26 et 31 (Annexe) portant sur l'évaluation de l'efficacité de l'ensemble des antispasmodiques sur les symptômes globaux du SII ont montré que :

Les antispasmodiques musculotropes et inhibiteur calcique

- Amélioration des symptômes globaux et de la douleur pour la **mébévérine** (189–192), le **phloroglucinol** (193), la **trimébutine** (191,192,194,195), la **papavérine** et le **citrate d'alvérine** (196), le **bromure de pinavérium** (188,191,192,194,195,197,198), la **drotavérine** (188,199).
- Cependant quelques méta-analyses ont montré des résultats contradictoires pour la **mébévérine** (188), la **trimébutine** (188,189,197), le **bromure de pinavérium** (189).
- Des antispasmodiques d'action rapide tels que le **phloroglucinol** sont surtout indiqués pour soulager à la demande des phénomènes douloureux abdominaux paroxystiques.

La très faible qualité des preuves est une limite commune à ces méta-analyses : critères de sélection des malades mal définis, défaut de puissance des essais, schémas d'études inadaptés, critères de jugement parfois imprécis, nombre de perdus de vue importants.

4.5.1.2 Adsorbants intestinaux et autres traitements anti-flatulents

Plusieurs médicaments possèdent une AMM pour le traitement symptomatique de la douleur et des météorismes dans les troubles fonctionnels intestinaux :

Traitements pharmacologiques		
1 ^{ère} intention		
Classe, molécules	Mécanisme d'action	Indication
Adsorbants intestinaux		
Charbon activé (Charbon de Belloc®, Carbactive®, Splenocarbine®)	Charbon activé : Adsorbant intestinal, fixation des toxines et des gaz et excès de liquides à sa surface.	Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme.
Charbon activé + Siméticone (Carbosylane®, Carbosymag®)		
Charbon activé + Saccharomyces cerevisiae (Carbolevure ®)		
Crospovidone (Bolinan®)	Pansement digestif qui protège la muqueuse digestive et adsorbe les gaz intestinaux et réduit, de ce fait, le météorisme abdominal.	
Diosmectite (Smecta®)	Adsorbe les gaz intestinaux chez l'adulte et restaure la perméabilité normale de la muqueuse grâce à son pouvoir couvrant.	Traitement symptomatique des douleurs liées aux affections intestinales fonctionnelles et de la diarrhée fonctionnelle chez l'adulte.
Montmorillonite beidellitique (Bedelix®)	Argile naturelle qui tapisse la muqueuse digestive et possède un pouvoir adsorbant.	Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales chez l'adulte.
Autres traitements anti-flatulents		
Siméticone (Siligaz®)	Substance physiologiquement inerte, qui n'a pas d'activité pharmacologique et agit en modifiant la tension superficielle des bulles de gaz provoquant ainsi leur coalescence.	Traitement symptomatique des ballonnements intestinaux.
Diméticone (Polysilane®)	Substance physiologiquement inerte, qui n'a pas d'activité pharmacologique et agit en modifiant la tension superficielle des bulles de gaz provoquant ainsi leur coalescence, pansement adhérent sur la paroi des muqueuses digestives et possède un effet anti-mousse.	Traitement symptomatique des gastralgies, utilisé dans le météorisme intestinal.
Diméticone + Gaïazulène (Pepsane®)	Gaïazulène : Constituant de l'essence de camomille à visée anti-inflammatoire.	

Tableau 7: Traitement pharmacologique de 1^{ère} intention, adsorbants intestinaux et anti-flatulents

L'ACG et la SNFGE n'ont pas abordé la place de ces médicaments dans la prise en charge du SII, ils n'ont pas fait l'objet de **méta-analyses** dans la prise en charge du SII.

En **France**, ces médicaments sont largement utilisés pour soulager les ballonnements et flatulences.

4.5.1.3 Laxatifs

La régularisation du transit doit aussi être un objectif de prise en charge pour les patients atteints de SII-C.

Traitements pharmacologiques		
1 ^{ère} intention		
Classe, molécules	Mécanisme d'action	Indication
Laxatifs	Osmotiques *	
<u>Salés</u> : Polyéthylène glycol (PEG) (=macrogol) (Forlax®, Transipeg®, Movicol®)	Le PEG est une substance non absorbable dans la lumière intestinale. Les polymères retiennent les molécules d'eau afin d'augmenter le volume des liquides intestinaux et donc le nombre des selles. Efficacité supérieure au lactulose.	Traitement symptomatique de la constipation.
Laxatifs	De Lest : Agents gonflants	
<u>Mucilage</u> : Gomme Karaya (gomme Sterculia), Crospovidone (=Polyvinylpolypyrrolidone) (Polykaraya®)	Régulateur du transit intestinal par son pouvoir hygroscopique et gonflant (elle est capable de fixer 96 fois son poids d'eau) qui permet d'augmenter le volume des selles.	Traitement symptomatique des colopathies non organiques: diarrhée, constipation, météorisme.
<u>Fibres solubles</u> : Ispaghul (Psyllium blond) (Psynia®, Spagulax®, Parapsyllium®)	Formation d'un gel colloïdal hydrophile qui permet une action laxative en augmentant la masse fécale.	Traitement de la constipation.

Tableau 8: Traitement pharmacologique de 1^{ère} intention, laxatifs

Laxatifs osmotique * : En générant un gradient osmotique, les laxatifs osmotiques agissent en retenant de l'eau dans la lumière colique qui va entraîner une augmentation du volume fécal et peut-être augmenter les contractions digestives, même si ce dernier mode d'action n'a jamais été prouvé chez des patients constipés. On distingue les laxatifs osmotiques sucrés (Lactulose) et les laxatifs osmotiques salés.

L'ACG déconseille l'utilisation de produits à base de **PEG** pour soulager les symptômes globaux de SII chez les personnes atteintes du SII-C.

Recommandation conditionnelle ; niveau de preuves faible (58).

Selon la SNFGE, bien que n'ayant pas d'agrément pour le SII et du fait de l'absence de nombreux traitements pour la constipation qui sont disponibles aux USA, on considère que le **polyéthylène glycol peut être utilisé dans le SII-C** pour la constipation en association avec des traitements ciblant les autres symptômes (48).

Les méta-analyses résumées dans les tableaux 26 et 31 (Annexe) portant sur l'évaluation de l'efficacité des laxatifs osmotiques (PEG et lactulose), laxatifs lubrifiants et laxatifs de Lest sur les symptômes globaux du SII et la constipation ont montré que :

Les laxatifs osmotiques salés :

- Bien que les laxatifs osmotiques salés (**PEG**) soient efficaces chez les patients souffrant de constipation chronique comme le montre ces deux ECR (200,201), il existe peu de

preuves de leur efficacité dans les douleurs abdominales et symptômes du SII-C malgré une augmentation du nombre de selles (188,202–205).

Les laxatifs de Lest :

- Les agents gonflants ont un effet bénéfique sur la constipation, cependant, les études n'ont pas démontré d'efficacité pour l'amélioration de la douleur et des symptômes du SII (189,194,195).
- Pour les patients atteints du type SII-M, alternant diarrhée et constipation, les mucilages donnent de bons résultats (206).

Laxatifs osmotiques sucrés, laxatifs lubrifiants, lavements et suppositoires :

Concernant les autres laxatifs, laxatifs osmotiques sucrés (**lactulose, lactitol, sorbitol, mannitol, glycérol**), laxatifs lubrifiants (**huile de paraffine**), ils n'ont pas fait l'objet de suffisamment d'études randomisées pour prouver leur efficacité.

De plus, les douleurs abdominales et flatulences sont des effets indésirables des laxatifs osmotiques sucrés. Les lavements et suppositoires sont réservés pour la constipation distale.

4.5.1.4 Les antidiarrhéiques

4.5.1.4.1 Modulateurs des récepteurs aux opioïdes

Traitements pharmacologiques		
1 ^{ère} intention		
Classe, molécules	Mécanisme d'action	Indication
Antidiarrhéique		
Lopéramide (Imodium®, Indiaral®)	Modulateur des récepteurs aux opioïdes : Agoniste périphérique du MOR (récepteur μ -opioïde) d'action locale avec des propriétés anti sécrétoires et une inhibition de la motilité intestinale.	Antidiarrhéique de 1 ^{ère} intention.

Tableau 9: Traitement pharmacologique de 1^{ère} intention, antidiarrhéiques

L'ACG et de la SNFGE n'ont pas abordé la place de ces médicaments dans la prise en charge du SII.

Les **méta-analyses** résumées dans les tableaux 26 et 31 (Annexe) portant sur l'évaluation de l'efficacité du lopéramide sur les symptômes globaux du SII et la diarrhée ont montré que :

Lopéramide :

- Pour les patients atteints du SII-D, les ralentisseurs du transit peuvent être utiles pour traiter la diarrhée ou l'urgence post-prandiale (189).
- Le lopéramide est systématiquement efficace dans les études sur l'amélioration de la fréquence et de la forme des selles, cependant il n'améliore pas la douleur et peut, au contraire, augmenter les douleurs abdominales nocturnes, c'est pourquoi il doit être introduit à faible dose (188,189,194,207,208).

- Deux méta-analyses ont montré une amélioration des symptômes globaux du SII et de la qualité de vie mais la qualité des preuves était très faible (188,207).

4.5.2 Traitements pharmacologiques de 2^{ème} intention

4.5.2.1 *Les antispasmodiques anticholinergiques*

Traitements pharmacologiques		
2 ^{ème} intention		
Classe, molécules	Mécanisme d'action	Indication
Antispasmodiques	Anticholinergique	
Hyoscine ou scopolamine (Scoburen® solution injectable)	Diminution de la transmission d'acétylcholine, diminution de la contraction des muscles lisses et inhibition des sécrétions.	Traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires.
Bromure de clidinium + chlordiazépoxide (Librax®)		Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes s'accompagnant de troubles fonctionnels digestifs à composante spasmodique.

Tableau 10: Traitement pharmacologique de 2^{ème} intention, antispasmodiques anticholinergiques

L'ACG déconseille actuellement l'utilisation des **antispasmodiques** disponibles aux États-Unis pour traiter les symptômes globaux du SII .

Recommandation conditionnelle ; niveau de preuve faible (58).

La SNFGE ne recommande pas l'usage des **antispasmodiques anticholinergiques** (48).

En **France**, concernant les **antispasmodiques anticholinergiques**, seules deux molécules : le **bromure de clidinium** et la **scopolamine** sont autorisées en France et ont une AMM dans les troubles fonctionnels intestinaux, ils ne sont pas recommandés en raison de leurs effets indésirables anticholinergiques.

Les méta-analyses résumées dans les tableaux 26 et 31 (Annexe) portant sur l'évaluation de l'efficacité de l'ensemble des antispasmodiques anticholinergiques sur les symptômes globaux du SII ont montré que :

Antispasmodiques anticholinergiques :

- Amélioration des douleurs abdominales pour le **bromure de clidinium**, la **scopolamine** (188,189,191,192,197), le **bromure d'otilonium** (188,189,191,192,194,197) et le **bromure de cimetropium/dicyclomine** (188,189,191,192,194,195,197).

4.5.2.2 Les prokinétiques coliques /sécrétagogues intestinaux

Ces molécules développées pour la prise en charge de la constipation chronique plus que du SII, ne sont pas remboursées ou non autorisées en France.

Ces traitements seront envisagés chez des patients ayant un SII avec constipation sévère, en échec des autres traitements.

4.5.2.2.1 Agonistes sérotoninergiques

Traitements pharmacologiques		
2 ^{ème} intention		
Classe, molécules	Mécanisme d'action	Indication
Prokinétiques coliques /sécrétagogues intestinaux	Agonistes sérotoninergiques	
Prucalopride (Resolor®)	Agoniste sélectif partiel des récepteurs 5-HT ₄ entraînant la libération d'acétyl choline (ACh) et de CGRP et ainsi la contraction des muscles lisses, une augmentation de la sécrétion intestinale et une diminution de l'hypersensibilité viscérale.	Traitement de 2 ^{ème} intention de la constipation chronique, non remboursé.
Maléate de tégasérod		Ce médicament n'est pas autorisé en France

Tableau 11: Traitement pharmacologique de 2^{ème} intention, prokinétiques et sécrétagogues, agonistes sérotoninergiques

L'ACG suggère que le maléate de tégasérod soit utilisé pour traiter les symptômes du SII-C chez les femmes de moins de 65 ans avec ≤ 1 facteur de risque cardio-vasculaire et qui n'ont pas répondu adéquatement aux autres sécrétagogues.

Recommandation conditionnelle ; niveau de preuve faible (58).

En **France**, le **prucalopride** est autorisé depuis fin 2011, sans être remboursé, sur la base d'une **AMM européenne**.

Le **maléate de tégasérod n'a jamais été approuvé en Europe et n'est pas disponible en France** (48).

Les méta-analyses résumées dans les tableaux 26 et 31 (Annexe) portant sur l'évaluation de l'efficacité du prucalopride et du maléate de tégasérod dans les symptômes globaux du SII et la constipation ont montré que :

Prucalopride :

- Efficacité dans la constipation chronique (189,205,209).
- À ce jour, il n'existe pas d'essais contrôlés randomisés dans le SII avec constipation, les études ont été suspendues en raison du risque cancérogène chez les animaux.

Maléate de tégasérod :

- Amélioration des symptômes globaux dans le SII-C (89,188,189,210,211) ainsi que la douleur, l'inconfort abdominal, les ballonnements et la constipation (189).

Les effets indésirables du tégasérod (189,210,211) comprennent la diarrhée et des événements ischémiques cérébrovasculaires et cardiovasculaires chez des patients avec des facteurs de risque cardiovasculaire.

Il a donc été retiré du marché aux États-Unis en 2007, 5 ans après avoir été approuvé par la FDA pour le traitement à court terme du SII-C chez les femmes (les études chez les hommes sont insuffisantes). En 2019, il a été réintroduit aux États-Unis accompagné de précautions, il est homologué seulement pour le traitement à court terme du SII-C chez les femmes de moins de 65 ans et est contre-indiqué chez les patients avec des antécédents cardio-vasculaires.

4.5.2.2.2 Agonistes de la guanylate cyclase

Traitements pharmacologiques		
2 ^{ème} intention		
Classe, molécules	Mécanisme d'action	Indication
Prokinétiques coliques /sécrétagogues intestinaux	Agonistes de la guanylate cyclase	
Linacotide	Agoniste du récepteur guanylate cyclase type C (GC-C) présent sur la membrane apicale des cellules épithéliales intestinales. La libération de (GMPc) permet d'augmenter la sécrétion de liquide intestinal (ions chlorure, bicarbonates et de l'eau) et le péristaltisme. Selon plusieurs études animales, le GMPc inhibe les neurones nociceptifs viscéraux permettant de réduire les douleurs abdominales (212,213).	Ces médicaments ne sont pas autorisés en France.
Plécanatide		

Tableau 12: Traitement pharmacologique de 2ème intention, prokinétiques et sécrétagogues, agonistes de la guanylate cyclase

L'ACG recommande l'utilisation d'activateurs de guanylate cyclase pour traiter les symptômes globaux du SII-C.

Forte recommandation ; niveau de preuve élevé (58).

En France, aucun de ces traitements n'est disponible, malgré un **agrément européen du linacotide** (Constella®) dans le cadre du traitement des symptômes modérés à sévères du SII avec constipation chez l'adulte.

Les méta-analyses résumées dans les tableaux 26 et 31 (Annexe) portant sur l'évaluation de l'efficacité du linacotide et du plécanatide dans les symptômes globaux du SII et la constipation ont montré que :

Linacotide : (188,205,214–219)

- Traitement le plus efficace dans le SII-C parmi les sécrétagogues intestinaux sur plusieurs critères : amélioration des symptômes globaux, fréquence et consistance des selles, qualité de vie, douleurs abdominales.

- La diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquent (188,205,210,214–217)

Plécanatide : (188,210,216,217,220)

- Efficace pour la gestion du SII-C.
- La diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquent

4.5.2.2.3 Les activateurs des canaux chlore

Traitements pharmacologiques		
2 ^{ème} intention		
Classe, molécules	Mécanisme d'action	Indication
Prokinétiques coliques /sécrétagogues intestinaux	Activateurs des canaux chlore	
Lubiprostone	Analogue de la prostaglandine E ₁ à action locale avec une haute affinité pour le canal chlorure type 2 (ClC-2) situé sur la membrane apicale des cellules épithéliales intestinales. Sortie luminale d'ions chlorure et d'eau et augmentation du péristaltisme.	Ce médicament n'est pas autorisé en France.

Tableau 13: Traitement pharmacologique de 2^{ème} intention, prokinétiques et sécrétagogues, activateurs des canaux chlore

L'ACG recommande l'utilisation d'activateurs de canaux chlorures pour traiter les symptômes du SII-C.

Forte recommandation ; qualité moyenne des preuves (58).

La **lubiprostone n'est pas approuvée en Europe** et n'est **pas disponible en France** (48).

Les méta-analyses résumées dans les tableaux 26 et 31 (Annexe) portant sur l'évaluation de l'efficacité de la lubiprostone dans les symptômes globaux du SII et la constipation ont montré que :

Lubiprostone :

- Efficace dans le SII-C sur plusieurs critères : symptômes globaux, ballonnements, douleur abdominale, consistance et fréquence des selles (188,205,210,216,221–223).
- Même s'il peut y avoir un retard dans la réponse initiale, l'amélioration des symptômes globaux se maintient ou s'accroît avec le temps (224).
- L'effet indésirable le plus fréquent est la nausée, il est donc préférable de le prendre pendant les repas (210,216).

4.5.2.2.4 Inhibiteur de l'échangeur NHE-3

Traitements pharmacologiques		
2 ^{ème} intention		
Classe, molécules	Mécanisme d'action	Indication
Prokinétiques coliques /sécrétagogues intestinaux	Inhibiteur de l'échangeur NHE-3	
Ténapanor	Inhibiteur à action locale de l'échangeur sodium/hydrogène 3 (NHE-3). Il réduit l'absorption du sodium par l'intestin grêle et le côlon, entraînant une augmentation de la sécrétion d'eau dans la lumière intestinale, un temps de transit intestinal accéléré et une consistance des selles plus molles. Il a également été démontré qu'il réduit les douleurs abdominales en diminuant l'hypersensibilité viscérale et la perméabilité intestinale dans des modèles animaux. (225)	Ce médicament n'est pas autorisé en France.

Tableau 14: Traitement pharmacologique de 2^{ème} intention, prokinétiques et sécrétagogues, inhibiteur de l'échangeur NHE-3

L'ACG et de la SNFGE n'ont pas abordé la place de ce médicament dans la prise en charge du SII.

Il a été approuvé par la FDA en 2019 pour le SII-C chez l'adulte.

Les méta-analyses résumées dans les tableaux 26 et 31 (Annexe) portant sur l'évaluation de l'efficacité du ténapanor dans les symptômes globaux du SII et la constipation ont montré que :
Ténapanor : (210,216,222,226)

- Trois méta-analyses ont montré l'efficacité du Ténapanor pour les symptômes globaux du SII et les ballonnements. Parmi les sécrétagogues intestinaux, il est le plus efficace pour la prise en charge des ballonnements.
- La diarrhée est le principal effet indésirable.

4.5.2.3 *Les antidiarrhéiques de 2^{ème} intention*

4.5.2.3.1 Modulateurs des récepteurs aux opioïdes

Traitements pharmacologiques		
2 ^{ème} intention		
Classe, molécules	Mécanisme d'action	Indication
Antidiarrhéiques	Modulateurs des récepteurs aux opioïdes	
Eluxadoline	Agoniste périphérique MOR (récepteur μ -opioïde) et KOR (récepteur κ -opioïde), ce qui lui confère des propriétés anti sécrétoires et une inhibition de la motilité intestinale et antagoniste périphérique DOR (récepteur δ -opioïde) permettant la prévention de la constipation. Il a une action locale entérique.	Ces médicaments ne sont pas autorisés en France.
Asimadoline	Agoniste périphérique du KOR (récepteur κ -opioïde), diminution des douleurs viscérales à la distension.	

Tableau 15: Traitement pharmacologique de 2^{ème} intention, antidiarrhéiques, modulateurs des récepteurs aux opioïdes

L'ACG suggère d'utiliser des **agonistes/antagonistes opioïdes mixtes** pour traiter les symptômes globaux du SII-D.

Recommandation conditionnelle ; niveau de preuve modéré (58) .

L'**eluxadoline** n'est **pas disponible en France**, il existait un agrément au niveau européen (EMA : Agence Européenne du Médicament), abrogé en 2020.

L'**asimadoline** n'a **jamais été commercialisé**, c'est un médicament expérimental.

Les **méta-analyses** résumées dans les tableaux 26 et 31 (Annexe) portant sur l'évaluation de l'efficacité des modulateurs des récepteurs aux opioïdes dans les symptômes globaux du SII et la diarrhée ont montré que :

Eluxadoline :

- Amélioration des symptômes globaux du SII, de la qualité de vie, de la douleur abdominale et l'inconfort abdominal ainsi que la fréquence et la consistance des selles (188,207,210,227,228).
- Compte tenu de ses nombreux effets indésirables (pancréatite, nausées, vomissements, constipation, spasmes du sphincter d'Oddi) l'eluxadoline est autorisée par la FDA pour le SII-D avec une contre-indication pour les patients chez qui la vésicule biliaire a été retirée ou qui ont des antécédents de problèmes du sphincter d'Oddi, de pancréatite, d'abus d'alcool, de graves problèmes de foie (188).

Asimadoline :

- Amélioration des symptômes globaux et de la douleur dans le SII (207).
- La petite taille des échantillons et le manque de description des effets indésirables ne permet pas de recommander ce traitement.

4.5.2.3.2 Les antagonistes sérotoninergiques 5-HT₃

Traitements pharmacologiques		
2 ^{ème} intention		
Classe, molécules	Mécanisme d'action	Indication
Antidiarrhéiques	Antagonistes sérotoninergiques 5-HT ₃	
Ondansétron (Zophren®)	Antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT ₃ des neurones afférents primaires intrinsèques et extrinsèques: inhibition de la libérations d'ACh, diminution de l'activité réflexe moteur et sécrétoire entraînant un ralentissement du transit et une inhibition de la transmission sensorielle à l'origine des douleurs et des inconforts abdominaux.	Traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie.
Alosétron		Ces médicaments ne sont pas autorisés en France
Ramosétron		
Cilansétron		

Tableau 16: Traitement pharmacologique de 2ème intention, antidiarrhéiques, antagonistes sérotoninergiques 5-HT₃

L'ACG recommande que **l'alosétron** soit utilisé pour soulager les symptômes SII-D chez les femmes présentant des symptômes graves et qui ont échoué à un traitement conventionnel. Recommandation conditionnelle ; niveau de preuve faible (58) .

Le ramosétron n'est autorisé qu'au Japon et dans certains pays d'Asie du Sud-Est

Le développement du cilansétron a été interrompu.

En France, seul l'ondansétron est autorisé, mais son AMM ne concerne pas le SII.

Les méta-analyses résumées dans les tableaux 26 et 31 (Annexe) portant sur l'évaluation de l'efficacité des antagonistes sérotoninergiques 5-HT₃ dans les symptômes globaux du SII et la diarrhée ont montré que :

Alosétron, cilansétron, ramosétron :

- Efficacité pour le SII-D sur la base de plusieurs critères, les symptômes globaux, la douleur abdominale, l'inconfort abdominal, la consistance des selles (188,189,194,210,211,228–231).
- Les principaux effets indésirables graves de l'alosétron sont la constipation sévère et la colite ischémique, il a été rapporté des cas d'obstruction ou de perforation et même de décès en phase de post-commercialisation qui ont conduit à son retrait par la FDA en novembre 2000 aux États-Unis. Il a été réintroduit, via une stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques pour « les femmes souffrant d'un SII-D sévère et invalidant » mais ce traitement n'est pas approuvé en Europe (188,211,229–231).

Ondansétron :

- Efficacité pour le SII-D démontrée pour les symptômes globaux et la consistance des selles, cependant il n'y a pas d'amélioration de la douleur ni de l'inconfort abdominal (194,229,232,233).
- Une grande étude internationale de phase III, l'essai « TRITON » est actuellement en cours pour évaluer davantage l'innocuité et l'efficacité de cette molécule chez les patients avec SII-D (233).
- La constipation est un effet indésirable commun à tous les antagonistes 5-HT₃, le risque est faible pour le ramosétron (229) et l'ondansétron (233).

4.5.2.4 Antibiotique à action locale

Traitements pharmacologiques		
2 ^{ème} intention		
Classe, molécules Antibiotique	Mécanisme d'action à action locale	Indication
Rifaximine (Tixtar®)	Antibiotique oral non résorbable de la famille des rifamycines à large spectre qui cible l'intestin. Inhibition de la synthèse d'ARN bactérien par liaison irréversible à l'ARN polymérase ADN-dépendante.	Traitement préventif de l'encéphalopathie hépatique, non remboursé.
Néomycine	Antibiotique aminoside qui exerce principalement son effet sur les cellules bactériennes en inhibant l'assemblage et la synthèse des polypeptides au niveau du ribosome.	Disponible uniquement sous forme de collyres, solution pour instillation auriculaire, capsules vaginales pour le traitement des infections bactériennes

Tableau 17: Traitement pharmacologique de 2^{ème} intention, antibiotiques d'action locale

Le mécanisme d'action exact de la rifaximine dans le SII-D n'est pas clairement démontré même s'il est plus efficace chez les patients SIBO (en cas de *Breath Test* positif).

L'ACG recommande l'utilisation de la **rifaximine** pour traiter les symptômes globaux du SII-D.

Forte recommandation, niveau de preuve modéré (58) .

En France, la rifaximine n'a pas l'AMM pour l'indication du SII-D et n'est pas remboursée pour cette indication, une cure de 15 jours reviendrait à plus de 100 euros (48) . La néomycine n'a pas l'AMM pour le SII.

Les méta-analyses résumées dans les tableaux 27 et 32 (Annexe) portant sur l'évaluation de l'efficacité de la rifaximine et la néomycine dans les symptômes globaux du SII et la diarrhée ont montré que :

Rifaximine :

- Efficacité et innocuité dans le SII-D pour l'amélioration des symptômes, de la douleur abdominale, des ballonnements et de la consistance des selles (188,228,234,235).
- Efficacité et innocuité dans les essais multicentriques en double aveugle TARGET 1, 2 (cure de 14 jours) et 3 (cure répétée pour les patients qui ont présenté une rechute du SII-D) (151,236).
- Le traitement répété était capable de prévenir les récurrences et de prolonger la période de soulagement des symptômes du SII (151,236).

L'essai TARGET 3 a montré que la rifaximine est responsable de la diminution modeste et transitoire de plusieurs taxons dans le microbiote intestinal du SII-D (236).

Ce traitement serait bien toléré, malgré des craintes initiales, et ne semble pas induire d'infection à *Clostridium difficile* ni de résistance microbienne stable (151).

Néomycine : (237,238)

- Amélioration des symptômes globaux du SII.
- Néanmoins, contrairement à la rifaximine, la néomycine a eu des effets indésirables et a induit une résistance bactérienne rapide ou une infection à *Clostridium difficile*.

4.5.2.5 Chélateurs d'acides biliaires

Traitements pharmacologiques		
2 ^{ème} intention		
Classe, molécules	Mécanisme d'action	Indication
Chélateurs d'acides biliaires		
Cholestyramine (Questran®)	Résine qui fixe les acides biliaires sous forme d'un complexe insoluble, limitant leur réabsorption.	Hypercholestérolémie essentielle, prurit des cholestases intra et extra-hépatiques.
Colestipol		Ce médicaments n'est pas autorisé en France.
Colesevelam		Ce médicaments n'est pas autorisé en France Autorisation de l'EMA pour l'hypercholestérolémie.

Tableau 18: Traitement pharmacologique de 2ème intention, chélateurs des acides biliaires

L'ACG ne suggère pas l'utilisation de **chélateurs des acides biliaires** pour traiter les symptômes du SII-D.

Recommandation conditionnelle ; très faible niveau de preuve (58).

En France, seule la cholestyramine est autorisée, mais n'a pas d'AMM pour le SII. Aussi, en cas de suspicion de BAM on peut suggérer d'utiliser la **cholestyramine** 4 g, 2 à 3 fois par jour à prendre avant les repas en arrêtant ce traitement en l'absence d'efficacité (48).

Ces médicaments n'ont pas fait l'objet de **méta-analyses** dans la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable cependant :

- Cholestyramine : Un ECR a démontré l'efficacité de la cholestyramine pour traiter la diarrhée due aux acides biliaires (239).
- Colestipol : Une étude a démontré l'efficacité du colestipol dans le SII-D (240).
- Colesevelam : Le colesevelam a montré son efficacité dans le SII-D avec une amélioration de la diarrhée (241).

Le nombre d'études est limité pour les chélateurs d'acides biliaires dans le SII-D, le niveau de preuve est très faible, la taille des échantillons est petite, c'est pourquoi ils ne sont pas recommandés dans la prise en charge du SII-D.

Une méta-analyse en réseau de 18 essais contrôlés randomisés portant sur les antidiarrhéiques a montré que les antagonistes 5-HT₃ se classaient en tête pour l'amélioration des symptômes globaux, des douleurs abdominales et de la consistance des selles. Tous les médicaments, à l'exception de la rifaximine, étaient plus susceptibles de provoquer une constipation que le placebo (228).

De nombreux traitements ont montré une efficacité dans des études randomisées pour les symptômes de diarrhée et constipation dans le SII. Cependant, ils ne sont pas tous disponibles en France : linaclotide, plécanatide, lubiprostone dans les formes SII-C, eluxadoline et alosétron dans les formes SII-D, rifaximine dans les formes sans constipation.

4.5.2.6 Modulateurs du SNC

Étant donné le rôle reconnu de l'axe intestin-cerveau dans le SII ainsi que la forte prévalence de troubles psychologiques, l'anxiété et la dépression, associés chez les patients atteints du SII, l'utilisation d'antidépresseurs et de médicaments ciblant le SNC en tant que thérapie et notamment pour le soulagement de la douleur est justifiée.

4.5.2.6.1 Les antidépresseurs

Les deux classes d'antidépresseurs les plus couramment utilisées pour traiter le SII sont les antidépresseurs tricycliques (ATC) et les inhibiteurs sélectifs du recapture de la sérotonine (ISRS), ils ont un effet sur la douleur centrale, la détresse psychologique, et les troubles intestinaux.

Traitements pharmacologiques		
2 ^{ème} intention		
Classe, molécules	Mécanisme d'action	Indication
Antidépresseurs	Tricycliques	
Amitriptyline (Laroxyl®, Elavil®) Clomipramine (Anafranil®) Imipramine (Tofranil®) Doxépine (Quitaxon®) Trimipramine (Surmontil®) Maprotiline (Ludiomil®) Dosulépine (Prothiadem®)	Inhibiteur non sélectif de la recapture des monoamines (sérotonine, noradrénaline et dopamine) avec des propriétés anticholinergiques, antihistaminiques et adrénolytiques.	Épisode dépressif majeur, douleurs neuropathiques périphériques, céphalées de tension, migraine, énurésie nocturne, troubles obsessionnels compulsifs (TOC), attaque de panique.
Antidépresseurs	ISRS	
Paroxétine (Deroxat®) Escitalopram (Seroplex®) Sertraline (Zoloft®) Fluvoxamine (Floxyfral®) Citalopram (Seropram®)	Inhibition de la recapture de la sérotonine entraînant une augmentation de la sérotonine.	Épisode dépressif majeur, TOC, troubles de panique, troubles anxieux.

Tableau 19: Traitement pharmacologique de 2ème intention, modulateurs du SNC, antidépresseurs

L'ACG recommande que les **antidépresseurs tricycliques** soient utilisés pour traiter les symptômes globaux du SII.

Forte recommandation, niveau de preuve moyen (58) .

Selon la **SNFGE**, en cas d'échec des autres traitements, et malgré l'absence d'AMM pour le SII en France, on peut avoir recours à des antidépresseurs, notamment pour les formes douloureuses. Les antidépresseurs tricycliques sont ceux qui ont fait l'objet du plus grand nombre d'études avec une augmentation progressive des doses jusqu'à atteinte d'une posologie optimale efficace sans atteindre les posologies utilisées pour le traitement de la dépression.

Si les antidépresseurs sont utilisés chez les patients SII, il est important d'expliquer au patient le rationnel physiopathologique sur lequel la prescription se base. Si l'on oublie d'évoquer la « modulation centrale et périphérique de la douleur », le traitement sera vécu comme une vexation, particulièrement s'ils découvrent par eux-mêmes qu'on « les a mis sous antidépresseurs » (48) .

Les méta-analyses résumées dans les tableaux 26 et 31 (Annexe) portant sur l'évaluation de l'efficacité des antidépresseurs tricycliques et ISRS dans les symptômes globaux du SII ont montré que :

Antidépresseurs tricycliques :

- Amélioration des symptômes globaux et de la qualité de vie (194,195,234,242–244).
- Amélioration de la douleur viscérale et des douleurs d'origine centrale (188,189,195,245–247).
- Ralentissement du transit gastro-intestinal, amélioration de la diarrhée, à des doses plus élevées grâce aux effets anticholinergiques (242,247).
- Efficacité sur la détresse psychologique qui peut être induite par la maladie en agissant sur les récepteurs dopaminergiques et noradrénergiques (242,247).
- Les ATC présentent beaucoup d'effets indésirables (sécheresse buccale, sécheresse cutanée, constipation, rétention urinaire, troubles de l'accommodation, tachycardie modérée, somnolence, prise de poids, nausées) c'est pourquoi le traitement devrait être débuté à faible dose avec une augmentation progressive pour minimiser les effets secondaires (188,189,247).

Antidépresseurs ISRS :

- Les preuves de l'efficacité sont moins convaincantes (188,195,242,244).
- Une méta-analyse a montré l'inefficacité des ISRS sur les symptômes globaux du SII et la qualité de vie (243).

