

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DE SANTÉ
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2024

THESE 2024/TOU3/2025

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

RABEJAC JULIE

**LE SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE : PISTES
PHYSIOPATHOLOGIQUES, STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES ET PLACE DU
PHARMACIEN D'OFFICINE**

Soutenue publiquement le 30 Avril 2024

Directeur de thèse : Sainte-Marie Yannis

JURY

Président : Douin-Echinard Victorine

1er assesseur : Sainte-Marie Yannis

2ème assesseur : Ortega Emeline

**PERSONNEL ENSEIGNANT du Département des Sciences Pharmaceutiques
de la Faculté de santé
au 08 mars 2023**

Professeurs Émérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique Toxicologie -
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E.	Sémiologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	Mme COUDERC B.	Biochimie
M. FAVRE G.	Biochimie	M. CUSSAC D.	Physiologie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie	(Doyen-directeur)	Chimie
M. PARINI A.	Physiologie	Mme DERAËVE C.	Thérapeutique
M. PASQUIER C.	Bactériologie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme ROUSSIN A.	Virologie	Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme SALLERIN B.	Pharmacologie	M. GUIARD B.	Pharmacologie
(Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique	M. LETISSE F.	Chimie
M. VALENTIN A.	Parasitologie	Mme MULLER-STAUMONT C.	pharmaceutique
		Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Toxicologie -
		M. SEGUI B.	Sémiologie
		Mme SIXOU S.	Chimie analytique
		M. SOUCHARD J-P.	Biologie Cellulaire
		Mme TABOULET F.	Biochimie
		Mme WHITE-KONING M.	Chimie analytique
			Droit
			Pharmaceutique
			Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique Biochimie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme KELLER L.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Biophysique	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme SALABERT A.S.	Biochimie	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Pharmacologie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)		Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie Immunologie
		Mme COLACIOS C. (*)	Physiologie
		Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Chimie Pharmaceutique Chimie Pharmaceutique
		Mme EL GARAH F.	Toxicologie
		Mme EL HAGE S.	Toxicologie
		Mme FALLONE F.	Pharmacognosie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Chimie Pharmaceutique Pharmacologie
		Mme GADEA A.	Biochimie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Physiologie
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacognosie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Toxicologie
		Mme LEFEVRE L.	Biochimie
		Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Biochimie
		M. LEMARIE A.	Microbiologie
		M. MARTI G.	Physiologie
		Mme MONFERRAN S	Chimie Pharmaceutique
		M. PILLOUX L.	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Hématologie

M. STIGLIANI J-L.	Pharmacie Galénique
M. SUDOR J. (*)	Pharmacognosie
Mme TERRISSE A-D.	
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	
Mme VANSTEELANDT M.	

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
M. AL SAATI A	Biochimie	Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie	Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique	M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie		
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique		
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire,		
Mme STRUMIA M.	Immunologie		
	Pharmacie Clinique		

REMERCIEMENTS

J'adresse mes vifs remerciements à Monsieur Yannis Sainte Marie, le directeur de cette thèse, pour son encadrement et ses conseils précieux tout au long de ce travail, ainsi qu'à **Madame Victorine Douin-Echinard** pour sa présence en tant que Présidente du Jury et pour son attention portée à cette thèse.

Je remercie chaleureusement mes titulaires en pharmacie, Emeline Ortega et Mathilde Reberga pour leur précieuse contribution à mon parcours académique et professionnel en pharmacie. Vos compétences et votre dévouement ont été des éléments essentiels dans ma formation en tant que pharmacienne. Je suis profondément reconnaissante pour les opportunités d'apprentissage que vous m'avez offertes et pour la confiance que vous avez placée en moi tout au long de mon parcours. Merci Emeline de faire partie de ce jury aujourd'hui.

J'adresse un immense merci aux personnes les plus importantes de ma vie, à qui je dois tout et que j'aime par-dessus tout : mes parents et ma soeur, Manuela, Christophe et Anna. Merci pour votre soutien perpétuel et votre amour inconditionnel. Vous êtes le pilier solide sur lequel j'ai toujours pu compter, de mon enfance jusqu'à aujourd'hui, et sur lequel je compterai toujours. Vous êtes mon refuge, mon bonheur, mes rires, mes larmes, ma famille, mon sang. Je vous aime. Et mention spéciale à **Nicolas**, compagnon de ma soeur, je suis heureuse que tu fasses partie de la famille, mon beau-frère !

Je remercie mon compagnon et partenaire de vie, Ashot. Tu es mon soutien et mon bonheur quotidien, mon pilier, ma force. Merci d'être entré dans ma vie, d'enseigner chaque journée et de me rendre plus heureuse chaque jour ♡

Un immense merci à Clara, présente depuis la PACES jusqu'au doctorat, et bien plus encore. Mon binôme de choc, ma meilleure amie, à qui je peux tout confier, avec qui je peux rire, pleurer, chanter, partir en vacances, me poser à l'Echanson pour discuter à n'importe quelle heure de tout, de rien, de la vie... Celle qui me connaît mieux que sa poche et toujours prête pour me suivre dans tous mes délires, merci pour tout depuis le début !

Un grand merci à Léa R, une magnifique rencontre durant ces études : le stage en pharmacovigilance, la pharmacie St Aubin, la 6ème année à travailler la mycologie et la botanique au

café... et puis nos thèses ! C'est toujours un plaisir de partager des moments avec toi, ta bonne humeur quotidienne et ta maturité sont très inspirantes et sont un véritable vent de fraîcheur !

Je remercie tous mes amis et mes rencontres de ces dernières années : Maxime mon super ami avec qui je partage d'énormes fous-rires depuis le lycée (remember les cours de mathématiques à manger du crunch au fond de la salle, maintenant te voilà dentiste et moi pharmacienne), **Manon** ma collègue de la pharmacie de la Gare et véritable coup de coeur amical, **Lorrène** mon amie et rayon de soleil à l'humour et la bienveillance inestimables, Léa B, Olivier, Adel...

Un grand merci à mes deux grands-mères Maria et Anny, avec mes plus grandes pensées aux deux étoiles qui nous regardent de là-haut, **Pedro et René**. Je sais qu'ils sont fiers de moi autant que vous l'êtes.

Merci à tout le reste de ma famille, à mes marraines Josefa et Dolores dont je porte fièrement les prénoms, et à tous mes cousins.

Et évidemment, merci à mon petit Perlo, mon petit bébé que j'ai adopté il y a maintenant presque 3 ans. Tu m'as toujours tenu compagnie, durant toutes ces heures de travail acharné à mon bureau. A l'instant même où j'écris ces lignes, tu es là près de moi, mon petit animal, mon meilleur ami.

SOMMAIRE

I. PREMIÈRE PARTIE : LE SII, ÉTAT DES LIEUX.....	14
A. Définition et épidémiologie.....	14
1. Définition.....	14
2. Épidémiologie.....	15
2.1 Influence du sexe.....	15
2.2 Influence de l'âge.....	16
2.3 Influence de la zone géographique.....	16
B. Symptomatologie et diagnostic différentiel.....	17
1. Symptomatologie.....	17
1.1 Confusion avec les MICI : différences entre MICI et SII.....	17
1.2 Différents sous-groupes de SII.....	19
2. Diagnostic différentiel, potentiellement nouvellement d'exclusion.....	20
2.1 Critères de Manning.....	21
2.2 Critères de Rome.....	21
2.3 Évolution dans la classification des critères de Rome.....	22
3. Examens complémentaires.....	23
3.1 Recommandations de l'ACG 2022 :.....	23
C. Physiologie et anatomie fonctionnelle de l'intestin.....	25
1. Anatomie de l'intestin grêle et du côlon.....	25
1.1 Anatomie, histologie et physiologie de l'intestin grêle.....	25
1.2 Différents types cellulaires.....	26
2. Anatomie, histologie et physiologie du côlon.....	27
3. Motricité de l'intestin grêle.....	28
3.1 Innervation.....	28
3.1.1 Système nerveux intrinsèque.....	28
3.1.2 Système nerveux extrinsèque.....	29
3.1.3 Les cellules de Cajal.....	29
3.2 Intestin grêle en période interdigestive : le complexe migrant interdigestif.....	29
3.3 Intestin grêle en période digestive (ou post-prandiale).....	30
4. Motricité du côlon.....	30
5. Rôle des hormones sexuelles.....	31
6. Intégrité épithéliale.....	31
6.1 Concept de barrière intestinale et perméabilité intestinale.....	31
6.2 Rôle des oestrogènes dans la barrière intestinale.....	32
7. Le microbiote intestinal.....	33
7.1 Définitions.....	33
7.2 Effet barrière et fonctions immunitaires du microbiote.....	34
7.3 Fonctions métaboliques du microbiote.....	34
7.3.1 Glucides.....	35
7.3.2 Gaz.....	35
7.3.3 Protéines.....	35
7.3.4 Lipides.....	35
D. Pistes physiopathologiques.....	36

1. Altérations de la motricité intestinale.....	36
1.1 Au niveau du grêle.....	36
1.2 Au niveau colique.....	37
1.3 Conséquences.....	37
2. Hypersensibilité viscérale.....	37
2.2 Mécanisme de survenue de l'hypersensibilité.....	38
3. Inflammation et système immunitaire.....	39
3.1 Les mastocytes.....	39
3.2 Les lymphocytes.....	39
3.3 Les cytokines.....	40
3.4 Les cellules dendritiques (DC).....	40
3.5 Les récepteurs de type Toll (TLR).....	40
4. Altération de la perméabilité épithéliale intestinale.....	40
5. Dysbiose.....	41
5.1 La dysbiose intestinale dans le SII.....	41
5.2 Principales altérations du microbiote dans le SII.....	42
5.3 Changements dans la composition du microbiote dans le SII : analyse approfondie par sous-types.....	43
5.3.1 SII-D.....	43
5.3.2 SII-C.....	44
5. Influence de certains facteurs génétiques.....	45
E. Interactions entre les facteurs physiopathologiques d'origine périphérique.....	45
1. Hypersensibilité, inflammation et perméabilité.....	45
1.1 Hypersensibilité induite par des facteurs immunologiques : interaction entre récepteurs PARs et cellules de l'immunité.....	46
1.1.1 Les récepteurs PARs.....	46
1.1.2 Activation et effets des récepteurs PARs.....	46
1.1.3 Activation des nocicepteurs intestinaux et sensibilisation neuronale périphérique.....	47
1.1.4 Rôle des mastocytes.....	47
1.1.5 Autres acteurs intervenants dans l'hypersensibilité, la perméabilité : les éosinophiles et les sels biliaires.....	48
1.2 Sensibilisation des fibres nociceptives, inflammation et perméabilité par des facteurs microbiens.....	49
1.2.1 Dysbiose et sensibilisation périphérique des fibres nociceptives.....	49
1.2.2 Dysbiose et perméabilité via les sérines-protéases.....	50
1.2.3 Dysbiose et inflammation.....	50
1.2.4 Dysbiose intestinale et sensibilité, perméabilité chez les SII-D.....	50
1.2.6 Dysbiose intestinale et inflammation chez les patients SII-D.....	51
1.3 Sensibilisation des fibres nociceptives par des facteurs épithéliaux.....	51
1.3.1 Hypersensibilité et interaction entre trypsine-3 et les récepteurs PARs.....	51
2. Altérations de la motricité.....	52
2.1 Altérations motrices et microbiote.....	52
2.2 Altérations motrices et sels biliaires.....	52
2.3 Altérations motrices et sérotonine.....	53
2.3.1 Etude de la concentration plasmatique en 5-HT chez les femmes.....	53
2.3.2 Rôle de la sérotonine sur les réflexes péristaltiques et la motricité via ses différents	

récepteurs.....	54
2.3 Sérotonine, SII-post infectieux et motricité.....	55
F. Acteurs physiopathologiques centraux : le brain-gut-axis.....	55
1. Le brain-gut axis ou axe intestin cerveau.....	55
1.1 Stress précoce dans la vie et SII.....	56
1.2 Association du SII avec les émotions négatives et le stress.....	56
1.3 Activation de l'axe HPA en réponse au stress et fonction gastro-intestinale.....	57
1.4 Activation de l'axe HPA en réponse à une dysbiose intestinale.....	57
2. Contrôle médullaire de la perception douloureuse : hyperexcitabilité spinale et contrôle inhibiteur diffus induit par la nociception (CIDN).....	58
3. Déficit en sérotonine, dépression et troubles moteurs intestinaux.....	58
4. Influence des hormones sexuelles.....	58
G. Evolution de la maladie : conséquences cliniques.....	59
1. Conséquences cliniques.....	59
2. Conséquences psychologiques : retentissement psycho-social.....	59
2.1 Troubles psychoaffectifs.....	60
2.3 Retentissement au travail.....	60
2.4 Relations personnelles.....	61
I. DEUXIÈME PARTIE : LES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES.....	62
A. Traitements médicamenteux à action périphérique.....	63
1. Antispasmodiques.....	63
1.1 Définitions.....	63
1.2 Citrate d'alvéine.....	63
1.3 Mébévérine.....	64
1.4 Bromure de pinavérium.....	64
1.5 Trimébutine.....	65
1.6 Phloroglucinol.....	65
2. Régulateurs du transit.....	66
2.1 Laxatifs.....	66
2.1.1 Osmotiques.....	66
2.1.2 Lubrifiants.....	67
2.1.3 Stimulants.....	68
2.1.4 De lest.....	70
2.1.5 Lavements et suppositoires par voie locale.....	70
2.2 Antidiarrhéiques.....	71
2.2.1 Lopéramide.....	71
2.2.2 Racécadotril.....	71
3. Agents absorbants et adsorbants.....	72
3.1 Diosmectite.....	72
3.2 Charbon végétal.....	73
3.3 Montmorillonite beidellitique.....	73
4. Anti-inflammatoires.....	74
5. Activateurs de canaux chlorure.....	74
6. Activateurs de guanylate cyclase.....	74
7. Chélateurs d'acides biliaires.....	75
8. L-glutamine.....	75

9. Traitement par la menthe poivrée.....	76
B. Traitements médicamenteux à action centrale.....	77
1. Antidépresseurs.....	77
1.1 Tricycliques :.....	77
1.2 ISRS.....	78
2. Agoniste 5-HT4 : tégestérod.....	78
3. Alosétron et ondansétron.....	79
4. Mélatonine.....	79
5. Agonistes/antagonistes opioïdes mixtes pour SII-D.....	80
C. Traitements agissant sur le microbiote intestinal.....	80
1. Probiotiques.....	81
2. Prébiotiques.....	92
3. Antibiotiques : rifaximine.....	93
4. Transplantation fécale.....	93
E. Traitements alternatifs.....	94
1. Dispositifs médicaux.....	94
1.1 GELSECTAN ®.....	94
1.2 COLILEN ®.....	94
1.3 KIJIMEA.....	96
2. Modification du régime alimentaire.....	97
1.1 Intolérances et allergies alimentaires.....	97
1.2 Rôle des lipides.....	98
1.3 Rôles des fibres.....	98
1.4 SII et maladie coeliaque.....	99
1.5 Intolérance au lactose.....	99
1.6 Les FODMAP et le fructose.....	99
3. Thérapies complémentaires.....	101
3.1 Psychothérapie.....	101
3.3 Hypnose.....	102
3.4 Autres méthodes.....	102
I. TROISIÈME PARTIE : RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE.....	103
A. Les différentes situations rencontrées au comptoir.....	104
1. L'évocation spontanée de symptômes gastro-intestinaux par le patient.....	104
1.1. Les ballonnements, les gaz, les flatulences.....	107
1.2 Les diarrhées.....	108
1.3 La constipation.....	108
2. La présentation spontanée d'une ordonnance comportant des traitements gastro-intestinaux.....	108
3. Aborder la notion de FODMAP au comptoir.....	109
4. La sphère psychologique et l'impact sur la vie quotidienne.....	110
5. Bilan des conseils.....	111
B. Création d'un support utiles aux pharmaciens d'officine concernant la prise en charge du SII au comptoir	112

LISTE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

Fig (1) : Prévalence mondiale du SII selon les critères de Rome III.....	17
Fig (2) : Prévalence mondiale du SII selon les critères de Rome IV.....	17
Fig (3) : Échelle de Bristol.....	19
Fig (4) : Schéma simplifié de l'intestin grêle et de ses organes voisins.....	19
Fig (5) : Schéma simplifié des différentes couches de l'intestin grêle (18).....	26
Fig (6) : Villosités intestinales avec différents types cellulaires.....	27
Fig (7) : Anatomie du côlon et de la paroi colique (27).....	28
Fig (8) : Coupe transversale de l'intestin grêle (31).....	28
Fig (9) : Cellules de Cajal (32).....	29
Fig (10) : Effecteurs physiques et chimiques de la barrière intestinale (34).....	32
Fig (11) : principales altérations du microbiote chez les patients souffrants de SII (39).....	43
Fig (12) : Rôle du mastocyte muqueux.....	48
Fig (13). Modèle d'influence du microbiote intestinal sur le « brain-gut axis ».....	50
Fig (14) : probiotiques, les souches pour l'intestin irritable (112).....	84
Fig (15) : GELSECTAN (120).....	94
Fig (16) : COLILEN [®] (123).....	95
Fig (17) : KIJIMEA [®] (126).....	97

TABLEAUX

Tableau (1) : Manifestations cliniques gastro-intestinales et gastro-intestinales dans le SII.....	19
Tableau (2) : Critères de Rome I, Rome II, Rome III et Rome IV.....	22
Tableau (3) : Bilan des recommandations diagnostiques 2022 de l'ACG.....	25
Tableau (4) : Phyla et quelques genres microbiens dominants dans le tube digestif de l'homme.....	34
Tableau (5) : Facteurs susceptibles de modifier l'ouverture de jonctions serrées de l'épithélium digestif.....	41
Tableau (6) : Différents impacts de la dysbiose intestinale selon la fonction concernée.....	42
Tableau (7) : Critères de choix d'un probiotique.....	82
Tableau (8) : Critères d'éligibilité d'un probiotique dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable.....	82
Tableau (9) : Liste non exhaustive de compléments alimentaires à base de probiotiques disponibles en officine sur conseil du pharmacien.....	92
Tableau (10) : Types biochimiques de FODMAP et principales sources alimentaires.....	100

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACTH :	Adrenocorticotropic hormone
ACG :	American College of Gastro-enterology
AINS :	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
APSSII :	L'Association des Patients Souffrant du Syndrome de l'Intestin Irritable
CCK :	Cholécystokinine
CH4 :	Méthane
CIDN :	Contrôle inhibiteur diffus induit par la nociception
CRH/CRF :	Corticotropin-releasing hormone, ou CRF pour corticotropin releasing factor
CRF-1 :	Corticotropin-releasing hormone receptor 1
CRF-2 :	Corticotropin-releasing hormone receptor 2
DC :	Dendritics cells ou cellules dendritiques
EC :	Cellules entérochromaffines
FDA :	Food And Drugs Administration
FODMAP :	Fermentable Oligo-, Di-, Monosaccharides and Polyols
GWAS :	Genome-Wide Association Study
GIP :	Glucose-dependent insulintropic polypeptide
GLP-1 :	Glucagon like peptide 1
GLP-2 :	Glucagon like peptide 2
H2 :	Hydrogène
HPA :	Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
IG :	Intestin grêle
IgA :	Immunoglobulines de type A
IgE :	Immunoglobulines de type E
IL-10 :	Interleukine 10
MICI :	Maladies intestinales chroniques inflammatoires
MLCK :	Myosin Light Chain kinase
NK :	Natural Killers
PARs :	Sous-type de récepteurs aux protéases

PAR-1 :	Protease-Activated Receptor-2
PAR-2 :	Proteinase-Activated Receptor-1
PYY :	Peptide YY
SII :	Syndrôme de l'intestin irritable
SII-C :	Syndrôme de l'intestin irritable à prédominance de constipation
SII-D :	Syndrôme de l'intestin irritable à prédominance de diarrhées
SII-I :	Syndrome de l'intestin irritable comprenant les formes inclassées
SII-M :	Syndrôme de l'intestin irritable mixte avec alternance de constipations et diarrhées
SII-P :	Syndrôme de l'intestin irritable post-infectieux
SNA :	Système nerveux autonome
SNC :	Système nerveux central
TD :	Tube digestif
TGF-β :	Transforming Growth Factor beta
TLR :	Récepteurs de type Toll ou Toll Like Receptor
TLR-2 :	Toll-Like Receptor type 2
TLR-4 :	Toll-Like Receptor type 4
TNF-α :	Tumor necrosis factor α
5-HIAA :	5 hydroxyindole acide-acétique
5-HT :	5-hydroxytryptamine ou sérotonine
XOS :	Xylooligosaccharide

INTRODUCTION

Les maladies fonctionnelles digestives sont l'entité la plus fréquemment diagnostiquée en gastro-entérologie : elles représentent environ 40% des motifs de consultation chez le gastro-entérologue. Si le syndrome de l'intestin irritable a longtemps été considéré par les médecins comme un trouble d'origine psychosomatique, menant à une errance diagnostique et un manque de prise en charge thérapeutique des patients atteints, il est aujourd'hui bel et bien considéré comme un trouble fonctionnel de l'intestin grêle et du côlon, abandonnant ainsi son ancien nom "le syndrome du côlon irritable" pour être rebaptisé "le syndrome de l'intestin irritable".

Mais comment se manifeste-t-il ? Par des maux de ventre, parfois terribles. Des spasmes, des brûlures, des ballonnements, des diarrhées et/ou de la constipation. Parfois aussi des symptômes extra digestifs, comme des maux de tête, des douleurs musculaires ou une grande fatigue. Le syndrome de l'intestin irritable peut avoir un retentissement très important sur la qualité de vie des patients qui en sont atteints, menant parfois à un isolement, de l'anxiété, une dépression.

L'enjeu de cette thèse est d'une part d'explicitier les différentes pistes physiopathologiques, étroitement liées entre elles, régissant une multitude de traitements possibles disponibles sur le marché pharmaceutique français, et d'autre part d'évoquer le rôle crucial que joue le pharmacien d'officine face à ce syndrome de mieux en mieux étudié. Bien qu'il n'existe pas encore de traitements spécifiques pour en guérir, le pharmacien est un professionnel de santé de première ligne qui doit pouvoir reconnaître les signes évocateurs du syndrome de l'intestin irritable, afin de conseiller et orienter les patients potentiellement atteints.

I. PREMIÈRE PARTIE : LE SII, ÉTAT DES LIEUX

A. Définition et épidémiologie

1. Définition

Le SII est un trouble chronique du fonctionnement de l'ensemble de l'intestin, comprenant l'intestin grêle (IG) et le côlon (ou gros intestin). Il s'exprime par des **symptômes digestifs**, notamment des spasmes, des brûlures, des diarrhées, de la constipation, des ballonnements ; mais

aussi **extra-digestifs** tels que des céphalées, des douleurs musculaires, une asthénie marquée. Il peut être aggravé chez certains patients souffrant de troubles anxieux, ou chez les individus en période de stress.

La **classification** du SII en tant que **maladie ou trouble fonctionnel reste encore floue**. Il semblerait exister différents sous types de SII : **SII-D à prédominance diarrhéique, SII-C à prédominance de constipation, SII-M associant des diarrhées et de la constipation, SII-I de type non défini et SII-I ou post-infectieux**. De nombreux professionnels de santé qualifient le SII de trouble fonctionnel car en effet, il n'y a pas de support lésionnel, l'intestin est « irritable » et non irrité. Les examens coloscopiques sont normaux avec absence de lésions sur la paroi intestinale. Cependant, d'autres médecins emploient bien les termes de « maladie » ou « pathologie », en raison du plus grand nombre de recherches et connaissances sur les étiologies de ce syndrome. Certaines causes commencent à être identifiées. L'exploration de nouvelles pistes physiopathologiques ainsi que la réelle souffrance exprimée par les patients tendent à faire passer ce trouble du statut de « syndrome » ou « trouble fonctionnel » au rang de « maladie » à proprement parler, avec des étiologies clairement identifiables.

2. Épidémiologie

Le SII est plus fréquemment observé chez les personnes âgées de **20 à 40 ans** ⁽¹⁾. Il touche environ 11% de la population mondiale, 5% de la population française ⁽¹⁾, et demeure en constante augmentation dans le monde : il s'agit du trouble fonctionnel le plus répandu de la gastro-entérologie ⁽²⁾. L'incidence et la prévalence attribuées à ce syndrome sont variables. Dans les pays industrialisés, la prévalence oscille entre 10 à 15% de la population. Elle varie entre 1,1 % et 45% en fonction des critères de diagnostic, du sexe, de l'âge, et de la zone géographique ⁽²⁾.

2.1 Influence du sexe

Le sexe joue un rôle prépondérant dans l'apparition des symptômes : à travers le monde, la prévalence du SII est de **2 à 2,5 fois plus élevée chez les femmes** que chez les hommes. Les hormones sexuelles féminines sont capables d'influencer la survenue du SII, via des mécanismes détaillés plus tard dans cette thèse. Le sous-type le plus fréquemment observé chez la femme est le SII-C, avec une prévalence des symptômes variant fortement selon la phase du cycle menstruel, bien que certaines femmes présentent préférentiellement un profil diarrhéique ou SII-D, quotidiennement

ou durant les menstruations. Chez l'homme, le contraire est observé avec un sous-type SII-D le plus fréquent ⁽³⁾.

2.2 Influence de l'âge

Le SII peut se manifester **indifféremment dans tous groupes d'âge**, toutefois les symptômes se déclarent majoritairement avant 35 ans. Chez la femme, la prévalence est plus élevée entre le début de la puberté et l'âge de 40 ans, pour diminuer à la ménopause, atteignant vers 70 ans, un taux similaire à celui de l'homme. L'impact de l'âge sur le SII est moindre pour le sexe masculin avec une prévalence constante entre 20 et 70 ans ⁽³⁾.

2.3 Influence de la zone géographique

Dans la mesure où le tableau clinique de la maladie reste flou, la collecte de données significatives n'est pas aisée. La prévalence du SII est difficile à déterminer ⁽²⁾. Les critères diagnostiques ont largement évolué au fil des années : les critères de Rome III, détaillés plus bas, en vigueur depuis 2006, standardisés et basés sur les symptômes du SII, ont été remplacés en 2016 par de nouveaux critères de diagnostic a priori plus restrictifs. Ces modifications ont eu un impact sur la prévalence mesurée et sur les caractéristiques du trouble ⁽⁴⁾. Il a en effet été montré, selon une étude dont l'objectif était de déterminer la prévalence mondiale du SII, que cette dernière variait considérablement d'un pays à l'autre, même lorsque les mêmes critères de diagnostic et une méthodologie identique étaient utilisés. La prévalence était sensiblement plus faible avec les critères de **Rome IV**, suggérant que ces **critères plus restrictifs** que leur prédécesseurs conduisent à l'heure actuelle à un **nombre moindre de patients répondant aux critères diagnostiques** ⁽⁵⁾. Autre facteur influençant la prévalence : la notification des symptômes, variant elle-même en fonction des croyances culturelles, de l'éducation, de la génétique ou des différences ethniques et environnementales ⁽⁵⁾.

Nous observons sur la figure 1 la prévalence mondiale du SII selon les critères de Rome III : elle oscille entre 0 et plus de 20%, avec une prédominance dans l'est mondial en Russie.

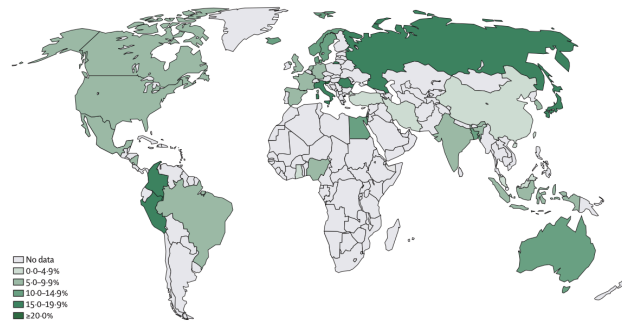


Fig (1) : Prévalence mondiale du SII selon les critères de Rome III ⁽⁵⁾

La figure 2 représente la prévalence mondiale du SII selon les critères de Rome IV : nous constatons en effet une baisse de la prévalence, atteignant son maximum à 9,9% aux États-Unis, Russie, Australie ⁽⁵⁾.

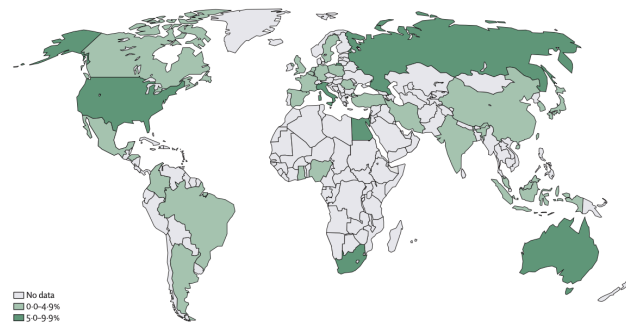


Fig (2) : Prévalence mondiale du SII selon les critères de Rome IV ⁽⁵⁾

B. Symptomatologie et diagnostic différentiel

1. Symptomatologie

1.1 Confusion avec les MICI : différences entre MICI et SII

Le SII est souvent **confondu** par le grand public avec les maladies intestinales chroniques inflammatoires (**MICI**) telles que la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, en raison d'une symptomatologie assez similaire exprimée par les patients. La différence entre le SII et les MICI réside dans le fait que ces dernières constituent des affections structurales, où des dommages lésionnels peuvent être observés lors d'examens radiographiques, endoscopiques ou biopsiques, là où **l'examen endoscopique des patients atteints de SII ne montre aucune lésion apparente**. Ceci explique en partie la considération de ce syndrome comme d'origine purement psychosomatique, or nous verrons que même si la dépression et l'anxiété renforcent le trouble, des pistes

physiopathologiques tangibles démontrent qu'il ne s'agit uniquement pas d'un trouble somatisé par les patients.

Les manifestations cliniques observées dans les MICI sont de l'ordre inflammatoire, avec une altération de l'état général comprenant l'anorexie, l'asthénie et l'amaigrissement dû aux lésions intestinales souvent observées : masses abdominales, fistules, abcès anaux. Elles s'accompagnent de diarrhées, constipations, douleurs voire crampes abdominales et nombreux ballonnements, évoluant de manière intermittente, avec des périodes de poussées douloureuses et des périodes d'accalmie.

Les manifestations cliniques observées dans le SII sont d'ordre gastro-intestinal et extra-intestinal. Il est bon de noter que les manifestations extra-intestinales ne font pas partie des critères diagnostiques du SII, bien que fréquemment rencontrées chez les patients atteints de SII.

<p>Manifestations gastro-intestinales</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Douleurs abdominales chroniques ➤ Altérations du transit ➤ Passage de mucus dans les selles ➤ Sensation d'évacuation incomplète ➤ Ballonnements ➤ Distension abdominale ➤ Borborygmes ➤ Flatulences
<p>Manifestations extra-intestinales</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Impuissance sexuelle ➤ Dysménorrhée ➤ Dyspareunie ➤ Symptômes de fibromyalgie ➤ Céphalées ➤ Bouffées de chaleur ➤ Asthénie

1.2 Différents sous-groupes de SII

Les symptômes gastro-intestinaux sont couplés avec l'observation de la consistance des selles, permettant ainsi de **discerner pour chaque patient un sous-type de SII : SII-D, SII-C, SII-M, ou encore SII-I**. Le sous-type de SII est donc déterminé en observant la consistance des selles en se référant à l'échelle de Bristol :

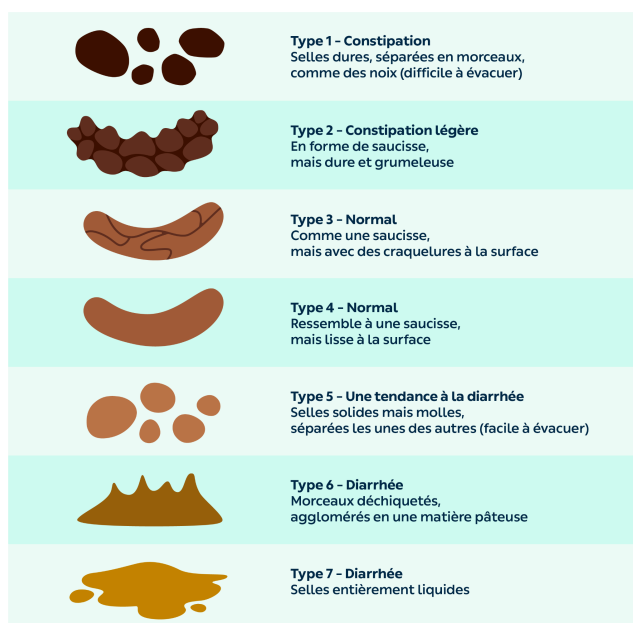


Fig (3) : Échelle de Bristol répartissant les selles humaines en 7 types et permettant de déterminer le sous-type de SII chez les patients en fonction de la fréquence du type de selle rencontré. ⁽⁷⁾

Les sous-groupes cliniques de SII correspondent aux (%) de selles suivants selon l'échelle de Bristol, permettant d'individualiser l'approche diagnostique et la prise en charge médicamenteuse ⁽⁶⁾ :

- **SII-C** : Bristol 1-2 \geq 25% du temps et Bristol 6-7 \leq 25% du temps, ⁽⁸⁾, représentant jusqu'à 1/3 des cas, plus fréquent chez les femmes ⁽⁶⁾
- **SII-D** : Bristol 6-7 \geq 25% du temps et Bristol 1-2 \leq 25% du temps ⁽⁸⁾, représentant jusqu'à 1/3 des cas, plus fréquent chez les hommes ⁽⁶⁾
- **SII-M** : Bristol 1-2 = 25% du temps et Bristol 6-7 = 25% du temps ⁽⁸⁾, de 1/3 à 1/2 des cas ⁽⁶⁾
- **SII-I** : absence de critères suffisants pour répondre aux critères du SII-C, SII-D ou SII-M ⁽⁸⁾.

En pratique clinique, les patients ayant le plus souvent des selles Bristol 1-2 sont définis comme SII-C, et ceux ayant le plus souvent des selles Bristol 6-7 sont définis comme SII-D. La moitié des patients souffrant de SII décrivent aussi la présence de mucus dans les selles. Par contre, d'autres

symptômes doivent être considérés comme des symptômes d'alarme, visant alors à faire rechercher une autre pathologie. Ils sont les suivants ⁽⁷⁾ :

- Un âge > 50 ans
- Une perte pondérale involontaire
- Des antécédents familiaux de MICI, cancer colorectal, maladie coeliaque
- Des rectorragies
- Des symptômes nocturnes
- Une fièvre
- Une anomalie à l'examen clinique (masse abdominale, signes d'anémie)

2. Diagnostic différentiel, potentiellement nouvellement d'exclusion

La pose d'un diagnostic de SII est délicate dans la mesure où les causes pathologiques demeurent parfois obscures. La multiplicité des symptômes non spécifiques et l'absence de marqueurs sanguins compliquent davantage le diagnostic. Pour ces raisons, le diagnostic du SII est un **diagnostic d'exclusion** ou **diagnostic différentiel**. Il repose aujourd'hui sur l'anamnèse de la pathologie réalisée par le gastro-entérologue, associée à un examen clinique du patient, ainsi qu'à des critères établis visant à aider au diagnostic. Les deux principalement utilisés sont les **critères de Manning**, apparus en 1978 et les critères de Rome III (2006) ou **Rome IV** (2016) ⁽⁹⁾, dans un but de standardisation du diagnostic de SII.

L'American College of Gastroenterology (ACG) suggère toutefois, depuis 2022, une **stratégie diagnostique positive** par rapport à une stratégie d'exclusion, bien que les professionnels de santé soient souvent mal à l'aise avec cette stratégie diagnostique basée sur les symptômes et la définition de la maladie. Selon l'ACG, la saisie d'une histoire de la maladie de manière minutieuse, axée sur la présence de douleurs abdominales et de troubles du transit en l'absence de signes d'alarme, existant depuis plus de 6 mois, couplées à un examen physique et un minimum de tests diagnostiques suffisent à diagnostiquer en toute confiance un patient atteint du SII.

Un diagnostic positif pourrait diminuer les délais d'initiation d'un traitement approprié, conduire à une amélioration de l'éducation et de la réassurance des patients, y compris en améliorant leurs connaissances sur la nature multifactorielle du SII, en améliorant l'acceptation du diagnostic et l'adoption plus précoce de stratégies efficaces ⁽¹⁰⁾.

2.1 Critères de Manning

Les critères de Manning ont d'abord été proposés en 1978 et furent largement utilisés ⁽¹³⁾. Ils correspondent aux manifestations cliniques suivantes ⁽⁷⁾ :

- Douleur abdominale soulagée par la défécation,
- Selles défaites ou fréquentes,
- Distension abdominale,
- Mucus dans les selles,
- Sensation d'évacuation incomplète.

