

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2020

THÈSE 2020 / TOU3 / 2022

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

MARTY Mélissa

**PRISE EN CHARGE DES TROUBLES FONCTIONNELS INTESTINAUX A
L'OFFICINE :
ALLOPATHIE, AROMATHERAPIE, PHYTOTHERAPIE**

Le 30/06/2020

Directeur de thèse : Pr. FABRE Nicolas

JURY

Président : Pr. FABRE Nicolas

1^{er} assesseur : Dr. DABLIN D'AUSSONNE Cécil

2^{ème} assesseur : Dr. CASTANIE Thierry

3^{ème} assesseur : Dr. MARTI Guillaume

PERSONNEL ENSEIGNANT

de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au 02 mars 2020

Professeurs Émérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BARRE A.	Biologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme BERNARDES- GÉNISSON V.	Chimie pharmaceutique
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
M. FAVRE G.	Biochimie	Mme COUDERC B.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie	M. CUSSAC D. (Vice- Doyen)	Physiologie
M. PARINI A.	Physiologie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie – Virologie	Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie galénique
Mme ROQUES C.	Bactériologie- Virologie	M. GUIARD B.	Pharmacologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	Mme MULLER- STAUMONT C.	Toxicologie – Sémiologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie clinique	Mme REYBIER- VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. VALENTIN A.	Parasitologie	M. SEGUI B.	Biologie cellulaire
		Mme SIXOU S.	Biochimie
		M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
		Mme TABOULET F.	Droit pharmaceutique
		M. VERGAEGHE P.	Chimie thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie – Virologie
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAËVE C.	Chimie thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. OLICHON A.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique

PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier (version du 2 mars 2020)

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Article R. 4235-2 du CSP

« Le pharmacien exerce sa mission dans le respect de la vie et de la personne humaine. Il doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. Il contribue notamment à la lutte contre la toxicomanie, les maladies sexuellement transmissibles et le dopage. »

Remerciements

Aux membres du jury

À mon président du jury et directeur de thèse, le **Professeur Nicolas Fabre**, pour avoir accepté de m'accompagner dans ce travail. Je vous remercie pour les échanges effectués sur le sujet ainsi que pour tous les conseils prodigués.

Au **Docteur Dablin d'Aussonne Cécil**, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci de m'avoir fait confiance, et de m'avoir intégré au sein de votre officine depuis bientôt deux ans. Je suis heureuse d'avoir fait votre connaissance, et de travailler pour vous.

Au **Docteur Castanié Thierry**, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter cette invitation. Vous me suivez depuis le début de mes études, et je suis extrêmement reconnaissante de tout ce que vous m'avez appris et apporté pendant ma scolarité. Et merci de continuer à me faire confiance.

Au **Docteur Marti Guillaume**, merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

À ma famille et mes proches

À maman, merci d'avoir toujours été là pour moi. Merci de m'avoir appris à croire en moi, toujours, et de m'avoir enseigné que rien n'est impossible. Tu es mon roc, et je serai éternellement reconnaissante de tout ce que tu as fait.

À mon papa, parti trop tôt, qui ne pourra pas me voir diplômée. Tu es avec moi, toutes les heures, tous les jours. Merci pour tout ce que tu as fait et ce que tu m'as apporté dans ma vie. Nos longues discussions resteront pour toujours gravées en moi. Je suis ce que je suis grâce à vous deux.

À Biran, merci pour tout ce que tu m'as apporté durant les sept dernières années, et ce que tu m'apportes encore aujourd'hui. Sans toi, je ne serai pas devenue la même personne, et surement pas la même pharmacienne. Merci d'avoir cru en moi dans les moments où je n'y croyais plus.

À mes beaux-parents, Siva et Ananth, merci pour tout ce que vous faites pour moi. Merci de m'avoir intégré dans la famille, et de m'apprendre tout ce que je dois savoir. Merci pour tous les petits plats préparés, et pour les longues discussions philosophiques après les repas. Je suis heureuse de vous avoir dans ma vie.

À Biraveen, c'est un réel plaisir de partager tous ces moments avec toi. Tu es le petit frère que je n'ai jamais eu, et je serai toujours là pour toi.

À la famille du côté Baubil, aux personnes que j'ai perdu trop vite, et à toutes celles qui m'entourent depuis mon enfance. Merci de me faire sentir spéciale, aimée. Merci à mes cousins, Lionel et Christophe, et leurs familles respectives, pour avoir veillé sur moi comme l'on veille sur une sœur, et merci à Tonton Jo et tous les Belsois pour tout ce qu'ils m'ont apporté depuis bientôt 10 ans.

À la famille du côté Marty, merci à mes grands-parents, j'aurai voulu que papi soit là pour célébrer ça avec nous. Merci à tout le monde de m'avoir soutenu durant ces années compliquées. Vous avez toujours été là pour moi, et je vous en suis très reconnaissante.

À l'équipe de la pharmacie des sept deniers, merci pour tout. Je suis heureuse que nos chemins se soient croisés. Vous êtes tous comme une seconde famille pour moi, merci de m'avoir accueilli parmi vous et de m'apprendre tous les jours à m'améliorer.

À l'équipe de la pharmacie du viaduc, merci à Olivier de m'avoir pris sous son aile, et merci à Michèle, Yannick, Sylvie de m'avoir aidé durant mes stages.

À mes amies de la fac, Anne, Claire, Marie-Lou, SophieN. Je suis heureuse de vous compter parmi mes amis. On a réussi à bien décompresser toutes ensemble, chaque moment passé avec vous est un pur bonheur, et tous les souvenirs que je partage avec vous ne s'effaceront jamais de ma mémoire.

À Quentin DS, depuis notre première rencontre en tant que RM recherche nos chemins ne se sont pas quittés. Merci de m'avoir encouragé pendant tout ce temps, tu es un véritable ami. Avec **Clément DS**, je suis heureuse de vous avoir dans ma vie.

À Alice, qui est devenue une personne importante dans mon entourage. Merci de m'avoir intégré dans l'équipe, et de m'avoir fait une place dans ta vie. On grandit professionnellement ensemble.

À Lucie, pour tous les moments que l'on partage. Chaque minute passée à tes côtés est un plaisir. La distance n'impacte pas notre relation, tu es comme une sœur pour moi.

À Laurie, merci d'avoir été là pour moi dans les années les plus difficiles. Je ne serai pas là où je suis sans toi. Tu as réussi à m'accompagner et m'encourager pendant la PACES, tu as été la meilleure colocataire du monde. Il me tarde de te revoir.

À Marie, merci pour tous les moments passés ensemble. À chaque fois que l'on se voit, j'ai l'impression de ne t'avoir jamais quitté.

À Anaïs, même si l'on se parle moins, on a tout connu ensemble. Tous les souvenirs que l'on partage restent gravés dans ma mémoire.

À Manu, pour avoir cru en moi dès le début de la première PACES, avant même que je ne crois en moi-même. On se retrouve bientôt en Aveyron.

Et enfin, merci à toutes les personnes que je n'ai pas citées, mais qui sont là, tous les jours.

Table des matières

I.	INTRODUCTION	12
II.	LES TROUBLES FONCTIONNELS INTESTINAUX	14
1.	DEFINITION	14
2.	ÉPIDÉMIOLOGIE ET PHARMACO-ECONOMIE	14
A.	<i>Constipation, diarrhée, ballonnements fonctionnels</i>	<i>15</i>
B.	<i>Syndrome de l'intestin irritable</i>	<i>15</i>
a.	Les coûts directs.....	16
b.	Les coûts indirects.....	16
3.	PHYSIOPATHOLOGIE	16
	<i>Troubles de la motricité</i>	<i>17</i>
a.	Intestin grêle	17
	• Physiologie.....	17
	• Physiopathologie	20
b.	Côlon.....	21
	<i>Troubles de la sensibilité</i>	<i>21</i>
a.	Mastocytes.....	22
b.	Activation immunitaire de l'épithélium intestinal	23
c.	Infection et flore intestinale	24
d.	Sensibilisation viscérale post-inflammatoire	25
	• Membrane du ganglion spinal	25
	• Neuropeptides et neuromédiateurs.....	25
e.	Perméabilité intestinale.....	26
f.	Sérotonine	28
4.	DIAGNOSTIC, CLASSIFICATION ET MANIFESTATIONS CLINIQUES	29
A.	<i>Le syndrome de l'intestin irritable.....</i>	<i>29</i>
a.	Diagnostic	29
b.	Classification	30
B.	<i>Constipation fonctionnelle</i>	<i>31</i>
C.	<i>Diarrhée fonctionnelle.....</i>	<i>32</i>
D.	<i>Ballonnements fonctionnels.....</i>	<i>32</i>
III.	RECOMMANDATIONS ET TRAITEMENTS ALLOPATHIQUES	33
1.	GENERALITES	33
2.	REGLES HYGIENO-DIETETIQUES	34
A.	<i>Conseils généraux</i>	<i>34</i>
B.	<i>Exercice physique</i>	<i>34</i>
C.	<i>Augmentation de l'apport hydrique journalier</i>	<i>35</i>
D.	<i>Rôle de l'alimentation, régimes alimentaires spécifiques</i>	<i>35</i>
E.	<i>Augmentation des apports en fibres.....</i>	<i>36</i>
F.	<i>FODMAPs</i>	<i>38</i>
3.	TRAITEMENTS ALLOPATHIQUES	39
A.	<i>Traitement du SII-C ou SII-M avec constipation</i>	<i>39</i>
a.	1 ^{ère} intention : laxatifs osmotiques	39
b.	2 ^{nde} intention : laxatifs stimulants	41
c.	Échec des traitements laxatifs	43
	• Prucalopride (Resolor®).....	43
	• Molécules non disponibles en France : Lubiprostone et Linaclotide.....	44
B.	<i>Traitement du SII-D ou SII-M avec diarrhée</i>	<i>45</i>
d.	Lopéramide	45
e.	Traitements hors-AMM	46
	• Antagonistes sérotoninergiques.....	46
	• Rifaximine.....	48
C.	<i>Traitement des ballonnements et douleurs abdominales</i>	<i>49</i>
a.	Antispasmodiques.....	49
	• Pinavérium.....	50
	• Trimébutine	51
b.	Antidépresseurs	51

• ISRS	52
o Citalopram	53
o Fluoxétine	53
o Paroxétine	53
• Imipraminiques	54
o Amitriptyline	54
o Trimipramine	55
c. Antiépileptiques	55
• Gabapentine	55
• Prégabaline	56
IV. AROMATHERAPIE ET PHYTOTHERAPIE	57
1. AROMATHERAPIE	57
A. <i>Histoire de l'aromathérapie</i>	57
B. <i>Définition, législation et qualité des huiles essentielles</i>	58
a. Définition et mode de préparation	58
b. Législation	59
c. Qualité	61
• Matières premières végétales	61
• Conditions de production de la plante	62
• Partie de la plante utilisée	62
• Chémotype (ou chimiotype)	62
• Identification et analyses chromatographiques	63
• Conditions de conservation et de stockage	63
C. <i>Huiles essentielles et troubles fonctionnels intestinaux</i>	64
a. Menthe poivrée	64
• Composition et mécanismes d'action	64
• Études cliniques	65
• Posologie et mode d'administration	66
• Effets indésirables, précautions d'emploi, contre-indications, interactions	66
b. Anis vert	68
• Composition et mécanisme d'action	68
• Etudes cliniques	68
• Posologie et mode d'administration	69
• Effets indésirables, précautions d'emploi, contre-indications, interactions	70
c. Carvi	71
• Composition et mécanisme d'action	71
• Études cliniques	71
• Posologie et mode d'administration	72
• Effets indésirables, précautions d'emploi, contre-indications, interactions	72
2. PHYTOTHERAPIE	74
A. <i>Histoire de la phytothérapie</i>	74
B. <i>Définitions, préparations, qualité</i>	75
a. Définitions	75
b. Préparation des drogues végétales	77
c. Gélules et extraits fluides	78
• Gélules	78
o Gélules de poudre de plantes	78
o Gélules d'extraits secs	79
• Extraits fluides	79
d. Contrôle qualité	80
C. <i>Phytothérapie et troubles fonctionnels intestinaux</i>	81
a. Curcuma longa L.	81
• Composition et mécanisme d'action	81
• Études cliniques	82
• Posologie et mode d'administration	83
• Effets indésirables et contre-indications	84
b. Anis vert	84
• Composition et mécanisme d'action	84
• Études cliniques	85
• Posologie et mode d'administration	85
• Effets indésirables et contre-indications	86
c. Artichaut	86
• Composition et mode d'action	86

• Études cliniques	86
• Posologie et mode d'administration	87
• Effets indésirables, contre-indications et interactions	88
V. CONCLUSION.....	89
FICHES RÉCAPITULATIVES	90

Index des abréviations

TFI : Trouble(s) fonctionnel(s) intestinal(-aux)

SII : Syndrome de l'intestin irritable

IG : Intestin grêle

RGO : Reflux gastro-œsophagien

CMM : Complexe moteur migrant

D-SII : Syndrome de l'intestin irritable à prédominance diarrhéique

C-SII : Syndrome de l'intestin irritable à prédominance de constipation

M-SII : Syndrome de l'intestin irritable avec symptômes mixtes

PI-TFI : Syndrome de l'intestin irritable post-infectieux

CGRP : Calcitonin gene related peptide

SIBO : Small intestine bacterial overgrowth

TVRP-1 : Transient receptor potential vanniloid-1

5-HT : 5-hydroxytryptamine

SERT : Serotonin reuptake transporter

NFS : Numération de la formule sanguine

CRP : protéine C-réactive

TSH : thyrotropin stimulating hormone (= thyroestimuline)

CRF : corticotropin-releasing factor

AMM : Autorisation de mise sur le marché

FDA : Food and drug administration

EMA : European medicines agency

IRS : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine

TNF : Tumor necrosis factor

COX-2 : Cyclo-oxygénase-2

I. Introduction

Les troubles fonctionnels intestinaux (TFI) correspondent à des symptômes digestifs chroniques sans anomalie organique. Leur physiopathologie n'est pas encore totalement élucidée, bien que de nombreuses études concernant différentes pistes ont été effectuées. Les critères diagnostiques de ce syndrome évoluent constamment. Les derniers en date ont été mis au point par la fondation de Rome et actualisés en mai 2016 : il s'agit des critères de Rome IV. Bien que leur définition ait été établie, le diagnostic clinique reste basé sur des critères d'élimination (anamnèse, examen médical et absence de signes d'alarmes).

Plusieurs facteurs expliquent la difficulté de prise en charge des patients atteints de TFI. Tout d'abord, la population générale et les médias entretiennent une confusion permanente entre plusieurs pathologies du système digestif : TFI, maladie cœliaque, intolérances alimentaires, etc. Les patients décident donc souvent d'effectuer des régimes alimentaires spéciaux, voir même d'évictions, sans qu'ils n'en aient vraiment besoin. De plus, il n'existe aucun traitement curatif des TFI, puisque, comme nous l'avons vu précédemment, la physiopathologie n'est pas encore totalement établie. Les professionnels de santé ont donc un arsenal thérapeutique limité, reposant surtout sur des traitements symptomatiques, et se retrouvent souvent démunis. Ceci peut décourager les patients qui ne se sentent pas pris en charge correctement. C'est pour cela qu'il est nécessaire d'instaurer un dialogue, de s'investir dans la relation soignant-soigné et d'être à l'écoute afin d'améliorer au mieux cette prise en charge.

On constate toujours, dans la société actuelle, un intérêt constant concernant médecines alternatives et naturelles. Peu importe la pathologie, les patients cherchent souvent une alternative « plus naturelle » à l'industrie pharmaceutique chimique. Nous pourrions même dire qu'il existe parfois une certaine méfiance par rapport à la pharmacie industrielle, surement en lien avec les nombreuses controverses la concernant (citons l'affaire du Médiator® par exemple).

Mais il est toutefois important de rappeler que « plus naturel » ne veut pas dire « moins dangereux ». De nos jours, avec un accès à internet, il est facile pour les patients de trouver des informations sur des traitements probables en phytothérapie ou en aromathérapie. Mais tous n'ont pas le recul nécessaire afin de trier les informations utiles, et donc de garantir une sécurité d'utilisation. Le rôle du professionnel de santé, que ce soit le pharmacien d'officine ou le médecin, est alors primordial pour bien informer les patients. Il est important pour nous de s'assurer de l'efficacité et de l'innocuité des thérapeutiques que l'on proposera aux

patients. En effet, même s'il s'agit d'un mode de médecine alternatif, il n'en reste pas moins que les plantes ont elles-aussi des contre-indications, interactions, précautions d'emploi, effets indésirables et posologies à respecter. La plus grande prudence sera donc de mise lors du conseil ou de la prescription de ces plantes, et une connaissance de celles-ci est nécessaire afin d'éviter toute iatrogénie. De plus, le pharmacien d'officine est le garant de la qualité de ces produits, et se doit de vérifier plusieurs critères avant de les référencer et de les conseiller.

Cette thèse résulte de la volonté de faire une synthèse pratique des données de la littérature actuelle sur la prise en charge des troubles fonctionnels intestinaux. Nous aborderons dans un premier temps l'allopathie, pour faire une mise au point sur tous les traitements disponibles, qu'ils aient une AMM dans cette indication ou pas. Puis nous traiterons des possibilités et limites en phytothérapie et aromathérapie. Nous pourrons ainsi satisfaire les demandes de patients voulant se soigner autrement, mais être aussi en mesure de proposer des solutions à ceux chez qui les traitements allopathiques se sont montrés inefficaces ou ont été mal tolérés.

Le but final de ce travail est donc de faciliter le conseil en officine ou la prescription en médecine de ville.

II. Les troubles fonctionnels intestinaux

1. Définition

Les troubles fonctionnels intestinaux (TFI) correspondent à des symptômes digestifs chroniques, avec un dysfonctionnement de la partie basse du tube digestif. Ils ne s'expliquent par aucune anomalie organique et sont le principal motif de consultation pour des symptômes digestifs. (1)

Les TFI sont regroupés en différentes catégories (2) :

- o le syndrome de l'intestin irritable (SII), qui constitue le principal TFI, avec des ballonnements et des douleurs abdominales associés à des troubles du transit ;
- o la constipation fonctionnelle ;
- o la diarrhée fonctionnelle ;
- o les ballonnements fonctionnels ;
- o les TFI indéterminées (ou U-TFI).

Les TFI ont un retentissement important sur la qualité de vie des patients, tant pour les activités de la vie quotidienne, les habitudes alimentaires et la vie sexuelle que pour les activités professionnelles. Des travaux mettent en évidence une altération de la qualité de vie semblable à celle des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique, de diabète mais également de la grippe, pathologie aiguë de brève durée. (3)

2. Épidémiologie et pharmaco-économie

L'épidémiologie des TFI se distingue en fonction des catégories que l'on passe en revue.

Le SII étant le TFI le plus fréquent, son épidémiologie et son incidence sur le système de santé sont très largement étudiées.

À la différence de celui-ci, les autres TFI bénéficient de peu d'études épidémiologiques ou pharmaco-économiques.

A. Constipation, diarrhée, ballonnements fonctionnels

Pour les ballonnements fonctionnels et la diarrhée fonctionnelle, les études ont été effectuées sur des sujets ayant un SII, il n'existe donc pas de chiffres précis.

La constipation fonctionnelle a une prévalence d'environ 27 % aux USA, dépendant de facteurs démographiques, des échantillons de populations ainsi que de la définition donnée lors de l'étude. Elle touche tous les âges, et est plus représentée chez les femmes et les personnes de couleur. (2)

B. Syndrome de l'intestin irritable

La prévalence du SII change d'un pays à un autre. Il est néanmoins raisonnable de considérer qu'elle se situe autour de 10 % en Europe. (4) Le SII est une pathologie à prédominance féminine, avec un sex ratio de 2:1. (5) La tranche d'âge la plus touchée correspond à celle des 25-49 ans.

Les douleurs abdominales durent généralement depuis longtemps (>5 ans pour 50 % des cas), sont intenses et nocturnes. (6)

Les problèmes de transit se divisent généralement en 1/3 de diarrhée, 1/3 de constipation et 1/3 d'alternance des deux. Les ballonnements interviennent dans plus de 70 % des cas, et représentent un des symptômes les plus gênants pour les patients. (6)

Les patients présentant un SII ont souvent des comorbidités associées telles que : maladie cœliaque, RGO, dyspepsie fonctionnelle, fibromyalgie, syndrome de fatigue chronique, troubles psychologiques, céphalées, cystite interstitielle ou syndrome de la vessie douloureuse. (7)(8)

Le SII représente une charge économique considérable sur les ressources de santé, comparable à celle de l'asthme, de l'hypertension artérielle ou de l'insuffisance cardiaque. Afin d'apprécier celle-ci dans sa globalité, il est nécessaire de prendre en compte à la fois le coût direct mais également indirect de la pathologie.

a. Les coûts directs

Quatre-vingts pour cent des patients présentant un SII consultent un médecin, ce qui représente une somme non négligeable pour les caisses de Sécurité Sociale. De plus, le SII n'ayant pas de marqueur physiopathologique spécifique, de nombreux examens complémentaires sont nécessaires afin de poser le diagnostic. Des coloscopies et échographies seront réalisées pour 2 patients sur 3 afin d'éliminer une cause organique. (3) Enfin, selon une étude, 86,5 % des patients ont déjà pris un traitement médicamenteux depuis le début de l'apparition des symptômes. (6)

Les coûts moyens directs estimés en France en 2014 représentaient 756 €/an/personne. (3)

b. Les coûts indirects

Les coûts indirects sont beaucoup plus difficiles à évaluer et concernent essentiellement la perte de productivité.

Il s'agit à la fois d'une augmentation de l'absentéisme au travail et d'une perturbation du présentéisme.

L'augmentation de l'absentéisme est due aux arrêts de travail en rapport avec le SII, mais également en rapport avec des interventions chirurgicales potentiellement plus fréquentes chez les patients présentant cette pathologie (2 fois plus de cholécystectomies, 4 fois plus d'appendicectomies). (3)

Environ 10 % des patients présentant un SII ont au moins eu 1 arrêt de travail durant la dernière année. Cela a donc un impact majeur sur les coûts indirects liés au SII.

De plus, il y a une perturbation du présentéisme, due à la gêne occasionnée par les symptômes de la maladie. (3)

3. Physiopathologie

La physiopathologie des TFI, bien qu'encore non totalement élucidée, est multifactorielle. Elle repose sur plusieurs troubles qui se retrouvent à la fois au niveau périphérique et central.

Un élément est à prendre en compte dans sa compréhension : l'axe intestin-cerveau.

Le cerveau reçoit constamment des informations intéroceptives du tube digestif, il les intègre et envoie une réponse appropriée aux cellules cibles dans l'intestin. Ce système optimisé est conçu pour assurer l'homéostasie du tube digestif durant les perturbations qu'il peut rencontrer, et pour adapter la fonction intestinale au mieux. Chez les personnes saines, la grande majorité des informations intéroceptives sont perçues de manière inconsciente ; chez les personnes présentant un TFI, ces informations peuvent être perçues de façon consciente, et ainsi générer des troubles intestinaux (sensoriels, moteurs). (9)

Troubles de la motricité

Ils représentent la première explication apportée aux symptômes du SII. Toutefois, leur présence étant inconstante et leur coïncidence avec les symptômes rarement observée, ils ne peuvent résumer à eux seuls la physiopathologie du SII. De plus, même si les médicaments destinés à corriger ces troubles moteurs améliorent les anomalies du transit digestif, ils n'auront pas une grande efficacité sur les douleurs abdominales. Malgré cela, nous ne pouvons négliger cette partie de la physiopathologie.

Ces troubles peuvent se situer dans l'intestin grêle ou le côlon. Ainsi, le terme de « syndrome du côlon irritable » est devenu « syndrome de l'intestin irritable ». (1)

a. Intestin grêle

Les anomalies au niveau de l'intestin grêle (IG) sont les mieux caractérisées pour les TFI, et sont observées la plupart du temps chez les patients diarrhéiques. (1)

- *Physiologie*

La motricité gastro-intestinale permet le confort digestif des individus. Elle se découpe en deux périodes : inter-digestive et postprandiale.

La période inter-digestive permet de se débarrasser des résidus de la digestion vers le côlon afin d'éviter une pullulation bactérienne dans la lumière de l'intestin grêle. Elle est caractérisée par une activité cyclique, appelée complexe moteur migrant (CMM), divisée en trois phases (voir plus bas).