4.5.2.6.2 Neuromodulateur

Traitements pharmacologiques		
2 ^{ème} intention		
Classe, molécules	Mécanisme d'action	Indication
Neuromodulateur		
Prégabaline (Lyrica®)	Analogue du GABA, la prégabaline se lie également aux canaux calciques voltage-dépendants entraînant une activation des voies noradrénergiques descendantes qui conduit à une analgésie.	Douleurs neuropathiques, épilepsie, trouble anxieux généralisé

Tableau 20: Traitement pharmacologique de 2ème intention, neuromodulateurs

L'ACG n'a pas abordé la place de ce médicament dans la prise en charge du SII.

Selon la SNFGE, des traitements utilisés dans les douleurs neuropathiques comme la **prégabaline**, ont une efficacité chez les patients avec une hypersensibilité viscérale. (48)

La prégabaline n'a pas fait l'objet de **méta-analyses** dans la prise en charge du SII.

Un ECR suggère que la prégabaline pourrait être efficace pour le soulagement des douleurs abdominales, la diarrhée et les ballonnements dans le SII (248).

4.6 Aromathérapie

Aromathérapie		
	Mécanisme d'action	Indication
Huile essentielle de menthe poivrée (<i>Mentha piperita</i>) (Colpermin®)	Antispasmodique musculotrope. Le L-menthol (terpène) bloque les canaux calciques ce qui entraîne une relaxation du muscle lisse. La modulation des nocicepteurs (canaux TRP) peut avoir des effets sur les sensations viscérales.	Spasmes mineurs des voies gastro-intestinales, des flatulences et des douleurs abdominales, en particulier chez les patients qui présentent un syndrome du côlon irritable.

Tableau 21: Aromathérapie, menthe poivrée

L'ACG suggère l'utilisation de **menthe poivrée** pour soulager les symptômes globaux du SII
Recommandation conditionnelle, niveau de preuve faible (58)

La SNFGE suggère l'utilisation d'une forme de **menthe poivrée gastro-protégée** (48)

Les **méta-analyses** résumées dans les tableaux 26 et 31 (Annexe) portant sur l'évaluation de l'efficacité de la menthe poivrée dans les symptômes globaux du SII ont montré que :

- Amélioration des symptômes globaux et de la douleur (188,189,195,197,249–252).

- Les brûlures d'estomac sont le principal effet indésirable, c'est pourquoi il est recommandé d'utiliser une forme gastrorésistante (250).
- Un ECR a montré l'efficacité de la forme de menthe poivrée gastrorésistante en traitement continu (253).
- Des résultats contradictoires ont été obtenus dans un autre ECR récent, l'huile de menthe poivrée avec une formulation à libération intestinale ou iléo-colique n'a pas montré de diminution significative de la douleur abdominale ni de soulagement des symptômes globaux du SII selon les critères de la FDA et de l'EMA (254).

D'autres essais à grande échelle et méthodologiquement rigoureux pour déterminer la formulation optimale, les avantages relatifs dans différents sous-groupes du SII et l'efficacité comparative sont encouragés.

4.7 Micronutrition

4.7.1 Modulateurs de la perméabilité intestinale

4.7.1.1 L-glutamine

La glutamine est un acide aminé non essentiel qui constitue une source d'énergie privilégiée pour les cellules à renouvellement rapide telles que les lymphocytes et les entérocytes. Cet acide aminé favorise la prolifération des entérocytes, régule les protéines des jonctions serrées et supprime les voies de signalisation pro-inflammatoires (255).

Des preuves expérimentales suggèrent que la supplémentation en glutamine réduit la perméabilité intestinale (256,257).

De plus, la supplémentation en glutamine modifie le microenvironnement intestinal et régule l'utilisation et le métabolisme des acides aminés par les bactéries intestinales, modifiant ainsi la composition du microbiote intestinal (258,259).

Une méta-analyse est en cours pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des gélules entérosolubles de glutamine dans le syndrome du côlon irritable (260).

Plusieurs études ont montré l'efficacité de la glutamine :

- Un ECR en double aveugle a démontré la supériorité de l'ajout d'un supplément de glutamine (15 g par jour) à un régime pauvre en FODMAP pour améliorer les symptômes du SII tout en confirmant également les effets bénéfiques des régimes pauvres en FODMAP dans la gestion du SII (261).
- Un autre ECR a montré l'efficacité de la supplémentation orale en L-glutamine pure (5g, 3 fois par jour), elle normalisait la perméabilité intestinale et améliorait les

symptômes gastro-intestinaux, la gravité des symptômes (IBS-SSS), la fréquence et la consistance des selles dans le SII-PI (262) .

- Une étude *in vivo* a mis en évidence que la supplémentation en glutamine chez les animaux constipés améliore la fonction intestinale et atténue la constipation en modulant le microbiote intestinal (263) .
- Une étude *in vivo* réalisée en Normandie a démontré qu'une administration combinée de glutamine, curcumine, d'acides gras polyinsaturés et des peptides bioactifs issus d'un hydrolysate de poisson était capable de réduire l'hyperperméabilité du côlon et de réduire le marqueur inflammatoire CXCL1 dans un contexte de stress (264).

4.7.1.2 Dispositif médical : GELSECTAN®

Un autre traitement associant du **xyloglucane** (un polysaccharide neutre avec des propriétés muco-adhésives renforçant la perméabilité intestinale), un **extrait de protéine du pois** et des **tannins issus de pépins de raisin** (mucoprotecteur) et un **prébiotique** (XOS) a aussi montré, dans une étude en *cross-over* chez des patients avec SII-D, une augmentation du nombre de selles normales, une amélioration des douleurs abdominales, des ballonnements et de la qualité de vie (265) .

Ce dispositif médical est autorisé en France et a une indication pour « restaurer la fonction intestinale chez les patients présentant des symptômes dus au SII, à une hypersensibilité ou à la prise de certains médicaments, pour soulager et prévenir des symptômes tels que diarrhée chronique ou récidivante, tension abdominale, douleur, ballonnements et flatulences » (266).

L'ACG n'a pas abordé la place de la glutamine et du Gelsectan® dans la prise en charge du SII.

La SNFGE **recommande** la L-glutamine 15g par jour et le Gelsectan® pour cibler la perméabilité intestinale (48) .

4.7.2 Mélatonine

La mélatonine, hormone produite par la glande pinéale et également en grande partie par les cellules entérochromaffines de la muqueuse digestive, joue un rôle important dans la physiologie gastro-intestinale qui comprend la régulation de la motilité gastro-intestinale, la réaction anti-inflammatoire locale ainsi que la modération des sensations viscérales. La mélatonine semble efficace dans le traitement du SII par ses effets analgésiques, régulateur de la motilité gastro-intestinale et promoteur de la sensation de sommeil (267).

L'ACG et la SNFGE n'ont pas abordé la place de la mélatonine dans la prise en charge du SII. Une **méta-analyse** de 4 ECR (tableaux 26 et 31 (Annexe)) a montré l'efficacité de la mélatonine exogène, 3 mg par jour, dans le SII avec une amélioration de la gravité des symptômes, de la douleur et de la qualité de vie. La mélatonine a un bon profil d'innocuité (267).

4.7.3 Vitamine D

Concernant le mécanisme de la vitamine D dans le SII, elle peut améliorer efficacement la fonction intestinale pour réduire les symptômes en modulant le système immunitaire et les processus inflammatoires, en régulant le microbiote intestinal et même en influençant l'activité neuronale cependant, cette hypothèse n'a pas été prouvée (268) .

Il a été prouvé que la population atteinte du syndrome de l'intestin irritable souffrait d'une carence en vitamine D (269) .

L'ACG et la SNFGE n'ont pas abordé la place de la vitamine D dans la prise en charge du SII. **Les méta-analyses** résumées dans les tableaux 26 et 31 (Annexe) portant sur l'évaluation de l'efficacité de la vitamine D dans les symptômes globaux du SII ont montré que : (268,270,271)

- Efficacité d'une supplémentation en vitamine D dans le SII avec une amélioration significative de la gravité des symptômes et une amélioration non significative de la qualité de vie.
- La vitamine D a un bon profil d'innocuité.
- Cependant, la petite taille des échantillons, la population jeune, les ethnies limitées et les stratégies variées de dosage en vitamine D sont des limites à ces études.

4.8 Phytothérapie

4.8.1 Curcuma

De nombreuses recherches, in vitro et in vivo, ont démontré le curcuma (*Curcuma longa*), est l'une de ces plantes utilisées depuis longtemps dans la médecine traditionnelle pour soulager les troubles gastro-intestinaux, y compris le syndrome de l'intestin irritable (SII). Ses composés actifs, les curcuminoïdes, en particulier la curcumine, sont reconnus pour leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. (272)

L'ACG et la SNFGE n'ont pas abordé la place du curcuma dans la prise en charge du SII.

Une **méta-analyse** de 9 études résumée dans les tableaux 26 et 31 (Annexe) portant sur l'évaluation de l'efficacité du curcuma et de la curcumine dans les symptômes globaux du SII

a montré l'efficacité du curcuma dans l'amélioration des douleurs abdominales, la gravité des symptômes et la qualité de vie (272).

4.8.2 Aloe vera

L'**aloe vera** est une plante de la famille des Aloécacées ayant des propriétés laxatives

L'**ACG** et la **SNFGE** n'ont pas abordé la place de l'aloé vera dans la prise en charge du SII.

Les méta-analyses résumées dans les tableaux 26 et 31 (Annexe) portant sur l'évaluation de l'efficacité de l'aloé vera dans les symptômes globaux du SII ont montré que : (273,274)

- Efficacité de l'aloé vera dans les symptômes globaux du SII et une diminution de la gravité des symptômes (IBS-SSS).

Concernant les traitements à base de plantes, malgré un intérêt croissant, la qualité des preuves est faible en termes de conception d'études, ils ne sont donc pas recommandés par la SNFGE.

4.9 Probiotiques, prébiotiques, synbiotiques

4.9.1 Probiotiques oraux

4.9.1.1 *Définition*

Selon la définition de l'OMS/FAO 2001 et 2002, et une définition mise à jour de l'ISAPP (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics) en 2014, les probiotiques sont « des microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités suffisantes, confèrent un effet bénéfique pour la santé de l'hôte » (275).

L'identité de la souche est très importante, les propriétés d'un probiotique sont portées par une souche donnée, non pas par l'espèce et encore moins par le genre.

4.9.1.2 *Réglementation*

L'utilisation du terme probiotique est soumise à certaines règles de la DGCCRF (Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes).

Pour les compléments alimentaires, l'utilisation du terme « probiotique » est accordée en tant que nom de catégorie servant à caractériser la nature des substances entrant dans leur composition, sous réserve que

- Les microorganismes entrent dans la **définition des probiotiques**
- Les compléments alimentaires porteurs du terme doivent apporter **un minimum de 10^7 à 10^9 cellules vivantes d'une souche par jour.**

- Seule une allégation se référant à un effet des probiotiques sur l'**équilibre** de la flore intestinale est permise .
- Les souches ne doivent pas présenter de résistances aux antibiotiques.

4.9.1.3 Intérêt des probiotiques dans le SII

L'**ACG déconseille** les **probiotiques** pour le traitement des symptômes globaux du SII, en raison du souci d'hétérogénéité entre les études. les nombreuses souches et combinaisons de probiotiques, les différentes doses, le manque de résultats standard et l'incohérence des résultats. Recommandation conditionnelle, très faible niveau de preuve (58) .

Selon la **SNFGE**, en l'absence d'extrapolation possible d'une souche à une autre pour les probiotiques, seule l'utilisation de souches disponibles ayant montré leur efficacité dans des études randomisées contre placebo est recommandée (48) :

- la souche *Bifidobacterium infantis* 35624 (276)
- la souche *Lactobacillus plantarum* 299v (277)
- la combinaison de souches I.31 : deux *Lactobacillus plantarum* (CECT7484 et CECT7485) et une souche *Pediococcus acidilactici* (CECT7483) (278)

L'efficacité d'un traitement par probiotique dépend de la souche testée, de la dose et de la forme utilisée et ne peut être extrapolée à d'autres circonstances. Les probiotiques achetés par les patients n'ont parfois pas été testés dans des études concernant le SII et/ou sont disponibles sous une forme ou dosage différent de celui testé.

Les méta-analyses résumées dans les tableaux 27 et 32 (Annexe) portant sur l'évaluation de l'efficacité des probiotiques dans les symptômes globaux du SII ont montré :

- Diminution des symptômes globaux du SII, des ballonnements et flatulences et des douleurs abdominales (188,234,279–293).
- Amélioration de la fréquence et/ou consistance des selles pour le SII-D (288,291) ou le SII-C (294,295).
- Amélioration de la qualité de vie (279,281,285,289), de la sévérité de la maladie (291,293), de la santé mentale (291).
- Une méta-analyse a contredit ces résultats concernant l'amélioration de la qualité de vie et la sévérité de la maladie (280).
- Innocuité des probiotiques (287,288,292,294) , à l'exception d'une méta-analyse qui a montré une incidence plus élevée des évènements indésirables (286).

Les espèces, souches et combinaisons de souches ayant montré une efficacité supérieure par rapport aux autres sont :

Probiotique			
Genre		Espèce ou souche	
Souche seule	Bifidobacterium	<i>B. infantis</i> 35624 <i>B. infantis</i> combiné	(276,292)
	Lactobacillus	<i>L. plantarum</i> 299v	(277)
	Bacillus	<i>Bacillus coagulans</i>	(281,284)
Combinaison de souches	Protocole DUO (SII-D)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. longum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>	(288)
	I.31	<i>Lactobacillus plantarum</i> (CECT7484 et CECT7485), <i>Pediococcus acidilactici</i> CECT7483	(278)
	Efficacité supérieure aux souches seules		(234,279)

Tableau 22: Espèces et souches de probiotiques

Schéma posologique : dose et durée de traitement

- Une dose minimale élevée d'au moins 10^9 UFC (279) ou 10^{10} UFC par jour (282) est recommandée.
- Une courte durée de traitement (quatre semaines) semble plus efficace qu'une longue durée de traitement (281,294), alors qu'une méta-analyse recommande une durée optimale de huit semaines (284).
- Dans une méta-analyse, un délai de quatre semaines est nécessaire pour obtenir un effet thérapeutique (282).

Limites des études :

- Hétérogénéité des ECR (279,280,285,287,294).
- Faible qualité des preuves (283,292).
- Petite taille des échantillons et l'utilisation de différentes souches et combinaisons de souches (294).
- Les études ne suivent pas les critères de la FDA pour l'approbation des thérapies pharmacologiques rendant des recommandations difficiles.
- Malgré certains essais montrant des résultats positifs, la capacité à faire des recommandations sur la combinaison, l'espèce ou la souche efficace est limitée en raison des différents produits étudiés et des résultats contradictoires entre les essais individuels (234).

Les différences individuelles entre les patients atteints du SII en termes de profil immunitaire et de diversité du microbiote pourraient affecter l'efficacité du traitement à base de probiotique. Une thérapie probiotique personnalisée ou guidée par le profilage individuel du microbiote pourrait être la voie à suivre à l'avenir. De futurs essais intégrant des biomarqueurs du

microbiote intestinal ou des marqueurs métaboliques encore non identifiés pourraient améliorer l'efficacité des probiotiques.

4.9.2 Prébiotiques

4.9.2.1 *Définition*

Selon un groupe d'experts en microbiologie, nutrition et recherche clinique réunis par l'ISAPP (International scientific association for probiotics and prebiotics), les prébiotiques sont définis comme « substrats utilisés de manière sélective par des micro-organismes de l'hôte qui confèrent un bénéfice pour la santé» (275).

Selon l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO), les prébiotiques sont définis comme des composants alimentaires non viables qui améliorent la santé intestinale de l'hôte en modifiant le microbiote (296).

4.9.2.2 *Réglementation*

Selon la DGCCRF, le terme prébiotique est considéré comme une allégation de santé non spécifique. Cette allégation n'est autorisée que si elle est accompagnée d'une allégation de santé spécifique autorisée ou en attente en rapport avec l'action prébiotique.

4.9.2.3 *Intérêt des prébiotiques*

Les prébiotiques sont des fibres alimentaires solubles non digestibles qui favorisent la croissance des bactéries intestinales et concourent à maintenir l'équilibre de l'écosystème intestinal et prévenir les troubles intestinaux (297). Les prébiotiques sont associés à de nombreux bénéfices, il a été démontré que les prébiotiques améliorent la santé intestinale, peuvent moduler le système immunitaire, permettent la régulation du transit intestinal et pourraient être bénéfiques chez des personnes souffrant du syndrome de l'intestin irritable. Une partie des effets est médiée par les bactéries commensales du côlon (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et *Faecalibacterium*) qui produisent des acides gras à chaînes courtes (AGCC) grâce à la fermentation des prébiotiques.

4.9.2.4 *Source*

De nombreuses sources de prébiotiques existent dans la nature, notamment les céréales, les fruits et les légumes. Les prébiotiques peuvent également être synthétisés artificiellement et utilisés comme additifs alimentaires ou composants dans la production alimentaire.

4.9.2.5 Classification des prébiotiques

4.9.2.5.1 Glucides

Ce sont des fibres alimentaires fermentescibles qui résistent totalement à la digestion par les enzymes du tractus gastro-intestinal et stimulent sélectivement la croissance de certaines bactéries.

Prébiotique						
	Prébiotique		Source	Effets		
Glucides	Fructanes	FOS : fructo-oligosaccharide (oligomères de fructose)	Légumes: oignons, ail, poireau, topinambour) Extraits de la racine de chicorée Synthétisés à partir de saccharose	Effet bifidogène : croissance des Bifidobactéries grâce à l'enzyme β -fructosidase	Augmentation de <i>Bifidobacterium Anaerostipes</i> , <i>Faecalibacterium</i> et <i>Lactobacillus</i> Diminution <i>Bacteroides</i>	
		FIT : fructanes type inuline (polymères de fructose)				
	GOS : galacto-oligosaccharides		Légumineuses : Raffinose, stachyose			
	t-GOS : trans-galacto-oligosaccharides		Lait maternel	Conditionnant le microbiote du nouveau-né.		
	Xylanes	XOS : xylo-oligosaccharides		Fibres les plus abondantes dans le blé, le son et l'aleurone,	Dégradés sélectivement dans le côlon par des bactéries intestinales exprimant des enzymes xylanases et arabinofuranosidases.	
		AX : Arabinoxylanes				
Disaccharides	Lactulose		Synthétisé	Augmente les bactéries intestinales, améliore la rétention d'eau dans les selles et est donc associé à des effets laxatifs.		

Tableau 23: Prébiotiques

Une revue systématique de plusieurs études montre que l'inuline ne modifie pas, ou même diminue dans certains cas, la diversité bactérienne globale (297).

4.9.2.5.2 Les polyphénols végétaux

Certains polyphénols végétaux répondent à la définition de prébiotiques. 90 à 95 % des polyphénols alimentaires ne sont pas absorbés, ils sont fermentés dans le côlon par des enzymes microbiennes en métabolites absorbables (298). De nombreuses études indiquent que les avantages pour la santé de la consommation de polyphénols dépendent davantage de l'utilisation microbienne et des métabolites produits plutôt que des composés parents (298).

L'ACG et la **SNFGE** n'ont pas abordé la place des prébiotiques dans la prise en charge du SII.

En 2018, l'ACG a **déconseillé** l'utilisation des prébiotiques pour l'amélioration globale des symptômes du SII compte tenu du manque de preuves (234).

Les méta-analyses résumées dans les tableaux 27 et 32 (Annexe) portant sur l'évaluation de l'efficacité des prébiotiques dans les symptômes globaux du SII ont montré : (234,297,299)

- Une augmentation du nombre de *Bifidobactéries*
- Absence d'amélioration des symptômes globaux, de la qualité de vie
- Qualité de preuve très faible

4.9.3 Synbiotiques

4.9.3.1 *Définition*

Les synbiotiques ont été redéfinis par l'ISAPP en 2019, c'est « un mélange comprenant des micro-organismes vivants (probiotique) et un ou plusieurs substrats utilisés sélectivement par des micro-organismes de l'hôte (prébiotique) qui confère à celui-ci un bénéfice pour la santé » (300).

Les micro-organismes de l'hôte font référence aux micro-organismes résidents ou colonisant l'hôte, mais aussi aux probiotiques, les deux peuvent être des cibles pour le substrat (prébiotique) contenu dans le synbiotique.

Il existe deux sous-ensembles de synbiotiques, les synbiotiques synergiques définis comme des synbiotiques dans lesquels le substrat est conçu pour être utilisé de manière sélective par le ou les micro-organismes coadministrés et les synbiotiques complémentaires définis comme des synbiotiques composés d'un probiotique combiné à un prébiotique, ils sont conçus pour cibler les micro-organismes de l'hôte (6).

4.9.3.2 *Intérêt des synbiotiques dans le SII*

L'ACG et la SNFGE n'ont pas abordé la place des prébiotiques dans la prise en charge du SII.

Les méta-analyses résumées dans les tableaux 27 et 32 (Annexe) portant sur l'évaluation de l'efficacité des synbiotiques dans les symptômes globaux du SII ont montré :

- Absence d'efficacité dans l'amélioration des symptômes globaux du SII (188,234,290).
- En contradiction avec une autre qui montre un soulagement des symptômes globaux du SII (285).
- Les limites de ces études sont : un manque d'ECR, une faible qualité de preuve et une hétérogénéité des études (188,234,285,290).

Les résultats contradictoires des études justifient la nécessité de réaliser davantage d'ECR pour prouver les vertus des synbiotiques dans la gestion du SII.

4.10 La transplantation du microbiote fécal

4.10.1.1 Définition

La transplantation de microbiote fécal (TMF) consiste à administrer une préparation de matières fécales issues d'un sujet sain à un patient atteint d'une pathologie liée à une altération du microbiote intestinal, en vue d'exercer des effets thérapeutiques.

4.10.1.2 Indication :

La transplantation fécale a officiellement rejoint la pharmacopée humaine, au vu de sa supériorité par rapport aux antibiotiques dans le traitement des infections à *Clostridium difficile* récidivantes (301) .

4.10.1.3 Intérêt de la FMT dans le SII

De nombreuses données appuient le concept selon lequel les altérations du microbiote intestinal jouent un rôle dans l'apparition des symptômes chez certains patients atteints du SII, incitant les chercheurs à étudier l'efficacité de la TMF qui a montré son efficacité dans la colite à *Clostridium difficile*.

L'ACG déconseille l'utilisation de la **greffe fécale** pour le traitement des symptômes globaux du SII.

Forte recommandation, preuves de très faible qualité (58) .

Selon la **SNFGE**, compte-tenu des données contradictoires, la **TMF ne peut être recommandée** et reste du **domaine de la recherche** dans l'attente d'essais multicentriques de grande taille en double aveugle contre placebo utilisant les critères d'évaluation de la FDA et de l'EMA. (48)

Des recherches sont aussi nécessaires pour déterminer le type de donneur le plus approprié (frais ou congelé ; donneur aléatoire ou donneur universel) et la meilleure technique d'administration (par exemple, naso-jéjunale, coloscopie, gélules per os) (302) .

Les méta-analyses résumées dans les tableaux 28 et 32 (Annexe) portant sur l'évaluation de l'efficacité de la transplantation du microbiote fécale dans les symptômes globaux du SII ont montré :

- Amélioration des symptômes globaux du SII (303–306) et amélioration de la sévérité des symptômes (307), amélioration de la qualité de vie (308).

- Certaines méta-analyses ont montré des résultats opposés, concluant qu'il n'y a pas d'avantage à la FMT dans le SII (309–311).
- Bonne tolérance de la FMT (306,307,311).
- Dans une méta-analyse la diarrhée était plus fréquente pour la FMT administrée en gélule per os (311).

Mode d'administration de la FMT

- Une dose unique de FMT s'est avérée plus efficace (303,304,307).
- L'administration gastro intestinale supérieure (duodéscope et une sonde nasojéjunale) semblerait plus efficace que celle par gélules. (309,311).

Limites à ces études

- Niveau de preuve insuffisant : (306,308,312).
- Hétérogénéité des études (310,311).

C'est pourquoi d'autres études sont nécessaires pour confirmer le mécanisme réel et l'effet bénéfique de la FMT dans le SII.

Il faut être prudent concernant l'utilisation de la FMT, le microbiote étant suspect de contribuer à la physiopathologie des maladies auto-immunes ou métaboliques, il peut tout aussi théoriquement engendrer ce même type de pathologie.

4.11 Mode de vie et alimentation

4.11.1 Exercice physique

L'ACG n'a pas abordé la place de l'exercice physique dans la prise en charge du SII.

L'effet de l'exercice physique sur le SII n'a pas été bien étudié (12).

Selon la SNFGE, il a été démontré que la pratique d'une activité physique peut entraîner une diminution de la sévérité de la maladie (48).

Les méta-analyses résumées dans les tableaux 29 et 32 (Annexe) portant sur l'évaluation de l'efficacité de l'activité physique dans les symptômes globaux du SII ont montré :

- Amélioration des symptômes globaux du SII (188,313) sans améliorer les douleurs et la qualité de vie (313).
- La très faible qualité de preuve des études ne permet pas de recommander l'activité physique dans la prise en charge du SII (188,313).

Dans le cadre d'un petit essai contrôlé randomisé portant sur l'exercice physique enseigné par un physiothérapeute, les symptômes se sont améliorés de manière significative par rapport à un groupe témoin dont l'activité physique n'avait pas été modifiée (314).

4.11.2 Fibres alimentaires

4.11.2.1 *Définition*

Les fibres alimentaires constituent les éléments structuraux des végétaux que l'on peut qualifier de squelette (externe et/ou interne). On les trouve dans les fruits, les légumes, les légumineuses et les graines oléagineuses.

Ce sont des glucides, non digérés par les enzymes digestives et par conséquent non absorbés au niveau de l'intestin grêle. Les fibres alimentaires sont fermentées dans le côlon par des bactéries qui produisent des acides gras à chaînes courtes (AGCC) et des gaz.

Dans le côlon, la moitié des fibres alimentaires est dégradée (amidon résistant, lactose, lactulose, polyols, oligosides), le reste étant excrété dans les selles.

Les fibres alimentaires ont des effets divers et incomplètement compris sur le tractus gastro-intestinal impliquant le microbiote, le métabolisme, le temps de transit, la consistance des selles et l'absorption des acides biliaires. . L'effet laxatif des fibres est lié d'une part à leur impact sur le poids des selles (quantité totale ingérée et non digérée et pour certaines fibres, capacité de rétention d'eau) et d'autre part à leur influence sur le temps de transit (activité contractile et sécrétoire du côlon).

Les experts, selon l'actualisation des repères du PNNS (Programme National Nutrition Santé) recommandent de consommer 30 g de fibres par jour pour un transit intestinal régulier (315).

On distingue deux groupes de fibres selon leurs propriétés chimiques et leurs qualités nutritionnelles. En présence d'eau, après une étape de gonflement, les fibres peuvent soit se dissoudre (fibres solubles), soit rester insolubles. Il faut savoir que les végétaux pourvus en fibres alimentaires contiennent à la fois des fibres solubles et insolubles.

4.11.2.2 Fibres solubles

Ces fibres, comme les pectines, les gommés, les mucilages (l'Ispaghul ou Psyllium blond) sont contenues dans les fruits et les légumes, par exemple, le son d'avoine, l'orge, les haricots.

Elles ont la capacité d'absorber une grande quantité d'eau et forment un gel qui épaissit le contenu de l'estomac et retarde son passage dans l'intestin. Elles ralentissent l'absorption des nutriments, en particulier des glucides et favorisent l'équilibre de la flore intestinale (48,315).

Les fibres solubles peuvent par ailleurs occasionner des ballonnements et augmenter les flatulences en raison de l'activation des processus de fermentations dans le côlon.

Cependant les fibres solubles que l'on retrouve dans les gommés et les mucilages (Psyllium) augmentent le contenu en eau dans l'intestin grêle et le côlon, le poids des selles et leur fréquence mais n'augmentent pas les gaz.

4.11.2.3 Les fibres insolubles

Ces fibres, comme la cellulose, fibre la plus répandue et la lignine, seule fibre non glucidique, sont contenues dans les produits céréaliers (céréales complètes), surtout le son de blé, et dans les légumes en feuilles tels que les épinards ou la salade. Elles aident à se sentir rassasié et ont un effet laxatif. Elles jouent également un rôle dans la prévention et le soulagement de la constipation et de ses conséquences (hémorroïdes) (315). Les fibres insolubles sont soit à fermentation lente ou non fermentables au niveau du côlon. On trouve des fibres insolubles à fermentation lente dans les céréales et pâtes faites de grains entiers, les fruits, les légumes et les graines de lin. Les fibres insolubles et non fermentables se trouvent dans la peau des fruits et des légumes (cellulose, hémicellulose), les graines et céréales fortement fibreuses et les noix (lignine). Plus les fibres alimentaires sont insolubles, plus leur effet laxatif et la vitesse du transit intestinal sont augmentés. Les fibres insolubles ont un faible pouvoir d'absorption de l'eau mais leur action est plus prolongée du fait de l'absence de dégradation par les bactéries de la flore.

4.11.2.4 Fermentation des fibres alimentaires :

La fermentation des fibres alimentaires peut provoquer chez certaines personnes des effets secondaires indésirables, soit la production de plusieurs gaz, tels le dioxyde de carbone, l'hydrogène et le méthane. Ces gaz sont souvent malodorants et peuvent provoquer de l'inconfort sous forme de ballonnements et de flatulences chez les individus sensibles. Ces désagréments affectent particulièrement les personnes qui souffrent de problèmes gastro-intestinaux. Lorsque la fermentation est pratiquement inexistante (fibres insoluble, par exemple

la cellulose), il y a moins de formation de gaz. Pour cette raison, la consommation de fibres non fermentables peut parfois aider à traiter la constipation chez les personnes qui souffrent du SII.

4.11.2.5 Intérêt des fibres alimentaires dans le SII

L'ACG suggère d'utiliser des fibres solubles, mais pas des fibres insolubles, pour traiter les symptômes globaux du SII.

Forte recommandation, niveau de preuve moyen (58).

Selon les lignes directrices du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de Grande-Bretagne concernant les conseils en matière de régime alimentaire et de mode de vie dans le SII, une attention particulière a été accordée à la limitation de la consommation de fibres insolubles et d'amidon, la poudre d'ispaghula (une fibre soluble) ou les aliments riches en fibres solubles étant encouragés (316).

Les méta-analyses résumées dans les tableaux 26, 29 et 32 (Annexe) portant sur l'évaluation de l'efficacité des fibres dans les symptômes globaux du SII ont montré :

Les deux principales fibres analysées étaient le son de blé, une fibre insoluble, non visqueuse, peu fermentescible et le Psyllium (ou Ispaghul), une fibre soluble, visqueuse, peu fermentescible.

L'Ispaghul (Psyllium blond) : fibre soluble

- Amélioration globale des symptômes (188,197,206,317,318), résultats contredits dans deux méta-analyses (194,195).
- Amélioration des douleurs avec les fibres solubles (317).

Le son de blé : fibre insoluble

- Inefficacité des fibres insolubles (188,194,195,197,318).
- Exacerbation des douleurs et ballonnements (188,197,318).

Limites :

- La très faible qualité de preuve des études ne permettait pas de recommander l'utilisation des fibres dans le SII, cependant les fibres sont recommandées dans la constipation indolore (189,317).

En résumé, les fibres solubles, visqueuses et peu fermentescibles peuvent offrir des avantages dans le traitement du SII. L'absence apparente d'effets secondaires significatifs fait des fibres un traitement de première intention raisonnable pour les patients atteints du SII présentant des symptômes.

4.11.3 Régime pauvre en FODMAP

4.11.3.1 *Définition*

Les FODMAPs (Fermentescibles Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides And Polyols) sont un groupe de glucides à chaînes courtes, fermentescibles et faiblement absorbés. Ils sont composés d'oligosaccharides, de disaccharides, de monosaccharides et de polyols fermentescibles par la flore intestinale.

4.11.3.2 *Lien FODMAP et SII*

Les FODMAPs sont difficilement absorbés par l'intestin grêle. L'augmentation des glucides non absorbés dans l'intestin grêle entraîne une augmentation de la sécrétion d'eau dans les intestins, ce qui favorise les diarrhées et la distension abdominale.

Ces glucides sont ensuite utilisés comme substrats par les bactéries du côlon, d'où une production excessive de gaz (hydrogène, dioxyde de carbone ou méthane). Les molécules à chaîne courte (monosaccharides, disaccharides, oligosaccharides et polyols) sont plus rapidement fermentées que les fibres qui contiennent des molécules à chaîne longue (polysaccharides). La production excessive de gaz est à l'origine des ballonnements, flatulences et une distension abdominale.

Une alimentation pauvre en FODMAPs diminue les risques de ballonnements, de distension intestinale et de gaz.

La majorité des patients font un lien entre leurs symptômes et l'alimentation avec l'apparition ou l'exacerbation des symptômes gastro-intestinaux suite à l'ingestion de certains aliments. C'est pourquoi les conseils alimentaires sont une doléance régulière et légitime des patients, particulièrement autour des FODMAPs (54,105).