2.2 Critères de Rome

Après Manning, en 1988, des chercheurs de plusieurs pays se sont réunis à Rome afin de proposer une classification des troubles digestifs fonctionnels. Leur réunion donna ainsi naissance aux critères de Rome I en 1990, qui furent révisés à trois reprises : Rome II en 1999, Rome III en 2006 et Rome IV depuis 2016 ⁽¹²⁾.

Rome I	<ul style="list-style-type: none">➤ Plus de 12 semaines de douleurs ou inconfort abdominal continus ou récurrents➤ Soulagés par la défécation ou➤ Associés à une modification de la fréquence ou de la consistance des selles, avec au moins deux des critères suivants :<ul style="list-style-type: none">○ Modification de la fréquence des selles,○ Modification de la consistance des selles,○ Passage de mucus,○ Ballonnements ou distension abdominale.
Rome II	<ul style="list-style-type: none">➤ Inconfort ou douleur abdominale pendant plus de douze semaines durant les douze mois précédents➤ Au moins deux des critères suivants :<ul style="list-style-type: none">○ amélioration par la défécation,○ survenue associée à une modification de la fréquence des selles,○ survenue associée à une modification de la consistance des selles.

Rome III	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Douleur ou dysconfort abdominal survenant au moins trois jours par mois durant les trois derniers mois avec début des symptômes datant de plus de six mois avant diagnostic, associés avec au moins deux des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ Amélioration par défécation, ○ Survenue associée à une modification de la fréquence des selles, ○ Survenue associée à une modification de la consistance des selles.
Rome IV	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Douleur abdominale en moyenne au moins une journée par semaine durant les trois derniers mois, avec début des symptômes datant de plus de six mois avant diagnostic, associés avec au moins deux des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ La défécation, ○ Survenue associée à une modification de la fréquence des selles, ○ Survenue associée à une modification de la consistance des selles,

Tableau (2) : Critères de Rome I, Rome II, Rome III et Rome IV ^(6,11)

2.3 Évolution dans la classification des critères de Rome

Le SII, caractérisé par les symptômes « douleurs » et « dysconfort » dans les critères de Rome III, se définit désormais exclusivement par « **douleur** » dans les critères de Rome IV ⁽¹²⁾. Plusieurs raisons ont motivé ce changement : déjà, en raison du fait que le terme « dysconfort » n'est que peu précis, voire inexistant dans plusieurs langues. Ensuite, les critères de Rome III stipulent que la douleur ou le « dysconfort » s'améliore lors de la défécation, or les critères de Rome IV reconnaissent le symptôme de « **douleur liée à la défécation** »⁽¹²⁾. Ce changement repose sur l'observation d'un sous-groupe de patients avec un SII n'ayant pas montré d'amélioration des douleurs abdominales lors de la défécation, mais plutôt une dégradation ou aucun changement⁽¹²⁾.

Le SII est désormais défini, **selon Rome IV, par la présence de douleurs abdominales pendant au moins un jour par semaine durant les trois derniers mois**, tandis que les critères de Rome III n'exigeaient qu'une fréquence minimale de 3 jours par mois⁽¹²⁾.

Ainsi, ces changements impactent la **prévalence** du SII : en utilisant les nouveaux critères de Rome IV, la prévalence diminue, conformément aux observations mentionnées précédemment. De plus, le progrès important représenté par les critères de Rome IV réside dans le fait que les définitions utilisées sont basées sur des données épidémiologiques de la prévalence des symptômes gastro-intestinaux dans la population générale. De nouvelles connaissances concernant la physiopathologie et les moyens diagnostiques ont influencé les critères de Rome IV, permettant une

prise en charge clinique standardisée, tout en représentant un fondement pour la recherche future⁽¹²⁾.

3. Examens complémentaires

Les examens complémentaires, biologiques et morphologiques, doivent être réalisés **avec discernement**. Aucun examen complémentaire ne permet d'affirmer avec certitude la maladie, ils sont essentiellement réalisés pour éliminer une pathologie organique et ne doivent pas être réalisés inutilement chez les patients. En effet, le diagnostic du SII étant considéré comme un diagnostic d'exclusion, la réalisation d'investigations exhaustives et coûteuses a longtemps été recommandée. Toutefois, les études actuelles montrent que, chez les **jeunes patients remplissant des critères cliniques précis et ne présentant pas de signes d'alarme** (détaillés plus haut) ou **d'anamnèse familiale positive de cancer colorectal ou de MICI**, on peut **exclure** avec suffisamment de certitude une affection organique sans recourir à des examens supplémentaires. Dans ce cas là, la prévalence d'une affection organique sous-jacente est faible ou du moins pas plus élevée que dans la population générale⁽⁶⁾.

En se basant sur ces constatations, les recommandations actuelles ne suggèrent donc plus d'effectuer systématiquement des examens supplémentaires chez ces patients, sauf les sérologies à la recherche d'une maladie coéliqua, qui sont proposées pour les patients qui présentent un SII avec diarrhées ou mixte⁽⁶⁾.

3.1 Recommandations de l'ACG 2022 :

Le bilan sanguin est normal en cas de SII. Il peut-être réalisé lorsque le gastro-entérologue suspecte une cause organique. La NFS est réalisée à la recherche d'une anémie, un dosage de la CRP pour identifier un éventuel syndrome inflammatoire, un dosage de la TSH notamment en cas de SII-D pour éliminer une hyperthyroïdie, et un dosage des Anticorps (AC) anti-transglutaminases en cas de SII-D pour éliminer une maladie coéliqua. Dans les formes SII-D, le dosage de calprotectine fécale peut aider à discriminer entre une MICI et le SII. Cette protéine est généralement normale en cas de SII, modérément élevée en cas de MICI en rémission, et plus élevée en cas de poussées de MICI⁽⁸⁾.

La coprologie fonctionnelle ou la **coproculture** ne sont pas recommandées. L'examen parasitologique des selles peut être utile en cas de SII-D à début brutal afin d'éliminer une giardiase, susceptible de persister par la suite⁽⁸⁾.

La **coloscopie** peut être réalisée par la suite. La mise en évidence d'un polype ou de diverticules non compliqués ne doit pas faire rejeter le diagnostic de SII. Dans les cas de SII-D, on réalise des biopsies coliques étagées afin d'éliminer une colite microscopique⁽⁸⁾.

Une **gastroscopie** peut être également réalisée, notamment en cas de SII-D avec réalisation de biopsies duodénales afin d'éliminer une maladie coeliaque ou une giardiase. Une dyspepsie, un RGO associés aux symptômes du SII peut également motiver la réalisation de cet examen⁽⁸⁾.

Les **examens radiologiques** tels que l'échographie ou la tomomodensitométrie n'ont pas présenté d'intérêt dans le diagnostic du SII⁽⁸⁾.

L'ACG ne recommande **pas de tester les allergies alimentaires** (IgE, prick-test, panels d'IgG) chez tous les patients atteints du SII, à moins qu'il existe des symptômes évidents reproductibles concernant une allergie alimentaire.

Il convient donc, pour établir un diagnostic, de prendre en compte l'**ensemble de la symptomatologie** associant des troubles chroniques intestinaux persistants sur une durée de plus de 3 mois accompagnés de modification du transit ; ainsi que leur manifestation, leur intensité, et leur durée. Il est d'autre part crucial d'identifier d'éventuels facteurs déclenchants, et d'évaluer la part subjective d'interprétation de la gravité et des répercussions sur la vie courante du patient afin de l'amener à comprendre au mieux sa maladie et les conséquences qui en découlent⁽¹³⁾.

Recommandation	Force de la recommandation	Niveau de preuve
L'ACG recommande la réalisation de tests sérologiques pour exclure la maladie coeliaque chez les patients atteints du SII-D	Forte	Modéré
L'ACG suggère la réalisation de dosages de calprotectine fécale (ou la lactoferrine fécale) et CRP chez les patients sans symptômes d'alarme et avec suspicion de SII-D pour exclure une MICI.	Forte	Modéré pour calprotectine fécale et CRP ; très faible pour lactoferrine fécale
L'ACG recommande de ne pas faire d'examens de selles pour recherche de pathogènes chez tous les patients atteints du SII.	Conditionnelle	Faible
L'ACG ne recommande pas la réalisation d'une coloscopie de routine chez les patients atteints de symptômes de SII de moins de 45 ans sans signe d'alarme	Conditionnelle	Faible
L'ACG suggère une stratégie de diagnostic positive par rapport à une stratégie diagnostique d'exclusion pour les patients présentant des symptômes des SII pour raccourcir le délai d'initiation d'un traitement approprié.	Recommandations de consensus	Non évaluable avec GRADE
L'ACG suggère de catégoriser les patients avec SII sur la base du sous-type selon le transit améliore la prise en charge thérapeutique du patient.	Recommandations de consensus	Non évaluable avec GRADE
L'ACG ne recommande pas de tester les allergies alimentaires (IgE, prick-test, panels d'IgG) chez tous les patients atteints du SII, à moins qu'il existe des symptômes évidents reproductibles concernant une allergie alimentaire.	Recommandations de consensus	Non évaluable avec GRADE
L'ACG suggère la réalisation de tests d'exploration de la physiologie ano-rectale chez les patients avec SII et des symptômes évocateurs d'un trouble de la statique du plancher pelvien et/ou une constipation réfractaire ne répondant pas au traitement médical standard.	Recommandations de consensus	Non évaluable avec GRADE

Tableau (3) : Bilan des recommandations diagnostiques 2022 de l'ACG⁽⁸⁾

Les affections organiques en fonction des symptômes pouvant être exclues sans avoir recours à des examens complémentaires, en l'absence de signaux d'alarme ou d'antécédents familiaux de MICI ou cancer colorectal sont précisées dans l'annexe 1.

C. Physiologie et anatomie fonctionnelle de l'intestin

1. Anatomie de l'intestin grêle et du côlon

1.1 Anatomie, histologie et physiologie de l'intestin grêle

L'intestin grêle est un organe mobile. Il s'agit de la plus longue partie du tube digestif, mesurant 6,5 à 7 mètres de long et 2cm de diamètre ⁽¹⁴⁾. Il présente des anses, est enroulé et replié sur lui-même, et occupe une partie importante de la cavité abdominale. Il fait suite à l'estomac et se segmente en trois parties, demeurant les lieux de l'absorption maximale des nutriments.

Le duodénum assure le mélange des aliments aux sels pancréatiques et biliaires et l'absorption passive par équilibration osmotique du glucose, du fer, du calcium, du magnésium et de l'eau ^(15,16). Le **jéjunum**, s'étendant jusqu'à l'iléon, assure l'absorption du glucose, des acides aminés, des acides gras, du cholestérol, des vitamines A, B, C, D, E, K, du sodium, du potassium et de l'eau ⁽¹⁶⁾. **L'iléon**, qui rejoint le côlon au niveau du sphincter iléo-caecal ⁽¹⁷⁾, absorbe spécifiquement la vitamine B12, mais également **les sels biliaires** ⁽¹⁶⁾. Nous verrons dans cette thèse que **l'absorption des sels biliaires semble jouer un rôle dans la physiopathologie du SII, notamment le SII-D**.

Quatre couches histologiques composent le grêle : la muqueuse ou revêtement interne, la sous muqueuse ou tissu conjonctif, la musculuse et la séreuse ou couche externe.

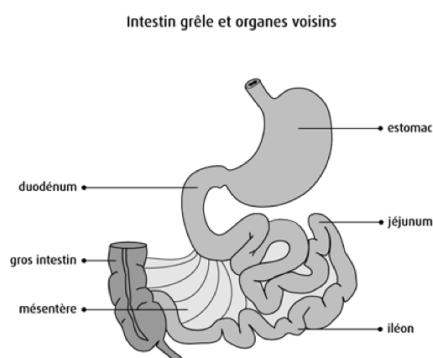


Fig (4) : schéma simplifié de l'intestin grêle et de ses organes voisins ⁽¹⁸⁾

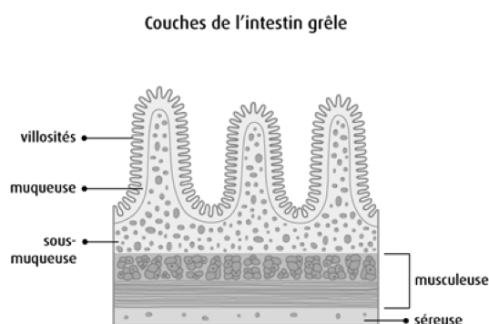


Fig (5) : schéma simplifié des différentes couches de l'intestin grêle ⁽¹⁸⁾

1.2 Différents types cellulaires

L'homéostasie de l'épithélium intestinal est assurée grâce à un équilibre entre la production de cellules différenciées, leur migration dans la villosité vers la lumière intestinale, et leur élimination par apoptose ⁽¹⁹⁾. On y retrouve :

- **Les entérocytes** : cellules épithéliales absorbantes via leur bordure en brosse, qui assurent l'intégrité et l'imperméabilité du tissu digestif ⁽²⁰⁾. Elles synthétisent plusieurs enzymes digestives pour les introduire dans la membrane plasmique des microvillosités, assurant la digestion des lipides, glucides et protéines.
- **Les cellules neuro-endocrines** : représentant uniquement 1% des cellules épithéliales gastro-intestinales, elles constituent collectivement le plus grand tissu endocrine de l'organisme ⁽²¹⁾. Les différentes hormones sécrétées sont la sérotonine, la somatostatine, la ghréline, la motiline, la gastrine, la leptine, la CCK (cholécystokinine), le GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide), le GLP-1 et GLP-2 (glucagon like peptide 1 et 2), le PYY (peptide YY).
- **Les cellules caliciformes** : il s'agit de cellules sécrétant du mucus contenant des mucines ou glycoprotéines régissant les propriétés rhéologiques du mucus : élasticité, viscosité, adhérence ⁽²²⁾. Le mucus permet la lubrification du chyme et de la paroi cellulaire, assurant ainsi une propagation aisée du contenu intestinal vers le côlon. Il recouvre également l'épithélium, formant ainsi une interface avec la lumière intestinale, participant à la barrière intestinale.
- **Les cellules de Paneth** : il s'agit de petites cellules épithéliales granuleuses, sécrétant du mucus, des peptides antimicrobiens ainsi que des protéines telles que les alpha-défensines, le lysozyme et la phospholipase A2 ⁽²⁵⁾.
- **Les cellules M** : elles sont capables de capter les antigènes intraluminaux par endocytose ⁽²²⁾, d'exécuter leur transfert trans-épithélial jusqu'au contact des lymphocytes et des cellules présentatrices d'antigènes. Ces dernières migrent dans les follicules germinatifs et les zones inter-folliculaires pour initier la réponse immunitaire intestinale ⁽²³⁾.
- **Cellules tuft** : ces cellules ne figurent pas dans tous les articles de la littérature concernant l'anatomie fonctionnelle du tractus digestif. D'après les récentes études menées ces six dernières années, les cellules tuft joueraient un rôle particulier dans la réponse immunitaire de type 2 suite à une infection parasitaire ^(22,27).
- **Les cellules immunitaires** : le tractus gastro-intestinal est peuplé d'une variété considérable de cellules immunitaires d'origine hématopoïétique, coopérant étroitement avec l'épithélium intestinal. La réponse immunitaire innée met en jeu les cellules lymphoïdes innées, les phagocytes et les cellules dendritiques, tandis que la réponse immunitaire adaptative mobilise les lymphocytes T et B, apportant spécificité et mémoire immunitaire. Les cellules immunitaires renforcent la barrière intestinale, dont le concept sera détaillé plus loin dans cette thèse. Le recrutement et l'activation de l'ensemble de ces cellules sont très dépendants des

signaux provenant du microbiote intestinal, micro-environnement dont le rôle sera également détaillé plus loin ⁽²⁶⁾.

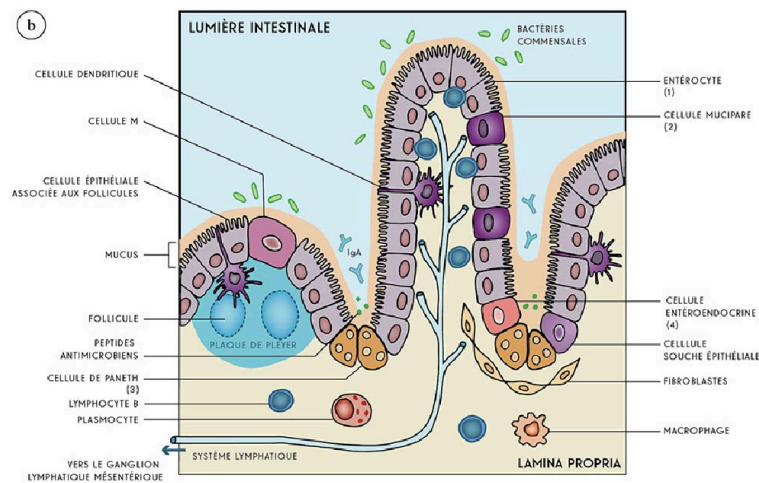


Fig (6) : villosités intestinales avec différents types cellulaires

2. Anatomie, histologie et physiologie du côlon

Le côlon ou gros intestin est un tube mesurant 1,20 à 1,5 mètres de long, 3 à 8 cm de diamètre, situé au pourtour de la cavité abdominale, entourant et faisant suite à l'intestin grêle, poursuivi par le rectum puis l'anus en bas. Il se subdivise en plusieurs parties : ⁽¹⁴⁾

- **Le caecum** où est appendu l'appendice iléo-caecal vermiculaire (aussi appelé appendice vermiculaire) et où s'abouche l'iléon de l'intestin grêle via la valvule iléo-caecale,
- **Le côlon ascendant** ou côlon droit
- **Le côlon transverse**
- **Le côlon descendant** ou côlon gauche
- **Le côlon sigmoïde**

La composition histologique du côlon diffère légèrement de l'intestin grêle, bien que les quatre tuniques observées soient les mêmes. S'y trouvent la **muqueuse** colique, assez **épaisse**, et dépourvue de valvules conniventes et villosités, la **sous-muqueuse** à la composition identique, la **muscleuse** nettement plus épaisse que celle du grêle en raison d'une voluminosité plus conséquentes des fèces (davantage de force est nécessaire à leur progression), et la **séreuse** épaissie par des amas d'adipocytes. Le côlon possède une fonction d'**absorption d'eau et d'électrolytes**, et ainsi une **déshydratation** et une **compaction des fèces**. Sa fonction de sécrétion est nécessaire à la

lubrification de la paroi intestinale visant à faire progresser correctement le contenu du côlon vers le rectum.

Le côlon abrite également une flore bactérienne saprophyte, constituant 99% des bactéries de l'organisme, indispensable à certaines synthèses et dégradations. Nous allons voir plus loin qu'un **déséquilibre** de ce **microbiote intestinal** peut influencer sur la survenue du SII.

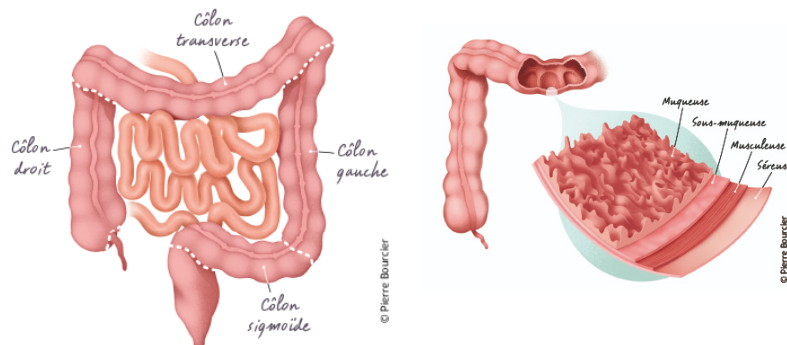


Fig (7) : Anatomie du côlon et de la paroi colique ⁽²⁷⁾ (D'après le Guide patients -Les traitements des cancers du côlon, Institut national du cancer.

Illustrations de Pierre Bourcier)

3. Motricité de l'intestin grêle

3.1 Innervation

3.1.1 Système nerveux intrinsèque

Les fibres musculaires digestives sont innervées par un système nerveux **intrinsèque**, le **système nerveux entérique**. Celui-ci se divise en 2 plexus dont les rôles sont en accord avec leur localisation dans la paroi : le **plexus myentérique** (ou plexus d'Auerback) responsable du contrôle moteur ⁽²⁸⁾, et le plexus **sous-muqueux** (ou plexus de Meissner), qui joue un rôle dans la régulation des sécrétions gastro-intestinales et du débit sanguin local⁽²⁸⁾. A noter que ces deux plexus sont formés de quelque 100 millions de neurones, soit presque autant que dans la moelle épinière ⁽²⁸⁾.

3.1.2 Système nerveux extrinsèque

Bien que le système nerveux entérique intrinsèque puisse assurer la motilité du tube digestif à lui tout seul, les systèmes nerveux **sympathique** et **parasympathique** exercent aussi leurs influences. Le **sympathique** **inhibe** le système nerveux entérique via ses fibres efférentes post-ganglionnaires en provenance des ganglions coeliaques ou mésentériques. S'ensuit une diminution des contractions et du tonus intestinal, à l'exception des sphincters où l'action est au

contraire activatrice, ils se contractent. Le sympathique assure également l'innervation sensitive (douleur)⁽²⁸⁾. Le **parasymphatique** produit le contraire : les activités motrices et sécrétoires sont **augmentées**. L'innervation parasymphatique est assurée par les nerfs vague (X) et pelviens ⁽²⁸⁾.

3.1.3 Les cellules de Cajal

L'automatisme des contractions du système digestif repose sur l'existence de cellules spécialisées : les cellules interstitielles de Cajal ⁽²⁹⁾. La base de la motricité entérique est représentée par ces cellules pacemaker avec un rythme de dépolarisation-repolarisation de l'ordre de 15 cycles par minute ⁽³⁰⁾. Les mouvements intestinaux sont régis par 3 types de mouvements : **pendulaires** consistant au mélange du chyme, **segmentaires** consistant en des mouvements de **fragmentations** visant à scinder le chyme, et le **péristaltisme** visant à faire progresser les aliments le long du TD.

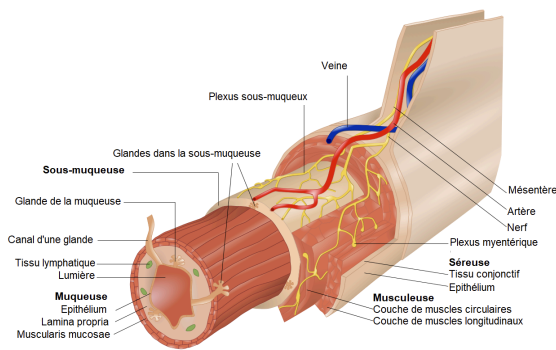


Fig (8) : Coupe transversale de l'intestin grêle ⁽³¹⁾

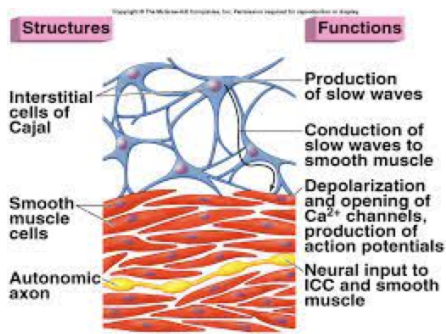


Fig (9) : cellules de Cajal ⁽³²⁾

3.2 Intestin grêle en période interdigestive : le complexe migrant interdigestif

Une activité mécanique cyclique de type moteur migrant permet d'une part de vider l'intestin grêle de son éventuel contenu, notamment les résidus alimentaires non digérés, produits de desquamation épithéliale et de sécrétion ; et d'autre part de limiter le reflux de bactéries d'origine colique ⁽³⁰⁾. La période interdigestive se découpe en 3 phases nommées phase I, phase II, phase III, différenciées par leurs activités motrices et les hormones entrant en jeu.

La phase I se caractérise par l'absence de d'activités et de contractions, et demeure sous le contrôle de la motiline. La phase II, contrôlée par le nerf vague (X) et la motiline, se compose de contractions irrégulières et erratiques. Enfin la phase III est régie par la synergie ghréline-motiline, et comprend des bouffées de contractions dans le sens oro-aboral, visant à nettoyer l'intestin proximal post-passage du chyme ⁽³⁰⁾.

3.3 Intestin grêle en période digestive (ou post-prandiale)

Cette période fait intervenir des **contractions aléatoires faisant progresser le chyme le long du tube digestif** ⁽²⁹⁾. Les cycles cités précédemment s'interrompent, laissant place à une activité contractile continue et irrégulière, avec des ondes se propageant sur de courtes distances ⁽³⁰⁾. La digestion met en jeu deux phénomènes : **les segmentations et le péristaltisme intestinal**.

Les segmentations ou contractions segmentaires ralentissent la progression du chyme, permettant d'augmenter le temps de contact entre les produits de la digestion et les enzymes en plus de broyer les aliments en plus petites particules ⁽²⁸⁾.

Le péristaltisme est un réflexe du système digestif consistant à l'étirement de sa paroi, permettant la progression du chyme à une vitesse de 25cm/minute ⁽²⁹⁾. Le péristaltisme peut être initié de deux manières selon le mode d'activation d'un neurone sensitif nommé IPAN : il peut s'activer en recevant directement les variations de tensions engendrées par l'arrivée du chyme dans la lumière du TD, soit s'activer indirectement via l'interaction avec la sérotonine libérée par les cellules entéroendocrines ⁽²⁹⁾.

Ces contractions segmentaires et péristaltiques facilitent le brassage des aliments et leur propulsion. De nombreux médicaments utilisés dans la prise en charge des diarrhées ou de la constipation modulent le péristaltisme ⁽³⁰⁾, et seront vus plus loin dans cette thèse.

4. Motricité du côlon

La motricité du gros intestin se caractérise par des **mouvements de brassage locaux**, constitués de constriction transversales et d'ondes péristaltiques permettant le stockage des fèces dans le cæcum. Ces contractions, dites haustrales, se produisent toutes les trente minutes environ. Des mouvements de masse ont lieu également trois à cinq fois par jour ; ils sont déclenchés principalement après les repas par un réflexe gastrocolique et les hormones gastro-intestinales, comme la gastrine et la CCK ⁽³⁰⁾. Les fèces progressent ainsi d'environ un centimètre chaque heure, où l'absorption d'eau permet de les rendre de plus en plus solides ⁽²⁹⁾.

La fréquence de la défécation est très **variable** et dépend de la **quantité de fibres** ingérées. En moyenne, **60 à 80 g** de selles sont émises quotidiennement et représentent pour un quart de la matière sèche dont un tiers provient du microbiote intestinal. Une émission trop fréquente (diarrhées) ou trop espacée (constipation) peut induire de nombreux troubles d'ordre

hydroélectrolytique ou des déficits vitaminiques⁽³⁰⁾. Des thérapeutiques sont aujourd'hui proposées pour les prendre en charge, que nous verrons plus loin.

5. Rôle des hormones sexuelles

Les oestrogènes semblent jouer un rôle dans la physiologie motrice de l'intestin. Ils sont en effet capables d'inhiber la contraction des muscles lisses intestinaux, diminuant ainsi la motilité intestinale⁽³³⁾. La progestérone joue quant à elle un rôle au niveau du péristaltisme par le biais de la 5-hydroxytryptamine (5HT) ou sérotonine⁽³⁾.

6. Intégrité épithéliale

6.1 Concept de barrière intestinale et perméabilité intestinale

La « **barrière intestinale** » est une entité fonctionnelle complexe, tant au niveau des cellules qui la composent qu'au niveau des éléments mécaniques et chimiques lui étant associés. Sa fonction première est d'assurer une **protection du milieu intérieur** et de la circulation sanguine du contenu indésirable de la lumière intestinale. Elle n'en demeure pas pour autant complètement étanche : sa propriété de **perméabilité** lui permet d'**échanger entre la lumière et le milieu intérieur**. Ce concept s'opposerait à l'étanchéité nécessaire à la protection de l'hôte, mais en réalité, **ni l'étanchéité ni la perméabilité ne sont absolues**⁽³⁴⁾.

La barrière contrôle ainsi le flux paracellulaire d'antigènes bactériens ou alimentaires tout en maintenant un transport actif transcellulaire de macromolécules (en particulier des nutriments), au niveau de l'intestin grêle, grâce à un épithélium simple situé tout le long de l'axe crypto villositaire, constitué des cellules vues précédemment : les entérocytes, les cellules de Paneth, les cellules caliciformes, les cellules entéroendocrines, incluant les éléments qu'elles produisent : le mucus, les défensines, les IgA. Des cellules dendritiques, macrophages et lymphocytes de la lamina propria participent aussi à la protection de l'hôte.

Les jonctions serrées, également connues sous le nom de **tight junctions**, jouent un rôle crucial dans la **régulation de la perméabilité de la barrière intestinale**. Ces structures sont formées par des protéines spécifiques, telles que les occludines et les claudines, qui agissent ensemble pour sceller l'espace intercellulaire et prévenir le passage non régulé de substances à travers l'épithélium

intestinal. La régulation de l'ouverture et de la fermeture des jonctions serrées est un processus dynamique : la **Myosin Light Chain kinase (MLCK)** est une enzyme capable de phosphoryler les protéines de la jonction serrée, entraînant ainsi leur ouverture. En d'autres termes, l'**activation de la MLCK** peut conduire à une **augmentation de la perméabilité** de la barrière intestinale en modifiant la configuration des jonctions serrées ^(35,36).

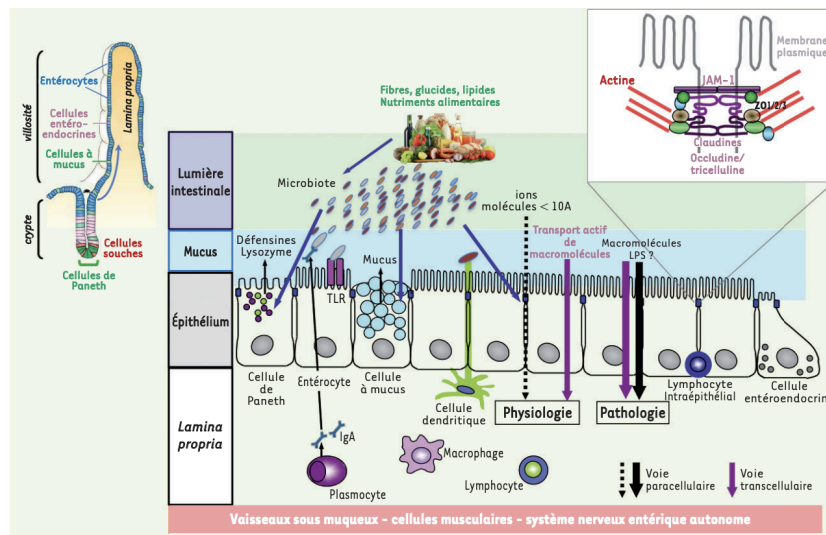


Fig (10) : Effecteurs physiques et chimiques de la barrière intestinale ⁽³⁴⁾.

6.2 Rôle des oestrogènes dans la barrière intestinale

Outre leur stimulation des zones cérébrales impliquées dans les réponses émotionnelles, les oestrogènes sont impliqués dans le maintien de la barrière épithéliale intestinale : ils augmentent l'expression des protéines de jonctions par les cellules intestinales et diminuent la production de cytokines pro-inflammatoires par ces mêmes cellules ⁽³⁾.

7. Le microbiote intestinal

7.1 Définitions

Implanté dans la partie terminale de l'intestin grêle et tout le long du gros intestin, le microbiote intestinal demeure la communauté **la plus riche et diversifiée** hébergée par le corps humain ⁽³⁾. Il représente environ **1,8 kilos du poids du corps et contient environ 10 000 milliards de bactéries regroupées en 160 espèces** ⁽¹⁸⁾.

Bien que le microbiote intestinal soit unique et propre à chaque individu sur les plans qualitatif et quantitatif, il existe un socle commun de **15 à 20 espèces** présentes de façon constante chez tous les êtres humains ⁽³⁷⁾. Cet écosystème unique se forme dès la naissance et tend à **évoluer** tout au long de la vie en fonction de la **diversification alimentaire**, la **génétique**, le niveau d'**hygiène**, les **maladies** rencontrées avec l'implication de germes infectieux, les **traitements médicamenteux** reçus, l'**environnement**, les **modifications de transit**, le **déséquilibre alimentaire** ou encore la **dénutrition** ^(3,37).

Les conditions écologiques différant considérablement le long du tractus digestif (pH, potentiel d'oxydoréduction, anaérobiose, disponibilité des substrats alimentaires, vitesse de transit, adhésion), il est aisé de comprendre que la **composition bactérienne diffère** fortement selon sa **localisation** dans le tube digestif.

Phyla	Genres
Firmicutes	<i>Ruminococcus</i> <i>Clostridium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Roseburia</i> <i>Faecalibacterium</i>
Bacteroidetes	<i>Bacteroides</i>
Proteobacteria	<i>Escherichia</i> <i>Desulfovibrio</i> <i>Helicobacter</i>
Actinobacteria	<i>Bifidobacterium</i>

Tableau (5) : Phyla et quelques genres microbiens dominants dans le tube digestif de l'homme ⁽³⁸⁾

La composition principale du tractus gastro-intestinal inclut principalement **Firmicutes** (64 %), **Bacteroidetes** (23 %), **Protéobactéries** (8 %) et **Actinobactéries** (3 %) ⁽³⁹⁾.

La présence intestinale de micro-organismes connue depuis plus d'un siècle a fait supposer l'existence d'une **symbiose** entre l'**organisme humain** et la **flore intestinale**. Nous savons aujourd'hui que le microbiote joue un rôle dans les fonctions **digestives, métaboliques, immunitaires** et **neurologiques**. Les liens fonctionnels unissant l'organisme humain et les micro-organismes qu'il héberge sont le fruit d'une longue coévolution. A plus d'un titre, cette association peut être considérée comme **mutualiste** où les micro-organismes sont responsables de nombreuses fonctions

essentielles au maintien de la santé. Ainsi, le microbiote est considéré dans de nombreuses données de la littérature comme un **organe supplémentaire** de l'organisme humain ^(40,41).

7.2 Effet barrière et fonctions immunitaires du microbiote

Il existe dans la lumière intestinale une compétition pour les nutriments et les sites d'adhérence épithéliaux entre pathogènes et bactéries commensales. Le microbiote est capable de produire des bactériocines (molécules aux propriétés antibiotiques), de stimuler la production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales, de produire des IgA sécrétoires, et de favoriser le **bon fonctionnement des jonctions serrées entre les cellules épithéliales**. Ces **propriétés de barrière** induisent une diminution de l'invasion du milieu intérieur par des bactéries pathogènes ⁽⁴⁹⁾. De plus, s'ajoutent à ces propriétés de barrière, un rôle fondamental dans le développement et la **maturation du système immunitaire** et un rôle dans le maintien de l'**homéostasie intestinale**.

7.3 Fonctions métaboliques du microbiote

Il s'agit d'un point essentiel concernant ce complexe écosystème. Les principales sources d'énergies du microbiote proviennent des **glucides** et **protéines** contenues dans les fibres alimentaires non digérées par l'hôte en partie digestive haute, parvenues jusqu'au côlon. La biotransformation de ces différents substrats par le microbiote colique, d'une part, permet aux bactéries d'obtenir l'**énergie** nécessaire à leur croissance et, d'autre part, génère la production d'une diversité de métabolites qui sont pour la plupart absorbés et utilisés par l'hôte ⁽⁴⁰⁾. On parle alors de **fermentation bactérienne** : un processus de transformation naturel d'une molécule en une autre, médiée par un organisme particulier, ici les bactéries.

7.3.1 Glucides

Les glucides fermentescibles parvenus jusqu'au côlon sont pris dans une chaîne trophique de dégradation anaérobie des polymères glucidiques en métabolites fermentaires. Cette chaîne de métabolisation est principalement formée de bactéries appartenant aux genre ***Bifidobacterium***, ***Ruminococcus*** et ***Roseburia***. Ces dernières sécrètent des hydrolases dégradant les polymères glucidiques en oligosides, oses, transformés en pyruvate via la glycolyse. Le pyruvate sera lui même transformé en acétate (*bacteroides*, *clostridium*), propionate (*bacteroides*), et butyrate (*eubacterium*, *coprococcus*, *roseburia*, *faecalibacterium*) autrement dit des AG à chaîne courtes, produits finaux de la fermentation glucidique ⁽⁴⁰⁾.

7.3.2 Gaz

Lors des processus fermentaires, le gaz majoritairement produit, en grande quantité et de façon quotidienne est l'**hydrogène** ou **H₂**. Son élimination est possible par voie pulmonaire, ou par l'émission de gaz rectaux, mais pas uniquement : il est transformé majoritairement in situ par des bactéries hydrogénotrophes, notamment en méthane, acétate, et en sulfures, ces derniers présentant un potentiel délétère pour l'épithélium colique⁽⁴⁰⁾.

