

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 09 décembre 2020

Par Mme Sarah Ferial BERRAH

**LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE
DU SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE:
Traitements et conseils**

Membres du jury :

Président : M. Thierry Dine, Professeur de pharmacie clinique, Université de Lille 2
Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier de Haubourdin

Conseillère de thèse : Mme Christel Neut, Maître de conférences en Bactériologie
Virologie à la faculté de Pharmacie de Lille

Membres extérieurs :

Mme Karima Zahnoun, Pharmacien d'officine à Roubaix

Mme Aurélie Blondeaux, Chef de clinique assistante des hôpitaux au CHU de Lille



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie

M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale

M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes sans qui la réalisation de cette thèse n'aurait pas été possible:

Aux membres du jury :

À Mme Christel Neut, en tant que Directrice de thèse, pour avoir accepté de m'encadrer dans la réalisation de cette thèse, je vous remercie pour votre soutien et de m'avoir fait confiance dans l'élaboration de ce travail qui clôture toutes ces six années d'études.

À M. Thierry Dine, pour avoir accepté de présider ce jury et pour l'intérêt que vous avez porté à mon sujet.

À l'ensemble de mes enseignants à la faculté.

À mes anciens maîtres de stages de 6ème année, Mme Delphine Vincent et Mme Isabelle Demey de m'avoir formé.

À mes anciens collègues de la Pharmacie Saddouki et de la Pharmacie Ramdani avec qui j'ai eu le plaisir de travailler.

À ma mère qui m'a toujours encouragé dans des moments difficiles et à mon père pour ses conseils et son soutien.

À mon frère, mes sœurs et surtout ma sœur jumelle Hadjer, qui a toujours été à l'écoute.

À Kahina, ma cousine, pour son soutien.

À Nabila, l'amie de ma mère pour son soutien et ses encouragements.

À Mme Allouche et à Sabrina, notre voisine, pour leurs soutiens.

Je tiens aussi à remercier mes amies Karima, Myriam, Nagma, Aabla et Nesrine qui m'ont soutenu, encouragées et conseillées durant la réalisation de ce travail et durant mes études de pharmacie.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	23
PARTIE I.....	25
LE SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE.....	25
I.1. Définition	26
I.1.1. Critères de diagnostic.....	26
I.1.1.1) Selon la classification de Rome IV	26
I.1.1.2) Le Sous-typage du SII selon l'échelle de Bristol.....	27
Cas particuliers	28
I.2. Symptomatologie	29
I.2.1. Les symptômes caractéristiques	29
I.2.2. Comorbidités associés au SII	29
I.3. Épidémiologie	30
I.3.1. Prévalence mondiale	30
I.3.2. Prévalence en France	30
I.4. Diagnostic du SII.....	30
I.4.1. La Démarche du diagnostic	30
I.4.2. Diagnostic clinique	30
I.4.2.1) L'examen clinique.....	30
I.4.3. Diagnostic différentiel	31
I.4.3.1) Les examens complémentaires :	31
I.5. Conséquences potentielles au long terme	32
I.6. Fonction physiologique du tractus intestinal	32
I.6.1. Rôles physiologiques du tractus gastro-intestinal.....	32
I.6.1.1) L'intestin grêle	32
I.6.1.2) Le gros intestin	32
I.6.2. Homéostasie de la Barrière Intestinale	33
I.6.2.1) Structure et rôles de la Barrière Intestinale	33
I.6.2.2) Rôle de L'Épithélium intestinal dans l'homéostasie intestinale	34
I.6.2.3) Les interactions et échanges intercellulaires	35
I.7. La physiopathologie du SII : Étiologie	36
I.7.1. Les mécanismes impliqués dans le SII	36
I.7.2. Perturbation des voies nerveuses	37
I.7.2.1) Troubles du SNC	37
I.7.2.2) Mécanismes dus au stress.....	39
I.7.2.3) L'Hypersensibilité viscérale	39
I.7.2.4) Processus neuro-immunologique et réponse inflammatoire.....	40
I.7.3. Perturbations au niveau intestinal	40
I.7.3.1) Perméabilité intestinale accrue.....	40
I.7.3.2) Altération de la motricité intestinale	41
I.7.3.3) Dysbiose	41
I.7.4. Facteurs aggravants	43
I.7.4.1) Le Facteur infectieux	43
I.7.4.2) Facteurs psychosociaux.....	44
I.7.4.3) Trouble de somatisation et le SII	44
I.7.4.4) Facteurs alimentaires	44
I.7.4.5) Le Facteur médicamenteux	45
I.7.4.6) La Malabsorption biliaire.....	45

I.7.4.7) Le Facteur génétique.....	45
PARTIE II.....	47
TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES ET COMPORTEMENTAUX	47
II.1. Thérapies conventionnelles.....	48
I.1.1 Les objectifs des traitements du syndrome de l'intestin irritable	48
II.1.1. Traitements symptomatiques	48
II.1.1.1) Traitements symptomatiques des douleurs abdominales:	48
II.1.1.2) Traitements pour les troubles du transit.....	54
II.1.1.3) Les nouveaux traitements médicamenteux du syndrome de l'intestin irritable sans AMM	56
II.2. Thérapies complémentaires	57
II.2.1. La naturopathie	57
II.2.1.1) La Phytothérapie :	57
II.2.1.2) L'Aromathérapie:.....	57
II.2.2. Homéopathie.....	58
II.2.3. Méthodes alternatives	59
II.2.3.1) Les Thérapies cognitivo-comportementales (TCC).....	59
II.2.3.2) Méthodes non-conventionnelles	60
Conclusion sur les méthodes alternatives	60
II.3. Règles hygiéno-diététiques	61
II.3.1. Prise en charge alimentaire	61
II.3.1.1) Favoriser les fibres solubles	61
II.3.1.2) L'effet du régime pauvre en FODMAPs	61
II.3.2. Activité physique	63
II.3.3. Conclusion sur les Traitements Symptomatiques et Comportementaux.....	64
PARTIE III.....	65
TRAITEMENTS PAR MODULATION DU MICROBIOTE INTESTINAL	65
III.1. Antibiotiques.....	66
III.1.1. La Rifaximine	66
III.1.1.1) Étude clinique sur la rifaximine	66
III.1.1.2) Conclusion d'étude.....	66
III.1.1.3) Limites de l'usage de la rifaximine	66
III.1.2. Le Métronidazole (FLAGYL)	67
III.1.3. La Ciprofloxacine	67
III.1.4. Conclusion sur les Antibiotiques dans le SII	67
III.2. Probiotiques.....	68
III.2.1. Généralités	68
III.2.2. Leurs mécanismes d'action	68
III.2.3. Les études de l'efficacité des probiotiques	69
III.2.3.1) Études sur les effets des probiotiques dans les symptômes du SII	69
III.2.3.2) Étude des effets de BB-12® sur le microbiote intestinal	71
III.2.3.3) Étude sur <i>B.infantis</i> 35624	72
III.2.3.4) Intérêt des souches : <i>Lactobacillus salivarius</i> UCC4331 et <i>B. infantis</i> 35624.....	72
III.2.3.5) Validité des études	72
III.2.4. Les critères de sélection optimale des probiotiques	72
III.2.5. L'usage des probiotiques à l'heure actuelle	73
III.2.6. Conclusion sur les probiotiques	73
III.3. Prébiotiques.....	74
III.3.1. Définitions	74

III.3.2. Sources de prébiotiques	74
III.3.3. Intérêt des prébiotiques dans le microbiote	75
III.3.3.1) Les mécanismes et effets des prébiotiques	75
III.3.4. Études.....	75
III.3.4.1) Les FOS et l'inuline	75
III.3.4.2) Études sur l'oligofructose	75
III.3.4.3) Le rôle des AGCC	77
Étude sur l'effet de la 2'-Fucosyllactose chez les souris	77
III.3.4.4) La Gomme de guar	77
III.3.4.5) Étude sur les symbiotiques.....	77
III.3.5. Effets indésirables des prébiotiques	77
III.3.6. Conclusion sur les prébiotiques	78
PARTIE IV.....	81
ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE.....	81
IV.1. Introduction : Un professionnel de santé de premiers recours	82
IV.1.1. Un professionnel de santé accessible	82
IV.1.2. La prise en charge du SII (recommandations du Vidal)	82
IV.1.3. Limites du conseil officinal	82
IV.2. Rôles de délivrance des traitements médicamenteux	83
IV.2.1. L'identification du type du patient.....	83
IV.2.1.1) Patients habituels.....	83
IV.2.1.2) Patients non-habituels	83
IV.2.2. L'importance de la recherche des antécédents au préalable	84
IV.2.3. Délivrance et vente des médicaments	84
IV.3. Éducation du patient.....	85
IV.3.1. Savoir expliquer la maladie au patient.....	85
IV.3.1.1) Rassurer le patient sur la maladie et être à l'écoute	85
IV.3.1.2) Expliquer la définition du SII	85
IV.3.2. Explication des analyses biologiques	86
IV.3.3. Conseils de bon usage des médicaments pour le SII.....	86
IV.3.3.1) Modalités de prise des traitements courants et conseils associés	86
IV.3.4. Conseils non-médicamenteux	93
IV.3.4.1) Conseils d'Hygiène de vie.....	93
IV.3.4.2) Proposer des soins alternatifs	96
IV.3.4.3) Cas d'Ordonnances types pour le syndrome de l'intestin irritable	97
IV.4. Vérification des ordonnances.....	98
IV.4.1. Vérifier les Interactions médicamenteuses éventuelles	98
IV.4.2. Savoir identifier les médicaments aggravant des symptômes.....	99
IV.4.3. Aider à la Gestion des traitements.....	99
IV.4.3.1) Aider à l'adhésion pharmaceutiques	99
IV.5. Suivi : soutenir et accompagner	100
IV.5.1. Suivi du malade	100
IV.5.2. Proposer des outils pratiques aux patients:.....	100
IV.5.2.1) Carnet d'alimentation/ Journal de bord alimentaire	100
IV.5.3. Proposer de consulter des groupes adhérents	101
IV.6. Questionnaires : État des lieux du vécu et de l'opinion des patients concernant leurs maladies	102
IV.6.1. Matériel et méthodes	102
IV.6.2. Résultats.....	103
IV.6.2.1) Age et Sexe.....	103
IV.6.2.2) Symptômes	103
IV.6.2.3) Symptômes Associés	104

IV.6.2.4) Facteurs Déclenchant.....	105
IV.6.2.5) Antécédents médicaux.....	106
IV.6.2.6) Traitements utilisés contre le SII	107
IV.6.2.7) Efficacité des traitements	108
IV.6.2.8) Conseils hygiéno-diététiques	109
IV.6.2.9) Pratiquez-vous un sport ou une activité physique régulière ?.....	109
IV.6.2.10) L'Effet du Stress.....	110
CONCLUSION	111
BIBLIOGRAPHIE.....	113
ANNEXES.....	129

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1. LA MALADIE	26
FIGURE 2. DEFINITION DES MALADIES FONCTIONNELLES DIGESTIVES SELON ROME IV	27
1. FIGURE 3 : TYPES DES SELLES SELON L'ECHELLE DE BRISTOL	28
FIGURE 4 : LA LOCALISATION DE LA ZONE DES DIFFERENTS SYMPTOMES SUR LE COLON	29
FIGURE 5: ANATOMIE DU COLON HUMAIN	33
FIGURE 6. MECANISMES DE DEFENSES DE LA BARRIERE INTESTINALE	33
FIGURE 7: PRINCIPALES FONCTIONS DU MICROBIOTE VIS-A-VIS DE L'HOTE	36
FIGURE 8. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES QUI PEUVENT ETRE IMPLIQUES DANS LE SII	36
FIGURE 9 : LES COMMUNICATIONS BIDIRECTIONNELLES DE L'AXE HPA (A GAUCHE) ET HANS (A DROITE) SELON LES MODELES « TOP-DOWN ET BOTTOM-UP »	38
FIGURE 10. LES MECANISMES DU SII POST-INFECTIEUX	43
FIGURE 11. REPOSE AU TRAITEMENT PAR L'AMITRIPTYLINE	52
FIGURE 12. RESULTATS DES ESSAIS CLINIQUES DE L'ELUXADOLINE	56
FIGURE 13. MECANISMES D'ACTION POTENTIELS DE L'HUILE DE MENTHE POIVREE DANS LE TRACTUS GASTRO-INTESTINAL	58
FIGURE 14. TECHNIQUE DE RELAXATION DE LA SOPHROLOGIE	60
FIGURE 15. SCORES DE BALLONNEMENTS, DE DOULEURS ABDOMINALES ET D'INSATISFACTION QUANT A LA REGULARITE DES SELLES APRES UN REGIME PAUVRE EN FODMAPS PAR RAPPORT A UN REGIME AUSTRALIEN CHEZ DES PARTICIPANTS ATTEINTS DU SII ET CHEZ DES SUJETS SAINS	62
FIGURE 16. LE SPORT	63
FIGURE 17. EFFET SYMPTOMATIQUE DE DIFFERENTES SOUCHES DE PROBIOTIQUES AU COURS DU SII	71
FIGURE 18. LA FREQUENCE DES SELLES DE TOUS LES PARTICIPANTS A L'ETUDE (+OF = 49;MD = 48)	76
FIGURE 19. OPTIONS THERAPEUTIQUES POSSIBLE PROCHAINEMENT DISPONIBLES POUR LES DIFFERENTS MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES IDENTIFIES AU COURS DU SII	79
FIGURE 20: LA TRIMEBUTINE 100 MG EN FORMAT CONSEIL	85
FIGURE 21: DEBRICALM® 100MG	85
FIGURE 22. EXEMPLE D'UN JOURNAL DE BORD ALIMENTAIRE	100
FIGURE 23. APERÇU DU QUESTIONNAIRE MIS EN LIGNE	102

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

- **5-HT**: Sérotonine
- **APSSII** : Association de patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable
- **AGCC** : acides gras à chaîne courte
- **AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- **BI** : barrière intestinale
- **CRF** : Corticotropin-Releasing Factor
- **CRP**: protéine C-réactive
- **ECR** : essai clinique randomisé
- **EFSA** : European Food Safety Authority
- **FDA** : Food and Drug Administration
- **FODMAPs** : Fermentescibles Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols.
- **FOS** : Fructo-OligoSaccharides
- **GI** : Gastro-intestinal
- **GOS** : Galacto-OligoSaccharides
- **HANS** : Hypothalamic–autonomic nervous system axis
- **HMO** : Human Milk Oligosaccharides
- **HPA** : Hypothalamo-Pituitaire-Adrénalien ou Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien
- **IBS-SSS** : Irritable Bowel Syndrome – Severity Scoring System
- **ISRS** : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
- **NFS** : numération de la formule sanguine
- **PAMP** (pathogen-associated moléculaire pattern).
- **PCR** : Polymerase Chain Reaction
- **QOL** : Quality of life
- **RR** : Risque Relatif
- **SD** : Somatization disorder
- **SIBO** : small intestinal bacterial overgrowth
- **SII** : Syndrome de l'Intestin Irritable
- **SII-A** : Syndrome de l'Intestin Irritable avec alternance diarrhée-constipation
- **SII-C** : Syndrome de l'Intestin Irritable avec Constipation prédominante
- **SII-D** : Syndrome de l'Intestin Irritable avec Diarrhée prédominante
- **SII-PI** : Syndrome de l'Intestin Irritable Post-Infectieux
- **SNA** : Système Nerveux Autonome
- **SNC** : Système Nerveux Central
- **SNE** : Système nerveux entérique
- **TCA** : Tricyclic antidepressants
- **TCC** : Thérapies cognitivo-comportementales
- **TFF** : trefoil factors,
- **TJ** : Tight junctions
- **TLR** : Toll-Like Récepteurs
- **TLR**: Toll-like receptor
- **TNF** : Tumor Necrosis Factor
- **VH** : visceral hypersensitivity
- **WHO** : World Health Organization

Introduction

Aujourd'hui, les troubles intestinaux fonctionnels deviennent de plus en plus présents dans la société. Dans le langage courant des maladies intestinales, le syndrome de l'intestin irritable ou SII (irritable bowel syndrom) est une maladie fonctionnelle chronique de l'intestin, aussi connue sous le terme de la colopathie fonctionnelle.

Le syndrome de l'intestin irritable reste une maladie relativement mal connue en France, bien qu'il soit le premier trouble intestinal fonctionnel diagnostiqué. Le syndrome de l'intestin irritable n'associe pas d'altérations organiques ou métaboliques et est, ainsi, une maladie sans gravité dans la majorité des cas.

Par contre, ces symptômes sont suffisamment gênants pour motiver le patient à consulter. Cette maladie a par ailleurs, un impact important sur la qualité de vie des patients et sur le système de santé du pays. Sa prévalence est très élevée dans les pays occidentaux.

Les signes cliniques sont variables. Il peut s'agir de : douleurs abdominales, troubles du transit et/ou des ballonnements ; le praticien demande donc des examens complémentaires afin d'éliminer une cause organique.

Des études suggèrent que cette maladie est due à un dysfonctionnement de l'axe cerveau-intestin, qui implique l'hypersensibilité viscérale sous l'influence du microbiote intestinal et de la sécrétion de sérotonine.

L'objectif de cette thèse est d'expliquer le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du SII. Le rôle du pharmacien d'officine est non seulement de délivrer les médicaments prescrits par le médecin, mais d'orienter le malade si c'est nécessaire. Si le malade présente des comorbidités, le pharmacien doit vérifier qu'il n'existe pas d'interactions susceptibles de réduire l'efficacité du traitement ou de poser d'autres problèmes.

PARTIE I.

Le syndrome de l'intestin irritable

I.1. Définition

Le *syndrome de l'intestin irritable* (SII) est un trouble gastro-intestinal fonctionnel chronique qui affecte le gros intestin (côlon). Il existe d'autres appellations communes comme la « *colopathie fonctionnelle* » ou le « *côlon irritable* ».

Il s'agit d'une maladie multifactorielle dont l'apparition est due à divers facteurs (environnementaux et génétiques).

Bien que le SII soit une maladie chronique sans gravité, elle perturbe, néanmoins, la qualité de vie des patients en raison de sa chronicité. Cette maladie intestinale fréquente survient en dehors de toute anomalie anatomique.

Les symptômes du SII sont les douleurs abdominales, les ballonnements, les troubles du transit (diarrhée, constipation ou parfois alternance diarrhée-constipation) avec changement d'aspect des selles. Ces symptômes sont plus marqués lors des poussées douloureuses.

Cette symptomatologie doit être suffisamment fréquente et ancienne selon des critères de diagnostic spécifiques pour que le diagnostic soit posé.

Cette maladie a une sévérité fluctuante et a souvent été liée au stress mais les nouvelles recherches suggèrent que certains d'autres troubles physiopathologiques peuvent expliquer la symptomatologie.