Durant la période postprandiale, l'activité motrice de l'intestin grêle permet de brasser les aliments avec les enzymes digestives ainsi que de contrôler la progression de ce contenu. Elle s'observe dans les 2-3 heures suivant un repas, et a pour but de favoriser la meilleure absorption possible des nutriments. (10)

Des variations de potentiel de membrane sont à l'origine de la contraction du muscle digestif. Des ondes lentes parcourent le muscle en permanence, mais n'entraînent pas de contraction ; seul un potentiel d'action permettant d'atteindre le seuil d'excitabilité peut induire une contraction musculaire (fig. 1). (11)

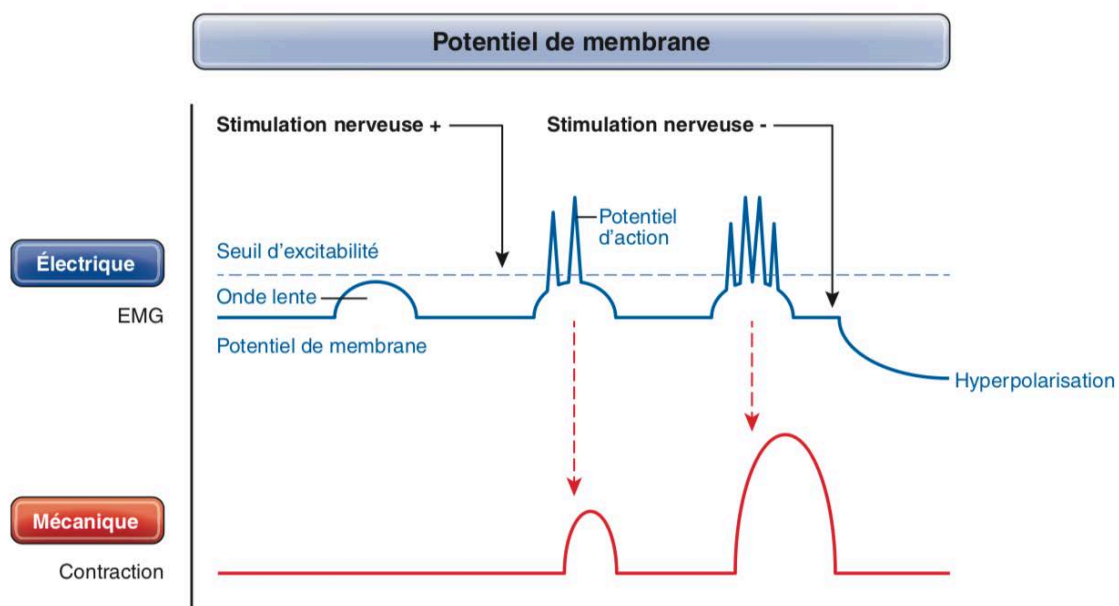


Figure 1 : schéma d'un potentiel d'action générant une contraction musculaire (EMG = Electromyogramme) (11).

Motricité inter-digestive :

Le CMM est composé de trois phases se suivant de manière cyclique (fig. 2) (12) :

- Phase de repos moteur (I)
- Phase d'activité motrice irrégulière non propagée (II)
- Phase de contractions régulières se propageant sur une longue distance au niveau de l'intestin grêle (III)

La durée d'un CMM est en moyenne de 85 à 120 minutes.

Les phases III sont surtout recueillies au niveau du duodénum et du jéjunum. Seulement 40% atteignent l'iléon proximal, où elles sont plus longues et plus lentes. (10)

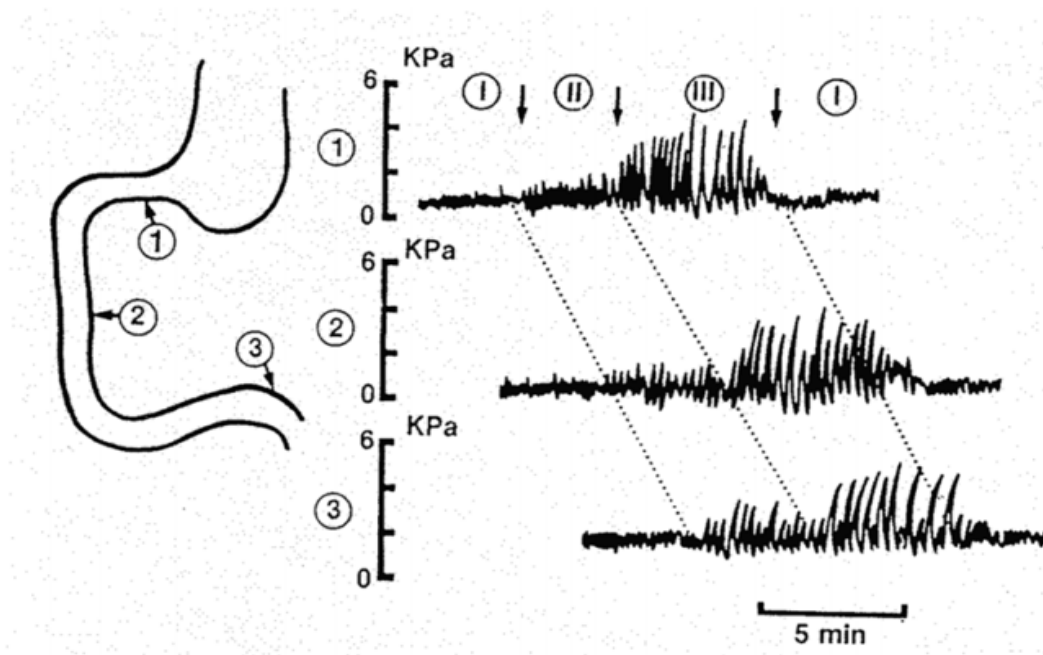


Figure 2 : schéma d'un complexe moteur migrant à différents niveaux de l'intestin grêle : jéjunum (1), duodénum (2), iléum (3).(12)

Motricité postprandiale :

Elle correspond à une interruption du CMM afin de réaliser une activité contractile soutenue, interrompue de courtes périodes de repos moteur (fig. 3).(1)

Cette motricité se termine ensuite par le retour de la phase III du CMM. (10)

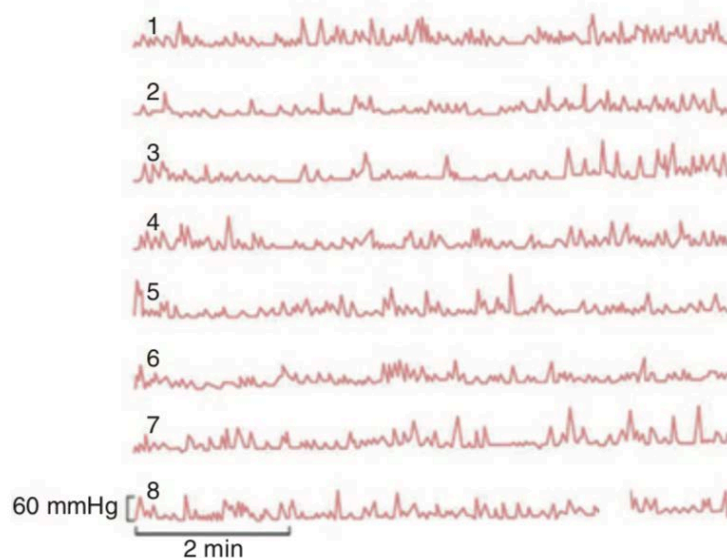


Figure 3 : motricité postprandiale de l'intestin grêle caractérisée par de fréquentes contractions isolées ou en courtes salves, sans organisation particulière sur différents points d'enregistrement. (1)

- *Physiopathologie*

Tout d'abord, les patients souffrants de diarrhées présentent des phases III plus nombreuses et deux fois plus souvent propagées jusque dans l'iléon. Ceci peut expliquer le raccourcissement du temps orocæcal et donc l'accélération du transit.

Ensuite, il existe chez ces patients des courtes salves de contractions rythmiques, survenant toutes les minutes (« rythme minute ») essentiellement dans la journée (voir fig. 4), et concomitantes avec des périodes d'inconfort intestinal. De plus, ces patients présentent des contractions iléales de grande amplitude propagées dans le cæcum, et contemporaines aux crampes abdominales chez tous les sous-groupes du SII (fig. 5) (1,10).

Les facteurs déclenchants des troubles moteurs grêliques sont essentiellement l'alimentation et le stress. (1,13)

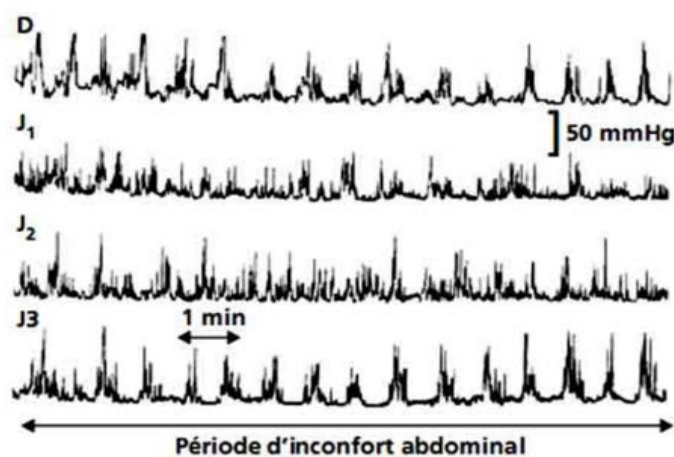


Figure 4 : exemple de contractions grêliques en courtes salves survenant toutes les minutes ou "rythme minute". (5)

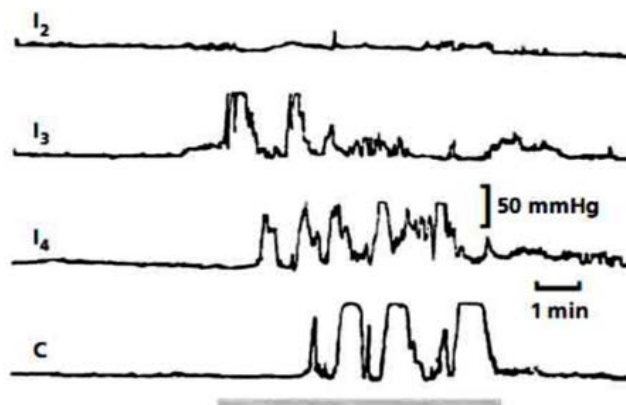


Figure 5 : contractions iléales et cæcales concomitantes aux crampes abdominales. (10)

b. Côlon

Les perturbations coliques sont moins nettes. Les troubles moteurs du côlon s'observent surtout après la prise d'un repas. Certains patients peuvent présenter une réponse motrice recto-sigmoïdienne à l'alimentation plus marquée ou au contraire plus faible. Les perturbations de cette motricité impactent le transit des gaz digestifs. Ceci peut être responsable de sensations d'inconfort digestif et de ballonnement. L'impression de distension abdominale est beaucoup plus marquée chez les patients atteints du SII par rapport à une population témoin. (1)

Troubles de la sensibilité

L'hypersensibilité digestive (viscérale) survient chez 50 à 60 % des patients présentant un TFI. Elle s'observe lors d'un test de distension rectale indépendamment de toute modification des propriétés mécaniques de la paroi digestive. Chez les patients ayant un TFI la sensation d'inconfort au niveau rectal lors de la distension arrive plus rapidement par rapport au groupe contrôle (figure 6). De plus, l'intensité de l'inconfort est plus importante chez les personnes ayant un TFI par rapport au groupe contrôle (figure 7). (14)

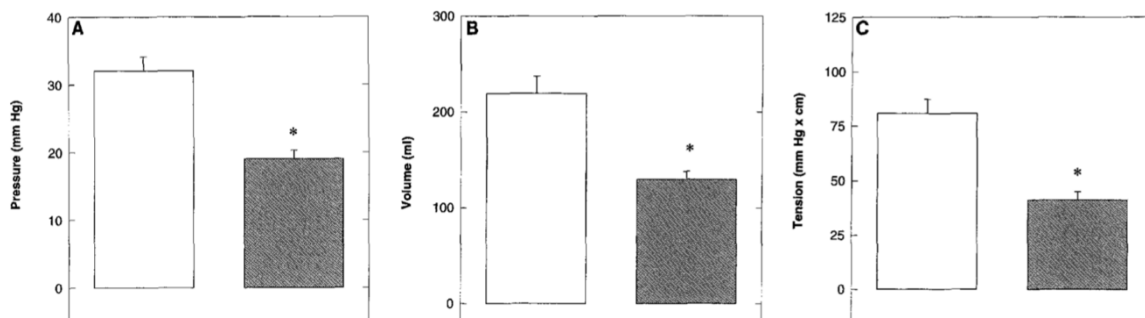


Figure 6 : niveaux de sensation d'inconfort pendant un test de distension rectale. Durant la phase de distension rectale menée rapidement, les patients présentant un TFI (gris) ont une sensation d'inconfort arrivant à un seuil plus bas que le groupe contrôle (blanc) ; $P < 0,001$. Mertz et Al. (14)

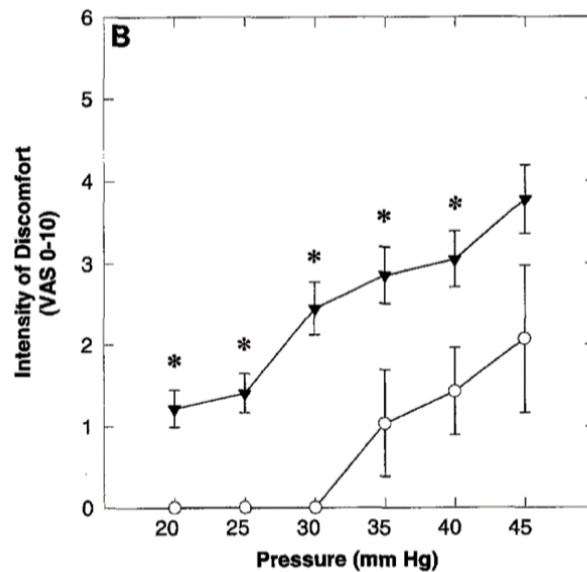


Figure 7 : intensité de la sensation d'inconfort. Les patients avec des TFI (triangles renversés) perçoivent l'inconfort dû à la distension rectale de façon plus intense que le groupe contrôle (ronds). * : $P < 0,05$. Mertz et Al. (14)

L'hypersensibilité digestive a une origine qui est encore mal comprise, même si plusieurs pistes sont à envisager. Les mécanismes mis en causes sont de deux origines : périphérique et centrale.

Au niveau périphérique, on note une diminution du seuil de sensibilisation des neurones afférents primaires, ainsi qu'une hyperexcitabilité des neurones de la corne postérieure de la moelle.

Un trouble de l'intégration des influx sensitifs digestifs apparaît au niveau central. (1)

a. Mastocytes

Les mastocytes sont des cellules du système immunitaire inné ayant un rôle important dans la guérison des blessures ainsi que dans les réactions immunitaires (inflammation, défense, hypersensibilité de type 1). Dans le tube digestif, ils se situent à proximité des innervations au niveau de la muqueuse, et peuvent être activés par des immunoglobulines, par des neuropeptides, ainsi que par des cytokines afin de sécréter des médiateurs de l'inflammation. Ces derniers sont multiples, et comprennent l'histamine, la sérotonine, le CRF et des protéases (tryptase notamment). (9)

Des biopsies épithéliales ont permis de mettre en évidence une augmentation du nombre et de la densité des mastocytes au niveau de la muqueuse intestinale (iléum et côlon). (9,15,16)

Certains médiateurs relargués par les mastocytes (tryptase et histamine) augmentent l'excitabilité des neurones au niveau des terminaisons nerveuses entériques, amenant à une hypersensibilité et une fonction motrice anormale. (16)

Cette physiopathologie n'est pas spécifique aux TFI, puisque les mastocytes sont présents également dans celle de la sclérose en plaque, de la migraine, de la polyarthrite rhumatoïde ainsi que de l'eczéma. (9)

b. Activation immunitaire de l'épithélium intestinal

Une altération des interactions entre le système immunitaire et les neurones afférents au niveau épithélial a été décrite également.

Des changements immunitaires ont été identifiés dans les muqueuses de patients présentant un TFI, mais ils ne peuvent être caractérisés comme de l'inflammation puisqu'aucune infiltration leucocytaire ou sécrétion de cytokines pro-inflammatoire n'a été observée.

Une augmentation de la sécrétion de neuropeptides (substance P, CGRP), de médiateurs mastocytaires ou de NGF (Nerve Growth Factor) est impliquée dans la sensibilisation des neurones afférents et dans des changements morphologiques concernant les neurones sensoriels et moteurs. Ceci pourrait aussi participer à l'hypersensibilité.

Une augmentation du nombre de cellules immunitaires dans le côlon a été décrite, surtout dans les TFI post-infectieuses (TFI-PI).

La difficulté de montrer clairement une relation entre une augmentation des cellules immunitaires au niveau de la muqueuse intestinale et les symptômes des TFI peut avoir plusieurs explications. D'une part, la classification des TFI suivant les symptômes n'est pas spécifique comparée à d'autres pathologies gastro-intestinales. D'autre part, parmi les patients partageant les mêmes symptômes, certains montreront une activation immunitaire au niveau de la muqueuse, et d'autres non.

Cette piste physiopathologique a été largement controversée, notamment par un essai clinique comparant la prednisolone contre placebo chez les patients ayant un TFI-PI. Dans cette étude, bien que le traitement ait normalisé l'activité immunitaire au niveau de la muqueuse, aucune amélioration de symptômes n'a été perçue. (9)

c. Infection et flore intestinale

Dans les symptômes de douleurs abdominales, des étiologies microbiennes sont proposées par plusieurs études. Par exemple, une infection à *Helicobacter pylori* a longtemps été suspectée comme provoquant des dyspepsies fonctionnelles. De même, les gastroentérites infectieuses seraient en lien avec des TFI.

Dans les études réalisées sur les TFI post-infectieux, il a été montré que 10 % des TFI en font partie ; l'apparition des symptômes étant concomitante avec une infection bactérienne ou virale au niveau du tube digestif. Plusieurs facteurs de risques ont été identifiés, tels que le sexe féminin, la durée des symptômes de l'infection, le stress psychologique au moment de l'infection, ainsi que d'autres facteurs psychosociaux tels que l'existence d'une anxiété ou d'une dépression. (9)

Une surcroissance de la population microbienne au niveau de l'intestin grêle (SIBO) a été décrite par plusieurs études, ainsi qu'une altération de la flore microbienne au niveau du côlon. (15)

Pour rappel, la flore intestinale a une activité de dégradation de substrats exogènes et endogènes. Il existe deux types de flore : la flore de fermentation, métabolisant les glucides ; et la flore de putréfaction, métabolisant les protéines. Chez un individu sain, l'équilibre entre les deux forme la symbiose.

Chez les patients atteints de TFI, une altération de la flore intestinale a été mise en évidence, avec une augmentation des bactéries facultatives et une réduction de lactobacilles, de bifidobactéries et des *Collinsella*. Chez ces patients, une exacerbation des processus de fermentation colique et une augmentation de la production de gaz ont été mises en évidence, expliquant les symptômes tels que les ballonnements et les douleurs intestinales. (17)

Le microbiote intestinal module la réponse immunitaire suite à la présence d'un pathogène *via* son interaction avec la barrière intestinale. Il pourrait donc exister un lien entre dysbiose et anomalies immunologiques dans les TFI, ce lien étant encore en étude.

d. Sensibilisation viscérale post-inflammatoire

L'inflammation constitue la première ligne de réponse de l'organisme lorsque celui-lui est attaqué. Celle-ci se caractérise par plusieurs éléments. Tout d'abord, au niveau vasculaire, une vasodilatation, un œdème et une infiltration cellulaire se mettent en place. Une réponse sensorielle s'en suit et est perçue comme la douleur. Cette réaction inflammatoire est habituellement finement régulée et entre dans une phase de résolution lors de l'élimination de la cause, en réduisant le relargage de cytokines pro-inflammatoires et en initiant la réparation des tissus concernés.

Lorsque cette phase de résolution n'est pas correctement fonctionnelle, un état chronique inflammatoire peut être retrouvé, avec une hypersensibilité. Dans les états inflammatoires intestinaux, celle-ci peut être ressentie plusieurs mois après, alors qu'il n'existe plus de signe d'inflammation. (18) Plusieurs mécanismes sont mis en cause dans l'hypersensibilité intestinale au niveau périphérique.

- Membrane du ganglion spinal

Plusieurs études ont prouvé que l'inflammation induit une hyperexcitabilité de la membrane du ganglion spinal qui se situe sur la racine dorsale du nerf rachidien. Ceci pourrait être expliqué par des changements dans la fonction et l'expression des canaux ioniques membranaires, notamment les canaux sodiques voltage-dépendants ainsi que les canaux potassiques, calciques et chlorures. Ces changements persisteraient après l'état inflammatoire. Cette théorie reste encore étudiée à l'heure actuelle. Elle permettrait de développer de nouveaux traitements ciblant ces canaux. (18)

- Neuropeptides et neuromédiateurs

De nombreuses études ont observé une différence dans l'expression des neuropeptides et neuromédiateurs après un état inflammatoire chez les patients ayant un TFI-PI. Une augmentation de la substance P a été découverte au niveau des plexus myentériques et sous-muqueux. Dans certaines études, des chercheurs ont montré une corrélation inverse entre la concentration de substance P dans l'organisme et l'expression de récepteurs *mu*-opioïdes, associée au développement de l'hypersensibilité.

Une augmentation du nombre de fibres neuronales exprimant des récepteurs à la sérotonine (5-HT) a également été perçue.

Cependant, tous ces changements ont également été retrouvés chez les patients présentant des TFI non-post-infectieux, ce qui suggérerait que ces différences ne sont pas totalement dues à l'état inflammatoire. (18)

e. Perméabilité intestinale

Chaque région intestinale a une fonction spécialisée : de la digestion et l'absorption des nutriments dans le tube digestif haut et l'intestin grêle, à la digestion de molécules plus complexes et l'absorption d'eau et de sel au niveau du côlon.

Ces fonctions sont associées à une barrière intestinale spécialisée, et associées à un microbiote et au système immunitaire présents à cet endroit-là.

Il existe cependant des caractéristiques communes à la barrière intestinale tout le long du tube digestif : la présence d'un épithélium simple s'alignant sur la muqueuse, de jonctions serrées qui scellent la barrière, de mucus recouvrant l'épithélium et le protégeant, ainsi que de cellules immunitaires.

La plupart des différences observées au niveau de la barrière intestinale, que ce soit l'épaisseur de la couche de mucus ou les cellules immunitaires présentes, sont liées au microbiote. En effet, la couche de mucus est plus fine lorsque le microbiote est abondant, et inversement. (19)

La barrière intestinale a un rôle crucial dans l'intégration des signaux internes et externes, et permet de coordonner une réponse immunitaire adaptée. Elle est normalement constituée de composants physiques, cellulaires et chimiques, avec une interconnexion entre ces derniers. Un défaut de l'un d'eux affectera la fonction de la barrière.

Une augmentation de la perméabilité intestinale a été mise en évidence chez les patients présentant des TFI, corrélée à une hypersensibilité. Les études disponibles suggèrent une augmentation de la perméabilité surtout chez les patients atteints de SII avec diarrhées (D-SII) ou de SII-PI.

La perméabilité intestinale est maintenue via un système de jonctions serrées. Au niveau de celles-ci, les membranes cytoplasmiques des cellules adjacentes fusionnent le long de crêtes

formées par une succession de protéines intra-membranaires engrangées les unes avec les autres comme dans un système de fermeture éclair. Celles-ci sont composées de trois protéines : deux transmembranaires (l'occludine et la claudine-1) et une cytosolique (zona occludens-1, ZO-1).

Les protéines transmembranaires interagissent avec ZO-1 qui est liée au cytosquelette d'actine afin de contrôler la perméabilité paracellulaire (fig. 8). (20)

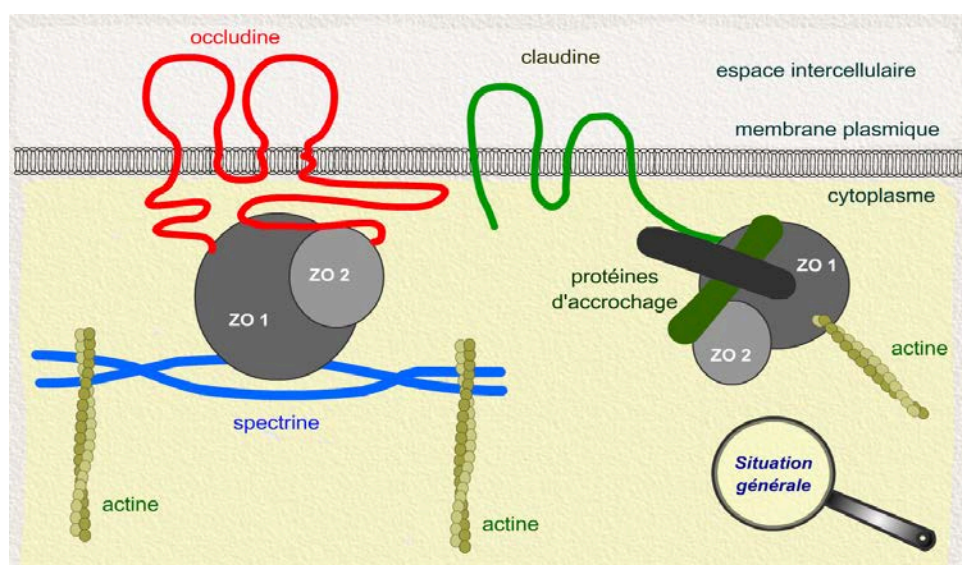


Figure 8 : schéma moléculaire de la zona occludens. (20)

Dans des études récentes, une diminution des niveaux d'ARNm de ZO-1 ainsi qu'une augmentation de la dégradation de l'occludine par le protéasome ont été mis en évidence.

L'ultrastructure des jonctions serrées est donc altérée chez les patients ayant des D-SII ou PI-SII, menant à une augmentation de la perméabilité intestinale. Celle-ci peut être corrélée à une augmentation de l'intensité de la douleur viscérale. (21,22)

Bien que ceci explique en partie l'hypersensibilité viscérale, les causes exactes de ce phénomène ne sont pas connues à l'heure actuelle. Certaines études suggèrent le stress et l'alimentation, ainsi que l'obésité comme facteurs déclenchants.

Les facteurs solubles relargués par la muqueuse intestinale pourraient jouer un rôle dans la génération des symptômes douloureux.