7.3.3 Protéines

Quantativement moindre par rapport à la dégradation glucidique, la biodégradation protéique est fondamentale car elle représente la **principale source azotée** des bactéries. Les bactéries « protéolytiques » appartiennent aux genres ***Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus*** et ***Lactobacillus***. La fermentation d'acides aminés libérés par protéolyse bactérienne aboutit à la formation d'acétate, propionate et butyrate mais également d'ammoniaque, d'isobutyrate, d'isovalérate, d'acide dicarboxylique et phénols. Les composés phénoliques et indoliques, issus de la dégradation des acides aminés aromatiques et qui sont potentiellement toxiques pour l'hôte, sont absorbés et détoxifiés dans la muqueuse colique, puis excrétés dans les urines. L'ammoniaque est également absorbé dans le côlon, et rejoint le foie via la circulation portale où il sera transformé en urée éliminée majoritairement par voie urinaire⁽⁴⁰⁾.

7.3.4 Lipides

Diverses sources de lipides profitent aux bactéries du microbiote colique. Ils peuvent provenir des lipides non absorbés dans l'intestin grêle, de la desquamation des cellules coliques ou des lipides bactériens, ainsi transformés par hydrolyse, oxydation, réduction, hydroxylation par les bactéries coliques. Le **cholestérol**, d'origine biliaire à 70%, alimentaire à 20%, et desquamation épithéliale à 10%, est transformé en coprostanol non absorbé, donc éliminé dans les fécès.

Les **acides biliaires**, produit de transformation du cholestérol par le foie, sont conjugués à la glycine ou à la taurine, ce qui a pour conséquence une amphiphilie accrue. 95% des acides biliaires suivent un cycle entéro-hépatique : sécrétion biliaire, réabsorption au niveau de l'iléon terminal, retour au foie via le système porte, avant d'être à nouveau sécrété dans la bile. Seuls 5 % des acides biliaires sécrétés dans la bile parviennent donc au côlon où ils sont métabolisés par déconjugaison par les ***Bacteroides*, *Bifidobacterium*** et ***Clostridium***, mais aussi par oxydation, épimérisation, désulfatation, 7-alpha-déshydroxylation, par d'autres bactéries microbiotiques en acides biliaires dits secondaires⁽⁴⁰⁾.

D. Pistes physiopathologiques

1. Altérations de la motricité intestinale

Les anomalies motrices du côlon et de l'intestin grêle ont été parmi les premières identifiées dans la physiopathologie du SII. Initialement appelé "colopathie fonctionnelle" en raison des troubles spécifiques du côlon, le terme a été abandonné au profit de "syndrome de l'intestin irritable", car les symptômes observés touchent aussi bien le côlon que l'IG ⁽⁴²⁾.

1.1 Au niveau du grêle

Les anomalies motrices sont décrites au niveau de l'IG, **surtout chez les profils SII-D**, et concernent tant la période digestive qu'inter-digestive. Plusieurs phénomènes sont identifiés chez ces patients, par rapport à un individu sain :

- Les phases III interdigestives sont plus nombreuses et deux fois plus souvent propagées jusque dans l'iléon.
- Il peut exister une **hyperactivité motrice** disparaissant habituellement la nuit, durant le sommeil.
- Il est possible de voir apparaître de courtes salves de contractions rythmiques, pouvant survenir toutes les minutes.
- Il est possible d'observer la **survenue de contractions iléales de grande amplitude** propagées jusqu'au caecum.
- Des salves de contraction jéjunales et grandes contractions iléales peuvent survenir chez plus de la moitié des patients présentant comme symptômes associés les crampes abdominales.

Ainsi, la **fréquence de défécation** chez les patients SII-D est très augmentée par rapport à un SII-C ou un profil sain ⁽⁵⁾. Chez certains de ces patients SII-D, des **taux sériques élevés de 5-HT**, qui stimule la motilité intestinale, ont d'ailleurs été mesurés. Les quantités de chromogranines et de sécrétogranines (des peptides induisant la sécrétion d'hormones digestives) sont également altérées chez les patients SII-D. L'expression de la **somatostatine et du neuropeptide Y**, connus pour faciliter l'absorption des fluides, est **diminuée** chez ces patients ⁽³⁾.

1.2 Au niveau colique

Les perturbations motrices du côlon sont moins nettes, aucune anomalie de la motricité basale colique n'a clairement été identifiée à ce jour. Les troubles moteurs s'observent surtout après

la prise d'un repas : une étude a montré que certains patients **SII-D** ont présenté, par rapport à un groupe contrôle, une **réponse recto-sigmoïdienne à l'alimentation anormalement marquée** ou prolongée. A contrario, les profils **SII-C** ont présenté une **réponse anormalement faible** ⁽⁴²⁾.

1.3 Conséquences

Les perturbations motrices retentissent sur le transit des gaz intestinaux, favorisant leur rétention à l'origine de la sensation d'inconfort associée aux ballonnements. Des épreuves de **perfusion gazeuse intestinale** composée d'azote, de dioxyde de carbone et d'oxygène dans des proportions similaires à celles calculées dans le sang veineux, ont montré qu'une majorité des patients **SII a été incapable d'évacuer la totalité du gaz perfusé**. La rétention gazeuse reproduisait la sensation inconfortable de **distension abdominale** signalée spontanément ⁽⁴²⁾.

La physiologie du SII ne se résume toutefois pas qu'aux troubles moteurs. Dans les années 1980, il était admis que le SII était lié à des troubles de la motricité intestinale, mais les enregistrements de la motricité ont montré que ces troubles étaient inconstants et n'apparaissaient pas en même temps que les symptômes ⁽⁴³⁾.

2. Hypersensibilité viscérale

La perception **anormale et/ou douloureuse** du passage du bol alimentaire rapportée par certains patients, phénomène normalement non perçu ou indolore, a fait évoquer la possibilité d'une **hypersensibilité digestive**. Cette dernière fut démontrée dès 1973, après des études de distension rectale ou sigmoïdienne réalisées à l'aide d'un ballonnet chez des patients souffrant de SII, ayant révélé une proportion non négligeable de 55 à 60% de patients présentant une douleur au cours de l'étude. Le même volume de distension ne fut perçu douloureusement que par 6% des sujets sains contrôles ⁽⁴²⁾. En effet, les patients avec SII avaient des symptômes (gaz, besoin d'aller à la selle, inconfort ou douleur) pour des volumes de distension inférieurs à ceux des sujets sains et parfois des sensations douloureuses dans des zones inhabituelles ⁽⁴²⁾.

Encore une fois, cette piste physiopathologique d'hypersensibilité s'observe davantage chez les patients **SII-D : 80% d'entre eux seraient hypersensibles**, contre seulement **52% des patients SII-C**. A noter que l'hypersensibilité ne se limite pas aux intestins : elle peut concerner la partie haute du tube digestif, expliquant alors pourquoi le SII s'associe souvent à une dyspepsie douloureuse ou un pyrosis fonctionnel.

2.2 Mécanisme de survenue de l'hypersensibilité

Ce mécanisme peut être de deux sortes :

Il peut **résulter d'une hyperexcitabilité neuronale** dans la corne postérieure de la moelle épinière, où des influx sensitifs non nociceptifs d'intensité normale sont amplifiés et perçus de façon pénible, consciente chez les patients SII, contrairement à une intégration médullaire inconsciente chez des sujets sains ⁽⁴²⁾. Plusieurs hypothèses de mécanismes sont proposées dans la littérature concernant la survenue de l'hypersensibilité, mais son origine claire reste encore floue.

Il peut également **constituer une perturbation de l'intégration de ces messages au niveau central**. L'imagerie fonctionnelle cérébrale a montré dans ce trouble intégratif la mise en jeu inhabituelle de certaines régions, notamment la région cingulaire antérieure du cortex pré-frontal. Par exemple, l'hypersensibilité peut se manifester de diverses façons, autres qu'intestinales : elle peut être extra-digestive comme une hyperréactivité bronchique avec des manifestations d'asthme, une hyperréactivité vésicale avec une pollakiurie notable ou des tableaux de cystite sans infection urinaire identifiable, ou encore musculaire/articulaire, observée chez les patients SII fibromyalgiques ⁽³⁷⁾⁽⁴³⁾. Outre l'activation de ces zones cérébrales spécifiques, une activation cérébrale d'emblée maximale, quelque soit l'intensité du stimulus peut également se manifester ⁽⁴²⁾.

3. Inflammation et système immunitaire

Chez les patients atteints du syndrome de l'intestin irritable (SII), les cellules immunitaires de la lamina propria de l'intestin jouent un rôle crucial dans la réponse inflammatoire et la modulation des sensations viscérales.

3.1 Les mastocytes

Lors de prélèvements aux niveaux iléal et colique chez des patients SII, l'anomalie la plus souvent observée est une **hypermastocytose muqueuse** dans la lamina propria des patients atteints de SII, que les patients soient **SII-D ou SII-C**. Les mastocytes sont multifonctionnels et libèrent divers médiateurs inflammatoires, tels que l'histamine et la 5-HT lorsqu'ils sont activés ⁽⁴⁵⁾. L'augmentation du nombre de mastocytes n'est pas toujours détectée, en particulier lors de biopsies au niveau rectal. Les biopsies plus profondes révèlent que la densité et surtout le degré de dégranulation des mastocytes sont beaucoup plus élevés près des plexus et au niveau des terminaisons nerveuses, et qu'il existe une étroite **corrélation entre le nombre de mastocytes, leur degré de dégranulation et la sévérité des douleurs abdominales** ^(42,45). Cet **infiltrat mastocytaire** s'associe à des **taux élevés de tryptase dans la muqueuse**, notamment au niveau **jéjunal** ^(42,45).

Ces données suggèrent donc l'implication des mastocytes dans la pathogenèse de la maladie : **les médiateurs libérés par les mastocytes peuvent exciter les nerfs sensoriels viscéraux, contribuant ainsi à l'hypersensibilité viscérale observée chez les patients atteints du SII** ⁽⁴⁵⁾.

3.2 Les lymphocytes

Concernant les **populations lymphocytaires**, les données sont plus floues. Près de 50% des sujets SII présentent un infiltrat lymphocytaire T, mais à un taux insuffisant pour parler de lymphocytose épithéliale (<30 lymphocytes/100 entérocytes). Une étude a montré que des patients atteints de SII avaient un nombre accru de lymphocytes T intraépithéliaux exprimant les marqueurs CD25, CD3, ainsi que des cellules NK, constituant un nouvel argument dans l'hypothèse d'une activation lymphocytaire T. Toutefois, concernant les lymphocytes B, les données de la littérature s'accordent pour conclure à l'absence d'infiltrat de lymphocytes B chez les patients souffrant de SII ^(42,45).

Des lymphocytes ont été également retrouvés au niveau du système nerveux entérique. Le nombre de données chez l'homme se retrouve limité en raison de la difficulté d'exploration de ce système. Toutefois, des chercheurs ont réussi à l'explorer en effectuant des *full biopsies* par voie laparoscopique chez dix malades ayant des symptômes fonctionnels sévères. Ils ont alors observé une infiltration lymphocytaire chez 90% des patients ⁽⁴⁵⁾.

3.3 Les cytokines

Concernant la présence de **cytokines** pro-inflammatoires au niveau de la muqueuse des patients SII, celle-ci n'a pas été démontrée. En revanche, les études montrent une expression réduite des cytokines anti-inflammatoires, notamment IL-10 et TGF- β chez ces sujets, potentiellement expliquée par des altérations génomiques ⁽⁴²⁾.

3.4 Les cellules dendritiques (DC)

Les DC sont également présentes dans la lamina propria et sont importantes dans la réponse immunitaire innée et adaptative. Des études ont montré une augmentation de l'activation des DC chez les patients atteints du SII, ce qui se traduit par une sécrétion accrue de facteurs pro-inflammatoires tels que le TNF- α . De plus, les DC semblent participer à la réponse immunitaire en favorisant la prolifération des lymphocytes T CD4(+) producteurs d'IL-10, ce qui peut moduler l'inflammation intestinale ⁽⁴⁵⁾.

3.5 Les récepteurs de type Toll (TLR)

Les TLR sont des récepteurs de reconnaissance de motifs pathogènes de l'immunité innée. Chez les patients atteints du SII, une surexpression des TLR a été observée, ce qui suggère une dysrégulation immunitaire. Cette surexpression est associée à une hypersensibilité viscérale et à une altération de la barrière intestinale, caractéristiques clés du SII ⁽⁴⁵⁾.

En clair, l'activation des mastocytes, des cellules dendritiques et la dysrégulation des TLR contribuent à la pathogénie complexe du SII en déclenchant des réponses inflammatoires, en modulant les sensations viscérales et en perturbant l'homéostasie intestinale.

4. Altération de la perméabilité épithéliale intestinale

Le SII est associé à une **augmentation de la perméabilité intestinale et colique**. Plusieurs travaux récents confirment l'existence de cette anomalie dans tous les sous-types de SII, ainsi que d'une corrélation avec l'intensité des symptômes ou de la sensibilité à la distension tant in vitro qu'in vivo.

L'origine des troubles de la perméabilité au cours du SII est multifactorielle ⁽⁴⁵⁾. De nombreuses substances exogènes et endogènes trouvées dans le contenu digestif sont susceptibles d'activer la MLCK et induire l'ouverture des jonctions serrées ⁽⁴⁶⁾ :

Facteurs externes	Stress aigu ou chronique Stress néonatal Exercice physique
Facteurs endogènes	Choc septiques, infections virales Produits des lymphocytes T Hypermastocytose, tryptase malabsorption
Facteurs intraluminaux	Antibiotiques oraux, AINS Toxines et bactéries pathogènes Altération de la flore commensale Sels biliaires, alcool Xénobiotiques (phtalates, etc.)

Tableau (6) : Facteurs susceptibles de modifier l'ouverture de jonctions serrées de l'épithélium digestif⁽³⁴⁾

5. Dysbiose

5.1 La dysbiose intestinale dans le SII

En considérant toutes les fonctions essentielles du microbiote intestinal, tant sur le plan immunologique que métabolique, il est **aisé de s'imaginer l'impact fonctionnel d'une dysbiose** :

Fonction du microbiote	Impact d'une dysbiose
Immunologie et inflammation	Affaiblissement de la barrière immunitaire, augmentation du risque d'infections et d'inflammations chroniques, associées à diverses maladies telles que les MICI et d'autres troubles auto-immuns
Métabolisme	Perturbations des processus métaboliques avec apparition de troubles digestifs, absorption altérée des nutriments et désordres métaboliques
Protection contre les pathogènes	Création d'un environnement propice à la prolifération de pathogènes, augmentant ainsi le risque d'infections
Impact sur le système nerveux	Influence de l'axe-intestin cerveau en faveur de troubles neurologiques et psychiatriques

Tableau (7) : différents impacts de la dysbiose intestinale selon la fonction concernée

La **dysbiose** peut résulter de la perte ou de la prolifération d'organismes, de mutations génétiques ou d'une réduction de la diversité microbienne. La diversité microbienne se compose de richesse (nombre total d'espèces) et d'uniformité (répartition uniforme des microbes en termes d'abondance relative)⁽³⁹⁾.

Bien que la **dysbiose intestinale soit reconnue dans le SII**, les changements spécifiques de la composition microbienne et les mécanismes associés restent à élucider. Malgré les avancées technologiques, **l'hétérogénéité des preuves actuelles ne permet pas de définir précisément une caractéristique uniforme du microbiote liée au SII**. Une relation bidirectionnelle entre la dysbiose et les troubles du SII est probable, avec des altérations du microbiote contribuant à la pathogénèse⁽³⁹⁾.

5.2 Principales altérations du microbiote dans le SII

Une revue systématique exhaustive, englobant 24 études sur les altérations du microbiote chez des patients SII a démontré une **augmentation notable des *Enterobacteriaceae*** et des ***Bacteroides***, associée à une **diminution des niveaux de *Faecalibacterium*** et de ***Bifidobacterium*** par rapport au groupe témoin ⁽³⁹⁾.

De manière similaire, une méta-analyse englobant 13 études portant sur 360 patients SII en comparaison avec 268 individus sains a révélé des **réductions significatives de *Bifidobacterium***, de ***Lactobacillus*** et de ***Faecalibacterium prausnitzii*** chez les patients atteints de SII. Ces résultats ont été corroborés par une méta-analyse plus large de 16 études cas-témoins, englobant 777 patients atteints du SCI et 461 témoins, indiquant une **augmentation des *Firmicutes*** et une diminution des ***Bacteroidetes***. Une analyse plus fine a également révélé une **augmentation des *Clostridia***, conjuguée à une **diminution des *Bacteroidia*** ⁽³⁹⁾.

Cette tendance persiste dans une autre méta-analyse portant sur 23 études avec 1 340 sujets, mettant en évidence une **diminution significative de *Lactobacillus*** et de ***Bifidobacterium***, mais une **augmentation notable de *E. coli*** et d'***Enterobacter*** ⁽³⁹⁾.

Intrigante et complexe, cette diversité dans les données souligne la **nécessité de caractériser avec précision les changements de signature microbienne propres à chaque sous-type du SII**. Cette approche approfondie est cruciale pour le développement de thérapies personnalisées visant à traiter la dysbiose associée à chaque sous-type spécifique du SII ⁽³⁹⁾.

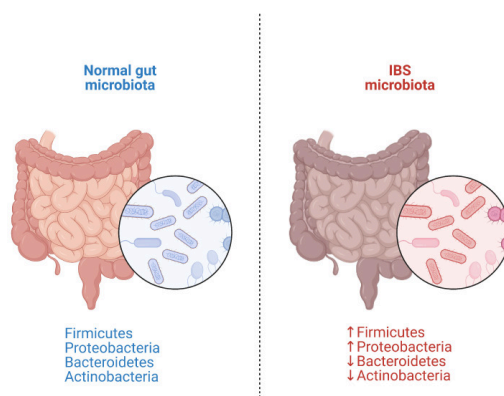


Fig (11) : principales altérations du microbiote chez les patients souffrants de SII ⁽³⁹⁾.

5.3 Changements dans la composition du microbiote dans le SII : analyse approfondie par sous-types

La comparaison des microbiotes muqueux et fécaux chez des sous groupes de patients SII par rapport à des individus sains a révélé plusieurs différences importantes.

5.3.1 SII-D

D'après la littérature, les principaux phylums représentés dans le microbiote SII-D sont les *Bacteroidetes* (64,6 %), les *Firmicutes* (26,1 %), les *Fusobacteria* (5,2 %) et les *Proteobacteria* (3,7 %) (39).

En termes de variétés bactériennes, l'analyse du microbiote fécal de patients SII-D a montré des niveaux significativement supérieurs de la famille des *Enterobacteriaceae* (phylum des Protéobactéries) et des niveaux mineurs du genre *Faecalibacterium* (phylum des Firmicutes) par rapport au microbiote fécal de témoins sains. Le microbiote fécal montrait une surreprésentation d'*Acinetobacter*, *Butyricimonas*, *Leuconostoc* et *Odoribacter*, par rapport à celui de témoins sains. En revanche, les *Bifidobactéries* étaient significativement plus faibles par rapport aux groupes sains (39).

Le microbiote de la muqueuse colique des patients SII-D présentait une réduction de *Desulfovibrio*, *Oribacterium*, *Brevundimonas* et *Butyricoccus* par rapport au microbiote muqueux de témoins sains.

De plus, une diminution significative des bactéries productrices de butyrate telles que *Ruminococcaceae*, *Clostridiales* inconnues, *Erysipelotrichaceae* et *Methanobacteriaceae* a été observée chez les patients SII-D par rapport aux témoins, indiquant des altérations spécifiques dans la production de métabolites tels que le butyrate. Cette dernière donnée est étroitement corrélée à l'augmentation de la sévérité des ballonnements abdominaux. La perte de bactéries méthanogènes, qui consomment l'hydrogène, pourrait expliquer partiellement l'excès de gaz et les diarrhées observées chez les patients SII-D (39).

5.3.2 SII-C

D'après la littérature, des niveaux significativement plus élevés de Firmicutes ont été relevés dans le microbiote de patients SII-C par rapport aux témoins sains, en particulier des espèces de *Clostridium*. A contrario, des niveaux significativement réduits des phyla *Actinobacteria* et *Bacteroidetes* ont été observés par rapport aux témoins sains (39).

Le microbiote associé à la muqueuse colique des patients SII-C présentait une augmentation significative des membres de la famille des *Enterobacteriaceae* (phylum des Protéobactéries) et des *Rikenellaceae* (phylum des Bacteroidetes) par rapport au microbiote de

sujets sains. Les bactéries spécifiques en augmentation étaient les *Alistipes* (Bacteroidetes) et *Butyricimonas* (Bacteroidetes), indiquant alors une potentielle association dans le sous type SII-C ⁽³⁹⁾.

Concernant le **microbiote associé à la muqueuse rectale chez les patients SII-C**, une augmentation des Bifidobactéries a été relevée.

Dans le microbiote fécal, des niveaux plus élevés de Bacteroides ont été notés, tandis que des niveaux plus faibles de *Coprococcus* (Firmicutes), *Eubacterium* (Firmicutes), *Fusobacterium*, *Haemophilus* (Protéobacteries), *Neisseria* (Proteobacteries), *Odoribacter* (Bacteroides), Streptococcus (Firmicutes) et Veillonella (Firmicutes) ont été enregistrés ⁽³⁹⁾.

Ces résultats mettent en évidence des différences distinctes dans la composition bactérienne entre les sous-types de SII, suggérant des mécanismes pathogéniques spécifiques et soulignant l'importance de caractériser précisément la dysbiose associée à chaque sous-type pour un traitement personnalisé.

5. Influence de certains facteurs génétiques

De nombreuses données de la littérature parlent de survenue de SII au sein d'une même famille, entre frères et sœurs ou parents et enfants. Si certaines études n'ont à ce jour pas prouvé de lien génétique expliquant la survenue de la maladie, un travail mené en 2018 ⁽⁴⁷⁾ a montré une **association spécifique aux femmes entre les variantes du chromosome 9 et le diagnostic de SII, notamment un SII-C avec des selles dures chez les femmes** ⁽⁴⁷⁾.

L'étude ⁽⁴⁷⁾ présente le premier **GWAS** (Genome-Wide Association Study) sur le SII réalisé à partir des données de la Biobanque Britannique, comprenant environ un demi-million de participants. Les chercheurs ont alors identifié un **locus de risque significatif sur le chromosome 9q31.2 pour le SII**, ainsi que **13 autres loci de signification suggestive**. Bien que ces résultats offrent des perspectives intéressantes pour la compréhension du SII, ils doivent être interprétés avec prudence en raison de certaines limitations, telles que la sélection des cas et des contrôles.

E. Interactions entre les facteurs physiopathologiques d'origine périphérique

La complexité de la physiopathologie du SII réside dans le fait qu'il existe des interactions entre les acteurs périphériques décrits précédemment. On observe ainsi diverses cascades de phénomènes et les conséquences qui en découlent.

1. Hypersensibilité, inflammation et perméabilité

Des études ont récemment souligné l'importance de l'inflammation de bas grade et l'activation du système immunitaire dans la physiopathologie du SII. Il a été montré que les patients SII présentaient une activation accrue de leur système immunitaire, tant au niveau intestinal que systémique. Cette activation immunitaire est associée à une altération de la barrière intestinale et à une inflammation généralisée de bas grade ⁽⁴⁴⁾

1.1 Hypersensibilité induite par des facteurs immunologiques : interaction entre récepteurs PARs et cellules de l'immunité

Il a été montré qu'une **perméabilité paracellulaire colique** accrue favoriserait la **pénétration d'antigènes alimentaires et bactériens**, pouvant ainsi déclencher une réponse inflammatoire locale. Il serait alors observé un afflux de cellules immunitaires avec une libération de médiateurs inflammatoires, capables de sensibiliser les neurones afférents primaires. Plusieurs travaux ont montré sur des biopsies muqueuses grêles ou coliques humaines une augmentation de la perméabilité intestinale avec une corrélation entre cette augmentation de la perméabilité, la mise en jeu de cellules immunitaires et l'existence d'une hypersensibilité ⁽⁴²⁾.

1.1.1 Les récepteurs PARs

Ces récepteurs sont un sous-type de récepteurs aux protéases. Ils sont présents sur les fibres nerveuses sensibles de l'épithélium intestinal, où ils peuvent potentiellement interférer avec **la transmission du signal nociceptif** : leur **activation semble jouer un rôle clé dans la genèse** des symptômes du SII, un **état inflammatoire de bas grade étant associé à l'hypersensibilité viscérale**.

1.1.2 Activation et effets des récepteurs PARs

Les **protéases** sont présentes en grandes quantités dans le tube digestif, et incluent les enzymes digestives, les protéases libérées par les mastocytes ou les neutrophiles, ainsi que les

protéases issues de la coagulation sanguine ⁽⁴⁵⁾. Des sérines-protéases telles que la **trypsine** ou la **tryptase** sont susceptibles d'activer les **PARs**, situés au pôle apical des cellules épithéliales.

L'activation des PAR-2 favorise l'apparition d'un complexe calmoduline/MLCK et ainsi une phosphorylation rapide des MLC, phénomène soldé par une **ouverture des jonctions serrées** et une **augmentation de la perméabilité colique** ⁽⁴⁶⁾.

L'activation des récepteurs PAR-1 et PAR-2, aussi bien au niveau des neurones entériques que sur les cellules immunitaires, **participe à l'hypersensibilité viscérale par la libération de cytokines, de prostaglandines, et de neuropeptides** ⁽⁴⁵⁾. Ceci suggère que **l'activation des récepteurs PAR-2 à la surface des cellules épithéliales du côlon par des stimuli luminaux s'accompagne d'une activation de l'immunité muqueuse, incluant les mastocytes et leurs médiateurs, et demeure susceptible de maintenir un niveau de porosité élevé dans le tube digestif** ⁽⁴⁵⁾.

Dans différentes sources de la littérature, il a été montré que le surnageant de selles de patients souffrant de SII contenait un taux élevé de sérine-protéase et de tryptases susceptibles d'activer les récepteurs PAR-2. A noter que cette augmentation de l'activité protéasique n'a pas été observée chez des malades ayant une diarrhée infectieuse ⁽⁴⁵⁾, mais uniquement chez les malades souffrant de SII. Lors de la perfusion d'un même surnageant de selles de patients SII dans des côlons d'animaux, plusieurs observations furent décrites :

- une hypersensibilité viscérale corrélée à une augmentation de la perméabilité paracellulaire, liée une altération de l'expression des protéines de liaison des jonctions adhérentes au cytosquelette et une phosphorylation de la MLCK^(34,45,46),
- ainsi qu'une exagération de la réponse abdominale aux distensions colorectales (48).

1.1.3 Activation des nocicepteurs intestinaux et sensibilisation neuronale périphérique

Certains patients atteints du SII présentent une **hypersensibilité viscérale** due à **l'activation de nocicepteurs intestinaux normalement silencieux** ⁽⁵⁾⁽³⁷⁾, ou **sensibilisation des neurones afférents primaires** de la paroi digestive. Dans cette hypothèse, les neurones afférents primaires seraient anormalement stimulés par des médiateurs libérés par les mastocytes en contact des terminaisons sensibles.

1.1.4 Rôle des mastocytes

Les mastocytes sont capables d'influencer la plupart des fonctions de l'épithélium intestinal, telles que la **sécrétion, la perméabilité, le flux sanguin muqueux, les interactions neuro-immunes et le péristaltisme**. Cette diversité de fonction s'explique par une localisation stratégique à proximité des cellules épithéliales et des fibres nerveuses entériques, ainsi qu'une libération de médiateurs préformés : les protéases, l'héparine, l'histamine⁽⁴⁵⁾.

Les mastocytes, en libérant ces médiateurs, **abaisseraient le seuil de sensibilité des neurones afférents primaires**⁽⁴¹⁾. Cette libération peut être médiée de différentes manières : soit en réponse à des modifications du microbiote intestinal (détaillé plus loin), soit grâce à une surexpression des récepteurs TLR-2 et TLR-4 reconnaissant des motifs bactériens, ou grâce à d'autres facteurs encore mal compris et restant à identifier. L'interaction terminaisons nerveuses-cellules immunocompétentes (comme les mastocytes) serait facilitée par la présence accrue de terminaisons nerveuses sensibles à la sérotonine et à la substance P⁽⁴¹⁾.

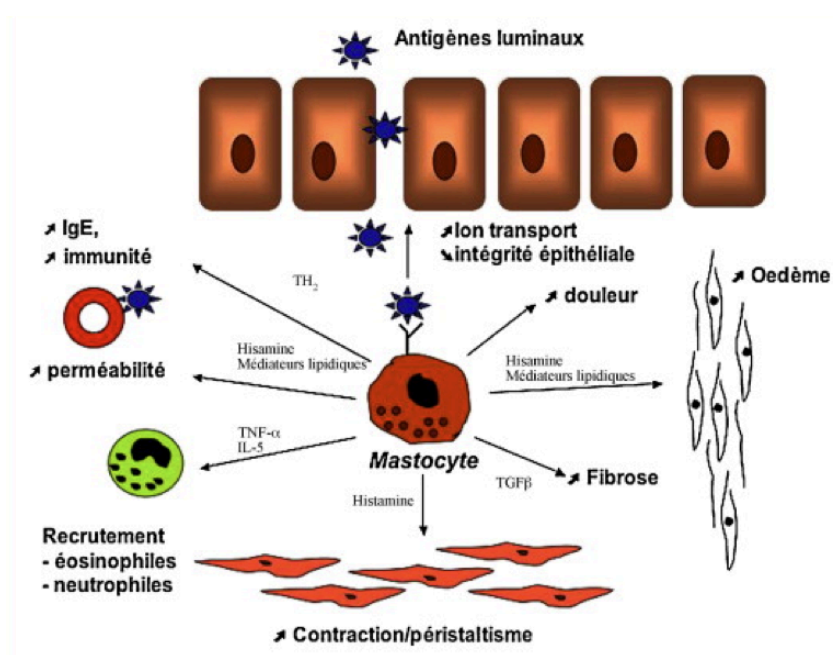


Fig (12) : Rôle du mastocyte muqueux. Le mastocyte se comporte en véritable immunocyte capable d'influencer la plupart des fonctions de la barrière épithéliale intestinale⁽⁴⁵⁾.

La **sensibilisation mastocytaire** à des **allergènes alimentaires** se traduit par une **augmentation de la perméabilité intestinale** essentiellement dépendante des sérine-protéases libérées par les mastocytes telles que la tryptase. Celle-ci agit au pôle basolatéral des cellules

épithéliales sur les récepteurs PAR-2 pour augmenter la perméabilité des jonctions serrées par activation de la MLCK et la contraction du cytosquelette des cellules épithéliales. Ainsi l'état de sensibilisation à des allergènes d'origine alimentaire se traduit par un état d'hyperalgésie viscérale ⁽⁴⁶⁾.

Comme admis précédemment, un SII peut se développer post-infection. L'inflammation engendrée entraînerait des modifications de plasticité neuronale qui favoriseraient la transmission de l'influx nociceptif. Le rôle du mastocyte est probable, notamment par le biais de ses interactions avec les afférences du système nerveux afférent (SNA) ⁽⁴⁹⁾.

1.1.5 Autres acteurs intervenants dans l'hypersensibilité, la perméabilité : les éosinophiles et les sels biliaires

Les éosinophiles présentent également une propension accrue à libérer leurs granules cytoplasmiques, avec une augmentation du taux de corticolibérine dans ces granules qui participe à l'augmentation de l'inflammation et de la perméabilité intestinale ⁽³⁾.

Les sels biliaires semblent également intervenir dans le phénomène de perméabilité intestinale. Ceux qui auraient été malabsorbés au niveau intestinal, se retrouvant donc dans le côlon, exerceraient un effet sur la perméabilité colique dont l'origine n'est pas connue. Ce phénomène impliquerait l'activation de la MLCK puisque expérimentalement, l'augmentation de perméabilité induite par un acide biliaire, le taurocholate est supprimée après traitement par le ML-7, un inhibiteur de la MLCK (résultats non publiés) ⁽⁴⁶⁾.

1.2 Sensibilisation des fibres nociceptives, inflammation et perméabilité par des facteurs microbiens

1.2.1 Dysbiose et sensibilisation périphérique des fibres nociceptives

L'influence du microbiote intestinal semble se manifester (entre autres) sur le plan des **afférences** neurologiques : il est possible qu'un processus de **sensibilisation périphérique** s'effectue via de multiples anomalies du microenvironnement muqueux intestinal. Autrement dit, le microbiote, ainsi que ses métabolites, via une augmentation de perméabilité muqueuse, entraînerait des dysrégulations locales du système immunitaire et des sécrétions entéro-endocrines, stimulant de façon inapproprié les fibres sensibles du système nerveux entérique, et un retour d'information différent au SNC (50). Et en effet, de très nombreux neurotransmetteurs tels que la dopamine, la sérotonine, la noradrénaline ou encore le GABA peuvent directement être synthétisés par le

microbiote. Toutefois la difficulté réside encore dans la description des mécanismes altérant les échanges d'informations entre le microbiote et son hôte ⁽⁵⁰⁾.

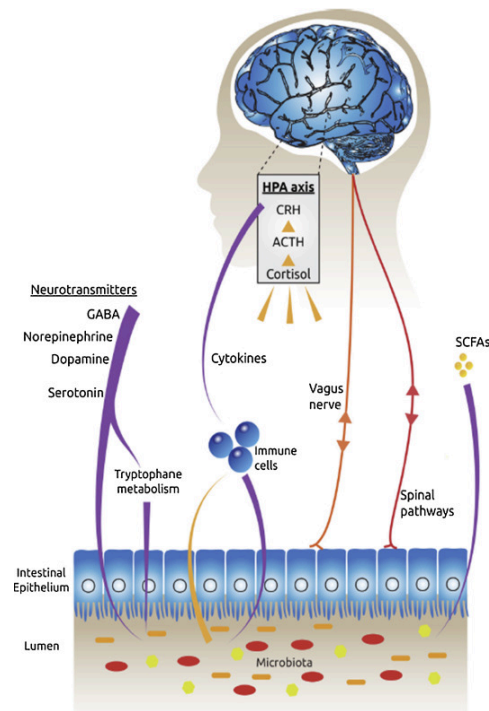


Fig (13). Modèle d'influence du microbiote intestinal sur le « brain-gut axis ». D'après Dinan et al (50).

1.2.2 Dysbiose et perméabilité via les sérines-protéases

Des chercheurs ont émis l'hypothèse d'une **participation de la flore intestinale à l'élévation des sérines-protéases** via une sécrétion accrue par certaines bactéries, ou une diminution de la flore à activité anti-protéasique ⁽⁴³⁾. Le rôle du microbiote sur l'activité protéasique a été mis en évidence chez le rat après des traitements par des antibiotiques, une réduction de l'activité sérine-protéases étant observée après l'administration orale d'ampicilline et de néomycine pendant deux semaines avec une diminution de la perméabilité et une moindre stimulation des récepteurs PAR-2⁽⁴⁵⁾. **En effet, il a été mis en évidence au cours d'une étude que certains lactobacilles sécrètent des facteurs antiprotéases** ⁽⁴⁶⁾.

1.2.3 Dysbiose et inflammation

L'existence d'un **SII-post infectieux** est désormais admise. Les SII-PI représentent 15 à 20% des SII totaux et semblent succéder à une infection bactérienne telle que la salmonellose, la shigellose, la gastroentérite à campylobacter ou parasitaire (giardiase). Le risque relatif de développer un SII est multiplié par 5 après une infection intestinale, et demeure sous l'influence de plusieurs facteurs, notamment l'âge, un terrain anxio-dépressif, mais surtout la durée de l'infection

initiale. Il a en effet été montré qu'une durée d'infection de plus de 3 semaines multiplie par 11 la probabilité de voir apparaître un SII au décours d'une diarrhée aiguë ⁽⁴²⁾.

Le SII-PI résulterait avant tout d'une persistance d'un état inflammatoire local, l'analyse de biopsies de muqueuses ayant montré que les patients SII-PI conservaient un taux élevé d'interleukine 1b, cytokine pro-inflammatoire, 3 mois après l'infection. Toutefois la coexistence d'un infiltrat cellulaire inflammatoire avec cette production accrue d'interleukine 1b n'est pas constamment rapportée ⁽⁴²⁾.

1.2.4 Dysbiose intestinale et sensibilité, perméabilité chez les SII-D

De récents travaux ont révélé une **augmentation de la sensibilité viscérale** en lien direct avec la présence accrue de *Clostridium* ou *Fusobacterium nucleatum* dans l'intestin des patients SII-D. De plus, il a été noté que la perméabilité intestinale accrue retrouvée chez les patients **SII s'améliore avec la prise orale de *Bifidobacterium longum* et de *Lactobacillus rhamnosus***. La prise de *Faecalibacterium prausnitzii* permet également de normaliser la perméabilité colique. La diminution de ces bactéries observée chez les patients diarrhéiques pourrait contribuer aux altérations de leur barrière intestinale ⁽³⁾.

1.2.6 Dysbiose intestinale et inflammation chez les patients SII-D

La dysbiose des patients SII-D est susceptible d'entraîner une activation de cellules immunitaires au niveau de la couche muqueuse de l'intestin telles que les granulocytes éosinophiles. Ces derniers présentent une propension accrue à libérer leurs granules cytoplasmiques, contenant un taux accru de corticolibérine (CRH). Cette neurohormone est associée au symptômes des patients SII-D, via sa participation à la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF-alpha). De plus, le taux de **Protéobactéries** incluant des bactéries pathogènes serait augmenté chez ces patients, contribuant ainsi à l'inflammation ⁽⁵⁾.