4.11.3.3 Différents FODMAPs

FODMAP			
Oligosaccharides		Source	Effet
Fructanes	Polymères de fructose avec une molécule de glucose en fin de chaîne	Aliments : Produits à base de blé : pain, céréales et pâtes Légumes et plantes potagères oignons Prébiotiques : FOS, Inuline	Non digérés et non absorbés par l'organisme
Galacto-oligosaccharides GOS	Polymères de galactose avec une molécule de fructose et une de glucose en fin de chaîne	Aliments : Légumineuses (Raffinose, stachyose)	
Disaccharides		Source	Effet
Lactose	Glucose+galactose	Lait d'origine animale (vache, brebis et chèvre)	Dans l'intestin grêle, la lactase permet de scinder le lactose en glucose et en galactose, qui peuvent être digérés et absorbés par l'organisme. Les personnes souffrant d'une intolérance au lactose produisent une faible quantité ou ne produisent pas de lactase. De ce fait, seule une partie infime du lactose présent dans les aliments ingérés est dégradée.
Monosaccharides		Source	Effet
Fructose	Sucre simple	Fruits, miel et sirop de maïs à forte teneur en fructose Légumes : pois croquetout Céréales : blé	Le fructose est bien absorbé lorsqu'il est en présence de glucose, car celui-ci l'aide à traverser la muqueuse intestinale par les transporteurs du glucose. Si la quantité de fructose est supérieure à la quantité de glucose (excès de fructose), l'absorption du fructose est plus lente, voire partielle, on parle alors de malabsorption du fructose, présente chez environ une personne sur trois, les sujets touchés par le syndrome de l'intestin irritable n'étant pas plus concernés que les autres.
Polyols		Source	Effet
Sucres-alcools	sorbitol, mannitol, maltitol et xylitol	Aliments: fruits et de légumes Additifs : humectants, édulcorants : chewing-gums, bonbons à la menthe, confiseries «sans sucres »	

Tableau 24: Principaux FODMAPs

4.11.3.4 *Mise en place du régime FODMAPs*

Le régime d'éviction des FODMAPs, a été défini et proposé à la fin des années 1990, par la diététicienne australienne Sue Shepherd et étudié à l'université de Monash (319).

Le tableau 33 (Annexe) présente pour chaque classe de FODMAP les aliments à éviter, riche en FODMAP et les aliments de substitution.

4.11.3.4.1 Première phase

La première étape est la substitution des aliments avec des aliments à faible teneur en FODMAP pendant deux mois consécutifs. Durant cette période, le patient doit supprimer tous les FODMAPs (les fructanes, les GOS, le lactose, les polyols et les aliments plus riches en fructose qu'en glucose). Si le patient a effectué le test respiratoire à l'hydrogène et qu'il ne souffre pas de malabsorption du fructose ou du lactose, il est inutile de se préoccuper de ces derniers (177).

4.11.3.4.2 Deuxième phase

La deuxième étape correspond à la réintroduction progressive d'aliments contenant des FODMAPs dans le régime tout en évaluant les symptômes pour déterminer leurs sensibilités.

La réintroduction nécessite de suivre certaines règles.

- Le patient doit réintroduire un seul sous-groupe de FODMAPs à la fois dans son alimentation. Au cours d'une semaine test, le patient doit consommer au minimum deux fois (ou tout au moins jusqu'à l'apparition d'un ou de plusieurs symptômes) des aliments qui ne contiennent qu'un seul type de FODMAPs afin d'évaluer le degré de tolérance. La quantité de l'apport en FODMAPs doit être représentatif de ses habitudes alimentaires, une consommation excessive ne peut que déclencher un ou plusieurs symptômes.
- Le patient ne doit pas modifier sa consommation de caféine, d'alcool ou d'autres produits susceptibles de déclencher un symptôme.
- Si l'aliment est toléré sans symptômes, le patient peut augmenter la quantité du FODMAP testé ou introduire un autre FODMAP.
- Si l'aliment testé provoque des symptômes, le patient peut tester à nouveau l'aliment en plus faible quantité ou considérer qu'il ne tolère pas l'aliment et tester un autre aliment contenant le même sous-groupe de FODMAPs afin de confirmer le résultat précédemment observé (177).

4.11.3.4.3 Troisième phase

La troisième étape est la personnalisation de l'alimentation pour éviter les aliments qui déclenchent des symptômes et pour une utilisation prolongée du régime (177).

4.11.3.5 *Intérêt d'un régime pauvre en FODMAP dans le SII*

L'ACG recommande un essai limité d'un régime pauvre en FODMAP chez les patients atteints de SII pour améliorer les symptômes globaux.

Recommandation conditionnelle, niveau de preuves très faible (58).

L'ACG estime, bien que cela ne soit pas démontré pour l'instant, que la complexité du régime pauvre en FODMAP, combiné au risque potentiel de carences nutritionnelles, ainsi que le temps et les ressources nécessaires pour fournir des conseils appropriés sur les trois phases du régime, nécessite les services d'un diététicien correctement formé.

Il est extrêmement important pour les professionnels de santé conseillant le régime pauvre en FODMAP d'informer correctement les patients en leur fournissant un matériel pédagogique afin de mettre en œuvre le régime d'une manière médicalement responsable (320).

Les **directives du NICE** recommandent un régime plus restrictif tel qu'un régime pauvre en FODMAP si les symptômes du SII persistent après avoir suivi les directives diététiques générales (316).

Les méta-analyses résumées dans les tableaux 29 et 32 (Annexe) portant sur l'évaluation de l'efficacité d'un régime pauvre en FODMAP dans les symptômes globaux du SII ont montré :

- Amélioration des symptômes globaux du SII (188,321–325) et diminution de la gravité des symptômes (324–327).
- Diminution des douleurs abdominales (321,323,324,328), diminution des ballonnements et de la distension abdominale (321–323,328).
- Amélioration de la qualité de vie (324,326–328).
- Diminution de la fréquence des selles et amélioration de la consistance des selles SII-D (169,326), résultat contredit dans une autre méta-analyse (328).

Les limites des études : Très faible qualité de preuve et haut risque de biais (188,321–323,325,327,329).

Impact du régime pauvre en FODMAP sur le microbiote :

- Malgré son innocuité à court terme (324), une restriction à long terme des FODMAP pourrait entraîner des altérations délétères du microbiome et réduire l'abondance des bactéries commensales (330).

- Une étude récente a montré que les bactéries fécales telles que *Actinobacteria*, *Bifidobacterium* et *Faecalibacterium prausnitzii*, chez les patients suivant un régime pauvre en FODMAP, étaient considérablement réduites, ainsi que les cytokines pro-inflammatoires (331).
- Deux méta-analyses ont montré une diminution des Bifidobactéries lors d'un régime pauvre en FODMAPs (324,332), sans pour autant avoir d'effet sur la diversité microbienne (332).

Des études supplémentaires, avec des cohortes de patients et des symptômes plus définis ainsi que des mesures claires et standardisées des symptômes du SII avant et après l'intervention, sont nécessaires sur la période de réintroduction et personnalisation pour déterminer les effets à long terme d'un régime pauvre en FODMAP.

4.11.4 Régime sans gluten

Le gluten, principale protéine présente dans les céréales comme le blé, le seigle, l'orge, l'avoine et l'épeautre, a été présenté comme responsable d'un large éventail de troubles gastro-intestinaux.

L'ACG n'a pas abordé la place d'un régime sans gluten dans la prise en charge du SII.

La **SNFGE** considère qu'il n'existe **aucun intérêt** à proposer un **régime sans gluten** aux patients en l'absence de maladie cœliaque avérée même si une sensibilité au gluten sans maladie cœliaque a été décrite récemment (54).

Les méta-analyses résumées dans les tableaux 29 et 32 (Annexe) portant sur l'évaluation de l'efficacité d'un régime sans gluten sur les symptômes globaux du SII ont montré :

- Deux méta-analyses ont observé l'efficacité d'un régime sans gluten chez les patients SII, la diminution des symptômes globaux n'était pas significative et la qualité des preuves des études était très faible (188,322).

4.11.5 Les habitudes alimentaires

Selon la SNFGE, les règles à respecter sont (54,177):

- Manger dans le calme, en quantité raisonnable, prendre son temps et bien mâcher les aliments pour limiter un apport trop important en FODMAP et autres aliments déclencheurs des symptômes.
- Limiter la consommation de graisses, de caféine et d'alcool.
- Ne pas sauter de repas, manger régulièrement, faire trois repas par jour
- Répartir l'apport de fibres de façon homogène sur la journée

4.12 Traitements alternatifs complémentaires

4.12.1 Thérapies psychologiques

Des avancées dans notre compréhension de l'axe microbiote intestin-cerveau, et les progrès dans les neurosciences cognitives et la science de l'intervention comportementale ont montré que les psychothérapies efficaces dans le traitement de la dépression, de l'anxiété et la douleur chronique peuvent être adaptées pour gérer les principaux symptômes du SII, y compris les douleurs abdominales, l'hypersensibilité viscérale, la motilité gastro-intestinale, les troubles du transit et la qualité de vie (333,334).

Les états cognitifs et affectifs sont dirigés par les centres émotionnels du cerveau et déterminent comment un stimulus venant de l'intestin est perçu, interprété et régulé.

Une peur des symptômes, un catastrophisme, des biais attentionnels, une hypervigilance, une somatisation et une sensibilité au stress sont des exemples de facteurs cognitivo-affectifs qui ont un impact négatif sur le SII (48).

4.12.1.1 Différentes techniques psychothérapies dirigées sur l'intestin

4.12.1.1.1 La thérapie cognitivo-comportementale (TCC)

La TCC est basée sur la relation entre nos cognitions (pensées), nos comportements et nos émotions. L'utilisation de la TCC dans le SII permet aux patients de modifier les croyances négatives concernant les symptômes, d'apprendre des techniques de gestion du stress et de l'anxiété, de développer des stratégies d'adaptation pour faire face aux symptômes et d'améliorer les habitudes alimentaires et de vie. En abordant les aspects psychologiques et comportementaux du SII, la TCC contribue à réduire les symptômes et à améliorer la qualité de vie des patients.

4.12.1.1.2 L'hypnothérapie dirigée vers l'intestin (GDH : Gut Directed Hypnotherapy)

La GDH est devenue une approche de plus en plus reconnue dans la gestion du SII.

Elle comprend l'éducation relative à l'appareil digestif, l'induction d'un état hypnotique et l'utilisation d'images personnalisées conçues par les spécialistes pour aider à normaliser le fonctionnement intestinal.

L'hypnothérapie peut aider à réduire les symptômes gastro-intestinaux tels que les douleurs abdominales, les ballonnements et les troubles du transit par des suggestions et des visualisations, elle peut influencer positivement le fonctionnement de l'intestin.

L'hypnose médicale peut induire un état de relaxation profond, ce qui peut réduire le stress et l'anxiété, elle peut également aider à modifier la perception douloureuse.

En réduisant les symptômes physiques et améliorant le bien-être psychologique, la GDH peut améliorer la qualité de vie.

4.12.1.1.3 Relaxation

La relaxation est une technique simple qui peut être pratiquée de manière autonome. Elle pourrait aider les patients atteints du SII dans la réduction du stress et de l'anxiété en pratiquant des techniques telles que la méditation et le yoga connues pour diminuer le stress, ce qui peut améliorer les symptômes gastro-intestinaux. Elle pourrait également améliorer la motilité intestinale et diminuer la douleur abdominale. Il est important d'explorer différentes techniques de relaxation pour trouver celle qui convient le mieux.

Si l'acceptabilité des patients aux différentes thérapies psychologiques est bonne, le problème reste à l'heure actuelle, l'accessibilité des praticiens et l'absence de remboursement des séances.

4.12.1.2 Intérêt dans psychothérapies dans le SII.

L'ACG suggère que les **psychothérapies dirigées sur l'intestin** soient utilisées pour traiter les symptômes globaux du SII.

Recommandations conditionnelles, niveau de preuve très faible (58).

Selon la **SNFGE**, la bonne tolérance de ces traitements, quand ils sont réalisés par des professionnels qualifiés et la durabilité de leur effet même après l'arrêt des séances, plaident pour leur utilisation de manière isolée ou en association avec les autres traitements.

En **France**, l'hypnose qui peut être réalisée en séance individuelle ou en groupe est beaucoup plus utilisée que les thérapies cognitivo-comportementales.

La méditation pleine-conscience est également validée dans cette indication de manière plus récente et se développe aussi (48).

Les méta-analyses résumées dans les tableaux 26, 30 et 32 (Annexe) portant sur l'évaluation des thérapies psychologiques, TCC, hypnothérapie, relaxation dans les symptômes globaux du SII ont montré:

- Une efficacité de différentes psychothérapies (TCC, hypnothérapie, relaxation, la thérapie psychologique à composantes multiples et la psychothérapie dynamique) dans le SII (188,242,244,335).

Thérapie cognitivo-comportementale (TCC) :

- Efficacité globale dans le SII (336–338), la TCC a montré son efficacité à long terme (jusqu'à 12 mois) sur les symptômes gastro-intestinaux (335).
- Elle est aussi efficace pour soulager la gravité des symptômes, l'anxiété, dépression et améliorer la qualité de vie (337,338).

Hypnothérapie (GDH) :

- Efficacité globale de l'hypnothérapie dirigée par l'intestin (GDH) dans le SII (336,339,340), efficacité sur les symptômes gastro-intestinaux (339).

Limites :

- La très faible qualité de preuve, l'hétérogénéité des études, la petite taille des échantillons (188,242,244,338).
- Les traitements pharmacologiques (antidépresseurs) sont souvent autorisés, le faible nombre de patients, les modalités variables d'administration des traitements et la difficulté d'avoir un groupe un placebo, rendent l'évaluation de l'efficacité globale des différentes techniques entre elles ou en comparaison à des traitements plus classiques difficiles (48).

4.12.2 Les techniques de manipulation corporelle

4.12.2.1 *Acupuncture*

4.12.2.1.1 Définition

L'acupuncture, une pratique de médecine traditionnelle chinoise basée sur une théorie selon laquelle le bien-être et la santé sont associés à la circulation du Qi , ou « force vitale », consiste en la stimulation de «points d'acupuncture» Bien qu'elle puisse améliorer la qualité de vie des patients, son efficacité peut varier d'une personne à l'autre.

4.12.2.1.2 Réglementation

Le ministère de la santé souligne que, bien que de nombreux bénéfices thérapeutiques aient été revendiqués par les acupuncteurs dans les douleurs chroniques, l'anxiété, la dépression ou l'insomnie chronique, les troubles liés à la grossesse et les addictions, seuls certains effets positifs sur les douleurs chroniques, les nausées et les vomissements ont été suffisamment prouvés.

L'acupuncture réalisée légalement présente peu de risques d'effets indésirables graves. Cependant, pour assurer la sécurité du patient, il est recommandé que l'acupuncture soit utilisée en complément des traitements médicaux conventionnels et non en remplacement de ces derniers (341).

4.12.2.1.3 Intérêt de l'acupuncture dans le SII

L'ACG et la **SNFGE** n'ont pas abordé la place de l'acupuncture dans la prise en charge du SII. **Les méta-analyses** résumées dans les tableaux 30 et 32 (Annexe) portant sur l'évaluation de l'acupuncture dans les symptômes globaux du SII ont montré :

- Une efficacité globale dans le SII (337,342), l'une des méta-analyses regroupe quinze méta-analyses (342).
- La très faible qualité de preuve des études et la petite taille des échantillons est cependant à prendre en compte (342).

4.12.2.2 *L'ostéopathie viscérale*

L'ostéopathie viscérale, une branche de l'ostéopathie, peut jouer un rôle dans la prise en charge du SII. Elle vise à améliorer la motilité intestinale, à réduire les tensions musculaires, à corriger les déséquilibres posturaux et à réduire le stress et l'anxiété associés au SII. Pratiquée par un ostéopathe qualifié, elle peut apporter un soulagement des symptômes pour certains patients, mais elle ne remplace pas les autres aspects du traitement du SII.

4.12.2.2.1 Intérêt de l'ostéopathie viscérale dans le SII

L'ACG et la **SNFGE** n'ont pas abordé la place de l'ostéopathie dans la prise en charge du SII. Trois ECR (343–345), ont montré des effets bénéfiques sur les symptômes digestifs (distension abdominale, douleur et sensibilité rectale), une diminution de la gravité des symptômes et une amélioration de la qualité de vie 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.

4.13 Médicaments non recommandés dans le SII

4.13.1 Les anti-inflammatoires intestinaux

- **Mésalazine (=Mésalamine, dérivés du 5ASA)** Pentasa®, Fivasa®, Rowasa®

Un état d'inflammation de bas grade ou une activation immunitaire sont présents chez certains sujets souffrant du SII, l'hypothèse selon laquelle des composés anti-inflammatoires, tels que ceux largement utilisés dans les maladies inflammatoires de l'intestin, pourraient être efficaces dans le SII a été explorée.

Les méta-analyses résumées dans les tableaux 26 et 31 (Annexe) portant sur l'évaluation de la mésalazine dans les symptômes globaux du SII ont montré :

- L'inefficacité de la mésalazine dans le SII avec une absence d'amélioration des symptômes globaux et de l'activité immunitaire (188,346,347).
- Une absence d'amélioration des douleurs, de l'inconfort abdominal, des ballonnements et de la fréquence des selles (346,348).

Par conséquent, elle ne doit pas être prescrite dans le cadre du SII et est réservée à son indication dans la Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn.

4.13.2 Cisapride, Benzapride

Ce sont des modulateurs sérotoninergiques, antagonistes mixtes 5-HT₃/agoniste 5-HT₄, qui entraînent une libération d'acétyl choline par le plexus myentérique.

Ces molécules n'ont pas d'AMM en France.

Les méta-analyses résumées dans les tableaux 26 et 31 (Annexe) portant sur l'évaluation de ces deux molécules dans les symptômes globaux du SII-C ont montré:

- Une inefficacité dans les symptômes globaux du SII-C (189,194,211,349).
- Ces molécules ont provoqué des effets indésirables graves à l'origine du retrait du cisapride à cause d'une toxicité cardiaque (189,349).

4.13.3 Dompéridone

Dompéridone (Motilium®) est un prokinétique inhibiteur des récepteurs dopaminergiques D₂, il possède une AMM pour les nausées et vomissements.

Les méta-analyses résumées dans les tableaux 26 et 31 (Annexe) portant sur l'évaluation de la dompéridone dans les symptômes globaux du SII ont montré une inefficacité du traitement (189,194).

4.14 Conclusion : traitements sur le marché en France

Selon la **SNFGE**, l'absence d'accès à certains traitements innovants du SII en Europe et particulièrement en France pénalise les patients et contraint les professionnels de santé à utiliser des stratégies moins validées, parfois en contradiction avec les recommandations américaines (48).

- L'usage d'antispasmodiques non anticholinergiques, d'une formulation de menthe poivrée gastro-résistante et de probiotiques qui ont fait leurs preuves dans des études randomisées sont recommandés pour soulager notamment les douleurs abdominales.
- En cas de constipation, faute d'avoir des traitements laxatifs sécrétagogues (activateurs des canaux chlorure, de récepteur de guanylate cyclase et agonistes des récepteurs 5-HT₄), les laxatifs à base de PEG pour le SII-C sont recommandés en association avec des traitements ciblant les autres symptômes.
- Pour les formes avec diarrhée prédominante, en cas de suspicion de BAM faute d'avoir les nouveaux chélateurs des acides biliaires, l'essai de cholestyramine est suggéré. Dans les autres cas, faute d'avoir une prise en charge pour la rifaximine ou une disponibilité de l'alosétron et de l'eluxadoline, on peut utiliser l'ondansétron, les antidépresseurs (notamment tricycliques) et les nouveaux traitements ciblant la perméabilité comme la L-glutamine et le Gelsectan®.
- Enfin, si les recommandations concernant le régime pauvre en FODMAPs et l'utilisation de traitements alternatifs comme l'hypnose et la méditation pleine conscience sont applicables en France, l'utilisation des thérapies cognitivo-comportementales est pour l'instant peu développée chez nous.

Les recommandations de l'**ACG** mettent en évidence un niveau de preuve insuffisant nécessitant de réaliser d'autres études randomisées à grande échelle comparant les modalités de diagnostic ou thérapeutiques entre elles ou contre un placebo (58).

4.15 Nouvelles thérapeutiques et orientations futures

L'espoir pour l'avenir est de développer des traitements individualisés en utilisant des biomarqueurs exploitables pour identifier les mécanismes sous-jacents aux symptômes et ainsi classer les patients sur la base de la physiopathologie sous-jacente. Cette approche permettrait de s'éloigner des traitements ciblant le ou les symptômes prédominants (350).

4.15.1 Traitements pharmacologiques en cours de développement

4.15.1.1 Nouvelles approches pour traiter la constipation

4.15.1.1.1 Médicaments réduisant l'absorption des acides biliaires : Elobixibat

Ce médicament n'est pas autorisé par l'EMA, ni la FDA, il est approuvé au Japon depuis janvier 2018.

L'elobixibat (anciennement A3309), est un inhibiteur sélectif du transporteur iléal des acides biliaires. Il réduit la réabsorption iléale active des acides biliaires, augmentant ainsi la concentration d'acides biliaires pénétrant dans le côlon, ce qui entraîne une accélération du transit et une augmentation du nombre de selles via la stimulation de la sécrétion et de la motilité colique. C'est un médicament de première classe pour le traitement de la constipation chronique (351).

Un ECR de phase 3 (352) et une étude post-commercialisation prospective et multicentrique (353) ont conclu que l'elobixibat a été bien toléré et efficace chez des patients souffrant de constipation sévère, il a amélioré les scores de qualité de vie avec une augmentation du nombre de selles par semaine et une augmentation du score sur l'échelle de Bristol. Cependant, bien que l'elobixibat soit sûr et généralement bien toléré, des effets indésirables tels que des douleurs abdominales et de la diarrhée ont été fréquemment observés (352).

Cependant, aucune étude évaluant l'efficacité d'elobixibat chez les patients atteints de SII-C n'est actuellement en cours (<https://clinicaltrials.gov/>)

4.15.1.1.2 Médicaments réduisant l'absorption des ions

Ces médicaments entraînent une rétention d'eau dans la lumière intestinale ce qui permet d'augmenter le transit en inhibant des transporteurs exprimés dans l'intestin.

- Mizagliflozine

Le mizagliflozine est un inhibiteur du cotransporteur sélectif sodium-glucose SGLT1

Le cotransporteur SGLT1 est présent au niveau de l'intestin et du tube contourné proximal, il permet l'absorption, dans l'intestin, du glucose et du galactose, ainsi que d'ions sodium en

utilisant le gradient de concentration du sodium créé par la pompe Na^+/K^+ ATPase sur la membrane basolatérale de l'entérocyte (354).

Dans un ECR de phase 2 chez des patients souffrant de constipation chronique, la mizagliflozine a permis une augmentation du nombre de selles par semaine.

Le médicament semble également sûr, bien qu'après seulement une semaine de traitement, des diarrhées et une distension abdominale ont été jugées liées au traitement (355).

- **DRAinh-A250**

Le DRAinh-A250, un inhibiteur de la protéine DRA.

La protéine DRA est un échangeur d'anions SLC26A3 permettant l'entrée dans les entérocytes d'ions chlorures et la sortie luminale d'ions bicarbonates.

Le DRAinh-A250 inhibe l'échangeur SLC26A3, bloque ainsi l'absorption des liquides dans les anses fermées coliques, mais pas dans les anses jéjunales de souris et inverse la constipation induite par le loperamide cependant, il n'y a pas d'étude humaine à ce jour (356).

- **Mexilétine (NAMUSCLA®)**

Ce médicament a une AMM en France pour le traitement symptomatique de la myotonie chez les patients adultes atteints de troubles myotoniques non-dystrophiques.

La mexilétine est un antiarythmique classe Ib, elle bloque les canaux sodiques des fibres musculaires sujettes aux décharges répétées. Elle soulage ainsi les symptômes myotoniques en diminuant la raideur musculaire.

Une étude est en cours pour comprendre si la mexilétine restaurera la motilité colique normale chez un patient souffrant du SII présentant une mutation faux-sens du gène SCN5A, qui code pour un canal sodique NaV1.5 (357). Une étude in vitro a montré que la mexilétine rétablit le fonctionnement de ce canal sodique et l'administration de mexilétine à un porteur de cette mutation (qui souffrait du SII-C) a normalisé ses habitudes intestinales (46).

4.15.1.2 Nouvelles approches analgésiques

Les nouvelles approches analgésiques comprennent des perfectionnements des **sécrétagogues** existants.

4.15.1.2.1 Les agonistes de la guanylate cyclase : **Linacotide à libération retardée**

Lorsque le GMPc est sécrété dans l'espace extracellulaire il entraîne d'une part une augmentation du péristaltisme, mais également une diminution de la conduction des neurones nociceptifs afférents sous-muqueux, atténuant ainsi la douleur viscérale (212,358).

Il existe deux médicaments agonistes des rGC-C sur le marché, le linacotide et le plécanatide. Dans un essai préliminaire randomisé et contrôlé, l'efficacité de l'administration ciblée de linacotide dans le milieu de l'iléon ou jonction iléo-caecale sur les symptômes abdominaux et les effets sécrétoires chez des patients SII-C a été étudiée. Un soulagement de la douleur a été observé pour les deux zones d'administration alors qu'un soulagement de la constipation n'a été observé que pour l'administration dans le milieu de l'iléon. Ces données suggèrent que les effets du linacotide peuvent être modulés par une administration ciblée dans l'intestin (359).

4.15.1.2.2 Ligand biaisé des récepteurs μ -opioïdes : **Olicéridine**

Il a été approuvé par la FDA en 2020.

L'olicéridine est un **ligand biaisé** des récepteurs μ opioïdes. Un ligand biaisé induit une dynamique conformationnelle particulière dans la structure du récepteur, qui elle-même active ou inhibe une voie de signalisation intracellulaire plutôt qu'une autre (360).

Lorsque les opioïdes classiques se lient aux récepteurs μ -opioïdes (MOR), ils induisent non seulement une analgésie par l'activation des voies médiées par les protéines G, mais également la voie de la β arrestine, qui inhibe la motilité gastro-intestinale et déprime les fonctions centrales (par exemple, la cognition et la respiration) responsables des effets indésirables des opioïdes. L'olicéridine active exclusivement la voie de signalisation médiée par les protéines G, celle de la β arrestine est inhibée, ce qui entraîne une analgésie, avec une réduction du dysfonctionnement gastro-intestinal (361).

Un ECR de phase 3 a montré l'innocuité et l'efficacité de l'olicéridine dans le soulagement de la douleur postopératoire aiguë modérée à sévère chez les patients subissant une abdominoplastie (362).

L'olicéridine a des effets analgésiques similaires à ceux de la morphine, bien qu'à ce jour, il n'y ait pas d'étude humaine sur la douleur viscérale.

4.15.1.2.3 Agoniste des récepteurs cannabinoïdes CB₂ : Olorinab

L'olorinab est un agoniste complet hautement sélectif du récepteur cannabinoïde 2 (CB₂).

Le récepteur CB₂ est exprimé dans le plexus nerveux intrinsèque, sur certaines cellules immunitaires, sur l'épithélium colique sain et dans le cerveau. Il a été démontré que CB₂ est régulé positivement dans le tractus gastro-intestinal lors d'une inflammation intestinale et qu'il module la sensibilité viscérale dans des modèles animaux (363).

Dans un essai randomisé ouvert, l'olorinab a réduit les douleurs abdominales et amélioré le transit intestinal chez des patients atteints de la maladie de Crohn (364).

Cependant, dans un ECR de phase IIb, l'efficacité de l'olorinab sur l'amélioration des douleurs abdominales dues au SII n'était pas significative, c'est pourquoi sa probabilité d'approbation par la FDA est peu probable (365,366).

4.15.1.2.4 Antihistaminique: Ébastine

L'hypersensibilité viscérale serait associée à l'activation des mastocytes, qui entraîne le relargage par ces cellules de médiateurs comme **l'histamine et la tryptase**, responsables de l'activation des nocicepteurs de l'intestin.

L'ébastine, antihistaminique antagoniste du récepteur H₁ à l'histamine (H_{1r}), pourrait limiter l'hypersensibilité viscérale et donc les douleurs liées au SII.

Dans un ECR, l'ébastine qui semble atténuer l'hypersensibilité viscérale in vitro a conduit à des améliorations significatives des symptômes globaux et de la douleur abdominale chez les patients atteints du SII (367).

Un autre ECR de phase 2 a montré son efficacité dans le traitement du SII avec un soulagement des symptômes globaux et une amélioration de la douleur abdominale (368).

*1.1.1.1 Aliment médical : Immunoglobulines bovines dérivées du sérum : **Entera Gam***

Un aliment médical est défini par la Food and Drug Administration comme «un aliment formulé pour être consommé ou administré par voie entérale sous la surveillance d'un médecin et qui est destiné à la prise en charge diététique spécifique d'une maladie ou d'un état pour lequel des exigences nutritionnelles distinctes, fondées sur des critères reconnus, sont établies par une évaluation médicale.» (369).

L'immunoglobuline bovine dérivée du sérum (SBI), commercialisée sous la marque **Entera Gam**[®], a été approuvée par la FDA pour une utilisation chez les patients souffrant de selles molles et fréquentes chroniques, notamment SII-D et les MICI, sous la supervision d'un médecin (370).

L'Entera Gam est composé d'immunoglobulines bovines dérivées du sérum/isolat protéique (SBI), principalement des IgG. Il a été démontré que les immunoglobulines contenues dans SBI se lient à des antigènes présents à la surface des bactéries, de champignons et de virus, y compris ceux impliqués dans les maladies humaines. Cette liaison empêche le passage des antigènes et donc l'activation du système immunitaire. L'atténuation de la réponse immunitaire dans le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) qui en résulte permettrait de restaurer l'homéostasie intestinale, conduisant à la reprise d'une fonction intestinale normale et à l'absorption des nutriments.

Une étude pilote sur un petit nombre de sujets avait montré l'efficacité du SBI dans le traitement du SII-D (371). Une étude récente suggère que l'utilisation du SBI peut entraîner des diminutions cliniquement pertinentes de la fréquence quotidienne des selles chez les patients atteints du SII-D, ainsi que des améliorations dans la gestion globale de leur état et de certains aspects de la qualité de vie (372).

4.15.2 Thérapeutiques futures basées sur le microbiote

La possibilité d'obtenir le profil du microbiome des individus à des fins de diagnostic est devenue possible, car les coûts du séquençage métagénomique deviennent plus abordables. Déterminer le profil exact de la dysbiose du microbiote chez chaque patient permettrait de concevoir un traitement personnalisé tel que des formulations probiotiques personnalisées, des antimicrobiens ciblés ou des médicaments immunothérapeutiques pour chaque patient (6).

4.15.2.1 *Les probiotiques de nouvelle génération (PNG) et produits biothérapeutiques vivants (PBV)*

Contrairement aux probiotiques traditionnels, les PNG ont non seulement un spectre prophylactique, mais également thérapeutique. Les probiotiques traditionnels ciblent principalement la santé intestinale alors que les PNG ciblent également d'autres maladies comme le cancer, les maladies cardio-vasculaires, les infections, les maladies auto-immunes, les diabètes, la Covid-19. De ce fait, les PNG doivent plutôt entrer dans le cadre réglementaire des médicaments. Ils constituent des outils thérapeutiques d'avenir dont l'efficacité doit être prouvée dans le cadre d'essais cliniques chez l'homme.

Récemment, la FDA a introduit le terme de produit biothérapeutique vivant (PBV) ou LBP (live biotherapeutic product) comme « produit biologiques composés de micro-organismes vivants, tels que des bactéries, des virus ou des levures, qui est utilisé comme thérapie pour traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies et n'est pas un vaccin ». Le concept de PBV vient clarifier la situation intermédiaire du terme PNG, en donnant aux micro-organismes concernés un vrai rôle thérapeutique, absent de la définition actuelle des probiotiques, et en lui donnant aussi une véritable place dans le marché pharmaceutique (5,6).

4.15.2.1.1 Bactéries commensales

Les probiotiques de nouvelle génération (PNG), composés de bactéries commensales anaérobies potentiellement bénéfiques en santé animale et humaine, ont été identifiés sur la base d'une comparaison de la composition du microbiote de patients souffrant de dysbioses et de personnes saines. (5,6)

Les principaux prototypes historiques sont des bactéries commensales très abondantes dans le microbiote intestinal humain sain comme *Akkermansia* et *Faecalibacterium*.

Une diminution d'*Akkermansia muciniphila* est associée à certaines maladies comme l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires et l'inflammation de bas grade.

Faecalibacterium prausnitzii est considéré comme un biomarqueur de bonne santé. Les patients souffrant de plusieurs syndromes et maladies tels que les MICI, le syndrome de l'intestin irritable, le cancer colorectal, l'obésité et la maladie cœliaque ainsi que chez les personnes âgées fragiles ont des taux diminués de *Faecalibacterium prausnitzii*. Son efficacité a été démontrée dans des modèles animaux, induisant la production de cytokines anti-inflammatoires, la protection de la barrière intestinale et réduisant les cytokines pro-inflammatoires dans des modèles atteints de colite ou de MICI (373,374).

Des recherches récentes ont permis d'identifier d'autres bactéries intestinales comme de potentiels PBV, notamment *Christensenella minuta* diminuée chez les patients souffrant de MICI et du syndrome de l'intestin irritable.

4.15.2.1.2 Bactéries alimentaires modifiées

Les bactéries alimentaires sont essentiellement des bactéries lactiques (*Lactobacillus spp.* et *Lactococcus spp.*) et des bactéries *Bifidobacterium spp.*, mais elles peuvent aussi être des souches probiotiques de *Bacillus* ou d'*Escherichia Coli*. Ces probiotiques sont modifiés génétiquement afin de délivrer in situ des molécules d'intérêt thérapeutique (protéines d'intérêt-santé) par ingénierie génétique. Une souche probiotique bien caractérisée est utilisée comme véhicule pour la délivrance d'une molécule d'intérêt-santé qui peut conduire à l'annulation du phénotype de la maladie.

Les espoirs sur les PNG/PBV, sont très grands en tant que compléments à des traitements pharmaceutiques classiques. Il faut convaincre l'EMA à autoriser des essais avec ces PNG/PBV afin de produire ces bactéries qui sont souvent très sensibles à l'oxygène dans le but de prouver leur non-toxicité et leur efficacité. (6)

4.15.2.2 *Postbiotiques, parabiotiques*

De nouveaux noms tels que parabiotique et postbiotique ont été inventés pour représenter des composants non vivants du microbiote, qui ont une activité biologique et apportent des avantages à l'hôte. Certaines études ont montré que les bactéries vivantes ne sont pas nécessaires pour obtenir des effets bénéfiques lors de l'utilisation de probiotiques dans le traitement des symptômes des troubles intestinaux et pourraient avoir au contraire des réponses inflammatoires locales (375,376).