Des études récentes ont montré que ces facteurs, provenant de biopsies ou de la lumière intestinale de patients présentant des TFI, induisent une hyperalgie viscérale. Ceci serait médié par le relargage d'histamine ou de tryptase. La sévérité de la douleur abdominale serait directement corrélée à la proximité entre les mastocytes et les nerfs au niveau de la muqueuse. (22)

f. Sérotonine

La sérotonine (5-HT) est un neurotransmetteur important dans la signalisation intercellulaire, que ce soit au niveau central ou périphérique.

Au niveau intestinal, la sérotonine joue un rôle important dans la régulation de la motilité et de la sécrétion, la coordination des réflexes et la modulation des informations sensorielles qui partent ou arrivent du tube digestif.

Au niveau central, la sérotonine est impliquée, entre autres, dans la modulation de la douleur, notamment dans les syndromes douloureux tels que les TFI.

Malgré l'importance et la diversité des mécanismes sérotoninergiques au niveau central, le cerveau en contient peu.

La plupart de la sérotonine présente dans le corps se retrouve dans l'intestin, synthétisée par les cellules entérochromaffines, et par les neurones sérotoninergiques au niveau du plexus myentérique.

En réponse à des *stimuli* lumineux (incluant des forces mécaniques), la 5-HT est relarguée, induisant des réflexes moteurs, sécrétoires et vasodilatateurs, ainsi qu'une stimulation des signaux afférents vers le cerveau et la moelle épinière.

La sérotonine est métabolisée par des enzymes telles que la monoamine oxydase et transférase, et peut être recapturée *via* son transporteur, la SERT, par les entérocytes ou les cellules entérochromaffines.

Actuellement, 18 sous-types de récepteurs ont été mis en évidence pour la 5-HT, et 5 se situent au niveau intestinal : 5HT-1, 5HT-2, 5HT-3, 5HT-4, 5HT-7. Deux d'entre eux (5-HT3, 5-HT4) sont ciblés pour le traitement du SII dans certains pays. (23)

De nombreuses altérations dans le métabolisme de la 5-HT ont été montrées dans les TFI, impactant la signalisation de celle-ci.

Parmi ces altérations, nous pouvons noter une diminution de l'expression de SERT chez les patients avec des D-SII et une augmentation des niveaux plasmatiques de la 5-HT.

Un polymorphisme génétique serait impliqué dans la diminution de l'expression de SERT chez les patients présentant un SII. L'augmentation du relargage de la 5-HT serait corrélée avec une douleur abdominale sévère. (24,25)

4. Diagnostic, classification et manifestations cliniques

Les critères de Rome IV, élaborés par la fondation de Rome, permettent d'établir le diagnostic des TFI. Utilisant à la fois des données de la littérature scientifique et un consensus d'experts, ces critères permettent une évolution constante vers une évaluation clinique et des traitements plus adaptés. Ils se divisent en plusieurs catégories, permettant de préciser le type de TFI que présente le patient.

A. Le syndrome de l'intestin irritable

Ce syndrome se caractérise par une **douleur abdominale** présente au moins un jour par semaine durant les trois derniers mois, **associée** avec deux ou plus des critères suivants :

- Amélioration par la défécation ;
- Association avec un changement de fréquence des selles ;
- Association avec un changement de consistance des selles. (26)

a. Diagnostic

Le diagnostic du SII est un **diagnostic d'élimination**, et repose majoritairement sur 4 points-clés :

- Histoire clinique du patient ;
- Examen médical ;
- Tests biologiques raisonnables ;
- Coloscopie s'il y a une indication clinique à la faire.

Pour la majorité des patients, lorsque tous les critères pour le SII sont présents, et qu'il n'existe aucun signe d'alarme, la réalisation de tests complémentaires devra être minimaliste.

- Examens biologiques

Des examens biologiques simples seront prescrits en première intention : NFS, CRP, TSH. Ceux-ci seront utiles pour aider la décision de réaliser ou non des explorations plus poussées. Un examen parasitologique des selles sera effectué sur trois jours non consécutifs.

La recherche d'anticorps anti-transglutaminase, anti-endomysium pourra se discuter selon le tableau clinique chez les patients présentant des diarrhées, afin d'éliminer la maladie cœliaque.

- Coloscopie

La coloscopie permet de dépister une lésion organique colique ou iléale terminale.

Les indications de celle-ci sont les suivantes :

- o Antécédent familial de cancer ou d'adénomes colorectaux ;
- o Age > 50 ans ;
- o Symptômes récents ou récemment modifiés ;
- o Résistance au traitement symptomatique ;
- o Présence de signes d'alarme : hémorragie digestive patente ou latente, anomalies de l'examen clinique, amaigrissement.

Il sera inutile de réaliser en première intention une coloscopie chez un sujet jeune sans aucun des critères précédents, lorsque le bilan biologique de première intention ne montre pas d'anomalie notable. (5)

b. Classification

Il existe quatre sous-types de SII :

- o SII avec prédominance constipation (SII-C) ;
- o SII avec prédominance diarrhée (SII-D) ;
- o SII avec une alternance des deux (SII-M) ;
- o SII indéterminé (SII-I).

Ces sous-types seront évalués par la consistance des selles grâce à l'échelle de Bristol (fig.9).

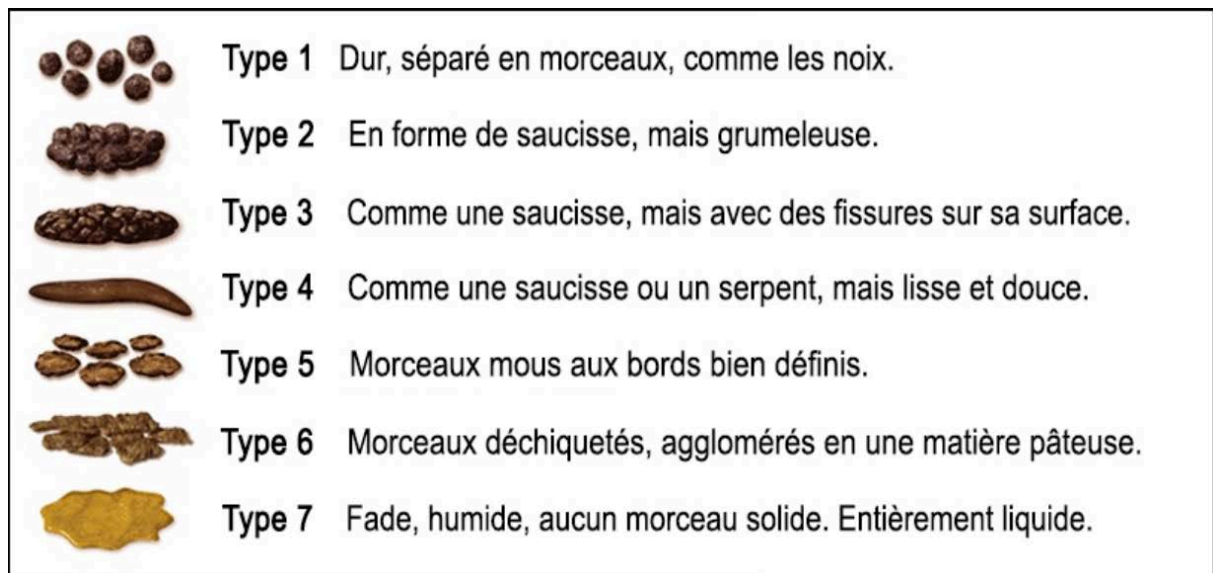


Figure 9 : échelle de Bristol. (26)

- SII à prédominance constipation :
> 25% de selles de type 1 ou 2 dans l'échelle de Bristol et < 25% de type 6 ou 7.
- SII à prédominance diarrhées :
> 25% de selles de type 6 ou 7 et < 25% de type 1 ou 2.
- SII avec une alternance des deux :
> 25% de selles avec un type 1 ou 2 et > 25% de type 6 et 7.

B. Constipation fonctionnelle

Il s'agit d'un désordre fonctionnel dans lequel une prédominance de difficultés à aller à la selle, une fréquence indéterminée ou une défécation incomplète sont présentes.

Les critères de Rome pour la définition de la constipation fonctionnelle sont les suivants :

- o 2 ou plus des critères suivants :
 - Difficultés à déféquer dans plus de 25% des fois ;
 - Type 1 ou 2 de l'échelle de bristol dans plus de 25% des défécations ;
 - Sensation d'évacuation incomplète dans plus de 25% des défécations ;

- Sensation d'obstruction ou de blocage ano-rectal dans plus de 25 % des défécations ;
- Nécessité de manœuvre de facilitation dans plus 25% des défécations ;
- Moins de 3 défécations par semaine.
- o Selles molles rarement présentes sans utilisation de laxatifs
- o Critères insuffisants diagnostiquer un SII

Ces critères doivent être constamment présents depuis les 3 derniers mois, avec un historique de plus 6 mois. (26)

C. Diarrhée fonctionnelle

Ce sous-type de TFI se caractérise par la présence récurrente de selles molles ou liquides.

Les patients présentant ce trouble ne réunissent pas les critères du SII, bien que présentant pour la plupart des douleurs abdominales ou des ballonnements (ceux-ci n'étant pas prédominants).

Ces symptômes doivent avoir lieu depuis au moins 6 mois, avec une présence constante lors des trois derniers mois. (26)

D. Ballonnements fonctionnels

Ces troubles sont caractérisés par des symptômes subjectifs de plénitude abdominale récurrente, de pression, ou de sensation de gaz piégés dans le tube digestif, ainsi que par une augmentation du tour de taille abdominale (signe objectif).

Les critères de Rome sont les suivants :

- Ballonnements ou distension abdominale récurrents, au moins 1 fois par semaine ;
- Critères insuffisants pour le diagnostic d'un autre trouble fonctionnel intestinal.

Ces troubles sont présents depuis au moins 6 mois, avec au moins 3 mois de symptomatologie récurrente.

III. Recommandations et traitements allopathiques

1. Généralités

L'adhésion au traitement (règles hygiéno-diététiques, médicaments, ...) est essentielle afin de garantir l'efficacité de celui-ci ; il est donc important que le patient le comprenne, l'accepte et l'exécute. Un rôle actif dans la prise de décision, une relation de confiance avec les professionnels de santé qui l'entourent sont autant de facteurs permettant d'améliorer la compliance au traitement. (27,28) De même, l'utilisation de dosages et de schémas de prise simples, la mise à disposition d'informations faciles à comprendre, la création d'un journal de compliance permettront un engagement plus important du patient. Pour le personnel soignant, une attitude positive lors du diagnostic et la confirmation qu'il s'agit bien d'une pathologie et qu'il existe des traitements permettra également une meilleure adhésion à ceux-là.

Nous pouvons l'informer sur l'existence d'une association de patients : association de patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable (APSSII). (29)

Enfin, bien qu'il existe un nombre important d'options thérapeutiques pour les TFI, les premières lignes de traitement ne demeurent pas claires. Le peu de preuves apportées sur leur efficacité, l'hétérogénéité des présentations font que les protocoles sont peu codifiés. Le challenge de choisir parmi les thérapeutiques disponibles est le premier parmi tant d'autres dans la prise en charge de cette pathologie. Il conviendra également de se rappeler qu'une grande partie des médicaments utilisés dans les TFI n'ont pas d'AMM pour cette indication ; une adaptation des posologies devra être réalisée en fonction de ce qui a été fait dans les études clinique afin d'assurer une balance bénéfice-risque acceptable. (30)

Les objectifs thérapeutiques seront une diminution de la fréquence et de l'intensité des symptômes, de la sévérité de la maladie, et une amélioration de la qualité de vie. La guérison ne paraît pas réaliste, même si 40 à 50% des patients peuvent ne plus être symptomatiques à 5 ans dans les études longitudinales. (29)

2. Règles hygiéno-diététiques

A. Conseils généraux

Certaines recommandations simples ont montré une efficacité similaire à celle du régime FODMAPs (voir IV.2.F) sur une courte période. Elles se profilent sous forme de conseils simples à donner au patient, notamment en officine (29) :

- Faire 3 repas par jour, ni trop ni trop peu, en évitant d'avoir faim ou d'avoir une sensation de « trop plein » ;
- Manger lentement, au calme, en mâchant bien les aliments ;
- Limiter la quantité d'aliments gras ou épicés, de café, d'alcool, d'oignons, de choux et de haricots pouvant créer des ballonnements ;
- Éviter les boissons gazeuses, les chewing-gums, les édulcorants finissant par « -ol »
- Répartir l'apport de fibres dans la journée de manière homogène.

De plus, dans les SII-C, il sera intéressant de promouvoir la régularité du réflexe d'exonération gastro-intestinal. En effet, ce dernier correspond le plus souvent à un réflexe conditionné. Il est donc judicieux de conseiller au patient de répondre à la sensation de besoin qui survient généralement au réveil ou dans les 30 minutes suivant un repas. La répression volontaire du besoin défécatoire favorise le contact prolongé des selles avec la muqueuse rectale, ce qui participe à leur dessèchement et donc à leur consistance dure. (31)

B. Exercice physique

Un exercice physique pratiqué de manière régulière pourrait être efficace contre la constipation, notamment. Une durée et une intensité optimale sont à déterminer en fonction de la forme physique du patient et de ses pathologies.

Une activité physique améliorerait la sensation de distension abdominale et favoriserait l'évacuation des gaz intestinaux. (27)

Les recommandations de pratiquer un exercice physique se font surtout pour les patients présentant un SII-C, mais peuvent se faire sur tous les patients présentant un TFI.

Bien que toutes les recommandations parlent de l'exercice physique, son véritable intérêt reste débattu, et reposerait avant tout sur l'effet bénéfique potentiel de l'activité physique sur le bien-être général. (31)

C. Augmentation de l'apport hydrique journalier

Une étude randomisée a montré une augmentation de la fréquence de défécation chez les patients présentant un TFI-C avec une prise de 2,1 litres d'eau par jour en complément de fibres alimentaires. (27)

Cependant, aucun essai clinique n'a démontré que l'ingestion de liquide seul permet une amélioration de la constipation.

Le seul moment où l'augmentation de la prise hydrique aura véritablement un intérêt sera lorsque le patient est déshydraté (patient âgé ou buvant < 0,5L d'eau par jour).

Pour le reste des patients, une prise hydrique quotidienne normale, située entre 1,5 L et 2,1 L par jour sera recommandée. (31)

D. Rôle de l'alimentation, régimes alimentaires spécifiques

Bien que la prise alimentaire soit l'un des éléments déclencheurs dans la survenue des symptômes pour les patients souffrant de TFI, la réponse à l'ingestion de nourriture et l'interaction avec celle-ci n'ont pas été évaluées dans des essais cliniques en aveugle.

Selon leurs propres expériences, les patients élaborent des théories pour expliquer leur pathologie, et prennent eux-mêmes en main leur régime alimentaire.

Beaucoup de patients croient avoir une allergie à certains types d'aliments, alors que celle-ci est rare. En effet, 30 à 50% des personnes consultant chez le gastro-entérologue pensent avoir une allergie alimentaire, pourtant la prévalence de celle-ci se situe entre 1 et 3% de la population générale chez les adultes en Occident.

La plupart des symptômes dus à la prise alimentaire sont surtout des intolérances à certains types d'aliments, et seulement 11 à 27% des patients peuvent réellement identifier l'aliment en cause.

En fonction de leurs expériences personnelles, les patients procèdent à des changements de leurs habitudes alimentaires, notamment en mettant en place un régime d'éviction, qui pourra compromettre leur alimentation en créant des carences. (32)

Des tests d'exclusion transitoire des aliments incriminés peuvent être réalisés. En l'absence d'amélioration clinique nette et prolongée au bout de quatre semaines, la réintroduction devra être effectuée.

Il n'existe aucun intérêt de proposer un régime sans gluten aux patients en l'absence de maladie coéliquaue, même si une sensibilité au gluten sans celle-ci a récemment été décrite. (29)

E. Augmentation des apports en fibres

Les fibres alimentaires sont des substances résiduelles d'origine végétale composées d'hydrates de carbone. Ils sont résistants à la digestion et à l'absorption dans la partie supérieure du tube digestif, mais partiellement ou totalement fermentées au niveau colique. Les fibres solubles permettent d'agglutiner les résidus alimentaires au niveau de l'intestin grêle, sont visqueuses au contact de l'eau, et fermentent plus ou moins au contact des bactéries coliques.

Les fibres insolubles fermentent moins bien au contact des bactéries. Elles vont fixer l'eau, augmenter le volume des selles et les mouvements intestinaux.

En plus des règles hygiéno-diététiques décrites plus haut, il est souvent préconisé aux patients atteints de constipation, que ce soit constipation fonctionnelle ou TFI-C, d'augmenter leurs apports en fibres. Si l'on veut recommander une augmentation de la prise de fibres, il faudra conseiller aux patients de se tourner surtout sur les fibres solubles. En effet, les fibres insolubles créent un ballonnement et un inconfort abdominal, ce qui n'est l'effet opposé de celui que l'on recherche chez les patients présentant un TFI (voir tableau 1). (31)

De même, une augmentation progressive de la prise de fibre sur deux semaines devra être conseillée, afin de prévenir la sensation de distension abdominale. La prise de fibre devra atteindre entre 25 et 30 g/jour. (27)

	SOLUBLES	INSOLUBLES
NIVEAU HAUT DE FERMENTATION	• Inuline • Guar gum • Fructo-oligosaccharides • Galacto-oligosaccharides • Galactomanane • Pectine (retrouvés dans certains fruits et légumes : chicorée, oignons, artichaut de Jérusalem, poireau, blé, banane, etc.)	• Cellulose • Hémi-cellulose • Lignine (retrouvés dans le blé et le maïs)
NIVEAU INTERMÉDIAIRE DE FERMENTATION	Psyllium (Plantago ovata), en supplémentation pharmaceutique : Karayal®, Mucivital®, Spagulax®, Transilane®, Psyllium®, Psylia®, Normacol®	
NIVEAU BAS DE FERMENTATION		Méthylcellulose (Citrucel®) Calcium polycarbophile (FiberCon® non disponible en France)

Tableau 1 : Classification des fibres insolubles et solubles. (31)

Cette augmentation pourra se faire par l'alimentation, mais également par la prise de graines de psyllium ou d'ispaghul, fibres solubles, qui auront la capacité de former un gel visqueux au contact de l'eau. Cela améliorera la consistance et la fréquence des selles.

Bien que la supplémentation en fibres soit présente dans beaucoup de recommandations européennes pour le traitement des TFI, son efficacité a été remise en cause il y a peu de temps. En effet, une revue Cochrane analysant 12 essais cliniques randomisés a montré que la supplémentation en fibres dans les TFI n'améliore pas les douleurs abdominales ni le score des symptômes des TFI, ni l'amélioration globale des symptômes. D'autres méta-analyses arrivent au même résultat. (33) Cependant, la majorité des essais inclus dans cette méta-analyse étaient anciens et de pauvre qualité méthodologique. De plus, la plupart des essais

conduits sur la supplémentation en fibres ont été mis en place en soins secondaires ou tertiaires, chez les patients les plus réfractaires aux traitements. (28)

Ce traitement est quand même proposé en première ligne chez les patients atteints de TFI. Tout d'abord, son coût est faible et ne représente donc pas un risque majeur d'un point de vue pharmaco-économique. De plus, le recul important d'utilisation révèle un profil d'effets indésirables très acceptable. (30)

F. FODMAPs

Type de FODMAP		Sources alimentaires les plus riches
Oligosaccharides	Fructo-oligosaccharides (FOS) (fructanes)	Blé, seigle, oignons, ail, artichauts
Oligosaccharides	Galacto-oligosaccharides (GOS)	légumineuses
Disaccharides	Lactose	lait
Monosaccharides	Fructose	Miel, pommes, poires, melon, mangues, sodas, « corn syrup »
Polyols	Sorbitol	Pommes, poires, fruits à noyau, menthes et gomme sans sucre
Polyols	Mannitol	Champignons, chou-fleur, menthes et gomme sans sucre

Tableau 2 : classification des FODMAPs et sources alimentaires. (34)

« FODMAPs » est un acronyme anglais signifiant « fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols ». Il désigne certains hydrates de carbone, de plus en plus présents dans l'alimentation (voir tableau 2).

Les FODMAPs sont lentement absorbés dans l'intestin grêle, et peuvent entraîner une augmentation des liquides arrivant dans la lumière intestinale par effet osmotique, notamment au niveau colique. Ils servent également de substrats à la fermentation bactérienne colique, et sont à l'origine d'une production importante de gaz intestinaux, aggravant la distension abdominale. Une étude récente suggère que la consommation en grande quantité des FODMAPs modifierait la composition du microbiote intestinal, et favorise l'apparition d'une dysbiose.

Plusieurs études ont été menées pour soulager les symptômes du SII, notamment les sensations d'inconfort ou de ballonnement, via l'exclusion de l'alimentation des FODMAPs. Les données récoltées sont en faveur d'un tel régime.

La démonstration de l'efficacité en première intention de ce régime n'a pas été obtenue en France ; celui-ci vient alors si les règles hygiéno-diététiques ne suffisent pas.

Le régime consiste à éliminer au maximum les FODMAPs pendant une période d'exclusion de 3 à 4 semaines. Les effets sont alors mesurés, et une réintroduction progressive des aliments sera mise en place, jusqu'à atteindre la dose tolérable par le patient.

Cette thérapeutique doit être mise en place avec l'aide d'un diététicien afin d'éviter toute carence et d'obtenir une bonne compliance du patient. En effet, ce régime est souvent difficile à suivre au long cours, puisqu'il consiste à revoir entièrement toute l'alimentation du patient.

(34)

3. Traitements allopathiques

A. Traitement du SII-C ou SII-M avec constipation

Le traitement de la constipation dans les troubles fonctionnels intestinaux repose sur l'utilisation de laxatifs osmotiques en première intention. Si cela ne suffit pas à réguler la fréquence de défécation, il faudra alors proposer des laxatifs stimulants.

Enfin, si aucun de ces deux traitements n'a un effet satisfaisant, une nouvelle molécule sera utilisée : le prucalopride.

En France, le traitement de la constipation se limite à ces thérapeutiques. Nous aborderons brièvement plus loin d'autres molécules disponibles dans l'Union Européenne ou aux États-Unis.

L'utilisation de ces traitements se fait de manière conjointe au respect des règles hygiéno-diététiques, qui ont une place importante dans le traitement de la constipation.

a. 1^{ère} intention : laxatifs osmotiques

Les laxatifs osmotiques sont utilisés en première intention pour le traitement de la constipation chez les patients présentant des TFI.

Ils améliorent la constipation et la consistance fécale, mais n'ont aucun effet sur la douleur abdominale et la sensation de distension. (27)(33)

Les quatre principaux types d'agents osmotiques comprennent des produits à base de polyéthylène glycol (PEG), de sels de magnésium, de phosphate de sodium et des hydrates de carbone non absorbables. Leur mode d'action consiste à attirer les liquides dans la lumière intestinale par effet osmotique, car hypertoniques.

Les laxatifs à base de PEG augmentent l'hydratation des selles et ne sont pas métabolisés par la flore colique. La posologie devra être adaptée en fonction du résultat, afin d'avoir des selles molles mais non liquides.

Les sels de magnésium ont des effets osmotiques importants, ils modifient les échanges hydro-électrolytiques, et se rapprochent des laxatifs stimulants.

Le phosphate de sodium est présent dans des préparations pour la coloscopie et dans les lavements utilisés pour la constipation terminale (ampoule rectale).

Enfin, **le lactulose** est un sucre non absorbable, qui crée un gradient osmotique au niveau de l'intestin grêle et du colon. Celui-ci est fermenté par les bactéries coliques, ce qui entraîne une production de gaz qui favorise les ballonnements. Il n'est donc pas recommandé dans les TFI.(31)

Les effets indésirables les plus courants sont les douleurs abdominales, la sensation de distension, les diarrhées, nausées, et vomissements, mais ces produits restent quand même des médicaments sûrs.

Ils peuvent être utilisés pendant la grossesse et l'allaitement, ainsi que chez les patients présentant des insuffisances rénales ou hépatiques. (27)

Les laxatifs à base de PEG sont ceux qui ont apporté le plus de preuve d'efficacité dans le traitement de la constipation. Une revue Cochrane de 2010 reprenant 10 études randomisées qui comparaient PEG et lactulose montre que le PEG est supérieur au lactulose pour l'amélioration de la fréquence et la consistance des selles dans la constipation chronique. De

plus, le lactulose provoque des ballonnements intestinaux puisqu'il est métabolisé par la flore colique. (31)

Le laxatif osmotique de choix pour le traitement du SII-C sera donc celui à base de **PEG (ou macrogol)**. La posologie sera à adapter avec le patient en fonction du soulagement de ses symptômes et de la survenue d'effets indésirables liés à une posologie trop élevée.

Proposition de traitement chez l'adulte :

Macrogol 4000 : 1 à 2 sachets par jour, en une seule prise le matin.

Une diminution à 1 sachet/jour pourra être effectuée si les selles sont trop liquides.

Exemples de spécialités à base de PEG (liste non exhaustive) : Movicol®, Transipeg®, Forlax®, Casenlax®. (35,36)

b. 2^{nde} intention : laxatifs stimulants

Les laxatifs stimulants disponibles en France sont les plantes à dérivés de hydroxyanthracéniques (séné, bourdaine, cascara), et les précurseurs du diphénylméthane (bisacodyl, picosulfate de sodium (PSS)).

Le séné et le cascara sont disponibles sous forme de tisanes ou de comprimés.

Le bisacodyl et le PSS sont des pro-drogues qui, une fois activées dans le tube digestif, aboutissent au même composé actif : le diphénylméthane.