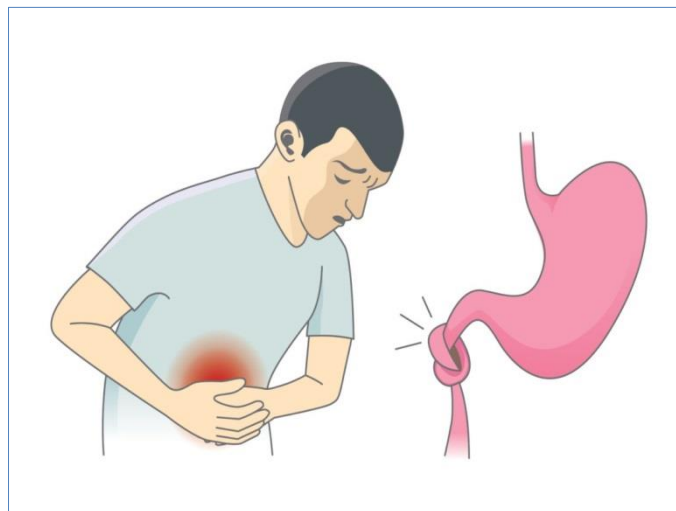


Figure 1. La maladie (1)

I.1.1. Critères de diagnostic

I.1.1.1) Selon la classification de Rome IV

Les critères diagnostiques du SII reposent actuellement sur la classification de « Rome IV » qui est la version la plus récente parue en 2016 (décrite dans le tableau ci-dessous) et qui définit le SII par les symptômes suivants (2) : douleur abdominale chronique au moins un jour par semaine dans les trois derniers mois. Cette douleur abdominale est associée à au moins deux des points suivants :

- en relation avec la défécation
- associées à une modification de la fréquence des selles
- associées à une modification de l'aspect (apparence) des selles » (3,4).

Les critères de diagnostic du SII se sont clarifiés au fil du temps, en comprenant notamment la notion de chronicité et on note une nette évolution depuis la version III ; certains changements sont rapportés tels que l'utilisation exclusive de douleur abdominale (selon Rome IV) au lieu d'inconfort (selon Rome III) (5).

Les praticiens se basent également sur la notion de consistance des selles définie par l'échelle de Bristol.

La description de la classification des maladies intestinales fonctionnelles selon Rome IV dans la population adulte, est décrite dans la figure suivante :

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

Figure 2. Définition des maladies fonctionnelles digestives selon Rome IV (2)

Selon cette répartition, on peut distinguer d'autres maladies fonctionnelles de l'intestin telles que la constipation induite par les opiacées et la diarrhée ou la constipation fonctionnelle. Dans chaque groupe anatomique, il existe des sous-catégories diagnostiques qui sont définies par la nature des symptômes et leur lien avec des événements physiologiques. On retrouve une classification similaire pour les maladies fonctionnelles digestives chez les enfants, les adolescents et les nouveau-nés.

La mise en place des critères de Rome IV

Pour établir les critères de Rome IV, le comité de Rome avait initié une grande étude épidémiologique avec plus de 1600 individus américains, recherchant la fréquence des symptômes du tube digestif. Les résultats ont alors été utilisés pour déterminer le seuil de la fréquence des symptômes dans la population générale. Ainsi, donc, les critères de Rome IV sont basés sur des données épidémiologiques solides (2).

I.1.1.2) Le Sous-typage du SII selon l'échelle de Bristol

L'échelle de Bristol ou la BSFS développée à l'université de Bristol en 1997, est un outil visuel et textuel qui permet aux patients d'identifier et de décrire leurs selles parmi sept types. La forme des selles dépend du temps de transit, c'est-à-dire du temps qu'elles ont passé dans le côlon (6).

La Fondation de Rome recommande actuellement l'utilisation de la BSFS pour le sous-typage du syndrome de l'intestin irritable selon les critères de Rome IV, tandis que la « Food and Drug Administration(FDA) » des États-Unis la recommande comme critère d'évaluation principal de la défécation anormale (7).

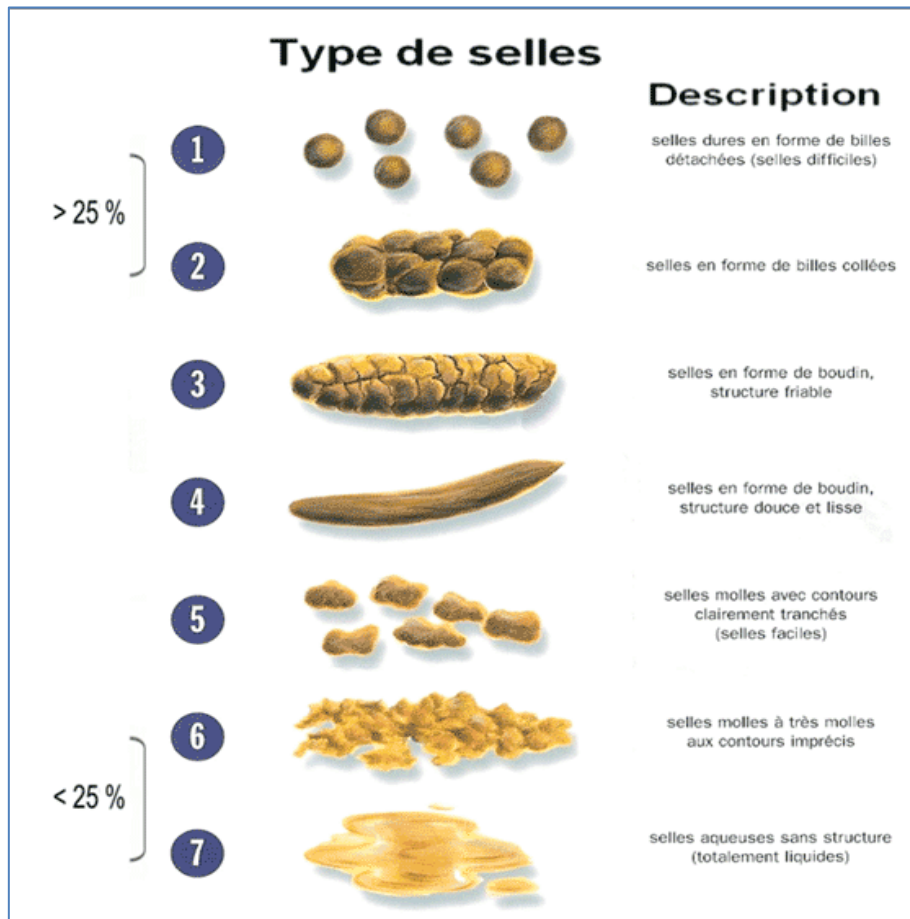


Figure 3 : Types des selles selon l'échelle de Bristol (8)

L'échelle de Bristol permet de **définir quatre sous-groupes du SII** qui se définissent en fonction de la consistance des selles ou de leur type de transit.

- SII avec constipation prédominante (SII-C) : Bristol 1-2 $\geq$ 25 % du temps, Bristol 6-7 $\leq$ 25 % du temps
- SII avec diarrhée prédominante (SII-D) : Bristol 6-7 $\geq$ 25 % du temps, Bristol 1-2 $\leq$ 25 % du temps
- SII avec alternance diarrhée-constipation (SII-A) : Bristol 1-2 $\geq$ 25 % du temps, Bristol 6-7 $\geq$ 25 % du temps
- SII non spécifié : absence de critères suffisants pour répondre aux critères du SII-C, SII-D ou SII-A (1).

Généralement, le transit est normal pour les selles de types **3 et 4** (9).

Cas particuliers

Le sous-type du SII non spécifié ou « unsubtyped IBS » est une forme non identifiable car il n'y a pas de troubles de transit observés. Néanmoins, comme dans les autres sous-types, les symptômes suivants sont observés : douleurs, crampes, ballonnements, gêne abdominale (10).

Le cas particulier du SII-post infectieux (SII-PI) peut s'ajouter à ces quatre sous-types à la suite d'un épisode infectieux aigu de type gastro-entérite (4).

En classant les patients dans le sous-type approprié, l'échelle de Bristol aide à orienter le traitement en fonction du trouble du transit prédominant observé.

I.2. Symptomatologie

I.2.1. Les symptômes caractéristiques

Les symptômes fonctionnels caractéristiques du SII sont divers et exacerbés lors des poussées avec surtout une douleur abdominale et des troubles du transit intestinal (constipation, diarrhée, ou alternance diarrhée/constipation). Dans la majorité des cas, ces symptômes restent stables dans le temps, avec des périodes de crise qui ont tendance à s'améliorer. Chez certains patients, d'autres symptômes peuvent être observés tels que : un inconfort intestinal, des ballonnements abdominaux (liés à une distension abdominale), une sensation d'évacuation incomplète des selles, parfois un besoin urgent d'aller à la selles et/ou des selles glaireuses.

La douleur abdominale, les ballonnements et les flatulences peuvent être soulagés par l'émission de gaz ou de selles (10,11).

Certains patients peuvent souffrir de nausées associées.

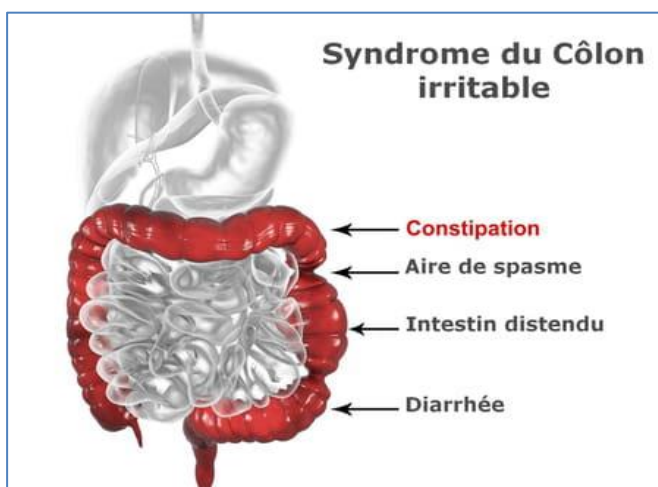


Figure 4 : La localisation de la zone des différents symptômes sur le colon (12)

I.2.2. Comorbidités associées au SII

Certains patients peuvent présenter des comorbidités associées au SII.

Les comorbidités digestives associées incluent la dyspepsie (qui est l'équivalent du SII au niveau gastrique) et le reflux gastro-œsophagien (RGO).

Des comorbidités associées non-digestives permettent également d'orienter vers le diagnostic du SII telles que :

- la fibromyalgie
- les douleurs lombaires
- le syndrome de fatigue chronique
- la cystite interstitielle ou le syndrome de vessie douloureuse
- la migraine et/ou les céphalées
- la dépression

Ces maladies nécessitent une prise en charge particulière car souvent les crises du SII est plus sévère chez eux (1,13).

I.3. Épidémiologie

I.3.1. Prévalence mondiale

Le syndrome de l'intestin irritable est la maladie gastro-intestinale la plus diagnostiquée. Sa prévalence au niveau mondial est de **5,8% à 17,5% avec une nette prédominance féminine** (14,15).

Selon plusieurs études, la prévalence du SII est la plus élevée dans l'ensemble des pays industrialisés. Le SII peut exister chez tous les âges mais le diagnostic se fait le plus souvent dans la population adulte avant l'âge de 35 ans environ (16).

I.3.2. Prévalence en France

Le SII est une maladie fréquente qui touche **environ 5%** de la population soit près de **9.000.000** de personnes en France. Actuellement le SII est un motif de consultation fréquent chez les médecins généralistes et les gastro-entérologues, représentant **50% des consultations en gastro-entérologie** (3,15).

En outre, il a un impact économique certain (absentéisme, examens complémentaires, médicaments). Même si cette affection n'engage pas le pronostic vital, elle altère de manière significative la qualité de vie des malades constituant donc un véritable problème de santé publique (15).

I.4. Diagnostic du SII

I.4.1. La Démarche du diagnostic

Le diagnostic du SII est compliqué du fait de son polymorphisme clinique, de l'existence de similitudes de la symptomatologie avec d'autres maladies intestinales et de l'absence d'examens spécifiques. La démarche diagnostic des médecins repose d'une part **sur l'élimination de maladies gastro-intestinales organiques** et ceci par la prescription d'examens complémentaires, et d'autre part, elle repose sur **les signes cliniques rapportés par le patient** (17).

I.4.2. Diagnostic clinique

Aujourd'hui le diagnostic du SII en France est **essentiellement clinique**. Il repose sur les symptômes qui sont cités dans les critères de Rome IV (*voir 1.1.1.1*). Ils doivent s'inscrire dans une **durée de six mois au moins** (avant le diagnostic) (17).

I.4.2.1) L'examen clinique

L'examen clinique du médecin repose d'abord sur :

- **l'anamnèse** : l'histoire de la maladie, les habitudes alimentaires du patient et la notion du stress
- **les signes cliniques** évocateurs de la maladie
- **des examens complémentaires** (un bilan sanguin, parfois un toucher rectal et une coloscopie) afin d'éliminer une cause organique (9).

I.4.3. Diagnostic différentiel

Parfois un examen médical accompagné d'un interrogatoire ne suffit pas pour le diagnostic du SII, donc une période d'observation est nécessaire accompagnée de conseils alimentaires pour évaluer l'évolution des symptômes (18).

De plus, la symptomatologie clinique du SII est parfois identique à celle d'autres maladies telles que : la maladie coéliquue, l'intolérance au lactose, une allergie alimentaire, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, une lithiase biliaire, l'hyperthyroïdie, une infection intestinale(ou parasitose) ou un cancer colorectal (19,20). D'où la nécessité d'effectuer des examens plus approfondis pour poser le diagnostic.

I.4.3.1) Les examens complémentaires :

Les examens complémentaires : biologiques et radiologiques :

- ils sont essentiellement réalisés pour éliminer une pathologie organique
- ils ne doivent pas être répétés inutilement chez les patients
- aucun examen complémentaire ne permet d'affirmer la maladie du SII faute d'un biomarqueur spécifique (9).

Les examens complémentaires sont indiqués dans les situations suivantes :

- âge supérieur à 50 ans
- suite à un séjour à l'étranger
- en cas de présence de sang dans les selles ou d'une anémie
- des symptômes nocturnes
- un amaigrissement inexpliqué
- une modification récente des symptômes.

La présence de **signes cliniques d'alarmes** nécessite la recherche d'une pathologie organique.

Bilan biologique :

- **Bilan sanguin** : souvent normal mais permet parfois d'éliminer une pathologie organique :
 - une NFS (numération de la formule sanguine) à la recherche d'une anémie
 - Dosage de la CRP (protéine C-réactive): elle est élevée dans le cas d'un syndrome inflammatoire
 - la **calprotectine fécale (ou « FC »)** : dans les formes avec diarrhée, son dosage peut permettre de discriminer entre une maladie inflammatoire et le SII (taux normal). Elle est rarement prescrite en ville puisqu'elle est non-remboursée (21).
 - Dosage de la TSH (en cas de SII-D) pour éliminer une hyperthyroïdie
 - Dosage des AC(anticorps) anti-transglutaminases (en cas de SII-D) pour éliminer une maladie coéliquue (0 à 3%) (19,20).
- **Analyse des selles** : une coproculture afin de rechercher une cause infectieuse en cas de diarrhée aiguë

Le Bilan radiographique :

- Échographie abdominale
- Coloscopie
- Endoscopie digestive haute(19)

I.5. Conséquences potentielles au long terme

Même si le SII n'est pas une maladie débilitante, à la différence de la maladie intestinale inflammatoire elle peut considérablement réduire la qualité de vie des personnes qui en souffrent.

Parfois chez certaines personnes les symptômes peuvent être suffisamment graves nécessitant une hospitalisation, d'où l'importance de la prise en charge précoce des malades. En cas de SII à diarrhée prédominante, les risques sont la déshydratation et une carence nutritionnelle.

Le stress peut provoquer la crise des symptômes du SII, qui peut engendrer le stress (un cercle vicieux) et parfois même la dépression (10).

I.6. Fonction physiologique du tractus intestinal

I.6.1. Rôles physiologiques du tractus gastro-intestinal

Le tractus intestinal assure non seulement la digestion et l'absorption des aliments mais aussi d'autres rôles physiologiques importants tels que: la **perméabilité intestinale**, l'**homéostasie intestinale** et la **régulation de la motilité** qui permet d'éliminer les déchets biliaires, les substances toxiques et de prévenir les stases microbiennes (22).

I.6.1.1) L'intestin grêle

L'intestin grêle est composé de trois segments : le duodénum a pour rôle de neutraliser la forte acidité des aliments digérés par l'estomac, le jéjunum assure le péristaltisme intestinal et l'iléon assure l'absorption de l'eau, la vitamine B12, les électrolytes et les sels biliaires (23) .

I.6.1.2) Le gros intestin

Le gros intestin ou le côlon fait suite à l'intestin grêle, se prolongeant jusqu'à l'anus. Il est composé du côlon ascendant(ou proximal), du caecum et du rectum : au niveau de sa fonction, le côlon assure la motricité colique et la dégradation glucides en acides gras à chaîne courte sous conditions anaérobies.

C'est le compartiment digestif le plus riche en microorganismes étant composé d'un microbiote extrêmement dense et diversifié. (constitué de bactéries, d'archées, de champignons/levures ou encore de virus) (24). Le caecum assure la protection du gros intestin en évitant la contamination par les bactéries présentes dans le côlon, et le rectum assure la défécation.

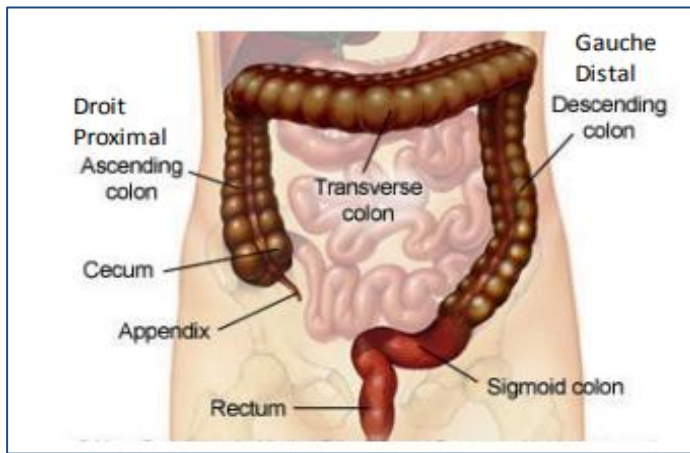


Figure 5: Anatomie du côlon humain (25)

I.6.2. Homéostasie de la Barrière Intestinale

I.6.2.1) Structure et rôles de la Barrière Intestinale

- Une barrière physique efficace

Chez un sujet sain la barrière intestinale (BI) joue un rôle de protecteur contre l'invasion des germes pathogènes, tout en permettant une tolérance vis-à-vis de la flore commensale.

La protection physiques de la BI est assurée par:

- une défense mécanique : assurée part par les cellules épithéliales et la couche du mucus intestinal
- les jonctions serrées qui relient les cellules intestinales entre elles, bloquant le passage des microorganismes
- le péristaltisme intestinal : permettant le renouvellement rapide des cellules intestinales, empêchant les germes pathogènes de s'installer (26,27).

- Une barrière chimique et immunitaire

La barrière intestinale fait intervenir des mécanismes chimiques qui assurent également la régulation des flux intestinaux et la défense contre les germes pathogènes via des réponses immunitaires et inflammatoires.