4.15.2.2.1 Postbiotiques

Les postbiotiques sont des facteurs solubles non viables, tels que des composants de la paroi cellulaire bactérienne, des enzymes, des peptides comme le glutathion, des polysaccharides, des acides organiques et des acides gras à chaîne courte, sécrétés par des bactéries vivantes ou libérés lors de la lyse cellulaire. L'avantage des postbiotiques réside dans leur profil d'innocuité et leur durée de conservation plus longue que les probiotiques (377).

Dans une étude récente, il a été démontré que *Lactobacillus casei* DG et son postbiotique (obtenus après centrifugation de la culture), atténuent la réponse inflammatoire de la muqueuse dans un modèle de culture d'organes ex vivo d'un SII-D post-infection (378).

Néanmoins, d'autres études sont nécessaires pour valider les effets bénéfiques des postbiotiques seuls ou en association avec des probiotiques pour le traitement du SII.

4.15.2.2.2 Parabiotiques

Les parabiotiques, également appelés « probiotiques non viables », « probiotiques inactivés » ou « probiotiques fantômes », font référence à des cellules ou des fractions cellulaires microbiennes inactivées (non viables) pour conférer un bénéfice pour la santé lorsqu'elles sont administrées à des doses appropriées (375,376).

4.15.2.3 *Thérapie bactériophage*

Les bactériophages, virus qui infectent les bactéries, contrôlent les populations microbiennes dans le tractus gastro-intestinal, environ 1200 génotypes viraux ont été retrouvés au sein des génomes bactériens dans le contenu fécal d'un individu sain (379).

Des changements dans la diversité des bactériophages ont été rapportés à l'état malade, mais différentes études ont montré des résultats contradictoires, certaines études rapportant une diminution de la diversité par rapport à d'autres études faisant état d'une diversité accrue (380).

Puisque les bactériophages peuvent exercer une pression sélective sur des membres ciblés de la communauté bactérienne du microbiote intestinal, ils peuvent être manipulés pour développer des thérapies contre le SII.

Les applications potentielles des bactériophages comprennent la conception de phages pour « corriger » la dysbiose du microbiote, la création de thérapies par les phages pour cibler certaines espèces bactériennes responsables d'une maladie intestinale et le développement de composés qui bloquent l'induction des phages afin d'inhiber la croissance de certaines bactéries qui nécessitent que les phages restent viables.

4.15.2.4 *Composés antimicrobiens de précision*

Pour modifier la dynamique et la composition du microbiote intestinal, on peut utiliser un peptide antimicrobien de précision capable de cibler des espèces microbiennes spécifiques qui ont été identifiées comme étant associées aux symptômes du SII.

4.15.2.4.1 CRISPR-Cas9

Par exemple, en théorie, on pourrait concevoir des antimicrobiens de précision ou même utiliser la technologie CRISPR-Cas9, pour réduire la population de bactéries telles que *Methanobrevibacter smithii* qui produit du méthane chez les patients atteints du SII-C.

Le système CRISPR/Cas9, prix Nobel de chimie en 2020, est un nouveau système simple, rapide et efficace pour couper l'ADN à un endroit précis du génome, dans n'importe quelle cellule. Il est constitué d'un « ARN guide », qui cible une séquence d'ADN particulière, associé à l'enzyme Cas9, qui, comme des ciseaux moléculaires, coupe l'ADN (381).

4.15.2.4.2 Nanotubes contractiles

Les nanotubes contractiles sont des systèmes contractiles qui se lient aux récepteurs situés à la surface des cellules bactériennes, puis injectent un tube creux dans la paroi cellulaire, permettant la dépolarisation de la membrane interne, tuant ainsi la cellule bactérienne (382).

4.16 Conclusion sur la prise en charge du SII

Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques du SII a permis de développer de nouvelles stratégies de traitement pour prendre en charge les patients, en particulier la composante douleur abdominale du SII, pour laquelle les neuromodulateurs centraux ou les thérapies psychologiques sont les principales approches.

Les divers mécanismes moléculaires ciblés par les médicaments en cours de développement permettent d'espérer un impact substantiel sur la prise en charge du SII dans un avenir prévisible.

Néanmoins, une relation médecin-patient solide, attentive à l'histoire clinique et à l'appréciation des effets des symptômes sur la vie du patient, ainsi qu'une explication de la maladie et de son histoire naturelle, de même qu'une prise de décision partagée, sont les clés d'une prise en charge efficace du SII.

5 Rôle du pharmacien

Le pharmacien joue un rôle important dans la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable (SII) en tant que membre de l'équipe de soins de santé. Voici quelques-unes des façons dont le pharmacien peut contribuer à la prise en charge du SII.

5.1 Relation de confiance

La relation entre le pharmacien et son patient revêt une importance primordiale. Il incombe au pharmacien d'être à l'écoute de manière attentive et empathique envers son patient, ce qui contribue à améliorer sa prise en charge et lui proposer les conseils les plus appropriés.

5.2 Entretien pharmaceutique

5.2.1 Objectifs thérapeutiques

La prise en charge débute par l'explication simplifiée de la maladie et ses différentes pistes physiopathologiques. Face à des patients souvent anxieux quant à l'évolution de leur état et étant donné l'absence actuelle de traitement curatif, il est essentiel que le pharmacien rassure le patient sur la nature bénigne de la maladie.

De plus, il est nécessaire de rappeler les objectifs thérapeutiques en accord avec les recommandations de pratiques cliniques de la SNFGE,

- une diminution de la fréquence et de l'intensité des épisodes symptomatiques notamment douloureux
- une diminution de la sévérité de la maladie (score de Francis)
- une amélioration de la qualité de vie, évaluée lors d'une première consultation.

Le pharmacien peut également informer le patient sur l'existence d'une association de patients atteints du syndrome de l'intestin irritable (www.apssii.org).

5.2.2 Hygiène de vie

5.2.2.1 Respecter le rythme des repas

Afin de limiter l'apparition de symptômes suite aux repas, le pharmacien se doit d'informer le patient sur le rythme des repas. Il est conseillé de manger dans le calme, respecter les trois repas et ne pas sauter de repas, manger en quantité raisonnable, prendre son temps et bien mâcher les aliments. De même, il est important de limiter la consommation de graisses, de caféine et d'alcool.

5.2.2.2 Constipation

Pour faire face à la constipation, il est important de rappeler au patient quelques conseils de base, notamment, apprendre à « ne pas se retenir » et aller à la selle quand l'envie se présente. La supplémentation en fibres alimentaires est efficace (20 à 40 g par jour en les introduisant progressivement), ainsi que les eaux riches en magnésium. De même, le pharmacien peut encourager les patients à pratiquer une activité physique.

5.2.2.3 Diarrhée

Pour faire face à la diarrhée, le patient devra opter pour des repas légers contenant du riz des légumes cuits, des viandes maigres. Les repas copieux ainsi que les produits laitiers et les aliments riches en fibres comme les fruits non pelés et les crudités sont à éviter. Enfin l'hydratation est importante pour compenser les pertes hydriques, notamment les bouillons salés.

5.2.3 Régime pauvre en FODMAP

Le pharmacien peut fournir des conseils sur les régimes alimentaires qui peuvent aider à réduire les symptômes du SII, comme les régimes pauvres en FODMAP. Il peut s'accompagner de documents pédagogiques à fournir au patient pour une meilleure adhésion à ce régime tout en soulignant l'importance d'un suivi avec un(e) diététicien(ne) pour une approche plus individualisée.

5.3 Traitements

Les traitements peuvent être pris à la demande lors des poussées symptomatiques et ne doivent pas être systématiquement pris au long cours. Si un traitement n'a pas d'efficacité initiale il ne doit pas être poursuivi, en effet, la non-réponse à un traitement est un phénomène fréquent et ne doit pas remettre en cause le diagnostic.

5.3.1 Conseils sur les médicaments et autres produits en vente libre

Le pharmacien peut fournir des conseils sur les médicaments en vente libre qui peuvent aider à soulager les symptômes du SII, tels que les anti-diarrhéiques, les laxatifs osmotiques ou les adsorbants intestinaux et antiflatulents.

Il peut aussi orienter le patient vers de l'aromathérapie, notamment l'huile essentielle de menthe poivrée pour diminuer les douleurs abdominales. La micronutrition à base de glutamine, mélatonine ou vitamine D peut aussi être intéressante.

L'utilisation de compléments alimentaires à base de probiotiques peut être proposée au patient. Cependant, il faudra informer le patient qu'il faut parfois tester différentes souches avant de trouver le probiotique efficace.

5.3.2 Conseils associés à l'ordonnance

Si des médicaments sur ordonnance sont nécessaires pour le traitement du SII, le pharmacien peut fournir des informations sur leur utilisation appropriée, leurs effets secondaires potentiels et les interactions médicamenteuses éventuelles.

Concernant l'utilisation des antidépresseurs, le pharmacien pourra informer le patient sur la composante antalgique de ces molécules en plus de leur action sur l'humeur.

5.4 Orientation

5.4.1 Médecin généraliste ou gastro-entérologue

Suite à l'écoute attentive des symptômes du patient, le pharmacien peut suspecter un syndrome de l'intestin irritable alors que le diagnostic n'a pas été posé par un médecin. Dans ce cas, il peut orienter le patient vers son médecin généraliste ou un gastro-entérologue afin de poser le diagnostic.

5.4.2 Thérapies alternatives

La prise en charge pharmacologique du syndrome de l'intestin irritable peut s'avérer insuffisante. Dans ce cas, il peut être intéressant d'informer le patient sur l'existence de thérapies alternatives telles que la TCC, l'hypnothérapie dirigée vers l'intestin, la méditation pleine conscience, l'acupuncture et orienter le patient vers les professionnels compétents.

En résumé, le pharmacien joue un rôle crucial dans la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable en fournissant des conseils sur les médicaments, les régimes alimentaires et en offrant un soutien éducatif et émotionnel aux patients. Sa contribution contribue à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de SII.

6 Conclusion

Le syndrome de l'intestin irritable, bien que fréquent et généralement bénin, entraîne une altération significative de la qualité de vie et des coûts de santé considérables. La physiopathologie du SII est multifactorielle, au cours des deux dernières décennies, en plus des pistes physiopathologiques déjà connues comme les troubles de la motricité, l'hypersensibilité viscérale, l'inflammation de bas grade, la perméabilité digestive, des avancées significatives ont été réalisées dans la compréhension du SII, mettant en lumière le rôle crucial du microbiote intestinal, de l'alimentation ainsi que l'influence des facteurs psychologiques via l'axe intestin-cerveau, qui affecte la perception de la douleur viscérale. Le diagnostic du SII repose sur l'évaluation clinique selon les critères de Rome IV sans recourir à des examens complémentaires en l'absence de signes d'alarme. La littérature scientifique est riche en essais et études menés dans la recherche de thérapies efficaces dans la prise en charge de ce syndrome. En l'absence de traitement curatif, il est rare, mais pas impossible, d'obtenir une guérison de cette maladie. En plus des traitements pharmacologiques, l'aromathérapie, la micronutrition et les probiotiques ont montré une place intéressante dans la prise en charge de cette maladie. De plus, l'efficacité d'un régime pauvre en FODMAP n'est plus à prouver. Des thérapies complémentaires peuvent être utilisées pour améliorer la douleur et la qualité de vie des patients. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre pleinement les mécanismes sous-jacents et développer des thérapies plus ciblées afin d'individualiser le traitement. De nombreuses études sont toujours en cours concernant les traitements pharmacologiques en cours de développement, les aliments médicaux et les nouvelles thérapeutiques basées sur le microbiote.

Pour améliorer la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable, il est essentiel que les professionnels de santé comprennent mieux cette pathologie. Cela permettra au pharmacien d'expliquer au patient les mécanismes sous-jacents de sa maladie et le rassurer sur la bénignité. Étant donné que cette maladie peut être invalidante, un climat de confiance entre le patient et le pharmacien est nécessaire, le pharmacien joue un rôle crucial en offrant une écoute et un soutien émotionnel aux patients. Il devra identifier les habitudes de vie et les éventuels facteurs déclencheurs des symptômes pour fournir des conseils adaptés sur le choix des médicaments, l'aromathérapie, la micronutrition et les probiotiques. Il sera également important de guider le patient dans l'amélioration de son hygiène de vie et ses habitudes alimentaires. Il orientera le patient vers un médecin généraliste ou un gastro-entérologue en cas de suspicion du SII si le diagnostic n'est pas posé, un(e) diététicien(ne) pour le suivi d'un régime pauvre FODMAP, un psychothérapeute pour mettre en place des thérapies psychologiques alternatives.

7 Liste des figures

Figure 1: Système digestif, adapté du livre Sherwood 2ème édition, 2009 (1)	10
Figure 2: Coupe de la paroi du tube digestif – adapté à partir livre Sherwood 2 ^{ème} édition 2009 (1)	13
Figure 3: Surface absorbante de l'intestin grêle - adapté du livre Sherwood 2ème édition 2009 (1)	14
Figure 4: Anatomie du gros intestin – adapté du livre Sherwood 2 ^{ème} édition 2009 (1).....	18
Figure 5: Fermentation bactérienne des glucides - adapté du livre Le microbiote intestinal, un organe à part entière (5)	33
Figure 6: Principaux métabolites bactériens issus de la fermentation des glucides et protéines - adapté du livre Le microbiote intestinal, un organe à part entière (5).	34
Figure 7: La répartition mondiale du SII par pays- Sperber 2021 (9).....	38
Figure 8: Facteurs de risque et de gravité du SII, adapté de l'article Sperber 2021 (9)	42
Figure 9 Échelle de Bristol.....	44
Figure 10: Schéma des différentes pistes physiopathologiques du SII	50
Figure 11: Corrélation entre la concentration de TNF- α et le score d'anxiété- Liebrechts 2007 Activation immunitaire chez les patients atteints du syndrome du côlon irritable (100)	55
Figure 12: Score de Francis.....	127

8 Liste des tableaux

Tableau 1: Noyau phylogénétique du microbiote intestinal humain (en gras : les principaux genres retrouvés dans le microbiote fécal) - adapté à partir du livre Le microbiote intestinal, un organe à part entière (5) et selon la nomenclature https://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy/ .30	
Tableau 2: Classification des maladies fonctionnelles digestives selon Rome IV	37
Tableau 3: Critères Rome IV pour le diagnostic du SII.....	44
Tableau 4: Diagnostic différentiel du SII.....	46
Tableau 5: Examens complémentaires du SII et recommandations de l'ACG 2021 (58)	47
Tableau 6: Traitement pharmacologique de 1ère intention, antispasmodiques	69
Tableau 7: Traitement pharmacologique de 1ère intention, adsorbants intestinaux et anti-flatulents	71
Tableau 8: Traitement pharmacologique de 1ère intention, laxatifs	72
Tableau 9: Traitement pharmacologique de 1ère intention, antidiarrhéiques	73
Tableau 10: Traitement pharmacologique de 2ème intention, antispasmodiques anticholinergiques	74
Tableau 11: Traitement pharmacologique de 2ème intention, prokinétiques et sécrétagogues, agonistes sérotoninergiques.....	75
Tableau 12: Traitement pharmacologique de 2ème intention, prokinétiques et sécrétagogues, agonistes de la guanylate cyclase	76
Tableau 13: Traitement pharmacologique de 2ème intention, prokinétiques et sécrétagogues, activateurs des canaux chlore	77
Tableau 14: Traitement pharmacologique de 2ème intention, prokinétiques et sécrétagogues, inhibiteur de l'échangeur NHE-3.....	78
Tableau 15: Traitement pharmacologique de 2ème intention, antidiarrhéiques, modulateurs des récepteurs aux opioïdes	78
Tableau 16: Traitement pharmacologique de 2ème intention, antidiarrhéiques, antagonistes sérotoninergiques 5-HT3.....	79
Tableau 17: Traitement pharmacologique de 2ème intention, antibiotiques d'action locale ...	81
Tableau 18: Traitement pharmacologique de 2ème intention, chélateurs des acides biliaires.	82
Tableau 19: Traitement pharmacologique de 2ème intention, modulateurs du SNC, antidépresseurs	83
Tableau 20: Traitement pharmacologique de 2ème intention, neuromodulateurs	85
Tableau 21: Aromathérapie, menthe poivrée	85

Tableau 22: Espèces et souches de probiotiques.....	91
Tableau 23: Prébiotiques.....	93
Tableau 24: Principaux FODMAPs	101
Tableau 25: Analyse du microbiote intestinal en fonction des différents sous-types du syndrome de l'intestin irritable	129
Tableau 26: Méta-analyses des traitements pharmacologiques, aromathérapie, micronutrition dans la prise en charge du SII.....	134
Tableau 27: Méta-analyses des traitements probiotiques, prébiotiques, synbiotiques, antibiotiques dans la prise en charge du SII.....	138
Tableau 28: Méta-analyses de la transplantation du microbiote fécal dans la prise en charge du SII	139
Tableau 29: Méta-analyses des régimes alimentaires et de l'exercice physique dans la prise en charge du SII	140
Tableau 30: Méta-analyses des thérapies psychologiques et corporelles dans la prise en charge du SII.....	141
Tableau 31: Traitements pharmacologiques, aromathérapie, micronutrition	145
Tableau 32: Traitements probiotiques, prébiotiques, synbiotiques, antibiotiques, régimes alimentaires, thérapies psychologiques et corporelles dans la prise en charge du SII.....	147
Tableau 33: Aide pour le régime pauvre en FODMAP, source : Université de Monash, Australie 2012, Dr Sue Shepherd.....	149

9 Annexes

Le Score de Francis vous permet d'évaluer le **niveau de sévérité de votre SII** en renseignant ce test rapide en 7 questions.
L'APSSII vous recommande de consulter votre médecin pour un diagnostic approprié.

Comment renseigner ce test ?

- Répondez aux questions en reportant vos résultats dans la case Score
- Additionnez le total dans la dernière case

SCORE

Souffrez-vous actuellement de douleurs abdominales (= douleurs au ventre) ? oui non

Si oui, quelle est l'intensité de ces douleurs abdominales ?

0% |-----| 100%

Aucune douleur | Douleurs peu intenses | Douleurs assez intenses | Douleurs intenses | Douleurs très intenses

Veillez indiquer le nombre de jours au cours desquels vous souffrez sur les 10 derniers jours
Exemple : si votre réponse est 4, cela signifie que vous souffrez 4 jours sur 10. Si vous souffrez tous les jours, inscrivez le chiffre 10

Nombre de jours au cours desquels vous souffrez x 10 Résultat de la multiplication

Souffrez-vous actuellement de problèmes de distension abdominale (= ballonnements, ventre gonflé, tendu) ? oui non
Si vous êtes une femme, ne tenez pas compte des problèmes de distension dus à vos règles

Si oui, quelle est l'importance de ces problèmes de distension abdominale ?

0% |-----| 100%

Aucune distension | Distension peu importante | Distension assez importantes | Distension importantes | Distension très importantes

Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) de la fréquence à laquelle vous allez habituellement à la selle ?

0% |-----| 100%

Très satisfait | Assez satisfait | Pas satisfait | Pas du tout satisfait

Dans quelle mesure le Syndrome de l'Intestin Irritable affecte ou perturbe votre vie en général ?

0% |-----| 100%

Pas du tout | Pas beaucoup | Assez | Totalemment

Score de sévérité du Syndrome de l'Intestin Irritable

= somme des résultats précédents

Comment interpréter le résultat de ce test ?

Score < 75	Pas de SII ou SII en rémission
Score de 75 à 175	SII de forme minime
Score de 175 à 300	SII de forme modérée
Score de 300 à 500	SII de forme sévère

Source : Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system : a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 1997. DOI : <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1997.142318000.x>.

Figure 12: Score de Francis

TABLEAU 25										
Microbiote intestinal			SII		SII-D		SII-C		SII-M	
Réf.	Auteur, année	Technique(s) utilisée(s)	Genres ou espèces							
			En excès	Sous-représentés	En excès	Sous-représentés	En excès	Sous-représentés	En excès	Sous-représentés
(135)	Malinen, 2005	qPCR	<i>Ruminococcus</i> <i>Clostridium</i> <i>coccoides</i>	<i>Bifidobacterium</i> <i>catenulatum</i>		<i>Lactobacilles</i> spp.	<i>Veillonella</i> spp.			
(144)	Maukonen, 2006	PCR DGGE (Électrophorèse sur gel)						<i>Clostridium coccoides</i> <i>Eubacterium rectale</i>		
(138)	Kassinen, 2007	Séquençage ARNr 16s	<i>Ruminococcus</i> <i>Streptococcus</i>	<i>Lactobacillus</i> <i>Colinsella</i>						
(139)	Lyra, 2009	qPCR			<i>Clostridium</i> <i>thermosuccinogenes</i> <i>Ruminococcus</i> <i>torques</i> <i>Ruminococcus bromii</i>	<i>Collinsella</i> <i>aerofaciens</i> <i>Bacteroides</i> <i>intestinalis</i>	<i>Ruminococcus bromii</i>		<i>Bacteroides</i> <i>intestinalis</i> <i>Ruminococcus</i> <i>torques</i> <i>Clostridium</i> <i>cocleatum</i>	
(145)	Kerckhoffs, 2009	FISH, qPCR		<i>Bifidobacteria</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>catenulatum</i>						
(126)	Krogius-Kurikka 2009	Séquençage ARNr 16s, qPCR	<i>Augmentation ratio</i> <i>Firmicutes</i> / <i>Bacteroidetes</i>		<i>Proteobacteria</i> <i>Firmicutes</i> (<i>Lachnospiraceae</i>)	<i>Actinobacteria</i> <i>Bacteroidetes</i>				
(383)	Codling, 2010	Électrophorèse sur gel d'ARNr 16s		Moindre diversité du microbiote						
(136)	Tana, 2010	qPCR	<i>Veillonella</i> <i>Lactobacillus</i>							
(122)	Carroll, 2011	T-RFLP			<i>Lactobacillus</i>	Moindre diversité du microbiote				
(384)	Kerckhoffs, 2011	qPCR, DGGE ARNr 16s	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>							
(128)	Rajilic-Stojanovic, 2011	Puce AND (HIT Chip)	<i>Firmicutes:</i> <i>Dorea</i> (<i>Lachnospiraceae</i>) <i>Clostridium</i> <i>Ruminococcus</i> <i>Bacilli:</i> <i>Bacillus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Augmentation ratio</i> <i>Firmicutes</i> / <i>Bacteroidetes</i>	<i>Actinobacteria:</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Bacteroidetes:</i> <i>Bacteroides</i> <i>Prevotella</i> <i>Methanobrevibacter</i>				<i>Faecalibacterium</i>	<i>Faecalibacterium</i>	
(385)	Ponnusamy, 2011	Séquençage ARNr 16s, qPCR	<i>Bacteroides</i> <i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>						
(127)	Saulnier, 2011	Séquençage ARNr 16s, puce ADN	<i>Proteobacteria :</i> <i>Haemophilus</i> <i>parainfluenzae</i> <i>Ruminococcus</i>							
(132)	Chassard, 2012	Culture anaérobie, FISH					<i>Bactéries réductrices de sulfates utilisant du lactate et du H2</i> <i>Entérobactéries</i>	<i>Bactéries productrices et utilisatrices de lactate, bactéries consommatrices de</i>		

								<i>H2</i> , de méthanogènes et d'acétogènes réducteurs <i>Roseburia</i> , Eubacterium rectale : producteur de butyrate <i>Bifidobactéries</i> <i>Lactobacilles</i>		
(129)	Jeffery, 2012	Séquençage ARNr 16s	<i>Firmicutes</i> <i>Actinobactéries</i> <i>Augmentation ratio</i> <i>Firmicutes</i> / <i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidetes</i> <i>Bacteroides</i> <i>Alistipes</i> <i>Eubacterium</i>						
(123)	Carroll, 2012	Séquençage ARNr 16s			<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Faecalibacterium</i> <i>Moindre diversité du microbiote</i>				
(141)	Parkes, 2012	FISH	<i>Bacteroides</i> <i>Eubacterium</i> <i>Clostridium</i> <i>coccoides</i>			<i>Bifidobacterium</i>				
(140)	Maccaferri, 2012	Puce à ADN	<i>Bacillus</i> <i>Lactobacillaceae</i> <i>Enterococcus</i> <i>Bifidobacteriaceae</i> <i>Campylobacter spp</i> <i>Clostridium</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Prevotella</i> <i>Veillonella</i>						
(146)	Duboc, 2012	qPCR			<i>Escherichia coli</i>	<i>Bifidobacterium</i> <i>Clostridium leptum</i>				
(42)	Kim., 2012	qPCR					<i>Methanobrevibacter smithii</i>			
(386)	Durban, 2012	Séquençage ARNr 16s		<i>Moindre diversité du microbiote</i>						
(137)	Rigsbee, 2012	Puce ADN, Séquençage ARNr 16s, qPCR, FISH			<i>Veillonella</i> <i>Prevotella</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Parasporobacterium</i>	<i>Bifidobacterium</i> <i>Verrucomicrobium</i>				
(387)	Durban, 2013	Séquençage ARNr 16s	<i>Augmentation instabilité du microbiote</i>							
(130)	Jalanka-Tuovinen, 2014	Séquençage ARNr 16s, qPCR	<i>Bacteroidetes</i> <i>Diminution ratio</i> <i>Firmicutes/</i> <i>Bacteroidetes</i>	<i>Clostridia (Firmicutes)</i>						
(131)	Pozuelo, 2015	Séquençage ARNr 16s	<i>Bacteroidetes</i> <i>Diminution ratio</i> <i>Firmicutes</i> / <i>Bacteroidetes</i>	Firmicutes (<i>Lachnospiraceae</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i> , <i>Ruminococcaceae</i>) <i>Moindre diversité du microbiote</i>		<i>Erysipelotrichaceae</i> <i>Ruminococcaceae</i> <i>Christensenellaceae</i> <i>Akkermansia</i> <i>Methanobrevibacter</i> <i>Méthanobactéries</i>	<i>Methanomassiliococcaceae</i>			<i>Erysipelotrichaceae</i> <i>Ruminococcaceae</i> <i>Christensenellaceae</i> <i>Akkermansia</i> <i>Methanobrevibacter</i> <i>Méthanobactéries</i>
(124)	Tap, 2017	qPCR, Séquençage ARNr 16s	<i>Bacteroides</i> <i>Clostridiales</i>	<i>Prevotella</i>			<i>Méthanobactéries</i> : <i>Methanobrevibacter smithii</i>			
(142)	Su, 2018	qPCR, Séquençage ARNr 16s			<i>Prevotella</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Bifidobacteria</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Faecalibacterium</i>				
(143)	Maharshak, 2018	Séquençage ARNr 16s				<i>Faecalibacterium</i>				

Tableau 25: Analyse du microbiote intestinal en fonction des différents sous-types du syndrome de l'intestin irritable

TABLEAU 26			Études	Patients	Résultats et limites de la méta-analyse	
Méta-analyses : traitements pharmacologiques, aromathérapie, micronutrition						
(242)	2019	Antidépresseurs : ISRS et ATC	18 ECR	1 127	Les antidépresseurs sont efficaces pour réduire les symptômes chez les patients SII Les thérapies psychologiques (la thérapie cognitivo-comportementale, l'hypnothérapie dirigée vers l'intestin, la thérapie de relaxation, la thérapie psychologique à composantes multiples et la psychothérapie dynamique) semblent être des traitements efficaces contre le SII mais la qualité des preuves est limitée et les effets du traitement peuvent être surestimés	
		Thérapies psychologiques : la thérapie cognitivo-comportementale, l'hypnothérapie dirigée vers l'intestin, la thérapie de relaxation, la thérapie psychologique à composantes multiples et la psychothérapie dynamique	36 ECR	2 487		
(243)	2015	Efficacité et innocuité des antidépresseurs pour le traitement du SII	ATC	5 ECR	438	ATC : Amélioration des symptômes globaux ISRS : Pas de différence significative dans les symptômes globaux, les douleurs abdominales, la qualité de vie
			ISRS	6 ECR	405	
			ATC et ISRS	1 ECR	67	
(244)	2009	Efficacité dans le SII	Antidépresseurs : ISRS, ATC	12 ECR	617	Efficacité des ATD dans le SII Efficacité probable des thérapies psychologiques dans le SII Limites : Qualité médiocre des études pour les thérapies psychologiques
			Thérapies psychologiques	19 ECR	1109	
			ATD et thérapies psychologiques	1 ECR	172	
(245)	2009	Efficacité des ATC dans le SII	Amitriptyline, Imipramine, Désipramine, Doxépine, Trimipramine	7 ECR	257	Amélioration des douleurs abdominales avec ATC
(246)	2000	ATC et Miansérine		11 ECR		Amélioration des douleurs abdominales
(207)	2021	Efficacité des modulateurs des récepteurs opioïdes dans l'amélioration des symptômes du SII	Lopéramide	4 ECR	4 184	Amélioration significative des douleurs abdominales Effet bénéfique significatif sur la fréquence des selles et les symptômes globaux Amélioration non significative de la consistance des selles et de la qualité de vie Limites : Petite taille des échantillons, pas de description des effets indésirables
			Asimadoline	2 ECR		
			Éluxadoline	3 ECR		
(214)	2022	Effet du Linaclotide dans le traitement	Constipation chronique	5 ECR	NC	Efficacité dans le traitement de la constipation et du SII-C Effets indésirables intestinaux : diarrhée
			SII-C	6 ECR		
(215)	2013	Effet du Linaclotide dans le SII-C		3 ECR	1 773	Efficacité modérée pour améliorer les symptômes du SII-C (soulagement des symptômes et amélioration de la qualité de vie) Effet indésirable : Diarrhée
(223)	2020	Efficacité de la Lubiprostone dans le traitement	Constipation chronique	11 ECR	978	Efficacité significative pour les selles spontanées Efficacité significative pour les selles spontanées et l'amélioration des douleurs abdominales Efficacité significative pour les selles spontanées
			SII-C		1 366	
			Constipation induite par les opioïdes		1 300	
(221)	2016	Efficacité et innocuité de la Lubiprostone dans le traitement de la constipation chronique idiopathique et du SII-C		9 ECR	2309	Amélioration significative de la gravité de la constipation, la consistance des selles, les douleurs abdominales, le degré d'effort et les ballonnements abdominaux Effets indésirables faibles
(222)	2021	Efficacité des médicaments contre les ballonnements abdominaux dans le SII-C	Linaclotide 290 µg 1/j Lubiprostone 8 µg 2/j Ténapanor 50 mg 2/j	13 ECR	10 091	Amélioration des ballonnements pour tous les médicaments Linaclotide est le plus efficace pour soulager les ballonnements abdominaux
(210)	2020	Efficacité du Tégasérod dans le SII-C		3 ECR	2 472	Réintroduction du Tégasérod suite à son retrait du marché en 2007 à cause d'un nombre excessif d'événements ischémiques cérébrovasculaires et cardiovasculaires
		Mise à jour de la méta-analyse (216)		14 ECR	9 113	Classement des molécules en termes d'efficacité 1 ^{er} : Linaclotide, 2 ^{ème} : Ténapanor, 3 ^{ème} : Tégasérod, 4 ^{ème} : Lubiprostone 5 ^{ème} : Plécanatide Effets Indésirables pour toutes les molécules Diarrhée : Toutes les molécules sauf la Lubiprostone Nausées : Lubiprostone
(220)	2018	Essais cliniques phase 3, efficacité et innocuité du plécanatide chez les patients SII-C		2 ECR	1 879	Amélioration significative de la douleur abdominale et la constipation. Bonne tolérance et effets secondaires minimes
(216)	2018	Efficacité des sécrétagogues chez les patients SII-C	Linaclotide, Lubiprostone, Plécanatide, Ténapanor	15 ECR	8 462	Tous les sécrétagogues sont efficaces pour le traitement du SII-C Linaclotide est le plus efficace dans les douleurs abdominales et les selles spontanées complètes Ténapanor est le plus efficace pour la diminution des ballonnements Événements indésirables significativement plus élevé avec le Linaclotide et Plécanatide. La diarrhée est plus fréquente avec tous les médicaments, à l'exception de la Lubiprostone