Le bisacodyl sera activé par une enzyme des muqueuses iléales et coliques : l'estérase.

Le PSS quant à lui sera activé par une sulfatase de la flore bactérienne colique. (31)

Ces métabolites vont augmenter la sécrétion d'eau et d'électrolytes et vont stimuler la motricité colique. Cela aboutira à une accélération du transit au niveau du colon. (37)(38)

En France, les laxatifs stimulants à base de PSS sont réservés au lavage intestinal pré-chirurgical ou avant les explorations radiologiques ou endoscopique.

Le laxatif stimulant le plus conseillé sera le bisadodyl en officine, et le plus prescrit au cabinet également. Sur les deux études multicentriques, randomisées et contrôlées vs placebo

menées sur la constipation idiopathique chronique, le bisacodyl et le PSS ont montré leur supériorité sur le placebo.

Les effets secondaires les plus courants seront les diarrhées, douleurs abdominales, urgences défécatoires, nausées et vomissements.

Ce type de laxatif ne permettant pas d'induire un rythme défécatoire correct chez la plupart des patients, il n'est pas intéressant de l'utiliser à long terme. Un risque de dépendance à la molécule est présent, le patient s'habituant au fait d'avoir l'ampoule rectale vide.

De plus, il peut entraîner une hypokaliémie, une hypocalcémie et une hyponatrémie notamment, ainsi qu'une perte liquidienne trop importante ; tout cela justifie son emploi uniquement de manière ponctuelle.

Une attention particulière devra être portée chez les insuffisants rénaux chroniques et les sujets âgés à cause du risque de troubles hydro-électrolytiques et de déshydratation que la prise pourra entraîner. Il ne devra pas être prescrit ou conseillé aux insuffisants cardiaques, ainsi qu'aux patients ayant des corticostéroïdes au long cours.

De plus, l'utilisation du bisacodyl avec des médicaments donnant des torsades de pointes est déconseillée, ainsi qu'avec tout médicament ayant une marge thérapeutique étroite (digoxine, lithium ,...). (27,37,38)

L'utilisation du bisacodyl et du PSS durant la grossesse est déconseillée par manque de données. Si un laxatif stimulant doit être utilisé, nous privilégierons l'utilisation du séné de manière très ponctuelle. (27,39)

Proposition de traitement chez l'adulte :

Bisacodyl 5 mg : 1 cp par jour. Possibilité d'augmenter à 2/jour si résultat insuffisant.

A prendre le soir au coucher de préférence (délai d'action = 10h), ou le matin à jeun (délai d'action = 5 h).

Exemples de spécialités contenant du bisacodyl (liste non exhaustive) : Contalax®, Dulcolax®.
(40)

c. *Échec des traitements laxatifs*

D'autres molécules ont été mises au point pour le traitement des SII-C. Une spécialité est disponible en France, et sera conseillée lors de l'échec aux traitements laxatifs : le prucalopride. Les autres molécules sont disponibles dans certains pays européens et aux USA, mais pas en France.

- *Prucalopride* (Resolor®)

Comme nous l'avons vu précédemment, la sérotonine a un rôle important sur le tube digestif. Elle agit via ses 7 sous-types de récepteurs sur les fonctions sécrétoires, motrices et sensorielles. Parmi eux, le récepteur 5-HT4 favorise les sécrétions intestinales et stimule à la fois le péristaltisme et le transit intestinal. (27)

Le prucalopride est un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT4, avec une forte affinité. Il permet de stimuler la motricité digestive dans les SII-C.

L'efficacité de cette molécule a été établie lors de trois études multicentriques, randomisées, en double aveugle et contrôlées vs placebo, sur une durée de 12 semaines chez des patients présentant des constipations chroniques. Lors de ces études, l'utilisation de prucalopride a permis l'amélioration des douleurs abdominales, des ballonnements, ainsi que des douleurs liées à la défécation au bout de 4 semaines de traitement. (41)

Les effets indésirables principaux sont : céphalées, nausées, douleurs abdominales et diarrhées. Cette molécule n'entraîne pas d'effet rebond et d'induit pas de dépendance. Son caractère hyper-sélectif pour le récepteur 5HT4 diminue le risque d'effets secondaires, notamment cardiaques. (27,31,41) Une attention devra tout de même être portée au patient car il s'agit d'une molécule relativement nouvelle : tous les effets indésirables dans l'utilisation à long terme n'ont peut-être pas encore été découverts.

La molécule est éliminée principalement par voie rénale, une adaptation de posologie pour les patients ayant une insuffisance rénale sévère sera donc de rigueur : 1 mg/jour. Les personnes âgées dont la fonction rénale est réduite doivent voir leur traitement adapté, ainsi que les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

L'utilisation du prucalopride pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée.
(41)

Cette spécialité pourra être conseillée lorsque l'utilisation de laxatifs ne sera plus satisfaisante dans la prise en charge des patients ayant un SII-C. Elle n'est pas prise en charge par la sécurité sociale, et présente un coût important pour une utilisation quotidienne (environ 75-80€ par mois).

Proposition de traitement chez l'adulte :

Prucalopride (Resolor®) : 2 mg une fois par jour, au cours ou en dehors des repas, à n'importe quel moment de la journée.

Sujet âgé (>65ans) ou insuffisance rénale sévère : 1 mg une fois par jour.

- *Molécules non disponibles en France : Lubiprostone et Linaclotide*

Le linaclotide est un agoniste de la guanylate-cyclase de type C, qui stimule la synthèse de GMPc, qui elle-même favorise celle de chlorure et de bicarbonate. Il présente donc une activité analgésique au niveau viscéral et une activité sécrétoire. Il est approuvé par la FDA et l'EMA. La posologie est de 300 µg une fois par jour, 30 minutes avant le petit déjeuner. Les effets indésirables les plus souvent reportés sont des diarrhées, flatulences et douleurs abdominales. La diarrhée est dose-dépendante, et se produit le plus couramment dans les 4 premières semaines de traitement. Cette molécule présente un coût important et souffre d'un manque de recul quant à son utilisation. (27,30,42)

La lubiprostone a obtenu son AMM au Royaume-Uni et aux USA. Elle agit en activant le canal chlore de la zone apicale des entérocytes. Elle augmente ainsi la concentration de chlore dans la lumière intestinale et donc de sodium et d'eau. L'efficacité de ce traitement commence après 4 semaines d'utilisation, certains symptômes ne sont pas soulagés avant 2 mois. Les effets indésirables se produisent le plus couramment dans les 4 semaines qui suivent le début du traitement et se retrouvent sous forme de diarrhée dose-dépendante, flatulences, douleurs abdominales et nausées (chez plus de 15% des patients). Cette molécule présente elle aussi un coût important et un manque de recul sur son utilisation. (27,30,31,42)

B. Traitement du SII-D ou SII-M avec diarrhée

Dans les recommandations actuelles, le traitement de première intention de la diarrhée pour les patients présentant un TFI est le lopéramide.

Si le traitement n'est pas suffisamment efficace plusieurs alternatives thérapeutiques, hors-AMM mais ayant fait leurs preuves dans les TFI lors d'études cliniques, pourront être proposées aux patients.

a. Lopéramide

Le lopéramide est un analogue structurel des opiacées (agoniste opioïde des récepteurs μ). Il présente une activité antisécrétoire par augmentation du flux hydro-électrolytique de la lumière intestinale vers le pôle plasmatique de l'entérocyte, et par réduction du flux inverse (sécrétion). Il inhibe également le péristaltisme, augmentant le temps de transit intestinal.(43)

Les études cliniques conduites sur l'utilisation du lopéramide dans les TFI ont permis de montrer l'efficacité de cette molécule sur l'amélioration de la consistance des selles et la diminution de leur fréquence. En revanche, aucun soulagement concernant les douleurs ou sensations de distension abdominales n'a été démontré.(32,44)

Les posologies varient en fonction des besoins des patients et de leurs états cliniques. Selon les études menées sur les SII-D, des posologies journalières entre 3 et 5 mg paraissent nécessaires pour soulager les symptômes. Plusieurs schémas peuvent être proposés au patient, suivant la sévérité des symptômes et le moment dans la journée où ceux-ci surviennent : 2 à 4 mg au coucher ou 2 mg deux fois par jour. L'utilisation de cette molécule jusqu'à 12 mg/jour est bien tolérée.

Lors des essais cliniques, l'amélioration des symptômes apparaît au bout de 3 semaines de traitement et ce dernier ne sera totalement efficace qu'au bout de 5 semaines d'utilisation. Il n'existe pas d'effets indésirables spécifiques lors de l'utilisation dans les SII-D, ceux retrouvés seront les mêmes que dans les autres indications : nausées, crampes, constipation. (30)

Il pourra être utilisé pendant la grossesse de manière ponctuelle, mais son utilisation n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

L'utilisation de lopéramide chez des patients sous desmopressine par voie orale entraîne une augmentation d'un facteur 3 de la concentration plasmatique de cette dernière, sans doute par ralentissement du temps de transit intestinal. (43)

L'avantage de l'utilisation de cette molécule est le recul dont on dispose sur son utilisation, son faible coût, ainsi que sa facilité d'accès pour les patients. (30)

Proposition de traitement chez l'adulte :

Lopéramide : 2 mg deux fois par jour si symptômes diurnes, 2 à 4 mg au coucher si symptômes nocturnes.

Exemples de spécialités contenant du lopéramide (liste non exhaustive) : Imodium®, Diaretyl®.

b. Traitements hors-AMM

Tous les traitements qui sont proposés ici n'ont pas d'indication pour les troubles fonctionnels intestinaux, bien qu'ils aient fait l'objet d'un certain nombre d'études cliniques au cours de ces dernières années. Leur pharmacodynamie permet d'expliquer, pour la plupart, leurs mécanismes de fonctionnement sur les symptômes des TFI.

- Antagonistes sérotoninergiques

Le rôle de la sérotonine dans le transit intestinal et la perception de la douleur est complexe. Comme nous l'avons vu précédemment (III.3.B.f), celle-ci est impliquée dans l'apparition des symptômes et de la douleur chez les patients présentant un TFI. (42)

Les antagonistes de la sérotonine (5-HT₃) bloquent la stimulation vagale induite par ce neurotransmetteur, et ont été développés comme un traitement efficace des nausées et vomissements chimio-induits. En effet, certaines molécules utilisées en chimiothérapie, notamment le cis-platine, induisent une stimulation vagale *via* le relargage de sérotonine. L'effet indésirable le plus commun de cette classe pharmacologique est la constipation, ce qui a mené à leur utilisation dans les SII-D. (45)

L'antagoniste des récepteurs 5-HT₃ le plus étudié dans les troubles fonctionnels intestinaux est l'alosetron. Dans les études cliniques, les symptômes suivants ont été améliorés : douleurs abdominales, ballonnements, diarrhée et sentiment d'urgence défécatoire.

Cette molécule a été approuvée par la FDA et commercialisée aux USA. Cependant, un nombre important de colites ischémiques apparues à la suite de ce traitement a d'abord entraîné une suspension de la commercialisation. Un retour sur la mise sur le marché avec un plan de gestion des risques amélioré a ensuite été mis en œuvre, uniquement pour les femmes souffrant de SII-D ayant des symptômes sévères. L'alosetron ne possède pas d'AMM en France. (32)

En France, l'antagoniste des récepteurs 5-HT₃ commercialisé et ayant fait l'objet d'étude de son efficacité dans les SII-D est l'ondansetron.

Plusieurs études ont prouvées son efficacité dans le SII-D. Dans un essai clinique randomisé en double aveugle contre placebo, l'ondansetron a montré une amélioration significative de la consistance des selles et de la sensation d'urgence défécatoire. Comparé au placebo, les patients traités par ondansetron ont eu une diminution du nombre de jours avec sensation d'urgence défécatoire et du score d'urgence, une réduction de la fréquence de défécation, et une amélioration de la sensation de ballonnements. En revanche, les scores évaluant la douleur n'ont pas changé significativement.

Il s'agit donc de proposer ce traitement aux patients souffrant de SII-D dont les symptômes les plus gênants ou principaux ne sont pas la douleur, mais bien la sensation d'urgence défécatoire et les selles liquides. (45)

L'effet indésirable le plus fréquent reste la constipation, mais celle-ci est rapidement résolue lorsqu'on réduit la posologie. L'ondansetron est un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ trois à dix fois moins puissant que l'alosetron, ce qui pourrait expliquer l'incidence plus faible des effets indésirables.

Afin d'éviter la survenue de la constipation, un titrage de la dose peut être effectué.

La posologie efficace d'ondansétron dans les SII-D varie en fonction des patients de 4 mg tous les deux jours à 8 mg 3 fois par jour. Les raisons de cette variation n'ont pas été élucidées

encore, mais un polymorphisme des gènes contrôlant la production de sérotonine pourrait être une explication.

Un essai clinique important est en cours d'élaboration sur l'utilisation de l'ondansetron dans le SII-D, les résultats devraient être disponibles en 2021. Il consiste en une étude de phase III, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, contre placebo, avec un nombre de patients de 400, et rencontrant les critères de Rome IV, pendant 12 semaines. (46)

D'après la littérature actuelle, l'ondansetron peut être utilisé pendant l'allaitement. (47)

L'utilisation de l'ondansetron avec des médicaments allongeant l'intervalle QT peut entraîner un prolongement plus important encore. Il conviendra également de faire attention à son utilisation concomitante avec des médicaments cardiotoxiques puisqu'il peut augmenter le risque d'arythmies.

La posologie devra être adaptée en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, puisqu'il est principalement métabolisé par voie hépatique. (48)

Proposition de traitement chez l'adulte :

Ondansetron: titrage pour arriver à la posologie optimale.
Sans dépasser 8 mg trois fois par jour.

Exemples de spécialités contenant de l'ondansetron (liste non exhaustive) : Setofilm®, Zophren®. (49)

- Rifaximine

La rifamixine est un antibiotique de la classe des rifamycines.

Actuellement, la rifaximine présente une AMM en France pour la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique chez les patients adultes âgées de 18 ans et plus. (50)

Plusieurs essais cliniques ont montré une amélioration significative des symptômes du SII-D chez les patients traités pendant 2 semaines consécutives, avec une amélioration de la sensation d'urgence défécatoire et des sensations de ballonnements. (29,42)

Son mécanisme d'action dans le SII-D n'est pas encore élucidé. Parmi les explications possibles, un effet bénéfique sur les SIBO (Small Intestinal Bacterial Overgrowth) a été observé, ainsi qu'un effet anti-inflammatoire contre les déchets bactériens de la flore intestinale.

Les posologies proposées dans les études cliniques étaient de 400 mg trois fois par jour, 550 mg deux fois par jour, ou 550 mg trois fois par jour.

Les effets bénéfiques d'un traitement de 2 semaines par rifaximine perdurent jusqu'à 12 semaines après.

Dans les essais cliniques, les effets indésirables n'étaient pas différents du placebo. Les patients doivent tout de même être avertis du risque d'œdèmes périphériques, de vertiges, fatigue et nausées, bien que leur incidence sur une période de traitement aussi courte soit extrêmement faible. (30,42)

Cependant, le manque de recul sur l'utilisation de ce produit dans cette indication ainsi que son prix élevé sont des facteurs limitants pour son utilisation pour le traitement du SII-D.

C. Traitement des ballonnements et douleurs abdominales

a. Antispasmodiques

Les antispasmodiques sont utilisés depuis des années dans le traitement des TFI.

De nombreux essais cliniques ont été menés sur différentes molécules dans les TFI, et des méta-analyses ont été effectuées afin de déterminer de façon précise quels antispasmodiques recommander dans la prise en charge de cette pathologie, et lesquels ont une efficacité supérieure au placebo. (28,32,33,51)

Quatre antispasmodiques ont démontré leur supériorité dans des essais cliniques de qualité : cimétropium, bromure d'otilinium, pinaverium et trimébutine. Seuls les deux derniers possèdent une AMM en France et pourront donc être prescrits ou conseillés.

Ces molécules permettent un soulagement des douleurs abdominales et de la sensation de distension, mais n'ont aucun effet sur la constipation. (27)

Leur utilisation doit être faite de manière conjointe avec un laxatif ou un prokinétique en fonction des symptômes, afin de normaliser la motilité gastrique. (52)

- *Pinavérium*

Il s'agit d'un antagoniste calcique dont l'action est uniquement au niveau du tube digestif. Il inhibe l'entrée de calcium dans la cellule musculaire lisse intestinale.

L'avantage du pinavérium est de ne pas avoir d'effet anticholinergique ou d'effet cardiovasculaire ; il ne présente donc aucune contre-indication avec des traitements ou pathologies particulières. Cependant, une administration concomitante avec des substances anticholinergiques pourrait accroître l'effet spasmolytique.

Cette molécule ne peut pas être utilisée chez les femmes enceintes ou allaitantes. (53)

Le pinavérium présente un risque d'atteinte digestive haute important, notamment d'ulcérations œsophagiennes. Il conviendra donc de fournir au patient quelques recommandations quant à la prise du traitement :

Les comprimés devront être avalés en position assise, sans être croqués ni sucés, avec un grand verre d'eau au milieu du repas. Il est déconseillé au patient de s'allonger dans les 30 minutes suivant la prise afin d'éviter un contact entre le médicament et la muqueuse œsophagienne.

Proposition de traitement chez l'adulte :

Pinavérium: 100 mg matin et soir

Posologie maximale : 100 mg 3 fois par jour

Exemple de spécialité contenant du pinavérium (liste non exhaustive) : Dicetel®. (54)

- *Trimébutine*

Il s'agit d'un antispasmodique musculotrope qui inhibe les ondes de phase III propagées du complexe moteur migrant lorsqu'il est stimulé. *In vitro* elle permet également d'avoir une action anti-nociceptive via l'inhibition de libération de glutamate.

Son utilisation chez la femme enceinte ou allaitante est déconseillée. (55)

Cette molécule ne présente aucune précaution d'emploi ni contre-indication.

Proposition de traitement chez l'adulte :

Trimébutine : 100 mg trois fois par jour

Si symptômes non calmés, possibilité d'aller jusqu'à 200 mg trois fois par jour.

Exemples de spécialités contenant de la trimébutine (liste non exhaustive) : Débridat®, Transacalm®. (56)

b. Antidépresseurs

La dépression et l'anxiété sont des comorbidités fréquentes des TFI, et c'est par cette observation que les antidépresseurs ont d'abord été introduits dans la prise en charge de cette pathologie.(32)

Le bénéfice de ces molécules chez les patients ne présentant pas de troubles psychiatriques reste indéterminé pour le moment. De même, la littérature récente se demande si l'utilisation des antidépresseurs pour des indications non-psychiatriques est en faveur d'une bonne balance bénéfice/risque. (42,44) Malgré cela, l'utilisation des antidépresseurs pour les TFI s'est largement démocratisée au fil des ans, et fait partie intégrante des recommandations de traitement lorsque les autres ne suffisent plus, ou pas assez.

Il a été estimé qu'un patient sur huit atteint de TFI utilisera à un moment donné cette classe pharmacologique pour traiter ses symptômes.

Différents mécanismes sont proposés pour expliquer leur efficacité : une action centrale de modulation de la douleur, une amélioration de la qualité de sommeil, un effet analgésique périphérique ainsi qu'une action sur la motilité digestive. (28)

Les antidépresseurs sont recommandés chez les personnes présentant des symptômes persistants de douleurs abdominales et de sensation de distension abdominale, à des doses plus faibles que lors du traitement des troubles psychiatriques. (27,52,57)

Deux types d'antidépresseurs sont majoritairement utilisés : les imipraminiques et les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS).

Ils se sont montrés efficaces pour la prise en charge des TFI dans les essais cliniques concernant le soulagement des symptômes et la réduction de la douleur. (32)

Les imipraminiques sont les plus étudiés lors d'essais cliniques et les plus utilisés en pratique, bien qu'ils présentent le plus grand nombre d'effets indésirables. (27,29)

Les ISRS et les imipraminiques n'interfèrent pas avec la concentration de sérotonine dans le tube digestif, ce qui augmenterait les symptômes. Ils normalisent la motilité intestinale et réduisent la douleur viscérale. (52)

Les essais cliniques sont plutôt en faveur des imipraminiques, mais cela est dû au nombre plus important d'essais cliniques avec les imipraminiques, avec des échantillons plus nombreux. La plupart des médecins, en pratique, préféreront l'utilisation des ISRS car ils présentent moins d'effets indésirables. (33)

- *ISRS*

Les données de la littérature concernant l'efficacité d'utilisation des trois ISRS présentés ci-dessous dans les TFI sont conflictuelles, mais en général en faveur de l'utilisation de ceux-là.

Bien que les études n'aient pas relevé de différence entre le placebo et les traitements concernant les effets indésirables, chaque molécule en présente potentiellement. (30)

Les effets indésirables les plus communs aux IRS sont la dysfonction sexuelle, la perturbation du sommeil, la prise ou perte de poids ainsi qu'une possibilité de syndrome sérotoninergique. De plus, une mydriase peut être déclenchée par le traitement ; il faudra donc s'assurer de l'absence d'antécédent de glaucome à angle fermé chez le patient. (30)

Les IRS ne pourront pas être prescrits conjointement aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). (58–60)

Lors du traitement par un ISRS, il est important de rappeler au patient que l'observance est la clé, et que le traitement devra être continué pendant une période relativement longue compte tenu du temps nécessaire avant d'être totalement efficace.

Ces thérapies sont surtout avantageuses pour les patients présentant une comorbidité de trouble dépressif ou anxieux. (30)

o Citalopram

Il est recommandé de commencer le traitement à la dose de 20 mg par jour pendant 3 semaines, puis passer à 40 mg par jour. L'effet total ne se verra qu'à partir de la 6^{ème} semaine de traitement. (30)

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la posologie devra commencer à 10 mg par jour pendant les deux premières semaines de traitement, puis augmenter jusqu'à 20 mg par jour si la tolérance est bonne.

Ce médicament n'est pas recommandé pendant la grossesse ou l'allaitement.

Puisqu'il peut entraîner un allongement de l'intervalle QT, des arythmies ventriculaires ainsi que des torsades de pointes, une attention toute particulière sera portée aux patients ayant des antécédents cardio-vasculaires.(59)

o Fluoxétine

Les symptômes seront améliorés à la dose de 20 mg par jour, sans titrage. L'efficacité totale du traitement apparaît à partir de la 4^{ème} semaine, et persiste jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement. (30)

Ce médicament n'est pas recommandé pendant la grossesse ou l'allaitement.

Même prudence que le citalopram concernant les patients ayant des antécédents cardio-vasculaires.

La fluoxétine est un puissant inhibiteur du cytochrome 2D6. Tous les médicaments étant métabolisés par celui-ci seront impactés, notamment le tamoxifène. (60)

o Paroxétine

Les doses initiales sont de 12,5 mg par jour, titrés en fonction de la tolérance jusqu'à 50 mg par jour. La dose moyenne atteinte dans les essais cliniques est de 30 mg par jour. Le

soulagement des symptômes n'arrive que beaucoup plus tard comparé aux deux autres molécules : plus de 12 semaines. (30)

Chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, une posologie de 20 mg par jour ne devra pas être dépassée.

Le nombre de données rassurantes dans l'utilisation de cette molécule chez la femme enceinte en fait l'antidépresseur de choix. (61)

La paroxétine est également un puissant inhibiteur du cytochrome 2D6. (58)

- *Imipraminiques*

Ils présentent un coût de traitement faible et surtout un recul très important dû aux nombreuses années d'utilisation. Les patients présentant des comorbidités telles que fibromyalgies, migraines, neuropathies et troubles psychiatriques peuvent bénéficier de la double efficacité du traitement.

La limite de leur utilisation se situera dans leurs effets indésirables, bien qu'ils ne soient pas apparus dans les essais cliniques chez les populations présentant des TFI.

Leur prescription et délivrance devront se faire en respectant quelques précautions en rapport avec les effets indésirables principaux : effets atropiniques et allongement de l'intervalle QT. (30)

De plus, ils induisent de la constipation, et devront donc être évités pour traiter les SII-C. (27)

Le fait d'initier la posologie à une dose faible et de l'augmenter jusqu'à la dose maximale va permettre de réduire la sévérité des effets indésirables, surtout chez les patients avec un haut degré de somatisation. (28)

Les deux imipraminiques étudiés dans des essais cliniques, commercialisés en France et ayant montré un effet bénéfique sur les TFI sont l'amitriptyline et la trimipramine.

- o Amitriptyline

Elle s'est montrée efficace à une dose de 10 mg une fois par jour et 75 mg au coucher. Un titrage sera préconisé pour arriver à cette posologie.

Il faudra commencer par 10 mg une fois par jour et 25 mg le soir, puis augmenter chaque semaine de 25 mg le soir pour arriver à la dose de 75 mg.

Certains symptômes sont améliorés au bout de la 4^{ème} semaine de traitement, mais il faudra attendre la 8^{ème} semaine de traitement pour voir le bénéfice maximal. (30)

Ce médicament n'est pas recommandé pendant la grossesse ou l'allaitement.

o Trimipramine

Ce médicament s'est montré efficace à une posologie de 50 mg par jour, soit une fois par jour, soit 10 mg le matin et 40 mg le soir au coucher. L'efficacité maximale n'est pas atteinte avant la 4^{ème} semaine de traitement.