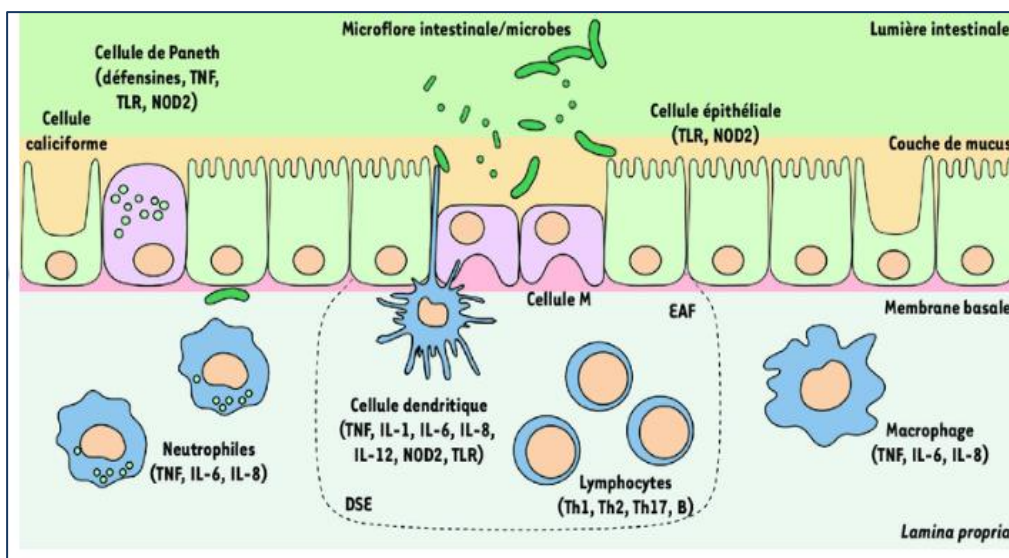


Figure 6. Mécanismes de défenses de la barrière intestinale (28)

I.6.2.2) Rôle de L'Épithélium intestinal dans l'homéostasie intestinale

L'épithélium intestinal est l'interface de l'interaction entre **le microbiote intestinal et les tissus de l'hôte**. Cette barrière est renforcée par la **présence d'une couche de mucus** et des **facteurs immunitaires** (29).

Rôle du mucus intestinal

Le mucus intestinal assure l'immunité innée car il contribue à la protection antimicrobienne non spécifique ; il assure d'une part la protection physique de la barrière intestinale contre les bactéries/antigènes, et d'autre part il constitue une barrière chimique faisant intervenir : les IgA (anticorps sécrétés dans la lumière intestinale intervenant dans la réponse immunitaire adaptative), les lysozymes et des peptides antimicrobiens.

Rôle des cellules épithéliales

Les cellules épithéliales interviennent dans l'immunité intestinale par des moyens de communication avec la flore bactérienne luminale, et ce par l'intermédiaire de **récepteurs spécifiques de l'immunité innée : les PRR** (pattern recognition receptors) (30,31).

Les PRR sont représentés par **les TLR** (Toll-like receptor) qui sont des récepteurs transmembranaires) et **les NOD** (nucléotide binding oligomerization domain) qui sont des récepteurs intra cytoplasmiques. Ces derniers sont exprimés par un grand nombre de **cellules épithéliales** (entérocytes) et de **cellules immunitaires innées** de la muqueuse intestinale (macrophages et cellules dendritiques) et reconnaissent certains **motifs bactériens, les PAMP** (pathogen-associated moléculaire pattern).

Ainsi, la stimulation des TLR active plusieurs mécanismes de **l'immunité innée** (phagocytose, synthèse des peptides antimicrobiens) et **de l'immunité adaptative** via la synthèse de cytokines et de chimiokines (IL-1, -6 et -8).

Cette activation immunitaire déclenche une **réponse inflammatoire** via **différentes voies de signalisation**, telles que la voie des **MAPK** (mitogen activated protein kinase) ou des **NFκB** (31).

La muqueuse intestinale est entourée par un épithélium spécialisé composé d'entérocytes et de trois autres cellules épithéliales :

- **Les cellules caliciformes** sont impliquées dans la signalisation cellulaire et les interactions cellule/cellule. Elles déterminent les propriétés du mucus (élasticité, adhérence) et sécrètent également des **peptides dits en feuilles de trèfle** (TFF). En conditions physiologiques, les TFF assurent l'intégrité de la muqueuse : lors des agressions bactériennes, virales ou médicamenteuses et dans certaines pathologies inflammatoires, elles sont essentielles dans la régénération des muqueuses épithéliales. Avec les mucines ils protègent les monocouches cellulaires en augmentant la viscosité du mucus (31,32).
- **Les cellules de Paneth** sécrètent des peptides antimicrobiens tels que les lysozymes, α-défensines, phospholipases et lectines de type C qui interviennent dans l'immunité innée (29,33).
- **Les cellules endocrines** libèrent des hormones (la sécrétine, cholécystokinine et la somatostatine), qui régulent la motricité et les sécrétions intestinales (31).

I.6.2.3) Les interactions et échanges intercellulaires

- La Perméabilité intestinale

La perméabilité est une propriété de la barrière intestinale qui permet les échanges, soit paracellulaires ou transcellulaires entre la lumière intestinale et le milieu intérieur. Elle s'oppose donc à la fonction de barrière physique intestinale qui essaye de contrôler les flux paracellulaires d'antigènes bactériens et autres. Cette perméabilité intestinale est possible grâce à la formation d'une monocouche continue et polarisée par les cellules épithéliales au niveau de l'épithélium intestinal. Cet ensemble forme un complexe jonctionnel intercellulaire: le complexe jonctionnel apical, qui est composé de jonctions serrées (tight junctions), de jonctions adhérentes, de desmosomes et de jonctions communicantes (gap-junctions) (33). **L'étanchéité de la barrière intestinale** est assurée par ces **jonctions intercellulaires**.

Les jonctions serrées

Les jonctions serrées (TJ) sont des complexes protéiques qui jouent un rôle essentiel dans la polarité cellulaire et dans la régulation de la perméabilité intestinale. Les jonctions serrées assurent deux fonctions principales :

L'adhérence par maintien de la cohésion des cellules assurant l'étanchéité entre deux compartiments tissulaires et **la fonction de barrière** en bloquant la circulation des protéines et lipides dans la bicouche lipidique ainsi que le flux de molécules et d'ions au niveau de l'espace paracellulaire (31).

Les protéines transmembranaires des TJ clés (l'occludine, les claudines et la molécule d'adhésion jonctionnelle ou JAM) forment des complexes protéiques qui interagissent avec les protéines de *zonula occludens* (un constituant de la plaque cytosolique des TJ) se liant au cytosquelette d'actine. Lorsque cette actine se contracte, elle mène à une perméabilité accrue d'électrolytes de petites molécules.

L'espace paracellulaire n'est pas totalement imperméable et il laisse une quantité contrôlée de petites particules (moins de 400 daltons) traverser pour atteindre la lamina propria, un phénomène qui joue un rôle clé dans la tolérance immunitaire (34,35).

Une barrière intestinale dynamique

La fonction dynamique de la barrière intestinale permet de répondre à de nombreux stimuli de types physiologiques, pathologiques et pharmacologiques.

En effet, il y a une restructuration continue des jonctions serrées qui est induite par des facteurs alimentaires, de signalisation neuro-hormonale, de médiateurs inflammatoires et de voies de signalisation cellulaires (33).

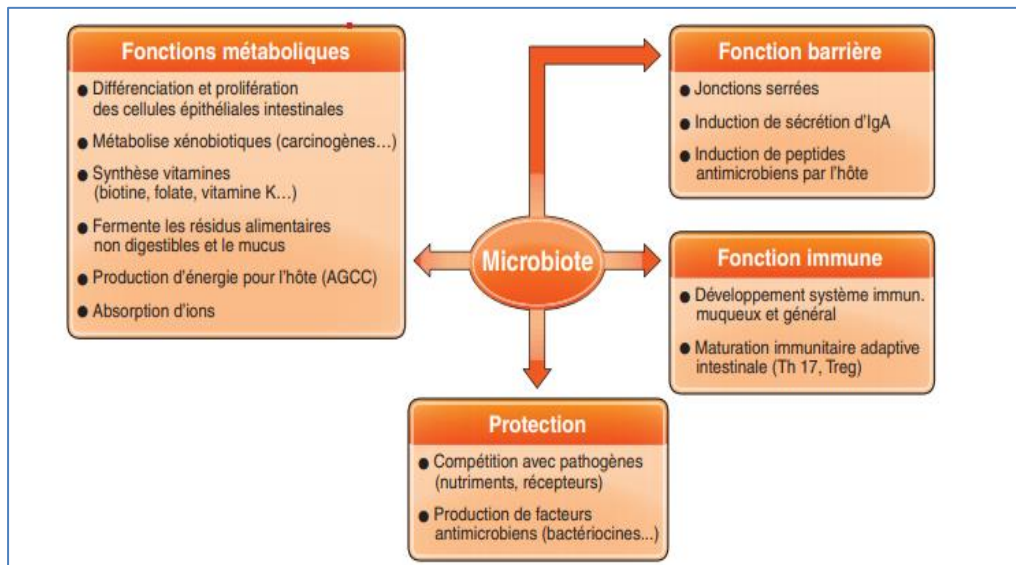


Figure 7: Principales fonctions du microbiote vis-à-vis de l'hôte (36)

I.7. La physiopathologie du SII : Étiologie

I.7.1. Les mécanismes impliqués dans le SII

Une physiopathologie complexe

Connaitre la physiopathologie du SII est important pour le diagnostic et la prise en charge des malades. Aujourd'hui, les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le SII sont mieux connus et ils sont multifactoriels. Plusieurs mécanismes peuvent coexister chez un même patient. L'importance de l'interaction entre le SNC (système nerveux central) et le SNE (système nerveux entérique) est souvent soulignée pour expliquer les troubles intestinaux liés à la maladie.

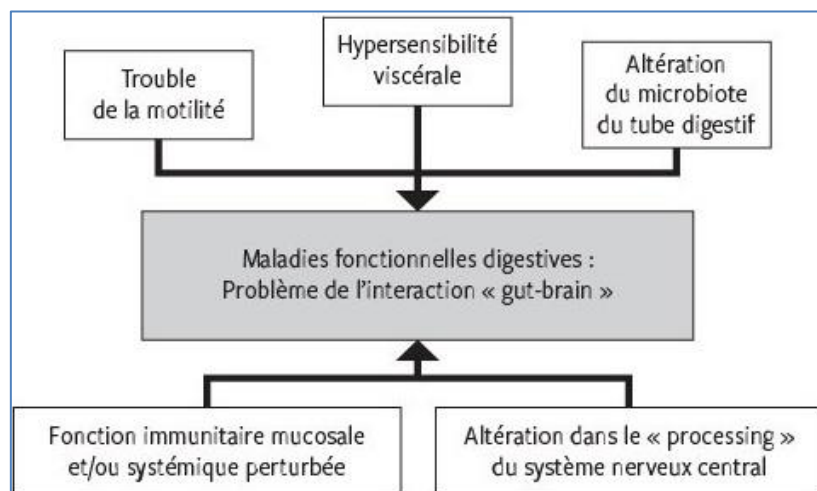


Figure 8. Mécanismes physiopathologiques qui peuvent être impliqués dans le SII (2)

Les mécanismes relativement connus concernent :

- **des facteurs centraux (voies nerveuses)** : l'hypersensibilité viscérale correspondant à des sensations digestives exacerbées ; des anomalies de l'intégration centrale des messages issus du SNE.
- **des facteurs périphériques(intestin)** : une augmentation de la perméabilité de la paroi intestinale ; des troubles de la motricité intestinale ; l'existence d'une inflammation locale ; une perturbation du microbiote intestinal (1).

Le SNE : le « deuxième cerveau » : la fonction du tractus gastro-intestinal (GI) est modulée par le **Système Nerveux Entérique** (SNE) ou le « **deuxième cerveau** » dont on parle beaucoup actuellement. Il fait partie du système nerveux périphérique, qui est composé de plus de 500 millions de neurones, ils sont distribués en deux réseaux complexes : le plexus myentérique et le plexus sous-muqueux (ou de Meissner) (1,37).

I.7.2. Perturbation des voies nerveuses

I.7.2.1) Troubles du SNC

Le dysfonctionnement de l'axe intestin-cerveau

Le cerveau peut influencer la fonction de l'intestin **via le système nerveux autonome** (SNA : dont le sympathique et le parasympathique). Inversement, l'intestin pourrait influencer le cerveau **via les neurones intrinsèques afférents primaires**.

Les mécanismes responsables du dysfonctionnement de l'axe « cerveau-intestin » sont donc aussi bien centraux que périphériques.

Selon une étude publiée en 2011:

- les mécanismes centraux prennent en compte **l'anxiété, la dépression** et la **somatisation du SII**.
- les dysfonctionnements périphériques sont caractérisés par **l'hypersensibilité viscérale**, une altération de **la motilité intestinale**, du système entéro-endocrinien et des réponses immunitaires (38).

Éléments physiopathologiques identifiés : le microbiote envoie des signaux vers le SNC via les cellules endocrines intestinales entraînant la libération de la sérotonine, l'activation des cellules dendritiques et des lymphocytes B (libération de cytokines). Cela entraîne également la libération de métabolites bactériens, c'est-à-dire des acides gras à chaîne courte (AGCC), qui sont des sources d'énergie pour les tissus de l'hôte. Dans le sens inverse, les phénomènes du stress et des émotions affectent la composition du microbiote par le biais des hormones du stress et le système nerveux sympathique (39).

- Les mécanismes du modèle du « top-down » et « bottom-up »

Un modèle conceptuel, appelé **le modèle « top-down » (du cerveau à l'intestin) et « bottom-up » (de l'intestin au cerveau)** explique les interactions bidirectionnelles entre le SNC et le SNE via deux axes bien spécifiques : le HPA (Hypothalamic–pituitary–adrenal axis) et le HANS (Hypothalamic–autonomic nervous system axis) : on distingue les effets du stress extéroceptif (du milieu extérieur), et du stress intéroceptif (de l'organisme lui-même) qui agissent respectivement sur le cortex cérébral et le SNE.

- **Le « stress extéroceptif » et l'axe HPA** : au niveau du cortex, lorsque ce stress est chronique, il peut induire une activation anormale des zones cérébrales (en particulier de l'amygdale et de l'hippocampe) entraînant une diminution de la réponse HPA, et donc une réduction de la libération de cortisol. Selon le « top-down », cette réduction du cortisol favorise une réponse immunitaire accrue avec

la libération d'interleukines et des TNF-alpha, qui à leur tour activent les circuits cérébraux par les voies nerveuses afférentes selon le « bottom-up ».

- **Le « stress intéroceptif » et l'axe HPA :** les infections peuvent entraîner une perméabilité intestinale accrue avec une activation immunitaire ce qui induit les mécanismes du « bottom up ».
- **Le « stress extéroceptif » et l'axe HANS :** sous l'influence du stress central, HANS (hypothalamus et efférents sympathiques) active la libération de neuropeptides Y (NY). Ces derniers activent les mastocytes au niveau entérique, entraînant une réponse immunitaire et une inflammation avec la libération d'IL-1, d'IL-6 et de TNF-alpha. Cette inflammation stimule la libération locale de neurokinines, de médiateurs de la douleur (c'est-à-dire la substance P), de CGRP (peptide apparenté au gène de la calcitonine P) et de 5-HT (sérotonine).
- **Le « stress intéroceptif » et l'axe HANS :** les infections peuvent également activer les voies nerveuses ascendantes dont les terminaisons nerveuses sont en grande partie situées dans la partie médiale du thalamus directement connectée à l'hypothalamus (40).

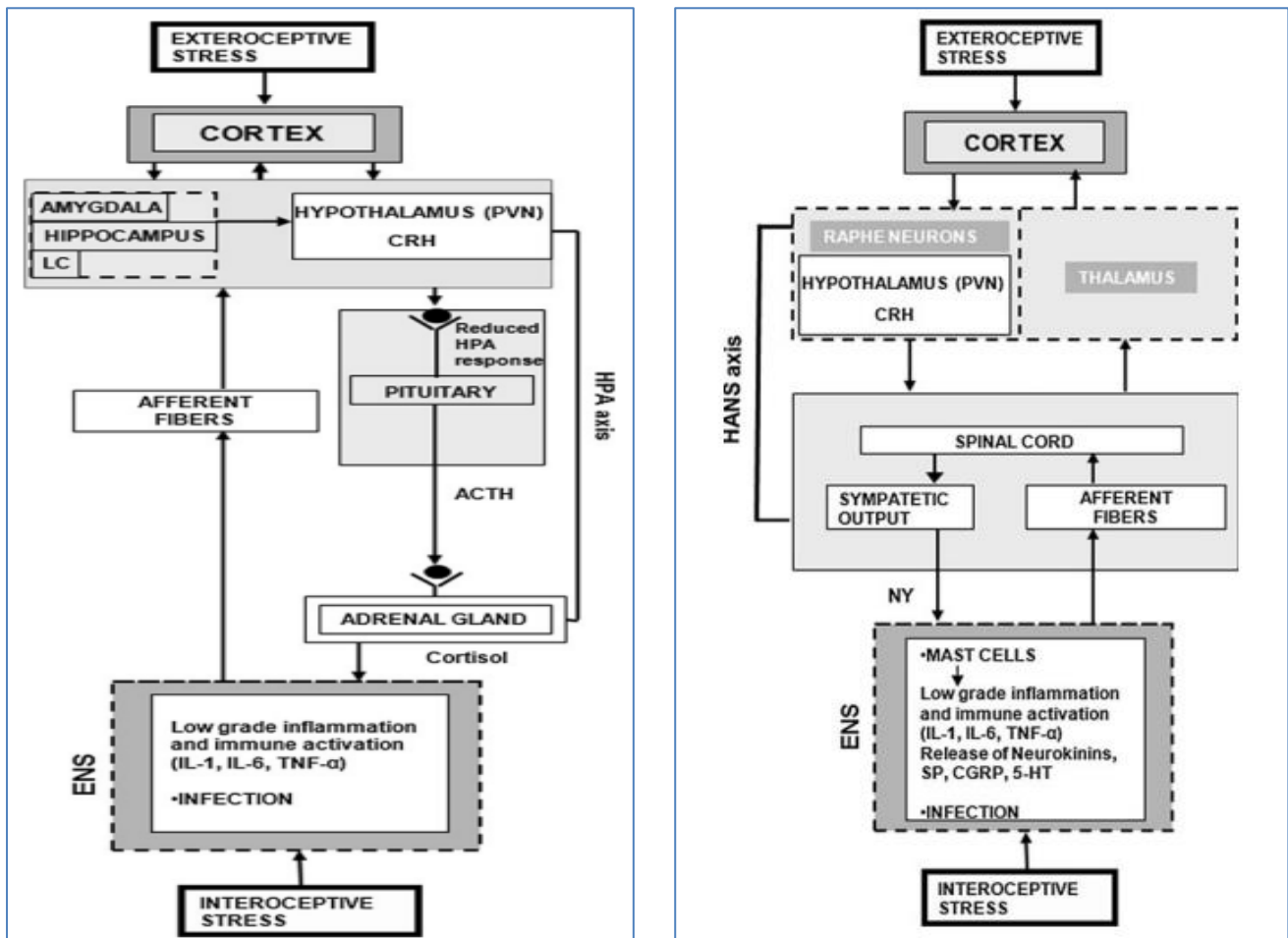


Figure 9 : Les communications bidirectionnelles de l'axe HPA (à gauche) et HANS (à droite) selon les modèles « top-down et bottom-up » (40)

I.7.2.2) Mécanismes dus au stress

Le **stress a une action directe sur l'axe HPA** (d'après le modèle « top down ») pouvant modifier la douleur viscérale. En effet, il peut changer l'intégration des stimuli douloureux (Nociception processing) au niveau central. Le stress peut également modifier la fonction motrice intestinale (41,42).

La CRF : La « cortico-releasing factor » ou la corticolibérine) est une neurohormone libérée dans le SNC agissant au niveau de l'hypophyse. **Le CRF est un médiateur du stress** qui intervient dans les réponses autonomes, hormonales et comportementales et joue un rôle dans la modulation de la motilité et les sécrétions intestinales. Au niveau gastro-intestinal, elle est libérée par les cellules immunitaires et entérochromaffines et son action permet de moduler la fonction de la muqueuse intestinale (35,43).