1.3 Sensibilisation des fibres nociceptives par des facteurs épithéliaux

1.3.1 Hypersensibilité et interaction entre trypsine-3 et les récepteurs PARs

Une équipe Toulousaine de Physiopathologie de l'épithélium intestinal ⁽⁴⁸⁾ mettait en évidence dès 2007 une activité protéasique anormalement élevée au niveau colique. Un résultat surprenant, en raison du fait que le processus de digestion s'achève physiologiquement en amont du côlon. La chercheuse Nathalie Vergnolle, dirigeant l'Institut de Recherche en Santé Digestive (*I'UMR*

1220 Inserm/Inra/Ecole nationale vétérinaire/Université Paul Sabatier (Toulouse III), s'est souvenu : « C'était une des premières preuves d'un réel dysfonctionnement organique, et cela a fait un certain bruit ». Elle a également rappelé qu'on assenait aux patients souffrant du SII un « c'est dans votre tête ». Se posait alors la question de l'origine de cette activité protéasique inattendue dans le côlon, pouvant expliquer les réels symptômes décrits par les patients⁽⁴⁸⁾.

A l'aide d'une technique de visualisation de l'activité enzymatique, l'équipe Toulousaine a montré que les protéases étaient produites dans et par les cellules épithéliales, au niveau de la muqueuse, identifiant **une protéase en cause : la trypsine 3**. Les chercheurs ont démontré la double action de cette enzyme :

- Premièrement, elle excite les neurones intrinsèques et extrinsèques du côlon via sa liaison au PAR-2, conférant ainsi la propriété d'hypersensibilité aux patients SII. Le fait qu'une protéase puisse jouer le rôle d'un neurotransmetteur avait d'ailleurs déjà été mis en évidence par cette même équipe en 2001⁽⁵¹⁾.
- Et secondairement, la trypsine-3 augmente la perméabilité épithéliale (48).

Cette enzyme n'a pas été décrite depuis mais pourrait constituer une piste intéressante dans la physiopathologie du SII.

2. Altérations de la motricité

2.1 Altérations motrices et microbiote

Le microbiote intestinal occupe une place prépondérante dans la physiopathologie de l'intestin irritable. Plusieurs mécanismes liés à une activité métabolique anormale de la flore intestinale entrent en jeu.

Tout d'abord, un impact sur la motricité digestive : les gaz produits par la flore intestinale, tels que le H₂ et le CH₄, ainsi que les acides gras à chaîne courte, ont un effet sur la motricité digestive, en particulier au niveau iléocolique. Ces substances peuvent perturber le fonctionnement des cellules épithéliales et immunitaires intestinales, entraînant une hypersensibilité et des problèmes de transit. Dans le SII-C, le **CH₄** produit par une pullulation bactérienne grêlique semble jouer un rôle important. **Une production importante de ce gaz serait associée à un ralentissement du transit intestinal**⁽⁵²⁾. Des traitements antibiotiques visant à réduire cette production, tels que la néomycine ou la rifaximine, peuvent entraîner une amélioration significative des symptômes, en particulier chez les patients produisant beaucoup de CH₄⁽⁴³⁾.

Ensuite, une expression accrue d'enzymes et de neuromodulateurs : l'activité métabolique du microbiote peut entraîner une augmentation de la production d'enzymes impliquées dans la **synthèse de neuromodulateurs, comme l'acide γ -aminobutyrique (GABA)**, ainsi que de protéines musculaires spécifiques. Ces changements biochimiques peuvent influencer la fonction motrice intestinale et contribuer aux symptômes du SII.

2.2 Altérations motrices et sels biliaires

Une autre piste physiopathologique d'exploration récente mentionne l'**implication des acides biliaires malabsorbés dans l'accélération du transit chez 30% des sujets SII-D**. L'excès d'acides biliaires endo-luminaux paraît être la conséquence possible d'un excès de synthèse hépatique amenant le dépassement des capacités d'absorption iléales. Les anomalies du microbiote pourraient également intervenir en limitant la transformation des acides biliaires primaires (acides cholique et chénodésoxycholique) en acides biliaires secondaires ⁽⁴²⁾.

Ce défaut d'absorption des acides biliaires est décrite depuis longtemps, très fréquente, mais ni assez connue ou enseignée, ni assez cherchée. C'est ainsi que 20 à 30 % des patients étiquetés SII-D sont en fait des **syndromes de malabsorption primitive des acides biliaires** : il s'agit de l'équivalent « idiopathique » de la résection de l'iléon terminal, qui se traite efficacement avec un chélateur des acides biliaires, cholestyramine ou colesevelam. Le test diagnostique, la scintigraphie au taurocholate marqué (SeHCAT test) est performant et est en cours de redéploiement en Europe. Non disponible en France à ce jour, **le meilleur outil diagnostique dont nous disposons est un test thérapeutique avec l'introduction de la cholestyramine**, à la dose minimale de 8 grammes par jour ⁽⁵⁰⁾.

2.3 Altérations motrices et sérotonine

La sérotonine, ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est un neurotransmetteur biosynthétisé à partir de l'acide aminé tryptophane. Outre son action centrale sur les fonctions physiologiques telles que le sommeil, l'humeur, la mémoire, les comportements alimentaires, sexuels et la dépression, elle semble médier **un rôle majeur périphérique**, notamment dans la **régulation de la motricité et de la sensibilité intestinale**. Les cellules entérochromaffines (EC) sont spécialisées dans la synthèse et la libération de la 5-HT et de l'ATP. Ces substances agissent comme des neurotransmetteurs dans le tube digestif et jouent un rôle crucial dans la modulation des sensations viscérales et de la motilité intestinale. Des études ont montré une augmentation de la production de 5-HT par les EC chez les

patients atteints du SII, ce qui peut contribuer à divers symptômes tels que la diarrhée et la douleur abdominale ⁽⁴⁵⁾.

2.3.1 Etude de la concentration plasmatique en 5-HT chez les femmes

Dans le compartiment sanguin, la 5HT est stockée essentiellement par les plaquettes. Elle est métabolisée au niveau hépatique et rénal en 5 hydroxyindole acide-acétique (5 HIAA). Une étude ⁽⁵³⁾ a été menée chez des femmes atteintes de SII-D, en comparant les concentrations plasmatiques pré-et post-prandiales de 5HT et de 5HIAA chez ces femmes versus les concentrations chez des témoins sains. Le but était de déterminer les relations entre les symptômes post-prandiaux et le ratio 5HT/5HIAA. Les femmes SII-D étudiées présentaient en effet des symptômes douloureux et exacerbés en postprandial. Les résultats furent les suivants :

- D'une part, les concentrations plasmatiques postprandiales de 5 HT des patientes SII-D étaient significativement plus élevées que celle des témoins ne souffrant pas de symptômes douloureux postprandiaux,
- Et d'autre part, les sujets SII-D avaient des concentrations plaquettaires de 5HT significativement plus élevées que celles des témoins ⁽⁵³⁾.

Ces données suggèrent une **implication de la sérotonine dans la genèse des symptômes fonctionnels postprandiaux chez les sujets SII-D**. L'augmentation des concentrations de 5 HT plaquettaire chez les malades atteints de SII-D pourrait constituer un marqueur intéressant pour le diagnostic et le suivi des malades porteurs d'un SII. Les rôles respectifs de l'inflammation et de la sérotonine dans la physiopathologie du SII constituent des voies de recherches intéressantes qui pourraient déboucher sur des traitements spécifiques des troubles fonctionnels digestifs.

2.3.2 Rôle de la sérotonine sur les réflexes péristaltiques et la motricité via ses différents récepteurs

Les récepteurs 5-HT4

Selon les mêmes sources ⁽⁵³⁾, des stimulus chimiques ou mécaniques sont capables de provoquer une libération de 5-HT, stockée à 90% chez l'homme par les cellules entérochromaffines. La 5-HT ainsi libérée déclencherait des réflexes péristaltiques et sécrétoires, stimulant alors le processus digestif via une action principalement sur les récepteurs 5-HT4. Ces derniers participent au déclenchement du réflexe péristaltique, augmentent les sécrétions intraluminales. Ils pourraient également être impliqués dans la perception douloureuse du SII. La sérotonine est également capable de réguler la transmission afférente sensitive entre l'intestin et le système nerveux central.

En conséquence, les récepteurs 5-HT₄ ont constitué une cible pharmacologique d'intérêt pour le traitement du SII, notamment via le tégestérod, agoniste partiel de ces récepteurs, étudié chez les patients SII-C. La molécule améliorerait objectivement les seuils de perception à la douleur, mais des effets indésirables cardiovasculaires ont conduit à son retrait du marché en 2007^(50,53).

Les transporteurs SERT

Les transporteurs (SERT) de la 5-HT recapturent le neuromédiateur après sa libération afin de réguler son action au niveau des terminaisons nerveuses des voies gastro-intestinales, dans un but de coordination de la motilité, sécrétion et sensibilité viscérale intestinale.

D'après le 68^{ème} congrès de l'American College of Gastroenterology, données rapportées par le Dr Véronique Nguyen, des chercheurs américains auraient identifié une baisse des SERT au niveau des cellules entéroendocrines coliques via des techniques utilisant l'ARNm et l'immunoréactivité. Ceci se traduit alors par une baisse de la capacité de recapture de la sérotonine libérée, une **augmentation de sa disponibilité et une potentialisation de son action intestinale, médiant par conséquent des symptômes diarrhéiques via des modifications de motilité, de sécrétion et de sensibilité**⁽⁵⁴⁾.

2.3 Sérotonine, SII-post infectieux et motricité

Autres données très intéressantes sur la 5-HT : au cours du SII post-infectieux, plusieurs auteurs ont mis en évidence une infiltration des plexus nerveux par des lymphocytes T, un recrutement accru de macrophages dans la lamina propria et une augmentation du nombre de cellules EC d'environ 25 % sécrétant essentiellement de la 5-HT. La libération de 5-HT a été interprétée comme un mécanisme de défense contre l'infection, dont l'effet favorisant la motilité intestinale favoriserait l'expulsion du pathogène.

F. Acteurs physiopathologiques centraux : le brain-gut-axis

1. Le brain-gut axis ou axe intestin cerveau

Le modèle physiopathologique du SII s'est considérablement complexifié ces dernières années. Outre les axes étiologiques périphériques décrits précédemment, il existe un axe central, le

“**brain-gut-axis**” ou “**axe-intestin-cerveau**”. Cette révolution scientifique de l'étude des communications bidirectionnelles entre l'intestin et le cerveau s'est accompagnée d'une vaste médiatisation de l'importance de cet organe « mal aimé », notre intestin, désormais identifié comme notre « deuxième cerveau ». Et si l'influence du cerveau sur l'intestin a longtemps été étudiée, l'inverse a tout récemment été envisagé⁽⁵⁵⁾.

La question qui se pose alors est la suivante : les troubles anxio-dépressifs dont souffrent certains patients influencent-ils la survenue d'un SII chez ces mêmes patients, ou est-ce le SII qui influence la survenue de troubles anxio-dépressifs ? La réponse est double : les deux phénomènes sont observés dans la littérature, témoignant d'une **communication bidirectionnelle entre l'intestin et le cerveau, régissant ainsi leur étroit lien.**

La communication bidirectionnelle entre le TD et le SNC est médiée par le SNA, qui comprend les systèmes nerveux **sympathique** et **parasymphatique** ainsi que les organes circumventriculaires. **Le nerf vague (X)**, prédominant dans le système parasymphatique, agit principalement comme un nerf sensoriel, transmettant des informations de l'intestin au cerveau. En outre, il possède des propriétés **anti-inflammatoires**, notamment par l'activation de l'axe corticotrope et la voie cholinergique anti-inflammatoire. **L'équilibre** entre les systèmes sympathique et parasymphatique est crucial pour maintenir une fonction digestive optimale, **mais demeure influencé par des facteurs tels que le stress.**

Le SNC intègre les signaux du TD à travers des structures telles que l'hypothalamus, le système limbique et le cortex, régulant ensuite la réponse du SNA et de l'axe corticotrope en fonction de ces informations. **Des perturbations de cette communication neurodigestive sont associées au développement de troubles digestifs tels que le SII et les MICI.** Une meilleure compréhension de ces interactions offre des possibilités thérapeutiques importantes, impliquant des approches pharmacologiques, neurophysiologiques, comportementales et cognitives pour traiter ces troubles⁽⁴⁹⁾.

1.1 Stress précoce dans la vie et SII

Facteur demeurant depuis très longtemps influent sur le regard porté sur le SII par les professionnels ou l'entourage, le qualifiant de « psychosomatique », le stress s'avère en réalité objectivement être une piste tangible pour expliquer les symptômes. Des preuves cliniques suggèrent que les troubles mentaux et le stress précoce dans la vie constituent des facteurs importants dans le développement et la progression du SII. Le stress peut provenir de la famille, du travail ou d'autres contextes sociaux, ou être causé par des facteurs de personnalité individuels. Des

études ont montré que les événements traumatiques précoces survenus dans l'enfance ou l'adolescence peuvent avoir des effets durables sur le développement psychologique et physique des enfants et des adolescents.

Le stress précoce a des répercussions physiopathologiques sur **L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA)**, notamment une **hyperactivation** de ce dernier. Ceci engendre des niveaux élevés de cortisol et de cytokines pro-inflammatoires. Ces changements peuvent altérer l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique et contribuer à des défauts développementaux dans le cerveau. Des dysfonctionnements de l'axe HPA, y compris des réponses altérées aux stimuli de stress, ont été observés chez les patients SII ⁽⁴⁴⁾.

1.2 Association du SII avec les émotions négatives et le stress

Les émotions négatives telles que l'**anxiété** et la **dépression** sont couramment observées chez les personnes atteintes du SII. Ces **émotions** peuvent **exacerber les symptômes gastro-intestinaux** et sont souvent considérées comme des déclencheurs de crises. Le stress, qu'il soit psychologique, émotionnel ou physique, est un facteur de risque bien établi pour le SII : il peut perturber l'équilibre de la microflore intestinale, augmenter la perméabilité intestinale et déclencher des réponses inflammatoires locales.

1.3 Activation de l'axe HPA en réponse au stress et fonction gastro-intestinale

L'axe HPA est un système régulateur essentiel de la réponse au stress. Lorsque le cerveau détecte un stress, l'hypothalamus libère de la CRH, qui active l'hypophyse pour libérer de l'ACTH. L'ACTH stimule ensuite les glandes surrénales à produire du cortisol, capable d'agir sur divers organes et tissus pour mobiliser l'énergie et atténuer la réponse au stress.

Ce cortisol ou principal glucocorticoïde libéré en réponse au stress, possède un large éventail d'effets sur le tractus gastro-intestinal : il peut **influencer la motilité intestinale, la sécrétion de mucus**, la perméabilité de la muqueuse intestinale et l'activation des cellules immunitaires.

Le lien potentiel entre le stress et les symptômes du SII ayant été étudié le plus grand **nombre de fois repose sur les principaux neuromédiateurs du stress** : la CRH, et ses apparentés, les urocortines 1,2 et 3 (UCN1, UCN2, UCN3). Ils possèdent une distribution centrale mais également périphérique, notamment au niveau du tube digestif ⁽⁵⁸⁾, où ils exercent leur action sur deux

récepteurs appartenant à la famille des protéines à sept domaines transmembranaires couplés à la protéine G : CRF1 et CRF2.

Le CRF1 prédomine au niveau central alors que le CRF2 est plutôt observé en périphérie. Grâce à la synthèse et l'utilisation d'antagonistes sélectifs de la CRH, il a été démontré chez l'homme une activation manifeste **activation du système CRHergique**, cible potentielle des antagonistes sélectifs des récepteurs et notamment du CRF1. Or le stress induit des perturbations de la motricité gastro-intestinale (ralentissement de la vidange gastrique et du transit dans l'intestin grêle, accélération du transit intestinal et sécrétion colique) par l'intermédiaire du système périphérique. L'inhibition de la vidange gastrique implique le CRF2 et la stimulation du transit colique le CRF1.

Le stress abaisse également le seuil de sensibilité viscérale digestive et augmente la perméabilité intestinale ⁽⁴⁹⁾, permettant ainsi à des substances toxiques de traverser la barrière intestinale et d'activer les cellules immunitaires locales.

1.4 Activation de l'axe HPA en réponse à une dysbiose intestinale

La dysbiose intestinale peut résulter d'un stress chronique ou récurrent. Ce déséquilibre peut déclencher des réponses inflammatoires locales dans l'intestin, capables d'activer l'axe HPA via les afférences du nerf vague. En retour, des niveaux élevés de cortisol peuvent perturber l'équilibre microbiotique intestinal, favorisant ainsi l'inflammation et les symptômes du SII, **créant ainsi un cercle vicieux de perturbation de la santé intestinale.**

2. Contrôle médullaire de la perception douloureuse : hyperexcitabilité spinale et contrôle inhibiteur diffus induit par la nociception (CIDN)

Il a été démontré au cours du SII chez l'homme une altération du contrôle médullaire de la perception douloureuse. Une **hyperexcitabilité spinale** a été rapportée chez des patients SII, via des techniques de réflexologie permettant d'explorer les CIDN médullaires. Il s'agit d'un mécanisme nerveux inhibiteur de la douleur, permettant de réguler négativement le message nociceptif. Les CIDN produisent une inhibition descendante réduisant l'activité des neurones nociceptifs non spécifiques, faisant ainsi ressortir l'activité des neurones spécifiques sollicités par la stimulation nociceptive. Chez certains patients souffrant de SII, le fonctionnement de ces CIDN serait perturbé ⁽⁴²⁾.

Ces derniers exercent normalement un contrôle physiologique : entre deux stimuli douloureux perçus, **le plus intense supplée celui qui l'est le moins**. Lors de mesures de la douleur viscérale de stimuli douloureux électrique périphérique, là où la perception douloureuse rectale est atténuée chez les sujets sains, l'altération du réflexe RIII a été constatée chez une majorité de patients ayant un SII, correspondant à une hyperexcitabilité spinale nociceptive ⁽⁵⁰⁾. Le réflexe III correspond aux réflexes de flexion (réflexe de retrait) provoqués par des stimulations périphériques nociceptives.

3. Déficit en sérotonine, dépression et troubles moteurs intestinaux

Une autre étude a montré qu'une constipation était souvent associée à une dépression. Les deux conditions résultent en réalité de la même problématique : un déficit en sérotonine, à la fois dans l'intestin et le cerveau. Ces travaux menés chez la souris ont révélé qu'une carence en sérotonine dans les neurones intestinaux engendrent une constipation, et une carence centrale une dépression ⁽⁵⁶⁾.

4. Influence des hormones sexuelles

Le rôle des oestrogènes au niveau central est également soulevé. Ils sont en effet capables de modifier la plasticité neuronale des afférences, notamment vagales, mais également la plasticité neuronale centrale, notamment au sein de l'hypothalamus. Un défaut de fonctionnement des faisceaux descendants inhibiteurs de la douleur au niveau spinal a également été mis en évidence ⁽⁴⁹⁾.

G. Evolution de la maladie : conséquences cliniques

1. Conséquences cliniques

Outre l'accélération du transit intestinal, **une malabsorption des glucides** appartenant à la catégories des **FODMAP** (Fermentable Oligo-, Di-, Monosaccharides and Polyols) peut également expliquer les symptômes. Tous les glucides non digérés, voire non ou mal absorbés, passeront dans le côlon où ils pourront être métabolisés par le microbiote intestinal, fermentation à l'origine des symptômes observés. Nous détaillerons le régime pauvre en FODMAP dans la partie concernant le traitement non médicamenteux du SII.

Une **malabsorption des acides biliaires** est fréquemment observée chez les patients SII, notamment encore une fois les SII-D, comme mentionné précédemment. Les symptômes peuvent se présenter en tout temps (incluant la nuit) et peuvent inclure des gaz, des douleurs abdominales, l'urgence de déféquer, de la diarrhée de couleur claire, une carence en vitamine B12 et une perte de poids inexplicée. La diarrhée peut survenir de façon plus sévère plusieurs heures après l'ingestion d'un repas riche en gras. Jusqu'à 25 % des gens diagnostiqués avec le SII-D souffriraient plutôt de malabsorption des acides biliaires⁽⁵⁷⁾.

2. Conséquences psychologiques : retentissement psycho-social

Les patients atteints du SII signalent souvent une grande variété de symptômes en dehors des symptômes gastro-intestinaux. Sont citées des conditions psychologiques anormales centrales telles que le **stress, l'anxiété et la dépression**. Les troubles psychiatriques comorbides les plus courants observés chez les patients atteints du SII comprennent les **troubles anxieux avec panique et trouble d'anxiété généralisée, la dépression, les troubles somatoformes et les troubles phobiques**. Par rapport aux témoins sains, les patients atteints du SII présentent des scores plus élevés en matière d'anxiété, de dépression, de sentiments hostiles, de tristesse et de sensibilité interpersonnelle. Aux États-Unis, Whitehead et al⁽⁵⁸⁾ ont rapporté une prévalence de 30,5 % pour la dépression et de 15,5 % pour l'état d'anxiété chez les patients atteints du SII. Les symptômes du SII sont souvent exacerbés par le stress psychologique. À Hong Kong, le trouble d'anxiété généralisée était cinq fois plus fréquent chez les patients atteints du SII que chez les témoins non atteints du SII (59,60).

2.1 Troubles psychoaffectifs

L'association des troubles psychoaffectifs aux SII est assez controversée dans la littérature. Si l'influence d'un dysfonctionnement du brain-gut-axis a clairement été démontré, régissant la survenue d'un SII chez les patients aux troubles anxio-dépressifs, l'inverse peut également être sujet au questionnement. Quel est le retentissement psychoaffectif sur les patients souffrant de SII ? Une étude a été menée en novembre 2016 et février 2017, de type transversale comparative cas témoin réalisée sur des patients diagnostiqués SII selon les critères de Rome IV, visant à comparer la fréquence de la survenue des troubles anxiodépressifs au cours du SII et l'impact de ce syndrome sur la qualité de vie des patients. Par rapport aux témoins, appariés aux malades selon l'âge et le sexe, **les patients SII présentaient une qualité de vie plus altérées**, des valeurs moyennes plus élevées des

échelles de **l'anxiété**, une **fréquence plus élevée de la dépression majeure**, un **niveau scolaire affaibli** ^(61,62).

2.3 Retentissement au travail

L'**Association des Patients Souffrant du Syndrome de l'Intestin Irritable (APSSII)** est l'unique association qui défend les patients souffrant de l'intestin irritable en France. Fondée il y a dix ans par une patiente, Suzelle Façon et son médecin, le Professeur Sabaté, cette association a pour but **d'informer, de rompre l'isolement** et de soutenir la recherche autour de cette pathologie encore méconnue.

Elle a notamment réalisé en 2019 une étude afin d'évaluer le **retentissement du SII sur la vie scolaire et professionnelle des souffrants du SII**. Cette étude a fait l'objet de 2 communications, lors des Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et Oncologie Digestive en juillet 2020. Le but de cette enquête était de préciser **l'impact de la maladie au travail** et d'avoir des retours d'expérience quand la maladie était abordée dans le cadre professionnel. Un questionnaire sur l'impact de la maladie au travail (absentéisme, présentéisme), et ainsi que sur les retours d'expérience lorsque le problème du SII était abordé avec les collègues, le médecin du travail ou la hiérarchie, ou regret d'en avoir parlé, était rempli.

Les résultats sont sans appel :

- Le SII a eu un impact chez **85%** des sujets entraînant une **réorientation professionnelle** chez 13% d'entre eux, avec une perte de salaire chez 64% des sujets.
- Une **incapacité au travail** était présente chez 12% des sujets

Une autre étude de la même association visait à mesurer **l'impact du SII sur la scolarité**, les études supérieures et l'avenir professionnel, également réalisée en 2019, basée sur le même modèle que la précédente : un questionnaire sur l'impact de la maladie sur la scolarité et les études, et ainsi que les retours d'expérience lorsque le problème du SII était abordé avec les élèves, les professeurs ou les membres de l'administration scolaire ou regret d'en avoir parlé était rempli. **Encore une fois les résultats semblent alarmer sur la situation :**

- La **restauration** dans l'établissement posait problème pour **39%** des sujets
- Les toilettes étaient accessibles pendant les cours pour 60%, posaient un problème de **propreté** pour 25% et d'**intimité** pour 50% des sujets

- L'impact du **SII sur les retards et l'absentéisme était notable avec 59% de sujets en retard en cours et 70% de sujets absents**. Le redoublement est relevé à hauteur de 23% et une réorientation à hauteur de 19%.

Les symptômes ayant eu le plus d'impact et le plus fréquemment rapportés au cours de ces études étaient les **troubles du transit, les borborygmes, les ballonnements**.

2.4 Relations personnelles

Outre l'impact sur le travail, vraisemblablement non négligeable, le **SII impacte également la vie sexuelle des patients de façon notable**. L'APSSII a évalué l'impact du SII sur la sexualité des souffrants et sur les conjoints en 2016. Cette étude a fait l'objet d'une communication lors des Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et Oncologie Digestive (JFHOD) en mars 2018. Dans cette enquête, réalisée chez des patients avec SII dont la plupart sont sévères, il existait une **dysfonction sexuelle chez 2/3 des femmes** et une **dysfonction sexuelle et érectile sévère à moyenne sévère chez plus d'un homme sur deux**. Cette étude confirme aussi que dans un cas sur deux la qualité de vie des conjoints est également impactée par le SI^l ⁽⁶²⁾.

I. DEUXIÈME PARTIE : LES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

La diversité de pistes physiopathologiques impliquées dans le SII, plus ou moins associées, explique l'existence de **plusieurs cibles thérapeutiques potentielles**. Cependant, étant donné que la simple analyse des symptômes ainsi que les examens complémentaires standards ne permettent pas d'identifier le(les) mécanisme(s) physiopathologique(s) responsables, il n'est pas possible de définir un profil de répondeur à un traitement ciblé.

Les patients doivent être informés de certains principes concernant le traitement du SII :

- **Notamment de l'effet placebo**, particulièrement important en cas de SII, pouvant être de l'ordre de 40 à 50%.

- **Selon la fréquence des symptômes**, les traitements peuvent être pris à **la demande** lors des poussées symptomatiques et pas systématiquement au long cours.
- **Un traitement n'ayant pas d'efficacité initiale** ne doit pas être poursuivi.
- **La non réponse** à un traitement est un phénomène **fréquent** et ne doit pas remettre en cause le diagnostic.
- **En l'absence de critères prédictifs de l'efficacité des traitements**, les différentes classes thérapeutiques sont souvent utilisées les unes après les autres⁽⁶³⁾.

Le SII est une **pathologie chronique et récurrente alternant des périodes symptomatiques et d'autres d'accalmie**. Promettre au patient une **guérison complète** et définitive grâce à une intervention thérapeutique, quelle qu'elle soit, **n'est pas réaliste** en l'état actuel des traitements disponibles. En revanche, **fixer des objectifs thérapeutiques raisonnables**, comme par exemple une diminution de l'intensité de la douleur abdominale de 50 ou 60 %, est une attitude plus pragmatique, surtout si les symptômes sont anciens et installés⁽⁶⁴⁾. L'objectif principal des traitements est d'avant tout, **diminuer la douleur et l'inconfort abdominal**⁽⁶⁵⁾.

A. Traitements médicamenteux à action périphérique

1. Antispasmodiques

1.1 Définitions

Le traitement symptomatique médicamenteux de première intention du SII repose sur des médicaments **antispasmodiques**. Ils **minimisent les contractions intenses et brutales de l'intestin** et sont efficaces sur les ballonnements et les douleurs. Dans la gestion de la douleur, les molécules historiquement utilisées sont plus prescrites par habitude que par connaissance de leur effet réel. Ces médicaments ont pour la plupart obtenu leur AMM il y a de nombreuses années sur une base d'essais ne répondant plus actuellement aux critères de qualité actuellement requises par les agences de santé.

Leur efficacité a fait l'objet de plusieurs méta-analyses⁽⁶⁶⁾, qui concluaient que certaines de molécules, comme la **trimébutine**, la **mébévérine** ou le **pinavérium**, étaient supérieures au placebo dans le traitement de la douleur abdominale mais ne modifiaient pas les troubles du transit. Une méta-analyse plus récente publiée en 2012⁽⁶⁷⁾ n'a pas confirmé ces résultats. L'efficacité de ces antispasmodiques mériterait d'être à nouveau étudiée dans le cadre d'études rigoureuses. Ces molécules étant tombées dans le domaine public depuis quelques années, il est totalement

improbable qu'elles soient un jour réalisées ⁽⁶³⁾, à l'exception du phloroglucinol et de l'association citrate d'alvérine-siméticone, qui n'étaient pas inclus dans ces méta-analyses et dont les efficacités ont été réévaluées respectivement en 2007 et 2009 ⁽⁶⁴⁾.

Plusieurs substances utilisées comme antispasmodiques agissent, au moins partiellement, en **inhibant la pénétration du calcium dans la cellule**. Les produits ayant cette propriété à des degrés divers sont le pinavérium, la mébévérine, le phloroglucinol et peut-être la trimébutine. Il s'agit de médicaments largement utilisés depuis plusieurs années mais leur mécanisme d'action, probablement de type anticalcique, n'a pas été bien élucidé.

1.2 Citrate d'alvérine

Il s'agit d'un anti-spasmodique musculotrope papavérinique non atropinique. Il agit au niveau des cellules musculaires lisses, abolissant ainsi les contractions grêliques. Il est associé au siméticone — une substance physiologiquement inerte, sans activité pharmacologique, agissant en modifiant simplement la tension superficielle des bulles de gaz provoquant ainsi leur coalescence — dans la spécialité **MeteoSpasmyl**®. Cette dernière est indiquée dans le traitement symptomatique de manifestations fonctionnelles intestinales notamment avec météorisme.

Sur le plan thérapeutique, l'association **citrate d'alvérine-siméticone** a confirmé son action sur la douleur abdominale durant une étude de phase IV menée selon les critères de jugement définis par les agences de santé au début des années 2000 ⁽⁶⁸⁾. Cette association a également été réévaluée en 2009 selon une méthodologie moderne, où a été démontrée une **amélioration de la douleur abdominale et du transit** après 4 semaines de traitement à raison de 3 prises par jour de 60mg d'alvérine et 300 mg de siméthicone ⁽⁶⁴⁾.

La spécialité MétéoSpasmyl® actuellement sur le marché, se présente sous forme d'une capsule molle allongée, contenant 60 mg d'alvérine et 300 mg siméthicone. L'administration s'effectue par voie orale. La posologie usuelle est de 1 capsule 2 à 3 fois par jour en début de repas, ou au moment des douleurs. Ce médicament ne nécessite pas de prescription médicale et est réservé à l'adulte ⁽⁶⁸⁾.

1.3 Mébévérine

Il s'agit d'un anticholinergique de synthèse, à action antispasmodique musculotrope avec un effet direct sur le muscle lisse du tractus gastro-intestinal. Cet effet n'étant pas médié par le système nerveux autonome, il n'y a pas d'effets secondaires de type anticholinergique. Cette molécule est

indiquée dans le traitement symptomatique des douleurs et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires ⁽⁶⁹⁾. La mébévérine est donc largement prescrite dans le SII et constitue l'un des médicaments les plus retrouvés dans les prescriptions médicales.

Elle existe sous forme de gélules de 100 mg ou de comprimés de 200 mg, délivrée sur prescription médicale. La posologie usuelle est de 2 gélules ou 1 comprimé 2 à 3 fois par jour.

1.4 Bromure de pinavérium

Le bromure de pinavérium est un antispasmodique bloquant l'activité contractile des cellules musculaires lisses intestinales. **Sa faible absorption systémique permet des effets pharmacologiques sélectifs sur le tractus intestinal, plutôt que sur le système cardiovasculaire, offrant ainsi un profil de sécurité élevé.** Son efficacité a été démontrée sur la douleur et la consistance des selles dans le SII. Une association Pinaverium 100 mg + Siméthicone 300 mg a montré son efficacité vs placebo sur le ballonnement chez des patients avec SII et constipation ou diarrhée, en agissant sur la douleur abdominale et la consistance des selles ⁽⁷⁰⁾.

Le pinavérium est disponible sur présentation d'une ordonnance en comprimés de 100 mg, la posologie est de 2 comprimés par jour en deux prises, matin et soir. Exceptionnellement, cette posologie peut être augmentée à 3 comprimés par jour.

1.5 Trimébutine

Il s'agit d'un antispasmodique musculotrope, dont les effets s'exercent au niveau du tube digestif sur la motricité intestinale grâce à ses propriétés d'agoniste enképhalinergique. Elle stimule la motricité intestinale en déclenchant des ondes de phases III propagées du complexe moteur migrant, et en l'inhibant lors de stimulation préalable (chez l'animal). In vitro, elle agit par blocage des canaux sodiques, et inhibe la libération de glutamate, médiateur de nociception ⁽⁷¹⁾.

Les derniers essais contrôlés randomisés concernant son efficacité sur les symptômes fonctionnels digestifs sont anciens et une méta analyse publiée en 2012 n'a pas montré d'effet significatif sur les ballonnements et la distension abdominale ⁽⁷⁰⁾.

La trimébutine peut être délivrée sans ordonnance, la posologie usuelle est de 1 comprimé à 100 mg 3 fois par jour. Exceptionnellement, la posologie peut être augmentée jusqu'à 6 comprimés par jour soit 600 mg/j.

1.6 Phloroglucinol

Molécule très largement prescrite, outre ses indications en gynécologie, le phloroglucinol est indiqué en ce qui concerne la gastro-entérologie, dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires. Le phloroglucinol possède une activité spasmolytique sur les muscles lisses et un effet anti-nociceptif viscéral, en particulier au décours d'épisodes de douleur aiguë.

Le phloroglucinol a été réévalué en 2007 selon une méthodologie adéquate, en prise courte pour traiter les accès douloureux compte tenu du fait que la durée d'une poussée douloureuse est comprise entre 1 et 3 jours chez près de 40 % des patients. Dans cette situation, le phloroglucinol a une efficacité supérieure au placebo⁽⁶⁴⁾.

Le phloroglucinol est donc efficace dans les douleurs abdominales aiguës au cours du SII, mais pas sur les ballonnements ni sur la distension abdominale⁽⁷⁰⁾. Ainsi, la spécialité **Météoxane**® **associant le phloroglucinol au siméticone**, permettant ainsi la diminution des ballonnements, est indiquée dans le traitement d'appoint des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme et diarrhée⁽⁷²⁾.

Le Météoxane® peut s'obtenir en pharmacie sans ordonnance, la posologie usuelle étant de 2 gélules, 3 fois par jour, avant les repas ou au moment des douleurs.

2. Régulateurs du transit

2.1 Laxatifs

De plusieurs types, les laxatifs visent à **favoriser le transit et/ou ramollir les selles pour faciliter leur expulsion chez les patients SII-C ou SII-M**. Les laxatifs osmotiques, notamment les macrogols, doivent être préférés aux laxatifs de lest susceptibles de majorer la sensation de ballonnement^(73,74).

2.1.1 Osmotiques

En générant un gradient osmotique de part leur structure chimique, les laxatifs osmotiques agissent par appel et rétention d'eau dans la lumière colique, ramollissant ainsi les selles et augmentant le volume fécal. L'augmentation des contractions digestives n'a jamais été prouvée chez les patients constipés. Le mode d'action de ces molécules est purement physique : non absorbées par l'organisme, elles sont excrétées sous forme inchangée. Nous distinguons notamment les laxatifs osmotiques sucrés et salés (73,74)

Les sucrés tels que le **lactulose, lactitol, sorbitol, mannitol et glycérol** présentent peu d'études randomisées contre placebo, avec notamment plusieurs biais d'analyse. Diverses spécialités sont présentes sur le marché (liste non exhaustive) : **DUPHALAC**® (lactulose), **IMPORTAL**® (lactitol), **MELAXOSE**® (lactulose, vaseline, paraffine liquide), **TRANSULOSE**® (lactulose, vaseline, paraffine liquide).

Les salés sont composés de **polyéthylène glycol, aussi nommé macrogol**, initialement utilisé à fortes doses pour la préparation à la coloscopie. Le macrogol existe sous deux formes chimiques : 3350 et 4000, sans aucune différence d'efficacité. De nombreuses études de bonne qualité testant l'efficacité des macrogols contre placebo ou contre lactulose ont été publiées dans la littérature et plusieurs méta-analyses confirment leur efficacité dans le traitement de la constipation chronique et leur supériorité par rapport au placebo et au lactulose (75) : Il a été démontré qu'ils augmentaient le nombre de selles de 1,98 selles/semaine par rapport au placebo, de 1 selle/semaine par rapport au lactulose, diminuaient leur consistance et diminuaient les efforts de poussée. Certaines formes commercialisées contiennent également des électrolytes, sans qu'il ait été montré que cela avait un quelconque intérêt en termes d'efficacité ou de tolérance. Les formes commercialisées en France varient essentiellement par le contenu en macrogol de chaque dose unitaire allant de 2,95 g par dose à 13,125 g par dose. **Il n'y a pas de dose recommandée, il faut se baser sur l'évolution des symptômes sous traitement.** L'effet indésirable le plus souvent rapporté est la diarrhée qui signe plutôt un surdosage qu'un véritable effet indésirable.