Une fatigue pendant les deux premières semaines de traitement a été rapportée. (30)

Ce médicament n'est pas recommandé pendant la grossesse ou l'allaitement.

c. *Antiépileptiques*

Ces molécules vont se lier à une sous-unité auxiliaire des canaux calciques voltages-dépendants dans le système nerveux central. De ce fait, plusieurs neurotransmetteurs excitateurs ayant un rôle dans les mécanismes de la douleur auront des niveaux réduits : glutamate, noradrénaline, substance P, C-GRP. (42)

Durant les essais cliniques, les effets indésirables les plus rapportés étaient les vertiges et la somnolence. (30)

L'arrêt de ces traitements devra se faire de façon progressive sur au moins une semaine.

Une adaptation de posologie pour les deux traitements devra se faire en cas d'insuffisance rénale, en fonction de la clairance de la créatinine du patient.

En revanche, aucun ajustement ne sera nécessaire chez l'insuffisant hépatique.

L'utilisation de ces molécules pendant la grossesse et l'allaitement sera à éviter. (62,63)

• *Gabapentine*

Elle permet d'améliorer les symptômes chez les patients ayant un SII-C dans les essais cliniques.

La posologie conseillée est de 200 mg trois fois par jour. Un titrage est recommandé, avec 100 mg trois fois par jour pendant 3 jours, puis une augmentation des posologies.

Les premiers résultats du traitement apparaissent rapidement, après une semaine en moyenne, ce qui est suffisamment rare dans les traitements des TFI pour être souligné. (30)

- *Prégabaline*

Elle permet d'améliorer les symptômes chez tous les sous-types de TFI.

La dose initiale sera de 50 mg trois fois par jour pendant 3 jours, puis augmentation de 50 mg tous les 4 jours jusqu'à atteindre 200 mg trois fois par jour. De ce fait, il faudra attendre au moins 3 semaines avant de pouvoir constater son efficacité. (30)

IV. Aromathérapie et Phytothérapie

1. Aromathérapie

A. Histoire de l'aromathérapie

Les vertus curatives des huiles essentielles (HE) étaient connues des civilisations anciennes disparues (Égypte ancienne, Chine ancienne, Grèce antique, ...). Des alambics vieux de plus de 5 000 ans avant Jésus-Christ ont été découverts en Asie. En Inde les « eaux aromatiques » récupérées en sortie d'alambic après distillation à la vapeur sont utilisées depuis plus de 7 000 ans et consignées par écrit depuis 3 000 ans.

Dans l'Égypte antique les HE servaient à embaumer les morts grâce à leurs propriétés antiseptiques. En Grèce antique le soldat partait à la guerre avec une fiole de myrrhe, antiseptique et anti-inflammatoire, afin de parer à une éventuelle blessure.

La première HE pure extraite a été celle de rose par le médecin arabe du Moyen-Âge Avicenne ; les arabes sont ainsi considérés comme étant les fondateurs de l'aromathérapie.

Les croisades du Moyen-Âge ont permis de diffuser l'art de la distillation en Occident ; l'aromathérapie devient alors la première source de médicament, et les pharmaciens sont surnommés les *aromatherii*.

Les premières analyses des HE furent réalisées vers 1830, puis à la fin du XIX^{ème} siècle des recherches poussées ont mis en évidence leurs propriétés antiseptiques.

René-Maurice Gattefossé (1881-1950), pharmacien et chimiste français, est à l'origine du terme aromathérapie. En 1930 il se brûla les mains et le front dans son laboratoire et utilisa alors de l'HE de lavande officinale, lavande aspic et de lavandin. Il fût rapidement soulagé et cicatrisa sans infection ; il sera à l'origine de nombreux livres.

Dans les années 1960-1970 le docteur Jean Valnet, médecin militaire français, utilisa avec succès les HE sur les champs de bataille lors de la guerre d'Indochine.

Enfin, en 1975, Pierre Franchomme, fondateur de l'École internationale d'aromathérapie, aromatalogue et pharmacologue reconnu, a écrit un livre de référence : *L'Aromathérapie exactement*. Il est le premier à évoquer une notion indispensable en aromathérapie : le chémotype. (64)

B. Définition, législation et qualité des huiles essentielles

a. Définition et mode de préparation

La Pharmacopée Européenne donne comme définition : « Produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. L'huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition ». (65)

Il existe différents modes de préparation des HE :

- Entraînement à la vapeur d'eau ou hydrodistillation :

La matière première est mise en présence d'eau portée à ébullition dans un alambic. La vapeur d'eau entraîne l'HE vaporisée qui est recondensée dans un réfrigérant pour être récupérée en phase liquide dans un vase florentin (ou essencier), où l'HE est séparée de l'eau par décantation.

L'HE sera alors séparée de son « eau aromatique » ou « hydrolat » ou « eau distillée florale », dont la composition chimique n'est pas la même.

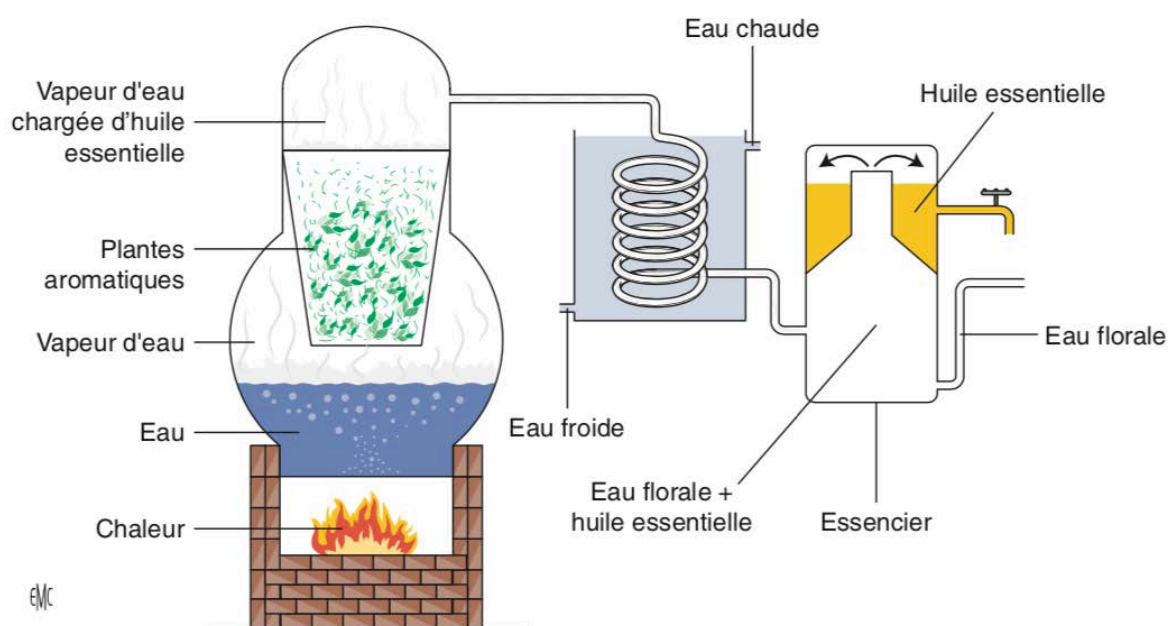


Figure 10 : Distillation par entraînement à la vapeur. (69)

- Expression à froid :

Ce mode d'obtention ne s'applique qu'aux fruits d'agrumes (*Citrus spp.*) par des procédés mécaniques à température ambiante.

Les « zestes » sont dilacérés et le contenu des poches sécrétrices qui ont été rompues est récupéré par un procédé physique. Le procédé classique consiste à exercer, sous un courant d'eau froide, une action abrasive sur toute la surface du fruit. Après élimination des déchets solides, l'huile essentielle est séparée de la phase aqueuse par centrifugation.

- Distillation sèche :

L'HE est obtenue par distillation des bois, écorces ou racines, sans addition d'eau ou de vapeur d'eau. Ce procédé n'est quasiment utilisé que pour le cade (*Juniperus oxycedrus* L.) et le bouleau (*Betula sp.*).

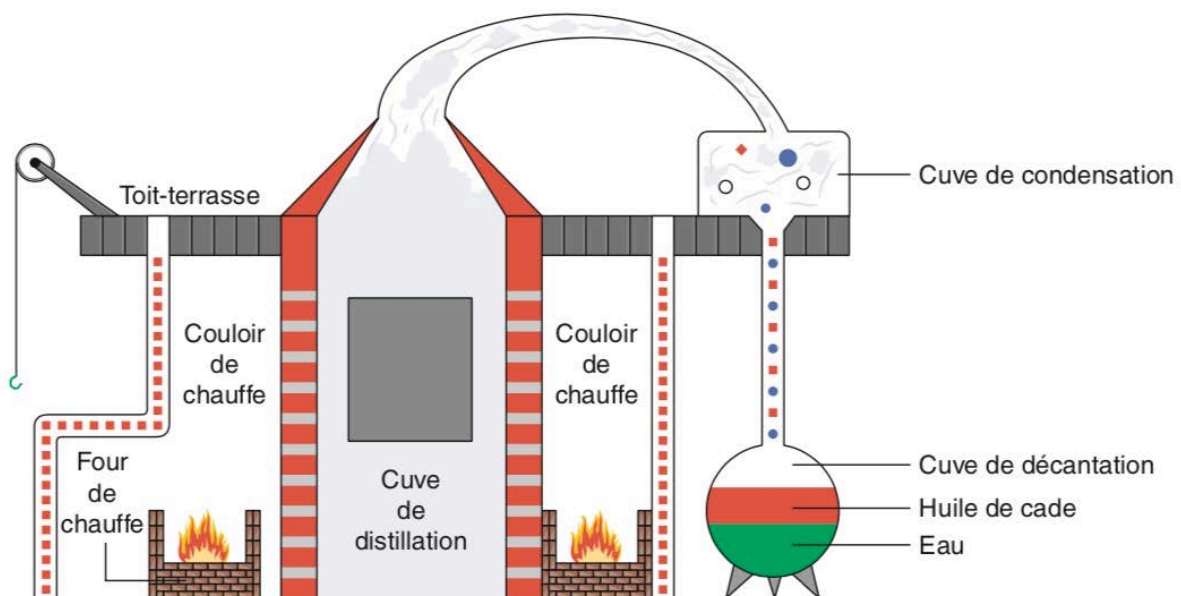


Figure 11 : Distillation sèche. (69)

b. Législation

D'après l'article R.5121 du code de la santé publique (CSP), les huiles essentielles sont considérées comme des préparations à base de plantes. (66)

Il n'existe pas de réglementation spécifique aux HE en ce qui concerne leur utilisation dans les médicaments. Les spécialités pharmaceutiques à base d'HE répondent à la définition du médicament à base de plantes : « Les médicaments à base de plantes sont des médicaments

dont les principes actifs sont exclusivement des drogues végétales et/ou des préparations à base de drogue(s) végétale(s) ». (65)

Certaines HE font l'objet de restrictions de délivrance et d'autorisation de vente. L'article L.4211-1 précise que « la vente au détail et toute dispensation au public des huiles essentielles dont la liste est fixée par décret, ainsi que leurs dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires appartiennent au monopole pharmaceutique ». (67)

Voici la liste de ces HE, énumérées par noms vernaculaires et dénominations botaniques des plantes :

- Grande absinthe – *Artemisia absinthium* L.
- Petite absinthe – *Artemisia pontica* L.
- Armoise commune – *Artemisia vulgaris* L.
- Armoise blanche – *Artemisia herba alba* Asso
- Armoise arborescente – *Artemisia arborescent* L.
- Chénopode vermifuge – *Chenopodium ambrosioides* L. et *Chenopodium anthelminticum* L.
- Hysope – *Hyssopus officinalis* L.
- Moutarde jonciforme – *Brassica juncea* [L.] Czernj. Et Cosson
- Rue – *Ruta graveolens* L.
- Sabine – *Juniperus sabina* L.
- Sassafras – *Sassafras albidum* [Nutt.] Nees
- Sauge officinale – *Salvia officinalis* L.
- Tanaisie – *Tanacetum vulgare* L.
- Thuya – *Thuya plicata* Donn ex D. Don
- Thuya du Canada ou cèdre blanc – *Thuya occidentalis* L. et Cèdre de Corée – *Thuya Koraenensis Nakai*, dits « cèdre feuille »

Les articles L.3322-5 du CSP et 178-A du code général des impôts précisent, concernant les essences d'anis, de badiane, de fenouil, d'hysope et d'aneth, que « la revente de ces produits en nature sur le marché intérieur est interdite à toutes ces catégories à l'exception des pharmaciens qui ne peuvent les délivrer que sur ordonnance médicale et doivent inscrire les prescriptions qui les concernent sur leur registre d'ordonnances ». (68)

L'EMA a créé un comité sur les médicaments à base de plantes (HMPC) depuis novembre 2004, qui établit des monographies et une liste communautaire de plantes ou préparations à base de plantes permettant la délivrance des médicaments traditionnels à base de plantes sur la base de la procédure européenne de reconnaissance mutuelle. Deux types d'usages concernant les plantes sont retrouvés dans les monographies : usage bien établi et usage traditionnel.

L'enregistrement dans un de ces deux cas se fait en fonction de certains critères :

L'usage bien établi est accepté lorsque la plante a été utilisée pendant plus de dix ans et que son efficacité et sa sûreté ont été bien établis par des études cliniques.

L'usage traditionnel peut se donner lorsque la plante est utilisée depuis au moins 30 ans dont au moins 15 ans dans un pays membre de l'UE. Ce produit doit avoir démontré son innocuité et son efficacité plausible du fait de son usage depuis longtemps dans une indication donnée.

(65)

c. Qualité

Toutes les parties des plantes (feuille, écorce, racine, fleur, graine, ...) peuvent être considérées comme des matières premières pour l'obtention de l'HE. Ceci joue un rôle primordial dans le profil chimique des HE, et donc dans leurs propriétés biologiques, toxicologiques, ...

Afin de pouvoir conseiller les HE de manière sûre et efficace, il est nécessaire de se renseigner sur la qualité de celles-ci, et pour cela, plusieurs points sont à prendre en compte. (65)

- *Matières premières végétales*

Les matières premières utilisées pour produire les HE sont en principe des plantes ou parties de plantes, à divers états de siccité (forme sèche, flétrie, fraîche).

L'espèce végétale doit être définie avec précision, par la dénomination scientifique botanique. Il faut qu'il soit d'indiqué le nom de genre suivi du nom d'espèce, ainsi que l'initiale ou l'abréviation du botaniste qui a décrit en premier la plante. Ceci pourra être complété, si besoin, par la sous-espèce ou la variété. De même, la famille botanique sera précisée.

La précision de cette dénomination est très importante, puisque des différences au niveau de la composition de l'HE peuvent arriver en fonction de l'origine botanique de la plante utilisée.

En effet, chaque espèce présente un profil chimique original, et au sein d'une même espèce il peut exister des variétés donnant des HE de compositions différentes. (65)

- *Conditions de production de la plante*

Les matières premières végétales sont obtenues à partir de plantes de collecte ou cultivées. Les conditions de culture, de récolte, de séchage, de fragmentation, et de stockage ont une action déterminante sur la qualité des HE obtenues. Ces matières premières ne doivent pas contenir d'impuretés telles que de la terre, de la poussière, des souillures, des infections fongiques ou une contamination animale. Il sera donc nécessaire d'obtenir un maximum de renseignements sur l'origine géographique des plantes et les conditions environnementales d'obtention de la production.

La chronobiologie peut être appliquée à certaines plantes, et explique en partie les modalités traditionnelles de cueillette. Le cycle circadien peut, par exemple, avoir une influence sur la quantité de constituants présents au final dans l'HE. Par exemple, pour la menthe poivrée, la quantité de menthone augmente au cours de la journée alors que celle de menthol diminue. De même, les nuits tempérées et les jours longs donnent des rendements en HE plus élevés et une augmentation de la teneur en menthofurane. (65)

- *Partie de la plante utilisée*

Les HE peuvent s'accumuler dans tous les types d'organes végétaux (fleur, feuille, écorce, bois, racine, rhizome, fruit sec, graine). Tous les organes d'une même espèce peuvent renfermer de l'huile essentielle, mais la composition de celle-ci variera selon sa localisation dans la plante. Il sera donc indispensable de préciser quels organes ont été utilisés pour réaliser l'HE. (65)

- *Chémotype (ou chimiotype)*

Pour une même espèce botanique, il peut exister plusieurs races chimiques ou chémotypes qui trouvent leurs origines dans de légères différences des voies de biosynthèse, aboutissant à l'accumulation de métabolites secondaires différents. Par exemple, le thym, *Thymus vulgaris* L., présente au moins 7 chémotypes différents en fonction du constituant principal de l'HE.

Celui-ci est important puisqu'il peut conditionner l'activité, la stabilité et la toxicité de l'HE. Ces constituants sont identifiés par divers moyens chromatographiques. (65)(69)

- *Identification et analyses chromatographiques*

L'évaluation de la qualité des HE est réalisée par la mesure d'un certain nombre d'indices et par des analyses chromatographiques simples.

Les indices physiques participant à l'identification et la caractérisation des HE sont le pH, la densité à 20°C, le résidu sec, le pourcentage d'eau éventuel, la solubilité dans des solvants (eau, alcool, ...).

Les indices chimiques, quant à eux, sont l'indice d'acide, l'indice d'esters, l'indice de peroxyde, ...

Enfin, les analyses chromatographiques pourront se faire de plusieurs manières. Tout d'abord par la chromatographie en couche mince (CCM) qui pourra, dans un premier temps, permettre d'identifier l'HE en séparant les groupes moléculaires entre eux ; elle permettra de confirmer l'authenticité du produit. La chromatographie en phase gazeuse sera la méthode de choix, puisqu'elle permettra de réaliser le profil chromatographique précis de l'HE. (65)(69)

- *Conditions de conservation et de stockage*

Les molécules présentes dans les HE sont pour la plupart instables, il est donc important de rappeler les conditions de conservation et de stockage optimales afin d'assurer la qualité de celles-ci.

Les HE doivent être conservées dans des flacons propres, secs, en aluminium vernissé, acier inoxydable ou verre teinté anti-actinique. Les flacons doivent être presque entièrement remplis et fermés de façon étanche.

Le stockage des HE doit se faire à l'abri de la chaleur et de la lumière.

Des incompatibilités sérieuses peuvent exister avec certains conditionnements en matières plastiques.

C. Huiles essentielles et troubles fonctionnels intestinaux

L'huile essentielle de menthe poivrée est celle qui regroupe le plus de données dans la littérature, du fait de sa vieille et longue utilisation dans la population. De nombreuses études cliniques ont été réalisées sur l'utilisation de celle-ci dans les troubles fonctionnels intestinaux. Viennent ensuite les HE d'anis vert et de carvi.

Dans les études cliniques, les HE soulagent majoritairement les douleurs abdominales et les sensations de ballonnements. Les modes d'actions de ces huiles essentielles ne sont pas complètement élucidés, bien que des hypothèses ont été élaborées pour certaines.

a. *Menthe poivrée*

La menthe poivrée (*Mentha x piperita* L.) est une herbe pérenne originaire d'Europe et cultivée dans de nombreuses parties du monde. Il s'agit en réalité d'un hybride de la menthe verte (*Mentha spicata* L.) et de la menthe aquatique (*Mentha aquatica* L.). La menthe poivrée pousse particulièrement bien dans les sols riches en eau. Elle est connue notamment pour son goût et ses propriétés odorantes, et son huile essentielle est utilisée dans l'alimentation, les cosmétiques et l'industrie pharmaceutique. (70)

- *Composition et mécanismes d'action*

L'huile essentielle de menthe poivrée est obtenue par hydro-distillation des parties aériennes (feuilles) de la plante : *Mentha x piperita* L. (71)

Sa composition chimique varie en fonction de la maturité de la plante, de la région géographique dans laquelle elle a été cultivée ainsi que des conditions de culture et de récolte. En effet, comme nous l'avons vu précédemment (V.1.B.c.), la quantité de menthone et de menthol dans l'HE change en fonction de l'heure de récolte de la plante.

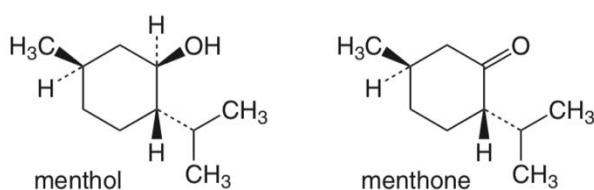


Figure 12 : formules chimiques du menthol et de la menthone. (72)

Les composants volatils majeurs identifiés de l'HE de menthe poivrée sont : menthol (33-60%), menthone (15-32%), isomenthone (2-8%), 1,8 cinéole (5-13%), acétate de menthyle (2-11%), menthofurane (1-10%), limonène (1-7%), β -myrcène (0,1-1,7%), β -carophyllène (2-4%), pulégone (0,5-1,6%) et carvone (1%) (figure 12 : (72)). L'huile essentielle de menthe poivrée a une action spasmolytique s'expliquant par la présence de ces mono- et sesquiterpènes. (70,73)

Le menthol est le composant majeur de l'HE de menthe poivrée, il s'agit d'un mono-terpène connu depuis longtemps pour ces propriétés myorelaxantes. C'est un antagoniste des canaux calciques Ca^{2+} de type L, il inhibe la dépolarisation induite par la recapture de calcium, et induit donc une relaxation des muscles lisses intestinaux. Il présente un profil pharmacologique similaire aux antagonistes calciques de la famille des dihydropyridines.

D'autre part, il bloque le canal ionique TRPA1, qui joue un rôle important dans les mécanismes de sensations digestives et dans l'hypersensibilité digestive dans les TFI. (71,74–77)

- *Études cliniques*

De nombreuses études cliniques ont été publiées et une méta-analyse a été effectuée en 2019 par *Alammar et al.*, regroupant tous les essais cliniques réalisés sur l'utilisation de l'huile essentielle de menthe poivrée chez les patients présentant un trouble fonctionnel intestinal. Au total, douze études cliniques en double aveugle, randomisées, venant de tous les continents : Europe, Amérique du Nord, Asie, ont été sélectionnées. Cette méta-analyse a permis de conclure à une amélioration de la douleur abdominale et des symptômes globaux des troubles fonctionnels intestinaux par l'utilisation d'huile essentielle de menthe poivrée, avec un bon profil de sécurité pour les utilisateurs. Cette méta-analyse présente quelques biais : une perte au niveau du suivi des patients de plus de 10% pour certaines études, ainsi que deux études mandatées par des industries (impliquant donc un possible conflit d'intérêt). En revanche, il est aussi important de noter que la mise en aveugle des patients et des investigateurs a été bien réalisée. (78)

Deux autres méta-analyses récentes sur l'utilisation de l'huile essentielle de menthe poivrée dans les troubles fonctionnels intestinaux ont montré une amélioration significative des symptômes contre placebo. (75)

Même si l'huile essentielle de menthe poivrée n'a pas montré de supériorité face aux antispasmodiques utilisés en allopathie, elle est globalement mieux tolérée. (79)

La monographie HMPC de l'huile essentielle de menthe poivrée indique un usage bien établi pour le soulagement des spasmes mineurs du tractus digestif, des flatulences et des douleurs abdominales, spécifiquement pour les patients atteints de TFI. (74)

- *Posologie et mode d'administration*

Dans la monographie HMPC, la posologie conseillée d'HE de menthe poivrée est de 0,2 à 0,4 mL trois fois par jour, en capsules gastro-résistantes. (74)

Dans la majorité des études cliniques, la spécialité pharmaceutique utilisée est Colpermin®, qui contient 187 mg (soit 0,2 mL) d'HE de menthe poivrée par capsule. La posologie est la suivante : 2 capsules 3 fois par jour. Cette spécialité a une AMM en France. (78)

Proposition de traitement chez l'adulte :

HE de menthe poivrée : *Mentha x piperita* L.

2 gouttes d'HE 3 fois par jour sur un support neutre (miel, mie de pain, comprimés neutres, ...)

ou Colpermin® : 2 capsules 3 fois par jour

Ce traitement peut être pris sur une durée de 1 à 2 semaines jusqu'à soulagement complet des symptômes. Il est possible de faire des cures plus longues, allant jusqu'à trois mois pour les formes gastro-résistantes.

- *Effets indésirables, précautions d'emploi, contre-indications, interactions*

Les capsules doivent être avalées, elles ne doivent pas être sucées ou croquées en raison de la possible irritation locale pouvant survenir au niveau de la muqueuse.

Pour les capsules non gastro-résistantes, il est conseillé de les prendre une heure avant le repas afin d'éviter la dissolution trop importante de celles-ci dans l'estomac et ainsi avoir une action au niveau intestinal. (74)

L'importante utilisation de cette huile essentielle au cours des dernières années permet d'affirmer qu'elle possède un profil d'effets indésirables sûr. Dans la méta-analyse d'*Alammar et al.*, il est apparu qu'il n'y avait pas de différence significative entre le traitement par la

menthe poivrée et le placebo sur la fréquence de survenue d'effets indésirables. Les effets indésirables majoritaires dans les études étaient alors : brûlures d'estomac, xérostomie, éructations, goût de menthe poivrée, rash, vertiges, céphalées et moins fréquemment augmentation de l'appétit. (78)

Une étude allergologique réalisée à l'aide de patch test sur plus de 4 000 patients a prouvé que le menthol et l'HE de menthe poivrée ne provoquaient pas d'allergies ou d'irritations cutanées. Seule la menthone a des propriétés irritantes, et celle-ci ne représente pas le composant principal de l'huile essentielle de menthe poivrée. (70,80)

Une petite étude (12 patients) a montré une augmentation de la concentration de félodipine (inhibiteur calcique) dans le plasma des patients prenant en parallèle de l'HE de menthe poivrée. L'effet du jus de pamplemousse était similaire à celui de celle-ci sans que le mécanisme d'action ne soit exactement le même. (81)

Il sera nécessaire de porter une attention particulière aux patients présentant un reflux gastro-œsophagien, une hernie hiatale ou des calculs rénaux.