La sérotonine: Des concentrations anormales de la **sérotonine** (qui est libérée par les cellules entérochromaffines intestinales) peuvent modifier la régulation du SNC en déclenchant une réaction de stress accrue avec des douleurs abdominales. L'influence de la sérotonine sur la douleur peut également être expliquée par son rôle dans la modulation de la signalisation neuronale au niveau du SNE. Selon le modèle « bottom up », la sérotonine peut activer les nerfs afférents primaires intrinsèques (via les récepteurs 5-HT1P et 5-HT4) et extrinsèques (via les récepteurs 5-HT3). Elle peut donc modifier la transmission de la douleur. C'est pourquoi les effets thérapeutiques des antagonistes de la 5-HT sont potentiellement prometteurs dans le traitement du SII du fait de leur capacité à moduler la nociception viscérale dans le circuit central de stress (44).

I.7.2.3) L'Hypersensibilité viscérale

L'hypersensibilité viscérale retrouvée chez 50 % à 60 % des personnes souffrant du SII, est un phénomène qui est à l'origine de la douleur et des crampes intestinales surtout en présence de ballonnements. Cette hypersensibilité viscérale est particulièrement constatée chez les patients atteints du SII-D, qui présentent une perméabilité intestinale accrue (45).

La pathogenèse exacte de l'hypersensibilité viscérale (VH) n'a pas encore été élucidée, mais des études suggèrent que la VH est provoquée **par une perturbation de la voie sensorielle du système nerveux périphérique ou du système nerveux central** (41).

De plus, deux composantes principales de l'hypersensibilité viscérale ont été identifiées chez les patients atteints du SII : **l'allodynie** (douleur à un stimulus non douloureux) **et l'hyperalgésie** (douleur excessive à un stimulus nociceptif) (46).

Selon certains chercheurs, les mécanismes qui sont impliqués dans la VH sont :

- **La diminution des seuils de perceptions des stimuli** générés par le tractus gastro-intestinal.
- **La sensibilisation des afférents sensoriels primaires du SNA:** un mécanisme sous-jacent également impliqué dans l'hyperalgésie, dont la durée est probablement le déterminant de la nature chronique de la douleur.

- **La dysrégulation des voies descendantes** : module la signalisation spinale nociceptive représentée par le modèle «top down» (41,46).
- **La modification de la transmission de la sérotonine au niveau du cerveau** semble contribuer à l'hypersensibilité du SII.
- **La perméabilité intestinale** : elle déclenche la libération de cellules immunitaires et des médiateurs inflammatoires qui peuvent sensibiliser les neurones afférents primaires responsables d'une hypersensibilité viscérale (45).

I.7.2.4) Processus neuro-immunologique et réponse inflammatoire

L'un des mécanismes de l'hypersensibilité est l'afflux et l'activation accrue de mastocytes et de lymphocytes dans la muqueuse intestinale. La sensibilisation des neurones afférents primaires pouvant être due à la dysbiose, conduit à la libération de leurs médiateurs (neuropeptides, cytokines) et donc à une surexpression des TLR (TLR 2 et TLR 4), qui reconnaissent les motifs bactériens (40).

Les TLR interviennent dans le codage de récepteurs spécifiques impliqués dans la perception viscérale anormale et ils sont également impliqués dans les réponses neuro immunes activées par le stress psychologique chez les patients présentant une hypersensibilité viscérale (41).

De plus, les perturbations du système immunitaire et de la barrière intestinale peuvent altérer la transmission du nociception viscérale (41,47).

Les études sont plus concordantes pour conclure à une expression réduite des cytokines anti-inflammatoires (IL-10 et TG Fb) et une augmentation des cytokines pro inflammatoires (IL-1 β , TNF- α , IL-6 et IL-8). Il est intéressant de noter dans l'une de ces études chez les patients atteints du SII, une légère infiltration de cellules immunitaires interagissant avec l'innervation tissulaire dans l'intestin.

Ce phénomène a aussi été constaté chez certains patients souffrant de comorbidités associées comme la fibromyalgie et la cystite interstitielle (38)

I.7.3. Perturbations au niveau intestinal

I.7.3.1) Perméabilité intestinale accrue

Les patients atteints notamment du SII-D présentent **une perméabilité paracellulaire accrue** due à des anomalies des jonctions serrées au niveau de la barrière intestinale, favorisée par une dysbiose. Il en résulte un flux incontrôlé d'antigènes à travers l'épithélium, ce qui peut déclencher une activation immunitaire, induisant une **réponse inflammatoire locale de bas grade** (35,45).

Il a été démontré que **le stress** (aigu, chronique ou psychologique) modifie les propriétés de la fonction de la barrière **intestinale en augmentant la perméabilité paracellulaire de l'épithélium intestinal** (ainsi que la sécrétion d'eau, d'ions et du mucus). En dehors des effets directs sur les entérocytes, l'augmentation de la perméabilité intestinale induite par le stress passe par le recrutement et l'activation de mastocytes, d'éosinophiles, de macrophages ainsi que des cellules mononucléaires (35).

I.7.3.2) Altération de la motricité intestinale

Les anomalies motrices les plus observées ont été identifiées au niveau de l'intestin grêle, surtout chez les malades diarrhéiques car ils auraient une contractilité colique accrue (48).

Les troubles de la motricité sont influencés par la dysbiose via les enzymes impliquées dans la synthèse de neuromodulateurs (acide gamma aminobutyrique ou GABA) et des produits de fermentation colique (gaz ou acides gras à courte chaîne) (49).

Ils peuvent modifier le transit intestinal et favoriser la rétention intestinale des gaz à l'origine de l'inconfort et des ballonnements intestinaux (45).

I.7.3.3) Dysbiose

- **Rôles du microbiote intestinal.**

Le microbiote intestinal est principalement localisé dans l'intestin grêle et le côlon. Le microbiote intestinal humain est composé de 10^{14} bactéries ainsi que d'autres micro-organismes, tels que les virus, les archées, les parasites et les champignons non-pathogènes. Ce microbiote est **nécessaire pour l'immunité intestinale** car il permet une distinction entre les espèces commensales (amies) et pathogènes. Son déséquilibre va empêcher et réduire les interactions entre le système immunitaire et les agents pathogènes (50).

Il est également impliqué dans **de nombreuses voies métaboliques fondamentales** comme la fermentation des sucres et le métabolisme des acides biliaires et de xénobiotiques.

Dès la naissance, il est formé à partir d'une colonisation bactérienne d'abord par des bactéries aérobies uniquement, puis par des bactéries anaérobies (*Clostridium*, bifidobactérie).

L'accouchement : En cas d'accouchement par voie basse, les nouveau-nés sont d'abord colonisés par les bactéries vaginales (et fécales) de la mère. S'il s'agit d'un accouchement par césarienne le transfert se fera par le microbiote cutané de la mère (de la peau des seins).

Le lait maternel : Le lait maternel contribue à la constitution de l'immunité du microbiote du nouveau-né; il a été démontré que le lait humain et le colostrum fournissent un **développement immunitaire précoce** et une **immunité passive**, grâce à l'action synergique des immunoglobulines, des lysozymes, et de la lactoferrine. De plus, le lait maternel est une source continue d'énergie de bactéries commensales telles que *L. acidophilus*, *L. gasseri*, *B. bifidum* et *B. breve* qui vont constituer le microbiote intestinal du nouveau-né. Il a été démontré que lorsque les oligosaccharides du lait humain (HMO) sont fermentés par le microbiote du nourrisson, ils favorisent sélectivement la croissance et l'activité des bifidobactéries in vitro (30).

- **Les facteurs de la dysbiose**

La dysbiose se définit par le déséquilibre du microbiote intestinal. Elle a des conséquences fonctionnelles importantes liées à de nombreuses pathologies digestives. Le SII s'accompagne de modifications quantitatives ou qualitatives du microbiote intestinal de l'intestin grêle et du gros intestin (51). Ces observations ont conduit à de nombreuses études sur les traitements visant à restaurer l'équilibre du microbiote intestinal tels les probiotiques (52).

Un certain nombre de facteurs peuvent modifier la composition du microbiote intestinal : c'est-à-dire des modifications concernant les conditions physiologiques de l'hôte (le stress et l'état de santé), le régime alimentaire et les circonstances environnementales telles que l'hygiène (l'antisepsie) et la prise d'antibiothérapie ; les antibiotiques peuvent permettre à des bactéries pathogènes telles que le *clostridium difficile* de proliférer dans le côlon, ce qui peut déclencher une colite et provoquer une diarrhée (53,54).

De plus en plus d'études montrent **que les bactéries intestinales** influencent la physiologie digestive, car il existe une différence qualitative et quantitative dans la composition de la flore intestinale entre les patients atteints du SII et les sujets contrôles (45). Selon une étude récente de 2020, une PCR quantitative a été réalisée chez des patients atteints du SII. Les résultats d'analyses des selles ont montré les taux de bactéries commensales : les taux des *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et des *Faecalibacterium prausnitzii* se sont révélés inférieurs chez les sujets atteints du SII comparés aux sujets sains (55).

Les bactéries commensales intestinales et pathogènes peuvent **modifier la nociception viscérale** via la régulation des voies nerveuses afférentes viscérales, par le biais d'une perturbation de la fonction de barrière intestinale ou du système immunitaire intestinal. Ainsi, en altérant la fonction de la barrière intestinale, la dysbiose peut affecter l'axe cerveau-intestin et contribuer potentiellement aux symptômes du SII (41,55). En outre, des études récentes ont montré l'existence d'un lien bidirectionnel entre la dysbiose et les modifications de l'état psychologique des patients souffrant du SII (56).

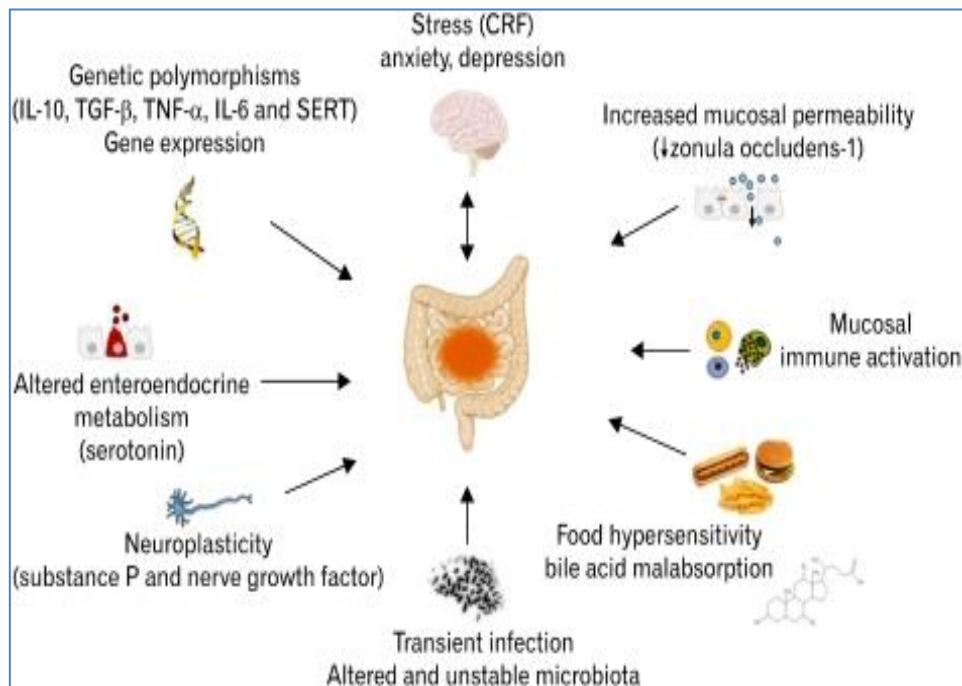


Figure 10. Les mécanismes du SII post-infectieux (38)

- **Les mécanismes du SII post-infectieux (SII-PI)**

le SII-PI résulterait de la persistance **d'un état « inflammatoire » local** (avec des taux élevés de marqueurs inflammatoires) de l'intestin suite à une infection aiguë bactérienne (salmonellose, shigellose, gastroentérite à campylobacter) ou parasitaire (giardiase).

Les autres mécanismes physiopathologiques du SII-PI sont généralement similaires à ceux du SII non-infectieux. La seule différence est que dans le SII post-infectieux, une plus grande hyper-contractilité colique est observée lors de la distension intraluminaire (45,48). Une étude menée en 2014 montre qu'environ 10% des patients atteints du SII auraient une étiologie infectieuse (48).

I.7.4. Facteurs aggravants

L'étiologie du syndrome de l'intestin irritable reste vague mais on a pu identifier des facteurs impliqués dans sa survenue (et pouvant aggraver parfois les symptômes).

I.7.4.1) Le Facteur infectieux

Il semble exister un lien clair entre une infection intestinale initiale suite à l'ingestion d'un pathogène (bactérien/viral/parasitaire) et l'apparition ultérieure des symptômes du SII ; le risque relatif de développer un SII est multiplié par 5 après une infection intestinale. La symptomatologie du SII-post infectieux se caractérise essentiellement par une **forme diarrhéique** avec une date de déclenchement des symptômes bien identifiée par le patient (45).

I.7.4.2) Facteurs psychosociaux

On a remarqué que **les facteurs psychosociaux** (événements stressants de la vie, adaptation difficile, environnement familial ; troubles psychologiques, de l'humeur et de somatisation) peuvent modifier la motilité intestinale et la sensibilité viscérale dans le SII. A l'inverse, la douleur viscérale peut affecter la perception de la douleur centrale, l'humeur et le comportement (41,57).

Un syndrome anxiodépressif fait partie des facteurs contributifs du syndrome de l'intestin irritable. En effet, selon une étude de 2016, les patients atteints du SII ont montré une incidence plus élevée de dépression et d'anxiété (avec une augmentation de 20-30% et de 15-45% respectivement) par rapport au groupe de personnes en bonne santé (41).

De plus, la dépression est deux fois plus fréquente chez les femmes (58).

I.7.4.3) Trouble de somatisation et le SII

Les facteurs psychologiques aident à prédire non seulement la sévérité du SII mais également le phénomène de somatisation. Chez les sujets atteints du SII, les effets du stress, de l'anxiété et de la dépression pourraient se traduire en douleurs (ou crampes) intestinales et/ou troubles de transit. Ce phénomène est expliqué par le **trouble de somatisation** (Somatization disorder ou **SD**), qui se caractérise par des plaintes inexplicables et répétées concernant des symptômes douloureux **gastro-intestinaux**, sexuels et/ou pseudo-neurologiques.

Selon une étude de 2017, les symptômes gastro-intestinaux du SII exacerbèrent ceux de la somatisation, et eux-mêmes vont aggraver la symptomatologie (56).

La somatisation peut également expliquer les comorbidités associées fréquemment observées chez les patients atteints du SII (troubles musculo-squelettiques, génito-urinaires, maux de tête et fatigue).

Jusqu'à un quart des patients souffrant du SII sont admis en psychiatrie pour un trouble de somatisation (59,60). Dans une étude menée en Angleterre en 2007, des sujets non atteints du SII et ayant signalé tous les marqueurs de somatisation (c'est-à-dire, trouble de comportements, anxiétés, troubles de sommeil avec des symptômes somatiques) avaient six fois plus de chances de développer un SII cinq mois plus tard que ceux qui n'avaient été exposés à aucun ou à un seul marqueur. Les auteurs ont donc conclu que la somatisation est un facteur de risque de déclenchement du SII (60).

I.7.4.4) Facteurs alimentaires

- Les FODMAPs

Les symptômes du SII sont parfois déclenchés **voire aggravés** par la consommation de **FODMAPs** (oligo-, di-, monosaccharides et polyols fermentescibles), qui sont des fibres faiblement absorbées par l'intestin (61). **Parmi les fibres insolubles**, le blé et le son peuvent provoquer l'inconfort abdominal et des ballonnements digestifs (62).

Les FODMAPs sont fermentés par le microbiote intestinal avec production de gaz, ce

qui va augmenter la pression lumenale et stimuler la libération de la sérotonine des cellules entérochromaffines. La sérotonine agit sur les fibres nerveuses sensorielles intrinsèques qui à leur tour transmettent l'activation aux fibres nerveuses sensorielles extrinsèques du SNE au SNC (61).

L'approche alimentaire du régime faible en FODMAPs était développée par Sue Shepard, une nutritionniste australienne et décrite en 2005. Le mot FODMAP est un acronyme qui désigne des glucides à chaîne courte présents dans certains aliments tels que : des céréales (le blé) les produits laitiers, le chocolat, le café, certains légumes (asperges, choux) et les fruits à noyau comme exemples (63).

Les FODMAPs mal absorbés sont fermentés par des bactéries intestinales dans le gros intestin ce qui peut aggraver les symptômes caractéristiques du syndrome de l'intestin irritable, provoquant ainsi des ballonnements, des flatulences et un gêne abdominal (17,64).

- D'autres facteurs alimentaires impliqués

Les lipides (aliments gras) ralentissent la vidange gastrique et peuvent augmenter l'hypersensibilité viscérale (quel que soit le sous-type du SII) (1,65).

Ils peuvent également être responsables de l'exacerbation des symptômes postprandiaux dans le SII. De plus, certains types d'aliments peuvent modifier la motricité (surtout postprandiale) (45).

Parmi les autres facteurs qui pourraient être impliqués, il y a l'intolérance à certains aliments.

I.7.4.5) Le Facteur médicamenteux

Certains médicaments perturbent la flore intestinale de façon plus ou moins durable tels que les antibiotiques (dont l'amoxicilline, les fluoroquinolones et les céphalosporines) qui diminuent la qualité et la quantité du microbiote sur plusieurs jours voire plusieurs semaines (50).

I.7.4.6) La Malabsorption biliaire

Jusqu'à un tiers des patients atteints du SII-D auraient une malabsorption idiopathique des acides biliaires (ce qui accélère le transit).

La malabsorption des acides biliaires est un facteur du SII qui peut influencer la perméabilité intestinale. Des études in vitro ont montré que certains acides biliaires comme l'acide désoxycholique et l'acide chénodésoxycholique peuvent induire la phosphorylation du récepteur du facteur de croissance épidermique, entraînant le réarrangement du cytosquelette des TJ par la déphosphorylation de l'occludine, ce qui augmente la perméabilité paracellulaire (66).

I.7.4.7) Le Facteur génétique

De nombreux chercheurs ont essayé de trouver un facteur génétique à l'origine du SII mais sans résultats convaincants. Néanmoins, les patients atteints du SII semblent avoir un ou plusieurs proches qui en souffrent également.

Selon des études, il y aurait une présence éventuelle d'un facteur génétique notamment chez les jumeaux ; le SII est plus fréquemment observé chez les

jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes.

Il a été supposé que chez les personnes génétiquement prédisposées ayant un microbiome sensible, les infections ou les aliments peuvent modifier le microbiome et favoriser une perméabilité intestinale accrue. Cependant, les facteurs génétiques ne jouent qu'un rôle modeste dans le SII, car c'est l'influence de l'environnement sur la fonction des gènes (épigénétique) qui entraîne l'activation ou non de gènes spécifiques pouvant être liés à la physiopathologie sous-jacente du SII (67).

PARTIE II.

Traitements Symptomatiques et Comportementaux

II.1. Thérapies conventionnelles

I.1.1 Les objectifs des traitements du syndrome de l'intestin irritable

Le but de la prise en charge médicale du SII ou de la colopathie fonctionnelle est :

- de diminuer l'intensité et la fréquence des symptômes de la colopathie fonctionnelle
- d'améliorer la vie quotidienne du patient en diminuant la gravité de la maladie
- d'identifier les facteurs déclenchant dans la survenue des symptômes de la maladie : aliments et événements déclenchant
- de suivre les conseils d'alimentation et d'hygiène
- de révéler et d'expliquer ses inquiétudes vis-à-vis de cette maladie (58)

Il est difficile d'envisager un ou des traitement(s) standard(s) pour le SII du fait des symptômes divers. Avant de proposer des traitements médicamenteux, le médecin propose des conseils alimentaires et nutritionnels pour améliorer les symptômes (après l'exclusion d'intolérances alimentaires antérieures).