						Les nausées sont significativement plus fréquentes avec la Lubiprostone Limites : Efficacité des traitements au-delà de 12 semaines	
(217)	2018	Efficacité et tolérance des agonistes de la guanylate cyclase-C pour le SII-C et la constipation idiopathique chronique (CIC)	Linacotide	8 ECR	10 369	Efficacité dans la CIC et SII-C pour les deux molécules Effet indésirable : Diarrhée pour les deux molécules	
			Plécanatide	7 ECR			
(349)	2011	Rôle et innocuité du Cisapride en tant que prokinétique dans la prise en charge de la constipation des patients SII-C		8 ECR	424	Aucun bénéfice clair ne peut être démontré avec le Cisapride. Nous ne pensons pas que le Cisapride puisse être utilisé à juste titre contre la constipation chronique ou la maladie du côlon irritable étant donné ses effets secondaires d'arythmie et les 175 décès enregistrés associés.	
(233)	2023	Bénéfice de l' ondansétron dans le SII-D		3 ECR	327	Amélioration de la consistance des selles, augmentation du temps de transit Diminution de l'effet indésirable de la constipation en fonction de la dose	
(229)	2017	Efficacité et sécurité des antagonistes 5-HT₃ dans le SII-non constipé et SII-D	Ramosétron	6 ECR	10 898	Amélioration globale des symptômes du SII, soulagement des douleurs et de l'inconfort abdominaux pour Ramosétron, Alosétron, Cilansétron avec la même efficacité Amélioration des habitudes intestinales anormales et consistance des selles : Ramosétron, Alosétron, Ondansétron Événements indésirables Constipation : Alosétron, Cilansétron, risque plus faible avec le Ramosétron et chez les patients SII-D Colite ischémique : Alosétron	
			Alosétron	10 ECR			
			Ondansétron	2 ECR			
			Cilansétron	3 ECR			
(211)	2009	Efficacité des antagonistes 5-HT₃ et agonistes 5-HT₄ dans le SII	Antagonistes 5-HT ₃	Alosétron	11 ECR	7 216	Amélioration des symptômes du SII, SII-D, effet modeste EI : colite ischémique, constipation Recommandé comme traitement de 2 ^{ème} intention après échec des autres traitements
				Cilansétron			Amélioration des symptômes du SII, SII-D, effet modeste Pas d'EI
			Agoniste 5-HT ₄ : Tégasérod	11 ECR	9 242	Amélioration des symptômes du SII-C, SII-M, effet modeste EI : diarrhée, EI cardio-vasculaire Recommandé comme traitement de 2 ^{ème} intention après échec des autres traitements	
			Antagonistes mixtes 5-HT ₃ /agonistes 5-HT ₄	Cisapride Renzapride	7 ECR	1 043	Pas d'efficacité dans les symptômes du SII
(230)	2008	Efficacité des antagonistes 5-HT₃ chez les patients atteints SII-D et SII non constipé :	Alosétron	14 ECR	7 984	Amélioration significative globale des symptômes du SII Soulagement significatif des douleurs et inconfort abdominaux Effet indésirable : Constipation, risque plus faible chez les patients SII-D	
			Cilansétron				
(231)	2008	Efficacité et tolérance de l' Alosétron pour le traitement du SII		8 ECR	4 170	Soulagement adéquat de la douleur et de l'inconfort du SII Événement indésirable : constipation, complication grave de la constipation, colite ischémique	
(348)	2024	Efficacité de la Mésalazine (= mésalazine = 5 ASA) dans le SII		8 ECR	820	Amélioration des symptômes globaux du SII-D Pas d'amélioration des douleurs abdominales, habitudes intestinales, fréquence des selles Pas d'événements indésirables plus fréquent Limites : Faible qualité de preuves	
(347)	2022	Effet de la Mésalazine dans le traitement du SII		6 ECR	591	Pas d'effets de la mésalazine pour l'amélioration des symptômes du SII et l'activité immunitaire	
(346)	2019	Efficacité de la Mésalazine pour traiter le SII		5 ECR	387	Pas d'efficacité significative pour soulager les symptômes cliniques, les douleurs abdominales, les ballonnements abdominaux et le bien-être général du SII Pas de diminution de la fréquence des selles, de l'infiltration des cellules immunitaires Pas d'effets indésirables	
(388)	2019	Évaluer l'efficacité et la sécurité de l'association du bromure de pinavérium (PB) et du flupentixol-mélicracène (FM) chez les patients atteints du SII-D.		15 ECR	1 487	Amélioration significative des symptômes chez les patients SII-D de la thérapie combinée PB plus FM par rapport à la monothérapie PB Le taux d'événements indésirables n'est pas supérieur	

(190)	2010	Efficacité et tolérance de la mébévérine dans le SII		8 ECR	555	Amélioration non significative des symptômes et des douleurs abdominales du SII Pas d'effets indésirables significatif	
(228)	2020	Efficacité des thérapies pharmacologiques chez les patients SII-D et SII-M	Alosétron	7 ECR	9 844	Tous les traitements sont efficaces pour les patients SII-D et SII-M à 12 semaines sur la base des critères de la FDA : symptômes globaux, douleurs abdominales, consistance des selles Alosétron et Ramosétron sont les plus efficaces	
			Ramosétron	5 ECR			
			Rifaximine	2 ECR			
			Eluxadoline	4 ECR			
(188)	2018	Antispasmodiques	Otilonium, Pinaverium, Hyoscine, Cimétropium, Drotavérine, Dicyclomine	26 ECR	2 811	Nous suggérons certains antispasmodiques (otilonium, pinavérium, hyoscine, cimétropium, drotavérine et dicyclomine) pour l'amélioration globale des symptômes du SII Recommandation : faible ; Qualité des preuves : très faible Pas d'effets significatif	
			Mébévérine, Trimébutine, Citrate d'alvérine				
			Menthe poivrée	7 ECR	634	Nous suggérons l'huile de menthe poivrée pour l'amélioration globale des symptômes du SII Recommandation : faible ; Qualité des données probantes : faible	
		Antidépresseur	Tricyclique	12 ECR	787	Nous recommandons les ATC (antidépresseur tricyclique) pour l'amélioration globale des symptômes du SII et de la douleur Recommandation : forte ; Qualité des preuves : élevé	Besoin d'identifier les sous-populations qui répondent aux antidépresseurs dans SII Effets indésirables : somnolence, bouche sèche
			ISRS	7 ECR	356	Nous suggérons les ISRS pour l'amélioration globale des symptômes du SII Recommandation : faible ; qualité des preuves : faible	
		Sécrétagogues	Linacotide	4 ECR	2 867	Recommandation : forte ; Qualité des preuves : élevée	Nous recommandons le linacotide, le plécanatide, la lubiprostone pour l'amélioration globale des symptômes chez les patients atteints du SCI-C. Effet indésirable : diarrhée
			Plécanatide	3 ECR	2 612	Recommandation : forte ; Qualité des données probantes : modérée	
			Lubiprostone	3 ECR	1 366	Recommandation : forte ; Qualité des données probantes : modérée	
		Prokinétiques	Eluxadoline	3 ECR	3 235	Nous suggérons l'éluxadoline pour l'amélioration globale des symptômes chez les patients atteints du SCI-D. Recommandation : faible ; Qualité des preuves : modérée Amélioration globale symptômes et la consistance des selles pour SII-D El principal : pancréatite , nausées, constipation, vomissements, spasmes du sphincter d'Oddi	
			Lopéramide	2 ECR	42	Nous suggérons d'éviter le lopéramide pour l'amélioration globale des symptômes chez les patients atteints du SII. Il n'existe pas de preuve d'efficacité Recommandation : forte ; Qualité des preuves : très faible	
		Agents sérotoninergiques	Alosétron	8 ECR	4 987	Nous suggérons l'alosétron pour l'amélioration globale des symptômes chez les patientes atteintes du SII-D. Recommandation : faible ; Qualité des données probantes : faible Indications : Femmes avec SII-D sévère et invalidant El principaux : constipation sévère, colite ischémique	
			Tégaserod			Femmes avec SII-C mais retiré du marché car risque cardio-vasculaire	
		Laxatif	Osmotique : Polyéthylène glycol	2 ECR	181	Nous suggérons de ne pas utiliser le PEG pour l'amélioration globale des symptômes chez les patients atteints du SII. Amélioration de la fréquence des selles dans le cas du SII-C, mais pas la douleur ou d'autres symptômes liés au SII. Preuves non significatives Recommandation : faible ; Qualité des données probantes : faible	
		Anti-inflammatoire intestinaux	5-aminosalicylates : Mésalamine	3 ECR	464	Nous déconseillons les 5-aminosalicylates (5-ASA) pour l'amélioration globale des symptômes chez les patients atteints du SII. Bénéfique pour soulager les symptômes du SII mais données trop fragiles pour recommander la Mésalazine Recommandation : faible ; Qualité des données probantes : faible	
(195)	2011	Revue systématique Efficacité des agents gonflants, des antispasmodiques et des antidépresseurs pour le traitement du SII	Agents gonflants et fibres	12 ECR	621	Pas d'effets bénéfiques sur les douleurs abdominales et les symptômes globaux du SII	
			Antispasmodiques : Cimétropium/Dicyclomine, huile de menthe poivrée, pinavérium, trimébutine	29 ECR	2 333	Effet bénéfique sur les douleurs abdominales et les symptômes globaux du SII	

			Antidépresseurs : ISRS, ATC	15 ECR	922			
(197)	2008	Effet des fibres, antispasmodiques et huile de menthe poivrée dans le traitement du SII	Fibres : Son, Ispaghul	12 ECR	591	Efficacité de l'Ispaghul mais pas du son de blé	Évènements indésirables plus fréquents	
			Antispasmodiques	otilonium	22 ECR	1 778	Diminution significative des symptômes du SII	
				Cimétropium				
				Hyoscine				
				Pinaverium				
Trimébutine			Pas d'effet bénéfique					
Huile de menthe poivrée	4 ECR	400	Efficacité mais nombre d'ECR limité					
(189)	2004	Antispasmodiques	Antimuscariniques	Cimétropium Mébévérine, Hyoscine	51 ECR	NC	Efficace mais études de faibles qualité	
				Otilonium			Symptômes globaux : efficace douleur étude de bonne qualité	Amélioration globale des symptômes dans le SII
			Relaxants musculaires : Inhibiteurs calciques	Menthe poivrée, Trimébutine Pinavérium			Efficace mais résultat contredit dans une autre méta-analyse (249) utilisant les mêmes études.	
				Prokinétiques			Dompéridone Cisapride	Inefficace
		Antidépresseur	Tricyclique				retiré du marché car toxicité cardiaque	
		Antagoniste 5-HT₃	Alosétron Cilansétron				Efficacité dans les douleurs du SII pour les SII-D sévères Effets indésirables sévères	
		Agoniste 5-HT₄	Tégasérod				Effet significatif sur la douleur et la diarrhée dans le SII-D chez les femmes pour l' Alosétron et chez les femmes et les hommes SII-D pour le Cilansétron	
			Prucalopride				Tégasérod efficace chez les femmes SII-C, pas de conclusion chez l'homme car pas assez d'hommes dans les essais Effet indésirable diarrhée Pas de toxicité cardiaque (contrairement cisapride qui agit également sur 5HT ₄)	Effet significatif dans le SII-C sur la douleur, inconfort abdominal, ballonnements et la constipation pour le Tégasérod (meilleur traitement pour le SII-C)
		Antidiarrhéique	Lopéramide				Efficacité prometteuse dans le SII-C	
		Agents gonflants, Fibres					Diminution de la fréquence et consistance des selles, pas amélioration de la douleur, augmentation des douleurs nocturnes	Recommandé pour la diarrhée indolore ou l'urgence post prandiale
					Faible preuve pour recommander l'utilisation dans le SII-C, peut être recommandé dans les constipations indolores			
(191,192)	2001	Antispasmodiques	Cimétropium bromide	5 ECR	1 888	Amélioration significative des symptômes globaux du SII, de la douleur, de la distension abdominale Pas de modification significative du transit Pas d'évènements indésirables significatifs		
			Pinavérium bromide	2 ECR				
			Trimébutine	4 ECR				
			Hyoscine butyl bromide	3 ECR				
			Mébévérine	5 ECR				
			Otilonium bromide	4 ECR				
(194)	2000	Antispasmodiques	Cimétropium		4 836		Bénéfice pour les douleurs abdominales dans le SII	

			Otilonium	70 études dont 28 de haute qualité	(2 230)	Amélioration globale des symptômes, des douleurs et de la distension abdominale			
			Pinavérium						
			Trimébutine						
		Antidiarrhéique	Lopéramide					Amélioration de la diarrhée mais pas des douleurs et de la distension	Bénéfice pour la diarrhée dans le SII
		Agents gonflants	Fibres (Ispaghul, Polycarbophil)					Amélioration de l'évacuation des selles et la constipation Pas d'amélioration significative des symptômes spécifiques, tels que la fréquence des selles, les douleurs abdominales et les ballonnements. Efficacité pas clairement établie dans le SII	
		Prokinétiques	Dompéridone					Amélioration de la distension abdominale mais pas d'amélioration globale	Manque de preuve dans le SII
			Cisapride					Pas d'efficacité	Pas d'efficacité du cisapride dans le SII
		ATC	Amitriptyline					Amélioration globale des symptômes mais pas des symptômes individuels	Manque de preuve dans le SII
		Antagoniste 5HT3	Ondansétron, Alosétron			Amélioration globale des symptômes et de la consistance des selles. Pas d'amélioration de la douleur et la distension abdominale	Preuve suggestive dans le SII		
		Antispasmodique	Menthe poivrée			Amélioration de la douleur, distension abdominale, fréquence des selles, flatulences	Efficacité pas clairement établie dans le SII		
(205)	2011	Efficacité des laxatifs dans la constipation chronique	Laxatifs (lactulose, PEG, bisacodyl)	7 ECR	1 411				
			Prucalopride	7 ECR	2 639				
			Lubiprostone	3 ECR	610				
			Linacotide	3 ECR	1 582		Efficacité supérieure au placebo Effet indésirable : Diarrhée		
(209)	2014	Agonistes 5-HT₄ dans la constipation chronique	Prucalopride	11 ECR	3 280	Efficacité et innocuité du traitement			
(250)	2022	Efficacité et sécurité de l' huile de menthe poivrée dans le SII		10 ECR	1 030	Huile de menthe poivrée efficace pour les symptômes globaux du SII, les douleurs abdominales Taux d'événements indésirables significativement plus élevé Limites : qualité des preuves très faible			
(251)	2019	Effet de l' huile de menthe poivrée dans le traitement du SII		12 ECR	737	L'huile de menthe poivrée à enrobage entérique (libération prolongée dans l'intestin grêle) est un traitement sûr et efficace contre la douleur et les symptômes globaux			
(272)	2022	Efficacité du curcuma dans le SII		9 essais cliniques	850	Amélioration des douleurs abdominales, de la gravité des symptômes et de la qualité de vie			
(273)	2020	Efficacité des plantes médicinales occidentales dans le SII (Aloe Vera)	Aloe vera (2, 126) Asafoetida (Fenouil) (2, 133) Menthe poivrée (11, 351) STW5	33 essais double aveugle	2 520	Amélioration globale des symptômes Amélioration globale des symptômes Amélioration globale des symptômes et des douleurs abdominales Amélioration globale des symptômes et des douleurs abdominales			
(274)	2021	<i>Moulin à Aloe barbadensis</i> , efficacité dans le SII-D		2 ECR	213	Diminution de la gravité des symptômes (IBS-SSS)			
(267)	2023	Efficacité d'un supplément de mélatonine exogène dans l'amélioration de la gravité du SII		4 ECR	115	Amélioration de la gravité globale du SII, des douleurs et de la qualité de vie			
(268)	2023	Effets de la supplémentation en vitamine D sur les symptômes gastro-intestinaux du SII.		6 ECR	572	Amélioration des symptômes gastro-intestinaux mais pas de la qualité de vie			
(270)	2022	Effets cliniques de la supplémentation en vitamine D sur la gravité des symptômes du SII et les mesures de la qualité de vie		8 ECR	685	Amélioration significative de la gravité des symptômes du SII Amélioration non significative de la qualité de vie Limites : Petite taille des échantillons, population jeune, ethnies limitées, stratégies variées de dosage de vitamine D			
(271)	2022	Efficacité de la supplémentation en vitamine D dans le SII		4 ECR	335	Amélioration du score de gravité IBS-SSS, de la qualité de vie			

Tableau 26: Méta-analyses des traitements pharmacologiques, aromathérapie, micronutrition dans la prise en charge du SII

			<i>Lactobacillus</i>	<i>L. acidophilus, L. gasseri, L. plantarum, L. reuteri, L. casei rhamnosus,</i>			<i>Bacillus</i> : meilleur effet du traitement				
			<i>Streptococcus</i>	<i>S. faecium</i>							
			<i>Saccharomyces</i>	<i>S. boulardii, S. cerevisiae</i>							
			<i>Escherichia coli</i>								
			<i>Pediococcus acidilactici</i>								
			Combinaison de souches et lait fermenté								
(282)	2023	Efficacité des probiotiques, des prébiotiques ou des symbiotiques chez patients SII	Probiotiques mixtes		52 ECR	6289	Diminution douleurs abdominales	Amélioration du soulagement subjectif des patients	Diminution des symptômes Dose minimale : 10 ⁹ UFC/j Délai pour effet thérapeutique : 4 semaines Effet prébiotique et synbiotique dans SII incertaine car manque d'ECR disponibles		
			<i>Bifidobacterium</i>								
			<i>Lactobacillus</i>								
			<i>Saccharomyces</i>								
(283)	2022	Efficacité et innocuité des probiotique chez patients SII-D			10 ECR	943	Diminution des symptômes SII-D Diminution des douleurs abdominale, distension abdominale Limites : certitude des preuves très faible				
(284)	2022	Efficacité des probiotiques chez patients SII	<i>Bacillus coagulans</i>		43 ECR	5 531	Meilleure souche pour diminution des symptôme, douleurs abdominales, ballonnements Durée de traitement optima le: 8 semaines				
(294)	2022	Efficacité et innocuité des probiotiques chez patients SII-C	<i>Lactobacillus</i>	<i>L. casei rhamnosus, L. plantarum</i>	10 ECR	757	Amélioration de la consistance des selles SII-C Augmentation du nombre de <i>Bifidobactéries</i> et <i>Lactobacilles</i> dans les selles Courte durée de traitement plus efficace qu'une longue durée. Bonne tolérance, pas d'évènements indésirables graves des probiotiques Limites : Hétérogénéité statistique dans la méta-analyse des douleurs abdominales, de la qualité de vie, des ballonnements, petite taille des échantillons, utilisation de différents types de souches ou de combinaisons de souches				
			<i>Saccharomyces</i>	<i>S. cerevisiae</i>							
			Combinaison de souches							<i>B. bifidum, B. lactis, B. longum, L. acidophilus, L. rhamnosus S. thermophilus</i>	
										<i>L. acidophilus, L. casei, , L. rhamnosus</i>	
										<i>B. longum, L. paracasei,</i>	
										<i>L. acidophilus, L. reuteri</i>	
										<i>L. plantarum, L. rhamnosus, B. animalis subsp. Lactis</i>	
										<i>B. animalis, S. thermophilus, L. bulgaricus</i>	
		<i>B. longum, L. acidophilus</i>									
(285)	2020	Efficacité et innocuité des probiotiques, prébiotiques et synbiotiques chez patients SII	<i>Lactobacillus</i>		33 ECR	4 321	Diminution des douleurs abdominales et flatulences Amélioration de la qualité de vie Amélioration des symptômes globaux	Probiotiques et synbiotiques (probiotiques combinés à des prébiotiques) ont le potentiel de soulager les symptômes globaux du SII, les douleurs abdominales et les flatulences Limites : Hétérogénéité des études			
			<i>Bifidobacterium</i>								
(295)	2020	Efficacité et innocuité des probiotiques chez patients SII-C	<i>Lactobacillus</i>	<i>L. casei, L. reuteri, L. paracasei</i>	17 ECR	1 469	Amélioration du temps de transit intestinal, de la fréquence et la consistance des selles				
			<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. lactis</i>							
			<i>Escherichia Coli</i>								
			Combinaison de souches, lait fermenté							<i>B. animalis, S. thermophilus, L. bulgaricus</i>	
<i>L. plantarum, B. breve, B. lactis</i>											
<i>B. lactis, S. thermophilus, L. bulgaricus</i>											
(286)	2020	Efficacité et innocuité des probiotiques chez les patients SII	<i>Lactobacillus</i>	<i>L. acidophilus, L. casei rhamnosus, L. plantarum, L. reuteri,</i>	35 ECR	3 452	Amélioration des symptômes globaux, diminution des douleurs abdominales, ballonnements et flatulences Incidence plus élevée d'évènements indésirables				
			<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. bifidum, B. infantis</i>							
			<i>Streptococcus</i>	<i>S. faecium</i>							
			<i>Saccharomyces boulardii</i>								

			<i>Escherichia Coli</i>						
			Combinaison de souches						
(287)	2020	Efficacité et innocuité des probiotiques chez les patients SII	<i>Lactobacillus</i>	28 ECR	3 606	Amélioration des symptômes globaux et des douleurs abdominales Pas de différence significative des événements indésirables Limites : Grande hétérogénéité et risque de biais incertain des essais			
			<i>Bifidobacterium</i>						
			<i>Escherichia</i>						
			<i>Saccharomyces</i>						
			Combinaison de souches						
(297)	2020	Effet de l'inuline sur le microbiote intestinal		7 ECR + 2 études		Augmentation du nombre de <i>Bifidobacterium</i> , <i>Anaerostipes</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> Diminution <i>Bacteroides</i> Les études in vivo n'ont pas confirmé les expériences in vitro puisque les modifications taxonomiques n'étaient pas associées à une augmentation des taux d'acides gras à chaîne courte.			
(288)	2019	Efficacité et sécurité de différents protocoles probiotiques dans le SII	Bifidobacterium	14 ECR	1753	Amélioration des symptômes globaux Pas de différence significative des événements indésirables Protocole DUO : Effet prédominant par rapport aux protocoles d'espèce unique ou de surdosage, première recommandation pour le SII-D			
			Lactobacillus					<i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i>	
								<i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i>	
			Protocoles					DUO : <i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. longum</i> , <i>S. thermophilus</i> Lac : <i>B. longum</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>S. thermophilus</i> Pro: <i>B. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>S. thermophilus</i> F19 : <i>L. paracasei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. lactis</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> Bif: <i>B. lactis</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i>	
(299)	2019	Effet des prébiotiques chez les patients SII et autres TFI	prébiotiques fructaniques non type inuline	11 ECR	729	Amélioration des flatulences	Pas d'amélioration des symptômes gastro-intestinaux, ni de la qualité de vie des patients SII ou autres TFI Augmentation du nombre de <i>Bifidobactéries</i>		
	prébiotiques fructaniques type inuline	Aggravation des flatulences							
(234)	2018	Efficacité des prébiotiques, des probiotiques, des symbiotiques et des antibiotiques chez les patients SII	Probiotiques	53 ECR	5545	Effets bénéfiques sur les symptômes globaux du SII et les douleurs abdominales, mais il n'a pas été possible de tirer des conclusions définitives sur leur efficacité			
								Combinaison de souches	
								<i>Lactobacillus</i>	
								<i>Saccharomyces</i>	
			Prébiotiques, Symbiotiques	3 ECR	237	Pas assez d'études			
			Antibiotiques (Rifaximine)	9 (5) ECR	2 845 (1 805)	Efficacité modeste pour améliorer les symptômes du SII non constipé			
(188)	2018	Recommandations American College of Gastroenterology	Interventions qui modifient le microbiote	Prébiotique :	Chicorée	1 ECR	128	Soulagement douleur abdominale, amélioration des flatulences	Déconseillé pour l'amélioration globale des symptômes du SII Recommandation : faible ; Qualité des preuves : très faible
				Synbiotiques	<i>L. acidophilus</i> <i>L. helveticus</i> <i>Bifidobacterium</i> Vitamines et phytoextraits <i>B. lactis</i> Fibres d'acacia	2 ECR	198	Diminution des symptômes non significative	
				Probiotique		37 ECR	4 403	Nous suggérons des probiotiques, pris en groupe, pour améliorer les symptômes globaux, ainsi que les ballonnements et les flatulences dans le SII	

				Antibiotique non résorbable : Rifaximine		9 (6) ECR	2 845 (2 441)		Recommandation : faible ; Qualité des données probantes : faible Nous sugérons l'antibiotique non résorbable rifaximine pour réduire les symptômes globaux et les ballonnements dans le SII (chez les patients non constipés) Recommandation : faible ; Qualité des preuves : modérée
(292)	2017	Efficacité de Bifidobacterium infantis chez les patients SII	<i>Bifidobacterium infantis</i> seul		5 ECR				Pas d'amélioration
			<i>Bifidobacterium infantis</i> combiné						Diminution des douleurs abdominales et des ballonnements / distensions Pas d'événements indésirables significatif
(289)	2016	Efficacité de différents types de probiotiques , doses et durées de traitement chez patients SII	<i>Lactobacillus</i>	<i>L. acidophilus, L. casei rhamnosus, L. plantarum, L. reuteri</i>	21 ECR	1 639			Probiotique unique à faible dose et avec une courte durée de traitement semblent être plus efficace pour l'amélioration de la réponse globale aux symptômes et la qualité de vie
			<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. bifidum</i>					
			<i>Saccharomyces</i>	<i>S. boulardii</i>					
			<i>Bacillus</i>	<i>B. coagulans</i>					
			Combinaison de souches						
(235)	2016	Effet thérapeutique et effets indésirables de la rifaximine chez les patients SII	Rifaximine		4 ECR	1 803			Amélioration des symptômes globaux Bonne tolérance
(293)	2015	Efficacité des probiotiques chez les patients SII	<i>Escherichia coli</i>		15 ECR	1 793			Diminution de la douleur et de la gravité des symptômes
			<i>Lactobacillus</i>	<i>L. acidophilus, L. plantarum, L. casei rhamnosus</i>					
			<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. bifidum, B. lactis</i>					
			Combinaisons des souches						
(290)	2014	Efficacité des prébiotiques , des probiotiques et des synbiotiques dans le SII et la CIC	Probiotiques	<i>Lactobacillus</i>	35 ECR	3452			Amélioration des symptômes globaux, douleurs abdominales et ballonnements et flatulences dans le SII <i>L. plantarum</i> : souche la plus efficace
				<i>Bifidobacterium</i>					
				<i>Escherichia coli</i>					
				<i>Saccharomyces</i>					
				<i>Streptococcus</i>					
			Combinaisons de souches						
			Prébiotiques		0 ECR	0			Manque de données
			Synbiotiques		2 ECR	198			

Tableau 27: Méta-analyses des traitements probiotiques, prébiotiques, synbiotiques, antibiotiques dans la prise en charge du SII

TABLEAU 28			Études	Patients	Résultats de la méta-analyse
Méta-analyses : Transplantation du microbiote fécale					
(306)	2023	Efficacité et innocuité du FMT chez les patients SII	8 ECR	498	Preuves insuffisantes pour soutenir ou réfuter l'utilisation de la FMT pour le traitement du SII
(303)	2023	Efficacité de la FMT chez les patients SII	7 ECR	327	L'administration d'une dose unique de FMT à donneurs multiples atténue considérablement les plaintes des patients par rapport à la FMT autologue utilisée comme placebo.
(307)	2023	Efficacité et innocuité du FMT chez les patients SII	9 ECR	516	Amélioration de la sévérité des symptômes SII (score IBS-SSS) avec une seule FMT dans les selles La FMT n'a pas augmenté les événements indésirables graves.
(304)	2023	Résultats cliniques de la FMT administrée par voies invasives : sondes naso-jéjunales, œsophagogastroduodénoscopie, coloscopies dans le SII	5 ECR	377	Amélioration significative des symptômes Une FMT unique composée de 30 g ou plus de selles d'un donneur universel unique instillée dans le caecum est la modalité prédominante.
(309)	2023	Efficacité et sécurité comparatives de divers modalités d'administration de FMT pour le SII	7 ECR	470	Les résultats regroupés n'ont montré aucun avantage global du FMT par rapport au placebo dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable. Cependant, l'administration gastro-intestinale supérieure (par duodénoscopie ou par sonde naso-jéjunale) s'est avérée efficace.
(308)	2022	Efficacité à court et long terme de la FMT dans le traitement du SII	7 ECR	472	Amélioration de la qualité de vie du SII Limites : preuves de très faible qualité
(310)	2019	Efficacité de la FMT dans le traitement du SII	5 ECR	256	Pas d'efficacité de la FMT dans le SII Limites : Hétérogénéité des études
(311)	2019	Efficacité de la FMT dans le traitement du SII	4 ECR	254	Pas de bénéfice de la FMT pour les symptômes du SII Bonne tolérance, diarrhée pour la prise per os Limites : Hétérogénéité des résultats dans les ECR
(305)	2019	Efficacité de la FMT dans le SII (principalement SII-D et SII-M)	5 ECR	267	Les selles fraîches ou congelées d'un donneur délivrées par coloscopie ou par sonde naso-jéjunale peuvent être bénéfiques dans le cas du SII. Limites : Essais plus vastes et plus rigoureux.
(312)	2017	Utilité du traitement par FMT chez les patients SII	9 études	127	Données de la FMT trop limitées pour tirer des conclusions malgré une amélioration des symptômes (douleur abdominale) chez 58% des patients. Manque d'ECR

Tableau 28: Méta-analyses de la transplantation du microbiote fécal dans la prise en charge du SII

TABLEAU 29			Études	Patients	Résultats de la méta-analyse		
Méta-analyses : Régimes alimentaires et exercice physique							
(321)	2022	Efficacité d'un régime pauvre en FODMAP dans le SII		13 ECR	944	Amélioration des symptômes globaux du SII, diminution des douleurs abdominales, ballonnements distension abdominale Limites : essais dans des structures secondaires et tertiaires (hôpitaux), pas d'étude de la réintroduction et de la personnalisation des FODMAPs sur les symptômes	
(332)	2022	Impact d'un régime pauvre en FODMAP sur la composition et la fonction du microbiome chez les patients SII		9 ECR	403	Pas d'effets du régime pauvre en FODMAP sur la diversité du microbiome, les AGCC, pH Diminution de l'abondance des <i>Bifidobactéries</i>	
(326)	2021	Effet d'un régime pauvre en FODMAP sur les symptômes globaux, la qualité de vie, la fréquence et consistance des selles chez les patients SII		20 ECR+ 2 études	1 374	Diminution modérée de la gravité des symptômes Légère amélioration de la qualité de vie Diminution de la fréquence et amélioration de la consistance des selles chez patients SII-D	
(322)	2018	Efficacité d'un régime pauvre en FODMAP et d'un régime sans gluten dans le traitement des symptômes du SII		Régime sans gluten	2 ECR	111	Diminution des symptômes globaux mais non significatif Manque de preuves pour recommander un régime sans gluten dans le SII
				Régime pauvre FODMAP	7 ECR	397	Diminution des symptômes globaux Preuves de « très faible » qualité (GRADE) pour la diminution des symptômes dans le SII avec un régime pauvre FODMAP
(323)	2018	Effet d'un régime pauvre en FODMAP dans le SII		7 ECR	405	Les réponders au régime doivent subir une réintroduction structurée pour déterminer les sensibilités d'un patient. Ces informations peuvent ensuite être utilisées pour créer un régime pauvre en FODMAP personnalisé et moins restrictif.	
(324)	2018	Effets d'un régime pauvre en FODMAP sur la gravité des symptômes, la qualité de vie et la sécurité des patients SII		9 ECR	596	Diminution des symptômes gastro-intestinaux, douleurs abdominales. Amélioration de la qualité de vie Diminution des <i>Bifidobactéries</i> liminales (3 ECR) Efficacité et innocuité à court terme du régime pauvre en FODMAP chez les patients SII	
(328)	2017	Effets d'une régime pauvre en FODMAP chez les patients SII		6 ECR+ 6 cohorte	590	Diminution significative des douleurs abdominales et des ballonnements avec un régime pauvre en FODMAP Pas de différence significative sur la consistance des selles	
(325)	2017	Efficacité d'un régime pauvre en FODMAP dans le SII		5 ECR + 5 études	471	Amélioration du score des symptômes généraux, sous contrôle diététique. Limites : Manque d'ECR	
(329)	2017	Qualité des essais d'un régime pauvre en FODMAP dans le SII		9 ECR	542	Limites : risque de biais, effet à long terme (> 6 semaines, phase de réintroduction)	
(327)	2016	Effet d'un régime pauvre en FODMAP sur les TFI		6 ECR+ 16 études		Diminution significative du score de sévérité IBS-SSS, amélioration des douleurs abdominales, ballonnements, symptômes globaux Amélioration significative du score de qualité de vie IBS-QOL Limites : petits échantillons, adhésion à long terme du régime	
(317)	2015	Effets des fibres (solubles et insolubles) sur les symptômes du SII		14 ECR + 8 essais croisés	1299	Amélioration significative des symptômes globaux et des douleurs abdominales avec les fibres solubles Pas de preuves justifiant la recommandation de fibres insolubles pour le SII	
(318)	2014	Effet de la supplémentation en fibres dans le SII		14 ECR	906	Fibres solubles efficaces dans le traitement du SII Son : pas efficace dans le SII	
(206)	2004	Effets des fibres sur le soulagement global et symptomatique du SII		17 ECR	1 363	Amélioration significative des symptômes globaux et la constipation pour les fibres solubles seulement Les fibres insolubles peuvent aggraver l'évolution clinique	
(313)	2022	Avantages et inconvénients de l'activité physique chez les patients SII		11 ECR	622	L'activité physique (le yoga, l'exercice sur tapis roulant ou le soutien pour augmenter l'activité physique) pourrait améliorer les symptômes mais pas la qualité de vie ou la douleur abdominale chez les personnes SII Limites : Très faible niveau de confiance des données probantes.	
(188)	2018	Régime pauvre FODMAP		7 ECR	397	Nous suggérons un régime pauvre en FODMAP pour améliorer globalement les symptômes du SII Recommandation : faible ; Qualité des preuves : très faible	
		Régime sans gluten ou régime d'exclusion basé sur un test d'activation des anticorps ou des leucocytes		2 ECR	111	Nous déconseillons par manque de preuve Recommandation : faible ; Qualité des preuves : très faible	
		Fibres	Insolubles: Son		6 ECR	411	Déconseillé : pas de preuve d'efficacité, risque d'exacerber la douleur et les ballonnements
			Solubles peu fermentescibles: Psyllium		7 ECR	499	Faible coût et absence d'effets secondaires significatifs
			Fibres concentrées: Graine lin, son de riz		3 ECR	36	
Exercice physique		2 ECR	158	Nous suggérons de faire de l'exercice pour améliorer globalement les symptômes du SII Recommandation : faible ; Qualité des données probantes : très faible			

Tableau 29: Méta-analyses des régimes alimentaires et de l'exercice physique dans la prise en charge du SII