De plus, l'ingestion simultanée d'antiacides ou de nourriture peut provoquer une dissolution plus rapide que prévue de la capsule dans l'estomac.

L'HE de menthe poivrée est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à l'HE de menthe poivrée ou menthol, chez les patients avec pathologies hépatiques, cholangite, achlorhydrie, calculs biliaires et autres troubles biliaires. (74)

Les terpénoïdes tels que le menthol peuvent atteindre le système nerveux central et provoquer des troubles neurologiques graves chez les nourrissons et les enfants de moins de 3 ans. C'est aussi le cas des cétones monoterpéniques, telles que la menthone, totalement contre-indiquées chez la femme enceinte et l'enfant afin d'éviter tout risque épileptogène.

De ce fait, cette HE n'est pas recommandée chez la femme enceinte, allaitante, ou chez les enfants de moins de 8 ans.

Il n'existe actuellement aucune étude de toxicité chronique sur l'utilisation de la menthe poivrée. (69,74)

b. *Anis vert*

L'anis vert (*Pimpinella anisum* L.) est une plante aromatique populaire, appréciée depuis l'antiquité et cultivée en Europe, Asie et Amérique latine. Ses fruits sont utilisés depuis toujours dans les médecines traditionnelles, en pharmacie et dans l'alimentation. Il est à l'origine de divers alcools, ce qui explique sa législation imposant une prescription médicale pour pouvoir délivrer son huile essentielle. (82)

- *Composition et mécanisme d'action*

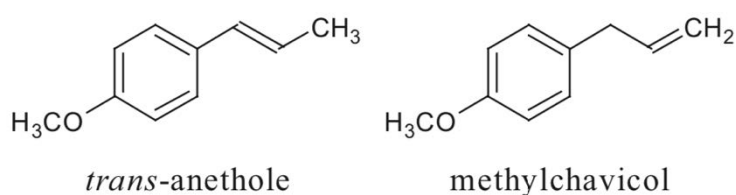


Figure 13 : figures chimiques du trans-anethole et méthylchavicol. (83)

L'huile essentielle d'anis vert est obtenue par hydro-distillation des fruits de *Pimpinella anisum* L. Elle est composée majoritairement de trans-anéthole (80-95%), et d'estragole (méthyl-chavicol) (figure 13 : (83)), puis de *p*-méthoxyphenylacétone et β-carophyllène. (84)

Son action pharmacologique n'est pas complètement élucidée à ce jour. Celle-ci serait due à son composant principal : le trans-anéthole. Il a une structure comparable aux catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine), et cela expliquerait les effets pharmacologiques. L'HE d'anis vert a montré une activité antispasmodique chez l'animal.

(84,85)

- *Etudes cliniques*

La littérature actuelle ne possède pas beaucoup d'études cliniques sur l'utilisation de l'anis vert dans les troubles fonctionnels intestinaux. La recommandation d'utilisation de cette HE dans les troubles dyspeptiques provient principalement de son usage traditionnel pour cette indication dans de nombreux pays.

Cependant, une étude clinique a été réalisée en 2016 et a montré une efficacité importante de cette HE dans les TFI. Celle-ci était randomisée, en double aveugle, pendant 4 semaines sur 120 patients. L'analyse s'est faite en intention-de-traiter, et comparait l'efficacité de l'huile essentielle de menthe poivrée, d'anis vert et d'un placebo dans l'amélioration des symptômes chez les patients présentant des troubles fonctionnels intestinaux. L'amélioration des symptômes suivants a été prise en compte : inconfort ou douleur abdominale, ballonnements, diarrhées, constipation sévère, difficulté à déféquer, RGO, céphalées, fatigue, satisfaction globale et qualité de vie. Dans cette étude, toutes les étapes, de la fabrication du produit à la délivrance au patient, ont été contrôlées de manière stricte afin de minimiser le nombre de risques pouvant induire un biais. De ce fait, tout a été réalisé par le laboratoire afin de garantir la qualité de l'huile essentielle : culture de la plante, identification par un botaniste, chromatographie en phase gazeuse. Les capsules contenant l'HE étaient gastro-résistantes. Pour la sélection des patients, les critères de Rome III ont été respectés, et l'étude s'est faite en « triple aveugle » : patients, chercheurs et statisticiens ne savaient pas le bras dans lequel se situait le patient. Les trois produits avaient une apparence identique. Le bras des patients prenant l'HE d'anis vert a un soulagement des symptômes significativement supérieur au bras placebo. Cette HE a une action plus importante que celle de l'HE de menthe poivrée dans cette étude : elle diminue les douleurs abdominales, les ballonnements et les RGO alors que la menthe poivrée n'a diminué que les ballonnements. (86)

La monographie HMPC préconise selon un usage traditionnel l'huile essentielle d'anis vert pour le soulagement symptomatique des troubles gastro-intestinaux incluant les ballonnements, spasmes et flatulences. (87)

- *Posologie et mode d'administration*

Dans la monographie HPMC, la posologie recommandée est de 50 à 200 µL (environ 50 à 200 mg) d'HE trois fois par jour. Tout comme l'huile essentielle de menthe poivrée, elle sera plus efficace si elle se trouve dans des gélules gastro-résistantes. (84,87)

Dans l'étude citée précédemment, les capsules d'HE d'anis vert étaient dosées à 200 mg chacune.

Proposition de traitement chez l'adulte :

HE d'anis vert : *Pimpinella anisum* L.

2 gouttes d'HE 3 fois par jour sur un support neutre (miel, mie de pain, comprimés neutres, ...)

Plusieurs études ont montré l'effet carcinogène de l'estragole, présent dans cette HE, et de certains de ses métabolites chez la souris (surtout au niveau du foie). Il est donc recommandé de ne **pas prendre le traitement plus de deux semaines d'affilées** afin d'éviter cela. Si cette règle est respectée, l'exposition à l'estragole ne sera pas plus importante que celle que l'on a habituellement avec l'alimentation et les boissons. (84,87)

- *Effets indésirables, précautions d'emploi, contre-indications, interactions*

Dans l'étude clinique citée ci-dessus aucun effet indésirable n'a été reporté dans le bras des patients prenant l'HE d'anis vert. La monographie HPMC n'en mentionne aucun également. Des cas de réactions dermatologiques à l'huile essentielle d'anis vert ont été reportés lors de l'usage de cosmétiques, attribués à l'anéthole.

L'ingestion d'une quantité trop élevée (1 à 5 mL soit 1 à 5 g) peut induire des nausées, vomissements, crises d'épilepsies et œdème pulmonaire.

L'hypersensibilité aux autres plantes appartenant à la famille des Apiaceae (fenouil, anis, cèleri, coriandre, aneth) contre-indique son utilisation.

Son potentiel effet mutagène et oestrogénique, ses cas rapportés de toxicité infantile liés à la présence d'anéthole font que cette HE n'est pas recommandée chez les enfants et pendant la grossesse et l'allaitement, bien que l'utilisation d'anis durant l'allaitement se fait depuis très longtemps.

L'HE d'anis vert n'est pas recommandée chez les personnes de moins de 18 ans dû au manque de données et à la présence d'estragole.

Plusieurs études chez l'animal ont montré un effet inducteur du cytochrome CYP2D6 ce qui augmenterait l'effet de la codéine métabolisée en morphine par ce même cytochrome. (82)

Certaines études ont montré que sa prise concomitante avec le paracétamol caféiné pouvait diminuer l'efficacité de celui-ci en diminuant sa concentration sanguine. (88)

c. Carvi

Le carvi ou *Carum Carvi* L. est une plante herbacée bisannuelle cultivée en Europe et dans le Caucase. Elle est utilisée pour ses propriétés carminatives et comme épice dans les industries alimentaires et pharmaceutiques.

- *Composition et mécanisme d'action*

L'huile essentielle de carvi est obtenue par hydro-distillation des fruits de *Carum carvi* L. Cette HE est composée majoritairement de (-)-carvone (50-65%) et de D-Limonène (30-45%) (89), ainsi que de moins de 1,5% de carvéol et dihydrocarvéol.

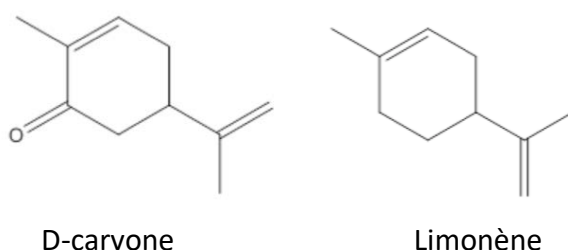


Figure 14 : formules chimiques de la D-carvone et du Limonène. (89)

Cette huile essentielle présente plusieurs propriétés pharmacologiques. D'une part, le limonène présent lui confère une action antimicrobienne testée dans des études *in vitro*. Selon certaines études cette HE a une action anti-inflammatoire en réduisant les cytokines pro-inflammatoires (IFN- γ , IL-6 et TNF- α). Elle réduirait également l'inflammation et l'infiltration de cellules immunitaires dans les sous-couches de la muqueuse intestinale. D'où son utilisation dans certaines études pour traiter les troubles fonctionnels intestinaux. (89)

- *Études cliniques*

Il n'existe aucune étude sur l'utilisation de l'HE de carvi seule dans les troubles fonctionnels intestinaux. En revanche, plusieurs études cliniques ont été menées sur l'association des huiles essentielles de Carvi et de menthe poivrée dans le soulagement des dyspepsies

fonctionnelles. Celles-ci ont toutes montré une diminution significative de la douleur et des sensations de ballonnements. (90,91)

Une étude multicentrique, prospective, randomisée en double aveugle a montré que l'HE de carvi n'est pas obligatoirement à utiliser sous forme de gélules gastro-résistantes pour pouvoir être efficace.

La monographie HPMC préconise un usage traditionnel de l'huile essentielle de *Carum carvi* L. pour le soulagement symptomatique des troubles digestifs tels que ballonnements et flatulences. (92)

- *Posologie et mode d'administration*

Les posologies utilisées dans les études cliniques se situent entre 100 et 150 mg d'huile essentielle de carvi par jour.

La monographie HPMC recommande la posologie pour la voie orale de 0,15-0,3 mL (0,3mL = 273 mg approximativement) d'huile essentielle par jour, en une à trois prises. Il existe également un usage traditionnel en voie cutanée : des massages avec l'huile essentielle de carvi sur la zone abdominale douloureuse. Pour cette voie, une dilution avec une huile végétale à 2% peut être envisagée, à appliquer une fois par jour.

Proposition de traitement chez l'adulte :

HE de carvi : *Carum carvi* L.

1 goutte d'HE 3 fois par jour sur un support neutre (miel, mie de pain, comprimés neutres, ...)

- *Effets indésirables, précautions d'emploi, contre-indications, interactions*

Dans les études cliniques réalisées sur cette huile essentielle, ainsi qu'avec son mélange avec la menthe poivrée, aucun effet indésirable n'a été répertorié.

L'utilisation de cette huile essentielle chez les patients de moins de 18 ans, chez les femmes enceintes et allaitantes n'est pas recommandée du fait du manque de données à ce propos.

De plus, cette HE est contre-indiquée chez les patients présentant une obstruction du canal biliaire, de la vésicule biliaire, une insuffisance hépatique ou une hypersensibilité aux autres plantes appartenant à la famille des Apiaceae (fenouil, anis, cèleri, coriandre, aneth).

Concernant l'usage de la voie cutanée, il sera nécessaire de rappeler au patient que l'application de l'huile essentielle ne doit pas se faire sur une peau endommagée, autour des yeux ou sur les muqueuses.

La prise chronique d'HE de carvi peut induire une modification de la pharmacocinétique du paracétamol.(89,92)

2. Phytothérapie

A. Histoire de la phytothérapie

La phytothérapie est une thérapeutique très ancienne, qui a toujours plus ou moins été pratiquée par l'Homme, avec bien-sûr des évolutions au cours du temps.

Les plus anciennes traces d'utilisation de plantes à but thérapeutique ont été retrouvées chez l'Homme de Néandertal (autour de 50 000 ans AV-JC).

À l'origine, la transmission du savoir se fait de façon orale, et se perpétue de génération en génération. L'invention de l'écriture cunéiforme entre 3500 et 3000 AV-JC a permis la conservation et la diffusion de ces savoirs au travers des âges.

À ce jour, le document le plus ancien témoignant de l'art de la guérison est la Pharmacopée sumérienne de Nippur (2200 AV-JC) ; il s'agit d'un recueil de plantes médicinales et de remèdes issus du monde animal et minéral. En Égypte, un autre document atteste de l'utilisation des plantes médicinales tôt dans cette civilisation : il s'agit du Papyrus d'Ebers écrit à Thèbes en 1600 AV-JC, et contenant plus 700 formules magiques, recettes et remèdes. Ces documents très anciens placent les remèdes dans un contexte entre le magique et le divin. Ce n'est que plus tard, lors de la mise en place de la médecine scientifique, que l'art de guérir va se séparer de cette dimension mystique.

La civilisation grecque verra naître les précurseurs de la médecine scientifique actuelle, dont Hippocrate (460-377 AV-JC). Celui-ci, à la fois pharmacien et médecin, cherche une explication rationnelle aux maladies ; il est considéré aujourd'hui comme le père de la médecine occidentale. Il rédige le *Corpus Hippocraticum*, témoignage des pratiques et connaissances de cette époque, avec plus de 230 plantes décrites. La civilisation Romaine s'empare alors de ces connaissances et les complète, avec notamment la rédaction de « *De materia medica* » par Dioscoride (1^{er} siècle), qui décrit plus de 600 plantes, avec leurs utilisations, toxicités, préparations, usages de ses prédécesseurs, ... Ce livre restera un ouvrage de référence pendant près de deux millénaires. Galien (II^{ème} siècle de notre ère) complètera les travaux d'Hippocrate, et sera très attaché à la préparation des médicaments, ce qui donnera le nom à la discipline actuelle : la pharmacie galénique. Dans l'antiquité gréco-romaine, l'art thérapeutique est divisé autour des *rhizotomes* et *herbarii*, spécialisés dans la cueillette et la vente de plantes médicinales, et des médecins, qui fabriquent eux-mêmes leurs remèdes.

L'obscurantisme du Moyen-Âge en Europe explique que, pendant cette période, les découvertes sur la médecine et la pharmacie se font principalement dans les sociétés arabo-musulmanes. Au XII^{ème} siècle, la création d'Universités permet la diffusion des savoirs et contribue à la laïcisation et la séparation de la médecine et de la pharmacie, jusque-là pratiquées par le clergé. Ce sont alors les apothicaires qui préparent et vendent les remèdes. En 1258, Louis IX donne un statut aux apothicaires, qui seront désignés comme seuls responsables de la préparation et de la vente de médicaments. Il demeure tout de même un conflit entre apothicaires et épiciers, ces derniers outrepassant leur domaine d'activité en pratiquant le commerce de certains remèdes. En 1777, Louis XVI sépare plus nettement les deux corps de métiers : c'est le début du monopole pharmaceutique. Pendant tout ce temps, les herboristes ne sont pas reconnus par l'État. Ce n'est qu'en 1778 que le diplôme d'herboriste est créé à la faculté de médecine de Montpellier.

L'industrialisation conduit au remplacement progressif des préparations magistrales et officinales par des spécialités fournies par l'industrie chimique. La loi du 5 avril 1928, modifiée par la loi du 30 avril 1930, pose les bases de l'assurance sociale. Avec ce système de remboursement des médicaments, les classes populaires tournent le dos à la phytothérapie, qui incarnait alors « la médecine du pauvre » de par le faible coût que représentait les plantes par rapport aux nouveaux médicaments. L'utilisation des plantes médicinales est alors reléguée à un passé « archaïque », et progressivement délaissée. Le 11 septembre 1941 le diplôme d'herboriste est supprimé en France. (93)

B. Définitions, préparations, qualité

a. Définitions

Les médicaments à base de plante répondent à la définition de l'article L.511-1 du CSP, et relèvent de la réglementation générale du médicament. (94)

Article L.511-1 du CSP : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'Homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques. » (95)

Conformément à l'article L.601 du CSP, toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament à base de plante fabriqué industriellement doit faire l'objet, avant sa commercialisation ou sa distribution à titre gratuit, d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Concernant les médicaments à base de plante dont l'usage est bien établi, la demande d'AMM peut être faite sur la base d'un dossier « abrégé », sans une ou plusieurs partie(s) des essais pharmaco-toxico-cliniques (Art. R-5133 du CSP). (94)

L'article L.4211-1 du CSP définit le monopole du pharmacien, et précise que la vente des plantes médicinales inscrites à la pharmacopée est réservée aux pharmaciens. Cependant, des dérogations existent pour 148 plantes dont la vente peut être effectuée dans n'importe quel commerce, sous condition ne pas avoir d'allégation médicale. (96)

Un rappel de quelques définitions semble ici approprié afin de comprendre pleinement ce qui suivra (94):

- **Les médicaments à base de plantes** sont des médicaments dont les principes actifs sont exclusivement des drogues végétales et/ou des préparations à base de drogue(s) végétale(s).
- **Les drogues végétales** sont des substances issues de plantes fraîches ou desséchées, utilisées à des fins thérapeutiques. Ce sont parfois des plantes entières, ou le plus souvent des parties de plantes, entières ou fragmentées.
- **Les préparations à base de drogues végétales** se présentent sous forme d'extraits, de teintures, d'huiles essentielles, de fragments, de poudres, ... Leur production met en œuvre diverses opérations (fractionnement, purification, ...). Des substances telles que solvants, diluants, conservateurs peuvent entrer dans la composition des préparations ; leur présence doit être indiquée.
- **Les principes actifs** sont des drogues végétales ou des préparations à base de drogue(s) végétale(s).
- **Les matières premières** sont les produits (principes actifs, excipients, solvants, gaz, ...) utilisés pour la fabrication du médicament.
- L'activité d'un végétal est communément rattachée à la présence du principe actif majoritaire. Le terme « ***totum*** » désigne l'ensemble des constituants de la plante supposés actifs, agissant en synergie et par complémentarité. Ils modulent, modèrent ou renforcent l'activité de la drogue. Le *totum* est vu comme plus efficace que le principe actif isolé, et tempère les effets secondaires.

- **La lixiviation** est une opération qui consiste à faire passer lentement un solvant à travers un produit convenablement pulvérisé et déposé en couche épaisse, pour en extraire un ou plusieurs constituants solubles.

b. Préparation des drogues végétales

Le code de la santé publique stipule que lorsqu'un pharmacien se fournit en plantes médicinales en gros auprès d'un non pharmacien, il doit contrôler ces plantes et leur faire subir une ou plusieurs transformation(s) afin de pouvoir les délivrer au public. Lors de l'approvisionnement auprès d'un laboratoire à statut pharmaceutique, le pharmacien n'a plus à se soucier de cela ; ce sont les fournisseurs qui ont comme obligation de traiter les matières premières avant leur vente.

Plusieurs étapes interviennent dans la transformation de la matière première. Tout d'abord, après récolte, la plante se trouve à l'état brut, il convient donc d'effectuer un tri de la matière première ; ceci consiste à séparer tous les contaminants du mélange (autre végétal, animal, insecte, cailloux, ...). Ensuite vient une étape de dessiccation et de stabilisation. Le séchage va être spécifique suivant le végétal de départ et le produit à obtenir. Il permet une diminution du poids, une augmentation de la stabilité et une élimination des micro-organismes. Cette opération peut se faire à l'air libre, suivant différents procédés en fonction de la partie de la plante utilisée, à l'aide d'un air chaud et sec, ou enfin à l'aide d'un four à micro-ondes. La teneur en eau admise après cette étape est généralement inférieure à dix pour-cent, au-delà il y existe un risque de dégradation enzymatique des principes actifs ou de développement fongique. Une fois la plante séchée, un second tri sera nécessaire, afin de ne garder que les parties de la plante qui nous intéressent : c'est le mondage. Une coupe sera effectuée, ce qui assurera une homogénéité au mélange, et une diminution du volume total. Enfin, un tamisage sera réalisé par des machines.

Toutes ces opérations auront une incidence sur la qualité microbiologique, il conviendra donc de réaliser à la fin de toutes ces étapes un contrôle pour évaluer le taux de contamination microbiologique.

Suivant les formes galéniques utilisées, différentes opérations peuvent être réalisées en suivant. (97)

c. *Gélules et extraits fluides*

Il existe un grand nombre de formes galéniques dans la phytothérapie (extraits fluides, extraits secs, teintures, poudres de plantes en gélules, comprimés, ...). Nous ne parlerons ici que deux formes galéniques : les gélules et extraits fluides ; ce sont les deux seules qui sont recommandées actuellement pour les plantes utilisées dans la prise en charge des troubles fonctionnels intestinaux.

- *Gélules*

Les gélules, ou capsules à enveloppe dure, sont des préparations de consistance solide constituées par une enveloppe dure, contenant une quantité de médicaments qu'il est courant d'utiliser en une fois.

Concernant le contenu des gélules de plantes médicinales, deux grands types de préparations sont à distinguer : les **gélules de poudre de plantes** et les **gélules d'extraits sec pulvérulents**.

Les premières sont obtenues par pulvérisation de la drogue entière, l'intérêt étant de respecter tous les principes actifs de la plante (notion de *totum*), afin de les apporter intact à l'organisme. Les dernières permettent une concentration plus élevée en principes actifs dans chaque gélule. Chaque laboratoire développe son mode de production, mais celui-ci doit préciser la composition exacte de la gélule, ainsi que la correspondance entre la plante sèche et l'extrait sec.

La conservation des gélules doit se faire dans un flacon hermétique, à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.

- o Gélules de poudre de plantes

Elles sont obtenues à partir de la plante sèche. Une fois que la drogue végétale est pulvérisée, on obtient le *totum*. Un échauffement peut arriver lors du broyage des poudres ; le cryobroyage permet de remédier à cela. Il s'agit d'une pulvérisation de la partie active de la plante sèche en la broyant à froid sous azote liquide : cette technique permet d'obtenir la poudre totale. Une étape de tamisage est ensuite nécessaire afin de respecter la granulométrie de la poudre de plante définie par la pharmacopée.

Puisque ces gélules ne sont pas extraites à l'aide de solvants, aucune altération du produit n'est à craindre. De plus, tous les constituants de la plante sont présents, ce qui respecte l'action pharmacologique par le *totum*. Cependant, la poudre de plante est fragile, des réactions enzymatiques peuvent dégrader les principes actifs ; il est donc souvent nécessaire d'incorporer des additifs pour améliorer la conservation. De plus, tous les composés de la plante sont présents et certains peuvent être irritants pour le système digestif.

- Gélules d'extraits secs

Le produit de départ utilisé est la plante sèche. Chaque laboratoire procède différemment pour la suite. Dans les extraits classiques, la plante sèche est mise en contact avec un solvant (eau et/ou alcool) : il s'agit d'une solution extractive. Ceci permet de transférer les principes actifs suivant leur polarité dans le solvant, puis une évaporation de celui-ci est effectuée : il reste l'extrait sec. Les principes actifs lipophiles migreront dans l'alcool, les hydrophiles dans l'eau. Le produit obtenu est alors cinq à six fois plus concentré que la plante sèche d'origine. Ce type de gélule a un effet reproductible, l'action sera toujours la même à l'aide d'une même posologie. De plus, la biodisponibilité des gélules sera importante.

- *Extraits fluides*

D'après la pharmacopée européenne, les extraits fluides sont des préparations liquides dont, en général, une partie en masse ou en volume correspond à une partie en masse de drogue végétale séchée.

Leur mode de préparation est lui-aussi propre à chaque laboratoire. La matière première utilisée sera la drogue végétale pulvérisée sèche. Elle sera congelée, broyée, puis subira une extraction par lixiviation (on fera passer le solvant au travers de cette drogue végétale afin d'en extraire les principes actifs). Les extraits fluides peuvent être obtenus par l'utilisation de différents solvants tels que l'éthanol, l'eau, ou par dissolution d'un extrait sec avec ces solvants. L'alcool permet une meilleure stabilité des solutions extractives par rapport aux solutions aqueuses, mais ne peut pas être utilisé dans toutes les populations de patients.

Les extraits fluides sont donc principalement aqueux ou hydro-alcooliques. Il est également possible d'ajouter de la glycérine à l'eau et à l'alcool, et suite à une étape d'évaporation de

l'alcool on obtiendra un extrait glycériné. Celui-ci permet une extraction de composés hydrophiles et lipophiles sans ajout de conservateurs. (97)

d. Contrôle qualité

Un contrôle qualité s'effectue à la fois sur les matières premières ainsi que sur les drogues végétales et préparations à base de drogues végétales. Il se fait *via* différentes techniques botaniques et chimiques et est nécessaire et obligatoire d'après le CSP, puisque différents lots de plantes médicinales n'auront pas la même qualité. Les facteurs pouvant influencer sur la qualité sont, entre autres, le cycle végétatif, les conditions climatiques et météorologiques, de récolte, et de stockage des plantes. C'est ainsi que toutes les matières premières à usage pharmaceutique doivent être inspectées par le pharmacien responsable.

Le contrôle qualité commence par l'identification de la drogue utilisée, afin de s'assurer qu'il n'y ait pas d'erreur ou de falsification de celle-ci. Celui-ci se fait *via* un contrôle botanique, sur un plan macroscopique et microscopique et un contrôle chimique par CCM.