Les traitements thérapeutiques proposés par le médecin sont essentiellement symptomatiques.

Les traitements symptomatiques du syndrome de l'intestin irritable sont plutôt pris à la demande lors des poussées plutôt que de façon chronique et si un médicament est inefficace, il est arrêté par le médecin, modifié ou adapté.

II.1.1. Traitements symptomatiques

II.1.1.1) Traitements symptomatiques des douleurs abdominales:

- L'effet placebo

L'effet placebo chez les personnes souffrant du SII est un phénomène extrêmement important car il a des effets thérapeutiques prouvés. Les études cliniques sur le SII montrent une réponse placebo significative d'environ 40 à 50% ainsi qu'une relation patient-praticien positive pouvant renforcer cet effet placebo chez les patients atteints du SII.

Par ailleurs, cette étude a rapporté que les zones cérébrales liées à la cognition peuvent induire une analgésie par placebo de la douleur viscérale chez les patients atteints du SII ; l'analgésie par placebo (Placebo analgesia) étant le phénomène de la réduction/disparition de la douleur, lorsqu'un traitement par placebo est administré à un sujet croyant qu'il s'agit d'un traitement analgésique/antidouleur (68,69).

Le symptôme le plus prédominant du syndrome de l'intestin irritable est la douleur abdominale chronique et récurrente, mais comme elle ne s'explique pas par des anomalies structurelles ou biochimiques, **le traitement allopathique actuel reste globalement insatisfaisant** (68).

Le traitement médicamenteux a pour but principal de soulager des douleurs abdominales. En premier lieu, le traitement repose sur les conseils hygiéno-

diététiques qui sont généralement accompagnés de prescriptions d'antalgiques digestifs par le médecin ou le gastroentérologue.

Le paracétamol est un antalgique de palier I souvent utilisé en première intention quand la cause de la douleur est inconnue et il agit sur le système de modulation de la douleur au niveau cérébral (70). Il est indiqué chez les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (dès environ 15 ans). La posologie unitaire usuelle est de 500 mg à 1g par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures minimum (3g par jour au maximum). La durée de la prise ne doit pas dépasser 5 jours sans avis d'un médecin (71).

Les antispasmodiques musculotropes sont privilégiés sur les antalgiques de palier I car ils sont plus efficaces et mieux tolérés.

- Les antispasmodiques musculotropes

Les antispasmodiques musculotropes (et sans effets atropiniques), ont un effet direct sur le muscle lisse et sont indiqués dans les douleurs spasmodiques des voies digestives. Leur avantage est qu'ils ne présentent pas d'effets secondaires anticholinergiques.

Spécialités contenant le phloroglucinol

- **SPASFON LYOC®** (phloroglucinol hydraté 80 mg ou 160mg lyophilisat oral)

Le phloroglucinol est un antispasmodiques non atropinique, ayant un effet antinociceptif viscéral, et est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif et des voies biliaires, en particulier au décours d'épisodes de douleur aiguë (72).

- **SPASFON® comprimés (cp)** (phloroglucinol hydraté 80g + triméthylphloroglucinol 80 mg) : le triméthylphloroglucinol a le même mécanisme d'action que le phloroglucinol. En cas de nausées, la forme des suppositoires est privilégiée.

Autres spécialités

- **DUSPATALIN®/SPASMOPRIV® cp sécable** (mébéverine chlorhydrate 100 mg ou 200 mg) : spasmolytique agissant sur les muscles lisses
- **DEBRICALM® 100 mg/TRANSACALM® 100 mg/DEBRIDAT®** (trimébutine maléate 100 mg ou 200 mg) en comprimés pelliculés. La trimébutine est un agoniste enképhalinergique stimulant la motricité (73).
- **DICETEL® 50 mg ou 100mg** (pinavérium bromure) cp pelliculé : antagoniste calcique agissant sur les cellules musculaires lisses intestinales (74)
- **CANTABILINE® 400 mg cp** (hymécromone): indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles dyspeptiques, elle exerce un effet spasmolytique musculotrope sur les voies biliaires, avec également un effet cholérétique (75).

La mébéverine, le pinavérium bromure et la trimébutine à 200 mg nécessitent une prescription médicale. Comparée à ces spasmolytiques musculotropes, l'efficacité du phloroglucinol est jugée relativement faible selon la plupart des patients. C'est pour cela qu'il n'est pas prescrit en première intention par les gastroentérologues quoiqu'il existe sous forme lyophilisée ou orodispersible, avec un effet rapide sur les douleurs paroxystiques (au bout de 15-20 minutes).

Ces spécialistes préfèrent prescrire d'autres antispasmodiques en association avec des anti-flatulents tels que la siméticone pour avoir un effet spasmolytique recombiné à un effet contre les ballonnements et les flatulences.

- Spécialités antispasmodiques en association

Avec l'alvéline:

L'alvéline est un antispasmodique musculotrope de type papavérinique, non-atropinique retrouvé dans la spécialité de **METEOSPASMYL®**, capsule molle (alvéline citrate 60 mg + siméticone 300 mg) et de **DOLOSPASMYL®** (non remboursé). Ces spécialités sont indiquées dans le traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment les douleurs digestives avec ballonnements/météorismes (76).

Avec la siméticone :

La siméticone est un anti flatulent physiologiquement inerte sans activité pharmacologique, agissant comme pansement digestif. Elle agit en modifiant la tension superficielle des bulles de gaz entraînant leur coalescence, d'où son indication dans le traitement des ballonnements abdominaux.

- **METEOXANE®** (siméticone exprimé en diméticone 125 mg + phloroglucinol hydraté 80 mg): une spécialité fréquemment prescrite par les Gastroentérologues pour son efficacité contre les douleurs abdominales ainsi que les ballonnements.
- **IMODIUMDUO®** (lopéramide de chlorhydrate 2 mg + siméticone 125 mg) : indiqué dans les diarrhées aiguës associées au ballonnement abdominal, et souvent utilisée en cas de gastro-entérite. L'effet recombiné du lopéramide et la siméticone serait plus efficace dans le soulagement de la diarrhée et des flatulences, et mieux tolérée que le lopéramide seule (77).
- **POLYSILANE DELALANDE®** (aluminium hydroxyde 500 mg + siméticone 250 mg) cp à croquer/sucer : traitement symptomatique des gastralgies et du météorisme intestinal.

Avec le charbon

Le charbon activé est un appoint intéressant pour le SII grâce à ses propriétés absorbantes qui calment les ballonnements. Il est à usage à court terme.

Le charbon et la siméticone en association sont utilisés dans la prise en charge de dyspepsies et météorismes intestinaux : **CARBOSYMAG®** (siméticone 45 mg + charbon activé 140 mg) ; **CARBOSYLANE®** (siméticone 45 mg + charbon activé 140 mg) (78,79). Les autres spécialités à base de charbon sont : **ACTICARBINE®** : (papavérine chlorhydrate 14 mg + charbon active 70 mg). La papavérine est un antispasmodique musculotrope, inhibiteur du calcium. Cette association est indiquée dans les troubles fonctionnels intestinaux (80) ; **CARBOLEVURE®** (charbon 109,0 mg + levure déshydratée vivante 108,5 mg). Cette association est indiquée dans la prise en charge du SII avec diarrhées (78,81).

- Spécialités à base de siméticone seule

Comme beaucoup de patients souffrent de ballonnements et de flatulences intestinaux fréquents et préoccupants, il y a un intérêt considérable pour les spécialités à base de siméticone seule, relativement nouvelles sur le marché et en vente libre : **SILIGAZ®** (siméticone 275,5 mg caps); **DULCOGAS®** (siméticone 125 mg/stick) ; **IMONOGAS®** (siméticone 240 mg caps molle) (82).

- Les antidépresseurs

Les antidépresseurs sont prescrits en 2^{ème} ou 3^{ème} intention par les médecins en France quand les antispasmodiques classiques s'avèrent inefficaces même si leur usage reste limité. Les antidépresseurs ont une **action antalgique à faible dose**, en plus de leur action sur l'humeur. Pour autant, aucun traitement antidépresseur ne dispose de l'AMM en France dans l'indication du SII, mais peut être envisagé pour les patients présentant un syndrome anxiodépressif (83).

Les antidépresseurs à visée antalgique de la classe des tricycliques sont utiles dans certaines douleurs rebelles et sévères, car ils agissent sur les mécanismes de la douleur et peuvent diminuer l'hypersensibilité viscérale. Mais à cause d'une grande variabilité interindividuelle de l'efficacité et de la tolérance, la prise en charge s'avère compliquée. De plus, le choix de l'antidépresseur prescrit par le médecin et du dosage repose sur son rapport bénéfices/risque.

L'efficacité sur la douleur intestinale lors du syndrome de l'intestin irritable a été démontrée chez deux classes d'antidépresseurs : les antidépresseurs tricycliques (TCA) et les Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS).

Les ISRS modifient et régulent la sensibilité viscérale et la motricité intestinale en agissant directement sur la libération de la sérotonine (5-HT).

C'est pour cela qu'ils représentent un choix thérapeutique intéressant compte tenu de l'influence de la sérotonine sur la modification de l'hypersensibilité intestinale.

Les TCA sont les antidépresseurs qui ont fait l'objet du plus grand nombre d'études avec une augmentation progressive des doses jusqu'à atteindre une posologie optimale efficace sans atteindre les posologies utilisées pour traiter la dépression.

En revanche, les résultats des essais cliniques réalisés avec les ISRS sont moins convaincants : Ils ont noté une amélioration des troubles de l'humeur mais une efficacité moindre sur les symptômes douloureux (19).

Utilisation selon le sous-type du SII prédominant

Des études ont montré des résultats divergents concernant l'efficacité des ISRS tels que la fluoxétine, la paroxétine et le citalopram, avec effets secondaires à types de diarrhées, donc il est déconseillé de les prescrire chez les patients ayant un SII-D alors que les antidépresseurs tricycliques ralentissent le transit intestinal, donc ils sont déconseillés pour les sujets avec un profil de SII-C. Ainsi, les TCA sont utilisés dans le SII-D et les ISRS sont utilisés dans le SII-C.

Toutefois, certaines études ont estimé que les antidépresseurs ISRS sont préférés aux TCA, même si ces derniers sont plus efficaces dans la modulation de la douleur intestinale à faible dose. En effet, les TCA ont des effets indésirables perturbant la vie quotidienne du patient tels que : la rétention urinaire, la tachycardie, la constipation et la sécheresse de la bouche (types anticholinergiques) ; l'hypotension, des étourdissements, la somnolence, la confusion est la prise de poids. Les TCA doivent donc être utilisés avec précaution (84,85).

Étude sur les ISRS

Selon une étude publiée dans le « Cureus » en août 2018, les ISRS ont un effet anti-inflammatoire en diminuant la synthèse des cytokines pro-inflammatoires comme les IL-1 et en augmentant les cytokines anti-inflammatoires, notamment les IL-10. Cet effet est bénéfique dans le traitement du SII.

Dans la conclusion de cette étude l'auteur a insisté sur le lien entre le SII et la dépression mais considère que ce lien est multifactoriel. En effet, pour l'élucider, il y

a des études plus approfondies qui doivent être menées pour arriver à une approche préventive et thérapeutique avec les antidépresseurs (85).

Étude sur les TCA

Dans une autre étude d'un ECR (essai clinique randomisé) les résultats obtenus avec l'amitriptyline ont montré une nette amélioration globale des symptômes du SII par rapport à un placebo, avec une réduction des douleurs abdominales et un meilleur transit. En effet, l'amitriptyline semble réduire l'hypersensibilité due au stress indépendamment du système autonome.

Comparaison d'efficacité

Une méta-analyse comparant les effets des TCA (l'amitriptyline et la nortriptyline) par rapport aux ISRS (la fluoxétine) a montré qu'il y a une amélioration des douleurs abdominales et des ballonnements avec les deux traitements.

L'amitriptyline et la nortriptyline améliorent le transit intestinal chez les patients atteints du SII-D et SII-C, tandis que la fluoxétine améliore le transit uniquement chez les patients atteints de SII-C.

Bien que cette méta-analyse ait montré l'efficacité de l'amitriptyline en particulier dans le traitement du SII, d'autres études approfondies sont nécessaires pour obtenir des résultats plus précis. En plus, les doses utilisées varient selon les études (86).

studies	Definition of response	response	
		Amitriptyline	placebo
Mertz et al[16], 1998	improvement of IBS symptoms determined by patients	5/7	2/7
Morgan et al[17], 2005	improvement of IBS symptoms determined by patients	13/22	5/22
Rajagopalan et al[18], 1998	improvement of IBS symptoms determined by patients	7/11	3/11
Vahedi et al[19], 2008	Complete loss of symptoms at the end of the study or at least two scores with a decrease in the number of symptoms	17/25	10/25

Figure 11. Réponse au traitement par l'amitriptyline (86)

Selon une autre étude plus récente de 2020, les TCA et les ISRS pourraient améliorer globalement les symptômes du SII ; Environ 55 % des patients traités avec des TCA ou des ISRS constateront une amélioration, contre environ 35 % avec un placebo. Mais seul le TCA a soulagé les douleurs abdominales chez environ 60 % des patients, contre 30 % environ chez ceux ayant reçu le placebo (21).

Enfin, les antispasmodiques sont les traitements classiques les plus utilisés contre les douleurs abdominales pour leur tolérance et leur bonne innocuité, car ils n'ont que peu ou pas d'effets secondaires par rapport aux antidépresseurs. Le recours aux antidépresseurs reste toutefois une option plausible en cas d'échec des traitements classiques.

- Les antiépileptiques :

Les antiépileptiques sont souvent utilisés dans les douleurs neuropathiques et les syndromes douloureux chroniques. Ils agissent sur l'excitabilité neuronale en modulant l'activité des canaux ioniques, des récepteurs ou des voies de signalisation intracellulaires au niveau médullaire (87).

Études sur la prégabaline et la gabapentine dans le traitement du SII

La prégabaline (**LYRICA®**) et la gabapentine (**NEURONTIN®**) peuvent être utilisées pour traiter les troubles caractérisés par une hypersensibilité viscérale, comme le SII. Ils agissent par la modulation des flux de calcium, ce qui est leur mécanisme d'action le plus prouvé scientifiquement.

En se liant aux sous-unités $\alpha 2\delta$ des canaux calciques voltages-dépendants au niveau des membranes neuronales présynaptiques, la gabapentine et la prégabaline peuvent entraîner une diminution de la libération des neurotransmetteurs libérés au niveau du SNC. Par conséquent, ils peuvent affecter les voies de signalisation (88).

En effet, une étude de 2011 sur des modèles animaux présentant une hypersensibilité intestinale (induite par un stimulus inflammatoire ou un stress) a montré que la gabapentine et la prégabaline induisaient une inhibition du nociception viscéral. Cela a conduit à une réduction de la transmission de la douleur. On note également une inhibition de l'allodynie intestinale et l'hyperalgésie par la gabapentine et la prégabaline, mais le mécanisme n'a pas encore été bien précisé.

Chez les patients atteints du SII, il a été démontré que la gabapentine et la prégabaline peuvent réduire la sensibilité rectale et la distension intestinale. Mais des recherches plus approfondies sont nécessaires pour conclure sur la diminution de l'hypersensibilité viscérale par la gabapentine et la prégabaline en tant que ligands du $\alpha 2\delta$ (88).

Des données récentes montrent que la gabapentine et la prégabaline sont également impliquées dans la modulation des voies pro-inflammatoires par l'inhibition des voies de signalisation NF- κ B. En effet, sur des cultures cellulaires ou neuronales il a été démontré une inhibition de l'activation du NF- κ B par ces deux molécules ; le NF- κ B est un facteur de transcription impliquée dans la réponse immunitaire (88).

Une étude publiée en 2018 a fourni des données nouvelles suggérant un effet bénéfique de la **prégabaline** sur les douleurs abdominales, les ballonnements et la diarrhée chez les personnes souffrant du SII. Ces résultats ont été observés en particulier chez les patients atteints de SII de type mixte et de SII à prédominance diarrhéique (89).

Les antidépresseurs à faible dose (en privilégiant les tricycliques) et les antiépileptiques restent des options médicamenteuses de troisième ligne pour le traitement du SII lorsque les antidouleurs classiques échouent. Ils ne sont pas fréquemment utilisés pour traiter la douleur abdominale vue leurs nombreux effets secondaires (90).

- Antagonistes sélectifs de 5-HT₃ dans le traitement du SII-D:

On a vu que la stimulation des récepteurs 5-hydroxytryptamine-3 (5-HT₃ ou récepteurs sérotoninergiques) favorise la motilité et la sécrétion intestinale, qui sont altérées chez les patients souffrant du SII.

L'Alosétron

L'alosétron, étant un antagoniste sélectif de la sérotonine 5-HT₃. Dans plusieurs études, il a été révélé que cette molécule est associée à une amélioration globale des symptômes du SII, notamment chez les femmes. La dose initiale est de 0,5 mg deux fois par jour pendant quatre semaines, qui peut être augmentée à 1 mg deux fois par jour si nécessaire avec une dose maximum à 2 mg/jour. Des complications graves à types de colite ischémique et de constipation sévère ont été observées chez une minorité de sujets. C'est pour cela que, l'alosétron n'est utilisé que dans certains pays pour le traitement des femmes atteintes du SII-D sévère dont le traitement conventionnel a échoué, sous un programme de « risk management » (gestion de risque). La dose peut tout de même être modulée pour limiter ce risque (91,92).

Le Ramosétron

Le ramosétron est un autre antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT₃, qui a été commercialisé au Japon, en Corée du Sud et à Taiwan. Selon des études faites sur les animaux, ils ont observé une réduction de la défécation induite par la corticolibérine qui est un inhibiteur du nociception colique. Chez les sujets males atteints du SII-D, le ramosétron s'est avéré efficace dans l'amélioration de la consistance des selles, et son efficacité était identique à celle de la mébévérine concernant les douleurs abdominales. Bien que d'autres études prospectives soient nécessaires pour évaluer l'efficacité du ramosétron chez les femmes et pour évaluer son innocuité à long terme il semble être l'un des agents les plus prometteurs pour les patients atteints du SII-D (93).

II.1.1.2) Traitements pour les troubles du transit

- Anti-diarrhéiques

Les anti-diarrhéiques sont utilisés dans le SII-D afin la fréquence des selles, associés à une bonne réhydratation et des mesures hygiéno-diététiques (94).

IMODIUM®, **DIARETYL®** 2 mg gél ; **Imodium Lingual®** 2 mg lyoph oral : (lopéramide) : Le lopéramide est un anti-diarrhéique appartenant aux analogues structuraux des opiacés. Il agit en ralentissant le transit et en réduisant les sécrétions intestinales, ses effets sont rapides et durables et sa posologie est assez flexible selon la fréquence des diarrhées. En cas de diarrhée chronique, la posologie est de 1 gélule trois fois par jour, alors que pour les diarrhées aiguës, la posologie est de 2 gélules trois fois par jour pouvant aller jusqu'à 8 gélules par.

Le dépassement de cette posologie ou un usage prolongé expose à un risque de constipation grave (95).

Mais, le lopéramide ne doit pas être utilisé en cas de diarrhée infectieuse bactérienne car il peut provoquer une stase intestinale favorisant la pullulation microbienne pouvant être responsable d'un abcès (96,97).

De plus, en tant que opiacé de substitution, le lopéramide pourrait provoquer des dépendances aux fortes doses et donc des abus d'usages (98).