TABLEAU 30		Études	Patients	Résultats de la méta-analyse	
Méta-analyses : Thérapies psychologiques et corporelles					
(336)	2020	Efficacité des thérapies psychologiques pour le SII	41 ECR	4 072	Plusieurs thérapies psychologiques sont efficaces pour le SII. La TCC et l' hypnothérapie dirigée vers l'intestin (GDH) sont les plus efficaces à long terme (12 mois)
(337)	2020	Efficacité et sécurité des interventions non pharmacologiques pour le SII	40 ECR	4 196	Acupuncture : premier rang pour améliorer l'efficacité clinique globale et éviter les effets indésirables
					TCC : premier rang dans la réduction de la gravité des symptômes, de l'anxiété et de la dépression
Efficacité et innocuité des NPI : interventions non pharmacologiques Acupuncture et la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) sont efficaces pour soulager les symptômes du SII					
(188)	2018	Thérapies psychologiques :Thérapie cognitivo-comportementale, Relaxation, Hypnothérapie, Thérapie psychologique à plusieurs composants, psychothérapie dynamique	36 ECR	2 487	Nous suggérons certaines thérapies psychologiques pour l'amélioration globale des symptômes du SII. Recommandation : faible ; Qualité des preuves : très faible
(335)	2016	Efficacité immédiate, à court et long terme de la psychothérapie pour réduire les symptômes gastro-intestinaux chez les patients SII	41 ECR	2 290	Diminution significative des symptômes gastro-intestinaux à court et à long terme (12 mois)
(338)	2014	Efficacité de la TCC sur l'amélioration des symptômes gastro-intestinaux, la qualité de vie et les états psychologiques des patients SII	18 ECR	NC	Efficacité de la TCC sur les symptômes gastro-intestinaux, la qualité de vie et les états psychologiques par rapport aux patients n'ayant pas de soutien psychologique mais pas de différences significative de la TCC par rapport aux autres traitements Limites : hétérogénéité des études, petite taille des échantillons
(339)	2021	Effet de l' hypnothérapie sur les symptômes gastro-intestinaux des patients SII	7 ECR	753	L'hypnothérapie à volume élevé est plus bénéfique qu'à faible volume et devrait être adoptée pour le GDH (hypnothérapie dirigée par l'intestin). Les interventions à haute fréquence et en groupe sont efficaces pour réduire les symptômes gastro-intestinaux dans le SII Limites : petite taille des échantillons
(340)	2014	Efficacité, tolérance et innocuité de l' hypnose dans le SII	8 ECR	464	L'hypnose est sûre et procure un soulagement du SII réfractaire au traitement conventionnel.
(342)	2024	Acupuncture et moxibustion pour le SII	15 méta-analyses		Effets bénéfiques sur le SII. Limites : Faible qualité des preuves et petite taille des échantillons

Tableau 30: Méta-analyses des thérapies psychologiques et corporelles dans la prise en charge du SII

TABLEAU 31 TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES, AROMATHÉRAPIE, MICRONUTRITION

Classe Mécanisme d'action	Substance active Nom commercial	Autorisé France Indications (AMM)	ACG (2021) SNFGE	Références méta-analyses					
				Résultats	Oui	Non			
Anti- spasmodique	Anti- muscarinique	Bromure de clidinium + chlórdiazépoxide Librax®	Oui	Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes s'accompagnant de troubles fonctionnels digestifs à composante spasmodique	L'ACG déconseille actuellement l'utilisation des antispasmodiques disponibles aux États-Unis pour traiter les symptômes globaux du SII	Symptômes globaux, douleur	(188,189,191,192,194,197)		
		Bromure d'otilonium	Non			Symptômes globaux, douleur	(188,189,191,192,194,197)		
		Bromure de cimétropium / dicyclomine	Non			Recommandation conditionnelle ; niveau de preuve faible	Limites : Très faible qualité de preuves (188,197)		
		Hyoscine (ou scopolamine) Scoburen® sol inj.	Oui	Traitement symptomatique des manifestations douloureuses aiguës liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires Manifestations douloureuses aiguës en gynécologie Soins palliatifs de l'occlusion intestinale		En France nous recommandons l'usage des antispasmodiques sans effet anticholinergique qui ont des études randomisées contre placebo positives.	Symptômes globaux, douleur	(188,189,191,192,197)	
	Musculotrope	Mébévérine Duspatalin®	Oui	Traitement symptomatique des douleurs et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires		Symptômes globaux, douleur	(189–192)	(188)	
		Phloroglucinol Spasmocalm® Spasfon®	Oui	Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires		EI		(190)	
		Phloroglucinol + siméticone Météoxane®		Traitement d'appoint des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme et diarrhée.		Limites : Très faible qualité de preuves (189)			
		Trimébutine Débridat® Débricalm® Transacalm®	Oui	Traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux		Symptômes globaux Douleur	(191,192,194,195)	(188,189,197)	
		Papavérine + charbon activé Acticarbine®	Oui	Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme		(193) (ECR)			
		Citrate d'alvérine + Siméticone Météospasmyl® Dolospasmyl®	Oui						Symptômes globaux

		Drotavérine	Non			Symptômes globaux	(188,199)	
		Bromure de pinavérium Dicletel®	Oui	Traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux		Limites : Très faible qualité de preuves (188)		
		Huile essentielle de menthe poivrée Colpermin® gélule gastrorésistante	Oui	Spasmes mineurs des voies gastro-intestinales, des flatulences et des douleurs abdominales, en particulier chez les patients qui présentent un syndrome du côlon irritable	L'ACG suggère l'utilisation de menthe poivrée pour soulager les symptômes globaux du SII Recommandation conditionnelle ; niveau de preuves faible. En France nous suggérons l'utilisation d'une forme de menthe poivrée gastro-protégée qui a montré son efficacité en traitement continu, permet de limiter les brûlures d'estomac, assure une délivrance plus distale.	Symptômes globaux, douleur	(188,189,195,197,249–253)	(254)
						EI	Brûlures d'estomac (250)	
						Limites : Petit nombre d'essais cliniques impliquant des formulations très spécifiques Beaucoup de produits disponibles sur le marché qui n'ont pas fait l'objet d'une étude Faible qualité des preuves (197,250)		
Laxatif	Osmotique	Polyéthylène glycol: macrogol Forlax®, Movicol®, Transipeg®	Oui	Traitement symptomatique de la constipation chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 8 ans	L'ACG déconseille l'utilisation de produits à base de PEG pour soulager les symptômes globaux de SII chez les personnes atteintes du SII-C. Recommandation conditionnelle ; niveau de preuves faible En France, bien que n'ayant pas d'agrément pour le SII et du fait de l'absence de nombreux traitements pour la constipation qui sont disponibles aux USA, on considère que ce traitement peut être utilisé dans le SII-C pour la constipation en association avec des traitements ciblant les autres symptômes	Symptômes globaux Douleur	(205)	(188)
						Fréquence des selles	(188,202–205)	
	De Lest (Agents gonflants)	Gomme karaya, polyvinylpyrrolidone Poly-karaya®	Oui	Traitement symptomatique des colopathies non organiques: diarrhée, constipation, météorisme		Symptômes globaux SII, douleur		(194,195)
						Constipation	(189,194)	
						Limites : manque de preuves dans le SII (189,194)		
Anti diarrhéique	Modulateur des récepteurs aux opioïdes	Lopéramide Imodium® Indiaral®	Oui	Diarrhées aiguës et chroniques		Symptômes globaux	(188,207)	
						Douleur		(189,194,207)
						Consistance des selles SII-D	(189,194,207)	
		Qualité de vie						
		EI	Douleurs abdominales nocturnes (189)					
		Limites : Petite taille d'échantillons, pas de description des EI, très faible qualité de preuves (188,207)						
		Asimadoline	Non			Symptômes globaux, douleur	(207)	
						Limites : Petite taille d'échantillons, pas de description des EI (207)		
		Eluxadoline	Non	L'eluxadoline n'est pas disponible en France, agrément au niveau européen (EMA) abrogé en 2020	L'ACG suggère d'utiliser des agonistes/antagonistes opioïdes mixtes pour traiter les symptômes globaux du SII-D.	Symptômes globaux, douleur, inconfort abdominal, fréquence, consistance des selles, qualité de vie	(188,207,210,227,228)	

					Recommandation conditionnelle ; niveau de preuve modéré.	EI	Pancréatite, nausées, constipation, vomissements, spasmes du sphincter d'Oddi (188)	
						Limites: Petite taille d'échantillons, pas de description des EI (207)		
Prokinétiques Sécrétagogues coliques	Agoniste récepteur guanylate cyclase type C (rGC-C)	Linaclotide	Non	Aucun de ces traitements linaclotide, plécanatide n'est disponible en France, malgré un agrément européen pour le linaclotide.	L'ACG recommande l'utilisation d'activateurs de guanylate cyclase pour traiter les symptômes globaux du SII-C	Efficacité SII-C	1 ^{er} (188,205,210,214-219)	
		Plécanatide	Non		Forte recommandation ; niveau de preuves élevé	Qualité de vie SII-C	(215,216)	
	Active le canal chlorure type 2 (CIC-2)	Lubiprostone	Non	La lubiprostone n'est pas approuvée en Europe et n'est pas disponible en France.	L'ACG recommande l'utilisation d'activateurs de canaux chlorure pour traiter les symptômes du SII-C.	Ballonnements	1 ^{er} (222)	
						Douleur, selles SII-C: consistance, fréquence	1 ^{er} (216)	
		EI	Diarrhée (188,205,210,214-217)					
	Inhibiteur de l'échangeur NHE ₃	Ténapanor	Non		Forte recommandation ; qualité moyenne des preuves.	Efficacité SII-C	(188,210,216,217,220)	
						EI	Diarrhée (188,210,216,217)	
						Efficacité SII-C	(188,205,210,216,221,224)	
						Ballonnements	(221,222)	
	Modulateurs sérotoninergiques	Agoniste des récepteurs 5-HT ₄ sélectif partiel	Prucalopride Resolor®	Oui	Constipation chronique (2 ^{ème} intention si traitement laxatif inefficace)		Efficacité SII-C	(189,205,209)
Tégaserod			Non	Femmes SII-C, traitement de 2 ^{ème} intention aux EU	L'ACG suggère que le tégaserod (agoniste 5-HT ₄) soit utilisé pour traiter les symptômes du SII-C chez les femmes de moins de 65 ans avec ≤ 1 facteur de risque cardio-vasculaire et qui n'ont pas répondu adéquatement aux sécrétagogues	Efficacité SII-C	(89,188,189,210,211)	
Antagonistes des récepteurs 5-HT ₃		Alosétron	Non		Recommandation conditionnelle ; niveau de preuve faible. Le tégaserod n'a jamais été approuvé en Europe et n'est pas disponible en France L'ACG recommande que l'alosétron soit utilisé pour soulager les symptômes SII-D chez les femmes présentant des symptômes graves et qui ont échoué à un traitement conventionnel	Douleur, inconfort abdominal, ballonnements, constipation	(189)	
						EI	Diarrhée, EI cardiovasculaire grave (189,210,211)	
		Cilansétron	Non		Recommandation conditionnelle ; niveau de preuves faible.	Symptômes globaux	(188,194,210,211,228-230)	
						Douleur, inconfort abdominal, Consistance des selles (diarrhée)	(189,228-231)	(194)
Ramosétron		Non				EI	Constipation, colite ischémique (188,211,229-231)	
						Symptômes globaux	(211,229,230)	
						Douleur, inconfort abdominal, Consistance des selles SII-D	(189,229,230)	
						EI	Constipation (229,230)	(211)
					Symptômes globaux	(228,229)		
					Douleur, inconfort			

						Consistance des selles SII-D		
						EI	Constipation (229) : risque faible	
		Ondansétron Zophren®	Oui	Nausées, vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie		Symptômes globaux	(194)	
						Consistance des selles SII-D	(194,229,232,233)	
						EI	Constipation (233) : faible	(229)
						Efficacité SII-C		(189,194,211,349)
	Antagoniste mixte 5-HT3/agoniste 5-HT4	Cisapride, Renzapride	Non			EI	Cisapride : Arythmie (189,349) : retiré du marché car toxicité cardiaque	
Prokinétique	Inhibiteur des récepteurs D ₂	Dompéridone Motilium®	Oui	Nausées, vomissements		Efficacité		(189,194)
						Limites : Manque de preuves		
Antidépresseurs	Tricycliques (ATC)	Amitriptyline Laroxyl®, Elavil® Imipramine Tofranil® Doxépine Quitaxon® Trimipramine Surmontil®	Oui	Épisode dépressif majeur, douleurs neuropathiques périphériques, céphalées de tension, migraine, énurésie nocturne	L'ACG recommande que les antidépresseurs tricycliques soient utilisés pour traiter les symptômes globaux du SII Forte recommandation ; niveau de preuve moyen	Symptômes globaux	(188,194,195,242–244)	
						Douleur	(188,189,195,245–247)	
						EI	sécheresse buccale, rétention urinaire, vision trouble, prise de poids, constipation, dysfonction érectile, arythmies somnolence (188,189,247)	
	ISRS		Oui	Épisode dépressif majeur		Symptômes globaux	(188,195,242,244)	ISRS : (243)
		Miansérine	Oui	Épisode dépressif majeur, troubles anxieux, stress post-traumatique		Douleur	(195)	ISRS : (243)
						Douleur	(246)	
Anti-inflammatoire intestinal	Mésalazine (=Mésalamine, 5 ASA) Pentasa®, Fivasa®, Rowasa®	Oui	Rectocolite hémorragique, maladie de Crohn			Symptômes globaux	(348) (SII-D)	(188,346,347)
						Activité immunitaire		
						Douleur, abdominal		
						Fréquence des selles Ballonnements		(346,348)
						EI		
						Limites : faible qualité de preuves (188,348)		
Phytothérapie	Curcuma					Douleur, qualité de vie	(272)	
	Aloe Vera					Gravité des symptômes	(273,274)	
Micronutrition	Mélatonine					Gravité globale, douleur, qualité de vie	(267)	
	Vitamine D					Gravité des symptômes	(268,270,271)	
						Qualité de vie	(271)	(268)
	Glutamine					Limites : petite taille des échantillons, population jeune, ethnies limitées, stratégies variées de dosage en vitamine D (270) Symptômes du SII, (261–264) (2 ECR et 2 études)		

Tableau 31: Traitements pharmacologiques, aromathérapie, micronutrition

TABLEAU 32 TRAITEMENTS PROBIOTIQUES, PRÉBIOTIQUES, SYNBIOTIQUES, ANTIBIOTIQUES, FMT, RÉGIMES ALIMENTAIRES, THÉRAPIES ALTERNATIVES

Espèces, souches, combinaisons de souches			Recommandations ACG (2021) SNFGE	Références méta-analyses			
				Résultats	Oui	Non	
Probiotiques	<p><i>Bacillus coagulans</i> <i>Bifidobacterium</i> dont <i>B. animalis</i>, <i>B. longum</i>, <i>B. infantis</i>, <i>B. bifidum</i> <i>E. coli</i> <i>Lactobacillus</i> dont <i>L. acidophilus</i>, <i>L. plantarum</i> <i>Saccharomyces</i> dont <i>S. cerevisiae</i>, <i>S. boulardii</i> Lait fermenté Combinaison de souches : <i>VSL#3</i> (<i>S. thermophilus</i> BT01, <i>B. breve</i> BB02, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BL03 (anc. <i>B. longum</i>), <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> B104 (anc. <i>B. infantis</i>), <i>L. acidophilus</i> BA05, <i>L. plantarum</i> BP06, <i>L. paracasei</i> BP07, <i>L. helveticus</i> BD08 (anc. <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i>) Protocole DUO (SII-D) : <i>L. acidophilus</i>, <i>plantarum</i>, <i>rhamnosus</i>, <i>B. breve</i>, <i>lactis</i>, <i>longum</i>, <i>S. thermophilus</i></p>		<p>L'ACG déconseille les probiotiques pour le traitement des symptômes globaux du SII.</p> <p>Recommandation conditionnelle ; très faible niveau de preuve</p> <p>En France, en l'absence d'extrapolation possible d'une souche à une autre pour les probiotiques nous ne recommandons que l'utilisation de souches disponibles qui ont montré leur efficacité dans des études randomisées contre placebo</p>	Symptômes globaux	(188,234,279–290)	(280)	
				Qualité de vie IBS-QOL	(279,281,285,289)		
				Sévérité de la maladie IBS-SSS	(291,293)		
				Santé mentale	(291)		
				Douleurs	(234,280–287,290–293)		
				Ballonnements, Flatulences	(188,280,283–286,290–292)		
				Selles SII-D	(288,291)		
				Selles SII-C	(294,295)		
				Limites : Hétérogénéité des ECR : (279,280,285,287,294), faible qualité des preuves : (283,292) Petite taille échantillon, utilisation de différentes souches et combinaisons de souches (294)			
				EI	(286)		(287,288,292,294)
Prébiotiques	.		Symptômes gastro-intestinaux, qualité de vie des patients SII	Augmentation du nombre de <i>Bifidobactéries</i> (188,297,299)	Pas d'amélioration (188,299)		
Synbiotiques			Symptômes globaux	(285)	(188,234,290)		
Limites: Manque d'ECR, faible qualité des preuves, hétérogénéité des études (188,234,285,290)							
Antibiotique	Rifaximine (Tixtar®)	AMM : Encéphalopathie hépatique	<p>L'ACG recommande l'utilisation de la rifaximine pour traiter les symptômes globaux du SII-D</p> <p>Forte recommandation ; niveau de preuve modéré</p> <p>Ce traitement dont le mécanisme d'action n'est pas clairement démontré même s'il est plus efficace en cas de <i>Breath Test</i> positif (56 % vs. 25 %) n'est pas remboursé en France pour cette indication, et reviendrait à plus de 100 euros par cure de 15 jours.</p>	Symptômes globaux	SII-D (188,228,234,235)		
				Douleur, consistance des selles	(228)		
FMT Transplantation du microbiote fécale	AMM : Infection à <i>Clostridium difficile</i> récidivante		<p>L'ACG déconseille l'utilisation de la greffe fécale pour le traitement des symptômes globaux du SII L'ACG déconseille l'utilisation de la greffe fécale pour le traitement des symptômes globaux du SII</p> <p>Forte recommandation ; preuves de très faible qualité.</p>	Symptômes	(303–306)	(309–311)	
				Sévérité des symptômes IBS-SSS	(307)		
				Qualité de vie	(308)		
				EI		(307)	
				Modalité d'administration	(303,304)		
Régimes	FODMAP		<p>L'ACG recommande un essai limité d'un régime pauvre en FODMAP chez les patients atteints de SII pour améliorer les symptômes globaux</p> <p>Recommandation conditionnelle ; niveau de preuves très faible.</p>	Symptômes globaux	(188,321–325)		
				Douleurs	(321,323,324,328)		
				Ballonnements	(321–323,328)		
				Consistance des selles	(169,326) SII-D	(328)	
				Gravité des symptômes	(324–327)		
				Qualité de vie	(324,326–328)		

			Diversité microbienne, AGCC, pH		(332)	
			Diminution Bifidobacterium	(324,332)		
			Limites : Pas d'étude de la période de réintroduction et personnalisation, qualité de preuves très faible (188,321-323,325,327,329)			
	Régime sans gluten		Symptômes globaux	(322) (diminution non significative)	(188)	
			Limites : (188,322) Très faible qualité de preuves			
	Fibres	Soluble (Psyllium, Ispaghul)	L'ACG suggère d'utiliser des fibres solubles, mais pas des fibres insolubles, pour traiter les symptômes globaux du SII	Symptômes	Solubles : Psyllium/ Ispaghul (188,197,206,317,318)	Insoluble : son (188,194,195,197,318)
		Insoluble (Son de blé)		Forte recommandation ; niveau de preuve moyen.	Douleurs	Solubles (317)
			Limites : Pas de preuves pour fibres insolubles (189,317)			
			EI	(188,197,318) Fibres insolubles (risque d'exacerber les douleurs et ballonnements)		
Mode de vie	Activité physique		Symptômes globaux	(188,313,314)		
			Douleur, qualité de vie		(313)	
			Limites : Très faible qualité de preuve (188,313)			
Thérapies psychologiques	TCC Hypnothérapie dirigée vers l'intestin Relaxation	L'ACG suggère que les psychothérapies dirigées sur l'intestin soient utilisées pour traiter les symptômes globaux du SII	Recommandations conditionnelles ; niveau de preuves très faible.	Efficacité globale	(188,242,244,335) TCC (336-338) / GDH (336,339,340)	
				Symptômes gastro-intestinaux	(335) TCC (338)/ GDH (339)	
				Gravité des symptômes Anxiété, dépression Qualité de vie	TCC (337,338)	
				Limites : très faible qualité preuve, hétérogénéité études, petite taille échantillon (188,242,244,338)		
Acupuncture			Efficacité	(337,342)		
			Limites : très faible qualité de preuves, petite taille des échantillons (342)			

Tableau 32: Traitements probiotiques, prébiotiques, synbiotiques, antibiotiques, régimes alimentaires, thérapies psychologiques et corporelles dans la prise en charge du SII

TABLEAU 33		RÉGIME PAUVRE EN FODMAPs	
OLIGOSACCHARIDES			
Recommandation		Éviter de consommer les aliments qui contiennent plus de 0,2 g de fructanes par portion. Parmi les sources alimentaires les plus riches en fructanes, notons certaines variétés de légumes et de céréales et un petit nombre de fruits.	
		Les aliments riches en fructanes	Les aliments de substitution pauvres en fructanes
Fruits	À forte teneur: nectarine, kaki, tamarillo, pastèque, pêche blanche, cachiman (Fruits des Antilles) À teneur modérée : grenade (max. ½ petite grenade), ramboutan (max. 3)		Tous les fruits sauf la nectarine, le kaki, le tamarillo, la pastèque, la pêche blanche, le cachiman
Légumes	À forte teneur: artichaut, topinambour, ail, oignon, oignon vert (la partie blanche) À teneur modérée: asperge (3), betterave rouge (4 rondelles), brocoli (50 g), chou de Bruxelles (50 g), fenouil (50 g), petits pois (40 g), chou de Milan (90 g), pois mange-tout (10 cosses), maïs doux (½ épi)		aubergine, avocat, betterave rouge (max. 4 rondelles), blettes, brocoli (max. 50 g), carotte, céleri, champignons, chou-fleur, chou de Bruxelles (max. 50 g), chou de Milan (max. 90g), choy sum (épinard chinois), ciboulette, citrouille, concombre, courges, courgette, endive, épinards, fenouil (max. 50 g), gingembre, haricots verts, igname, luzerne, maïs doux (max. ½ épi), navet, olives, pak (ou bok) choi (un chou de Chine), panais, patate douce, petits pois (max. 40 g), pois mange-tout (max. 10 cosses), poivron, pomme de terre, pousses de bambous, pousses de soja, rutabaga, salade, taro (tubercule), tomate
Céréales pour le petit-déjeuner, céréales et féculents	Les produits à base de blé: pain, céréales pour le petit-déjeuner, pâtes, nouilles chinoises, couscous, biscuits salés et sucrés en grande quantité Les produits à base de seigle: pain et biscuits secs en grande quantité L'orge et les produits à base d'orge en grande quantité		Le sarrasin, le maïs, le millet, l'avoine, la pomme de terre, le quinoa, le riz, le sorgho, le tapioca.
Légumineuses	Pois chiches, lentilles, haricots secs		
Fruits à coque	Noix de cajou, pistaches		Tous (max. 2 à 3 c. à soupe) sauf les noix de cajou et les pistaches
Boissons	Substituts de café à base de chicorée, infusions de pissenlit		L'eau, le thé et le café nature, les infusions.
Additifs	FOS, inuline		Graines de chia, mélanges graines de lin/tournesol/ amandes, son d'avoine, psyllium et son de riz
Recommandation		Éviter de consommer des aliments riches en GOS, dès lors que la teneur est supérieure à 0,2 g par portion	
Les aliments riches en GOS			
Légumes et légumineuses	Fèves, haricots secs, haricots mungo, lentilles, pois chiches, soja		
DISACCHARIDES : Lactose			
Recommandation		La plupart des personnes qui ne digèrent pas le lactose peuvent consommer des aliments contenant jusqu'à 4g de lactose par portion sans ressentir aucun effet délétère. Opter pour une alimentation sans lactose ne veut pas dire ne plus consommer de produits laitiers.	
Les aliments à teneur élevée en lactose : plus de 4g de lactose par portion		Les aliments de substitution à faible teneur en lactose	
Lait (vache, chèvre, brebis) entier, demi-écrémé, écrémé		Lait sans lactose entier, demi-écrémé et écrémé, lait de soja, lait de riz, d'avoine, d'amande et de quinoa (de préférence enrichi en calcium) En petite quantité : un nuage du lait habituel	
Aliment / boisson (1 portion)	Teneur lactose		
Lait entier (250 ml)	16		
Lait demi-écrémé (250 ml)	15		
Lait concentré (125 ml) non sucré	13		
Lait écrémé (250 ml)	12		
Yaourts au lait de vache, de chèvre ou de brebis, entier, demi-écrémé ou écrémé. Fromage frais		Yaourts de soja, yaourts au lait sans lactose	
Yaourt entier ou maigre (200 g)		7	
Crème anglaise, crème pâtissière, glace, desserts lactés, lait en poudre, lait concentré (sucré ou non sucré)			
Crème anglaise et pâtissière (125 ml)		5	
Cheese-cake (150 g)		5	
Chocolat au lait (50 g)		5	
Glaces au lait de soja (enrichi en calcium)			
Les aliments à teneur modérée en lactose : 1 à 4 g de lactose par portion		Les aliments de substitution	

Faisselle, fromage à tartiner, mascarpone, fromage blanc, ricotta			
Fromage faisselle (2 c. à soupe)		4	Petites portions de fromage frais ou à tartiner
Fromage à tartiner (1 c. à soupe)		1	
Glace (2 boules)		3	
Sauce béchamel (2 c. à soupe)		2	
Gâteau (150 g)		1	
Les aliments à faible teneur en lactose : moins de 1 g par portion			Les aliments de substitution
Crème	Crème aigre (1 c. à soupe)	0,5	Crèmes sans lactose
	Crème fraîche (1 c. à soupe)	0,4	
Fromages durs, à pâte molle ou à croûte fleurie	Fromages à pâte persillée (bleu), bocconcini, brie, cheddar, édam, emmental, fêta, gorgonzola, gouda, gruyère, halloumi, mozzarella, Neufchatel, parmesan, pecorino, provolone, fromage à raclette, stilton, pecorino romano, taleggio	0,1	
Beurre (20g)		0,1	
MONOSACCHARIDES : Fructose			
Recommandation	Si vous souffrez du SII, évitez de cumuler des aliments ou des boissons plus riches en fructose qu'en glucose dès lors que la différence est supérieure à 0,2g pour une portion de 100 g. Une différence comprise entre 0,1 et 0,5 g n'induit, a priori, aucun symptôme. Si, pour un aliment donné, la teneur en glucose est égale ou supérieure à la teneur en fructose, vous pouvez le consommer, dans la limite du raisonnable, sans souffrir des symptômes du SII Il faut choisir de préférence des fruits avec une teneur égale en glucose et en fructose, d'autre part, faire attention à la quantité ingérée en un repas Vous pouvez manger plusieurs portions de fruits dans la journée à condition d'attendre au minimum deux heures entre deux		
Aliments plus riches en fructose qu'en glucose		Aliments de substitution à faible teneur en fructose ou avec une teneur équilibrée fructose/glucose	
Fruits	Cerises, figues, fruits au sirop naturel, mangue, nashi (poire japonais), pastèque, poire, pomme, tamarillo	Abricot, ananas, avocat, banane, canneberges, carambole citron, citron vert, dorian fraises, framboises, fruits de la passion, kiwi, kumquat, litchis, longanes, mandarine, melon Cantaloup, melon d'Espagne, mûres, myrtilles, nectarine, orange, pamplemousse, papaye, pêche, prune, raisin, rhubarbe, tangerine, tomate	
Légumes	Asperge, artichaut, pois croquetout	Tous sauf: asperge, artichaut et pois croquetout.	
Miel	Tous les types	Extraits de levure chimique, mélasse, sirop de sucre ambré, d'érable, de riz, pâte à tartiner noisette/ chocolat, confiture et marmelade en petite quantité (limitez votre consommation de pâte de fruits 100%, qui a souvent pour édulcorant du jus de poire).	
Édulcorants	Sirop de maïs à forte teneur en fructose, fructose, jus de fruit concentré	Saccharose (sucre de table, sucre de canne), y compris sucre cristallisé, sucre glace, cassonade, sucre non raffiné, glucose	
POLYOLS			
Recommandation	Il est déconseillé aux personnes souffrant du SII de consommer des aliments dont la teneur en polyols dépasse 0,3 g par portion.		
Aliments riches en polyols		Aliments de substitution à faible teneur en polyol	
Fruits	À forte teneur: abricot, mûres, nashi, nectarine, pastèque, pêche, poire pomme, prune, pruneaux	Ananas, banane, canneberges, carambole, citron, citron vert, dorian, fraises, framboises, fruits de la passion, kiwi, mandarine, mangue, melon Cantaloup melon d'Espagne, myrtilles, orange, pamplemousse, papaye, raisin, rhubarbe, tangerine	
	À teneur modérée: avocat, cerises (3), litchis (5), longanes (10)		
Légumes	À forte teneur: champignons, chou-fleur, haricots mange-tout	Tous les légumes sauf le chou-fleur, les champignons, les haricots mange-tout	
	À teneur modérée: céleri (1 branche), patate douce (100 g)		
Aliments « 0% », « sans sucres » ou « pauvres en glucides »	Chewing-gums, bonbons à la menthe, bonbons gélifiés, confiseries, barres énergétiques et autres produits contenant des polyols, aliments avec sur l'emballage la mention «Une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs»	Chewing-gum contenant du saccharose, bonbons la menthe et autres confiseries contenant des sucres	
Additifs alimentaires	Sorbitol (E420), mannitol (E421), maltitol (E965) et xylitol (E967), isomalt (E953)	Aspartame, saccharine, stevia	

Tableau 33: Aide pour le régime pauvre en FODMAP, source : Université de Monash, Australie 2012, Dr Sue Shepherd

10 Bibliographie

1. Sherwood L, Lockhart A, Molotchnikoff S. Sherwood - Human physiology. 2ème édition. De Boeck; 2009.
2. Joly Gomez F. L'intestin notre deuxième cerveau. Marabout. 2014.
3. CHEC. Histologie du tube digestif [Internet]. Disponible sur: https://www.histologistes.org/CHEC/images/pedago/resumes/tube_digestif_CP-1.pdf
4. Masson E. EM-Consulte. [cité 15 sept 2022]. Les processus digestifs et absorbants des lipides alimentaires. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/99837/les-processus-digestifs-et-absorbants-des-lipides->
5. Philippe Marteau, Doré J. Le microbiote intestinal Un organe à part entière. John Libbey Eurotext; 2017. 338 p.
6. Lecerf JM, Delzenne N. Microbiote intestinal et santé humaine. Elsevier. Elsevier Masson; 2021. 245 p.
7. Nguyen DVP. Le microbiote intestinal.
8. Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, Cryan JF. Collective unconscious: How gut microbes shape human behavior. *Journal of Psychiatric Research*. 1 avr 2015;63:1-9.
9. Sperber A. Review article: epidemiology of IBS and other bowel disorders of gut-brain interaction (DGBI). *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 19 déc 2021;54:S1-11.
10. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 1 mai 2016;150(6):1262-1279.e2.
11. Sperber AD. The Rome Foundation Global Epidemiology study: Conception, implementation, results, and future potential. *Neurogastroenterology & Motility* [Internet]. 2023 [cité 20 oct 2023];35(6). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/nmo.14567>
12. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *The Lancet*. nov 2020;396(10263):1675-88.
13. Ballou S, McMahon C, Lee HN, Katon J, Shin A, Rangan V, et al. Effects of Irritable Bowel Syndrome on Daily Activities Vary Among Subtypes Based on Results From the IBS in America Survey. *Clin Gastroenterol Hepatol*. nov 2019;17(12):2471-2478.e3.
14. Drossman DA, Morris CB, Schneck S, Hu YJB, Norton NJ, Norton WF, et al. International survey of patients with IBS: symptom features and their severity, health status, treatments, and risk taking to achieve clinical benefit. *J Clin Gastroenterol*. juill 2009;43(6):541-50.

15. Tuppin P, Rivière S, Deutsch D, Gastaldi-Menager C, Sabaté JM. Burden of drug use for gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders in France: a national study using reimbursement data for 57 million inhabitants. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 12 juill 2019 [cité 14 avr 2024];12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628544/>
16. Flacco ME, Manzoli L, De Giorgio R, Gasbarrini A, Cicchetti A, Bravi F, et al. Costs of irritable bowel syndrome in European countries with universal healthcare coverage: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. avr 2019;23(7):2986-3000.
17. Wu S, Yuan C, Liu S, Zhang Q, Yang Z, Sun F, et al. Irritable Bowel Syndrome and Long-Term Risk of Cancer: A Prospective Cohort Study Among 0.5 Million Adults in UK Biobank. *Am J Gastroenterol*. mai 2022;117(5):785-93.
18. Lovell RM, Ford AC. Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. juill 2012;10(7):712-21.
19. FMC-HGE [Internet]. 2010 [cité 16 janv 2024]. Syndrome de l'intestin irritable post-infectieux. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2010-paris/syndrome-de-lintestin-irritable-post-infectieux-2/>
20. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, Sundt WJ, Farrugia G, Camilleri M, et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. avr 2017;152(5):1042-1054.e1.
21. Spiller R, Garsed K. Postinfectious Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. mai 2009;136(6):1979-88.
22. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Moayyedi P, Collins SM, et al. Eight year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery. *Gut*. mai 2010;59(5):605-11.
23. Petersen MW, Schröder A, Jørgensen T, Ørnbøl E, Dantoft TM, Eliassen M, et al. The unifying diagnostic construct of bodily distress syndrome (BDS) was confirmed in the general population. *Journal of Psychosomatic Research* [Internet]. 1 janv 2020 [cité 14 avr 2024];128. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022399919306014>
24. Camilleri M. Peripheral Mechanisms in Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med*. 25 oct 2012;367(17):1626-35.
25. Qin HY, Cheng CW, Tang XD, Bian ZX. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 21 oct 2014;20(39):14126-31.