On retrouve sur le marché français diverses spécialités (liste non exhaustive) : **MOVICOL**® (macrogol à 13,12g ou 6,563g), **TRANSIPEG**®, (macrogol 3350 à 2,95g ou 5,9g), **FORLAX**® (macrogol 4000 à 4g ou 10g) (74) : Ces traitements restent bien entendu symptomatiques et non curatifs dans le cadre d'un SII-C ou SII-M (73). De plus, l'ACG suggère de ne pas utiliser les produits à base de PEG pour le SII-C⁽¹⁰⁾.

Les laxatifs osmotiques à base de lactulose sont les plus employés. Les effets indésirables sont cependant les douleurs abdominales et les flatulences (73). **Attention toutefois à ne pas utiliser les laxatifs osmotiques en cas de MICI** (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn). Il est donc crucial d'établir un diagnostic ou d'obtenir un avis médical avant toute prise de médicaments.

2.1.2 Lubrifiants

Les laxatifs lubrifiants agissent en facilitant l'émission des selles à l'aide de corps gras tels que la paraffine liquide. Certains laxatifs associent de la paraffine liquide à un laxatif de lest, un laxatif osmotique ou un laxatif stimulant. Il n'existe aucune étude randomisée comparant la paraffine seule à un placebo. Une seule étude randomisée récente (76) a comparé une association paraffine-lactulose à la prise de PEG, où les deux traitements étaient aussi efficaces l'un que l'autre sur le critère principal.

L'utilisation prolongée des laxatifs lubrifiants peut réduire l'absorption de certaines vitamines (A, D, E, K). Il est également classique de dire, qu'à forte doses, l'huile de paraffine peut induire un suintement anal. A noter que son utilisation est contre-indiquée en cas de troubles de la déglutition compte tenu du risque de pneumopathie d'inhalation sévère (73,74)

Sont retrouvées sur le marché les spécialités (liste non exhaustive) **LAXAMALT**® (paraffine liquide 50g), **MELAXOSE**® (lactulose, vaseline, paraffine liquide), **TRANSULOSE**® (lactulose, vaseline, paraffine liquide), **LANSOÏL**® (paraffine liquide, saccharose) (74). Tout comme les laxatifs osmotiques, les laxatifs lubrifiants ne doivent pas être utilisés en cas de MICI.

2.1.3 Stimulants

Les laxatifs stimulants agissent en augmentant la motricité colique et donc en favorisant la progression des selles. Les colokinétiques sont la version « moderne » des laxatifs stimulants. Ils ont été développés ces dernières années sur la base de critères d'évaluation stricts édictés par les agences de santé avec comme critère de jugement principal une augmentation significative du nombre de selles spontanées avec sensation d'évacuation complète (75). Nous retrouvons dans cette catégorie diverses molécules présentées ci-dessous.

Le bisacodyl, pro-drogue métabolisée en drogue active au niveau intestinal et colique, augmente la motricité colique et la sécrétion intestinale d'eau, d'électrolytes et de protéines. Il en résulte une stimulation de la défécation, une réduction du temps de transit et un ramollissement des selles, **où les comprimés agissent entre 5 à 10 heures**. Pour une efficacité matinale, il est donc judicieux de prendre le bisacodyl la veille au coucher. Il est bon de noter que le bisacodyl n'altère pas la digestion ou l'absorption des calories ou nutriments essentiels au niveau de l'intestin grêle (77). Bien que commercialisé depuis de nombreuses années (AMM obtenue en France en 1963), ce n'est que récemment que 3 études randomisées contre placebo bien menées avec des objectifs clairs ont

montré que le bisacodyl augmentait significativement le nombre de selles spontanées (augmentation de 1,7 à 3 selles spontanées/semaine par rapport au placebo) (78). Si la tolérance est bonne sur le court terme, attention aux **effets indésirables sur le long terme** liés à une prise excessive. Cette dernière engendre des selles abondantes et liquides, une **hypokaliémie** favorisant les troubles du rythme cardiaque. **La prise de bisacodyl est à surveiller chez les patients sous anti-arythmiques du type digitaliques, amiodarone ou autres médicaments susceptibles d'induire une torsade de pointe.**

Le bisacodyl sera donc retenu comme traitement **punctuel** de la constipation, **et ne sera pas utilisé sur le long terme pour les patients souffrant de SII-C**. Il s'obtient en pharmacie sans ordonnance, et se présente sous la forme de comprimés de 5mg, dont la posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés par jour maximum.

Nous retrouvons également les anthraquinones, qui regroupent les **laxatifs sennosiques et l'écorce de cascara**. Les laxatifs sennosiques sont des prodrogues converties en principes actifs, les sennosides (des β -glycosides), convertis par les bactéries du côlon en métabolite actif, la rhéine anthrone. La stimulation du péristaltisme est due à l'action directe de ce métabolite sur le plexus myentérique, qui produit un mouvement propulsif efficace. Il peut aussi entraîner une sécrétion active des électrolytes et de l'eau dans la lumière intestinale et inhiber leur absorption dans le côlon. Ceci se traduit par une augmentation du volume du bolus intestinal, une augmentation de la pression de remplissage et donc une stimulation du péristaltisme. Les laxatifs sennosiques agissent généralement en 6 à 12 heures (79).

Concernant leur efficacité, il n'existe à ce jour aucune étude randomisée publiée rapportant l'efficacité des sennosides dans la prise en charge de la constipation chronique. Ils sont disponibles sous forme de comprimés, par exemple **PURSENNIDE**®, et dans de multiples « tisanes, thé... » et autres préparations à visée laxative disponibles dans le commerce sans aucun contrôle (73). Leur prise prolongée durant plusieurs mois ou années, peut entraîner l'apparition d'une coloration brun noir du côlon, ou mélanose colique, liée au dépôt de lipofuscine au sein de l'épithélium colique. Cet aspect régresse après sevrage en quelques semaines ou quelques mois et n'expose à aucune complication spécifique⁽⁷²⁾.

PURSENNIDE® peut s'obtenir en pharmacie sans ordonnance, sous forme de comprimés de 20mg. La posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés enrobés après le repas du soir. La dose correcte

est la plus petite dose permettant de rétablir un transit intestinal normal. **Toutefois, tout comme le bisacodyl, le traitement ne doit pas être poursuivi sur le long terme et ne constitue pas un traitement symptomatique recommandé dans le SII.**

Le prucalopride, un colokinétique, est un agoniste des récepteurs de type 4 à la sérotonine (5-HT4). Il stimule la motricité digestive, en particulier colique. Il existe en France sous le nom **RESOLOR**®, et est indiqué chez les patients présentant une constipation chronique pour lesquels les laxatifs habituels n'ont pas montré d'efficacité. Plusieurs études et méta-analyses (80) ont montré que le prucalopride à la dose de 2 mg/j (1 mg/j chez le sujet âgé) augmentait significativement le nombre de selles spontanées par semaine. Selon des critères stricts, environ 25 à 30 % des patients sont répondeurs et environ 25 à 30 % des patients sont améliorés sans répondre à la définition de répondeur. Une étude avec un suivi à long terme (18 mois) a montré que chez les répondeurs l'efficacité se maintient avec le temps (81). Il s'agit de la seule étude publiée rapportant l'efficacité à long terme d'une molécule utilisée pour le traitement de la constipation (82).

RESOLOR® (**prucalopride**) est disponible sur ordonnance, sous forme de comprimés, existant en deux dosages différents : 1 mg ou 2 mg. La posologie usuelle varie de 1 mg à 2 mg par jour et doit être réévaluée toutes les 4 semaines, pour estimer s'il est nécessaire de poursuivre le traitement ou non (81).

D'autres médicaments laxatifs de la constipation, comme par exemple le **linaclotide**, un agoniste de la guanylate cyclase. Il ne semble pas modifier le transit colique mais augmente les sécrétions coliques. À la dose de 290 mg/j, il a montré son efficacité au cours de plusieurs études randomisées de très bonne qualité dans le traitement de la constipation chronique (80). Cette molécule dispose d'une AMM européenne. Elle n'est pas commercialisée en France mais est disponible dans plusieurs pays de l'Union Européenne.

2.1.4 De lest

Cette catégorie de laxatifs regroupe les **fibres insolubles** et les **fibres solubles**. Il s'agit de résidus non digérés par le grêle.

Les fibres insolubles, comme le son de blé, favorisent l'augmentation du contenu en eau dans le grêle, l'accélération du transit intestinal et colique, et augmentent le nombre de selles (83). Mais le

son contient des **fibres fermentescibles** qui peuvent aggraver certains symptômes associés à la constipation comme la douleur, les ballonnements, les flatulences (84).

Les fibres solubles, comme les gommages et les mucilages, induisent l'augmentation du contenu en eau dans le grêle et le côlon, augmentent le poids des selles ainsi que leur fréquence. En revanche, contrairement aux fibres insolubles, ils n'augmentent pas les gaz (85). On retrouve diverses spécialités sur le marché (liste non exhaustive) : l'**ispaghul** (terme français) ou **psyllium** (terme anglo-saxon) (**SPAGULAX**®, **PSYLIA**®) qui est un mucilage, ou le **STERCULA**®, une gomme.

Une supplémentation en fibre en tant que laxatif de lest est probablement efficace dans le traitement de la constipation chronique mais il n'est pas possible de conclure avec certitude sur la base des rares études randomisées publiées.

2.1.5 Lavements et suppositoires par voie locale

Il existe notamment sur le marché **NORMACOL LAVEMENT**®, une solution hypertonique à administrer par voie rectale, provoquant ainsi une exonération dans les cinq minutes. Malheureusement, aucune étude randomisée de la littérature n'a montré une efficacité dans le traitement de la constipation chronique (86). Ils sont plutôt considérés comme des traitements de « sauvetage » pour passer un cap et attendre qu'un traitement laxatif oral produise son effet (86).

Concernant les **suppositoires**, leur efficacité dans la constipation chronique n'a jamais été rapportée dans la littérature. Il existe notamment des suppositoires à la glycérine ou de bisacodyl (87)⁽³⁵⁾. Aucune étude sur ces différents traitements n'a démontré une quelconque toxicité sur le long terme des traitements par voie basse, suppositoires ou lavements.

2.2 Antidiarrhéiques

Ce type de traitement s'adresse aux patients SII-D ou SII-M dans leurs périodes diarrhéiques. Le plus largement cité dans la littérature pour calmer les symptômes de la diarrhée est le **lopéramide**. Le racécadotril fait également partie des antidiarrhéiques classiquement utilisés dans la diarrhée, cependant il n'est pas (ou très peu) cité dans la littérature du traitement symptomatique du SII.

2.2.1 Lopéramide

Il s'agit d'un antidiarrhéique **analogue structurel des opiacés**. Il exerce plusieurs effets rapides et durables, notamment (88) :

- Une activité antisécrétoire par augmentation du flux hydro-électrolytique de la lumière intestinale vers le pôle plasmatique de l'entérocyte, et une réduction du flux inverse.
- Un ralentissement du transit colique avec augmentation des contractions segmentaires.
- Un respect des caractères bactériologiques et parasitologiques des selles.

Chez les patients ayant un SII-D, le lopéramide réduit la fréquence des selles et améliore leur consistance mais augmente parfois la douleur abdominale ⁽⁶⁷⁾. Il est disponible sans ordonnance en pharmacie, dosé à 2 mg sous forme de gélules ou comprimés oro-dispersibles. La posologie usuelle est de 2 comprimés, puis 1 comprimé supplémentaire après chaque selle liquide, sans dépasser 8 comprimés par jour.

2.2.2 Racécadotril

Le **racécadotril** est une prodrogue, qui doit être hydrolysée en son métabolite actif, le thiorphan, qui inhibe l'enképhalinase intestinale. Cette enzyme contribue à l'hydrolyse de peptides exogènes et endogènes, telles que les enképhalines. Le racécadotril protège ainsi les enképhalines endogènes, qui sont physiologiquement actives au niveau digestif, prolongeant leur action antisécrétoire. Le racécadotril est un antisécrétoire intestinal pur. Il diminue l'hypersécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes, induite par la toxine cholérique ou l'inflammation, sans avoir d'effet sur la sécrétion basale. Il exerce une activité antidiarrhéique rapide, sans modification du temps de transit intestinal. Le racécadotril n'entraîne pas de ballonnement abdominal. Durant les essais cliniques, une constipation secondaire est observée avec la même fréquence dans les groupes racécadotril et placebo. Par voie orale, l'activité est uniquement périphérique, sans effet sur le système nerveux central (89).

Le racécadotril ou TIORFAN[®] est disponible en officine sans ordonnance sous forme de gélules dosées à 100 mg. La posologie est de 1 gélule 3 fois par jour avant les principaux repas. Le TIORFANOR[®] existe également, sous forme de gélules dosées à 175 mg de racécadotril, délivrées sur présentation d'une ordonnance obligatoirement. La posologie est de 1 à 2 gélules par jour (89).

3. Agents absorbants et adsorbants

Ces agents sont utilisés en cas de gaz ou de diarrhées. Ils fixent l'eau et les gaz en excès.

3.1 Diosmectite

La **diosmectite** est indiquée dans le traitement symptomatique de la diarrhée fonctionnelle chronique chez l'adulte, ainsi que des douleurs liées aux affections intestinales fonctionnelles chez l'adulte. Il s'agit d'un agent adsorbant à action locale non absorbé qui diminue le volume des selles et la durée de la diarrhée aiguë.

Il a été démontré en pharmacologie clinique que la diosmectite (90) :

- Adsorbe les gaz intestinaux chez l'adulte.
- Restaure la perméabilité normale de la muqueuse, au cours d'une étude clinique effectuée chez des enfants présentant une gastroentérite.
- Par sa structure en feuillets et sa viscosité plastique élevée, elle possède un pouvoir couvrant important de la muqueuse digestive.

La diosmectite ou **SMECTA**® est disponible en poudre pour suspension buvable sans présentation d'une ordonnance. La posologie usuelle est de 1 à 3 sachets par jour, à distance des autres médicaments.

3.2 Charbon végétal

Le charbon est indiqué dans le traitement symptomatique des ballonnements abdominaux. Il s'agit d'un agent adsorbant, retrouvé seul (**CHARBON DE BELLOC**®) ou en association avec des levures (**CARBOLEVURE**®) ou du siméticone et de l'oxyde de magnésium (**CARBOSYMag**®).

En théorie, le charbon actif est créé en chauffant du charbon commun pour améliorer sa porosité aux gaz et pour mieux trapper les gaz digestifs. La siméticone fragmente les bulles de gaz afin qu'elles soient plus petites et plus faciles à absorber. L'association **Charbon activé + siméticone + oxyde de magnésium** a démontré son efficacité versus placebo pour réduire le ballonnement (91). L'étude a concerné des sujets sélectionnés selon les critères de Rome III et considérés comme dyspeptiques avec ballonnements⁽⁷⁰⁾. Les 3 spécialités sont disponibles en officine sans présentation d'une ordonnance.

- La posologie du **CHARBON DE BELLOC**® est de 2 capsules de 125 mg 2 à 3 fois par jour.

- La spécialité **CARBOLEVURE**® , contenant 108,5 mg de 10⁸ cellules de *Saccharomyces cerevisiae* par gramme et 109,0 mg de charbon activé, se prend préférentiellement 1 à 3 fois par jour
- La spécialité **CARBOSYMAG**® comprend 2 gélules à prendre en même temps, à raison de 3 fois par jour. La gélule verte contient 140 mg de charbon activé, 45 mg de siméticone et 180 mg d'oxyde de magnésium lourd. La gélule orange contient 140 mg de charbon activé et 45 mg de siméticone.

3.3 Montmorillonite beidellitique

La montmorillonite beidellitique entre dans la classe des **argiles naturelles**. En raison de sa structure lamellaire, de la finesse de ses particules et de sa haute viscosité, **elle tapisse parfaitement et complètement la muqueuse digestive**. Son pouvoir **adsorbant** est puissant vis-à-vis des différentes toxines microbiennes et lui confère un important pouvoir détoxifiant. Son pouvoir gonflant est très faible, et n'a pas d'effet sur le transit intestinal physiologique (92).

Cette argile a été évaluée versus placebo chez 524 patients avec SII, sans efficacité sur les ballonnements (93). Cependant, dans le sous groupe des malades souffrant d'un SII avec constipation, une amélioration significative était notée sur la douleur abdominale et l'inconfort digestif. La spécialité **BEDELIX**® est disponible en pharmacie sans ordonnance, et se présente sous forme de poudre pour suspension buvable, dont la posologie est de 1 à 3 sachets par jour.

4. Anti-inflammatoires

Compte tenu de la présence d'un **état micro-inflammatoire au niveau de la muqueuse digestive**, il semble logique de tester les molécules ayant une action anti-inflammatoire au cours du SII. Diverses études ont été menées :

- L'une d'entre elles a montré qu'une corticothérapie de 4 semaines à 30 mg/j n'améliore pas les symptômes digestifs chez des patients ayant un SII-post-infectieux (94).
- Une autre étude préliminaire chez 20 patients a montré que la mésalazine à la dose de 2,4 g/j diminuait l'intensité de la réaction inflammatoire chez les patients mais n'améliorait pas les symptômes digestifs (95).
- Le budésônide, dont l'efficacité a été démontrée au cours des colites microscopiques, n'a jamais été testé au cours du SII.

5. Activateurs de canaux chlorure

Le **lubiprostone (AMITIZA®)** est un nouveau composé appartenant à la classe des prostones, des dérivés de prostaglandine. Plusieurs effets ont été montrés dans diverses études :

- Un effet sécrétoire de Cl⁻, de Na⁺ et de H₂O par activation des canaux chlorure, et ainsi une amélioration de la fréquence et de la consistance des selles (96),
- Un effet de stimulation de la motricité intestinale (97),
- Un effet sur la perméabilité intestinale en restaurant les jonctions serrées (97).

Chez les patients ayant un SII-C, le lubiprostone entraînait une amélioration significative de la réponse symptomatique par rapport au placebo (98), notamment sur la consistance des selles, les difficultés d'exonération et les ballonnements abdominaux (99). L'effet sur le nombre d'exonérations chez ces patients SII-C semblait se maintenir à long terme. Le lubiprostone est approuvé par la FDA (Amitiza®) depuis 2006 pour le traitement au long cours de la constipation chronique et a été récemment commercialisé au Royaume Uni. Il est utilisé en Suisse depuis 2009 dans la constipation idiopathique mais n'est pas commercialisé en France à ce jour. L'ACG recommande l'utilisation d'activateurs de canaux chlorure pour le SII-C⁽¹²⁾.

6. Activateurs de guanylate cyclase

L'ACG recommande fortement l'utilisation d'activateurs de guanylate cyclase pour traiter les symptômes globaux du SII-C⁽¹⁰⁾. Il existe actuellement 2 agents approuvés par la FDA des États-Unis pour le traitement de SII-C : le linaclotide à 290 µg/j et plecanatide à 3 mg/j. Les deux activent des récepteurs GC-C, augmentant la sécrétion de liquide intestinal et le péristaltisme, avec des essais précliniques identifiant une diminution de l'activation des neurones nociceptifs viscéraux. Ces agents sont classés comme sécrétagogues. Ces effets expliquent les améliorations globales observées avec le linaclotide ou le plécanatide. Aucun de ces traitements n'est disponible en France, malgré un agrément européen pour le linaclotide⁽¹⁰⁾.

7. Chélateurs d'acides biliaires

La **malabsorption des acides biliaires** pourrait être un mécanisme présent dans un sous-groupe de patients avec SII-D, où les acides biliaires excessifs dans le côlon sont exposés à la flore conduisant à la production d'acides biliaires secondaires, pouvant augmenter la sécrétion colique de liquide, entraînant ainsi la diarrhée. Sur cette base, les chélateurs des acides biliaires ont

été suggérés comme traitement pour le SII-D. Toutefois, en France, ces traitements comme d'autres ayant eu un agrément aux USA pour le SII-D ne sont pas disponibles⁽¹⁰⁾.

8. L-glutamine

Des études récentes ont montré une augmentation de la perméabilité intestinale au cours du SII-D, ainsi qu'une diminution de l'expression des protéines de jonctions serrées (100). **La glutamine**, substrat préférentiel des cellules à division rapide, est capable de **moduler la perméabilité intestinale** et **l'expression de ces protéines de jonctions serrées** dans différents modèles expérimentaux.

Sur ces bases, une autre étude (101) a été menée afin d'évaluer ex vivo les effets de la glutamine sur l'expression des protéines des jonctions serrées, occludine et claudine-1, au niveau de la muqueuse colique de patients SII-D répondant aux critères de Rome III. Il a été montré que la glutamine augmente l'expression de la protéine claudine-1 chez des patients SII-D sans modifier l'expression de l'occludine. Néanmoins, l'effet de la glutamine semble être dépendant de l'expression basale de la claudine-1 et de l'occludine. Des travaux complémentaires sont actuellement en cours pour mieux comprendre les effets de la glutamine.

Une autre étude plus récente (102) a montré que chez les patients SII-D présentant une hyperperméabilité intestinale suite à une infection entérique, les suppléments alimentaires oraux de glutamine ont réduit de manière spectaculaire et sûre la perméabilité intestinale, la fréquence des selles et l'intensité des symptômes liés au SII.

Ces données suggèrent que la **glutamine peut potentiellement améliorer les symptômes du SII**, bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour en être sûr. Il existe divers compléments alimentaires à base de glutamine sur le marché, non remboursés. L'idéal est de commencer par 0,1 g/kg de poids de corps, mais il est possible d'augmenter la dose jusqu'à 30 g par jour. Il faudra dans tous les cas ajuster la dose journalière à l'évolution des symptômes.

9. Traitement par la menthe poivrée

La **menthe poivrée** ou ***Mentha piperita*** est une plante médicinale relativement récente, cultivée et utilisée surtout depuis le XVII^e siècle. Outre ses propriétés décongestionnantes, sédatives, et bénéfiques sur les douleurs musculaires ou maux de têtes, son huile a été largement étudiée dans le traitement des douleurs abdominales et spasmodiques du SII.

Selon les données de la littérature, les bienfaits cliniques de la menthe poivrée sont d'abord attribués au blocage des canaux calciques et la relaxation résultante du muscle lisse intestinal par le L-Menthol, présent jusqu'à 50% dans l'huile de menthe poivrée. Plusieurs études (103) ont mis en évidence son action antispasmodique sur les muscles lisses des voies gastro-intestinales, contribuant ainsi à soulager ballonnements, crampes abdominales, spasmes intestinaux et abdominaux. Le L-menthol active également le thermorécepteur TRPM8 de manière spécifique. En plus d'induire un effet froid et une anesthésie locale, TRPM8 pourrait être un médiateur anti-inflammatoire chez les personnes souffrant de SII ⁽¹⁰⁴⁾.

L'huile de menthe poivrée contient une seconde molécule aux propriétés intéressantes : la **menthone**, de la famille des cétones, aux propriétés cholagogue et cholérétique. Elle favorise la sécrétion de bile et son évacuation vers l'intestin, contribuant ainsi à favoriser la digestion.

À ce jour, l'EMA considère comme « médicalement bien établi » l'usage de l'huile de menthe poivrée pour « soulager les flatulences et les douleurs abdominales notamment lors d'intestin irritable ». Elle recommande d'en réserver l'usage aux adultes et aux enfants de plus de huit ans. Également, l'OMS reconnaît d'une part que l'utilisation de l'huile de menthe poivrée est scientifiquement établie dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable, et d'autre part que les feuilles de menthe poivrée sont traditionnellement utilisées dans le traitement symptomatique des troubles digestifs, des flatulences et des coliques intestinales.

Il est également bon de noter que malgré ces résultats encourageants, l'huile de menthe poivrée peut engendrer le développement de brûlures de l'oesophage et de l'estomac chez certains patients ⁽¹¹⁾, encourageant ainsi à utiliser une forme gastro-résistante à libération grêlique, ayant montré une efficacité en traitement continu dans le SII ⁽¹¹⁾.

La menthe poivrée peut être utilisée via la consommation de son huile essentielle, dont la posologie varie de 0,2 à 0,4 mL jusqu'à 3 fois par jour. Il suffit de déposer une goutte d'HE sur un support neutre tel qu'une boulette de mie de pain, une cuillère à café d'huile végétale ou de miel, et de l'avalier à la suite d'un repas causant les troubles. Il n'existe à ce jour pas en France des gélules comprenant de l'HE de menthe poivrée, mais des gélules gastro-résistantes à base d'huile de menthe poivrée, existant sous le nom **COLPERMIN**®. La posologie est identique, soit 1 à 2 gélules à raison de 3 fois par jour (l'équivalent de 0,2-0,4mL d'huile de menthe poivrée) (105).

B. Traitements médicamenteux à action centrale

1. Antidépresseurs

Les antidépresseurs tricycliques (ADT) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) pourraient améliorer globalement les symptômes du SCI. Environ 55 % des patients traités avec des ADT ou des ISRS verront une amélioration par rapport à environ 35 % avec un placebo. Seuls les ADT ont soulagé la douleur abdominale chez près de 60 % des patients en comparaison d'environ 30 % chez ceux prenant un placebo. Les études portant sur les ADT ont signalé plus d'effets indésirables de type étourdissements et sécheresse buccale que les études sur les ISRS (106). Les antidépresseurs sont utiles dans le traitement du SII non seulement par leur éventuelle action sur l'humeur, mais aussi parce qu'à faible dose, ils possèdent une action antalgique. Aucun antidépresseur ne dispose de l'AMM dans cette indication.

1.1 Tricycliques :

Il s'agit de la classe d'antidépresseurs la plus étudiée dans le SII. Les molécules étudiées sont **l'amitriptyline, l'imipramine, la désipramine, la trimipramine, la doxépine et la nortriptyline**. Ils sembleraient soulager à la fois la douleur viscérale, la diarrhée et la douleur d'origine centrale en agissant sur la noradrénaline et les récepteurs dopaminergiques. Ceci en fait des candidats intéressants pour le traitement des douleurs abdominales liées au SII ⁽¹⁰⁾.

Ils semblent également améliorer les douleurs abdominales du fait d'effets anticholinergiques, et aux doses plus élevées, peuvent également ralentir le transit gastro-intestinal, améliorant ainsi les symptômes de diarrhée chez certains patients. La constipation induite par leurs effets anti-cholinergiques pourrait être un argument en faveur du traitement d'un SII-D. Ils peuvent aussi agir sur la détresse psychologique qui peut être induite par la maladie en agissant sur les récepteurs dopaminergiques et noradrénergiques ⁽¹⁰⁾.

Le traitement devrait être débuté à faible dose (par exemple, 10 mg d'amitriptyline ou 10 mg de désipramine) avec une augmentation progressive de la dose pour atteindre un soulagement thérapeutique des symptômes tout en minimisant les effets indésirables telles que la sécheresse buccale. Les contre-indications habituelles (glaucome, arythmie, etc.) doivent être respectées. Par ailleurs, un essai d'un à trois mois est recommandé avant de conclure à leur inefficacité ⁽¹⁰⁾. L'ACG recommande donc l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques dans le traitement symptomatique du SII-D ⁽¹⁰⁾.

1.2 ISRS

Les ISRS sont théoriquement intéressants sur le plan neurophysiologique, mais les résultats publiés sur le SII sont moins convaincants que ceux des antidépresseurs tricycliques. Les études se sont intéressées à la **fluoxétine, à la paroxétine et au citalopram** sur une période de 6 à 12 semaines. Les résultats ont montré une amélioration globale des symptômes du SII avec un soulagement de la douleur abdominale, et des effets indésirables moindres que ceux observés avec les ADT (106).

2. Agoniste 5-HT4 : tégestérod

Des études ont montré que l'effet agoniste du tégestérod sur le récepteur 5-HT4 initie le réflexe péristaltique, accélère le transit gastro-intestinal, et entraîne une diminution de l'hypersensibilité viscérale dans des modèles animaux, chez des volontaires sains et chez les personnes atteintes du SII ⁽¹⁰⁾. Il pourrait donc constituer un traitement de choix pour les patients SII-C. Approuvé par la FDA en 2002, il a été volontairement retiré du marché aux USA 5 ans plus tard en raison de préoccupations concernant un petit excès d'événements cardiovasculaires chez des patients avec facteurs de risques cardiovasculaires. Malgré une réintroduction ultérieure aux USA accompagnée de précautions, il n'a jamais été approuvé en Europe et n'est pas disponible en France.

L'ACG suggère d'utiliser le tegaserod (agoniste 5-HT4) pour le SII-C chez les femmes de moins de 65 ans avec ≤ 1 facteur de risque cardiovasculaire et qui n'ont pas suffisamment répondu aux sécrétagogues ⁽¹⁰⁾.

3. Alosétron et ondansétron

Comme vu précédemment dans cette thèse, la 5-HT joue un rôle important dans la modulation de la sensation viscérale et de la motilité. **L'alosétron est un antagoniste 5-HT3**, dont le principal mécanisme d'action dans le traitement du SII-D est le ralentissement du transit. Il a été approuvé par la FDA et commercialisé aux USA dès février 2000, cependant, en raison d'un taux accru de colites ischémiques, de constipations compliquées, d'obstructions ou perforations intestinales et même de décès en phase de post-commercialisation, **l'alosétron a été volontairement retiré du marché en novembre 2000**. Il a ensuite été réintroduit aux USA en 2002 en limitant l'usage aux femmes présentant des symptômes chroniques sévères du SII-D qui, auparavant, n'avaient pas répondu aux thérapies traditionnelles. Néanmoins, ce traitement n'est pas approuvé en Europe ⁽¹¹⁾, (107).

L'ondansétron, un autre antagoniste 5-HT₃, est approuvé par la FDA et en Europe et disponible en France pour le traitement des nausées ou vomissements lié à la chimiothérapie. Il a fait l'objet de deux études croisées pour le SII qui ont montré une amélioration de la fréquence et de la consistance des selles, mais pas des douleurs abdominales ou de l'inconfort. Aucun cas de constipation sévère ou de colite ischémique n'a été identifié. Une grande étude internationale de phase III, l'essai « TRITON » est actuellement en cours pour évaluer davantage l'innocuité et l'efficacité de cet agent chez les patients avec SII-D⁽¹¹⁾.

L'ACG recommande donc l'utilisation d'alosetron pour femmes avec SII-D avec des symptômes sévères qui ont résisté au traitement conventionnel⁽¹¹⁾.

4. Mélatonine

Outre sa production dans la glande pinéale, la mélatonine est également produite par les cellules entérochromaffines de la muqueuse digestive. Des études⁽⁵⁹⁾ ont démontré les constatations suivantes :

- La mélatonine a des **effets analgésiques** pouvant aider à soulager les douleurs abdominales et influencer la sensation de distension abdominale chez les patients atteints du SCI,
- La mélatonine a des effets **régulateurs sur la motilité et la sensation du tractus gastro-intestinal**, ce qui peut améliorer les habitudes intestinales et soulager les douleurs abdominales ou la distension chez les patients atteints du syndrome de l'intestin irritable ;
- La mélatonine pourrait avoir un effet favorisant le sommeil qui pourrait être utile pour traiter les troubles du sommeil des patients atteints du syndrome de l'intestin irritable ;
- La mélatonine a des effets régulateurs de l'humeur et anti-stress qui pourraient aider à atténuer les paramètres psychologiques anormaux observés chez les patients atteints du syndrome de l'intestin irritable.

Ainsi, nous pensons que la **mélatonine pourrait servir plusieurs aspects de la stratégie de traitement du SII**, car elle cible non seulement la composante **psychologique**, c'est-à-dire le stress, l'anxiété, la dépression et les troubles du sommeil, mais également les éléments **périphériques** des sensations et de la motilité intestinales anormales.

La mélatonine est retrouvée sur le marché pharmaceutique sous différentes formes : gummies, spray, comprimés ; à divers dosages allant de 1 mg à 2 mg. Un dosage 1,9 mg à libération prolongée est également proposé.

5. Agonistes/antagonistes opioïdes mixtes pour SII-D

L'**éluxadoline**, qui a des propriétés agonistes des récepteurs mu- et kappa opioïde à action périphérique et antagoniste des récepteurs delta-opioïdes, est approuvé par la FDA pour le traitement des patients hommes et femmes avec un SII-D à la posologie de 100 mg per os, bien qu'une dose plus faible de 75 mg puisse être recommandée pour certains patients. Ce traitement est efficace chez ceux en échec de l'opéramide. Malgré un agrément au niveau européen (EMA), l'éluxadoline n'est pas disponible en France⁽¹⁰⁾.

C. Traitements agissant sur le microbiote intestinal

L'établissement du **lien entre le SII et le microbiote** permet de proposer une approche thérapeutique par **modulation du microbiote intestinal**. En raison de la complexité du fonctionnement du microbiote et des multiples interactions en jeu, **les stratégies restent imprécises**. La modulation du microbiote peut notamment passer par l'instauration de recommandations alimentaires plus adaptées et l'instauration d'une activité physique régulière dont l'effet sur la richesse et la diversité du microbiote a été établi. Toutefois, jusqu'à présent, les approches visant à le moduler ont été dominées par le recours aux probiotiques (108).

1. Probiotiques

Les probiotiques ont été définis en 2002 par la WHO comme **“des micro-organismes vivants, qui, administrés en quantité adéquate, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte.”** L'utilisation des probiotiques reste encore largement **empirique**, notamment dans le cadre du SII. Les lactobacilles et les bifidobactéries sont les plus couramment utilisées, ainsi que *Saccharomyces boulardii* et certaines souches d'*E.Coli* et de *Bacillus*. L'usage de certaines souches a été corrélée à une réduction des ballonnements et des flatulences, une amélioration des douleurs intestinales, un soulagement général et une amélioration de la qualité de vie (109).

Leur mode d'action n'est à ce jour **pas totalement élucidé**. Ils sont cependant recommandés par plusieurs sociétés savantes, en raison de leur interaction avec les pathogènes et leur capacité à produire des substances antimicrobiennes, de leur action sur le renforcement sur la barrière

intestinale, ou encore de leur stimulation des défenses immunitaires de l'hôte associée à un effet immuno-modulateur. Les probiotiques pourraient également avoir un intérêt dans le SII post infectieux. À noter que **l'efficacité d'un probiotique dans une indication donnée dépend de la souche, de la dose et de la galénique utilisée. Une souche peut être efficace dans une indication, et ne pas l'être dans une autre** (109).

Face au très grand nombre de probiotiques actuellement disponibles sur les marchés français et européens et à l'hétérogénéité de leurs statuts (complément alimentaire, dispositif médical, médicament), l'AFSSA et l'EFSA ont édicté en 2017 des critères d'éligibilité au statut de probiotique. Ils sont présentés dans le tableau suivant (109) :

1	Identification de la souche et de ses caractéristiques
2	Présomption d'innocuité reconnue et absence de transmission de résistance aux antibiotiques
3	Survie dans le tube digestif
4	Effet préventif ou thérapeutique prouvé à la dose préconisée
5	Garantie d'une dose effective à la date limite d'utilisation optimale (DLUO)
6	Capacité d'adhésion à l'épithélium intestinal

Tableau (7) : Critères de choix d'un probiotique

Le marché des probiotiques est essentiellement porté par l'automédication et les conseils en officine. Seulement 15% des probiotiques sont utilisés sur prescription médicale. **Il n'est à l'heure actuelle pas possible d'établir la liste de tous les probiotiques actuellement disponibles, ni d'indiquer ceux qui auraient de meilleurs résultats dans le traitement du SII**, en raison de leur vaste étendue présente sur le marché en France, en officine ou magasins bio, et car ils n'ont pas été comparés entre eux en termes d'efficacité dans la littérature médicale. Il est toutefois utile, avant de prescrire ou conseiller un probiotique chez un patient SII, de vérifier qu'il corresponde aux critères d'éligibilité des probiotiques dans le traitement du SII. Les voici (109) :

1	Etude(s) portant sur le produit commercialisé : même souche ou association de souches, même dosage, galénique similaire
2	Efficacité de la souche et de l'association de souches évaluée par des essais contrôlés randomisés VS placebo ou traitement de référence
3	Prise en considération de la méthodologie des essais (nombre de patients, durée du traitement minimale de sept jours, identification et dosages des souches)

1	Etude(s) portant sur le produit commercialisé : même souche ou association de souches, même dosage, galénique similaire
2	Efficacité de la souche et de l'association de souches évaluée par des essais contrôlés randomisés VS placebo ou traitement de référence
4	Évaluation de la réponse au traitement de façon dichotomique à temps donné ou sous la forme de données continues sur la durée

Tableau (8) : Critères d'éligibilité d'un probiotique dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable

Il est bon de noter que l'absence d'étude n'est pas forcément associée à l'absence d'effet clinique puisque certains d'entre eux, très utilisés par les patients, remportent un large succès et semblent associés à une efficacité sur l'amélioration des symptômes du SII. Également, les probiotiques ayant fait l'objet d'études n'ont pas forcément tous été évalués sur le même critère principal, qui pouvait être l'amélioration de la qualité de vie, l'amélioration de symptômes (inconfort, douleur, ballonnements). **Ceci rend leur comparaison difficile en termes d'efficacité. Il n'est donc pas possible d'identifier un probiotique plus efficace qu'un autre** (109).