- Pansements digestifs

SMECTA® (diosmectite 3 g) : la diosmectite est un pansement digestif à l'argile, utilisé comme traitement symptomatique de la diarrhée fonctionnelle chronique chez l'adulte, et vu son innocuité, il est beaucoup plus utilisé que le lopéramide. Il est également indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux affections intestinales fonctionnelles chez l'adulte (99).

Le **BEDELIX®** (montmorillonite beidellitique 3 g, sachet) est un autre pansement digestif à l'argile en poudre souvent utilisé dans le traitement symptomatique des dérèglements chroniques de l'intestin (100).

- Laxatifs

Les laxatifs sont utilisés pour traiter la constipation chez les sujets atteints du SII-C en plus des mesures hygiéno-diététiques. Il en existe différents types avec des propriétés différentes :

Les laxatifs de lest (ou laxatifs doux)

Ce sont des substances naturelles ni digérées ni absorbées par l'organisme qui agissent en gonflant ou en augmentant de volume en présence de l'eau corporelle modifiant ainsi la consistance des selles, qui sont donc éliminées plus facilement.

Le **PSYLIA®** (tégument de la graine d'Isphagul : 3,6 g par sachet) : vu sa richesse en fibres solubles, il est utilisé pour ses effets bénéfiques sur le transit intestinal. Son indication principale est le traitement symptomatique de la constipation chez l'adulte, par son effet laxatif en formant des mucilages accélérant le transit. Il agit également sur les diarrhées en absorbant en partie l'excès d'eau, d'où la formation de selles plus consistantes (101,102).

Selon des recherches cliniques, les doses optimales se situent entre 20 et 30 g par jour. Mais malgré une amélioration du transit grâce au psyllium, certains Gastroentérologues jugent que son efficacité est modérée (103).

Les autres spécialités à base d'Isphagul sont le **SPAGULAX®** (d'Isphagul 2,143 g sous forme de poudre effervescent suspension buvable/mucilage pur) et le **TRANSILANE®** (Isphagul Tégument 40,23 % pdre pour suspension buvable). Ils sont remboursés à 30% par la sécurité sociale (104).

Les laxatifs osmotiques

On peut citer par exemple : le **DUPHALAC®** (lactulose), le **FORLAX®**

TRANSIPEG®/IMPORTAL® (macrogol) et le **SORBITOL DELALANDE®**. Ils agissent en ramollissant les selles par un appel d'eau dans l'intestin. Avec les laxatifs de lest, ce sont les laxatifs à privilégier puisqu'ils ont un mode d'action purement physique, n'étant pas absorbés par l'organisme. Ils sont efficaces et dénués de toxicité. Malheureusement, l'effet souhaité est atteint seulement 24 à 48 heures après la prise (105).

Les anti-diarrhéiques et les laxatifs restent des traitements symptomatiques agissant sur la régulation du transit et doivent s'accompagner de règles hygiéno-diététiques.

II.1.1.3) Les nouveaux traitements médicamenteux du syndrome de l'intestin irritable sans AMM

- Le linaclotide

Le linaclotide est un agoniste la guanylate cyclase (de l'enzyme). Cette molécule a démontré son efficacité en particulier dans la prise charge du syndrome de l'intestin irritable, **SII-C** avec un profil de tolérance satisfaisant.

- L'eluxalodine

L'eluxalodine est une molécule qui a une action agoniste sur les récepteurs opioïdes μ (mu) et κ (kappa) et une action antagoniste sur les récepteurs delta (δ -opioïde). Elle est efficace dans la prise en charge des patients atteints du **SII-D** et elle agit également sur les douleurs abdominales. Elle est contre-indiquée chez les sujets ayant des antécédents de pancréatites aiguës.

Le linaclotide et l'eluxalodine ont obtenu une AMM européenne mais ne sont pas encore disponibles en France (92,106).

Le tableau suivant présente les résultats des essais cliniques de l'eluxadoline chez les patients atteints du syndrome de l'intestin irritable à prédominance diarrhéique (SII-D).

Study type	Reference	RCT	Nation (s)	Study duration	Clinical outcome	Adverse events
Phase II, 807 IBS-D patients (IBS-2001) randomized to eluxadoline 5, 25, 100 and 200 mg b.i.d. p.o. vs. placebo	Dove et al. [44]	RCT	US	12 weeks	↓Worst abdominal pain (WAP), ↓Bristol Stool Scale (bSS) by eluxadoline 100 and 200 mg p.o. twice daily for 12 weeks	Constipation, abdominal pain, nausea more frequent in the 200 mg eluxadoline group
Phase III, 1280 IBS-D patients (IBS-3001) randomized to eluxadoline 75 and 100 mg b.i.d. p.o. vs. placebo	Lacy et al. [45]	RCT	US, Canada, UK	26 weeks	↓Worst abdominal pain (WAP), ↓Bristol Stool Scale (bSS) by eluxadoline 75 and 100 mg p.o. twice daily for 12 weeks (FDA endpoint) and 26 weeks (EMA endpoint)	Constipation, abdominal pain, nausea, respiratory infections after both eluxadoline 75 and 100 mg twice daily p.o.
Phase III, 1145 IBS-D patients (IBS-3002) randomized to eluxadoline 75 and 100 mg b.i.d. p.o. vs. placebo	Lacy et al. [45-47]	RCT	US, Canada, UK	26 weeks with 4 weeks' washout period	↓Worst abdominal pain (WAP), ↓Bristol Stool Scale (bSS) by eluxadoline 75 and 100 mg p.o. twice daily for 12 weeks and 26 weeks; absence of symptoms rebound after 4 weeks' washout	Constipation, abdominal pain, nausea, respiratory infections after both eluxadoline 75 and 100 mg twice daily p.o.

RCT, randomized-controlled clinical trial; US, United States of America; UK, United Kingdom; IBS-D, diarrhea predominant irritable bowel syndrome; EMA, European Medicines Agency.

Figure 12. Résultats des essais cliniques de l'eluxadoline (106)

- Le lubiprostone

Selon une étude récente de 2017, le lubiprostone (Amitiza®) appartient à la classe des prostones, qui entraîne une amélioration significative chez les patients ayant un SII-C. Il agit en augmentant la concentration de chlore dans les sécrétions intestinales, entraînant l'élimination de sodium dans la lumière intestinale de façon passive ; il semble aussi avoir un effet de stimulation de la motricité intestinale et un effet sur la perméabilité intestinale (8,84).

II.2. Thérapies complémentaires

II.2.1. La naturopathie

Les patients qui souffrent du SII peuvent parfois avoir recours à la médecine naturelle (la phytothérapie et l'aromathérapie). Ces traitements sont utilisés traditionnellement dans beaucoup de régions du monde depuis des siècles, surtout en Asie. En France, il y a peu de médecins formés en phytothérapie/aromathérapie, donc souvent les patients tentent de chercher par eux-mêmes des alternatives naturelles, en compléments à leurs traitements allopathiques. Même si les traitements naturels ne guérissent pas totalement le SII, ils peuvent améliorer les symptômes digestifs.

Les plantes les plus utilisées dans le traitement du SII sont le curcuma, le fenouil, et comme antispasmodiques, la mélisse et la menthe poivrée dont les feuilles permettent de soulager les spasmes gastro-intestinaux et les flatulences, et l'huile essentielle aide à réduire les troubles digestifs (107).

La phytothérapie désigne le traitement fondé sur les extraits de plantes et les principes actifs naturels alors que l'aromathérapie est fondée sur les huiles essentielles, c'est-à-dire des extraits concentrés d'une partie spécifique d'une plante qui agissent sur une pathologie ciblée (108).

II.2.1.1) La Phytothérapie :

- Curcuma (*Curcuma longa*)

Le curcuma longa est une plante originaire d'Asie et il est connu pour ses propriétés, anti-oxydantes et anti-inflammatoires. Des études précliniques extensives ont montré son potentiel thérapeutique dans le SII, mais avec des limites : selon une étude menée en 2012, l'efficacité du curcuma en gélules a été évaluée chez deux groupes de sujets avec deux doses différentes (72 mg, une fois et 72 mg deux fois par jour respectivement). La prévalence du SII a été réduite de 53 % et à 60 % dans les groupes respectifs avec une diminution marquée des symptômes du SII. Cependant, la fiabilité de cette étude a été jugée relativement faible, car elle n'a pas inclus d'essais contrôlés par placebo pour pouvoir confirmer ces résultats (109).

- Autres plantes

Un exemple est la menthe poivrée (*mentha × piperita*) reconnue pour ses propriétés digestives. Elle est le plus souvent utilisée en France par voie orale en infusion.

D'autres plantes pouvant être consommées en infusion pour leurs bienfaits digestifs sont : la mélisse : elle atténue les spasmes douloureux de l'intestin ; l'anis vert : réduit les spasmes, les ballonnements et les gaz (110) ; le fenouil, quant à lui a un effet carminatif, favorisant l'évacuation des gaz (111).

II.2.1.2) L'Aromathérapie:

- Les antispasmodiques à base d'huiles essentielles

La Menthe poivrée

L'huile essentielle de menthe poivrée (*mentha × piperita*) est reconnue pour ses propriétés antispasmodiques et stimulantes qui ont été révélées dans plusieurs

études, ainsi que ses effets anti-nauséeux et carminatives (anti-flatulence). Ces propriétés ont été prouvées cliniquement (112,113).

Il semblerait que les effets thérapeutiques de l'huile de menthe poivrée soient dus à des divers mécanismes d'actions au niveau du tractus gastro-intestinal : relaxation musculaire par inhibition des canaux calcique, modulation de la sensibilité viscérale, et du stress psychosocial, effet antimicrobien et anti-inflammatoire. En effet, in vitro, le menthol supprime la production de médiateurs inflammatoires à partir des monocytes humains. De plus, ces effets anti-inflammatoires peuvent être induits, via les TRPM8 (canaux spécifiques du menthol activé par le froid nociceptif) (114).

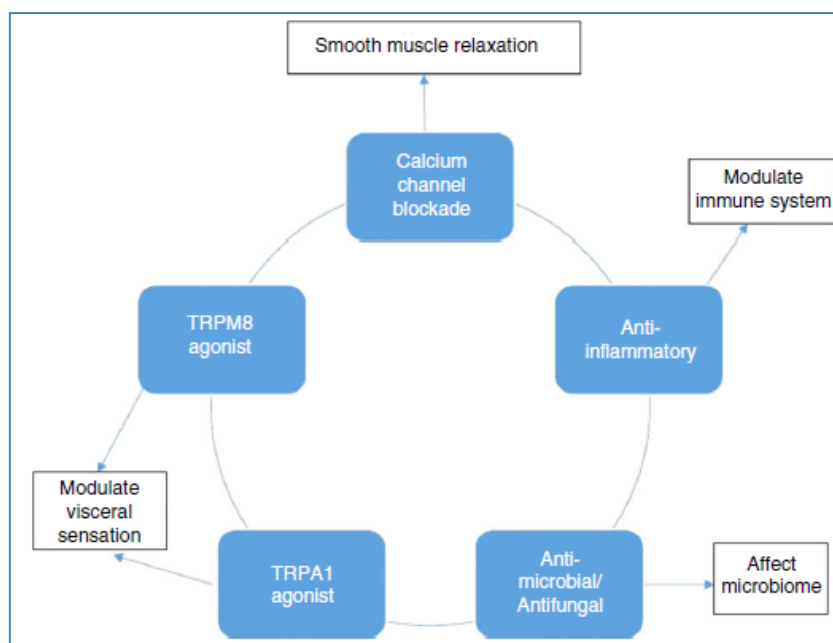


Figure 13. Mécanismes d'action potentiels de l'huile de menthe poivrée dans le tractus gastro-intestinal (113)

Dans la plupart des études de méta-analyses, l'huile essentielle de menthe poivrée a une efficacité supérieure au placebo concernant la diminution des symptômes chez les patients atteints du SII. Par contre, la menthe poivrée n'est efficace qu'à court terme (113).

II.2.2. Homéopathie

L'*Hypericum perforatum* est un traitement homéopathique indiqué dans la dépression. Il peut être bénéfique dans le traitement du SII en modulant le stress et la sérotonine (115).

Toutefois, selon une étude de 2019 sur quatre ECR, il est impossible de tirer des conclusions définitives quant à l'efficacité et à l'innocuité de l'homéopathie clinique, car elle est individualisée chez les patients atteints du SII (116).

Conclusion sur la naturopathie

Les effets thérapeutiques des plantes sont reconnus, mais non prouvés, de même que leurs effets indésirables. Leur efficacité est prometteuse, mais reste insuffisante et non extrapolable d'un pays à un autre. D'où l'intérêt d'études à l'échelle locale intégrant les caractères socio-culturels, qui peuvent aider à conseiller et orienter les patients recherchant des traitements naturels pour leur côlon irritable.

II.2.3. Méthodes alternatives

II.2.3.1) Les Thérapies cognitivo-comportementales (TCC)

Le but des TCC est d'améliorer la réactivité émotionnelle envers les symptômes du SII (surtout chez les patients qui souffrent de troubles de somatisation). Cela concerne principalement des méthodes de relaxation. Les TCC peuvent apporter un bénéfice chez 60 % des patients atteints du SII (117).

- Les mécanismes des TCC

Plusieurs études suggèrent qu'ils peuvent induire une amélioration des troubles psychologiques, ce qui conduit à une amélioration des symptômes gastro-intestinaux (GI) ; à l'inverse, l'effet direct des TCC sur les symptômes gastro-intestinaux peut conduire à une réduction des troubles psychologiques. Cela souligne à nouveau l'intérêt du lien cerveau-intestin dans les mécanismes du SII (118).

- Les techniques de relaxation

Les techniques de relaxation les plus courantes sont la méditation, la sophrologie, le yoga et l'hypnose :

- La Sophrologie : La sophrologie repose sur des exercices de respiration, de visualisation, de concentration et de relaxation qui essayent de rééquilibrer le corps et les émotions afin de mieux gérer le stress et les symptômes du SII (les douleurs, crampes). Elle utilise le concept de la « cohérence cardiaque » qui est une respiration régulière permettant de contrôler le rythme cardiaque. Elle est issue de la synchronisation de l'activité du système nerveux sympathique et parasympathique (119).
- Le Yoga : La pratique du yoga permet d'agir contre le stress et l'anxiété par des exercices corporels spécifiques, afin d'atteindre un bien-être physique et spirituel. Selon plusieurs études sur des sujets atteints du SII comparant un traitement pharmacologique avec la pratique du yoga, les chercheurs ont constaté une diminution significative en matière d'anxiété, et de symptômes intestinaux chez les patients ayant pratiqué le yoga. D'autres études ont montré que le yoga améliorerait de manière significative la qualité de vie même sans traitements pharmacologiques. Néanmoins, cette étude n'a pas pu être validée et le yoga ne peut pas être recommandé comme thérapie systématique contre le SII (120).
- La Méditation est une autre méthode de relaxation. D'après une étude, elle aide à améliorer l'état psychique en se focalisant sur les sensations et les perceptions internes du sujet (117). La méditation améliore notamment la douleur abdominale et les ballonnements (121).
- L'Hypnothérapie : ou l'hypnose diminue la sensibilité viscérale, surtout chez les patients atteints du SII-D. En diminuant la sensibilité rectale, les selles sont moins fréquentes avec une diminution de l'urgence fécale (122).

Selon une étude publiée en 2016, l'amplification centrale de la douleur, qui est en partie responsable des symptômes du SII, serait liée à une augmentation de l'excitation émotionnelle et des anomalies cognitives (hypervigilance).

D'ailleurs des études d'IRM fonctionnelle ont démontré que l'hypnothérapie semble conduire à la normalisation du dysfonctionnement central de la perception de la douleur (118).



Figure 14. Technique de relaxation de la sophrologie (123)

II.2.3.2) Méthodes non-conventionnelles

- L'Ostéopathie viscérale

Cette méthode dans le traitement du SII est utilisée quand une perte ou une restriction de la mobilité du côlon est à l'origine d'une colopathie fonctionnelle.

Une étude a confirmé ce bénéfice en comparant chez 31 patients les effets de trois séances d'ostéopathie avec des séances de simples légers massages : l'ostéopathie viscérale améliore les distensions intestinales à court et à long terme, les douleurs abdominales, et diminue la diarrhée ainsi que la sensibilité rectale.

Les essais sont donc encourageants, mais leurs résultats doivent être confirmés par des études plus approfondies (124,125).

- L'Acupuncture :

Bien qu'elle soit utilisée par 27% de personnes touchées par le SII, l'acupuncture ne semble apporter aucun bénéfice sur la sévérité des symptômes du SII selon une enquête menée par l'APSSII, ni sur l'amélioration de la qualité de vie des patients d'après une étude d'après de 1800 patients (126,127).

Conclusion sur les méthodes alternatives

Parmi ces traitements dits alternatifs, seule l'hypnose a clairement montré une action bénéfique sur les symptômes.

Il est tout de même important de noter que selon certaines études, les patients atteints du SII ayant des troubles somatiques ont du mal à reconnaître le rôle que jouent les facteurs psychologiques dans la persistance des symptômes du SII. Donc le fait de se focaliser uniquement sur les facteurs psychologiques pourrait s'avérer inefficace (57).

II.3. Règles hygiéno-diététiques

II.3.1. Prise en charge alimentaire

II.3.1.1) Favoriser les fibres solubles

Chez les personnes souffrant du SII, il est recommandé d'éviter de consommer une quantité excessive de fibres qui peuvent accentuer ou déclencher la douleur et les ballonnements (58).

En général, les fibres solubles sont à favoriser car elles se solubilisent plus facilement dans l'eau formant des gels lors de la digestion permettant de prévenir la constipation. Elles stimulent moins le système digestif que les fibres insolubles, et donc elles peuvent être consommées par des personnes ayant des « intestins fragiles ».

II.3.1.2) L'effet du régime pauvre en FODMAPs

Le but du régime pauvre FODMAPs consiste à limiter les aliments riches en glucides ou sucres "fermentescibles" en s'appuyant sur les habitudes alimentaires et sur la tolérance du patient.

Ce régime est souvent adopté pour gérer les symptômes digestifs chez les patients atteints du SII, mais il existe des preuves limitées de son efficacité par rapport à un régime occidental normal. Néanmoins, il constitue une stratégie diététique couramment recommandée pour le traitement du SII et serait efficace chez une personne sur deux (58).

- Mécanismes soupçonnés

Selon une étude sur la gestion des symptômes gastro-intestinaux par l'approche du FODMAPs, les auteurs émettent l'hypothèse que les TFI (troubles fonctionnels intestinaux) ne seraient pas dus à une malabsorption des glucides à chaînes courtes car le passage des FODMAPs alimentaire dans l'iléon et dans le gros intestin est un phénomène normal. Mais elles seraient plutôt dues à une réponse intestinale anormale ou exagérée à la digestion de ces aliments (128).

En effet la cause du déclenchement des symptômes chez une personne atteinte du SII lors de l'ingestion d'un FODMAPs (comme le lactose ou le fructose) est liée à la réponse du SNE à une distension luminale. La distension luminale est due à une hypersensibilité viscérale et une production excessive des gaz due à la nature du microbiote ou à des problèmes de motilité) (128).

- Étude sur le régime pauvre en FODMAPs sur les symptômes du SII

Dans une ECR à simple insu chez des patients atteints du SII en 2013, les effets d'un régime pauvre en FODMAPs ont été comparés à un régime australien classique (64).

Résultats de l'étude :

- Les scores globaux de symptômes gastro-intestinaux :

Ils étaient inférieurs chez les sujets malades lors du régime pauvre en FODMAPs par rapport au régime australien.