26. Mayer EA, Labus JS, Tillisch K, Cole SW, Baldi P. Towards a systems view of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. oct 2015;12(10):592-605.
27. Boudabous M, Koubaa A, Amouri A, Chtourou L, Gdoura H, Mnif L, et al. Troubles psychoaffectifs au cours du syndrome de l'intestin irritable : mythe ou réalité ? *La Revue de Médecine Interne* [Internet]. 1 déc 2017 [cité 30 oct 2023];38. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866317307622>
28. Devroede G. Chapter 10 - Early life abuses in the past history of patients with gastrointestinal tract and pelvic floor dysfunctions. In: Mayer EA, Saper CB, éditeurs. *Progress in Brain Research*. Elsevier; 2000. p. 131-55. (The Biological Basis for Mind Body Interactions; vol. 122).
29. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 30 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/le-role-dun-antecedent-dabus-dans-le>
30. Videlock E, Adeyemo M, Licudine A, Hirano M, Ohning G, Mayer M, et al. Childhood trauma is associated with hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis responsiveness in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. déc 2009;137(6):1954-62.
31. Park SH, Videlock EJ, Shih W, Presson AP, Mayer EA, Chang L. Adverse Childhood Experiences are Associated with Irritable Bowel Syndrome and Gastrointestinal Symptom Severity. *Neurogastroenterol Motil*. août 2016;28(8):1252-60.
32. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. sept 2014;109(9):1350-65; quiz 1366.
33. Ek WE, Reznichenko A, Ripke S, Niesler B, Zucchelli M, Rivera NV, et al. Exploring the genetics of irritable bowel syndrome: a GWA study in the general population and replication in multinational case-control cohorts. *Gut*. nov 2015;64(11):1774-82.
34. Beaudoin M, Goyette P, Boucher G, Lo KS, Rivas MA, Stevens C, et al. Deep Resequencing of GWAS Loci Identifies Rare Variants in CARD9, IL23R and RNF186 That Are Associated with Ulcerative Colitis. *PLoS Genet* [Internet]. 12 sept 2013 [cité 11 févr 2024];9(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3772057/>
35. Franke A, McGovern DPB, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, et al. Meta-Analysis Increases to 71 the Tally of Confirmed Crohn's Disease Susceptibility Loci. *Nat Genet*. déc 2010;42(12):1118-25.

36. Czogalla B, Schmitteckert S, Houghton LA, Sayuk GS, Camilleri M, Olivo-Diaz A, et al. A meta-analysis of immunogenetic Case-Control Association Studies in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* mai 2015;27(5):717-27.
37. Swan C, Duroudier NP, Campbell E, Zaitoun A, Hastings M, Dukes GE, et al. Identifying and testing candidate genetic polymorphisms in the irritable bowel syndrome (IBS): association with TNFSF15 and TNF α . *Gut.* juill 2013;62(7):985-94.
38. Zucchelli M, Camilleri M, Andreasson AN, Bresso F, Dlugosz A, Halfvarson J, et al. Association of TNFSF15 polymorphism with irritable bowel syndrome. *Gut.* déc 2011;60(12):1671-7.
39. Wouters MM, Lambrechts D, Knapp M, Cleynen I, Whorwell P, Agréus L, et al. Genetic variants in *CDC42* and *NXPH1* as susceptibility factors for constipation and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Gut.* juill 2014;63(7):1103-11.
40. Grasberger H, Chang L, Shih W, Presson AP, Sayuk GS, Newberry RD, et al. Identification of a Functional TPH1 Polymorphism Associated with Irritable Bowel Syndrome Bowel Habit Subtypes. *Am J Gastroenterol.* nov 2013;108(11):1766-74.
41. Jun SE, Kohen R, Cain KC, Jarrett ME, Heitkemper MM. Associations of tryptophan hydroxylase gene polymorphisms with IBS. *Neurogastroenterol Motil.* mars 2011;23(3):233-e116.
42. Camilleri M, Kolar GJ, Vazquez-Roque MI, Carlson P, Burton DD, Zinsmeister AR. Cannabinoid receptor 1 gene and irritable bowel syndrome: phenotype and quantitative traits. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 1 mars 2013;304(5):G553-60.
43. Wong BS, Camilleri M, Carlson P, McKinzie S, Busciglio I, Bondar O, et al. Increased Bile Acid Biosynthesis Is Associated With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* sept 2012;10(9):1009-15.e3.
44. Wong BS, Camilleri M, Carlson PJ, Guicciardi ME, Burton D, McKinzie S, et al. A Klotho β Variant Mediates Protein Stability and Associates with Colon Transit in Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *Gastroenterology.* juin 2011;140(7):1934-42.
45. Locke GR, Ackerman MJ, Zinsmeister AR, Thapa P, Farrugia G. Gastrointestinal symptoms in families of patients with an SCN5A-encoded cardiac channelopathy: evidence of an intestinal channelopathy. *Am J Gastroenterol.* juin 2006;101(6):1299-304.
46. Beyder A, Mazzone A, Strega PR, Tester DJ, Saito YA, Bernard CE, et al. Loss-of-function of the Voltage-gated Sodium Channel NaV1.5 (Channelopathies) in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* juin 2014;146(7):1659-68.

47. Mahurkar S, Polytarchou C, Iliopoulos D, Pothoulakis C, Mayer EA, Chang L. Genome-wide DNA methylation profiling of peripheral blood mononuclear cells in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology Motil.* mars 2016;28(3):410-22.
48. Sabate JM. Recommandations sur la prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII).
49. 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. *Revue Médicale Suisse.* 2018;4.
50. Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MAL, Chang L, Chey W, Crowell MD, et al. Palsson O, Whitehead W, van Tilburg M, Chang L, Crowell M, Keefer L, Lembo A, Parkman H, Rao S, Sperber A, Spiegel B, Tack J, Vanner S, Walker L, Whorwell P, Yang Y. Rome IV Diagnostic Questionnaires and Tables for Investigators and Clinicians. *Gastroenterology.* 2016. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.014. *Gastroenterology.* 13 févr 2016;S0016-5085(16)00180-3.
51. Mion F. Le syndrome de l'intestin irritable. Mango. 2019.
52. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 24 oct 2023]. Syndrome de l'intestin irritable - Troubles gastro-intestinaux. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/syndrome-de-intestin-irritable/syndrome-de-intestin-irritable>
53. Fjeldheim Dale H, Arslan Lied G. Gut microbiota and therapeutic approaches for dysbiosis in irritable bowel syndrome: recent developments and future perspectives. *Turk J Med Sci.* 3 nov 2020;50(7):1632-41.
54. Sabate JM, Jouët P. Prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII).
55. Schomacker ML, Hansen KE, Ramlau-Hansen CH, Forman A. Is endometriosis associated with irritable bowel syndrome? A cross-sectional study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* déc 2018;231:65-9.
56. Chiaffarino F, Cipriani S, Ricci E, Mauri PA, Esposito G, Barretta M, et al. Endometriosis and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* janv 2021;303(1):17-25.
57. Duboc H, Dior M, Coffin B. Le syndrome de l'intestin irritable : nouvelles pistes physiopathologiques et conséquences pratiques. *La Revue de Médecine Interne.*
58. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* janv 2021;116(1):17.

59. Ropert A, Bouguen G. Troubles de la motricité intestinale et hypersensibilité viscérale dans le syndrome de l'intestin irritable. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 1 févr 2009;33:S35-9.
60. Fukudo S, Nomura T, Hongo M. Impact of corticotropin-releasing hormone on gastrointestinal motility and adrenocorticotrophic hormone in normal controls and patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. juin 1998;42(6):845-9.
61. Dinan TG, Quigley EMM, Ahmed SMM, Scully P, O'Brien S, O'Mahony L, et al. Hypothalamic-Pituitary-Gut Axis Dysregulation in Irritable Bowel Syndrome: Plasma Cytokines as a Potential Biomarker? *Gastroenterology*. 1 févr 2006;130(2):304-11.
62. Chang L, Sundaresh S, Elliott J, Anton PA, Baldi P, Licudine A, et al. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. févr 2009;21(2):149-59.
63. Blin J, Gautier C, Aubert P, Durand T, Oullier T, Aymeric L, et al. Psychological stress induces an increase in cholinergic enteric neuromuscular pathways mediated by glucocorticoid receptors. *Front Neurosci*. 14 févr 2023;17.
64. Crowell MD. Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome. *British Journal of Pharmacology*. 2004;141(8):1285-93.
65. Camilleri M. Serotonin in the Gastrointestinal Tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. févr 2009;16(1):53-9.
66. Ducrotte P. FMC-HGE. 2013 [cité 9 mars 2021]. Syndrome de l'intestin irritable : de la physiopathologie au traitement. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/syndrome-de-lintestin-irritable-de-la-physiopathologie-au-traitement/>
67. Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie. Collèges hépato-gastro-entérologie Chirurgie digestive. Elsevier Masson. 2018.
68. 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.
69. Kuiken SD, Lindeboom R, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. Relationship between symptoms and hypersensitivity to rectal distension in patients with irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2005;22(2):157-64.
70. Kanazawa M, Palsson OS, Thiwan SI, Turner MJ, van Tilburg MA, Gangarosa LM, et al. Contributions of pain sensitivity and colonic motility to IBS symptom severity and

predominant bowel habits. *Am J Gastroenterol.* oct 2008;103(10):10.1111/j.1572-0241.2008.02066.x.

71. Gwee KA, Lu CL, Ghoshal UC. Epidemiology of irritable bowel syndrome in Asia: Something old, something new, something borrowed. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2009;24(10):1601-7.

72. Ludidi S, Mujagic Z, Jonkers D, Keszthelyi D, Hesselink M, Kruimel J, et al. Markers for visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology Motil.* août 2014;26(8):1104-11.

73. Camilleri M, Coulie B, Tack J. Visceral hypersensitivity: facts, speculations, and challenges. *Gut.* janv 2001;48(1):125-31.

74. Farzaei MH, Bahramsoltani R, Abdollahi M, Rahimi R. The Role of Visceral Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome: Pharmacological Targets and Novel Treatments. *J Neurogastroenterol Motil.* oct 2016;22(4):558-74.

75. Anand. Wiley Online Library. 2007 [cité 9 févr 2024]. Mécanismes périphériques et centraux de sensibilisation viscérale chez l'homme. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2982.2006.00873.x>

76. Coffin B, Lémann M, Jian R. Sensibilité viscérale digestive. *Med Sci (Paris).* 1994;10(11):1107.

77. Polster A, Öhman L, Tap J, Derrien M, Le Nevé B, Sundin J, et al. A novel stepwise integrative analysis pipeline reveals distinct microbiota-host interactions and link to symptoms in irritable bowel syndrome. *Sci Rep.* 9 mars 2021;11(1):5521.

78. Coffin B, Bouhassira D, Sabaté JM, Barbe L, Jian R. Alteration of the spinal modulation of nociceptive processing in patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* oct 2004;53(10):1465-70.

79. Larsson M, Tillisch K, Craig AD (Bud), Engström M, Labus J, Naliboff B, et al. Brain responses to expectation and delivery of a visceral stimulus in IBS reflect visceral sensitivity thresholds. *Gastroenterology.* mars 2012;142(3):463-472.e3.

80. Mawe GM, Coates MD, Moses PL. Review article: intestinal serotonin signalling in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 avr 2006;23(8):1067-76.

81. Berger M, Gray JA, Roth BL. The Expanded Biology of Serotonin. *Annu Rev Med.* 2009;60:355-66.

82. Gershon MD, Wade PR, Kirchgessner AL, Tamir H. 5-HT receptor subtypes outside the central nervous system. Roles in the physiology of the gut. *Neuropsychopharmacology.* 1990;3(5-6):385-95.

83. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Spiller RC. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology*. déc 2003;125(6):1651-9.
84. Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E, Perkins AC, Singh G, Marsden CA, et al. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. avr 2005;3(4):349-57.
85. Atkinson W, Lockhart S, Whorwell PJ, Keevil B, Houghton LA. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. janv 2006;130(1):34-43.
86. Foley S, Garsed K, Singh G, Duroudier NP, Swan C, Hall IP, et al. Impaired uptake of serotonin by platelets from patients with irritable bowel syndrome correlates with duodenal immune activation. *Gastroenterology*. mai 2011;140(5):1434-1443.e1.
87. Cremon C, Carini G, Wang B, Vasina V, Cogliandro RF, De Giorgio R, et al. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. juill 2011;106(7):1290-8.
88. Barbaro MR, Di Sabatino A, Cremon C, Giuffrida P, Fiorentino M, Altimari A, et al. Interferon- γ is increased in the gut of patients with irritable bowel syndrome and modulates serotonin metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 15 mars 2016;310(6):G439-447.
89. Sabate JM, Bouhassira D, Poupardin C, Wagner A, Loria Y, Coffin B. Sensory signalling effects of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Neurogastroenterol Motil*. févr 2008;20(2):134-41.
90. Oświęcimska J, Szymlak A, Rocznik W, Girczys-Poledniok K, Kwiecień J. New insights into the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome. *Adv Med Sci*. mars 2017;62(1):17-30.
91. Cenit MC, Sanz Y, Codoñer-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J Gastroenterol*. 14 août 2017;23(30):5486-98.
92. Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-Gut Interactions in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 1 janv 2013;144(1):36-49.
93. Henningsen P, Zimmermann T, Sattel H. Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med*. 2003;65(4):528-33.
94. Tanaka Y, Kanazawa M, Fukudo S, Drossman DA. Biopsychosocial Model of Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. avr 2011;17(2):131-9.

95. Patel P, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sanchez MI, Moayyedi P, et al. Irritable bowel syndrome is significantly associated with somatisation in 840 patients, which may drive bloating. *Aliment Pharmacol Ther.* mars 2015;41(5):449-58.
96. Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet.* 11 sept 1999;354(9182):936-9.
97. Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* sept 2016;44(6):592-600.
98. Koloski NA, Jones M, Kalantar J, Weltman M, Zaguirre J, Talley NJ. The brain--gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut.* sept 2012;61(9):1284-90.
99. Sykes MA, Blanchard EB, Lackner J, Keefer L, Krasner S. Psychopathology in irritable bowel syndrome: support for a psychophysiological model. *J Behav Med.* août 2003;26(4):361-72.
100. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Röth A, Heinzl S, Lester S, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* mars 2007;132(3):913-20.
101. Choghakhori R, Abbasnezhad A, Hasanvand A, Amani R. Inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: Association with digestive symptoms and quality of life. *Cytokine.* mai 2017;93:34-43.
102. Ford AC, Talley NJ. Mucosal inflammation as a potential etiological factor in irritable bowel syndrome: a systematic review. *J Gastroenterol.* avr 2011;46(4):421-31.
103. Piche T, Barbara G, Aubert P, Bruley Des Varannes S, Dainese R, Nano JL, et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut.* 1 févr 2009;58(2):196-201.
104. Beatty JK, Bhargava A, Buret AG. Post-infectious irritable bowel syndrome: Mechanistic insights into chronic disturbances following enteric infection. *World J Gastroenterol.* 14 avr 2014;20(14):3976-85.
105. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BMR, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut.* janv 2013;62(1):159-76.
106. Zhen Y, Chu C, Zhou S, Qi M, Shu R. Imbalance of tumor necrosis factor- α , interleukin-8 and interleukin-10 production evokes barrier dysfunction, severe abdominal symptoms and psychological disorders in patients with irritable bowel syndrome-associated diarrhea. *Molecular Medicine Reports.* oct 2015;12(4):5239-45.

107. Gray MA, Chao CY, Staudacher HM, Kolosky NA, Talley NJ, Holtmann G. Anti-TNF α therapy in IBD alters brain activity reflecting visceral sensory function and cognitive-affective biases. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193542.
108. Hughes PA, Harrington AM, Castro J, Liebrechts T, Adam B, Grasby DJ, et al. Sensory neuro-immune interactions differ between Irritable Bowel Syndrome subtypes. *Gut*. oct 2013;62(10):1456-65.
109. Öhman L, Lindmark A -c., Isaksson S, Posserud I, Strid H, Sjövall H, et al. B-cell activation in patients with irritable bowel syndrome (IBS). *Neurogastroenterology Motil*. juin 2009;21(6):644.
110. Vicario M, González-Castro AM, Martínez C, Lobo B, Pigrau M, Guilarte M, et al. Increased humoral immunity in the jejunum of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome associated with clinical manifestations. *Gut*. sept 2015;64(9):1379-88.
111. Hughes PA, Moretta M, Lim A, Grasby DJ, Bird D, Brierley SM, et al. Immune derived opioidergic inhibition of viscerosensory afferents is decreased in Irritable Bowel Syndrome patients. *Brain, Behavior, and Immunity*. nov 2014;42:191-203.
112. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, Murray JA, O'Neill J, Carlson P, et al. Association of HLA-DQ gene with bowel transit, barrier function, and inflammation in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 1 déc 2012;303(11):G1262-9.
113. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark W, Meddings J, Collins SM, et al. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after a waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2004;20(11-12):1317-22.
114. Shulman RJ, Jarrett ME, Cain KC, Broussard EK, Heitkemper MM. Associations among gut permeability, inflammatory markers, and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol*. nov 2014;49(11):1467-76.
115. Lazaridis N, Germanidis G. Current insights into the innate immune system dysfunction in irritable bowel syndrome. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(2):171-87.
116. Belmonte L, Beutheu Youmba S, Bertiaux-Vandaële N, Antonietti M, Lecleire S, Zalar A, et al. Role of toll like receptors in irritable bowel syndrome: differential mucosal immune activation according to the disease subtype. *PLoS One*. 2012;7(8):e42777.
117. Turcotte JF, Kao D, Mah SJ, Claggett B, Saltzman JR, Fedorak RN, et al. Breaks in the wall: increased gaps in the intestinal epithelium of irritable bowel syndrome patients identified

by confocal laser endomicroscopy (with videos). *Gastrointestinal Endoscopy*. avr 2013;77(4):624-30.

118. 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. *American Journal of Gastroenterology*. déc 2011;106(12):2165-73.

119. Wilcz-Villega EM, McClean S, O'Sullivan MA. Mast Cell Tryptase Reduces Junctional Adhesion Molecule-A (JAM-A) Expression in Intestinal Epithelial Cells: Implications for the Mechanisms of Barrier Dysfunction in Irritable Bowel Syndrome. *American Journal of Gastroenterology*. juill 2013;108(7):1140-51.

120. Martínez C, Lobo B, Pigrau M, Ramos L, González-Castro AM, Alonso C, et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut*. août 2013;62(8):1160-8.

121. Vivinus-Nébot M, Dainese R, Anty R, Saint-Paul MC, Nano JL, Gonthier N, et al. Combination of Allergic Factors Can Worsen Diarrheic Irritable Bowel Syndrome: Role of Barrier Defects and Mast Cells. *American Journal of Gastroenterology*. janv 2012;107(1):75-81.

122. Carroll IM, Ringel-Kulka T, Keku TO, Chang YH, Packey CD, Sartor RB, et al. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. nov 2011;301(5):G799-807.

123. Carroll IM, Ringel-Kulka T, Siddle JP, Ringel Y. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*. 2012;24(6):521-e248.

124. Tap J, Derrien M, Törnblom H, Brazeilles R, Cools-Portier S, Doré J, et al. Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated With Severity of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. janv 2017;152(1):111-123.e8.

125. Botschuijver S, Roeselers G, Levin E, Jonkers DM, Welting O, Heinsbroek SEM, et al. Intestinal Fungal Dysbiosis Is Associated With Visceral Hypersensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Rats. *Gastroenterology*. oct 2017;153(4):1026-39.

126. Krogius-Kurikka L, Lyra A, Malinen E, Aarnikunnas J, Tuimala J, Paulin L, et al. Microbial community analysis reveals high level phylogenetic alterations in the overall gastrointestinal microbiota of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome sufferers. *BMC Gastroenterology*. 17 déc 2009;9(1):95.

127. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA, Diaz MA, Mandal D, Raza S, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. nov 2011;141(5):1782-91.
128. Rajilić–Stojanović M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, et al. Global and Deep Molecular Analysis of Microbiota Signatures in Fecal Samples From Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. nov 2011;141(5):1792-801.
129. 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*. juill 2012;61(7):997-1006.
130. Jalanka-Tuovinen J, Salojärvi J, Salonen A, Immonen O, Garsed K, Kelly FM, et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*. nov 2014;63(11):1737-45.
131. Pozuelo M, Panda S, Santiago A, Mendez S, Accarino A, Santos J, et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep*. 4 août 2015;5:12693.
132. Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, Crouzet L, Del’homme C, Marquet P, et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012;35(7):828-38.
133. Villanueva-Millan MJ, Leite G, Wang J, Morales W, Parodi G, Pimentel ML, et al. Methanogens and Hydrogen Sulfide Producing Bacteria Guide Distinct Gut Microbe Profiles and Irritable Bowel Syndrome Subtypes. *Am J Gastroenterol*. 1 déc 2022;117(12):2055-66.
134. King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet*. 10 oct 1998;352(9135):1187-9.
135. Malinen E, Rinttilä T, Kajander K, Matto J, Kassinen A, Krogius L, et al. Analysis of the Fecal Microbiota of Irritable Bowel Syndrome Patients and Healthy Controls with Real-Time PCR. *Am J Gastroenterology*. févr 2005;100(2):373-82.
136. Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, Handa T, Kanazawa M, Fukudo S. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*. nov 2009;
137. Rigsbee L, Agans R, Shankar V, Kenche H, Khamis HJ, Michail S, et al. Quantitative profiling of gut microbiota of children with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. nov 2012;107(11):1740-51.

138. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkivuokko H, Rinttilä T, Paulin L, Corander J, et al. The Fecal Microbiota of Irritable Bowel Syndrome Patients Differs Significantly From That of Healthy Subjects. *Gastroenterology*. juill 2007;133(1):24-33.
139. Lyra A, Rinttilä T, Nikkilä J, Krogius-Kurikka L, Kajander K, Malinen E, et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome distinguishable by 16S rRNA gene phylotype quantification. *World J Gastroenterol*. 21 déc 2009;15(47):5936-45.
140. Maccaferri S, Candela M, Turrone S, Centanni M, Severgnini M, Consolandi C, et al. IBS-associated phylogenetic unbalances of the intestinal microbiota are not reverted by probiotic supplementation. *Gut Microbes*. 20 sept 2012;3(5):406-13.
141. Parkes GC, Rayment NB, Hudspith BN, Petrovska L, Lomer MC, Brostoff J, et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology Motil*. janv 2012;24(1):31-9.
142. Su T, Liu R, Lee A, Long Y, Du L, Lai S, et al. Altered Intestinal Microbiota with Increased Abundance of *Prevotella* Is Associated with High Risk of Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology Research and Practice*. 5 juin 2018;2018:e6961783.
143. Maharshak N, Ringel Y, Katibian D, Lundqvist A, Sartor RB, Carroll IM, et al. Fecal and Mucosa-Associated Intestinal Microbiota in Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci*. 1 juill 2018;63(7):1890-9.
144. Maukonen J, Satokari R, Mättö J, Söderlund H, Mattila-Sandholm T, Saarela M. Prevalence and temporal stability of selected clostridial groups in irritable bowel syndrome in relation to predominant faecal bacteria. *Journal of Medical Microbiology*. 1 mai 2006;55(5):625-33.
145. Angère PM Kerckhoffs MS. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. *World Journal of Gastroenterology*. 21 juin 2009;15(23):2887-92.
146. Duboc H, Rainteau D, Rajca S, Humbert L, Farabos D, Maubert M, et al. Increase in fecal primary bile acids and dysbiosis in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology Motil*. juin 2012;24(6):513.
147. Bellini M, Gambaccini D, Stasi C, Urbano MT, Marchi S, Usai-Satta P. Irritable bowel syndrome: A disease still searching for pathogenesis, diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol*. 21 juill 2014;20(27):8807-20.

148. Kim G, Deepinder F, Morales W, Hwang L, Weitsman S, Chang C, et al. *Methanobrevibacter smithii* is the predominant methanogen in patients with constipation-predominant IBS and methane on breath. *Dig Dis Sci*. déc 2012;57(12):3213-8.
149. Triantafyllou K, Chang C, Pimentel M. Methanogens, Methane and Gastrointestinal Motility. *J Neurogastroenterol Motil*. janv 2014;20(1):31-40.
150. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. févr 2003;98(2):412-9.
151. 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.
152. Ford AC, Spiegel BMR, Talley NJ, Moayyedi P. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. déc 2009;7(12):1279-86.
153. Pédrón T, Sansonetti P. Commensals, Bacterial Pathogens and Intestinal Inflammation: An Intriguing Ménage à Trois. *Cell Host & Microbe*. 12 juin 2008;3(6):344-7.
154. 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*. avr 2013;25(4):e272-282.
155. Inserm [Internet]. [cité 9 nov 2023]. La rage au ventre : C'est quoi le syndrome de l'intestin irritable ? Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/la-rage-au-ventre-cest-quoi-le-syndrome-de-lintestin-irritable/>
156. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. nov 2012;10(11):735-42.
157. Wood JD. Neuropathophysiology of functional gastrointestinal disorders. *World Journal of Gastroenterology*. 7 mars 2007;13(9):1313-32.
158. Schiano TD. Treatment options for hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy*. mai 2010;30(5 Pt 2):16S-21S.
159. Wu JC. Psychological Co-morbidity in Functional Gastrointestinal Disorders: Epidemiology, Mechanisms and Management. *J Neurogastroenterol Motil*. janv 2012;18(1):13-8.
160. Öhman L, Simrén M. Intestinal Microbiota and its Role in Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Curr Gastroenterol Rep*. mai 2013;15(5):323.

161. Chey WD. Food: The Main Course to Wellness and Illness in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol.* mars 2016;111(3):366-71.
162. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* janv 2014;505(7484):559-63.
163. Hayes PA, Fraher MH, Quigley EMM. Irritable Bowel Syndrome: The Role of Food in Pathogenesis and Management. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* mars 2014;10(3):164-74.
164. Barrett JS, Geary 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.* avr 2010;31(8):874-82.
165. Staudacher HM, Lomer MCE, Anderson JL, Barrett JS, Muir JG, Irving PM, et al. La restriction des glucides fermentescibles réduit les bifidobactéries lumineales et les symptômes gastro-intestinaux chez les patients atteints du syndrome du côlon irritable. *The Journal of Nutrition.* 1 août 2012;142(8):1510-8.
166. 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.* déc 2016;111(12):1824-32.
167. 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.* nov 2015;149(6):1399-1407.e2.
168. Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, Costigan C, Cox E, Lam C, et al. Differential Effects of FODMAPs (Fermentable Oligo-, Di-, Mono-Saccharides and Polyols) on Small and Large Intestinal Contents in Healthy Subjects Shown by MRI. *Am J Gastroenterol.* janv 2014;109(1):110-9.
169. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* janv 2014;146(1):67-75.e5.
170. Zhou SY, Gilliland M, Wu X, Leelasinjaroen P, Zhang G, Zhou H, et al. FODMAP diet modulates visceral nociception by lipopolysaccharide-mediated intestinal inflammation and barrier dysfunction. *J Clin Invest.* 128(1):267-80.
171. Elli L, Tomba C, Branchi F, Roncoroni L, Lombardo V, Bardella MT, et al. Evidence for the Presence of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Functional Gastrointestinal Symptoms: Results from a Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Gluten Challenge. *Nutrients.* 8 févr 2016;8(2):84.

172. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol*. 21 juin 2015;21(23):7110-9.
173. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. mars 2011;106(3):508-14; quiz 515.
174. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, Murray JA, Marietta E, O'Neill J, et al. A Controlled Trial of Gluten-Free Diet in Patients with Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea: Effects on Bowel Frequency and Intestinal Function. *Gastroenterology*. mai 2013;144(5):903-911.e3.
175. Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M, Schoch S, Röcken C, Brasch J, et al. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. nov 2014;147(5):1012-1020.e4.
176. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*. août 2013;145(2):320-328.e1-3.
177. Sue Shepherd, Gibson P. *Le régime FODMAPs Le programme pour éliminer les intolérances alimentaires*. Marabout. 2016.
178. Peters AM, Walters JRF. Recycling rate of bile acids in the enterohepatic recirculation as a major determinant of whole body ⁷⁵SeHCAT retention. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. oct 2013;40(10):1618-21.
179. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Ford AC, Farmer AD. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;42(1):3-11.
180. Hulme K, Chilcot J, Smith MA. Doctor-patient relationship and quality of life in Irritable Bowel Syndrome: an exploratory study of the potential mediating role of illness perceptions and acceptance. *Psychol Health Med*. juill 2018;23(6):674-84.
181. Owens DM, Nelson DK, Talley NJ. The irritable bowel syndrome: long-term prognosis and the physician-patient interaction. *Ann Intern Med*. 15 janv 1995;122(2):107-12.
182. Drossman DA. 2012 David Sun Lecture: Helping Your Patient by Helping Yourself—How to Improve the Patient–Physician Relationship by Optimizing Communication Skills. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. avr 2013;108(4):521.

183. Ringström G, Störsrud S, Posserud I, Lundqvist S, Westman B, Simrén M. Structured patient education is superior to written information in the management of patients with irritable bowel syndrome: a randomized controlled study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* avr 2010;22(4):420-8.
184. Palit S, Lunniss PJ, Scott SM. The physiology of human defecation. *Dig Dis Sci.* juin 2012;57(6):1445-64.
185. Hall GR, Karstens M, Rakel B, Swanson E, Davidson A. Managing constipation using a research-based protocol. *Medsurg Nurs.* févr 1995;4(1):11-8; quiz 19-20.
186. Yang J, Wang HP, Zhou L, Xu CF. Effect of dietary fiber on constipation: A meta analysis. *World J Gastroenterol.* 28 déc 2012;18(48):7378-83.
187. Dupont C, Campagne A, Constant F. Efficacy and safety of a magnesium sulfate-rich natural mineral water for patients with functional constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* août 2014;12(8):1280-7.
188. Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, Harris LA, Lacy BE, Saito YA, et al. American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. *American Journal of Gastroenterology.* juin 2018;113:1-18.
189. Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, Fried M, Beglinger C, Blum AL. Meta-analysis: The treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* déc 2004;20(11-12):1253-69.
190. Darvish-Damavandi M, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 7 févr 2010;16(5):547-53.
191. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* mars 2001;15(3):355-61.
192. Poynard T, Naveau S, Mory B, Chaput JC. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* oct 1994;8(5):499-510.
193. Chassany O, Bonaz B, Bruley DES Varannes S, 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.* 1 mai 2007;25(9):1115-23.
194. Jailwala J, Imperiale TF, Kroenke K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 18 juill 2000;133(2):136-47.

195. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 10 août 2011;2011(8):CD003460.
196. Wittmann T, Paradowski L, Ducrotté P, Bueno L, Andro Delestrain MC. Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* mars 2010;31(6):615-24.
197. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BMR, Foxx-Orenstein AE, Schiller L, Quigley EMM, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 13 nov 2008;337:a2313.
198. 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.* juill 2015;13(7):1285-1292.e1.
199. Rai RR, Nijhawan S. Comparative evaluation of efficacy and safety of drotaverine versus mebeverine in irritable bowel syndrome: A randomized double-blind controlled study. *Saudi J Gastroenterol.* 24 févr 2021;27(3):136-43.
200. Di Palma JA, Cleveland MV, McGowan J, Herrera JL. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* juill 2007;102(7):1436-41.
201. Di Palma JA, Cleveland MV, McGowan J, Herrera JL. A randomized, multicenter comparison of polyethylene glycol laxative and tegaserod in treatment of patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* sept 2007;102(9):1964-71.
202. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Monograph on the Management of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* août 2014;109:S2.
203. Awad RA, Camacho S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyethylene glycol effects on fasting and postprandial rectal sensitivity and symptoms in hypersensitive constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Colorectal Dis.* nov 2010;12(11):1131-8.
204. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M, Halphen M. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* sept 2013;108(9):1508-15.
205. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut.* févr 2011;60(2):209-18.

206. Bijkerk CJ, Muris JWM, Knottnerus JA, Hoes AW, de Wit NJ. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 févr 2004;19(3):245-51.
207. Li X, Li B, Zhang J, Chen T, Wu H, Shi X, et al. Efficacy of opioid receptor modulators in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 29 janv 2021;100(4):e24361.
208. Hovdenak N. Loperamide treatment of the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1987;130:81-4.
209. Shin A, Camilleri M, Kolar G, Erwin P, West CP, Murad MH. Systematic review with meta-analysis: highly selective 5-HT₄ agonists (prucalopride, velusetrag or naronapride) in chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* févr 2014;39(3):239-53.
210. Black CJ, Burr NE, Ford AC. Relative Efficacy of Tegaserod in a Systematic Review and Network Meta-analysis of Licensed Therapies for Irritable Bowel Syndrome With Constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* mai 2020;18(5):1238-1239.e1.
211. 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.* juill 2009;104(7):1831-43; quiz 1844.
212. Castro J, Harrington AM, Hughes PA, Martin CM, Ge P, Shea CM, et al. Linaclotide inhibits colonic nociceptors and relieves abdominal pain via guanylate cyclase-C and extracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate. *Gastroenterology.* déc 2013;145(6):1334-1346.e1-11.
213. Busby RW, Bryant AP, Bartolini WP, Cordero EA, Hannig G, Kessler MM, et al. Linaclotide, through activation of guanylate cyclase C, acts locally in the gastrointestinal tract to elicit enhanced intestinal secretion and transit. *Eur J Pharmacol.* 15 déc 2010;649(1-3):328-35.
214. Zhao Q, Fang Y, Yan C, Gao J, Liu Z, Zhu H, et al. Effects of linaclotide in the treatment of chronic constipation and irritable bowel syndrome with constipation: a meta-analysis. *Z Gastroenterol.* juin 2022;60(6):970-7.
215. Atluri DK, Chandar AK, Bharucha AE, Falck-Ytter Y. Effect of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* avr 2014;26(4):499-509.
216. Black CJ, Burr NE, Quigley EMM, Moayyedi P, Houghton LA, Ford AC. Efficacy of Secretagogues in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology.* déc 2018;155(6):1753-63.