Les modalités de prises des probiotiques et la durée de traitement sont variables et restent encore **mal définies**. Il n'existe actuellement pas d'argument scientifique concernant la durée maximale de traitement ou le rythme d'administration. La cure peut durer de 4 à 8 semaines, jusqu'à 12 semaines, sans qu'aucun problème de sécurité n'ait été signalé. **Il a de plus été montré que la survie des bactéries dans la partie haute du tube digestif était meilleure lorsqu'ils étaient pris en même temps que le bol alimentaire ou 30 minutes avant, plutôt qu'après. Même si l'on dispose de peu d'arguments dans la littérature, il apparaît préférable que les probiotiques soient administrés juste avant ou pendant le repas** (109).

Nous retenons de la littérature actuelle sur les probiotiques leurs effets suivants (108) :

- Une **réduction des douleurs abdominales**, des ballonnements et des troubles du transit ;
- Une amélioration du rapport entre les cytokines anti-inflammatoires et pro-inflammatoires IL-10/IL-12, suggérant une **action immunomodulatrice du probiotique** ;
- Une **diminution de la sévérité des douleurs** abdominales et une **amélioration de la qualité de vie** après quelques semaines,
- Une réduction des manifestations cliniques associées à des situations de stress.

Les praticiens et les patients SII doivent retenir que les probiotiques sont des traitements le plus souvent bien tolérés. Ils peuvent être proposés aux patients souffrant de SII en évaluant l'efficacité individuelle. Beaucoup de questions subsistent encore : tous les patients sont-ils

susceptibles d'en tirer un bénéfice ? Faut-il les proposer en continu, ou de façon préventive ? Peut-on les utiliser sans risque sur des durées prolongées ou les associer à des traitements classiques ? De nouveaux essais sont attendus et l'avenir devrait permettre d'identifier quels patients ou sous-groupes de patients SII seraient les plus susceptibles de tirer des bénéfices des traitements par probiotiques et selon quelles modalités (109).

Chez l'homme, dans une étude rigoureuse répondant aux standards actuels, il a été montré que la souche ***Bacteroides infantis 35624*** améliorerait les symptômes de SII par rapport au placebo mais aussi avait un effet anti-inflammatoire en réduisant les concentrations cytokines circulantes pro-inflammatoires. D'autres études chez l'animal ont également montré que certains probiotiques, comme ***Bacteroides infantis 35624*** ou une souche de ***Lactobacillus acidophilus***, avaient un effet antalgique et activaient les récepteurs digestifs aux opioïdes. Les résultats des études cliniques au cours du SII sont discordants avec une méthodologie souvent imparfaite⁽⁶⁴⁾.

Le probiotique ayant obtenu les meilleurs résultats de la littérature pour soulager les troubles liés au syndrome de l'intestin irritable est, comme cité précédemment, le ***Bifidobacterium infantis 35624***[®]. À noter que ce probiotique est recommandé par la SNFGE (Société nationale française de gastro-entérologie) et la WGO (World Gastroenterology Organisation).

PROBIOTIQUES
Les souches pour l'intestin irritable

<p>Bacillus coagulans</p> <ul style="list-style-type: none"> Favorise le confort digestif Renforce le système immunitaire 	<p>Saccharomyces boulardii</p> <ul style="list-style-type: none"> Restaure la flore intestinale Prévention de la diarrhée <p>contre-indiquées chez les immunodéprimés</p>	<p>Lactobacillus casei</p> <ul style="list-style-type: none"> Prévention de la constipation Réduit le temps de guérison des diarrhées
<p>Bifidobacterium animalis</p> <ul style="list-style-type: none"> Prévention de la constipation Amélioration du fonctionnement digestif 	<p>Lactobacillus plantarum</p> <ul style="list-style-type: none"> Réduit le cholestérol Protège contre les infections intestinales 	<p>Bifidobacterium Infantis 35624</p> <ul style="list-style-type: none"> Top résultat dans le cas de l'intestin irritable Reconnaissance scientifique internationale
<p>Miso BYO</p> <ul style="list-style-type: none"> Régénération de la flore intestinale Protège contre les agents pathogènes 	<p>Kéfir BYO</p> <ul style="list-style-type: none"> Bon résultat pour l'intestin irritable Anti-inflammatoire Booste le système immunitaire 	<p>Choucroute BYO</p> <ul style="list-style-type: none"> Lutter contre la fatigue Équilibrer la flore intestinale <p>Seulement pour les personnes supportant le chou</p>

Concernant les probiotiques recommandés en cas de constipation chronique

Dans un ensemble de cinq essais contrôlés randomisés (ECR), qui incluent un total de 377 sujets (111), ont été constatées des différences significatives dans l'effet des traitements selon l'âge des participants. Pour les adultes, le traitement avec une combinaison de ***Bifidobacterium lactis* DN-173 010, *Lactobacillus casei* Shirota et *Escherichia coli* Nissle 1917** semble avoir des effets positifs sur la fréquence des défécations et la consistance des selles. En revanche, pour les enfants, l'efficacité semble varier en fonction de la souche de lactobacilles utilisée. Plus spécifiquement, ***L. casei rhamnosus* Lcr35** a montré un effet bénéfique, tandis que ***L. rhamnosus* GG** n'a pas eu le même effet positif.

Ces résultats suggèrent que ces probiotiques peuvent être un traitement efficace pour la constipation, mais l'efficacité peut varier en fonction de différents facteurs, tels que l'âge et les souches spécifiques utilisées.

En somme, ces études (111) montrent que dans le **cas de constipation chronique**, certains probiotiques peuvent avoir des effets bénéfiques, notamment ***Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus casei* et *Escherichia coli***. Ceux-ci amélioreraient la consistance des selles et leur fréquence chez l'adulte.


Concernant les probiotiques recommandés en cas de diarrhée chronique


Les probiotiques recommandés en cas de diarrhée chronique sont les ***Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* et *Lactobacillus rhamnosus*** (110).


Il existe en pharmacie d'officines de nombreux probiotiques, disponibles sur prescription ou conseil officinal. Ces probiotiques ne sont pas remboursés par la sécurité sociale. La liste du tableau suivant, bien qu'au maximum complète dans un but de représentation de tous les laboratoires commercialisant des probiotiques en officine, est non exhaustive et peut constituer des exemples de compléments alimentaires intéressants à conseiller en officine.

LABORATOIRE PILEJE

<p>Lactibiane Tolérance</p> 	<p>Complément alimentaire contenant 5 souches probiotiques dosées à 10 milliards par gélule notamment <i>Bifidobacterium lactis</i> LA303, <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA201, <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> LA301, <i>Ligilactobacillus salivarius</i> LA302, <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> LA304.</p> <p>Cure de 30 jours à raison d'une gélule par jour avec un grand verre d'eau, avant un repas.</p>
<p>Lactibiane Référence</p> 	<p>Complément alimentaire contenant 4 souches probiotiques dosées 10 milliards par gélule de <i>Bifidobacterium longum</i> LA101, de <i>Lactobacillus helveticus</i> LA102, <i>Lactococcus lactis</i> LA103 et <i>Streptococcus thermophilus</i> LA104.</p> <p>Cure de 30 jours à raison d'une gélule par jour avec un grand verre d'eau, avant un repas.</p>
<p>Lactiplus</p> 	<p>Complément alimentaire contenant une seule souche microbienne, <i>Lactobacillus gasseri</i> LA806 dosée à 10 milliards pour 2 gélules, indiquée dans les constipations, diarrhées, ballonnements, douleurs abdominales provoqués par l'intestin irritable.</p> <p>2 gélules à avaler une fois par jour, 20 minutes avant un repas, avec un verre d'eau. Durée de la complémentation : 4 semaines</p>
<p>LABORATOIRE BIOCODEX, Gamme Symbiosys</p>	
<p>SYMBIOSYS alforex+®</p>	<p>Complément alimentaire composé de la souche probiotique <i>Bifidobacterium longum</i> 35624® associée au calcium participant au confort digestif. La souche 35624® a été mise au point, identifiée et codéveloppée au cours de 15 années de recherche par PrecisionBiotics</p>

	<p>Group Ltd. et APC Microbiome Institute.</p> <p>Prendre 1 gélule chaque jour pendant 4 semaines. Avalez la gélule entière avec suffisamment de liquide (par exemple, un verre d'eau, de lait, de jus de soja, d'amande ou de riz). Évitez de le consommer avec des jus de fruits qui sont généralement acides et peuvent causer des dommages sur la souche 35624®. Néanmoins, alforex+® peut être consommé dans le cadre d'un repas avec un jus de fruits, car les aliments contribueront à protéger la souche 35624®.</p>
---	--

<p>LABORATOIRE NUTERGIA</p>	
<p>Ergyphilus Confort®</p> 	<p>Complément alimentaire constitué d'une synergie unique de 5 souches vivantes.</p> <p>Il contient des de lactobacilles et bifidobactéries revivifiables, dosées à 6 milliards par gélule et rigoureusement sélectionnés pour leurs propriétés :</p> <p><i>Lactobacillus plantarum LMG P-21021, Lactobacillus rhamnosus GG ATCC 53103, Bifidobacterium longum DSM 16603, Lactobacillus acidophilus DSM 21717, Bifidobacterium bifidum DSM 22892</i></p> <p>La vitamine B3 contribue au maintien des muqueuses saines, dont celle de l'intestin. Sans dioxyde de titane, sans gluten.</p> <p>Souches revivifiables, non microencapsulées.</p> <p>Cure de 1 mois, 2 à 4 gélules par jour de préférence le matin en dehors des repas.</p>

<p>LABORATOIRE FORTÉ PHARMA</p>	
<p>Fortébiotic +® Flore Intestinale</p> 	<p>Complément alimentaire à base de 5 souches microbiotiques micro-encapsulées dosées à 12 milliards UFC* par gélule :</p> <p><i>Lactobacillus acidophilus LA02 (2,4 milliards UFC), Lactobacillus rhamnosus LR04 (2,4 milliards UFC), Lactobacillus rhamnosus GG (2,4 milliards UFC), Lactobacillus rhamnosus LR06 (2,4 milliards UFC), Bifidobacterium lactis BS01 (2,4 milliards UFC)</i></p> <p>Cure de 1 mois à raison d'une gélule par jour le matin avec un grand</p>

	verre d'eau.
LABORATOIRE MAYOLY SPINDLER	
Probiolog® 	<p>Complément alimentaire associant <i>Lactobacillus acidophilus</i> et <i>Bifidobacterium lactis</i>, cure de 30 jours à raison de 2 gélules par jour à avaler avec un grand verre d'eau. Il est possible d'ouvrir la gélule et d'incorporer la poudre à l'alimentation.</p>
Probiolog Fort® 	<p>Complément alimentaire composé d'une association de 2 souches, <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5 et <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12.</p> <p>1 gélule par jour avec une utilisation réservée à l'adulte, à prendre avec un verre d'eau au moment d'un repas (petit-déjeuner, déjeuner ou dîner). Il est possible d'ouvrir la gélule et d'incorporer la poudre à l'alimentation.</p> <p>Cure de 30 à 90 jours, renouvelable.</p>
Smebiocta® 	<p>Complément alimentaire composé de <i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (LP299V)</p> <p>1 à 2 gélules par jour pendant 4 semaines, à partir de 6 ans, adolescents et adultes. Il est recommandé de prendre la gélule avec un verre d'eau de préférence le matin.</p>
LABORATOIRE BELLOC	
Belloc® Probiotiques Confort Digestif 	<p>Complément alimentaire à base de probiotiques, fibres et nutriments. Il contient 12,5 milliards de probiotiques de haute qualité, soigneusement sélectionnées et justement dosés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Des souches lyophilisées microencapsulées pour les protéger de l'acidité gastrique : elles arrivent dans l'intestin sans dégradation, vivantes et intactes - Des souches enregistrées dans les collections internationales

	<p>(NCIMB).</p> <p>Les souches sont les suivantes : <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCIMB 30157, <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCIMB 30156, <i>Bifidobacterium bifidum</i> NCIMB 30153, <i>Bifidobacterium animalis subsp lactis</i> NCIMB 30172.</p> <p>Ce complément alimentaire se compose également de calcium, fibres, vitamines C et D, zinc, sélénium.</p> <p>À partir de 11 ans : Prendre une à deux gélules avec une boisson fraîche ou tiède au cours du repas.</p> <p>Sa dose journalière est à adapter selon la situation :</p> <p>En programme d'entretien : 1 gélule par jour pendant 30 jours.</p> <p>En cas d'inconfort : 2 gélules par jour.</p>
--	---

LABORATOIRE ARKOPHARMA

**Arkobiotics®
SupraFlor**



Complément alimentaire à base de 6 souches microbiotiques :

- Bifidobactérium longum* Rosell-175
- Lactobacillus helveticus* Rosell-52
- Bifidobacterium animalis spp. lactis* LAFTI B94
- Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11
- Lactococcus lactis spp. lactis* Rosell-1058
- Lactobacillus acidophilus* Rosell-418

Information nutritionnelle moyenne pour 1 gélule : Préparation de ferments lactiques : 2 milliards d'Unités formant Colonies (UFC) garanties au minimum à péremption.

Adulte et enfant à partir de 6 ans : 1 gélule par jour à avaler avec un grand verre d'eau au cours du repas, idéalement au petit-déjeuner. Il est possible d'ouvrir la gélule pour incorporer les ferments lactiques dans l'alimentation (type yaourt, crème dessert...) notamment pour les enfants.

LABORATOIRE GRANIONS

**Granions®
Probiotiques**

Complément alimentaire comprenant une association de probiotiques et prébiotiques hautement dosés. Il contient 22,5 milliards d'UFC* par



gélule dont 11 souches probiotiques pour contribuer à l'équilibre de la flore intestinale³, et des fibres prébiotiques. Les souches sont protégées par des gélules DRCAPS gastro-résistantes qui offrent une protection et une biodisponibilité optimales. La chicorée contribue au confort digestif.

Inconfort digestif : 2 gélules par jour durant 20 jours en traitement d'attaque et 1 gélule par jour durant 40 jours en traitement d'entretien.

Diarrhée : 2 gélules par jour durant 5 jours ou 1 gélule par jour durant 30 jours.

Composition précise :

- Fibres d'acacia (Acacia Seyal), inuline de chicorée (Cichorium intybus L.)
- *Bifidobacterium breve*
- *Lactobacillus rhamnosus GG*
- *Bifidobacterium longum*
- *Lactobacillus plantarum*
- *Lactobacillus acidophilus*
- *Bifidobacterium lactis B107*, *Bifidobacterium lactis HNO19*, *Bifidobacterium lactis B104*,
- *Lactobacillus paracasei*
- *Streptococcus thermophilus*
- *Lactobacillus reuteri*.

LABORATOIRE CODIFRA

Codifra Actyfilus[®] Immunité




1 à 3 gélules par jour, ouverture possible des gélules, à prendre ½ heure avant un repas.

Composition :


- *Lactobacillus rhamnosus GG*
- *Lactobacillus acidophilus La-5[®]*
- *Bifidobacterium lactis DSM 15954*
- *Bifidobacterium lactis BI-04[®]*
- Inuline de chicorée et vitamine D3 d'origine végétale


Codifra Normafilus Intestin Sensible[®]

Complément alimentaire composé de (pour 2 gélules) :

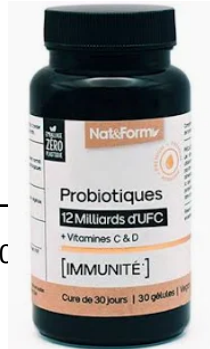
	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Lactobacillus acidophilus</i> ATCC SD 5221 : 5 milliards - <i>Lactobacillus acidophilus</i> CBS 116.411 : 5 milliards <p>1 à 2 gélules par jour. Programme de 8 semaines renouvelable.</p> <p>A prendre avec un verre d'eau 1/2 heure avant toute prise alimentaire</p>
---	---

LABORATOIRE BOIRON

<p>Osmobiotic Flora®</p> 	<p>Complément alimentaire sous forme de sachet, composé de souches microencapsulées : <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> BS01 [LMG P-21384] 2 milliards par sachet, <i>Lactobacillus casei</i> LC03 [DSM 27537] 1 milliard par sachet.</p> <p>1 sachet par jour, à dissoudre dans un verre d'eau froide ou à température ambiante, de préférence en dehors des repas, pendant 12 jours. A renouveler si nécessaire.</p>
--	--

<p>Osmobiotic Immuno®</p> 	<p>Complément alimentaire sous forme de stick orodispersibles, composé de souches microencapsulées : <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> BS01 (LMG P-21384) 2 milliards par stick, <i>Lactobacillus reuteri</i> LRE02 (DSM23878) 500 millions par stick, <i>Lactobacillus plantarum</i> LP14 (DSM 33401) 500 millions par stick.</p> <p>Adulte : 1 stick par jour à dissoudre directement dans la bouche ou éventuellement dans un verre d'eau froide ou à température ambiante, de préférence en dehors des repas, pendant 30 jours. A renouveler si nécessaire.</p>
--	---

LABORATOIRE NAT & FORM

<p>Nat'et'form Probiotiques®</p> 	<p>Complément alimentaire composé de 4 souches dosées à 12 milliards par gélule : <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Lactobacillus lactis</i>, <i>Streptococcus thermophilus</i>, <i>Bifidobacterium lactis</i></p>
---	---


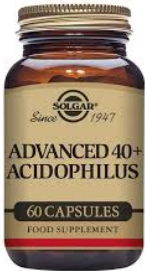
	1 gélule par jour, à avaler avec un grand verre d'eau, 30 minutes avant le petit-déjeuner.
LABORATOIRE TAÏDO	
<p>Taïdo Enteroflor®</p> 	<p>Complément alimentaire à base de 3 souches probiotiques microencapsulées dosées à 3 milliards : <i>Bifidobacterium breve</i> BRO3, <i>Bifidobacterium lactis</i> BS01, <i>Lactobacillus plantarum</i> LPO1, calcium.</p> <p>Prendre 1 gélule par jour pendant 1 mois, à renouveler si nécessaire. A avaler avec un verre d'eau.</p>
LABORATOIRE SOLGAR	
<p>Solgar Advanced Acidophilus®</p> 	<p>Complément alimentaire pour adultes, 1 à deux 2 gélules végétales par jour à avaler, de préférence au moment des repas.</p> <p>2 gélules fournissent 1,5 milliards de micro-organismes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>L-acidophilus</i> LA-5 300 millions de micro-organismes - <i>L rhamnosus</i> GG, LGG 300 millions de micro-organismes - <i>S. thermophilus</i>, TH-4 300 millions de micro-organismes - <i>B. lactis</i> BB-12 300 millions de micro-organismes - <i>L paracasei</i> L. CASEI 431 300 millions de micro-organismes

Tableau (9) : liste non exhaustive de compléments alimentaires à base de probiotiques disponibles en officine sur conseil du pharmacien (112–116)

Par ailleurs, les souches *Saccharomyces boulardii* sont classées comme médicaments, sous le nom **ULTRA-LEVURE®**. Différents dosages existent : 50 mg, 100 mg ou 200 mg. **Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients immunodéprimés en raison du risque de fongémie.** ULTRA-LEVURE® étant constitué de cellules vivantes se développant à 37 °C, il ne faut pas le mélanger avec un liquide ou un aliment trop chaud (plus de 50 °C), glacé ou alcoolisé (117).

2. Prébiotiques

Les prébiotiques sont des composés non digestibles de l'alimentation qui **stimulent la croissance** ou l'**activité de bactéries coliques**. Leur utilisation dans le SII a été encore relativement peu étudiée. Toutefois, ils constituent une approche intéressante pour : **moduler le microbiote**, en apportant les substrats renforçant les populations de bactéries dites souhaitables ; stimuler la production, par les bactéries, de bactériocines qui, par leur effet bactériostatique et parfois bactéricide, sont susceptibles de modifier la dysbiose ; renforcer la production de produits de leur métabolisme (butyrate) permettant d'améliorer les qualités de la BEI et d'induire des effets sur la motricité digestive et le temps de transit. Dans le SII, les prébiotiques restent **peu utilisés compte tenu de leur composition habituellement élevée en composants fermentescibles** ⁽⁴⁹⁾.

3. Antibiotiques : rifaximine

Sur le plan théorique, le recours aux antibiotiques dans le SII est pertinent, car ils peuvent être à l'origine d'une amélioration passagère. Toutefois, les antibiotiques absorbés par le tube digestif ne sont ni utilisés ni recommandés en raison de leur diffusion systémique et du risque de développement d'une antibiorésistance ⁽⁴⁹⁾. Plusieurs essais ont alors été rapportés sur la **Rifaximine**, un antibiotique de la classe des rifamycines à large spectre non absorbé par le tube digestif, reposant sur l'hypothèse qu'une partie des patients SII-D présentaient une pullulation bactérienne au niveau de l'intestin grêle, témoignant d'une efficacité sur l'amélioration des symptômes chez ces patients ⁽⁶⁴⁾. **Bien que la Rifaximine soit commercialisée en France, elle ne dispose pas d'AMM dans le SII.**

4. Transplantation fécale

Les expériences de transplantation de microbiote fécal sont encore très limitées. Les premières données suggèrent que le transfert du microbiote de sujets sains asymptomatiques à des patients souffrant d'un SII pourrait parfois contribuer à modifier la symptomatologie du SII. Une étude menée en 2019 a révélé que chez des patients atteints de SII résistants à la majorité des approches thérapeutiques, une disparition ou une amélioration franche des symptômes a été observée dans 70 % des cas près d'un an après transplantation fécale par instillation duodéno-jéjunale (118)(108).

La transplantation de microbiote fécal selon des procédures simplifiées (microbiote encapsulé congelé, par exemple) pourrait enrichir l'arsenal thérapeutique du SII (119). **Néanmoins, en raison de données de la littérature controversées au sujet de la transplantation fécale, cette**

technique ne peut être recommandée et reste du domaine de la recherche dans l'attente d'essais multicentriques utilisant les critères d'évaluation de la FDA et de l'EMA. Des recherches sont aussi nécessaires pour déterminer le type de donneur le plus approprié (frais vs. congelé ; donneur aléatoire vs. donneur universel) et la meilleure technique d'administration (par exemple, naso-jéjunale vs. coloscopie vs. gélules). En utilisant donc les preuves actuellement disponibles, l'ACG **déconseille** la transplantation de microbiote fécal⁽¹⁰⁾.

E. Traitements alternatifs

1. Dispositifs médicaux

1.1 GELSECTAN[®]

Il existe à ce jour de **nombreux dispositifs médicaux** destinés au traitement du SII, commercialisés par différents laboratoires et disponibles en officine de ville. Nous retrouvons parmi eux un des plus cités dans la littérature récente, le **GELSECTAN[®]**, dont l'efficacité et la sécurité ont été décrites dans une étude en 2019⁽¹²⁰⁾. Il est constitué de trois substances actives d'origine végétale : le **xyloglucane** et des **protéines avec extrait de pépin de raisin**, conférant un effet muco-protecteur et le **xylo-oligosaccharide (XOS)** aux propriétés pré-biotiques. La synergie de ces deux actions permet une réduction de l'hyperperméabilité intestinale et de la dysbiose, et ainsi un traitement des symptômes dont les douleurs, les ballonnements et troubles du transit.

De façon plus spécifique, le **xyloglucane** associé aux protéines végétales avec extrait de pépin de raisin, se transforme après absorption en gel clair et visqueux, tapissant ainsi les cellules épithéliales présentes sur la paroi intérieure de l'intestin. Cette action non pharmacologique mais simplement mécanique vient protéger les jonctions serrées, et ainsi diminuer les phénomènes de perméabilité et par conséquent inflammatoires et d'hypersensibilité⁽¹²⁰⁾. De plus, l'effet prébiotique du XOS augmente le taux de bifidobactéries (diminuées dans le SII), contribuant à une rééquilibration de la flore intestinale, procurant ainsi un meilleur confort digestif en général⁽¹²⁰⁾. La posologie est de 2 capsules par jour, avec une durée de cure entre 1 et 2 mois.

L'action du Gelsectan[®] a fait l'objet de recherches scientifiques. Une étude clinique⁽¹²⁰⁾ a été menée chez 60 patients atteints d'un SCI-D diagnostiqué par un médecin. Ces patients ont été divisés en deux groupes. Pendant 28 jours, un groupe a reçu un traitement avec Gelsectan[®] et l'autre sous placebo. La posologie se composait de deux gélules par jour. Pendant cette période, l'évolution

de divers symptômes a été surveillée. Les symptômes comme les diarrhées, les ballonnements et les douleurs abdominales ont été répertoriés. Pendant les périodes de test, les participants ont tenu un journal et rempli un questionnaire par la suite. Les résultats des deux groupes ont ensuite été comparés. Les résultats furent les suivants :

- Gelsectan® peut réduire les diarrhées en cas de SCI-D. Après 15 jours, 87 % des patients qui prenaient Gelsectan® avaient à nouveau des selles normales.
- Gelsectan® peut réduire les douleurs abdominales. Plus de 95 % des patients souffrant de douleurs abdominales ont déclaré que leurs douleurs abdominales avaient diminué.
- Gelsectan® peut réduire les ballonnements. Plus de 85 % des patients souffrant de ballonnements ont signalé une amélioration notable après le traitement par Gelsectan®.



Fig (15) : GELSECTAN (120)

1.2 COLILEN®

Parmi les DM présentés comme traitements du SII, le **COLILEN®** constitue un bon candidat aux résultats encourageants. Il se compose d'un complexe moléculaire végétal, breveté sous le nom **ActiMucin** (IT n°102012902020829) (121). Ce complexe est constitué de résines de **Boswellia serrata**, de polysaccharides issus de **Aloe vera**, de polyphénols issus de **Matricaria chamomilla** et de **Melissa officinalis**, ainsi que d'HE de **Foeniculum vulgare**, de poudre de **Cuminum cyminum** et de **cellulose microcristalline végétale**. Des tests ont été menés in vitro (122) prouvant le rôle anti-inflammatoire sur la muqueuse des résines végétales, le pouvoir muco-adhésif des glycoprotéines végétales formant un film protecteur à la surface de la muqueuse, ainsi que l'activité antioxydante du complexe ActiMucin. Les patients soumis aux études ont éprouvé une **amélioration significative du score de qualité de vie** après 3 semaines et 6 semaines de traitement, une diminution de l'inconfort intestinal jusqu'à un inconfort léger allant même jusqu'à une absence d'inconfort totale pour la majorité des patients après les 6 semaines de traitement. Il a également été observé une **régularisation des selles** avec un diminution des diarrhées et de l'inconfort lié à la défécation. Plus de la moitié des patients testés estiment le traitement très efficace et notent une amélioration de la qualité de vie. 90% des patients testés souhaitent continuer à prendre le produit (121).

Une autre étude menée en 2020 (123) a étudié l'effet du complexe ActiMucin, montrant une diminution de l'hypersensibilité viscérale et un effet anti-inflammatoire comparable à celui de la dexaméthasone et de la mésalazine. Il a été démontré histologiquement une action protectrice de la muqueuse intestinale ainsi qu'une capacité de guérison des lésions. Par conséquent, le produit peut représenter à l'heure actuelle une option thérapeutique innovante pour la gestion de la douleur liée au SII (123).

La posologie est de 2 gélules trois fois par jour, en dehors ou avant les repas. Il est conseillé de suivre le traitement durant 2 à 6 semaines, à renouveler dès l'éventuelle réapparition des symptômes.



Fig 16 : COLILEN ® (121)

À noter que parmi les produits du laboratoire ABOCA, le LENODIAR ® ou le SOLLIEVO ® peuvent constituer des **alternatives moins onéreuses dans le traitement du SII**.

LENODIAR ® est indiqué pour le traitement de la diarrhée aiguë d'origine variée, ainsi que pour le traitement des aggravations de la diarrhée chronique notamment celle du SII-D. Il comprend diverses substances fonctionnelles : **Actitan-P**, complexe moléculaire végétal de tanins issus de l'Aigremoine et de la Tormentille, ainsi que des polyphénols issus de l'Olivier et du Curcuma. Il est conseillé de prendre 2 gélules 2 à 3 fois par jour en fonction de la gravité du trouble.

SOLLIEVO ® est indiqué pour le traitement de la constipation aiguë ou chronique, notamment celle du SII-C. Il comprend un complexe moléculaire végétale obtenu à partir de Séné, Chicorée, Fenouil, Pissenlit, Carvi et Cumin. Son mécanisme d'action est double : **effet propulsif sur le transit intestinal, et protecteur sur la muqueuse**. Ceci induit une augmentation de la motilité intestinale, une augmentation de l'hydratation des selles, une augmentation de la protection de la paroi intestinale, et une modulation de l'inflammation.

1.3 KIJIMEA

KIJIMEA® est un dispositif de classe IIb conçu spécialement pour traiter les symptômes caractéristiques du SII. L'efficacité réside dans sa composition particulière : la souche bifido-bactérienne inactivée par la chaleur ***B.bifidum HI-MIMBb75***, exerce un effet "pansement pro", via son dépôt sur la paroi intestinale, formant un **véritable pansement intestinal qui renforce la barrière intestinale et diminue sa perméabilité**. De nouvelles irritations sont évitées et les troubles intestinaux sont ainsi apaisés.

Dans une étude menée en 2020(124,125), des patients atteints du SII ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir soit un placebo, soit une combinaison de bactéries non viables appelées *B bifidum HI-MIMBb75* pendant une période de 8 semaines. L'objectif principal était de déterminer si cette intervention pouvait améliorer leurs symptômes de SII. Les résultats ont montré que les patients traités avec *B bifidum HI-MIMBb75* ont présenté une amélioration significative de leurs symptômes par rapport à ceux sous placebo. Plus précisément, un plus grand nombre de patients du groupe *B bifidum HI-MIMBb75* **ont atteint l'objectif principal de l'étude, qui était une amélioration d'au moins 30 % des douleurs abdominales et un soulagement adéquat des symptômes du SII pendant au moins 4 semaines sur les 8 de traitement**. De plus, aucun événement indésirable grave n'a été observé chez les patients traités avec *B bifidum HI-MIMBb75*. **En résumé, cette étude suggère que cette combinaison de bactéries pourrait être une option thérapeutique prometteuse pour les personnes atteintes du SII.**

Ce DM ne contient pas de conservateurs, d'édulcorants, d'arômes artificiels, de lactose, de fructose, ni de gluten, ni de gélatine, et est adapté également pour les personnes souffrant de diabète. Il faut avaler sans croquer 1 gélule par jour (au besoin 2 gélules) avec suffisamment de liquide, par exemple un verre d'eau. Pour obtenir des résultats optimaux, les gélules doivent être prises pendant au moins 4 semaines, mais il est préférable de les prendre pendant 12 semaines. Un premier soulagement des symptômes devrait être visible à partir d'environ une semaine de prise régulière (124,125):



2. Modification du régime alimentaire

1.1 Intolérances et allergies alimentaires

Les patients atteints de SII signalent souvent une **relation chronologique entre la prise alimentaire et l'apparition ou l'aggravation de symptômes**. Pour exemple, une étude (126) a révélé chez des patients SII la survenue de symptômes dans les 15 minutes ou dans les 3 heures suivant le repas. Dans cette même étude, près de la moitié des patients identifiaient clairement un aliment responsable ainsi que les aliments leur donnant le plus fréquemment des symptômes digestifs. Parmi eux figuraient :

- **Les produits laitiers d'origine animale**, le plus souvent responsable de selles liquides et diarrhées
- **Le chou, l'oignon, les pois et les haricots** à l'origine de gaz, douleur et distension
- **Les épices fortes**
- **La pizza**
- **Les produits fumés**
- **Les aliments frits**, à l'origine de dyspepsie et douleurs
- **L'alcool**
- **Le café**, responsable de reflux, dyspepsie et selles liquides

L'existence d'une allergie alimentaire authentique ou IgE dépendante semble peu fréquente. Elle résulte d'une réponse excessive de l'immunité à un antigène donné, mettant en jeu une interaction entre des cytokines et des IgE. L'intolérance alimentaire ou pseudo-allergie, quant à elle, est un terme mal défini. Elle regroupe des entités cliniques variées dont l'origine peut être enzymatique (déficit en lactase par exemple), pharmacologique liée à la présence d'additifs alimentaires (sulfites, tartrazine...) ou à des aliments riches en amines vaso-actives (histamine, tyramine...) (127).

Les mastocytes sont recrutés dans les deux cas : l'activation, immunologique via les IgE (allergie) ou sans l'intervention d'IgE (intolérance), induit leur dégranulation avec la libération de médiateurs préformés notamment l'histamine, la sérotonine et la tryptase. Les manifestations cliniques de l'intolérance alimentaire surviennent de façon aléatoire et imprévisible, tandis que celles de l'allergie sont systématiques à chaque exposition avec l'allergène chez un patient sensibilisé (127).

Il semble exister au cours du SII des réactions immunitaires non IgE dépendantes à certains aliments, ou intolérances, pouvant favoriser l'apparition des symptômes. Une étude a montré que l'exclusion d'aliments, identifiés sur la base d'anticorps de type IgG, entraînait une amélioration des symptômes et que leur réintroduction provoquait leur récurrence (128). À ce jour, les tests immunologiques disponibles sur le marché sont onéreux, non pris en charge par l'assurance maladie et par conséquent, cette recherche ne doit pas être réalisée en pratique quotidienne.

1.2 Rôle des lipides

Une étude a été menée chez des patients SII-D et SII-C, montrant qu'une perfusion duodénale de lipides entraînait une hypersensibilité viscérale colique chez les deux types de patients, ainsi qu'une rétention de gaz à l'origine de douleurs et ballonnements. Une réponse colique anormale au repas a également été décrite chez ces patients (129).

1.3 Rôles des fibres

Les fibres sont décrites comme tous les glucides non digérés ni absorbés dans l'intestin grêle, avec un degré de polymérisation de 3 unités monomériques ou plus. Les fibres alimentaires ont des effets divers et incomplètement compris sur le tractus gastro-intestinal impliquant le microbiote, le métabolisme, le temps de transit, la consistance des selles et l'absorption des acides biliaires. Les différents types de fibres sont distingués en fonction de leur **solubilité**, de leur viscosité et de leur capacité à résister à la fermentation dans le côlon⁽¹⁰⁾.

Les fibres solubles se trouvent dans le **psyllium, l'avoine, le son, l'orge et les haricots**. Elles semblent exercer un effet laxatif, ayant tendance à augmenter la teneur en eau des selles et à résister à la fermentation colique.

Les fibres insolubles se trouvent dans le **son de blé, les céréales complètes et certains légumes**, et à l'inverse des solubles, **fermentent dans le côlon et perdent leur capacité de rétention d'eau. Le gaz produit pourrait aggraver les symptômes de ballonnements et de flatulences**.

La capacité d'améliorer la viscosité et la fréquence des selles plaide logiquement en faveur de l'utilisation de fibres chez les patients atteints du SII-C, bien que le niveau de preuves à l'appui de cette affirmation soit faible⁽¹⁰⁾.

1.4 SII et maladie coeliaque

Une association du SII avec la maladie coeliaque a été décrite dans certaines études avec un taux entre 0 et 3% , mais la coexistence réelle des deux est rare. Comme cité précédemment, la recherche d'une maladie coeliaque par le dosage des anticorps anti-transglutaminase est recommandée en cas de SII-D ou SII-M⁽¹⁰⁾.

1.5 Intolérance au lactose

Le problème de l'intolérance au lactose est fréquemment posé par les patients, où le déficit en lactase confère des symptômes intestinaux proches à ceux du SII. En cas d'intolérance, les quantités de lactose absorbées dépassent les capacités d'absorption, mais pas seulement : il peut exister une **fermentation colique** engendrant des ballonnements, des gaz, un inconfort ou une diarrhée. L'intolérance au lactose est très fréquente en cas de SII. L'apport de lactase chez des sujets intolérants n'a pas montré d'efficacité sur les symptômes du SII ⁽¹¹⁾.

1.6 Les FODMAP et le fructose

Comme cité précédemment, les patients reconnaissent depuis longtemps que certains aliments peuvent déclencher des symptômes gastro-intestinaux tels que les gaz, les diarrhées, les ballonnements, la douleur et l'inconfort. Outre les réactions d'allergies alimentaires et d'intolérances alimentaires décrites précédemment, il existe un phénomène de malabsorption des glucides (également nommés hydrates de carbone) reconnue comme cause de diarrhée, douleur et ballonnement, induit par des aliments connus comme "producteurs de gaz". Ces groupes de glucides malabsorbés ont été nommés les **Fermentables, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols** ou **FODMAP** (130)

Ci-dessous un tableau regroupant les différents types de FODMAP et leurs sources alimentaires les plus riches. En annexe 2, un tableau plus complet les détaille en profondeur.