Ensuite, un contrôle chimique met en évidence la présence de certains constituants issus du métabolisme secondaire de la plante : principes actifs ou principes « traceurs », qui peuvent ne pas être responsables d'une activité thérapeutique mais qui sont le reflet de la composition chimique de la plante. Des analyses chromatographiques suivent, on peut retrouver des CCM, CPG (Chromatographie Phase Gazeuse) ou C.L.H.P (Chromatographie Liquide Haute Performance) suivant les composés présents afin d'effectuer un dosage des traceurs d'intérêt. Puis d'autres analyses sont effectuées, afin de s'assurer que toutes les normes de la pharmacopée européenne sont respectées concernant la pureté de la substance : perte à la dessiccation, recherche d'éléments étrangers, de métaux lourds, de résidus phytosanitaires, de contamination microbienne, de contamination par les solvants (solvants résiduels).

Un indice sera indispensable : le D.E.R (Drug Extract Ratio ou rapport d'extraction) ; il permet de calculer la quantité de drogue nécessaire à l'obtention d'une masse d'extrait désirée, et est indispensable pour comparer les différentes formes galéniques entre elles. (98)

Enfin, la stabilité chimique des drogues est contrôlée, puisque celle-ci peut se modifier au cours du temps. Les préparations à base de drogue végétale ou les médicaments à base de plante doivent posséder une durée de péremption. (97)

C. Phytothérapie et troubles fonctionnels intestinaux

Il existe peu de données pertinentes dans la littérature actuelle sur l'utilisation de la phytothérapie dans les troubles fonctionnels intestinaux. Beaucoup de plantes sont conseillées sans avoir d'études cliniques qui prouvent leur efficacité. Parmi toutes les plantes proposées, une se détache particulièrement. En effet, c'est celle qui regroupe le plus d'études cliniques de son action dans les TFI, et qui a montré une amélioration importante des symptômes : le curcuma (*Curcuma longa* L.).

a. *Curcuma longa* L.

- *Composition et mécanisme d'action*

Avant toute chose, il est important de spécifier que seul le *Curcuma longa* L. a fait ses preuves dans le traitement des troubles fonctionnels intestinaux. En effet, des études cliniques ont été menées sur le *Curcuma xanthorriza* L. mais elles n'ont montré aucune amélioration clinique des symptômes liés aux TFI. (99)

Le curcuma est une herbe pérenne, cultivée dans le sud-ouest de l'Asie. Il est utilisé depuis des siècles dans la médecine traditionnelle pour ses propriétés anti-tumorales, antimicrobiennes, anti-inflammatoires et anti-oxydantes. Il est conseillé dans la médecine chinoise depuis très longtemps pour le soulagement des douleurs abdominales et des ballonnements. La partie utilisée pour ses propriétés médicinales est le rhizome. (100–102)

La composition du curcuma est complexe, le principal constituant actif est la curcumine (diféruloylheptane), responsable de sa couleur jaune. Puis vient ensuite la déméthoxycurcumine, la bisdéméthoxycurcumine, une huile essentielle, des sucres, des protéines et résines. La curcumine reste le composant le plus analysé dans les études *in vitro* et *in vivo* sur le curcuma. (100)

Certaines études ont démontré que l'administration de curcumine augmente les taux de sérotonine au niveau de l'hippocampe et du colon, d'où son éventuel effet antidépresseur au niveau du système nerveux central. De plus, elle inactive le complexe NFκB, un facteur de transcription important dans la régulation de l'activité cellulaire. Son inactivation conduit à la réduction de l'expression de la COX-2 et à la down-regulation de cytokines pro-inflammatoires

telles que : IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF. Elle présente donc une activité anti-inflammatoire importante. (103–105)

La curcumine a une faible biodisponibilité, la majorité étant excrétée sans être métabolisée dans les fèces. L'absence de métabolisation joue un rôle important dans le fait qu'elle soit directement active dans le tractus digestif. Des études de stabilité ont montré que la curcumine se dégrade rapidement dans des conditions alcalines (30 minutes). En condition acide, comme c'est le cas dans le tube digestif (pH entre 1 et 8), elle se dégrade beaucoup moins (moins de 20% de dégradation en une heure). Afin de pouvoir augmenter la biodisponibilité de la curcumine, il est nécessaire de la mettre dans un vecteur qui soit mieux absorbé. Pour cela, il est possible d'utiliser des nanoparticules, des formulations avec des complexes phospholipidiques ou des liposomes. Il sera donc important de regarder la composition de la formule en officine, afin de s'assurer de la réelle efficacité du produit chez le patient. (102,103,105)

- *Études cliniques*

Des études expérimentales chez l'animal ont démontré l'activité anti-inflammatoire du curcuma. Une a notamment empêché la mise en place d'une colite induite par un agent irritant via l'administration de curcuma. Alors que beaucoup d'études sont disponibles pour démontrer l'activité anti-inflammatoire du curcuma, il en existe peu sur l'effet de celui-ci sur la motilité intestinale. Une étude *in vivo* a cependant montré un effet myorelaxant chez l'animal au niveau de l'iléum et du colon. (100)

Deux études cliniques ont été réalisées sur l'utilisation du curcuma et de l'huile essentielle de fenouil dans les troubles fonctionnels intestinaux, une en Italie et l'autre en Belgique. La formulation du curcuma a été étudiée de manière à ce que la biodisponibilité soit augmentée, et les études étaient randomisées, en double aveugle, et contre placebo. La posologie correspondait à 42 mg de curcumine et 25 mg d'HE de fenouil 2 fois par jour pendant 30 jours. A la fin du traitement un soulagement des symptômes significativement plus important dans le groupe traité par rapport au groupe placebo a été démontré. De plus, au bout de vingt jours de traitement, on a pu noter une diminution significative de la douleur abdominale. (102,104)

Une autre étude clinique a conclu à une augmentation de la qualité de vie des patients souffrants de troubles fonctionnels intestinaux avec un dosage en curcuma de 72 à 144 mg par jour pendant 8 semaines. (73)

Enfin, une méta-analyse sur plusieurs études cliniques a montré un effet bénéfique sur les symptômes des troubles fonctionnels intestinaux. Il s'agit d'une méta-analyse dans laquelle les essais sans contrôle placebo ont été exclus, puisque celui-ci est très important dans les TFI. Même si les résultats sont encourageants, il faudra davantage d'études pour conclure réellement. (103)

Selon le HMPC, le rhizome de *Curcuma longa* L. a une indication pour le soulagement des troubles digestifs tels que sensation de plénitude gastrique, digestion lente et flatulence. Il s'agit ici d'un usage traditionnel, et non pas bien établi.

- *Posologie et mode d'administration*

Dans les études cliniques, les posologies varient de 42 mg deux fois par jour (84 mg au total) à 72-144 mg par jour.

Dans la monographie HMPC du curcuma, sa posologie varie en fonction de la forme galénique de la spécialité. Puisque dans les études cliniques, il ne s'agissait que d'extraits secs, nous allons nous référer à cela. La posologie recommandée en extrait sec varie en fonction du titre alcoolique, qui sera indiqué sur le conditionnement ou nous sera communiqué par le laboratoire.

Pour un DER 5.5-6.5:1 il faudra 100 à 200 mg, 2 fois par jour.

Pour un DER 13-25 :1 il faudra 90 à 162 mg, en 2 à 5 prises par jour. (101)

Proposition de traitement chez l'adulte :

Extraits secs de Curcuma en gélules : *Curcuma Longa* L.

Ext sec EtOH 50% : 100-200 mg deux fois par jour

Ext sec EtOH 96% : 90-162 mg, divisé en deux à cinq prises

- *Effets indésirables et contre-indications*

Durant les essais cliniques conduits sur le curcuma, peu d'effets indésirables ont été reportés, et ceux ayant été pris en compte ne sont arrivés qu'occasionnellement. Il s'agissait de vertiges, nausées et diarrhées. Selon la monographie HMPC, les effets indésirables pouvant survenir sont une xérostomie, des flatulences et une irritation gastrique, avec une fréquence d'apparition inconnue.

Le curcuma stimule la sécrétion biliaire, il est donc contre-indiqué chez les patients présentant une obstruction biliaire, une cholangite, des troubles hépatiques, une lithiase biliaire ainsi que tout autre trouble biliaire. De plus, en raison du manque de données actuelles, le curcuma ne pourra être donné qu'aux patients de plus de 18 ans. (101)

b. Anis vert

- *Composition et mécanisme d'action*

L'anis vert, ou *Pimpinella anisum L.*, est une plante herbacée annuelle qui pousse dans les régions méditerranéennes de l'Est, en l'Asie de l'Ouest, au Moyen-Orient, au Mexique, en Égypte et en Espagne. Elle est utilisée dans l'industrie alimentaire comme arôme et agent aromatique, dans les glaces et chewing-gums. Elle fait également partie des plus anciennes plantes médicinales. La partie utilisée en médecine est le fruit.

Les fruits d'anis vert sont composés de 1,5 à 6% d'huile essentielle, puis de lipides, de carbohydrates et de protéines. L'HE des fruits contient principalement de l'anéthole, et également de l'estragole et de l'eugénol, décrits comme ayant un effet relaxant. (106,107)

Au niveau du tractus digestif, les fruits d'anis vert sont antispasmodiques. Certaines études portant sur des extraits hydro-alcooliques d'anis vert ont permis d'atténuer la contraction induite par de l'acétylcholine sur un muscle lisse chez l'animal. Une atténuation de la contraction musculaire se voit surtout à partir d'un extrait hydro-alcoolique titré à 60%. L'effet myorelaxant serait dû notamment au relargage de monoxyde d'azote (NO), via l'activation de l'enzyme NO synthase.

Certaines études montrent un effet laxatif chez les personnes constipées, ainsi qu'un effet antidépresseur chez l'animal. (106–108)

- *Études cliniques*

Aucune étude n'a été réalisée dans les troubles fonctionnels intestinaux. Sa recommandation dans cette pathologie est basée essentiellement sur ses propriétés pharmacologiques, ainsi que sur son utilisation traditionnelle.

Comme vu précédemment, les fruits d'anis vert présentent une action myorelaxante, et un effet antidépresseur apprécié chez l'animal, ce qui pourrait apporter une *plus-value* dans le traitement des troubles fonctionnels intestinaux.

Dans la monographie HMPC, les fruits d'anis sont recommandées pour le traitement symptomatique des troubles spasmodiques gastro-intestinaux, incluant les ballonnements et flatulences. (106,108–110)

- *Posologie et mode d'administration*

Dans les études cliniques sur la dyspepsie fonctionnelle, ainsi que dans la monographie HPMC, la forme galénique préconisée est l'infusion, avec une posologie de 1 à 3,5g de poudre de graines d'anis vert dans 150mL d'eau bouillante, 3 fois par jour.

Un extrait hydro-alcoolique (EHA) serait plus judicieux à conseiller, puisque le principe actif principal des graines d'anis vert, l'anéthole, est très peu soluble dans l'eau, et beaucoup soluble dans l'éthanol. Malheureusement, il n'existe actuellement aucune donnée officielle sur la posologie de l'EHA d'anis vert. (108,109)

Proposition de traitement chez l'adulte :

Infusion d'Anis vert : *Pimpinella anisum* L.

1 à 3,5g de fruits d'anis vert dans 150 mL d'eau bouillante, 3 fois par jour

- *Effets indésirables et contre-indications*

Tout comme pour l'huile essentielle, son utilisation est déconseillée chez l'enfant de moins de 12 ans, bien que le taux d'estragole dans l'infusion ne soit pas considéré comme assez important pour être notifié.

L'anis vert est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux substances actives ou aux Apiacées (carvi, cèleri, coriandre, fenouil, aneth, ...) ou à l'anéthole.

Des réactions allergiques affectant le système respiratoire ou la peau ont été mises en avant, avec une fréquence de survenue inconnue. (109)

c. *Artichaut*

- *Composition et mode d'action*

L'artichaut, ou *Cynara cardunculus* (synonyme *Cynara scolymus* L.), est une plante originaire du pourtour de la méditerranée : nord de l'Afrique, et sud de l'Europe. Elle est également cultivée dans les régions subtropicales. L'artichaut est utilisé dans plusieurs médecines traditionnelles pour le traitement de diverses pathologies telles que les hyperlipidémies, l'obésité, les troubles dyspeptiques, ... La partie utilisée est la feuille séchée, entière ou coupée.

Les feuilles d'artichaut sont composées de plus de 6% d'acides phénoliques tels que l'acide 1-O-caféoylquinique, acide 3-O-caféoylquinique (acide chlorogénique), acide caféique, acide 1,5-di-caféoylquinique (cynarine). Elles sont également composées de lactones sesquiterpéniques dont la cynaropicrine, et de flavonoïdes dont le scolymoside, cynaroside, et cynarotrioside. La cynaropicrine est le principe actif majeur des feuilles d'artichaut, certaines études ont mis en évidence son activité antispasmodique chez l'animal, l'hypothèse principale du mécanisme d'action est la diminution de la concentration de calcium au niveau du muscle lisse. La présence d'inuline (sucre) dans les feuilles d'artichaut apporte probablement un effet prébiotique positif sur la flore intestinale dans les TFI. (111–113)

- *Études cliniques*

Il existe peu d'études de qualité sur l'utilisation des feuilles d'artichaut dans les troubles fonctionnels intestinaux.

Certaines études cliniques ont mis en évidence l'effet anti-dyspeptique des feuilles d'artichaut, avec une diminution des vomissements, des douleurs abdominales, des nausées et flatulences.

De plus, une étude de phase IV (post-marketing) a montré que l'extrait hydro-alcoolique de feuilles d'artichaut a permis une réduction significative de la sévérité des symptômes chez les personnes présentant un TFI, avec une bonne tolérance. Les capsules étaient dosées à 320 mg d'extrait avec un DER de 4-5 :1, et la posologie était de 2 capsules trois fois par jour pendant le repas. Bien évidemment, il existe un biais puisqu'il est impossible d'estimer à quel point la réduction des symptômes est due à une amélioration spontanée, il aurait fallu un groupe placebo pour cela. Mais ces résultats sont tout de même encourageants pour le traitement des TFI. Des études cliniques plus poussées, randomisées, en double aveugle et contre placebo doivent être effectuées pour pouvoir s'assurer de la réelle action des feuilles d'artichaut dans les troubles fonctionnels intestinaux. (73,114)

Dans la monographie de l'HMPC et également dans la monographie de l'organisation mondiale de la santé, les feuilles d'artichaut peuvent être utilisées pour le soulagement symptomatique des troubles digestifs tels que dyspepsie, ballonnements, flatulences. (111,115)

- *Posologie et mode d'administration*

La forme galénique privilégiée dans les études cliniques était un extrait hydro-alcoolique de feuilles d'artichaut. Selon la monographie HPMC de l'EMA, les posologies proposées changent en fonction de la forme galénique utilisée. Pour les extraits hydro-alcooliques, le DER et le solvant d'extraction (eau ou EtOH 20%) détermineront la posologie journalière maximale.

Proposition de traitement chez l'adulte :

Extraits secs d'artichaut : *Cynara cardunculus* L.:

Ext sec aqueux de feuilles sèches : 200-640mg par prise, 400-1320 mg par jour

Extraits sec aqueux de feuilles fraîches : 200-900mg par prise, 600-2700mg par jour

- *Effets indésirables, contre-indications et interactions*

Dans les études cliniques sur la dyspepsie fonctionnelle, les effets indésirables reportés étaient : diarrhées, crampes abdominales, nausées, acidité gastrique. Ceux-ci sont aussi indiqués dans les monographies de l'HMPC ainsi que de l'OMS.

Les contre-indications d'utilisation sont les suivantes : hypersensibilité ou allergie à l'artichaut ou à d'autres plantes de la même composition ou de la famille des Asteraceae, obstruction biliaire, cholangite, troubles hépatiques, calculs biliaires et autres troubles biliaires. De plus, l'utilisation chez les patients de moins de 12 ans n'est pas recommandée dû au manque de données, ainsi que chez la femme enceinte ou allaitante.

V. Conclusion

Les troubles fonctionnels intestinaux restent une pathologie dont tous les tenants et aboutissants ne sont pas encore totalement élucidés. La physiopathologie, pour commencer, n'est pas parfaitement connue, bien que de nombreuses études aient été conduites afin de pouvoir la comprendre. Ainsi, seuls des traitements symptomatiques sont disponibles, le développement de nouveaux traitements à visée curative dans cette indication demeurant compliqué.

Par ailleurs, il n'existe actuellement pas beaucoup de médicaments allopathiques dont l'indication est validée dans le traitement des symptômes des TFI. Ils peuvent se révéler efficaces pour une partie de la population. Pour le reste des patients, il faudra tout de même essayer de leur proposer un traitement permettant d'améliorer les symptômes. Certaines molécules peuvent être utilisées hors-AMM, donc sous la responsabilité du prescripteur après information claire du patient, et de préférence selon les posologies utilisées dans les études cliniques.

Enfin, pour les patients chez qui l'allopathie ne suffit pas, ou qui montrent une méfiance vis-à-vis de celle-ci, des thérapeutiques classées comme alternatives mais scientifiquement validées existent. Lors de la revue de la littérature, deux plantes se sont distinguées dans la prise en charge des TFI : le curcuma (*Curcuma longa* L.) et l'huile essentielle de menthe poivrée (*Mentha x piperita* L.). D'autres plantes peuvent être proposées également, bien que des études complémentaires seraient nécessaires pour s'assurer de l'efficacité réelle de celles-ci dans les TFI. Dans tous les cas, le professionnel de santé conseillant ces plantes devra vérifier l'absence totale de contre-indications et d'interactions à risque, ainsi que prendre en compte les précautions d'emploi avant leur utilisation.

FICHES RÉCAPITULATIVES

		SYMPTÔMES		
		CONSTIPATION	DIARRHÉES	BALLONNEMENTS / DOULEURS ABDOMINALES
ALLOPATHIE	1 ^{ère} intention	Laxatifs osmotiques Macrogol Non listé	Lopéramide Non listé	<u>Antispasmodiques :</u> Pinavérium Liste II Trimébutine Non listé ou liste II
	2 ^{ème} intention	Laxatifs stimulants Bisacodyl Non listé		
	Si échec	Agoniste 5-HT4 Prucalopride Liste I	Ondansétron Liste I Hors AMM	<u>Antidépresseurs :</u> ISRS : Citalopram, Fluoxétine, Paroxétine Liste I – Hors AMM Imipraminiques : Amitriptyline, Trimipramine Liste I – Hors AMM <u>Antiépileptiques :</u> Gabapentine Liste I – Hors AMM Prégabaline Liste I – Hors AMM

SYMPTÔMES			
CONSTIPATION		DIARRHÉES	BALLONNEMENTS/DOULEURS ABDOMINALES
AROMATHÉRAPIE			HE de Menthe poivrée <i>Mentha x Piperita</i> L.
			HE d'Anis vert <i>Pimpinella anisum</i> L. Ordonnance + inscription à l'ordonnancier
			HE de Carvi <i>Carum carvi</i> L.
PHYTOTHÉRAPIE			Curcuma <i>Curcuma longa</i> L.
			Anis vert <i>Pimpinella anisum</i> L.
			Artichaut <i>Cynara cardunculus</i> L.

RÈGLES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

CONSEILS GENERAUX :

- o Faire **3 repas/jour**, ni trop ni trop peu, en évitant les sensations de faim ou de « trop plein »
- o Manger **lentement, au calme, bien mâcher** les aliments
- o **Limiter :**
 - Les aliments gras, épicés
 - Le café
 - L'alcool
 - Les oignons
 - Les choux
 - Les haricots
 - Boissons gazeuses
 - Chewing-gums
 - Édulcorants finissant par -ol

Créent des
ballonnements



Déconseiller la mise en place de régimes d'évictions (lactose, gluten) sans réaliser de test d'évictions et sans accompagnement par un professionnel de santé

- o Répartir l'apport de fibres de façon homogène dans la journée
- o Pour le SII-C : promouvoir la régularité du réflexe d'exonération gastro-intestinal. **Répondre à la sensation de besoin défécatoire** survenant dans les 30 minutes après le réveil ou un repas.

EXERCICE PHYSIQUE :

- o Faire de l'exercice physique de manière **régulière** pour lutter contre la constipation
- o La durée et l'intensité sont à déterminer en fonction de la forme physique et des pathologies du patient
- o Améliore la sensation de distension abdominale et les ballonnements

APPORT HYDRIQUE SUFFISANT :

- o Consommer entre **1,5 et 2,1L** d'eau par jour

APPORTS EN FIBRES :

- o Augmenter les apports en fibres **solubles**, de manière **progressive sur 2 semaines**
- o Arriver à 25-30g de fibres/jour
- o +/- possibilité de se faire aider par la prise de Psyllium

ALLOPATHIE

SII-C / SII-M / CONSTIPATION FONCTIONNELLE

O 1^{ère} intention : laxatifs osmotiques (Macrogol)

NON LISTÉS

Utilisation possible durant la grossesse, l'allaitement, chez l'insuffisant rénal et hépatique

Posologie : 1 à 2 sachets par jour, en une seule prise le matin, à adapter en fonction de l'aspect des selles.

Exemple de spécialités (liste non exhaustive) : Movicol®, Transipeg®, Forlax®, Casenlax®.

SI ÉCHEC DU TRAITEMENT

O 2^{nde} intention : laxatifs stimulants (Bisacodyl)

NON LISTÉS

Contre-indications : insuffisance cardiaque, corticothérapie au long cours, grossesse.

Interactions médicamenteuses : médicaments induisant des torsades de pointes ou à marge thérapeutique étroite (digoxine, lithium, ...).

Précautions d'emploi : ne l'utiliser que de manière ponctuelle car risque de dépendance.

Posologie : 5mg/jour (possibilité d'augmenter à 2 cp/jour si résultat insuffisant) le soir au coucher.

Exemples de spécialités (liste non exhaustive) : Contalax®, Dulcolax®.

SI ÉCHEC DU TRAITEMENT

O Agoniste sélectif des récepteurs 5-HT₄ (Prucalopride)

LISTE I

Contre-indications : grossesse, allaitement.

Précautions d'emploi : adaptation de posologie nécessaire pour les insuffisants rénaux sévères et hépatiques (1 mg / jour).

Posologie : 2 mg/jour, au cours ou en dehors du repas, à n'importe quel moment de la journée.

Exemples de spécialité (liste non exhaustive) : Resolor®.

SII-D / SII-M / DIARRHÉES FONCTIONNELLES

O 1^{ère} intention : Lopéramide

NON LISTÉ

LISTE II

Contre-indications : non recommandé lors de l'allaitement.

Posologie : 2 mg deux fois par jour si symptômes diurnes, 2 à 4 mg au coucher si symptômes nocturnes.

Interactions médicamenteuses : augmente d'un facteur 3 la concentration plasmatique de desmopressine.

Exemple de spécialités (liste non exhaustive) : Imodium®, Diaretyl®.

SI ÉCHEC DU TRAITEMENT

O Antagonistes des récepteurs 5-HT₃ : Ondansétron

LISTE I

HORS AMM

Interactions médicamenteuses : allongement de l'intervalle QT si prise concomitante avec des médicaments ayant déjà cet effet indésirable, augmentation du risque d'arythmies.

Précautions d'emploi : adaptation de posologie nécessaire si insuffisant hépatique modérée ou sévère. Utilisation possible durant l'allaitement.

Posologie : titrage pour arriver à la posologie optimale ; maximum 8mg trois fois par jour.

Exemples de spécialités (liste non exhaustive) : Setofilm®, Zophren®.

DOULEURS ABDOMINALES BALLONNEMENTS FONCTIONNELS

O 1^{ère} intention : antispasmodiques

Pinavérium

LISTE II

Contre-indications : femme enceinte ou allaitante.

Précautions d'emploi : risque d'atteinte digestive haute important (dont ulcérations œsophagiennes). Les comprimés doivent être avalés en position assise, sans être croqués ni sucés, avec un grand verre d'eau au milieu du repas. Ne pas s'allonger dans les 30 minutes suivant la prise.

Posologie : 100 mg matin et soir ; maximum : 100 mg trois fois par jour.

Exemple de spécialités (liste non exhaustive) : Dicetel®.

Trimébutine

NON LISTÉ

Contre-indications : femme enceinte ou allaitante.

LISTE II

Posologie : 100 mg trois fois par jour ; maximum : 200 mg trois fois par jour.

Exemple de spécialités (liste non exhaustive) : Débridat®, Transacalm®.

SI ÉCHEC DU TRAITEMENT

O Antidépresseurs

ISRS

LISTE I

Contre-indication : traitement concomitant par inhibiteur de la MAO.

HORS AMM

- Citalopram

Contre-indications : grossesse, allaitement.

Interactions médicamenteuses : allongement de l'intervalle QT si prise concomitante avec des médicaments ayant déjà cet effet indésirable, augmentation du risque d'arythmies.

Précautions d'emploi : adaptation de posologie nécessaire si insuffisant hépatique léger à modéré, allongement de l'intervalle QT, possibles arythmies ventriculaires et torsades de pointes.

Posologie : titrage en commençant par 20 mg par jour pendant 3 semaines puis 40 mg/jour.

Exemples de spécialités (liste non exhaustive) : Seropram®.

- Fluoxétine

Contre-indications : grossesse, allaitement.

Interactions médicamenteuses : allongement de l'intervalle QT si prise concomitante avec des médicaments ayant déjà cet effet indésirable, augmentation du risque d'arythmies. **Inhibiteur du CYP 2D6.**

Précautions d'emploi : allongement de l'intervalle QT, possibles arythmies ventriculaires et torsades de pointes.

Posologie : 20 mg par jour.

Exemples de spécialités (liste non exhaustive) : Prozac®.