217. Shah ED, Kim HM, Schoenfeld P. Efficacy and Tolerability of Guanylate Cyclase-C Agonists for Irritable Bowel Syndrome with Constipation and Chronic Idiopathic Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* mars 2018;113(3):329-38.
218. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol.* nov 2012;107(11):1702-12.
219. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, Lavins BJ, Currie MG, Jia XD, et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol.* nov 2012;107(11):1714-24.
220. Brenner DM, Fogel R, Dorn SD, Krause R, Eng P, Kirshoff R, et al. Efficacy, safety, and tolerability of plecanatide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: results of two phase 3 randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol.* mai 2018;113(5):735-45.
221. Li F, Fu T, Tong WD, Liu BH, Li CX, Gao Y, et al. Lubiprostone Is Effective in the Treatment of Chronic Idiopathic Constipation and Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc.* avr 2016;91(4):456-68.
222. Nelson AD, Black CJ, Houghton LA, Lugo-Fagundo NS, Lacy BE, Ford AC. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of licensed drugs for abdominal bloating in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* juill 2021;54(2):98-108.
223. Passos M do CF, Takemoto MLS, Corradino GC, Guedes LS. Systematic review with meta-analysis: lubiprostone efficacy on the treatment of patients with constipation. *Arq Gastroenterol.* 2020;57(4):498-506.
224. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, Fass R, Scott C, Panas R, et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome--results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 févr 2009;29(3):329-41.
225. Herekar A, Shimoga D, Jehangir A, Shahsavari D, Yan Y, Karunaratne TB, et al. Tenapanor in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome with Constipation: Discovery, Efficacy, and Role in Management. *Clin Exp Gastroenterol.* 7 juin 2023;16:79-85.
226. Chey WD, Lembo AJ, Rosenbaum DP. Tenapanor Treatment of Patients With Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Trial. *Am J Gastroenterol.* mai 2017;112(5):763-74.

227. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, Schey R, Dove LS, Andrae DA, et al. Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *N Engl J Med*. 21 janv 2016;374(3):242-53.
228. Black CJ, Burr NE, Camilleri M, Earnest DL, Quigley EM, Moayyedi P, et al. Efficacy of pharmacological therapies in patients with IBS with diarrhoea or mixed stool pattern: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. janv 2020;69(1):74-82.
229. Zheng Y, Yu T, Tang Y, Xiong W, Shen X, Jiang L, et al. Efficacy and safety of 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;12(3):e0172846.
230. Andresen V, Montori VM, Keller J, West CP, Layer P, Camilleri M. Effects of 5-hydroxytryptamine (serotonin) type 3 antagonists on symptom relief and constipation in nonconstipated irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. mai 2008;6(5):545-55.
231. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and tolerability of alosetron for the treatment of irritable bowel syndrome in women and men: a meta-analysis of eight randomized, placebo-controlled, 12-week trials. *Clin Ther*. mai 2008;30(5):884-901.
232. Garsed K, Chernova J, Hastings M, Lam C, Marciani L, Singh G, et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut*. oct 2014;63(10):1617-25.
233. Gunn D, Topan R, Barnard L, Fried R, Holloway I, Brindle R, et al. Randomised, placebo-controlled trial and meta-analysis show benefit of ondansetron for irritable bowel syndrome with diarrhoea: The TRITON trial. *Aliment Pharmacol Ther*. juin 2023;57(11):1258-71.
234. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. nov 2018;48(10):1044-60.
235. Li J, Zhu W, Liu W, Wu Y, Wu B. Rifaximin for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. janv 2016;95(4):e2534.
236. 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*. déc 2016;151(6):1113-21.
237. Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol*. 21 févr 2016;22(7):2219-41.

238. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* déc 2000;95(12):3503-6.
239. Fernández-Bañares F, Rosinach M, Piqueras M, Ruiz-Cerulla A, Modolell I, Zabana Y, et al. Randomised clinical trial: colestyramine vs. hydroxypropyl cellulose in patients with functional chronic watery diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* juin 2015;41(11):1132-40.
240. Bajor A, Törnblom H, Rudling M, Ung KA, Simrén M. Increased colonic bile acid exposure: a relevant factor for symptoms and treatment in IBS. *Gut.* janv 2015;64(1):84-92.
241. Camilleri M, Acosta A, Busciglio I, Boldingh A, Dyer RB, Zinsmeister AR, et al. Effect of colesevelam on faecal bile acids and bowel functions in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* mars 2015;41(5):438-48.
242. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* janv 2019;114(1):21-39.
243. 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.
244. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EMM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut.* mars 2009;58(3):367-78.
245. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Efficacy of tricyclic antidepressants in irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 7 avr 2009;15(13):1548-53.
246. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Balden E, Santoro J, Kroenke K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis 1. *The American Journal of Medicine.* 1 janv 2000;108(1):65-72.
247. Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Törnblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology.* mars 2018;154(4):1140-1171.e1.
248. Saito YA, Almazar AE, Tilkes KE, Choung RS, Van Norstrand MD, Schleck CD, et al. Randomised Clinical Trial: Pregabalin Versus Placebo for Irritable Bowel Syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* févr 2019;49(4):389-97.
249. Pittler MH, Ernst E. Peppermint oil for irritable bowel syndrome: a critical review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol.* juill 1998;93(7):1131-5.

250. Ingrosso MR, Ianiro G, Nee J, Lembo AJ, Moayyedi P, Black CJ, et al. Systematic review and meta-analysis: efficacy of peppermint oil in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* sept 2022;56(6):932-41.
251. Alammar N, Wang L, Saberi B, Nanavati J, Holtmann G, Shinohara RT, et al. The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: a meta-analysis of the pooled clinical data. *BMC Complement Altern Med.* 17 janv 2019;19(1):21.
252. 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.* juin 2007;39(6):530-6.
253. 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.* mai 2010;55(5):1385-90.
254. Weerts ZZRM, Masclee AAM, Witteman BJM, Clemens CHM, Winkens B, Brouwers JRBJ, et al. Efficacy and Safety of Peppermint Oil in a Randomized, Double-Blind Trial of Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* janv 2020;158(1):123-36.
255. Kim MH, Kim H. The Roles of Glutamine in the Intestine and Its Implication in Intestinal Diseases. *Int J Mol Sci.* 12 mai 2017;18(5):1051.
256. 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. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* nov 2016;40(8):1170-6.
257. Wang WW, Qiao SY, Li DF. Amino acids and gut function. *Amino Acids.* 1 mai 2009;37(1):105-10.
258. Dai ZL, Li XL, Xi PB, Zhang J, Wu G, Zhu WY. L-Glutamine regulates amino acid utilization by intestinal bacteria. *Amino Acids.* sept 2013;45(3):501-12.
259. Dai ZL, Wu G, Zhu WY. Amino acid metabolism in intestinal bacteria: links between gut ecology and host health. *Front Biosci (Landmark Ed).* 1 janv 2011;16(5):1768-86.
260. Zhang Y, Liu R, Wang J, Yan S, Guo Z. To assess the effective and safety of compound glutamine entersoluble capsules in irritable bowel syndrome: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 12 mars 2021;100(10):e25098.
261. Rastgoo S, Ebrahimi-Daryani N, Agah S, Karimi S, Taher M, Rashidkhani B, et al. Glutamine Supplementation Enhances the Effects of a Low FODMAP Diet in Irritable Bowel Syndrome Management. *Front Nutr.* 16 déc 2021;8.

262. Zhou Q, Verne ML, Fields JZ, Lefante JJ, Basra S, Salameh H, et al. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Dietary Glutamine Supplements for Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome. *Gut*. juin 2019;68(6):996-1002.
263. Zhang Y, Lu T, Han L, Zhao L, Niu Y, Chen H. L-Glutamine Supplementation Alleviates Constipation during Late Gestation of Mini Sows by Modifying the Microbiota Composition in Feces. *Biomed Res Int*. 2017;2017:4862861.
264. Langlois LD, Oddoux S, Aublé K, Violette P, Déchelotte P, Noël A, et al. Effects of Glutamine, Curcumin and Fish Bioactive Peptides Alone or in Combination on Intestinal Permeability in a Chronic-Restraint Stress Model. *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2023;24(8):7220.
265. Trifan A, Burta O, Tiuca N, Petrisor DC, Lenghel A, Santos J. Efficacy and safety of Gelsectan for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: A randomised, crossover clinical trial. *United European Gastroenterol J*. oct 2019;7(8):1093-101.
266. notice Gelsectan.
267. Chen KH, Zeng BY, Zeng BS, Sun CK, Cheng YS, Su KP, et al. The efficacy of exogenous melatonin supplement in ameliorating irritable bowel syndrome severity: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Formos Med Assoc*. mars 2023;122(3):276-85.
268. Yan C, Hu C, Chen X, Jia X, Zhu Z, Ye D, et al. Vitamin D improves irritable bowel syndrome symptoms: A meta-analysis. *Heliyon*. 1 juin 2023;9(6).
269. Williams CE, Williams EA, Corfe BM. Vitamin D status in irritable bowel syndrome and the impact of supplementation on symptoms: what do we know and what do we need to know? *Eur J Clin Nutr*. oct 2018;72(10):1358-63.
270. Chong RIH, Yaow CYL, Loh CYL, Teoh SE, Masuda Y, Ng WK, et al. Vitamin D supplementation for irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. juin 2022;37(6):993-1003.
271. Huang H, Lu L, Chen Y, Zeng Y, Xu C. The efficacy of vitamin D supplementation for irritable bowel syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Nutr J*. 5 mai 2022;21(1):24.
272. Jafarzadeh E, Shoeibi S, Bahramvand Y, Nasrollahi E, Maghsoudi AS, Yazdi F, et al. Turmeric for Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review of Population-Based Evidence. *Iran J Public Health*. juin 2022;51(6):1223-31.
273. Hawrelak JA, Wohlmuth H, Pattinson M, Myers SP, Goldenberg JZ, Harnett J, et al. Western herbal medicines in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine*. 1 janv 2020;48:102233.

274. Ahluwalia B, Magnusson MK, Böhn L, Störsrud S, Larsson F, Öhman L, et al. Aloe barbadensis Mill. extract improves symptoms in IBS patients with diarrhoea: post hoc analysis of two randomized double-blind controlled studies. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211048133.
275. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* août 2017;14(8):491-502.
276. 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.* juill 2006;101(7):1581-90.
277. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 14 août 2012;18(30):4012-8.
278. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, Alvarez B, Abreu L, Espadaler J, et al. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol.* 14 juill 2014;20(26):8709-16.
279. Yang R, Jiang J, Ouyang J, Zhao Y, Xi B. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN.* avr 2024;60:362-72.
280. Konstantis G, Efstathiou S, Pourzitaki C, Kitsikidou E, Germanidis G, Chourdakis M. Efficacy and safety of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials using ROME IV criteria. *Clin Nutr.* mai 2023;42(5):800-9.
281. Chen M, Yuan L, Xie CR, Wang XY, Feng SJ, Xiao XY, et al. Probiotics for the management of irritable bowel syndrome: a systematic review and three-level meta-analysis. *Int J Surg.* 1 nov 2023;109(11):3631-47.
282. Zhang WX, Shi LB, Zhou MS, Wu J, Shi HY. Efficacy of probiotics, prebiotics and synbiotics in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Med Microbiol.* sept 2023;72(9).
283. Wang Y, Chen N, Niu F, Li Y, Guo K, Shang X, et al. Probiotics therapy for adults with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of 10 RCTs. *Int J Colorectal Dis.* nov 2022;37(11):2263-76.

284. Zhang T, Zhang C, Zhang J, Sun F, Duan L. Efficacy of Probiotics for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:859967.
285. Asha MZ, Khalil SFH. Efficacy and Safety of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Sultan Qaboos Univ Med J.* févr 2020;20(1):e13-24.
286. Niu HL, Xiao JY. 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.
287. Sun JR, Kong CF, Qu XK, Deng C, Lou YN, Jia LQ. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol.* 2020;26(2):66-77.
288. Liang D, Longgui N, Guoqiang X. Efficacy of different probiotic protocols in irritable bowel syndrome. *Medicine (Baltimore).* 5 juill 2019;98(27):e16068.
289. Zhang Y, Li L, Guo C, Mu D, Feng B, Zuo X, et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 13 juin 2016;16(1):62.
290. Ford AC, Quigley EMM, 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.* oct 2014;109(10):1547-61; quiz 1546, 1562.
291. Xie P, Luo M, Deng X, Fan J, Xiong L. Outcome-Specific Efficacy of Different Probiotic Strains and Mixtures in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients.* 4 sept 2023;15(17):3856.
292. 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.* juill 2017;33(7):1191-7.
293. Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 14 mars 2015;21(10):3072-84.
294. Shang X, E FF, Guo KL, Li YF, Zhao HL, Wang Y, et al. Effectiveness and Safety of Probiotics for Patients with Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of 10 Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 15 juin 2022;14(12):2482.

295. Wen Y, Li J, Long Q, Yue CC, He B, Tang XG. The efficacy and safety of probiotics for patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis based on seventeen randomized controlled trials. *Int J Surg.* juill 2020;79:111-9.
296. Pineiro M, Asp NG, Reid G, Macfarlane S, Morelli L, Brunser O, et al. FAO Technical meeting on prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* sept 2008;42 Suppl 3 Pt 2:S156-159.
297. Le Bastard Q, Chapelet G, Javaudin F, Lepelletier D, Batard E, Montassier E. The effects of inulin on gut microbial composition: a systematic review of evidence from human studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* mars 2020;39(3):403-13.
298. Van Hul M, Cani PD. Targeting Carbohydrates and Polyphenols for a Healthy Microbiome and Healthy Weight. *Curr Nutr Rep.* déc 2019;8(4):307-16.
299. Wilson B, Rossi M, Dimidi E, Whelan K. Prebiotics in irritable bowel syndrome and other functional bowel disorders in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 1 avr 2019;109(4):1098-111.
300. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* nov 2020;17(11):687-701.
301. Sokol H, Galperine T, Kapel N, Bourlioux P, Seksik P, Barbut F, et al. Faecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection: Recommendations from the French Group of Faecal microbiota Transplantation. *Dig Liver Dis.* mars 2016;48(3):242-7.
302. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Bråthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut.* mai 2020;69(5):859-67.
303. Jamshidi P, Farsi Y, Nariman Z, Hatamnejad MR, Mohammadzadeh B, Akbarialiabad H, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Mol Sci.* 26 sept 2023;24(19):14562.
304. Mohan BP, Loganathan P, Khan SR, Garg G, Muthusamy A, Ponnada S, et al. Fecal microbiota transplant delivered via invasive routes in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Indian J Gastroenterol.* juin 2023;42(3):315-23.
305. Ianiro G, Eusebi LH, Black CJ, Gasbarrini A, Cammarota G, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* août 2019;50(3):240-8.

306. Halkjær SI, Lo B, Cold F, Højer Christensen A, Holster S, König J, et al. Fecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 28 mai 2023;29(20):3185-202.
307. Wang M, Xie X, Zhao S, Ma X, Wang Z, Zhang Y. Fecal microbiota transplantation for irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Immunol*. 2023;14:1136343.
308. Wu J, Lv L, Wang C. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:827395.
309. Rokkas T, Hold GL. A systematic review, pairwise meta-analysis and network meta-analysis of randomized controlled trials exploring the role of fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1 avr 2023;35(4):471-9.
310. Myneedu K, Deoker A, Schmulson MJ, Bashashati M. Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. oct 2019;7(8):1033-41.
311. Xu D, Chen VL, Steiner CA, Berinstein JA, Eswaran S, Waljee AK, et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. juill 2019;114(7):1043-50.
312. Halkjær SI, Boolsen AW, Günther S, Christensen AH, Petersen AM. Can fecal microbiota transplantation cure irritable bowel syndrome? *World J Gastroenterol*. 14 juin 2017;23(22):4112-20.
313. Nunan D, Cai T, Gardener AD, Ordóñez-Mena JM, Roberts NW, Thomas ET, et al. Physical activity for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 29 juin 2022;6(6):CD011497.
314. Johannesson E, Simrén M, Strid H, Bajor A, Sadik R. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. mai 2011;106(5):915-22.
315. ANSES. Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf>
316. Recommendations | Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2008 [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg61/chapter/recommendations>

317. Nagarajan N, Morden A, Bischof D, King EA, Kosztowski M, Wick EC, et al. The role of fiber supplementation in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* sept 2015;27(9):1002-10.
318. Moayyedi P, Quigley EMM, 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.* sept 2014;109(9):1367-74.
319. Croagh C, Shepherd SJ, Berryman M, Muir JG, Gibson PR. Pilot study on the effect of reducing dietary FODMAP intake on bowel function in patients without a colon. *Inflamm Bowel Dis.* déc 2007;13(12):1522-8.
320. Eswaran S, Dolan RD, Ball SC, Jackson K, Chey W. The Impact of a 4-Week Low-FODMAP and mNICE Diet on Nutrient Intake in a Sample of US Adults with Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *J Acad Nutr Diet.* avr 2020;120(4):641-9.
321. Black CJ, Staudacher HM, Ford AC. Efficacy of a low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut.* juin 2022;71(6):1117-26.
322. Dionne J, Ford AC, Yuan Y, Chey WD, Lacy BE, Saito YA, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating the Efficacy of a Gluten-Free Diet and a Low FODMAPs Diet in Treating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol.* sept 2018;113(9):1290-300.
323. Dolan R, Chey WD, Eswaran S. The role of diet in the management of irritable bowel syndrome: a focus on FODMAPs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* juin 2018;12(6):607-15.
324. Schumann D, Klose P, Lauche R, Dobos G, Langhorst J, Cramer H. Low fermentable, oligo-, di-, mono-saccharides and polyol diet in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* janv 2018;45:24-31.
325. Varjú P, Farkas N, Hegyi P, Garami A, Szabó I, Illés A, et al. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet improves symptoms in adults suffering from irritable bowel syndrome (IBS) compared to standard IBS diet: A meta-analysis of clinical studies. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182942.
326. Hahn J, Choi J, Chang MJ. Effect of Low FODMAPs Diet on Irritable Bowel Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Nutrients.* 19 juill 2021;13(7):2460.
327. 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.

328. Altobelli E, Del Negro V, Angeletti PM, Latella G. Low-FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 26 août 2017;9(9):940.
329. Krogsgaard LR, Lyngesen M, Bytzer P. Systematic review: quality of trials on the symptomatic effects of the low FODMAP diet for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. juin 2017;45(12):1506-13.
330. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut*. janv 2015;64(1):93-100.
331. 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*. avr 2017;29(4).
332. So D, Loughman A, Staudacher HM. Effects of a low FODMAP diet on the colonic microbiome in irritable bowel syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 6 oct 2022;116(4):943-52.
333. Lowén MBO, Mayer EA, Sjöberg M, Tillisch K, Naliboff B, Labus J, et al. Effect of hypnotherapy and educational intervention on brain response to visceral stimulus in the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. juin 2013;37(12):1184-97.
334. Simrén M, Ringström G, Björnsson ES, Abrahamsson H. Treatment with hypnotherapy reduces the sensory and motor component of the gastrocolonic response in irritable bowel syndrome. *Psychosom Med*. 2004;66(2):233-8.
335. Laird KT, Tanner-Smith EE, Russell AC, Hollon SD, Walker LS. Short-term and Long-term Efficacy of Psychological Therapies for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. juill 2016;14(7):937-947.e4.
336. Black CJ, Thakur ER, Houghton LA, Quigley EMM, Moayyedi P, Ford AC. Efficacy of psychological therapies for irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. août 2020;69(8):1441-51.
337. Dai YK, Wu YB, Li RL, Chen WJ, Tang CZ, Lu LM, et al. Efficacy and safety of non-pharmacological interventions for irritable bowel syndrome in adults. *World J Gastroenterol*. 7 nov 2020;26(41):6488-509.
338. Li L, Xiong L, Zhang S, Yu Q, Chen M. Cognitive-behavioral therapy for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *J Psychosom Res*. juill 2014;77(1):1-12.

339. Krouwel M, Farley A, Greenfield S, Ismail T, Jolly K. Systematic review, meta-analysis with subgroup analysis of hypnotherapy for irritable bowel syndrome, effect of intervention characteristics. *Complement Ther Med.* mars 2021;57:102672.
340. Schaefer R, Klose P, Moser G, Häuser W. Efficacy, tolerability, and safety of hypnosis in adult irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med.* juin 2014;76(5):389-98.
341. ministère de la santé. Acupuncture [Internet]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_acupuncture.pdf
342. Ma YY, Hao Z, Chen ZY, Shen YX, Liu HR, Wu HG, et al. Acupuncture and moxibustion for irritable bowel syndrome: An umbrella systematic review. *J Integr Med.* janv 2024;22(1):22-31.
343. Attali TV, 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.* déc 2013;14(12):654-61.
344. Hundscheid HWC, Pepels MJAE, Engels LGJB, Loffeld RJLF. Treatment of irritable bowel syndrome with osteopathy: results of a randomized controlled pilot study. *J Gastroenterol Hepatol.* sept 2007;22(9):1394-8.
345. Florance BM, Frin G, Dainese R, Nébot-Vivinus MH, Marine Barjoan E, Marjoux S, et al. Osteopathy improves the severity of irritable bowel syndrome: a pilot randomized sham-controlled study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* août 2012;24(8):944-9.
346. Zhang FM, Li S, Ding L, Xiang SH, Zhu HT, Yu JH, et al. Effectiveness of mesalazine to treat irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* juill 2019;98(28):e16297.
347. Castro Tejera V, Öhman L, Aabakken L, Fellström B, Hausken T, Hovde Ø, et al. Randomised clinical trial and meta-analysis: mesalazine treatment in irritable bowel syndrome-effects on gastrointestinal symptoms and rectal biomarkers of immune activity. *Aliment Pharmacol Ther.* sept 2022;56(6):968-79.
348. Goodoory VC, Tuteja AK, Black CJ, Ford AC. Systematic Review and Meta-analysis: Efficacy of Mesalamine in Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* févr 2024;22(2):243-251.e5.
349. Aboumarzouk OM, Agarwal T, Antakia R, Shariff U, Nelson RL. Cisapride for intestinal constipation. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 janv 2011;(1):CD007780.

350. Camilleri M, Shin A, Busciglio I, Carlson P, Acosta A, Bharucha AE, et al. Validating biomarkers of treatable mechanisms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* déc 2014;26(12):1677-85.
351. Acosta A, Camilleri M. Elobixibat and its potential role in chronic idiopathic constipation. *Therap Adv Gastroenterol.* juill 2014;7(4):167-75.
352. Nakajima A, Taniguchi S, Kurosu S, Gillberg PG, Mattsson JP, Camilleri M. Efficacy, long-term safety, and impact on quality of life of elobixibat in more severe constipation: Post hoc analyses of two phase 3 trials in Japan. *Neurogastroenterol Motil.* mai 2019;31(5):e13571.
353. Nakajima A, Ishizaki S, Matsuda K, Kurosu S, Taniguchi S, Gillberg P, et al. Impact of elobixibat on serum and fecal bile acid levels and constipation symptoms in patients with chronic constipation. *J Gastroenterol Hepatol.* mai 2022;37(5):883-90.
354. Girard J. Mécanisme d'action des inhibiteurs du cotransporteur sodiumglucose de type 2 (SGLT2). *Médecine des Maladies Métaboliques.* janv 2015;9(1):S10-6.
355. Fukudo S, Endo Y, Hongo M, Nakajima A, Abe T, Kobayashi H, et al. Safety and efficacy of the sodium-glucose cotransporter 1 inhibitor mizagliflozin for functional constipation: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* sept 2018;3(9):603-13.
356. Pm H, O C, S L, Ja T, Aa R, Pw P, et al. SLC26A3 inhibitor identified in small molecule screen blocks colonic fluid absorption and reduces constipation. *JCI insight* [Internet]. 26 juill 2018 [cité 11 avr 2024];3(14). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30046015/>
357. Loftus YAS. Effects of Mexiletine on Colonic Transit in a Patient With a Known SCN5A A997T Mutation [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2013 sept [cité 1 janv 2024]. Report No.: NCT01717404. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01717404>
358. Tchernychev B. Modulation MRP4 de la voie Guanylate Cyclase-C/cGMP : effets sur la sécrétion d'électrolytes induite par le linaclotide et l'efflux de cGMP - PubMed [Internet]. 2015 [cité 11 avr 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26216942/>
359. Chey WD, Chamberlin P, Bochenek W, Tripp K, Higgins CS, Omniewski N, et al. Targeted Delivery of Linaclotide to Specific Areas of The Intestine Affects Clinical Efficacy in Patients with Irritable Bowel Syndrome with Constipation (IBS-C). *Gastroenterology.* avr 2017;152(5):S1314-5.
360. Cong X, Maurel D, Déméné H, Vasiliauskaitė-Brooks I, Hagelberger J, Peysson F, et al. Molecular insights into the biased signaling mechanism of the μ -opioid receptor. *Molecular Cell.* 21 oct 2021;81(20):4165-4175.e6.

361. DeWire SM, Yamashita DS, Rominger DH, Liu G, Cowan CL, Graczyk TM, et al. A G protein-biased ligand at the μ -opioid receptor is potently analgesic with reduced gastrointestinal and respiratory dysfunction compared with morphine. *J Pharmacol Exp Ther.* mars 2013;344(3):708-17.
362. Singla NK, Skobieranda F, Soergel DG, Salamea M, Burt DA, Demitrack MA, et al. APOLLO-2: A Randomized, Placebo and Active-Controlled Phase III Study Investigating Oliceridine (TRV130), a G Protein-Biased Ligand at the μ -Opioid Receptor, for Management of Moderate to Severe Acute Pain Following Abdominoplasty. *Pain Pract.* sept 2019;19(7):715-31.
363. Wright KL, Duncan M, Sharkey KA. Cannabinoid CB2 receptors in the gastrointestinal tract: a regulatory system in states of inflammation. *Br J Pharmacol.* janv 2008;153(2):263-70.
364. Yacyszyn BR, Hanauer S, Klassen P, English BA, Stauber K, Barish CF, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Olorinab, a Peripherally Acting, Highly Selective, Full Agonist of the Cannabinoid Receptor 2, in a Phase 2a Study of Patients With Chronic Abdominal Pain Associated With Crohn's Disease. *Crohns Colitis* 360. janv 2021;3(1):otaa089.
365. Chang L, Cash BD, Lembo A, Kunkel DC, English BA, Lindstrom B, et al. Efficacy and safety of olorinab, a full agonist of the cannabinoid receptor 2, for the treatment of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome: Results from a phase 2b randomized placebo-controlled trial (CAPTIVATE). *Neurogastroenterol Motil.* mai 2023;35(5):e14539.
366. Castañeda R. LoA Update: Arena's olorinab FDA approval shot in IBS-associated pain drops five points to 2% due to Phase IIb trial fail [Internet]. *Clinical Trials Arena.* 2021 [cité 11 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrialsarena.com/comment/loa-update-arenas-olorinab-fda-approval-shot-in-ibs-associated-pain-drops-five-points-to-2/>
367. Wouters MM, Balemans D, Van Wanrooy S, Dooley J, Cibert-Goton V, Alpizar YA, et al. Histamine Receptor H1-Mediated Sensitization of TRPV1 Mediates Visceral Hypersensitivity and Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* avr 2016;150(4):875-887.e9.
368. Decraecker L, Looze DD, Hirsch DP, Schepper HD, Arts J, Caenepeel P, et al. Treatment of non-constipated irritable bowel syndrome with the histamine 1 receptor antagonist ebastine: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut.* 1 mars 2024;73(3):459-69.
369. Commissioner O of the. Orphan Drug Act - Relevant Excerpts. FDA [Internet]. 24 avr 2019 [cité 11 avr 2024]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/industry/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products/orphan-drug-act-relevant-excerpts>

370. What is EnteraGam®? [Internet]. EnteraGam. [cité 11 avr 2024]. Disponible sur: <https://enteragam.com/patients/what-is-enteragam/>
371. Wilson D, Evans M, Weaver E, Shaw AL, Klein GL. Evaluation of serum-derived bovine immunoglobulin protein isolate in subjects with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2013;6:49-60.
372. Shaw AL, Tomanelli A, Bradshaw TP, Petschow BW, Burnett BP. Impact of serum-derived bovine immunoglobulin/protein isolate therapy on irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: a survey of patient perspective. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1001-7.
373. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 28 oct 2008;105(43):16731-6.
374. Martín R, Rios-Covian D, Huillet E, Auger S, Khazaal S, Bermúdez-Humarán LG, et al. Faecalibacterium: a bacterial genus with promising human health applications. *FEMS Microbiol Rev*. 5 juill 2023;47(4):fuad039.
375. Tsilingiri K, Barbosa T, Penna G, Caprioli F, Sonzogni A, Viale G, et al. Probiotic and postbiotic activity in health and disease: comparison on a novel polarised ex-vivo organ culture model. *Gut*. 1 juill 2012;61(7):1007-15.
376. Tsilingiri K, Rescigno M. Postbiotics: what else? *Beneficial Microbes*. 1 mars 2013;4(1):101-7.
377. Cicienia A, Scirocco A, Carabotti M, Pallotta L, Marignani M, Severi C. Postbiotic activities of lactobacilli-derived factors. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48 Suppl 1:S18-22.
378. Compare D, Rocco A, Coccoli P, Angrisani D, Sgamato C, Iovine B, et al. Lactobacillus casei DG and its postbiotic reduce the inflammatory mucosal response: an ex-vivo organ culture model of post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterology*. 14 avr 2017;17(1):53.
379. Mills S, Shanahan F, Stanton C, Hill C, Coffey A, Ross RP. Movers and shakers: Influence des bactériophages sur la formation du microbiote intestinal des mammifères. *Gut Microbes*. 1 janv 2013;4(1):4-16.
380. McCarville JL, Caminero A, Verdu EF. Novel perspectives on therapeutic modulation of the gut microbiota. *Therap Adv Gastroenterol*. 1 juill 2016;9(4):580-93.
381. enseignementsup-recherche.gouv.fr [Internet]. [cité 12 avr 2024]. Le prix Nobel de chimie 2020 décerné à la chercheuse française Emmanuelle Charpentier. Disponible sur:

<https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/le-prix-nobel-de-chimie-2020-decerne-la-chercheuse-francaise-emmanuelle-charpentier-46700>

382. Ge P, Scholl D, Leiman PG, Yu X, Miller JF, Zhou ZH. Atomic structures of a bactericidal contractile nanotube in its pre- and postcontraction states. *Nat Struct Mol Biol.* mai 2015;22(5):377-82.
383. Codling C, O'Mahony L, Shanahan F, Quigley EMM, Marchesi JR. A Molecular Analysis of Fecal and Mucosal Bacterial Communities in Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci.* févr 2010;55(2):392-7.
384. Kerckhoffs APM, Ben-Amor K, Samsom M, van der Rest ME, de Vogel J, Knol J, et al. Molecular analysis of faecal and duodenal samples reveals significantly higher prevalence and numbers of *Pseudomonas aeruginosa* in irritable bowel syndrome. *J Med Microbiol.* févr 2011;60(Pt 2):236-45.
385. Ponnusamy K, Choi JN, Kim J, Lee SY, Lee CH. Microbial community and metabolomic comparison of irritable bowel syndrome faeces. *Journal of Medical Microbiology.* 2011;60(6):817-27.
386. Durbán A, Abellán JJ, Jiménez-Hernández N, Salgado P, Ponce M, Ponce J, et al. Structural alterations of faecal and mucosa-associated bacterial communities in irritable bowel syndrome. *Environ Microbiol Rep.* avr 2012;4(2):242-7.
387. Durbán A, Abellán JJ, Jiménez-Hernández N, Artacho A, Garrigues V, Ortiz V, et al. Instability of the faecal microbiota in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *FEMS Microbiol Ecol.* déc 2013;86(3):581-9.
388. Qin L, Qin J, Yang Q, Lv X, Huang L. Efficacy and safety of pinaverium bromide combined with flupentixol-melitracen for diarrhea-type irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* janv 2019;98(2):e14064.

Vu, le Président du jury,
Dr Catherine RABU

Signature ⇨

Vu, le Directeur de thèse,
Dr Catherine DAVID

Signature ⇨

Vu, le Directeur de l'UFR

Prénom étudiant : Morgane

Nom étudiant : BONNAUD

Nom – Prénoms : BONNAUD – Morgane, Géraldine, Gabrielle

Titre de la thèse : Syndrome de l'intestin irritable : Synthèse des connaissances actuelles pour une meilleure prise en charge à l'officine.

Résumé de la thèse :

Cette thèse explore la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable. La première partie sera consacrée à l'anatomie et la physiologie du tube digestif ainsi que le microbiote intestinal. La seconde partie exposera les critères de diagnostic de cette pathologie ainsi que les multiples mécanismes physiopathologiques impliqués. La troisième partie analysera les traitements existants à travers une revue de la littérature scientifique, notamment les traitements pharmacologiques, les modulateurs du microbiote intestinal, l'aromathérapie, la micronutrition, les thérapies alternatives ainsi que les nouvelles thérapeutiques en cours de développement. La quatrième partie s'intéressa au rôle du pharmacien dans la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable.

MOTS CLES

SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE, PHYSIOPATHOLOGIE
TRAITEMENT, OFFICINE, PRISE EN CHARGE, MICROBIOTE

JURY

Présidente : Dr Catherine RABU, Maître de conférences des universités HDR,
UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Assesseurs : Dr Catherine DAVID, Maître de conférences des universités, UFR
Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes, Dr Chloé MANCIAUX,
Pharmacien d'officine, Saint-Michel-Chef-Chef