- Les ballonnements, la douleur abdominale et les flatulences :
Ces symptômes étaient diminués chez les malades lors du régime pauvre en FODMAPs par rapport au régime australien, ce qui montre que le régime pauvre en FODMAPs peut soulager les symptômes chez les personnes atteintes du SII (64).

- Efficacité selon le sous-type du SII
Les patients atteints des sous-types SII-C et du SII-D étaient plus satisfaits du changement de la consistance des selles suite au régime pauvre en FODMAPs. Mais une amélioration de la fréquence des selles n'a été observée que chez les cas souffrant du SII à prédominance diarrhéique (SII-D).

Les symptômes gastro-intestinaux fonctionnels chez les sujets souffrant du SII étaient réduits de moitié avec le régime pauvre en FODMAPs par rapport au régime australien.

Ainsi, ces résultats soutiennent l'idée que le régime pauvre en FODMAPs est efficace chez les patients atteints du SII ainsi que son utilisation potentielle comme traitement de première intention (64).

Subject group	Diet	Bloating		Abdominal pain		Dissatisfaction with stool consistency	
		VAS (0–100 mm)					
IBS (n = 30)	Typical Australian	45.1 (35.1–55.0)	<i>P</i> < .001	43.8 (35.0–52.5)	<i>P</i> < .001	47.8 (37.6–57.9)	<i>P</i> < .001
	Low FODMAP	24.2 (17.1–31.2)		22.5 (16.3–28.6)		25.9 (18.9–32.9)	
Healthy controls (n = 8)	Typical Australian	11.8 (5.9–17.8)	<i>P</i> = .742	9.6 (5.1–14.4)	<i>P</i> = .742	17.7 (7.5–27.9)	<i>P</i> = .547
	Low FODMAP	10.4 (5.4–15.4)		9.1 (4.6–13.7)		10.1 (4.9–15.2)	

Figure 15. Scores de ballonnements, de douleurs abdominales et d'insatisfaction quant à la régularité des selles après un régime pauvre en FODMAPs par rapport à un régime australien chez des participants atteints du SII et chez des sujets sains (64)

- Étude sur l'effet du régime FODMAPs sur le microbiote intestinal

D'après une étude, il a été rapporté qu'un régime pauvre en FODMAPs augmentait la diversité microbienne du microbiote intestinal par rapport au régime australien chez des patients atteints du SII (et chez des sujets en bonne santé). Mais, le régime pauvre en FODMAPs a réduit l'abondance bactérienne totale (61,129).

- Limites du régime pauvre en FODMAPs

Comme pour tous les régimes alimentaires, le régime pauvre en FODMAPs présente des limites dans le traitement du SII. Ce régime n'est pas un remède universel pour les patients atteints de troubles fonctionnels de l'intestin :

- Il soulage certains symptômes chez environ 75% des patients, mais a peu de bénéfice chez d'autres.

- Les études n'ont pas encore bien identifié les facteurs prédictifs bénéfiques en dehors de l'adhésion à ce régime alimentaire.
- Les symptômes intermittents persistent, bien qu'à un niveau devenu tolérable, chez de nombreux patients qui suivent le régime
- On note une hyperréactivité symptomatique à la réintroduction des FODMAPs dans l'alimentation bien que cet aspect n'ait pas été formellement étudié
- La restriction de la consommation d'aliments riches en FODMAPs pourrait entraîner un manque de fibres alimentaires riches en prébiotiques. Cela pourrait potentiellement perturber le bon fonctionnement du gros intestin. La restriction des produits à base de blé peut entraîner une réduction de l'apport en fibres, alors que les conseils diététiques visent en partie à assurer un apport continu et adéquat de polysaccharides résistants, amyliques ou non.
- Même si ce régime soulage les symptômes globaux chez la majorité des patients atteints du SII, il exige tout de même une observance élevée (128).

Limitier les FODMAPs est un régime qui peut être tenté pour améliorer les symptômes du SII, mais ce régime peut être est contraignant à suivre.

II.3.2. Activité physique

Selon une étude suédoise menée en 2011, la pratique d'une activité physique permet de soulager les symptômes chez les patients atteints du SII (130).

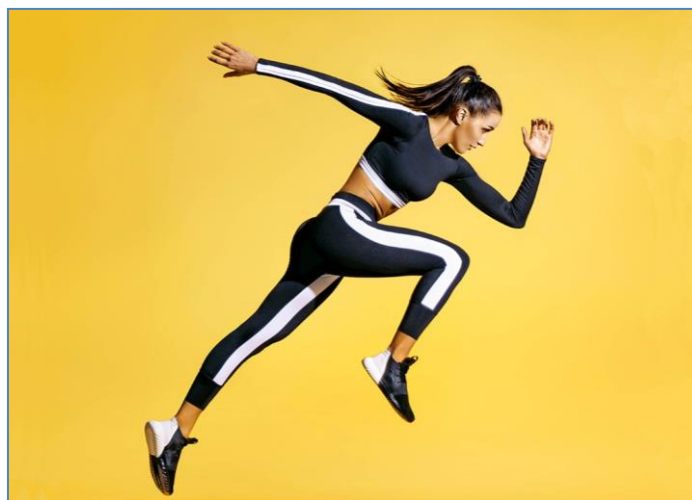


Figure 16. Le sport (131)

L'intensité de la maladie a été évaluée à la fin de l'étude par l'**IBS-SSS** (un score prenant en compte les douleurs abdominales, les ballonnements, les troubles du transit et l'impact global de la maladie) (130,132).

Ce score avait diminué de 51 points chez les patients ayant reçu l'instruction d'augmenter leur activité physique, contre seulement 5 points dans le groupe témoin de patients qui ont reçu l'instruction de maintenir leur mode de vie.

De plus, la proportion de patients présentant une aggravation des symptômes du SII au cours de l'étude était nettement plus importante dans le groupe de contrôle que dans le groupe d'activité physique (130).

II.3.3. Conclusion sur les Traitements Symptomatiques et Comportementaux

Enfin, en cas d'échec d'une ou plusieurs de ces molécules, avec évaluation prospective des symptômes, on peut se tourner vers les antidépresseurs tricycliques à faible dose en guise de traitement de seconde intention. On peut utiliser, en troisième intention, l'hypnose, seulement en ayant recours à un praticien qui a reçu une formation spécifique, ou bien les antiépileptiques, le tout en prenant garde aux effets secondaires. L'activité physique est essentielle dans la prise en charge du SII.

De plus, le traitement du SII devrait idéalement être basé sur le sous-type du SII. Mais, les résultats d'études sont trop limités pour le moment. De plus, plusieurs traitements peuvent être testés avant que le patient ne ressent un soulagement de ses symptômes. Il existe tout de même quelques preuves de prises en charges spécifiques au type du SII ; le régime pauvre en FODMAPs, et le traitement par psyllium donneraient les meilleurs résultats chez les patients atteints du SII-D comparé aux autres sous-types du SII (133).

PARTIE III.

Traitements par modulation du microbiote intestinal

III.1. Antibiotiques

Certains antibiotiques sont généralement prescrits pour les patients souffrant du SII en cas de syndrome infectieux associé.

III.1.1. La Rifaximine

La rifaximine est un dérivé de la rifamycine qui est un antibiotique gastro-intestinal per os à large spectre agissant sur les bactéries aérobies et anaérobies Gram-positives et Gram-négatives. Il s'agit d'un antibiotique faiblement absorbé ayant donc une sécurité très favorable, et en plus, il a une « résistances croisée » faible avec d'autres antibiotiques. Grâce à ces propriétés, le développement d'une résistance bactérienne à la rifaximine est improbable (134).

Il est utilisé dans les cas du syndrome de l'intestin irritable à diarrhée prédominante. La rifaximine par son activité antibactérienne, entraîne la réinitialisation de la diversité microbienne au niveau de la flore intestinale conduisant à une réduction de la fermentation bactérienne et une réduction des symptômes cliniques du SII (135). Cette molécule n'a pas d'AMM en France dans le traitement du SII-D, par contre son utilisation a été approuvée par la FDA des États-Unis en Mai 2015. La seule indication pour laquelle la rifaximine a obtenu une AMM en France est la prévention des rechutes d'épisodes d'encéphalopathie hépatique chez les adultes (136).

III.1.1.1) Étude clinique sur la rifaximine

Une étude publiée en 2016 portant sur un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par un placebo a été réalisé pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du traitement répété avec la rifaximine chez des patients atteints du SII-D. Sur les 1074 sujets traités, 692 avaient rechuté. Parmi ces cas de rechutes, 636 sujets avaient été choisis au hasard pour reprendre encore une fois la rifaximine dont 308 sujets servaient de placebos.

III.1.1.2) Conclusion d'étude

Des améliorations significatives ont été notées pour la prévention des récurrences, la réponse durable et l'urgence de la défécation. Les taux d'événements indésirables étaient faibles et similaires entre les groupes.

Des améliorations significatives ont été observées chez un groupe de patients présentant des symptômes récurrents du SII-D.

Les résultats ont montré une diminution des douleurs abdominales par rapport aux placebos (50.6% vs 42.2%).

Un traitement répété avec la rifaximine s'est révélé efficace et bien toléré.

III.1.1.3) Limites de l'usage de la rifaximine

Bien que cette étude ait eu un résultat positif, des questions subsistent quant au rôle des antibiotiques non systémiques à long terme, en particulier lorsque les patients atteints de SII-D peuvent nécessiter des années de prise en charge des symptômes. Ainsi, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre l'algorithme de traitement chez les patients qui peuvent perdre leur réactivité à la rifaximine (137).

Pour conclure l'usage de la rifaximine dans le traitement du SII-D est bénéfique car elle présente un excellent profil de sécurité et une faible résistance croisée avec d'autres antibiotiques. Cependant des données supplémentaires d'études sont nécessaires en ce qui concerne l'adaptation de la dose efficace de rifaximine ainsi que le besoin éventuel d'une deuxième cure dans le cas d'une récurrence des symptômes chez certains patients.

Le recours à ce médicament et aux traitements n'ayant pas d'AMM en France est limité par leurs coûts (le linaclotide coûte 560 \$ pour 90 jours et la rifaximine 330 \$ pour 14 jours) et par le manque de données sur leur innocuité à long terme (21).

III.1.2. Le Métronidazole (FLAGYL)

Le métronidazole est un antibiotique antibactérien antiparasitaire de la famille des nitro-5-imidazolés. Selon une étude antérieure, il semble avoir un effet thérapeutique bénéfique pour les patients atteints du SII soupçonnés d'être atteints du SIBO (small intestinal bacterial overgrowth), qui est une maladie intestinale adjacente présentant des symptômes identiques au SII.

Cette maladie serait causée par une prolifération bactérienne intestinale chez les patients atteints du SII post infectieux, mais sa prévalence n'a pas encore été déterminée (138).

Selon une étude parue en 2015 évaluant l'efficacité du traitement dans le cadre du SII-PI, le métronidazole peut soulager la symptomatologie (amélioration de l'urgence et de la fréquence des selles et de la douleur abdominale). Cependant, des recherches primaires supplémentaires sur la gestion pharmacologique du SII-PI sont nécessaires, car il s'agit d'un sous-groupe cliniquement distinct du SII avec une pathogenèse sous-jacente différente (139).

III.1.3. La Ciprofloxacine

Dans le contexte d'un **SII-PI du voyageur**, les antibiotiques sont utilisés en traitements pour raccourcir la durée des diarrhées, et en prophylaxie, surtout chez des personnes à risque et/ou présentant des antécédents médicaux.

Pour la plupart des destinations de voyage, l'antibiotique de choix utilisé est une fluoroquinolone dont la plus utilisée est la ciprofloxacine à 500 mg à raison d'une ou deux fois par jour pendant 14 jours maximum (ou parfois la lévofloxacine) car il est efficace contre la majorité des entéropathogènes. Mais il existe une exception avec le *Campylobacter*, qui est résistant aux fluoroquinolones. Ceci a été observé surtout en Asie du Sud où l'usage de l'azithromycine est privilégié.

La sensibilité et la résistance éventuelle de *Campylobacter* vis-à-vis des Macrolides sont en évaluation. La rifaximine n'est pas inférieure à la ciprofloxacine lorsque des bactéries entériques non invasives sont traitées, mais elle ne doit pas être utilisée lorsqu'il existe des signes de maladie invasive accompagnée de fièvre et lorsque l'on soupçonne la présence de *Shigella*, de *Campylobacter* ou de *Salmonella* invasives. Les espèces de *Campylobacter* sont systématiquement résistantes à la rifaximine (140).

III.1.4. Conclusion sur les Antibiotiques dans le SII

En général la rifaximine, beaucoup plus connue aux États-Unis et le métronidazole constituent deux antibiotiques importants dans le traitement du SII associé aux

diarrhées. La rifaximine est surtout utilisée pour son profil favorable et son efficacité dans la réduction des selles liquides et dans l'amélioration de la douleur abdominale et des ballonnements. Contrairement aux autres traitements du SII-D tels que les antidépresseurs tricycliques, la rifaximine a peu d'effets secondaires graves et son utilisation potentielle en France pourrait être envisagée à l'avenir (141).

III.2. Probiotiques

III.2.1. Généralités

On a vu que les médicaments pharmacologiques ont pour but d'atténuer les symptômes et d'améliorer la qualité de vie des patients souffrant du SII. Toutefois ces traitements pharmacologiques ont des limites vu leur manque d'efficacité et les effets indésirables potentiels ; ce qui pousse les praticiens à rechercher d'autres traitements qui pourraient rééquilibrer la flore intestinale.

Les probiotiques sont des micro-organismes (bactéries ou levures) vivants qui confèrent des bénéfices démontrés sur la santé humaine de l'hôte lorsqu'ils sont ingérés en quantités suffisantes (142).

Chaque souche de probiotique possède des propriétés bien spécifiques. A chaque problème de santé correspond, le cas échéant, une souche ayant été testée et ayant démontrée son efficacité. Pour être appelé « probiotique », la souche doit être capable d'exercer des effets bénéfiques précis sur la santé de l'hôte (143,144)

Les probiotiques ont une longue histoire d'utilisation dans les aliments fermentés, notamment les produits laitiers comme yaourt et le fromage.

Dans le marché officinal, les probiotiques sont considérés comme des complémentaires alimentaires car la majorité d'entre eux ne sont pas dotés d'une AMM. De manière générale, les formes les plus connues en France sont les souches de levure : le *Saccharomyces cerevisiae* (Levure de bière) et le *Saccharomyces boulardii* (Ultralevure®).

Certaines études ont montré que les probiotiques humains pouvaient être exploités comme des biothérapies pour traiter les maladies dues à la dysbiose du microbiote intestinal, en diminuant la production d'AGCC (acides gras à chaîne courte) dans l'intestin (145).

Les probiotiques les plus utilisés dans le SII appartiennent au groupe des bactéries lactiques dont les genres sont les **Lactobacillus** (plus particulièrement les espèces *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum* 299V, *Lactobacillus rhamnosus*) et les **Bifidobacterium** (*Bifidobacterium bifidum/bifidus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve* et *Bifidobacterium infantis* 35624) (146,147).

III.2.2. Leurs mécanismes d'action

Les mécanismes d'actions des probiotiques sont actuellement partiellement connus grâce à de nombreuses études. De nombreux scientifiques s'accordent pour conclure sur l'effet des probiotiques **sur la fonction de la barrière intestinale et sur l'immuno-modulation**.

En effet, les probiotiques permettent :

- **La stabilisation de la dérégulation immunitaire** améliorant ainsi l'intégrité cellulaire ce qui sert à protéger la barrière épithéliale du colon :
 - Les lactobacilles et bifidobactéries adhèrent aux sites de liaison des cellules épithéliales, tels que les récepteurs du mannose, ce qui empêche la colonisation par des bactéries pathogènes (148).
 - Le peptidoglycane (composant de la paroi cellulaire bactérienne des probiotiques) augmente le resserrement apical et le scellement des jonctions serrées par l'activation des TLR-2, qui participent au renforcement des jonctions serrées.
 - Les probiotiques tels que les *Lactobacillus* GG, les *Bifidobacterium lactis* BB-12® et *Saccharomyces boulardii* déclenchent la sécrétion des IgA dans le mucus intestinal
- **La modulation de l'immunité de la muqueuse intestinale :**
 - Ils modulent l'activité de nombreuses cellules immunitaires, telles que les lymphocytes NK, les CD (cellules dendritiques), les macrophages, les cellules épithéliales et granulocytes, ainsi que les cellules du système adaptatif : les lymphocytes Th1, Th2, Th17, Treg, Tc et lymphocytes B (30).
- **La modification du microbiote intestinal** en diminuant le processus de la fermentation intestinale, réduisant ainsi les ballonnements

Les probiotiques peuvent donc corriger une perméabilité intestinale accrue et entraîner une modulation favorable de l'inflammation intestinale et du microbiote.

III.2.3. Les études de l'efficacité des probiotiques

L'efficacité des probiotiques dans le traitement du SII a été approuvée par de nombreuses études scientifiques antérieures.

III.2.3.1) Études sur les effets des probiotiques dans les symptômes du SII

Les résultats d'un ECR publiés en 2015 dans le World Journal of Gastroenterology ont montré l'efficacité de plusieurs souches de probiotiques dans le traitement du SII chez 1793 patients. Après 8 à 10 semaines de traitement aux probiotiques, l'intensité des douleurs abdominales a été considérablement réduite. Cependant, l'efficacité des probiotiques semble diminuer à long terme, car le taux de réduction de la douleur était plus faible à la dixième semaine qu'à la huitième (149).

La sévérité des symptômes était diminuée mais sans amélioration significative par rapport au placebo. Néanmoins, les probiotiques étaient efficaces sur l'amélioration globale des symptômes (149). Les résultats d'un autre ECR de 2012 ont montré que la souche de *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 pouvait améliorer les symptômes du SII en influençant directement le microbiote avec une amélioration de la douleur abdominale, des ballonnements, des flatulences, de la distension et du transit intestinal (150).

Une étude menée en 2013 sur une méta-analyse de tous les ECR effectués cherchait à comparer l'efficacité de plusieurs souches de probiotiques (*lactobacilles* et *bifidobactéries*) à celle d'un placebo chez des sujets atteints du SII (151). L'efficacité des probiotiques a été étudiée selon les critères suivants : douleur

abdominale ou inconfort, ballonnement, distension, fréquence et consistance des selles, besoin urgent, difficulté d'évacuation, évacuation incomplète, et la QOL (Quality of life), qui est un critère souvent utilisé dans les études de l'évaluation du SII.

Sur les 10 études sélectionnées (sur 24 études au total) pour être incluses dans cette méta-analyse les résultats ont montré que :

- Les probiotiques améliorent les scores de la douleur lorsqu'ils contiennent les espèces suivants : *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, ou *Lactobacillus acidophilus*
- Les scores de la distension abdominale sont améliorés par *B. breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus casei*, ou *Lactobacillus plantarum* et toutes les espèces testées améliorent les flatulences
- Il n'y avait pas de bénéfices sur la QOL

En conclusion, cette étude a montré que certains probiotiques constituent une option thérapeutique efficace contre le SII et leur efficacité sur chacun des symptômes est fort probablement spécifique à l'espèce de probiotique (151).