- Paroxétine

Interactions médicamenteuses : allongement de l'intervalle QT si prise concomitante avec des médicaments ayant déjà cet effet indésirable, augmentation du risque d'arythmies. **Inhibiteur du CYP 2D6.**

Précautions d'emploi : chez l'insuffisant hépatique ou rénal ne pas dépasser 20mg / jour , allongement de l'intervalle QT, possibles arythmies ventriculaires et torsades de pointes.

Posologie : titrage en commençant par 12,5 mg par jour, puis augmentation jusqu'à 50 mg par jour en fonction de la tolérance.

Exemples de spécialités (liste non exhaustive) : Deroxat®.

Imipraminiques

Recul très important sur cette classe thérapeutique, mais effets atropiniques, allongement de l'intervalle QT et constipation.

LISTE I

HORS AMM

Contre-indications : grossesse et allaitement.

- Amitriptyline

Posologie : titrage en commençant par 10 mg une fois par jour et 25 mg le soir, puis augmenter de 25 mg par semaine le soir jusqu'à arriver à 10 mg une fois par jour et 75 mg le soir.

Exemples de spécialités (liste non exhaustive) : Elavil®, Laroxyl®.

- Trimipramine

Posologie : 50 mg le matin ou 10 mg le matin et 40 mg le soir.

Exemples de spécialités (liste non exhaustive) : Surmontil®.

0 Antiépileptiques

LISTE I

HORS AMM

Contre-indication : grossesse, allaitement.

Précaution d'emploi : ajustement de posologie chez l'insuffisant rénal en fonction de la clairance de la créatinine, arrêt du traitement de façon progressive (sur au moins une semaine).

- Gabapentine

Posologie : titrage en commençant par 100 mg trois fois par jour pendant 3 jours, puis augmentation des posologies jusqu'à 200 mg trois fois par jour.

Exemples de spécialités (liste non exhaustive) : Neurontin®.

- Prégabaline

Posologie : titrage en commençant par 50 mg trois fois par jour pendant 3 jours, puis augmentation de 50 mg tous les 4 jours jusqu'à atteindre 200 mg trois fois par jour.

Exemples de spécialités (liste non exhaustive) : Lyrica®.

AROMATHÉRAPIE

Les huiles essentielles soulagent majoritairement les douleurs abdominales et les sensations de ballonnements.

o **Menthe poivrée : *Mentha x piperita* L.**

Essais cliniques : amélioration de la douleur abdominale.

Contre-indications : hypersensibilité à l'HE de menthe poivrée ou au menthol, pathologies hépatiques, cholangite, achlorhydrie, calculs biliaires, autres troubles biliaires.

Ne pas utiliser chez le nourrisson, l'enfant de moins de 8 ans, la femme enceinte ou allaitante.

Interactions médicamenteuses : possible interaction avec la felodipine (augmentation de sa concentration plasmatique).

Précautions d'emploi : RGO, hernie hiatale, calculs rénaux. Ne pas ingérer simultanément des antiacides ou de la nourriture.

Posologie :

2 gouttes d'HE 3 fois par jour sur un support neutre (miel, mie de pain, comprimés neutres, etc).

OU

Colpermin® : 2 capsules 3 fois par jour ; cures de 1 à 2 semaines, maximum 3 mois pour les formes gastro-résistantes. Les capsules doivent être avalées, pas croquées ni sucées en raison de la possible irritation locale au niveau de la muqueuse. Pour les formes non gastro-résistantes, les prendre 1h avant le repas.

o **Anis vert : *Pimpinella anisum* L.**

ORDONNANCE NÉCESSAIRE +
INSCRIPTION À L'ORDONNANCIER

Essais cliniques : amélioration de la douleur abdominale et des ballonnements.

Contre-indications : hypersensibilité à la famille des Apiaceae (fenouil, anis cèleri, coriandre, aneth). Ne pas utiliser chez le nourrisson, l'enfant de moins de 8 ans, la femme enceinte ou allaitante.

Interactions médicamenteuses : effet inducteur du CYP 2D6 dans plusieurs études animales, possible interaction avec la codéine (augmentation de son effet). Interaction probable avec le paracétamol caféiné (diminution de sa concentration sanguine).

Posologie :

2 gouttes d'HE 3 fois par jour sur un support neutre (miel, mie de pain, comprimés neutres, etc).

OU

Capsules gastro-résistantes : 200 mg trois fois par jour. Ne pas prendre le traitement plus de 2 semaines d'affilées : effet carcinogène probable de l'estragole

O Carvi : *Carum carvi* L.

Association recommandée avec l'HE de menthe poivrée.

Essais cliniques : amélioration de la douleur abdominale et des ballonnements.

Contre-indications : hypersensibilité à la famille des Apiaceae, patients présentant une obstruction du canal biliaire, une insuffisance hépatique.

Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou allaitante.

Interaction médicamenteuse : la prise chronique de cette HE peut induire une modification de la pharmacocinétique du paracétamol.

Posologie : 1 goutte d'HE 3 fois par jour sur un support neutre (miel, mie de pain, comprimés neutres, ...).

PHYTOTHÉRAPIE

O **Curcuma : *Curcuma longa* L.**

Essais cliniques : soulagement global des symptômes.

Contre-indications : obstruction biliaire, cholangite, troubles hépatiques, lithiase biliaire, autres troubles biliaires.

Posologie : extraits secs de curcuma en gélules
DER 5.5-6.5 : 1 : 100-200mg deux fois par jour
DER 13-25 : 1 : 90 – 162 mg, divisé en deux à cinq prises

O **Anis vert : *Pimpinella anisum* L.**

Contre-indications : hypersensibilité à la famille des Apiaceae (fenouil, anis cèleri, coriandre, aneth). Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 12 ans.

Posologie : infusion d'anis vert, 1 à 3,5g de graines d'anis vert dans 150 mL d'eau bouillante, 3 fois par jour.

O **Artichaut : *Cynara cardunculus* L.**

Essais cliniques : amélioration de la douleur abdominale et des ballonnements.

Contre-indications : hypersensibilité ou allergie à l'artichaut ou à la famille des Astéraceae, patients présentant une obstruction du canal biliaire, cholangite, troubles hépatiques et autres troubles biliaires.

Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou allaitante, et chez l'enfant de moins de 12 ans.

Interaction médicamenteuse : interaction possible avec les anticoagulants coumariniques (Coumadine®, Mini-sintrom®, Sintrom®).

Posologie : extraits secs d'artichaut
DER 2-7.5 : 1 : 200 -640 mg par prise, 400-1320 mg par jour
DER 15-35 : 1 : 200-900 mg par prise, 600-2700 mg par jour

1. Ducrotté P. Physiopathologie et traitement des troubles fonctionnels intestinaux. Gastro-Entérologie. **2005**
2. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD et al. Functional bowel disorders. Gastroenterology. **Avr 2006** ; 130(5):1480-91.
3. Dapoigny M, Scanzi J. Aspects pharmaco-économiques du syndrome de l'intestin irritable. **2014** ; 21:6.
4. Lovell RM, Ford AC. Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. **Juill 2012**;10(7):712-721.e4.
5. Université virtuelle francophone. Colopathie fonctionnelle - Support de cours. [Internet] **2009**
6. Dapoigny M, Bellanger J, Bonaz B, et al. Irritable bowel syndrome in France: a common, debilitating and costly disorder. Eur J Gastroenterol Hepatol. **Oct 2004** ; 16(10):995-1001.
7. Hulisz D. The Burden of Illness of Irritable Bowel Syndrome: Current Challenges and Hope for the Future. J Manag Care Pharm. **Juill 2004** ;10(4):299-309.
8. Mathieu N. Comorbidités somatiques dans le Syndrome de l'Intestin Irritable : fibromyalgie, syndrome de fatigue chronique et cystite interstitielle/syndrome de la vessie douloureuse. Gastroentérologie Clin Biol. **1 févr 2009** ;33:S17-25.
9. Mayer EA, Tillisch K. The Brain-Gut Axis in Abdominal Pain Syndromes. Annu Rev Med. **18 févr 2011** ; 62(1):381-96.
10. Ducrotté P, Melchior C, Leroi A-M, Gourcerol G. Motricité de l'estomac et de l'intestin grêle. Gastro-entérologie - 9-000-A-20. **2 nov 2017**
11. SNFGE : les fondamentaux de la pathologie digestive [Internet]. **Octobre 2014**.
12. Bonaz PB. Motricité du tube digestif. :56. [Internet] **2011**
13. Narducci F, Snape WJ, Battle WM, et al. Increased colonic motility during exposure to a stressful situation. Dig Dis Sci. **janv 1985** ; 30(1):40-4.
14. Mertz H, Naliboff B, Munakata J, et al. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. **Juill 1995** ;109(1):40-52.
15. Ohman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. **Mars 2010** ; 7(3):163-73.
16. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. Gastroenterology. **Mars 2004** ;126(3):693-702.
17. Chalabi S, Merzougui Z-D, Muller C. Probiotiques et troubles fonctionnels intestinaux :

conseils à l'officine. Université Paul Sabatier, Toulouse 3; **2017**.

18. Vergnolle N. Postinflammatory visceral sensitivity and pain mechanisms. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. **Mai 2008** ;20 Suppl 1:73-80.
19. Rescigno M. The intestinal epithelial barrier in the control of homeostasis and immunity. *Trends Immunol*. **Juin 2011** ; 32(6):256-64.
20. FMPMC-PS - Histologie : les tissus - Niveau PAES [Internet]. **2008**
21. Bertiaux-Vandaële N, Youmba SB, Belmonte L, 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. *Am J Gastroenterol*. **Déc 2011** ;106(12):2165-73.
22. Piche T, Barbara G, Aubert P, et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut*. **Févr 2009** ;58(2):196-201.
23. Garvin B, Wiley JW. The role of serotonin in irritable bowel syndrome: implications for management. *Curr Gastroenterol Rep*. **Août 2008** ;10(4):363-8.
24. Colucci R, Blandizzi C, Bellini M, et al. The genetics of the serotonin transporter and irritable bowel syndrome. *Trends Mol Med*. **Juill 2008** ;14(7):295-304.
25. Barbaro MR, Di Sabatino A, Cremon C, 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.
26. Lacy Brian E, Mearin F, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. **1 mai 2016** ;150(6):1393-1407.e5.
27. Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, et al. Clinical Practice Guideline: Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in the adult. *Rev Esp Enfermedades Dig* [Internet]. **2016**
28. Vanuytsel T, Tack JF, Boeckxstaens GE. Treatment of abdominal pain in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol*. **1 août 2014** ; 49(8):1193-205.
29. Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive. Recommandations TFI [Internet]. **2016**
30. Trinkley KE, Nahata MC. Medication Management of Irritable Bowel Syndrome. *Digestion*. **2014** ;89(4):253-67.
31. Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive. Recommandations constipation. **2017** [Internet].
32. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. American College of Gastroenterology Monograph on the Management of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation. *Am J Gastroenterol*. **Août 2014** ;109(S1):S2-26.

33. Wall GC, Bryant GA, Bottenberg MM, et al. Irritable bowel syndrome: A concise review of current treatment concepts. *World J Gastroenterol WJG*. **21 juill 2014** ;20(27):8796-806.
34. Société savante médicale française d'hépto-gastroentérologie et d'oncologie digestive. Recommandations FODMAPs. **Juin 2016**. [Internet]
35. Thériaque. Spécialité de la classe ATC macrogol [Internet]. Mise à jour : **avril 2020**.
36. Thériaque. Spécialités de la classe ATC macrogol en association [Internet]. Mise à jour : **avril 2020**.
37. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - BISACODYL EG LABO CONSEIL 5 mg, comprimé enrobé gastro-résistant - [Internet]. Mise à jour : **avril 2020**.
38. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - PICOPREP, poudre pour solution buvable - [Internet]. Mise à jour : **avril 2020**.
39. Thériaque. MODANE CPR - Monographie spécialité [Internet]. Mise à jour : **avril 2020**.
40. Thériaque. Spécialité de la classe ATC bisacodyl [Internet]. Mise à jour : **avril 2020**.
41. Base de données publique des médicaments. Fiche info - RESOLOR 1 mg, comprimé pelliculé - [Internet]. Mise à jour : **avril 2020**.
42. Camilleri M, Boeckxstaens G. Dietary and pharmacological treatment of abdominal pain in IBS. *Gut*. **1 mai 2017** ;66(5):966-74.
43. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - LOPERAMIDE BIOGARAN 2 mg, gélule. Mise à jour : **avril 2020**.
44. 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.
45. Garsed K, Chernova J, Hastings M, et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut*. **Oct 2014** ; 63(10):1617-25.
46. Gunn D, Fried R, Lalani R, et al. Treatment of Irritable Bowel Syndrome With Diarrhoea Using Titrated Ondansetron (TRITON): Study Protocol for a Randomised Controlled Trial. *Trials*. **20 août 2019** ; 20(1).
47. Reece-Stremtan S, Campos M, Kokajko L, The Academy of Breastfeeding Medicine, Brodribb W, Noble L, et al. ABM Clinical Protocol #15: Analgesia and Anesthesia for the Breastfeeding Mother, Revised 2017. *Breastfeed Med*. nov 2017;12(9):500-6.
48. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - ONDANSETRON BIOGARAN 8 mg, comprimé orodispersible - [Internet]. Mise à jour : **avril 2020**.

49. Thériaque. Spécialités de la classe ATC ondansétron [Internet]. Mise à jour : **avril 2020**.
50. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - TIXTAR 550 mg, comprimé pelliculé [Internet]. Mise à jour : **avril 2020**.
51. 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.
52. Yoon SL, Grundmann O, Koepp L, Farrell L. Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS) in Adults: Conventional and Complementary/Alternative Approaches. *Altern Med Rev*. **2011** ; 18.
53. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - DICETEL 100 mg, comprimé pelliculé [Internet]. Mise à jour : **avril 2020**.
54. Thériaque. Spécialités de la classe ATC pinavérium [Internet]. Mise à jour : **avril 2020**.
55. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - DEBRIDAT 100 mg, comprimé pelliculé [Internet]. Mise à jour : **avril 2020**.
56. Thériaque. Spécialités de la classe ATC trimébutine [Internet]. Mise à jour : **avril 2020**.
57. Halpert A, Dalton CB, Diamant NE, et al. Clinical Response to Tricyclic Antidepressants in Functional Bowel Disorders is not Related to Dosage. *Am J Gastroenterol*. **Mars 2005**;100(3):664-71.
58. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - PAROXETINE EG 20 mg, comprimé pelliculé sécable [Internet]. Mise à jour : **avril 2020**.
59. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - SEROPRAM 20 mg, comprimé pelliculé sécable [Internet]. Mise à jour : **avril 2020**.
60. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - FLUOXETINE EG 20 mg, gélule [Internet]. Mise à jour : **avril 2020**.
62. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit GABAPENTINE BIOGARAN 100 mg, gélule [Internet]. Mise à jour : **avril 2020**.
63. Base de données publique des médicaments. Fiche info - LYRICA 300 mg, gélule [Internet]. Mise à jour : **avril 2020**.
64. Couic-Marinier F, Lobstein A. Les huiles essentielles gagnent du terrain à l'officine. *Actual Pharm*. **Avr 2013** ; 52(525):18-21.
65. Desmares C, Laurent A, Delerme C. Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles. **Mai 2008** :18.
66. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les huiles essentielles [Internet]. **2017**.

67. Code de la santé publique - Article D4211-13. Code de la santé publique.
68. Code de la santé publique - Article L3322-5. Code de la santé publique.
69. Anton R, Mulon L. Huiles essentielles et cosmétiques « bio ». **2019** ;10.
70. McKay DL, Blumberg JB. A review of the bioactivity and potential health benefits of peppermint tea (*Mentha piperita* L.). *Phytother Res.* **1 août 2006** ; 20(8):619-33.
71. Pittler MH. Peppermint Oil for Irritable Bowel Syndrome: A Critical Review and Metaanalysis. **1998** ;93(7):5.
72. World Health Organization. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 2. Geneva: World Health Organization; 1999.
73. Grundmann O, Yoon SL. Complementary and alternative medicines in irritable bowel syndrome: An integrative view. *World J Gastroenterol WJG.* **14 janv 2014** ; 20(2):346-62.
74. EMA. *Menthae piperitae aetheroleum* [Internet]. **Sept 2018.**
75. Currò D, Ianiro G, Pecere S, et al. Probiotics, fibre and herbal medicinal products for functional and inflammatory bowel disorders. *Br J Pharmacol.* **Juin 2017** ;174(11):1426-49.
76. Amato A, Liotta R, Mulè F. Effects of menthol on circular smooth muscle of human colon: Analysis of the mechanism of action. *Eur J Pharmacol.* **Oct 2014** ;740:295-301.
77. Fifi AC, Axelrod CH, Chakraborty P, Saps M. Herbs and Spices in the Treatment of Functional Gastrointestinal Disorders: A Review of Clinical Trials. *Nutrients.* **Nov 2018** ;10(11):1715.
78. 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.**
79. Wu JCY. Complementary and Alternative Medicine Modalities for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Facts or Myths? *Gastroenterol Hepatol.* **Nov 2010** ;6(11):705-11.
80. Calapai G, Minciullo PL, Miroddi M, et al. Contact dermatitis as an adverse reaction to some topically used European herbal medicinal products – Part 3: *Mentha x piperita* – *Solanum dulcamara*. *Contact Dermatitis.* **2016** ;74(3):131-44.
81. McKay DL, Blumberg JB. A review of the bioactivity and potential health benefits of peppermint tea (*Mentha piperita* L.). *Phytother Res.* **2006** ;20(8):619-33.
82. Samojlik I, Mijatović V, Petković S, et al. The influence of essential oil of aniseed (*Pimpinella anisum*, L.) on drug effects on the central nervous system. *Fitoterapia.* **Déc 2012** ;83(8):1466-73.
83. World Health Organization. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 3. Geneva: World Health Organization; **1999.** 1 p.

84. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal medicines. 3rd ed. London ; Grayslake, IL: Pharmaceutical Press; **2007**. 710 p.
85. Boskabady MH, Ramazani-Assari M. Relaxant effect of Pimpinella anisum on isolated guinea pig tracheal chains and its possible mechanism(s). J Ethnopharmacol. **Janv 2001** ;74(1):83-8.
86. Mosaffa-Jahromi M, Lankarani KB, Pasalar M, et al. Efficacy and safety of enteric coated capsules of anise oil to treat irritable bowel syndrome. J Ethnopharmacol. **Déc 2016** ; 194:937-46.
87. EMA. Anisi aetheroleum [Internet]. **Sept 2018**.
88. Samojlik I, Petković S, Stilinović N, et al. Pharmacokinetic Herb–Drug Interaction between Essential Oil of Aniseed (Pimpinella anisum L., Apiaceae) and Acetaminophen and Caffeine: A Potential Risk for Clinical Practice. Phytother Res. **1 févr 2016** ;30(2):253-9.
89. Mahboubi M. Caraway as Important Medicinal Plants in Management of Diseases. Nat Prod Bioprospecting. **29 oct 2018** ;9(1):1-11.
90. May B, Köhler S, Schneider B. Efficacy and tolerability of a fixed combination of peppermint oil and caraway oil in patients suffering from functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther. **27 déc 2000** ;14(12):1671-7.
91. Coon JT, Ernst E. Herbal medicinal products for non-ulcer dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther. **1 oct 2002** ;16(10):1689-99.
92. EMA. Carvi aetheroleum [Internet]. **Sept 2018**.
93. Jorite S. La phytothérapie, une discipline entre passé et futur : de l'herboristerie aux pharmacies dédiées au naturel. Université de Bordeaux ; **2015**.
94. Agence du Médicament. Cahiers n°3 de l'Agence - Médicaments à base de plantes. Paris; **1998**.
95. Code de la santé publique - Article L511-1. Code de la santé publique.
96. Desmas X, Delgutte A. Guide du stage de pratique professionnelle en officine. Paris: Collège des pharmaciens - Conseillers et Maîtres de stage; **2018**. Report No.: 25.
97. Chabrier J-Y. Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie. Université de Nancy; **2010**.
98. EMA. Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products. **Jan 2009**. p. 19.
99. Rahimi R, Abdollahi M. Herbal medicines for the management of irritable bowel syndrome: A comprehensive review. World J Gastroenterol WJG. **21 févr 2012** ;18(7):589-600.

100. Aldini R, Budriesi R, Roda G, Micucci M, Ioan P, D'Errico-Grigioni A, et al. Curcuma longa Extract Exerts a Myorelaxant Effect on the Ileum and Colon in a Mouse Experimental Colitis Model, Independent of the Anti-Inflammatory Effect. PLoS ONE .**12 sept 2012**
101. EMA. Curcumae longae rhizoma [Internet]. **2018**.
102. Curcumin and fennel essential oil improve symptoms and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. J Gastrointestin Liver Dis. **1 juin 2016** ; 25(2).
103. Qin Xiang Ng, Soh AYS, Loke W, Venkatanarayanan N, Lim DY, Yeo W-S. A Meta-Analysis of the Clinical Use of Curcumin for Irritable Bowel Syndrome (IBS). J Clin Med. **Oct 2018** ; 7(10):298.
104. Di Ciaula A, Portincasa P, Maes N, Albert A. Efficacy of bio-optimized extracts of turmeric and essential fennel oil on the quality of life in patients with irritable bowel syndrome. Ann Gastroenterol. **2018** ;31(6):685-91.
105. Irving GRB, Karmokar A, Berry DP, Brown K, Steward WP. Curcumin: The potential for efficacy in gastrointestinal diseases. Best Pract Res Clin Gastroenterol. **Août 2011**; 25(4-5):519-34.
106. Shojaii A, Abdollahi Fard M. Review of Pharmacological Properties and Chemical Constituents of Pimpinella anisum. ISRN Pharm. **16 juill 2012**.
107. Tirapelli CR, de Andrade CR, Cassano AO, et al. Antispasmodic and relaxant effects of the hidroalcoholic extract of Pimpinella anisum (Apiaceae) on rat anococcygeus smooth muscle. J Ethnopharmacol. **Mars 2007** ; 110(1):23-9.
108. Shahamat Z, Abbasi-Maleki S, Mohammadi Motamed S. Evaluation of antidepressant-like effects of aqueous and ethanolic extracts of Pimpinella anisum fruit in mice. Avicenna J Phytomedicine. **2016** ;6(3):322-8.
109. EMA. Anisi fructus [Internet]. **2018**.
110. Pimpinella anisum in modifying the quality of life in patients with functional dyspepsia: A double-blind randomized clinical trial. J. Res Med Sci. **Dec 2014** ; 19(12) : 1118-1123.
111. World Health Organization. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 4. Geneva: World Health Organization; **1999**. 1 p.
112. Emendörfer F, Emendörfer F, Bellato F, et al. Antispasmodic Activity of Fractions and Cynaropicrin from Cynara scolymus on Guinea-Pig Ileum. Biol Pharm Bull. **2005** ;28(5):902-4.
113. Costabile A, Kolida S, Klinder A, et al. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study to establish the bifidogenic effect of a very-long-chain inulin extracted from globe artichoke (Cynara scolymus) in healthy human subjects. Br J Nutr. **Oct 2010** ;104(7):1007-17.
114. Walker AF, Middleton RW, Petrowicz O. Artichoke leaf extract reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a post-marketing surveillance study. Phytother Res. **1 févr 2001** ;15(1):58-61.

115. EMA. Cynarae folium [Internet]. **2018.**

Auteur : MARTY Mélissa

Prise en charge des troubles fonctionnels intestinaux à l'officine : allopathie, aromathérapie, phytothérapie.

Directeur de thèse : Pr. FABRE Nicolas

Lieu et date de soutenance : Toulouse, le 30 juin 2020

Résumé : Les troubles fonctionnels intestinaux ont une prévalence de 10% en Europe. Malgré les recherches effectuées à ce jour, leur origine n'est pas encore totalement élucidée. Plusieurs pistes sont étudiées plus profondément, mais aucune ne se démarque réellement pour identifier l'étiologie de ces troubles. Ainsi, les traitements disponibles dans l'arsenal thérapeutique du pharmacien d'officine ou du médecin généraliste sont limités aux traitements symptomatiques.

Face au désir de plus en plus fort des patients de se tourner vers une médecine « plus naturelle », des études sont effectuées chaque année sur l'efficacité des plantes dans cette pathologie. Plusieurs ont montré leur supériorité face au placebo dans des études cliniques. Le pharmacien doit s'assurer de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité de ces options thérapeutiques.

Irritable bowel syndrome management in pharmacy : allopathy, aromatherapy, phytotherapy.

Irritable bowel syndrome has a prevalence of 10% in Europe. Despite all investigations performed to date, its true origin remains unfound. Many leads are deeply studied, but none of them can explain precisely the etiology. Therefore, only symptomatic treatments are for now available for the pharmacist or the general practitioner.

Nowadays patients turn toward more natural medicines. To answer that demand, studies are performed in order to show the efficacy of plants in this indication. Several placebo-controlled studies have shown their superiority. Pharmacists have to check the quality, the innocuity and the efficacy of these options before every dispensation.

Mots-clés : Troubles fonctionnels intestinaux ; TFI ; allopathie ; aromathérapie ; phytothérapie ; constipation ; diarrhée ; ballonnement ; menthe poivrée ; curcuma ; anis vert ; artichaut.

Discipline administrative : Pharmacie

Intitulé et adresse de l'U.F.R : Université Paul Sabatier Toulouse III – Faculté des sciences pharmaceutiques – 35 chemin des maraichers, 31062 Toulouse cedex 09