Type de FODMAP		Sources alimentaires les plus riches
Oligosaccharides	Fructo-oligosaccharides (FOS) ou fructanes	Blé, seigle, oignons, ail, artichauts
	Galacto-oligosaccharides (GOS)	Légumineuses
Disaccharides	Lactose	Lait de vache
Monosaccharides	Fructose	Miel, pommes, poires, melon, mangues, sodas
Polyols	Sorbitol	Pommes, poires, fruits à noyau, pastilles mentholées, gommes sans sucres
	Mannitol	Champignons, chou-fleur, pastilles mentholées, gommes sans sucres

	Xylitol	Gâteaux faibles en calories type spécial régime, gommés sans sucres, pastilles mentholées
--	---------	--

Tableau (9) : types biochimiques de FODMAP et principales sources alimentaires ⁽¹²⁸⁾

Le mécanisme d'action des FODMAP dans la survenue des symptômes digestifs est double : d'une part, leur structure d'**hydrates de carbone** leur confère des propriétés **osmotiques**, autrement dit un appel d'eau dans la lumière intestinale, induisant une distension abdominale et une liquéfaction des selles avec diarrhée. D'autre part, ils constituent des substrats intéressants pour la fermentation bactérienne colique avec une production accrue de gaz tels que l'hydrogène, le méthane et le dioxyde de carbone, aggravant la distension, ainsi que d'acides gras volatils abaissant le pH luminal colique. Des travaux récents suggèrent que la consommation en grande quantité des FODMAPs peut modifier la composition du microbiote intestinal et favoriser l'apparition d'une dysbiose (131)(132).

S'appuyant sur ces données, **un régime pauvre en FODMAP est suggéré dans le traitement du SII**. Les données de plusieurs études comportant une période d'exclusion puis de réintroduction sont en faveur d'une efficacité d'un tel régime pour soulager les symptômes, notamment la sensation d'inconfort et le ballonnement ⁽¹²⁸⁾. Dans l'ensemble, le régime pauvre en FODMAP semble sûr et sans événements indésirables, bien qu'une restriction à long terme et stricte des FODMAP puisse entraîner des carences en micronutriments. Malgré ces nombreuses études, beaucoup de questions au sujet de ce régime subsistent, sans réponse dans la littérature. Nous manquons de données à long terme, portant sur l'efficacité du régime, **la compliance** des patients ainsi que les risques, notamment de modification involontaire du microbiote ⁽¹¹⁾.

Les professionnels de santé conseillant le régime pauvre en FODMAP doivent informer correctement les patients sur **les 3 phases du régime** ⁽¹⁰⁾:

- **1) Substitution des aliments** habituellement consommés riches en FODMAP par des aliments à faible teneur en FODMAP pendant 2 à 6 semaines afin d'évaluer si le patient est répondeur avec une amélioration des symptômes
- **2) Réintroduction progressive** d'aliments contenant des FODMAPs dans le régime, tout en évaluant les symptômes pour déterminer quel aliment serait en cause et rendrait le patient hypersensible

- **3) Personnalisation de l'alimentation** avec éviction des aliments déclencheurs de symptômes, et prolongation du régime

Bien que cela ne soit pas démontré pour l'instant, l'ACG estime que la complexité du régime pauvre en FODMAP, combiné au risque potentiel de carences nutritionnelles ainsi que le temps et les ressources nécessaires pour fournir des conseils appropriés sur les 3 phases du régime **nécessite les services d'un diététicien ou d'un nutritionniste correctement formés** ⁽¹⁰⁾.

3. Thérapies complémentaires

Le rôle joué par les **émotions** ou les événements de vie, le comportement face à la maladie, dans l'apparition puis l'évolution des symptômes ainsi que dans l'intégration centrale des messages sensitifs d'origine viscérale, rendent logique d'envisager une **approche non médicamenteuse** (psychothérapie, relaxation, hypnose), notamment chez les malades les plus sévères qui demeurent encore fréquemment des échecs symptomatiques du seul traitement médicamenteux. Les psychothérapies dirigées sur l'intestin, qui comprennent la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et l'hypnothérapie, améliorent la sévérité des symptômes du SII en ciblant les facteurs cognitifs et affectifs connus pour provoquer les symptômes ⁽¹⁰⁾.

3.1 Psychothérapie

Les avancées dans la compréhension du brain-gut-axis, ainsi que les progrès dans les neurosciences cognitives et de l'intervention comportementales ont suggéré **l'adaptation des psychothérapies efficaces dans le traitement de la dépression**, de l'anxiété et la douleur chronique à la gestion des symptômes invalidants du SII. Les états affectifs et cognitifs sont dirigés par les centres émotionnels du cerveau et déterminent comment un stimulus en provenance de l'intestin est perçu, intégré et régulé. Une peur des symptômes, des biais attentionnels, une hypervigilance, une somatisation, une anticipation des symptômes ainsi qu'une sensibilité au stress constituent des exemples de facteurs cognitivo-affectifs ayant un impact négatif sur le SII.

Les psychothérapies utilisées peuvent se baser sur **l'entraînement à la relaxation**, le **recadrage cognitif de pensées intrusives**, **l'exposition et l'expérimentation comportementale autour de l'évitement des symptômes**, l'aide à la compréhension des circonstances dans lesquelles ils se produisent. Elles peuvent également inclure des **techniques modifiant la perception douloureuse** par activation de centres cérébraux régulant négativement les sensations intestinales et augmentant la flexibilité psychologique et l'acceptation des symptômes ⁽¹¹⁾.

3.3 Hypnose

La première étude randomisée testant l'efficacité de l'hypnose au cours du SII date de 1984, et a montré que **l'hypnose améliorait tous les symptômes (douleurs, ballonnements) chez certains patients atteints de SII**. Plusieurs autres études ouvertes suite à ces résultats ont montré une amélioration de la qualité de vie, une diminution du recours au soin, l'amélioration des symptômes extra-digestifs et une correction de l'hypersensibilité viscérale à la distension. Chez le sujet sain, des études par IRM fonctionnelles ont montré que **l'hypnose modifie les seuils d'activation des zones cérébrales impliquées dans le contrôle de la douleur somatique**. Toutefois, les mécanismes d'action de l'hypnose dans le SII ne sont pas connus. Après une longue période de scepticisme, d'autres études ont confirmé ces résultats, conférant à l'hypnose un statut reconnu d'option thérapeutique valide au cours du SII, notamment chez les sujets jeunes. Plusieurs formations académiques à l'hypnose ont vu le jour ces dernières années ; la prise en charge du SII et des pathologies fonctionnelles digestives y est spécifiquement abordée. Dans la mesure du possible, il est souhaitable de recourir à des praticiens (médecin, infirmière, psychologue) ayant suivi une de ces formations ⁽⁶⁴⁾.

3.4 Autres méthodes

Parmi toutes les autres méthodes alternatives, **l'acupuncture** est celle qui se prête le mieux aux essais randomisés, mais malheureusement la majorité des études est de faible qualité. Concernant la **phytothérapie**, une étude randomisée a testé l'efficacité du Millepertuis (*Hypericum perforatum*) chez les patients atteints de SII. Cette plante connue pour ses effets dans la dépression minime n'a montré aucune efficacité significative dans le SII. **Et quant aux cures thermales ou à l'homéopathie, aucune étude randomisée n'a montré une quelconque efficacité sur les symptômes digestifs au cours du SII** ⁽⁶³⁾.

I. TROISIÈME PARTIE : RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

Le pharmacien revêt une importance fondamentale au sein de la société en tant que gardien de la santé publique. Son rôle s'articule autour de diverses responsabilités cruciales qui concourent à

garantir la **sécurité, l'efficacité et l'accessibilité des traitements médicaux**. Il est un pilier du système de santé, **conciliant expertise médicale, éthique professionnelle et engagement envers le bien-être de la communauté**.

Sa particularité réside dans le fait qu'il s'agit non seulement d'un professionnel de santé **expert du médicament, capable de dispensation rigoureuse, analyse précise des prescriptions, dépistage, vaccination, gestion des premiers secours, coordination de soins**, mais également d'un professionnel de santé **disponible au quotidien, tous les jours, à toute heure**. Son rôle dépasse largement la simple délivrance de médicaments et s'étend à la prodigation de **conseils avisés et personnalisés, à l'éducation thérapeutique et à l'orientation vers des soins appropriés**. Il est doté d'une écoute particulière, offrant un soutien émotionnel en écoutant les préoccupations du patient, et peut par ce biais déceler d'éventuels symptômes lui évoquant une ou plusieurs pathologies ou situations nécessitant l'avis d'un médecin.

Le pharmacien occupe de ce fait, une place importante et significative dans la prise en charge du SII.

Il ne s'agit pas là de poser un diagnostic du SII au patient, mais lui **expliquer l'existence de ce syndrome** et d'en parler à son médecin traitant afin d'être orienté vers un gastro-entérologue pour en discuter plus profondément et éventuellement réaliser un diagnostic auprès de ce spécialiste. Très souvent, de nombreux patients souffrent de symptômes gastro-intestinaux invalidants au quotidien et ressentent une **gêne, une honte, n'osent pas en parler et s'enferment dans cette situation**. Peuvent-en découler un isolement, une souffrance profonde de l'individu, tant physique que psychologique, une résignation face aux soins et une acceptation douloureuse de la situation.

L'errance diagnostique face au SII représente une vraie problématique, parfois renforcée par les consultations médicales avec **des praticiens non renseignés sur le SII** : il est possible que même après un passage chez le médecin traitant, les patients ressortent bredouille de la consultation, confortés dans l'idée que ce dont ils souffrent est d'origine psycho-somatique et qu'il n'y a rien à faire. **Des patients peuvent persister de nombreuses années dans l'errance médicale et ceci doit être évité le plus possible.**

Même si le SII ne présente aucun traitement curatif, les traitements symptomatiques comme évoqués dans la partie II de cette thèse sont très nombreux sur le marché et **doivent être mis en avant au quotidien par les professionnels de santé dans le but d'améliorer la qualité de vie du patient**. Les souffrants du SII doivent aujourd'hui être reconnus et acceptés par le corps médical, et

s'accepter eux-mêmes en levant les tabous. Un article de l'APSSII (133) regroupe de nombreux témoignages de patients, soulevant de nombreuses problématiques liées au SII : l'impact sur la vie quotidienne, la vie affective, la perception de la maladie.

Et c'est là que rôle du pharmacien apparaît crucial dans la prise en charge du SII : **informer, questionner, orienter, écouter, rassurer.**

A. Les différentes situations rencontrées au comptoir

Le pharmacien peut se retrouver face à plusieurs types de patients au comptoir, entre autres : ceux qui se plaignent de symptômes gastro-intestinaux à la recherche de conseils, ceux qui demandent spontanément un médicament précis concernant la sphère digestive, ceux qui évoquent un SII et demandent un médicament précis et/ou des conseils, ceux qui se présentent avec une ordonnance du médecin avec des traitements de la sphère gastro-intestinale.

Il serait idéal que le pharmacien puisse discerner chaque cas et adapter son approche en fonction de la demande qu'il reçoit, c'est pourquoi dans cette thèse, nous allons **proposer plusieurs approches et conseils associés au SII qui renforceront vos connaissances et votre pratique officinale.**

Avant toute approche, il est nécessaire d'avoir en tête les critères de Rome IV qui définissent le SII :

Rome IV	<ul style="list-style-type: none">➤ Douleur abdominale en moyenne au moins une journée par semaine durant les trois derniers mois, avec début des symptômes datant de plus de six mois avant diagnostic, associés avec au moins deux des critères suivants :<ul style="list-style-type: none">○ La défécation,○ Survenue associée à une modification de la fréquence des selles,○ Survenue associée à une modification de la consistance des selles,
----------------	--

1. L'évocation spontanée de symptômes gastro-intestinaux par le patient

Lorsqu'un patient se présente à l'officine en évoquant des symptômes gastro-intestinaux, le pharmacien doit poser des questions fondamentales au patient et orienter son discours :

- **Écarter les facteurs de gravité** qui pourraient orienter vers une pathologie particulière et nécessiter une consultation médicale : avez-vous de la fièvre ? Ressentez-vous une fatigue intense ? Avez-vous du sang dans les selles ? Avez-vous noté un amaigrissement ou une perte de poids récente ?
- **Localisation des symptômes** : à quel endroit avez-vous ces symptômes, plutôt en partie haute (estomac) ? Ou basse (intestins) ?
- **Notion de temps** : depuis quand souffrez-vous ? Cela se compte en heures, en jours, en mois, en années ?
- **Si le caractère n'est pas chronique, mais ponctuel** : qu'avez-vous mangé ces derniers jours ? Êtes-vous la seule personne malade ? Il est important de discerner les symptômes d'une gastro-entérite ou d'une infection alimentaire et d'orienter si besoin le patient vers une consultation médicale.
- **Si chronicité, à quelle fréquence** ressentez-vous les symptômes ? Plusieurs fois dans une journée ? Plusieurs fois par semaine ? Plusieurs fois par mois ?
- **Demander au patient de décrire ces symptômes**, avec ses mots, l'écouter calmement et attentivement.
- **Si le patient évoque des troubles intestinaux**, lui demander s'il souffre de constipation, de diarrhées ou d'une alternance des deux, associée à une douleur abdominale : se rappeler des critères de Rome IV
- **Notion de facteurs de risques de survenue des symptômes** : avez-vous remarqué un déclenchement des symptômes dans des situations particulières ? Par exemple, après un épisode de stress ? Après avoir mangé quelque chose en particulier, un aliment précis ou une catégorie d'aliments ?

Après avoir recueilli toutes les informations, **si les symptômes évoquent au pharmacien un SII**, il serait judicieux d'évoquer le sujet auprès du patient, par une approche douce et sous forme de questions pour impliquer le patient :

- **Connaissez-vous** le SII ?
- Avez-vous déjà parlé de vos symptômes à votre médecin traitant ?
- Avez-vous parlé de vos symptômes à vos proches ?
- Quel impact ces symptômes ont-ils sur votre quotidien ?
- Que faites-vous pour soulager vos symptômes ?

Il serait également souhaitable que le pharmacien explique brièvement au patient que le SII est une pathologie multifactorielle, dont les origines sont encore méconnues aujourd’hui, expliquant alors la potentielle “errance diagnostique” dans laquelle le patient peut se trouver. Nous pouvons **expliquer que la paroi intestinale est “irritable” et non pas “irritée”, rendant ainsi normaux les examens coloscopiques en raison d’une absence de lésions visibles**. Il semble crucial de souligner que bien qu’il s’agisse d’une pathologie courante représentant un motif très fréquent de consultations chez le gastro-entérologue, elle demeure encore aujourd’hui une maladie méconnue du corps médical, notamment certains médecins généralistes, qualifiant le SII de trouble “psychosomatique” accentué par le stress, ne reconnaissant alors pas le SII comme maladie mais comme syndrome sans aucun traitement. Ainsi le patient repart bredouille mais **il ne faut pas lâcher** : il est très important de **souligner au patient que la persévérance paie et qu’à l’heure actuelle**, le SII commence à être démystifié et levé de tous tabous : **l’APSSII** peut représenter un soutien moral au patient, ainsi que **les réseaux sociaux**, où de **nombreux professionnels de santé** tiennent des blogs à ce sujet et libèrent ainsi la parole. Attention toutefois à consulter des sites web mettant en lumière les sources scientifiques dont sont tirés leurs propos et faire attention au charlatanisme.

Après avoir parlé du SII, rappelons-nous que le patient est venu à l’officine en quête d’un traitement adéquat. Il est crucial d’expliquer au patient que **sa prise en charge passe par une consultation médicale, que le pharmacien ne peut pas lui poser de diagnostic mais qu’il peut l’orienter** : il doit inciter le patient à aller consulter son médecin traitant et son gastro-entérologue.

En attendant, le pharmacien peut proposer des **traitements disponibles sans ordonnance** dans son officine, en fonction des symptômes rencontrés. Il est important de noter qu’avant de proposer tout traitement, le pharmacien doit expliquer au patient que s’il souffre du SII, il n’existe pas de traitement curatif mais uniquement des traitements symptomatiques visant à réduire l’inconfort, soulager les douleurs et améliorer sa qualité de vie.

Il faut également expliquer au patient que chaque personne est différente, **que les résultats observés peuvent différer entre les individus**, qu’un traitement peut convenir ou non, que cela ne signifie pas que rien ne fonctionnera mais tout simplement qu’il faille tester autre chose. Le traitement est empirique et repose sur des tests du patient, il faut essayer pour savoir. Si un traitement ne fonctionne pas, alors il faut en tester un autre. Il est également possible d’utiliser plusieurs traitements simultanés, à condition qu’ils soient compatibles pharmacologiquement.

1.1. Les ballonnements, les gaz, les flatulences

En fonction des spécialités, dispositifs médicaux et compléments alimentaires présents dans son officine, le pharmacien peut orienter son conseil vers ce qu'il lui semble le plus adéquat. Pour un patient souffrant de ballonnements, gaz, flatulences, le pharmacien peut conseiller (liste non exhaustive) :

- **Des médicaments antispasmodiques** : DÉBRIDAT[®] , SPASFON[®], MÉTÉOXANE[®], MÉTÉOSPASMYL[®]
- **Des agents adsorbants** : CHARBON DE BELLOC[®], CARBOLEVURES[®], CARBOSYMAG[®]
- **Des dispositifs médicaux** visant à réduire la sensation de ballonnements : METEOGAZ[®], COLIGAS FAST[®]
- **La menthe poivrée** : COLPERMIN[®]
- **Si le patient présente de l'anxiété**, des troubles du sommeil, le pharmacien peut conseiller de la mélatonine, associée ou non à des plantes : CHRONOBIANE[®], MELASOMMEIL[®], EUPHYTOSE nuit[®]

Associés à cela, d'autres traitements peuvent être recommandés. Il convient alors de questionner le patient sur la **nature de son transit**, s'il se retrouve accéléré ou au contraire ralenti. En fonction de sa réponse, le pharmacien peut compléter son conseil avec des **probiotiques**, visant à restaurer la fonction intestinale via une action sur le microbiote intestinal (liste non exhaustive) :

- **Patients SII-D** : ERGYPHILUS Confort[®], FORTEBIOTIC[®] flore intestinale, LACTIPLUS[®]
- **Patients SII-C** : LACTIBIANE TOLERANCE[®], LACTIBIANE REFERENCE[®]
- **Patients SII-M** : PROBIOLOG[®], LACTIBIANE TOLERANCE[®], LACTIBIANE REFERENCE[®]

À noter que chaque patient est différent et qu'il est **infaisable à l'heure actuelle de déterminer la nature des souches microbiotiques intestinales de chaque individu**. Les probiotiques proposés ci-dessus peuvent convenir autant à des patients SII-D que SII-C, le tout est de réaliser des essais et de déterminer quelles souches conviennent au patient en fonction des résultats observés. Il est crucial de lui expliquer cette notion.

1.2 Les diarrhées

Concernant les patients souffrant de diarrhées, le pharmacien peut conseiller (liste non exhaustive) :

- **Des régulateurs du transit** : IMODIUM[®] (lopéramide), TIORFAN[®] (racécadotril), à utiliser toutefois sur une courte période

- **Des agents adsorbants** : SMECTA[®], BEDELIX[®]
- **Des dispositifs médicaux** : GELSECTAN[®], COLILEN[®], LENODIAR[®], KIJIMEA[®]

1.3 La constipation

Pour les patients souffrant de constipations, le pharmacien peut conseiller (liste non exhaustive) :

- **Des laxatifs uniquement de type osmotiques sucrés** : DUPHALAC[®], IMPORTAL[®] (*attention l'ACG ne recommande pas l'utilisation de PEG dans le SII-C, par conséquent, il faudrait éviter de conseiller du macrogol, et privilégier le lactulose ; de plus éviter les laxatifs lubrifiants qui réduisent l'absorption de certaines vitamines au long cours, ou le bisacodyl pouvant entraîner des hypokaliémies ou encore le pursennide*)
- **Les fibres solubles** : SPAGULAX[®], PSYLIA[®] ou du psyllium blond en graines
- **Des agents adsorbants** : BEDELIX[®]
- **Des dispositifs médicaux** : GELSECTAN[®], COLILEN[®], SOLLIEVO[®], KIJIMEA[®]

2. La présentation spontanée d'une ordonnance comportant des traitements gastro-intestinaux

Autre cas de figure, le pharmacien se retrouve confronté au quotidien à des ordonnances comportant des traitements de la sphère gastro-intestinale. L'importance de **consulter le Dossier Patient (DP)** ou **l'historique des délivrances** grâce à la carte vitale réside dans le fait que le pharmacien peut déceler une prise chronique de ces traitements, et ainsi, questionner et orienter le patient. Si le DP n'est pas ouvert, alors il serait judicieux de formuler des questions simples "connaissez-vous le traitement ?" "cela vous arrive-t-il souvent ?"

Ainsi, les réponses fournies par le patient orientent les conseils du pharmacien. **Quelque soit le cas, que le DP soit ouvert ou non**, le pharmacien peut considérer que puisque le patient présente une ordonnance, alors il a eu une consultation médicale et donc, le patient est correctement informé. **Ce n'est pas toujours le cas** : il convient alors, **d'adopter systématiquement, dans la mesure du possible, une attitude ouverte de questionnement envers le patient** :

- Comme dit précédemment, demander si cela lui arrive souvent et s'il connaît le traitement
- Si le caractère des symptômes est chronique : que vous dit votre médecin généraliste à ce sujet ? Vous a-t-il orienté vers un gastro-entérologue ? Connaissez-vous le SII ?

Il conviendra alors d'aborder, comme dans une demande spontanée de traitements de la sphère gastro-intestinale, le SII sous tous ces aspects, et bien évidemment commenter et expliquer les modalités de prise des traitements figurant sur l'ordonnance au patient.

3. Aborder la notion de FODMAP au comptoir

Comme admis précédemment dans cette thèse, les FODMAPs, représentent une classe de glucides présents dans divers aliments, notamment certains fruits, légumes, produits laitiers et édulcorants artificiels. Ces composés peuvent être mal absorbés par le système digestif chez certaines personnes, entraînant ainsi des symptômes désagréables tels que des ballonnements, des gaz, des douleurs abdominales et des perturbations du transit intestinal.

En complément des conseils prodigués, le pharmacien peut **exposer ce concept des FODMAPs en tant que facteurs potentiellement déclencheurs de troubles digestifs fonctionnels, comme le SII**. Il peut souligner l'importance de la sensibilisation à ces composés, étant donné leur présence courante dans de nombreux aliments du quotidien.

Cependant, il est crucial d'informer les patients que l'adoption d'un régime pauvre en FODMAPs **ne doit pas être entreprise de manière autonome. La supervision d'un professionnel de la santé qualifié, tel qu'un diététicien ou un nutritionniste, est indispensable**. En tant qu'experts en nutrition, les diététiciens et nutritionnistes sont habilités à évaluer les besoins individuels en matière d'alimentation, à concevoir des plans alimentaires adaptés à chaque patient, et à fournir un suivi personnalisé pour garantir un équilibre nutritionnel optimal tout en minimisant les symptômes associés aux FODMAPs.

Bien que l'efficacité du régime pauvre en FODMAPs dans la gestion des symptômes gastro-intestinaux soit largement reconnue, il est fondamental de reconnaître que son **adoption nécessite une approche individualisée**. Les besoins nutritionnels varient d'une personne à l'autre en fonction de divers facteurs tels que **l'âge, le sexe, le niveau d'activité physique et les conditions médicales sous-jacentes**. Par conséquent, une consultation professionnelle est indispensable pour garantir une mise en œuvre sûre et efficace de ce régime alimentaire.

4. La sphère psychologique et l'impact sur la vie quotidienne

Sur le plan psychologique, le SII peut engendrer un certain nombre de défis émotionnels, notamment **l'anxiété, la dépression et le stress lié aux symptômes récurrents et à l'incertitude quant à leur contrôle**. Les patients peuvent se sentir **frustrés, isolés et découragés face à une condition chronique qui peut être difficile à gérer au quotidien**. De plus, les symptômes gastro-intestinaux peuvent **influencer les activités sociales, professionnelles et familiales, entraînant parfois une détresse psychosociale importante**.

Dans ce contexte, le rôle du pharmacien dépasse celui de simple dispensateur de médicaments. Il revêt également une fonction d'écoute et de soutien pour les patients confrontés aux défis du SII. En offrant un **espace d'écoute empathique**, le pharmacien peut permettre aux patients de partager leurs préoccupations et leurs expériences, contribuant ainsi à une meilleure compréhension de leurs besoins et à une prise en charge plus holistique de leur condition.

En outre, le pharmacien peut jouer un rôle crucial en orientant les patients vers des **ressources et des interventions thérapeutiques appropriées pour aborder les aspects psychologiques du SII**. Cela peut inclure des références à des **thérapies cognitivo-comportementales (TCC)** pour aider les patients à mieux gérer le stress et l'anxiété associés à leur condition, ainsi que des **consultations avec des professionnels de la santé mentale spécialisés dans la gestion des troubles gastro-intestinaux fonctionnels**.

En matière de conseils pratiques, le pharmacien peut également fournir des informations sur les stratégies d'auto-gestion du SII, **telles que l'identification et l'évitement des déclencheurs alimentaires potentiels, la promotion d'un mode de vie sain incluant une alimentation équilibrée, une activité physique régulière et des techniques de gestion du stress**.

5. Bilan des conseils

En bref, le pharmacien possède une multitude de casquettes en ce qui concerne la prise en charge du SII au comptoir. Il peut promouvoir ses conseils dans de nombreux domaines :

1. Alimentation :

- Conseiller de suivre un régime alimentaire équilibré et varié

- Informer sur les aliments riches en FODMAPs et recommander de surveiller leur consommation
 - Encourager à éviter les aliments connus pour déclencher les symptômes du SII.
 - Expliquer l'importance de maintenir une alimentation nutritive malgré les restrictions alimentaires.
2. **Hydratation** : Recommander de boire suffisamment d'eau tout au long de la journée pour maintenir une bonne santé digestive.
3. **Gestion du stress** :
- Suggérer des techniques de gestion du stress telles que la relaxation, la méditation, ou le yoga.
 - Expliquer l'impact du stress sur les symptômes du SII et encourager à trouver des méthodes pour le réduire.
4. **Activité physique** : Encourager à intégrer une activité physique modérée dans la routine quotidienne pour améliorer la santé digestive et réduire le stress.
5. **Médication à l'officine** :
- Discuter des options de traitement médicamenteux disponibles pour soulager les symptômes du SII, telles que les traitements cités précédemment.
 - Souligner l'importance de consulter un médecin avant de prendre tout médicament et de respecter les recommandations de dosage.
6. **Suivi médical** :
- Rappeler l'importance de consulter régulièrement un médecin pour suivre l'évolution de la condition et ajuster le traitement si nécessaire
 - Encourager à signaler tout changement dans les symptômes ou tout effet secondaire des médicaments.
7. **Soutien psychologique** :
- Offrir une écoute attentive et empathique aux patients qui expriment leurs préoccupations et leurs frustrations liées au SII.
 - Informer sur les ressources disponibles pour le soutien psychologique, telles que la thérapie cognitive-comportementale (TTC).
 - Orienter les patients vers des professionnels de santé mentale qualifiés si nécessaire : psychologues, psychiatres.

En résumé, le pharmacien peut jouer un rôle essentiel dans la prise en charge du SII en fournissant des conseils sur l'alimentation, l'hydratation, la gestion du stress, l'activité physique, la médication, le

suivi médical et le soutien psychologique. Ces conseils visent à aider les patients à mieux gérer leurs symptômes et à améliorer leur qualité de vie malgré leur condition chronique.

B. Création d'un support utiles aux pharmaciens d'officine concernant la prise en charge du SII au comptoir

Pour clôturer cette thèse, voici un support destiné aux pharmaciens d'officine souhaitant se documenter sur le SII et connaître les principaux axes : définitions et points clés, les causes principalement étudiées, les traitements disponibles à l'officine, un point sur les conseils à délivrer et les FODMAP (annexe 3)

CONCLUSION

En conclusion, cette thèse offre une vue d'ensemble détaillée du syndrome de l'intestin irritable, mettant en lumière sa complexité et les défis qu'il pose dans le domaine de la santé gastro-intestinale. Les études soulignent l'impact significatif des facteurs biologiques, psychologiques et environnementaux sur le SII, et mettent en évidence l'efficacité variable des stratégies thérapeutiques actuelles.

Cette thèse met en lumière le rôle capital du pharmacien d'officine : il demeure la première ligne de contact pour les patients cherchant des conseils sur les médicaments en vente libre ou figurant sur leur ordonnance pouvant soulager leurs symptômes digestifs. En fournissant des informations précises sur l'utilisation sûre et efficace de ces produits, le pharmacien peut contribuer à améliorer la qualité de vie des patients atteints de SII. Il joue un rôle crucial dans l'éducation thérapeutique des patients sur les stratégies d'auto-gestion du SII, telles que les modifications du mode de vie et du régime alimentaire. En définitive, le pharmacien est un membre essentiel de l'équipe de soins de santé travaillant ensemble pour améliorer la prise en charge du SII.

Cependant, malgré les progrès réalisés, des lacunes subsistent dans notre compréhension du SII, nécessitant ainsi une poursuite des recherches pour mieux définir ses mécanismes et développer des traitements encore plus efficaces. En fin de compte, notre objectif demeure de soulager la souffrance des patients atteints de SII et d'améliorer leur qualité de vie, en leur offrant des solutions de traitement personnalisées et adaptées à leurs besoins spécifiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. AMELI - Syndrome de l'intestin irritable [Internet]. [cité 30 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/themes/syndrome-intestin-irritable/reconnait-re-syndrome-intestin-irritable#:~:text=Le%20syndrome%20de%20l'intestin%20irritable%20associe%20des%20troubles%20du,diarrh%C3%A9%20ou%20alternance%20des%20deux>.
2. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* [Internet]. juill 2012 [cité 30 juill 2023];10(7):712-721.e4. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22426087/>
3. Lajoie F, Rousseau G, Blanquet-Diot S, Etienne-Mesmin L. Irritable bowel syndrome: Role of gut microbiota. *Med Sci MS* [Internet]. 2021 [cité 30 juill 2023];37(6-7):593-600. Disponible sur: https://www.medicinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2021/06/msc200310/msc200310.html
4. Sabaté Jean-Marc, Macaigne Gilles, Igllicki Franck, Ducrotté Philippe, Zerbib Frank, Mion François, Piche Thierry, Bonaz Bruno, Dapoigny Michel, Bruley des Varannes Stanislas, Façon Suzelle, Entremont Alexandre, Jouet Pauline. Impact des nouveaux critères de Rome IV sur la prévalence du Syndrome de l'Intestin Irritable et les caractéristiques de la maladie [Internet]. 2017 [cité 30 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/impact-des-nouveaux-criteres-de-rome-iv-sur-la>
5. Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. oct 2020 [cité 30 juill 2023];5(10):908-17. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32702295/>
6. Zisimopoulou S. Revue Médicale Suisse : Syndrome de l'intestin irritable : un diagnostic d'exclusion? Guessous I, éditeur. *Revue Médicale Suisse* [Internet]. 2012 [cité 30 juill 2023];8(355):1821-5. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-355/syndrome-de-l-intestin-irritable-un-diagnostic-d-exclusion>
7. Echelle de Bristol, 1997 *Scandinavian Journal of Gastroenterology*.
8. Jean Marc Sabaté, Pauline Joüet. Prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII). Société Nationale Française de Gastro entérologie. 2016;
9. Bu'Hussain Hayee, Ian Forgacs. Psychological approach to managing irritable bowel syndrome [Internet]. Department of Gastroenterology, Kings College Hospital, London SE5 9RS; 2007 [cité 30 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1877909/>
10. Jean Marc Sabaté. Recommandations sur la prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) [Internet]. POST'U; 2022 [cité 30 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2022/recommandations-sur-la-prise-en-charge-du-syndrome-de-lintestin-irritable-sii/>
11. Steve Whittom. Comment rendre le côlon moins irritable? *Le Médecin du Québec*, volume 37, numéro 2; 2002.
12. Marx M. Revue Médicale Suisse : Maladies fonctionnelles digestives: mise au point concernant la classification Rome IV. Maye H, éditeur. *Revue Médicale Suisse* [Internet]. 2018 [cité 30 juill 2023];14(616):1512-6. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2018/revue-medicale-suisse-616/maladies-fonctionnelles-digestives-mise-au-point-concernant-la-classification-rome-iv>
13. Layer P et al. Faire le bon diagnostic du syndrome de l'intestin irritable, Layer P et al. Directive allemandes concernant le syndrome de l'intestin irritable [Internet]. *Z Gastroenterol*;

- 2011 [cité 31 juill 2023]. Disponible sur:
<https://www.drschaer.com/fr/institute/a/diagnostic-intestin-irritable>
14. Société Canadienne du Cancer. L'intestin grêle [Internet]. [cité 1 août 2023]. Disponible sur:
<https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/small-intestine/what-is-small-intestine-cancer/the-small-intestine>
 15. Bruno Bonaz. Physiologie de l'appareil digestif [Internet]. Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie, CHU de Grenoble; 2012 [cité 1 août 2023]. Disponible sur:
<https://fr.scribd.com/document/493762765/bonaz-bruno-p01>
 16. Société Française des Infirmiers Anesthésistes. Anatomie et Physiologie de l'Intestin Grêle.
 17. Pascal Fraperie, Marielle Maye-Lasserre. Anatomie fonctionnelle du tube digestif [Internet]. Service de bactériologie de l'hôpital militaire Robert Picqué Bordeaux; [cité 1 août 2023]. Disponible sur:
<https://microbiologiemedicale.fr/anatomie-fonctionnelle-du-tube-digestif/#:~:text=Il%20comprend%20l'%C5%93sophage%2C%20l,nutriments%20assimilables%20par%20l'organisme.>
 18. VIDAL FRANCE. Intestin Irritable [Internet]. [cité 1 août 2023]. Disponible sur:
<https://www.vidal.fr/sante/nutrition/corps-aliments/digestion-aliments/intestin-grele.html>
 19. Pauline Andreu, Christine Perret et Béatrice Romagnolo. Wnt et cellules souches intestinales : des liaisons dangereuses.... sept 2006 [cité 1 août 2023]; Volume 22(numéro 8-9):693-5. Disponible sur:
https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2006/08/medsci2006228-9p693/medsci2006228-9p693.html
 20. Albac S, Lopez-Alayon C, Schmitz A, d'Enfert C, Sautour M, Labrière-Chazal C, et al. Les cellules M : une porte d'entrée pour le franchissement de la barrière intestinale par *Candida albicans*. *J Mycol Médicale* [Internet]. 2015 [cité 1 août 2023];25(2):e102-3. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1156523315000244>
 21. Bihan JLBL, Ledoux S, Coëffier M, Gall ML. L'intestin un organe endocrine : de la physiologie aux implications thérapeutiques en nutrition. *Nutr Clin Métabolisme* [Internet]. 2022 [cité 1 août 2023];36(2):75-88. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0985056222000140>
 22. Zouiten-Mekki L, Serghini M, Fekih M, Kallel L, Matri S, Ben Mustapha N, et al. Rôle de la cellule épithéliale dans l'homéostasie intestinale et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *médecine/sciences* [Internet]. déc 2013 [cité 1 août 2023];29(12):1145-50. Disponible sur: <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/20132912019>
 23. J. C. Peyer, anatomiste et médecin suisse. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. 2022 [cité 1 août 2023]. Disponible sur:
<https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=Peyer%20%28plaque%20de%29>
 24. Jay P. Tuft cells: sentinels of the intestinal mucosa. *C R Biol* [Internet]. 15 nov 2021 [cité 1 août 2023];344(3):263-73. Disponible sur:
<https://comptes-rendus.academie-sciences.fr/biologies/articles/10.5802/crbol.60/>
 25. Emmanuelle Sidot, François Gerbe. Les cellules tuft intestinales : de la régulation de l'immunité de type-2 à la carcinogenèse digestive. 2018 [cité 1 août 2023];202(1-2,597-609). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001407919303255>
 26. Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. *médecine/sciences* [Internet]. nov 2016 [cité 18 janv 2024];32(11):961-7. Disponible sur: <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/20163211011>
 27. Pierre Bourcier. Anatomie du côlon et de la paroi colique. Guide patients, Les traitements des cancers du côlon, Institut national du cancer;
 28. Dr Denis Richard,. Physiologie digestive [Internet]. Université Laval; [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://fr.scribd.com/document/460909527/Physiologie-digestive-1-pdf>
 29. Pr Pierre Lorezon. Cours Motricité Digestive [Internet]. Université de Médecine Paris Bichat; [cité 23 oct 2022]. Disponible sur:

- https://l3bichat2017-2018.weebly.com/uploads/9/1/0/9/91095670/gastro_2_roneo.pdf
30. Bessaguet F, Bandt JP de, Desmoulière A. L'intestin grêle et le gros intestin. *Actual Pharm* [Internet]. 2022 [cité 1 août 2023];61(613):53-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370021005267>
 31. OpenStax College. Overview of the Digestive System [Internet]. *Anatomy & Physiology*; 2013 [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/home/digestive-disorders/biology-of-the-digestive-system/overview-of-the-digestive-system>
 32. F Labbé. Schéma des cellules de cajal et leur localisation. *Physiologie du tube digestif, CH de carcassonne*; 2014.
 33. Kim YS, Kim N. Sex-Gender Differences in Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 1 oct 2018 [cité 30 juill 2023];24(4):544-58. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6175559/#:~:text=IBS%20has%20been%20reported%20be,those%20who%20seek%20medical%20care.>
 34. Genser L, Poitou C, Brot-Laroche É, Rousset M, Vaillant JC, Clément K, et al. L'altération de la perméabilité intestinale : chaînon manquant entre dysbiose et inflammation au cours de l'obésité ? *médecine/sciences* [Internet]. mai 2016 [cité 1 août 2023];32(5):461-9. Disponible sur: <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/20163205012>
 35. Furuse M, Hirase T, Itoh M, Nagafuchi A, Yonemura S, Tsukita S, et al. Occludin: a novel integral membrane protein localizing at tight junctions. *J Cell Biol* [Internet]. déc 1993 [cité 1 févr 2024];123(6 Pt 2):1777-88. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8276896/>
 36. Turner JR, Rill BK, Carlson SL, Carnes D, Kerner R, Mrsny RJ, et al. Physiological regulation of epithelial tight junctions is associated with myosin light-chain phosphorylation. *Am J Physiol* [Internet]. oct 1997 [cité 1 févr 2024];273(4):C1378-1385. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9357784/>
 37. Dominique Gauguier, Michel Neunlist, Harry Sokol et Laurence Zitvogel. Microbiote intestinal (flore intestinale), Une piste sérieuse pour comprendre l'origine de nombreuses maladies, [Internet]. *INSERM*; 2021 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
 38. P Marteau, J Doré. Le microbiote intestinal [Internet]. *EMC-Gastro-entérologie*; 2017 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/microbiote-intestinal-dans-le-traite-emc-gastro-enterologie>
 39. Napolitano M, Fasulo E, Ungaro F, Massimino L, Sinagra E, Danese S, et al. Gut Dysbiosis in Irritable Bowel Syndrome: A Narrative Review on Correlation with Disease Subtypes and Novel Therapeutic Implications. *Microorganisms* [Internet]. 22 sept 2023 [cité 4 févr 2024];11(10):2369. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37894027/>
 40. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Médecine Interne* [Internet]. 2016 [cité 1 août 2023];37(6):418-23. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866315011273>
 41. P.Gérard. Le microbiote intestinal : composition et fonctions [Internet]. Article de synthèse en nutrithérapie; 2011 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://hal.science/hal-01421814>
 42. Philippe Ducrotté. Physiopathologie des troubles fonctionnels intestinaux et implications thérapeutiques [Internet]. *POST'U*; 2013 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2013/intestin-irritable.pdf>
 43. Ford AC, Talley NJ. IBS in 2010: advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. févr 2011 [cité 1 août 2023];8(2):76-8. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21293507/>
 44. Yuan Y, Wang X, Huang S, Wang H, Shen G. Low-level inflammation, immunity, and brain-gut axis in IBS: unraveling the complex relationships. *Gut Microbes* [Internet]. 18 déc 2023 [cité 20 févr 2024];15(2):2263209. Disponible sur:

- <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2023.2263209>
45. Piche T, Dainese R. Syndrome de l'intestin irritable : une maladie inflammatoire ? Cah Nutr Diététique [Internet]. 2010 [cité 1 août 2023];45(2):78-83. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007996010000325>
 46. Bueno L. Mécanismes régulateurs de la perméabilité des jonctions serrées épithéliales du tube digestif. Cah Nutr Diététique [Internet]. 2010 [cité 1 août 2023];45(2):72-7. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007996010000295>
 47. Bonfiglio F, Zheng T, Garcia-Etxebarria K, Hadizadeh F, Bujanda L, Bresso F, et al. Female-Specific Association Between Variants on Chromosome 9 and Self-Reported Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology [Internet]. juill 2018 [cité 1 août 2023];155(1):168-79. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29626450/>
 48. C. Rolland-Foucarde et coll. Epithelial expression and function of trypsin-3 in irritable bowel syndrome [Internet]. 2017 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/vers-soulagement-pour-syndrome-intestin-irritable/>
 49. Bonaz B. La communication entre cerveau et intestin. Rev Médecine Interne [Internet]. août 2010 [cité 1 août 2023];31(8):581-5. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866310004984>
 50. Duboc H, Dior M, Coffin B. Le syndrome de l'intestin irritable : nouvelles pistes physiopathologiques et conséquences pratiques. Rev Médecine Interne [Internet]. 2016 [cité 1 août 2023];37(8):536-43. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866316000266>
 51. Vergnolle N, Bunnett NW, Sharkey KA, Brussee V, Compton SJ, Grady EF, et al. Proteinase-activated receptor-2 and hyperalgesia: A novel pain pathway. Nat Med [Internet]. juill 2001 [cité 1 août 2023];7(7):821-6. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11433347/>
 52. Philippe Ducrotté. Microbiote et syndrome de l'intestin irritable. août 2011;Vol. XIV(4).
 53. Thierry Piche. Physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable : rôles de l'inflammation et de la sérotonine. sept 2003 [cité 1 août 2023];10(5):393-6. Disponible sur: https://www.jle.com/en/revues/hpg/e-docs/physiopathologie_du_syndrome_de_lintestin_irritable_e_roles_de_linflammation_et_de_la_serotonine_260882/breve.phtml
 54. Dr Véronique NGUYEN. Syndrome du côlon irritable : des altérations du signal sérotonine dans l'intestin [Internet]. 68e Congrès annuel de l'American College of Gastroenterology, Baltimore; [cité 1 août 2023]. Disponible sur: [https://www.lequotidiendumedecin.fr/archives/syndrome-du-colon-irritable-des-alterations-du-signal-serotonine-dans-lintestin#:~:text=Les%20r%C3%A9sultats%20montrent%20que%2C%20compar%C3%A9s,des%20transporteurs%20SERT%20\(ARNm%20et](https://www.lequotidiendumedecin.fr/archives/syndrome-du-colon-irritable-des-alterations-du-signal-serotonine-dans-lintestin#:~:text=Les%20r%C3%A9sultats%20montrent%20que%2C%20compar%C3%A9s,des%20transporteurs%20SERT%20(ARNm%20et)
 55. Hervé Javelot, Bruno Michel, L'axe « microbiote-intestin-cerveau » : vers de nouvelles approches thérapeutiques en psychiatrie ? [Internet]. Mise au Point; 2018 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: https://www.jle.com/en/revues/met/e-docs/laxe_microbiote_intestin_cerveau_vers_de_nouvelles_approches_therapeutiques_en_psychiatrie__312402/article.phtml?tab=texte
 56. Israelyan N, Del Colle A, Li Z, Park Y, Xing A, Jacobsen JPR, et al. Effects of Serotonin and Slow-Release 5-Hydroxytryptophan on Gastrointestinal Motility in a Mouse Model of Depression. Gastroenterology [Internet]. août 2019 [cité 1 août 2023];157(2):507-521.e4. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508519367150>
 57. Hookway et coll. Irritable bowel syndrome in adults in primary care: Summary of updated NICE guidance. 2015 [cité 2 août 2023]; Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25716701/>
 58. Whitehead WE, Palsson OS, Levy RR, Feld AD, Turner M, Von Korff M. Comorbidity in irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol [Internet]. déc 2007 [cité 21 oct 2023];102(12):2767-76. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17900326/>
 59. Siah KTH, Wong RKM, Ho KY. Melatonin for the treatment of irritable bowel syndrome. World

- J Gastroenterol [Internet]. 14 mars 2014 [cité 21 oct 2023];20(10):2492-8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3949259/#:~:text=Melatonin%20might%20be%20a%20candidate,on%20gastrointestinal%20tract%20motility%20and>
60. Lee S, Wu J, Ma YL, Tsang A, Guo WJ, Sung J. Irritable bowel syndrome is strongly associated with generalized anxiety disorder: a community study. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 15 sept 2009 [cité 21 oct 2023];30(6):643-51. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19552631/>
 61. Boudabous M, Koubaa A, Amouri A, Chtourou L, Gdoura H, Mnif L, et al. Troubles psychoaffectifs au cours du syndrome de l'intestin irritable : mythe ou réalité ? *Rev Médecine Interne* [Internet]. 2017 [cité 1 août 2023];38:A151. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866317307622>
 62. Association des Patients Souffrant du Syndrome de l'Intestin Irritable, Hôpital Avicenne, 125 rue de Stalingrad, 93000 Bobigny [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <https://apssii.org/>
 63. Jean Marc Sabaté. Syndrome de l'intestin irritable, Conseil National Professionnel d'Hépatogastroentérologie [Internet]. Conseil National Professionnel d'Hépatogastroentérologie; [cité 2 août 2023]. Disponible sur: <https://www.cnp-hge.fr/syndrome-de-lintestin-irritable/>
 64. Benoît Coffin. Syndrome de l'intestin irritable : traitements conventionnels et alternatifs. *POST'U* [Internet]. 2011 [cité 1 août 2023]; Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/syndrome-de-lintestin-irritable-traitements-conventionnels-et-alternatifs/>
 65. H. Joubert, O. Juana. Syndrôme de l'intestin irritable [Internet]. SNFGE, Société Nationale Française de Gastro-Entérologie; 2018 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/syndrome-de-lintestin-irritable-sii>
 66. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. mars 2001 [cité 1 août 2023];15(3):355-61. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11207510/>
 67. Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, Fried M, Beglinger C, Blum AL. Meta-analysis: The treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. déc 2004 [cité 1 août 2023];20(11-12):1253-69. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15606387/>
 68. ANSM. Base de données publiques des médicaments, RCP, METEOSPASYL [Internet]. 2022 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61204836&typedoc=R>
 69. ANSM. Base de données publiques des médicaments, RCP, MÉBÉVÉRINE (Dupastalin[®]) [Internet]. 2015 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61703401>
 70. Henri Duboc BC. Le ballonnement, la terreur du gastro entérologue : comment être efficace ? [Internet]. [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2020-paris/ballonement-la-terreur-du-gastroentérologue-comment-etre-efficace/#:~:text=La%20recherche%20d'une%20constipation,certains%20aliments%20sur%20les%20sympt%C3%B4mes>.
 71. ANSM. Base de données publique des médicaments, RCP TRIMÉBUTINE, 10/06/2022 [Internet]. 2022 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60955940&typedoc=R>
 72. ANSM. Base de données publique des médicaments, RCP Phloroglucinol [Internet]. 2020 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=60399956>
 73. Constipation et traitements laxatifs : l'EBM face aux idées reçues, Benoît Coffin, Post'U 2022

- [Internet]. POST'U; 2022 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2022/constipation-et-traitements-laxatifs-lebm-fac-e-aux-idees-recues/>
74. VIDAL FRANCE. Les traitements de la constipation chez l'adulte, VIDAL. 2009.
 75. Belsey JD, Geraint M, Dixon TA. Systematic review and meta analysis: polyethylene glycol in adults with non-organic constipation. *Int J Clin Pract* [Internet]. juin 2010 [cité 1 août 2023];64(7):944-55. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1742-1241.2010.02397.x>
 76. Piche T, Dapoigny M. Comparative efficacy and safety of lactulose plus paraffin vs polyethylene glycol in functional constipation: a randomised clinical study. *United Eur Gastroenterol J* [Internet]. oct 2020 [cité 1 août 2023];8(8):923-32. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7707874/#:~:text=PGIC%20was%20'better'%20or%20',plus%20paraffin%20and%20PEG%2C%20respectively.>
 77. ANSM. Base de données publique des médicaments, RCP, ANSM, BISACODYL. 2022.
 78. Corsetti M, Landes S, Lange R. Bisacodyl: A review of pharmacology and clinical evidence to guide use in clinical practice in patients with constipation. *Neurogastroenterol Motil.* oct 2021;33(10):e14123.
 79. ANSM. Base de données publiques des médicaments, RCP, SENNE. 2022.
 80. Nelson AD, Camilleri M, Chirapongsathorn S, Vijayvargiya P, Valentin N, Shin A, et al. Comparison of efficacy of pharmacological treatments for chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Gut.* sept 2017;66(9):1611-22.
 81. Camilleri M, Van Outryve MJ, Beyens G, Kerstens R, Robinson P, Vandeplassche L. Clinical trial: the efficacy of open-label prucalopride treatment in patients with chronic constipation - follow-up of patients from the pivotal studies. *Aliment Pharmacol Ther.* nov 2010;32(9):1113-23.
 82. David Paitraud. VIDAL Actualités. 2012 [cité 20 oct 2023]. Résolor, nouveau principe actif dans le traitement de la constipation chronique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/5446-resolor-nouveau-principe-actif-dans-le-traitement-de-la-constipation-chronique.html>
 83. Corsetti M, Brown S, Chiarioni G, Dimidi E, Dudding T, Emmanuel A, et al. Chronic constipation in adults: Contemporary perspectives and clinical challenges. 2: Conservative, behavioural, medical and surgical treatment. *Neurogastroenterol Motil.* juill 2021;33(7):e14070.
 84. Francis CY, Whorwell PJ. Bran and irritable bowel syndrome: time for reappraisal. *Lancet Lond Engl.* 2 juill 1994;344(8914):39-40.
 85. Marteau P, Flourié B, Cherbut C, Corrèze JL, Pellier P, Seylaz J, et al. Digestibility and bulking effect of ispaghula husks in healthy humans. *Gut.* déc 1994;35(12):1747-52.
 86. Serra J, Pohl D, Azpiroz F, Chiarioni G, Ducrotté P, Gourcerol G, et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterol Motil.* févr 2020;32(2):e13762.
 87. Tarrerías AL, Abramowitz L, Marty MML, Coulom P, Staumont G, Merlette C, et al. Efficacy of a CO₂-releasing suppository in dyschezia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* août 2014;46(8):682-7.
 88. ANSM. Base de données publiques des médicaments, RCP, ANSM, LOPERAMIDE. 2022.
 89. Racécadotril, VIDAL [Internet]. [cité 20 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/racecadotril-147.html>
 90. Base de Données Publiques, RCP, Diosmectite.
 91. Coffin B, Bortolotti C, Bourgeois O, Denicourt L. Efficacy of a simethicone, activated charcoal and magnesium oxide combination (Carbosymag[®]) in functional dyspepsia: results of a general practice-based randomized trial. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* juin 2011;35(6-7):494-9.
 92. SUBSTANCE ACTIVE MONTMORILLONITE BEIDELLITIQUE. VIDAL; 2013.
 93. Ducrotte P, Dapoigny M, Bonaz B, Siproudhis L. Symptomatic efficacy of beidellitic montmorillonite in irritable bowel syndrome: a randomized, controlled trial. *Aliment Pharmacol*

- Ther. 15 févr 2005;21(4):435-44.
94. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Naesdal J, Borgaonker M, Collins SM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of prednisolone in post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 juill 2003;18(1):77-84.
 95. Corinaldesi R, Stanghellini V, Cremon C, Gargano L, Cogliandro RF, De Giorgio R, et al. Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controlled proof-of-concept study. *Aliment Pharmacol Ther.* août 2009;30(3):245-52.
 96. Nora Schaub, Niklaus Schaub a Wingate Institute of Neurogastroenterology, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University, London, UK b Gastroenterologie, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital, Bruderholz. Syndrome du côlon irritable, Aperçu et perspectives. *Forum Med Suisse* 2012. 2012;
 97. Jun JY. Role of lubiprostone on gastrointestinal motility. *J Neurogastroenterol Motil.* juill 2013;19(3):277-8.
 98. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, Fass R, Scott C, Panas R, et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome--results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 févr 2009;29(3):329-41.
 99. Barish CF, Drossman D, Johanson JF, Ueno R. Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation. *Dig Dis Sci.* avr 2010;55(4):1090-7.
 100. Bertiaux-Vandaële, Nathalie MD1,6; Youmba, Stéphanie Beutheu MSc2,6; Belmonte, Liliana PharmD, PhD2; Leclaire, Stéphane MD, PhD1,2; Antonietti, Michel MD1; Gourcerol, Guillaume MD, PhD2,3; Leroi, Anne-Marie MD, PhD2,3; Déchelotte, Pierre MD, PhD2,4; Ménard, Jean-François PhD5; Ducrotté, Philippe MD, PhD1,2; Coëffier, Moïse PhD2,4. The Expression and the Cellular Distribution of the Tight Junction Proteins Are Altered in Irritable Bowel Syndrome Patients With Differences According to the Disease Subtype. *American Journal of Gastroenterology.* déc 2011 [cité 21 oct 2023];2165-73. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22008894/>
 101. Bertrand J, Bôle-Feysot C, Guérin C, Gouteux M, Déchelotte P, Ducrotté P, et al. La glutamine peut elle restaurer l'expression des protéines de jonctions serrées au cours du syndrome de l'intestin irritable à prédominance diarrhéique ? 11es Journ Francoph Nutr JFN 2013 Bordx Palais Congrès 11-13 Déc 2013 [Internet]. 1 déc 2013 [cité 21 oct 2023];27:S157. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0985056213705351>
 102. Zhou Q, Verne ML, Fields JZ, Lefante JJ, Basra S, Salameh H, et al. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut* [Internet]. juin 2019 [cité 21 oct 2023];68(6):996-1002. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30108163/>
 103. Weerts ZZRM, Masclee AAM, Witteman BJM, Clemens CHM, Winkens B, Brouwers JRBJ, et al. Efficacy and Safety of Peppermint Oil in a Randomized, Double-Blind Trial of Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. janv 2020 [cité 21 oct 2023];158(1):123-36. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508519412468>
 104. Ramachandran R, Hyun E, Zhao L, Lapointe TK, Chapman K, Hirota CL, et al. TRPM8 activation attenuates inflammatory responses in mouse models of colitis. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 30 avr 2013 [cité 21 oct 2023];110(18):7476-81. Disponible sur: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1217431110>
 105. Base de Données Publiques, ANSM. Menthe Poivrée COLPERMIN. 2 oct 2023 [cité 21 oct 2023]; Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63070147&typedoc=R>
 106. Fritsch P, Kolber MR, Korownyk C. Des antidépresseurs pour le syndrome du côlon irritable. *Can Fam Physician Med Fam Can* [Internet]. avr 2020 [cité 21 oct 2023];66(4):e129-30. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7145136/#:~:text=Les%20antid%C3%A9presseur>

- s%20tricycliques%20(ADT)%20et, environ%2035%20%25%20avec%20un%20placebo.
107. Food And Drugs Administration. Lotronex (alosetron hydrochloride) Information [Internet]. 2023 [cité 21 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/lotronex-alosetron-hydrochloride-information>
 108. Varannes SB des. Le microbiote et le syndrome de l'intestin irritable. Actual Pharm [Internet]. 2021 [cité 1 août 2023];60(607, Supplement):S15-7. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370021001889>
 109. Véronique Vitton, Henri Damont. Probiotiques en pratique dans le syndrome de l'intestin irritable : des réponses scientifiques à des questions pratiques. Mini Revue [Internet]. Hépatogastro et Oncologie digestive. juin 2020 [cité 21 oct 2023];Volume 27 n° 6. Disponible sur: https://www.jle.com/fr/revues/hpg/e-docs/probiotiques_en_pratique_dans_le_syndrome_de_l_intestin_irritable_des_reponses_scientifiques_a_des_questions_pratiques_317281/article.phtml
 110. Equipe Rédactrice Gutty Sciences. Les probiotiques, bons ou mauvais ? [cité 21 oct 2023]; Disponible sur: [https://guty.me/les-probiotiques-bons-ou-mauvais/#:~:text=Le%20probiotique%20ayant%20obtenus%20les,WGO%20\(World%20Gastroenterology%20Organisation\).](https://guty.me/les-probiotiques-bons-ou-mauvais/#:~:text=Le%20probiotique%20ayant%20obtenus%20les,WGO%20(World%20Gastroenterology%20Organisation).)
 111. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. World J Gastroenterol [Internet]. 7 janv 2010 [cité 21 oct 2023];16(1):69-75. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20039451/>
 112. PILEJE [Internet]. [cité 21 oct 2023]. Disponible sur: <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/lactibiane-reference-30-gelules>
 113. NUTERGIA Ergyphilus Confort. [cité 21 oct 2023]; Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/probiotiques/ergyphilus-confort?format=60+g%C3%A9lules>
 114. FORTE PHARMA ForteBiotic. [cité 21 oct 2023]; Disponible sur: <https://fr.fortepharma.com/>
 115. PROBIOLOG [Internet]. [cité 21 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.probiolog.com/probiolog-fort/>
 116. BIOCODEX Alflorex Symbyosis [Internet]. [cité 21 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.biocodex.be/fr/nos-produits/microbiote/symbiosys/symbiosys-alflorex/>
 117. ULTRA LEVURE Vidal [Internet]. [cité 21 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/ultra-levure-200-mg-gel-16997.html>
 118. Cruz-Aguliar RM, Wantia N, Clavel T, Vehreschild MJGT, Buch T, Bajbouj M, et al. An Open-Labeled Study on Fecal Microbiota Transfer in Irritable Bowel Syndrome Patients Reveals Improvement in Abdominal Pain Associated with the Relative Abundance of Akkermansia Muciniphila. Digestion [Internet]. 2019 [cité 21 oct 2023];100(2):127-38. Disponible sur: <https://karger.com/doi/10.1159/000494252>
 119. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, Smieja M, Roscoe D, Nematallah A, et al. Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA [Internet]. 12 janv 2016 [cité 21 oct 2023];315(2):142. Disponible sur: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.18098>
 120. Trifan A, Burta O, Tiuca N, Petrisor DC, Lenghel A, Santos J. Efficacy and safety of Gelsectan for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: A randomised, crossover clinical trial. United Eur Gastroenterol J [Internet]. oct 2019 [cité 22 oct 2023];7(8):1093-101. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31662866/>
 121. Valentino MercatiAnna MaïdecchiLaura Capone. ABOCA COLILEN ACTIMUCIN [Internet]. 102012902020829), 2019 [cité 22 oct 2023]. Disponible sur: <https://patents.google.com/patent/ES2734251T3/es>
 122. Cioeta R, Cipelli R, Panzieri F, Urbinati D, Idone V, Cossu A. MT6 Real World Clinical Data on the Use of a Natural Molecular Complex for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome in

- Specialist Daily Practice. *Value Health* [Internet]. déc 2022 [cité 18 avr 2024];25(12):S379. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301522040852>
123. Parisio C, Lucarini E, Micheli L, Toti A, Di Cesare Mannelli L, Antonini G, et al. Researching New Therapeutic Approaches for Abdominal Visceral Pain Treatment: Preclinical Effects of an Assembled System of Molecules of Vegetal Origin. *Nutrients* [Internet]. 20 déc 2019 [cité 22 oct 2023];12(1):22. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/1/22>
 124. KIJIMEA [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: <https://kijimea.fr/kijimea-colon-irritable-pro/>
 125. Andresen V, Gschossmann J, Layer P. Heat-inactivated *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. juill 2020 [cité 4 mars 2024];5(7):658-66. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S246812532030056X>
 126. Heizer WD, Southern S, McGovern S. The Role of Diet in Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in Adults: A Narrative Review. *J Am Diet Assoc* [Internet]. juill 2009 [cité 22 oct 2023];109(7):1204-14. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002822309004611>
 127. Stéphane Nancey, Gilles Boschetti, Bernard Flourié. Allergie et intolérance alimentaire chez l'adulte. *POST'U* [Internet]. 2013 [cité 22 oct 2023];165-76. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/allergie-et-intolerance-alimentaire-chez-ladulte/>
 128. El-Salhy M. Diet and effects of diet management on quality of life and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep* [Internet]. 22 mars 2012 [cité 22 oct 2023]; Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2012.843>
 129. Bouchoucha M, Devroede G, Raynaud JJ, Bon C, Bejou B, Benamouzig R. Is the Colonic Response to Food Different in IBS in Contrast to Simple Constipation or Diarrhea Without Abdominal Pain? *Dig Dis Sci* [Internet]. oct 2011 [cité 22 oct 2023];56(10):2947-56. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-011-1700-4>
 130. Gibson PR. History of the low FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. mars 2017 [cité 23 oct 2023];32(S1):5-7. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.13685>
 131. Phillipe Ducrotté. Régime pauvre en sucres fermentescibles, les « FODMAP ». *Conseils de Pratique* [Internet]. juin 2016 [cité 23 oct 2023]; Disponible sur: <https://fr.scribd.com/document/501932915/les-fodmaps>
 132. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. janv 2014 [cité 23 oct 2023];146(1):67-75.e5. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508513014078>
 133. APSSI. La parole des souffrants. [cité 18 avr 2024]; Disponible sur: <https://apssii.org/syndrome-intestin-irritable/le-sii-une-vraie-maladie/la-parole-des-souffrants/>

ANNEXE 1 : Pathologies à exclure dans le diagnostic du SII en fonction des symptômes observés ⁽¹³⁾

Diarrhées	<ul style="list-style-type: none">● Colite infectieuse due entre autre à des (<i>liste non exhaustive</i>)<ul style="list-style-type: none">● Bactéries pathogènes (salmonelles, shigelles, yersinia, campylobacter, clostridium, tropheryma wipplei)● Parasites (giardia kamblia, cryptosporidium, entamoeba histolytica)● Virus tels que le cytomégalovirus (CMV) chez des sujets immunodéprimés.● Colite ulcéreuse● Colite microscopique● Maladie coeliaque● Proliférations bactériennes dans l'intestin grêle● Malabsorption symptomatique des hydrates de carbones (lactose, fructose)● Diarrhée collagène● Pancréatite chronique● Neuropathie autonome● Intolérance alimentaire● Hyperthyroïdie● Incontinence● Tumeurs neuroendocrines d'origine hormonale
------------------	--

Douleurs	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie de Crohn • Ulcères • Tumeurs gastro-intestinales • Ischémie mésentérique • Porphyrie • Endométriose • Tumeur des ovaires • Sténose de l'intestin grêle (ex : sténose radique, brides) • Troubles fonctionnels postopératoires (ex : brides) • Déficit en inhibiteur de la C1 estérase
Constipation	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie de Crohn • Hypothyroïdie • Cancer colorectal (en alternance avec des diarrhées paradoxales en cas de sténose) • Diverticulose chronique • Troubles fonctionnels ou structurels de la défécation
Ballonnements et distension abdominale	<ul style="list-style-type: none"> • Prolifération bactérienne (small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)) • Malabsorption des hydrates de carbone (ex : malabsorption symptomatique du lactose et/ou fructose) • Troubles fonctionnels postopératoires (ex : brides)

ANNEXE 2 : LISTE DES ALIMENTS RICHES ET PAUVRES EN FODMAP

	Aliments pauvres en FODMAP À favoriser	Aliments riches en FODMAP À éviter
Fruit	Anis étoilé, banane, bleuet, canneberge, cantaloup, citron, dorian, fraise, framboise, fruit de la passion, papaye, kiwi, melon, mandarine, pamplemousse, orange, rhubarbe, tangelo, noix de coco	Pomme, mangue, melon d'eau, conserve en boîte de fruits, pastèque, abricot, kaki, cerise, figue, mûre, nectarine, pêche, poire, prune
Légume	Épinard, carotte, endive, olives, gingembre, céleri, pomme de terre, patate douce, courgette, concombre, laitue	Artichaud, brocoli, asperge, betterave, chou de Bruxelles, aubergine, fenouil, poireau, ail, oignon, échalote, chou-fleur, poivron, champignon, maïs, petit pois, topinambour
Légumineuse	Ne pas en consommer	Pois chiche, haricot rouge, lentille, fève de soja, flageolet, gourgane, pois vert sec
Céréale	Amarante, sarrasin, farine sans-gluten, riz, polenta, millet, arrow-root, quinoa, tapioca, pâte sans gluten	Blé sous toutes ses formes (pain, pâte, biscuit, viennoiserie etc...), seigle, semoule, orge
Noix	Amande, chia, macadamia, pecan, noisette, cacahouète, sésame, noix	Noix de cajou, pistache
Lait	Lait sans lactose & boisson végétal (lait de coco, soja, amande, riz)	Lait de vache, lait concentré, poudre de lait
Yaourt	Sans lactose (yaourt végétal)	Yaourt avec lactose
Fromage	Pâte dure affinée brie, camembert, cheddar, feta, mozzarella, parmesan	Pâte molle non affinée, crème fraîche, fromage blanc
Beurre	Sans lactose, beurre végétal	Beurre, margarine
Huile	Huile d'olive	
Sirop	Sirop de sucre, sirop d'érable, la mélasse	Sirop de maïs, fructose
Sucre	Sucre blanc, sucre roux, cassonade, stuvia	Fructose
Crème glacée	Sorbet, glace sans gluten, glace sans lactose	Glace avec lactose, crème glacé avec lactose
Édulcorant		420, 421, 953, 965, 967
Autre	Herbe aromatique (coriandre, basilic, thym, etc...)	Gomme, menthe, sucette, bonbon, dessert à base de lait de vache, miel, confiture
Protéine	Bœuf, porc, poulet, œuf, poisson, tofu	Plat préparé avec sauce et bouillon
Alcool	Bière, gin, whisky, vodka, vin	Cidre, rhum, vermouth, vin cuit sucré, crème de cassis, porto
Boisson	Café, thé, Espresso, jus de fruits frais maison	Jus de fruits du commerce, concentré de jus de fruits

<https://www.snfcp.org/informations-maladies/generalites/regimes-pauvre-en-fodmaps/>

LE SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE (SII)



RÔLE DU PHARMACIEN

DEFINITION & POINTS CLÉS

- Trouble fonctionnel chronique de l'intestin grêle et du côlon, avec une paroi intestinale "irritable"(SII) et non "irritée" (MICI)
- **À différencier des MICI** : absence de lésions de la paroi intestinale, absence de sang dans les selles et absence d'amaigrissement marqué
- **Caractérisé par** : **douleurs abdominales chroniques, ballonnements, variations du transit intestinal** : diarrhées (SII-D), constipation (SII-C), alternance des deux états (SII-M) ou indéterminé (SII-I)
- **Impact physique et psychologique** : altération qualité de vie, bien-être émotionnel = anxiété, dépression = aggravation des symptômes physiques = cercle vicieux.

CRITÈRES DE ROME IV

Diagnostic d'exclusion reposant sur les critères

de Rome IV :

- **Douleur abdominale** en moyenne au moins **une journée par semaine durant les trois derniers mois**, avec début des symptômes datant de plus de six mois avant diagnostic, **associés avec au moins deux des critères suivants** :
 - La défécation
 - Survenue associée à une modification de la fréquence des selles
 - Survenue associée à une modification de la consistance des selles

TRAITEMENTS À L'OFFICINE



BALLONNEMENTS, GAZ, (SII-D, SII-C, SII-M, SII-I)

ANTISPASMODIQUES

- SPASFON®
- MÉTÉOXANE®
- MÉTÉOSPASMYL®

AGENTS ADSORBANTS

- CHARBON DE BELLOC®
- CARBOLÉVURES®
- CARBOSYMAG®

DISPOSITIFS MÉDICAUX

- METEGAZ®, COLIGASFAST®

MENTHE POIVRÉE

- COLPERMIN®

CONSTIPATION (SII-C, SII-M, SII-I)

LAXATIFS UNIQUEMENT DE

- TYPE OSMOTIQUES SUCRÉS
- DUPHALAC®, IMPORTAL®

FIBRES SOLUBLES

- SPAGULAX®, PSYLIA®
- ou psyllium blond en graines

AGENTS ADSORBANTS :

- BEDELIX®

DISPOSITIFS MÉDICAUX :

- GELSECTAN®, COLILEN®, SOLLIEVO®, KIJIMEA®

DIARRHÉES (SII-D, SII-M, SII-I)

RÉGULATEURS DU TRANSIT

- IMODIUM® TIORFAN® : à utiliser toutefois sur une courte période

AGENTS ADSORBANTS

- SMECTA®, BEDELIX®

DISPOSITIFS MÉDICAUX

- GELSECTAN®, COLILEN®, LENODIAR®, KIJIMEA®

ANXIÉTÉ, TROUBLES DU SOMMEIL

- CHRONOBIANE®, MELASOMMEIL®, EUPHYTOSE NUIT®

PROBIOTIQUES en fonction du sous type de SII

- SII-D : ERGYPHILUS Confort®, FORTEBIOTIC® flore intestinale, LACTIPLUS®
- SII-C : LACTIBIANE TOLERANCE®, LACTIBIANE REFERENCE®
- SII-M : PROBIOLOG®, LACTIBIANE TOLERANCE®, LACTIBIANE REFERENCE®

Écarter les facteurs de gravité : fièvre, sang dans les selles, amaigrissement marqué, asthénie = consultation médicale



ECOUTER & QUESTIONNER

- Quels symptômes ressentez-vous ?
- Depuis quand ?
- À quelle fréquence ?
- Avez-vous constaté une aggravation des symptômes dans certaines situations : stress, alimentation ?
- En avez-vous parlé avec votre médecin généraliste ?
- Avez-vous déjà consulté un gastro-entérologue ?
- Ces symptômes vous impactent-ils au quotidien ?



CONSEILS HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

- Pratiquer une activité physique régulière
- S'hydrater suffisamment : ajouter des fruits dans l'eau pour donner du goût, avoir une jolie gourde à proximité, boire un grand verre d'eau dès le réveil et au coucher
- Avoir une alimentation équilibrée et variée
- Connaître les aliments pauvres en FODMAP

LES FODMAP : Fermentables, Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols



Glucides présents dans certains aliments, mal absorbés et fermentés par les bactéries à l'origine de gaz, ballonnements, douleurs et perturbations du transit (liste non exhaustive)

Aliments riches en FODMAP

- Légumineuses (pois chiches, Lentilles, pois cassés...) produits laitiers riches en lactose, pommes, abricots, prunes, artichauts, brocolis, chou, asperges, oignons, ail, viennoiseries, beurre, chewing-gum, pastilles sans sucres

Aliments pauvres en FODMAP

- Fruits de la passion, kiwi, oranges, épinards, carottes, patates douces, gingembre, quinoa, sarrasin, mozzarella, huile d'olive,
- Le suivi d'un régime low-FODMAP devra être accompagné par un diététicien ou nutritionniste afin d'éviter les carences

**IRRITABLE BOWEL SYNDROME : PATHOPHYSIOLOGICAL PATHWAYS, THERAPEUTIC STRATEGIES AND
ROLE OF PHARMACIST**

Irritable bowel syndrome (IBS) is a complex and multifaceted condition: abdominal pain, diarrhea, constipation, bloating, flatulence, gas, mental disorders, anxiety and depression. Although today recognized by most doctors and gastroenterologists as a disease in its own right, its physiopathological tracks not completely elucidated and its close link with the brain (brain-gut-axis) still leave it considered a “syndrome” psycho-somatic. However, evidence in the scientific literature shows tangible mechanisms of occurrence of IBS: motor impairment, intestinal hyperpermeability, peripheral sensitization and visceral hypersensitivity, dysbiosis, biliary acid malabsorption, low-grade inflammation. Today, there are treatments available at the pharmacy, where patients can find answers to their questions and their ailments: the pharmacist occupies an important place in society, where he remains available at all times, listening to its patients and qualified to advise the right treatment.

Résumé en français

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est une pathologie complexe aux multiples facettes : douleurs abdominales, diarrhées, constipation, ballonnements, flatulences, gaz, troubles psychiques, anxiété et dépression. Bien qu'aujourd'hui reconnue par la plupart des médecins et gastro-entérologues comme maladie à part entière, ses pistes physiopathologiques non complètement élucidées et son étroit lien avec le cerveau (brain-gut-axis) laissent encore considérée comme un "syndrome" d'origine psycho-somatique. Or, des preuves dans la littérature scientifique montrent des mécanismes tangibles de survenue du SII : altération motrices, hyperperméabilité intestinale, sensibilisation périphérique et hypersensibilité viscérale, dysbiose, malabsorption des acides biliaires, inflammation de bas grade. Il existe aujourd'hui des traitements disponibles à l'officine, lieu où les patients peuvent trouver des réponses à leurs questions et à leurs maux : le pharmacien d'officine occupe une place importante de la société, où il demeure disponible à tout heure, à l'écoute de ses patients et qualifié pour conseiller le bon traitement.

Titre et résumé en Anglais voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : PHARMACIE

MOTS-CLÉS :

INTESTIN IRRITABLE, PHYSIOLOGIE INTESTINALE, DIARRHÉES, CONSTIPATION, BALLONNEMENTS, ANXIÉTÉ, ANTI-DIARRHÉIQUES, LAXATIFS, ANTI-SPASMODIQUES, CONSEILS, OFFICINE, PHARMACIEN

Directeur de thèse : SAINTE-MARIE Yannis