Dans d'autres études, l'effet de la souche de *L. plantarum* dans les troubles fonctionnels intestinaux a été particulièrement étudié, seul ou en combinaison :

- Selon deux études de 2000 et en 2012, la souche de *L. plantarum* seule s'est révélée efficace sur les douleurs abdominales et les ballonnements chez les personnes souffrant des troubles fonctionnels intestinaux (TFI) (152,153).
- Une autre étude antérieure avait évalué l'efficacité de *L. plantarum* en association à *L. acidophilus* chez les patients atteints des TFI recevant une préparation constituée soit de placebo, soit de l'association *L. plantarum* LP 01 et *B. breve* BR 03 ou de celle de *L. plantarum* LP01 et *L. acidophilus* LA 02. Toutes les souches étaient dosées à 5×10^9 UFC/g. Les résultats ont montré une réduction significative des douleurs abdominales et de la sévérité des symptômes des TFI (154).

Tableau 3 Effet symptomatique de différentes souches probiotiques au cours du SII.
Symptomatic effects of different probiotic strains in irritable bowel syndrome.

Auteurs	N	Probiotiques	Effet symptomatique
Halpern 1996 [68]	18	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LB	Amélioration d'un score symptomatique
Nobaek 2000 [69]	60	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Amélioration de la douleur abdominale et des flatulences
O'Sullivan 2000 [70]	25	<i>Lactobacillus</i> GG	Aucun effet symptomatique
Niedzielin 2001 [71]	20	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Amélioration de la douleur abdominale
Sen 2002 [72]	12	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Aucun effet symptomatique
Kim 2003 [73]	25	VSL#3 (5 probiotiques)	Amélioration du ballonnement dans le sous-groupe SII diarrhéique
Kim 2005 [74]	48	VSL#3 (5 probiotiques)	Amélioration du ballonnement
Kajander 2005 [75]	103	4 souches probiotiques	Amélioration de l'ensemble des symptômes
Niv 2005 [76]	54	<i>Lactobacillus reuterii</i>	Aucun effet symptomatique
O'Mahony 2006 [65]	77	<i>Bifidobacterium infantis</i>	Amélioration de l'ensemble des symptômes
		<i>Lactobacillus salivarius</i>	Aucun effet symptomatique
Whorwell 2006 [77]	362	<i>Bifidobacterium infantis</i>	Amélioration de l'ensemble des symptômes
Guyonnet 2007 [78]	274	<i>Bifidobacterium animalis</i>	Amélioration de l'inconfort abdominal, du ballonnement et de la qualité de vie. Amélioration de la constipation dans le sous-groupe SII avec constipation
Drouault-Holowacz 2008 [79]	100	4 souches probiotiques	Effet non différent du placebo
Kajander 2008 [80]	86	4 souches probiotiques	Amélioration symptomatique

Figure 17. Effet symptomatique de différentes souches de probiotiques au cours du SII (62)

III.2.3.2) Étude des effets de BB-12® sur le microbiote intestinal

Le BB-12® (*Bifidobacterium animalis subsp. lactis*) est l'un des probiotiques des bifidobactéries les plus documentées et il peut augmenter la force des jonctions serrées(142).

- **Inhibition des pathogènes** : Plusieurs études ont montré que le BB-12® seul ou en association avec d'autres souches de probiotiques pouvait augmenter le nombre de bactéries bénéfiques et diminuer les bactéries pathogènes. Pour étudier la production des substances antagonistes par les probiotiques une étude in vitro a montré l'effet du BB-12® sur 12 micro-organismes pathogènes dont quelques-unes étaient: *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* ATCC 4328, *Enterococcus faecalis*, *S. enterica* et *Candida albicans*. Le BB-12® avait une activité antagoniste contre huit des douze micro-organismes testés (142).
- **Induction des cytokines** : certains probiotiques sont capables d'agir sur les taux de cytokines. Le BB-12® est capable d'induire des cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12 and IFN- γ) avec un effet dose-dépendant. De plus, le BB-12® est capable d'induire la maturation des cellules dendritiques (142).
- **Modulation du microbiote intestinal** : avec l'âge, le nombre de bactéries bénéfiques pour la santé gastro-intestinale, telles que les bifidobactéries et les lactobacilles diminuent en parallèle de l'augmentation de souches pathogènes bactériennes, dont les *Clostridium* et certaines entérobactériacées. Les résultats d'un PCR quantitative ont montré des augmentations significatives des taux de bifidobactéries dans le microbiote intestinal et de lactobacilles fécaux chez les sujets ayant pris le BB-12® pendant 4 semaines (142).

III.2.3.3) Étude sur *B.infantis* 35624

Dans une autre étude de 2005, le lien entre les bifidobactéries et le profil des cytokines a été étudié suite à un traitement par la souche probiotique de *Bifidobacterium infantis* 35624 dans une boisson lactée maltée. Au départ de l'étude, les patients atteints du SII présentaient un état pro-inflammatoire (type TH1), indiqué par un rapport IL-10/IL-12 anormal.

La conclusion de cette étude a montré que le *B. infantis* 35624 soulage les symptômes du SII ; cette réponse symptomatique a été associée à une normalisation du rapport entre une cytokine anti-inflammatoire (IL-10) et une cytokine pro-inflammatoire (IL-12). Ceci indique le rôle de *B. infantis* 35624 dans la modulation immunitaire chez les personnes atteints du SII (51).

III.2.3.4) Intérêt des souches : *Lactobacillus salivarius* UCC4331 et *B. infantis* 35624

Les souches de *Lactobacillus salivarius* UCC4331 et de *Bifidobacterium infantis* 35624 ont été isolées à partir de l'intestin d'un adulte humain. Des études réalisées sur des volontaires ont montré que ces organismes survivaient au transit dans le tube digestif, qu'ils n'avaient pas d'effets secondaires et qu'ils avaient une activité anti-inflammatoire dans un certain nombre de modèles (51).

III.2.3.5) Validité des études

La validité des études dépend de leur qualité et du RR (risque relatif).

Le critère de qualité d'études peut dépendre de la méthode de randomisation et du nombre de personnes qui y participent réellement car sur une population donnée il peut y avoir des désistements inattendus. Le RR dépend de l'échantillon biaisé, défini par un échantillon de la population dont la sélection des individus a introduit un biais ne permettant pas de conclure pour l'ensemble de la population (155).

Il y a aussi l'aspect des effets placebos des groupes contrôles dont des recherches récentes montrent qu'ils sont de véritables événements psychobiologiques attribuables au contexte thérapeutique global. Ils sont généralement étudiés dans les ECR avec plusieurs méta-analyses. Ces études ont conclu qu'ils sont faibles et limités à des conséquences subjectives (156).

Néanmoins, l'effet placebo a un impact thérapeutique potentiel, ce qui pourrait donc biaiser les résultats de certaines études cliniques.

Enfin, pour que les études soient d'autant plus fiables, elles doivent être menées en double-aveugle et doivent être d'autant plus contrôlées.

III.2.4. Les critères de sélection optimale des probiotiques

Les probiotiques doivent remplir certains critères ; afin de s'assurer de leur qualité et de leur efficacité :

- **Souche(s) identifiée(s) :** Il est primordial de choisir un probiotique dont la ou les souches ont été étudiées et dont les effets ont été démontrés

- **Gastro-résistance testée** : Pour exercer son effet dans l'intestin grêle et le côlon, un probiotique doit résister à l'acidité gastrique, aux enzymes digestives et aux sels biliaires
- **Stabilité des souches** : Elle garantit la viabilité du probiotique dans l'environnement ambiant dans des conditions de conservation normales. Elle repose sur les caractéristiques de la souche, le choix des ingrédients de la composition du probiotique, un packaging protégeant de l'air et de l'humidité (de préférence sous forme des sachets ou gélules sous blister)
- **Adhésion à la muqueuse intestinale** : L'adhésion du probiotique est sa capacité à se fixer aux cellules intestinale (un probiotique ne fait que transiter dans l'organisme sauf dans le cas de dosages très élevés). Si elle est satisfaisante, le temps de présence des souches probiotiques dans l'intestin sera augmenté permettant d'optimiser l'interaction entre les bactéries du microbiote et le système immunitaire notamment.
- **Traçabilité** : Elle permet d'assurer la sécurité du consommateur, et garantit l'enregistrement du produit. Les probiotiques à privilégier sont fabriqués dans des entreprises respectant les bonnes pratiques de fabrication de l'industrie pharmaceutique, disposant d'une longue expérience dans la manipulation de cette matière vivante, et étant régulièrement contrôlées par les autorités compétentes (157).

III.2.5. L'usage des probiotiques à l'heure actuelle

Les principaux laboratoires en tête du marché sont : Pileje : 28,5 %, Nutergia : 7,6 %, Mayoly Spindler : 6,9 %, Biocodex : 4,8 % et Pediact : 3,5 % (158).

Certains des souches les plus couramment utilisées en tant que probiotiques dans le traitement du SII sont les Bifidobacterium dont *Infantis* 35624, *bifidum*, *longum* NCC3001, les lactobacilles dont *Lactobacillus acidophilus* AD031, *Lactobacillus acidophilus* SDC 2012, 2013, *Lactobacillus paracasei* CNCM1572 *Lactobacillus plantarum* 299v, *L. rhamnosus* et les souches *Saccharomyces boulardii*, *B. coagulans* (159,160)

La prescription des probiotiques en tant que médicaments doit tout de même être limitée aux indications bien documentées : ils doivent être utilisés avec des précautions chez les patients bénéficiant d'un accès veineux central ou les personnes opérées récemment car chez ces derniers, des cas d'endocardites ont été enregistrés. Chez les personnes âgées et les immunodéprimés, un protocole spécifique doit encore être développé concernant l'indication et la prise des probiotiques. Parmi les probiotiques commercialisés, certains peuvent être déconseillés chez les femmes enceintes (148,161).

III.2.6. Conclusion sur les probiotiques

La manipulation du microbiote intestinal dysbiotique fait partie des nouvelles stratégies thérapeutiques du SII.

De nombreuses études ont démontré l'amélioration des symptômes caractéristiques du SII par certaines souches de probiotiques qui peuvent réduire les douleurs abdominales et les ballonnements (152–154) .

Les probiotiques suivants, *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides* (*B. fragilis*) et *Faecalibacterium prausnitzii* sont les souches de nouvelle génération de probiotiques

proposées et font l'objet de nombreuses recherches (133).

III.3. Prébiotiques

III.3.1. Définitions

Le terme de fibres alimentaires formulé il y a quatorze ans, constituent un groupe complexe de substances ayant des structures et des propriétés avec des impacts différents sur la santé. En effet, la directive de la commission européenne a reconnu **qu'en fonction de leur structure et de leurs propriétés**, les fibres peuvent avoir un ou plusieurs effets physiologiques intestinaux bénéfiques tels que la diminution du temps de transit intestinal et l'augmentation du volume des selles (162).

Les **prébiotiques** sont des substances provenant de **certaines fibres alimentaires** (telles que les fruits, les légumes et le miel) dites « **fermentescibles** ». Ils sont capables de résister à la digestion dans l'intestin grêle et atteindre le côlon où ils sont sélectivement fermentés par des bactéries bénéfiques telles que les *Lactobacillus* et les *Bifidobacterium spp.* Cette fermentation permet de nourrir et d'enrichir le microbiote intestinal conférant ainsi des effets bénéfiques à la santé de l'hôte (53,163).

Aujourd'hui tous les prébiotiques connus et même ceux qui sont soupçonnés d'être des prébiotiques sont des composés glucidiques, surtout de la famille des oligosaccharides bifidogènes non digestibles : en particulier l'inuline (de la famille des fructanes), son produit d'hydrolyse l'oligofructose (ou FOS) et les (trans) galacto-oligosaccharides (GOS) (159).

La définition exacte donnée par la FAO (L'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture) et la WHO (World health organization) est la suivante :

«Les prébiotiques sont généralement définis comme des ingrédients alimentaires non digestibles qui exercent un effet bénéfique sur l'hôte en stimulant de façon sélective la croissance et/ou l'activité d'une ou de plusieurs espèces bactériennes déjà établies dans le colon, et ainsi améliorent la santé de l'hôte» (164).

Bien que tous les prébiotiques soient des fibres alimentaires, toutes les fibres alimentaires ne sont pas forcément des prébiotiques. De ce fait, les apports recommandés en fibres alimentaires peuvent apporter des prébiotiques à l'alimentation.

Selon plusieurs auteurs, la classification d'un ingrédient alimentaire comme prébiotique nécessite une preuve scientifique démontrant qu'il remplit trois critères principaux :

- Les prebiotiques doivent résister à l'acidité gastrique, aux enzymes de la digestion et à l'absorption gastro-intestinale;
- Ils doivent être également fermentés par la microflore colique et stimuler sélectivement la croissance et/ou l'activité des bactéries du microbiote liés à un meilleur état de santé ; un prébiotique doit susciter un métabolisme biaisé en faveur de bactéries bénéfiques (163).

III.3.2. Sources de prébiotiques

Quelques sources alimentaires des prébiotiques comprennent: les produits laitiers fermentés comme le yogourt ainsi que le lait maternel (formés des GOS), les sources d'inuline (comme le topinambour, les racines de chicorée) et les FOS retrouvés dans l'avoine crue, le blé non raffiné, le seigle et l'orge non raffinée. On les retrouve

également dans certains fruits et légumes (tels que l'ail, les oignons, les bananes et les asperges) (159,165).

III.3.3. Intérêt des prébiotiques dans le microbiote

La reconnaissance des propriétés bénéfiques des probiotiques a encouragé l'intérêt pour la modulation du microbiote intestinal par les substances alimentaires également.

III.3.3.1) Les mécanismes et effets des prébiotiques

Les prébiotiques qui résistent à l'hydrolyse subissent une fermentation en anaérobiose par l'action des bactéries du microbiote intestinal qui les transforment en monosaccharides et en gaz (de type méthane et gaz carbonique), produisant ainsi des acides gras à chaîne courte (AGCC). Les AGCC sont principalement le butyrate, l'acétate et le propionate (163,166). Ils ont des bénéfices importants sur : la fonction des cellules épithéliales intestinales, le maintien du métabolisme, la prolifération, la différenciation et le maintien d'un pH 5 de l'environnement intestinal (30).

III.3.4. Études

III.3.4.1) Les FOS et l'inuline

Les études cliniques concernant l'intérêt des prébiotiques dans le traitement du SII sont peu nombreuses et coïncident souvent avec celles concernant les fibres alimentaires.

La majorité des recherches concernant les prébiotiques ont été effectuées sur les **fructo-oligosaccharide(les FOS dont l'oligofructose)** et **l'inuline** en raison de leur action prouvée sur la stimulation sélective des bifidobactéries (167).

En effet, selon une étude de 2013, ces prébiotiques peuvent augmenter les bifidobactéries fécales pour taux relativement faibles d'apports, c'est-à-dire entre 5 à 8 grammes par jour. De plus, il a été constaté que l'inuline extraite du topinambour avait un potentiel prébiotique prouvé (53).

III.3.4.2) Études sur l'oligofructose

L'oligofructose (OF) est un glucide appartenant à la famille des FOS et un oligosaccharide à chaînes courtes, à la différence de l'inuline qui est un fructane à chaînes longues ayant un degré de polymérisation plus grand.

Étude de l'effet de l'OF sur le transit intestinal

En 2017, un ECR a été mené chez des adultes ayant un régime pauvre en fibres et en bonne santé. Le but était de déterminer si l'oligofructose pourrait avoir des effets laxatifs bénéfiques par rapport à la prise d'un placebo.

Durant les trois premières semaines, tous les participants ont reçu un placebo. Ensuite, ils ont reçu 5 grammes par jour soit du placebo ou d'oligofructose. Par la suite, cette dose est passée à 10, puis à 15 grammes par jour, à chaque étape de supplémentation durant quatre semaines.

Selon les résultats, la fréquence des selles était inchangée dans le groupe du placebo mais augmentée chez les personnes ayant consommé de l'oligofructose, avec un effet laxatif significatif (165).

La supplémentation en oligofructose pourrait donc être potentiellement bénéfique pour traiter le SII notamment chez les personnes souffrant du SII-C.

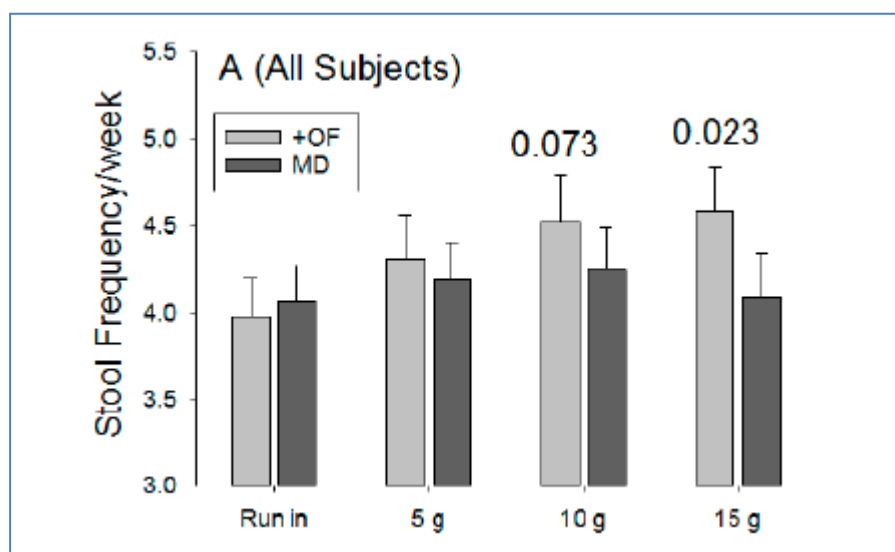


Figure 18. La fréquence des selles de tous les participants à l'étude (+OF=49;MD=48) (165)

(Le groupe +OF a reçu des OF supplémentaires en plus de l'apport habituel en fibres alimentaires. MD(Maldodextrine) est le groupe placebo).

Comparaison avec les fibres solubles à chaînes longues

L'oligofructose est métabolisé plus rapidement que l'inuline grâce à sa chaîne plus courte. Une plus grande proportion serait fermentée dans l'iléon et le côlon proximal par rapport à la fermentation de l'inuline dans tout le côlon.

Le degré de polymérisation influence également la distribution du processus de la fermentation dans l'intestin et le colon. A la différence de l'inuline qui est fermentée dans le côlon, l'oligofructose est fermenté dans l'iléon et le côlon proximal avant de traverser le reste du côlon.

Ainsi, l'augmentation du gonflement fécal (ou fecalbulking), de l'humidité et des AGCC du colon proximal (associé à la prolifération et au métabolisme bactérien) va donc être modérée pendant que le digestat (résidu de la digestion des glucide) traverse le reste du côlon avant son évacuation (168). Par contre, on observe un gonflement fécal plus important avec de l'inuline (165).

Comparaison avec des fibres insolubles

A la différence de certaines **fibres insolubles** qui ont des propriétés laxatives et gélifiantes directes attribuées à des caractéristiques physiques (elles augmentent la masse fécale et la teneur en eau par sa rétention), les **fructanes** quant à eux, ont une action laxative moins directe impliquant d'autres mécanismes. En effet, ils sont non-visqueux et agissent comme des substrats fermentescibles.

On note que certaines fibres insolubles comme la cellulose, par exemple forment une masse pouvant potentiellement compliquer la constipation (157).

La fermentation de l'**OF (l'oligofructose)** et l'**IN (l'inuline)** par les bactéries anaérobies du microbiome intestinal favorise la prolifération bactérienne qui se traduit par **l'augmentation de la masse bactérienne, et donc de la masse fécale.**

On note également **une augmentation de la teneur** en eau car ces fructanes exercent des effets osmotiques dans la lumière du gros intestin (61,165).

Ces phénomènes entraînent une amélioration des habitudes intestinales, c'est-à-dire de la consistance des selles et du transit intestinal.

III.3.4.3) Le rôle des AGCC

Les AGCC qui sont produits de fermentation intestinale agissant comme des stimuli chimiques pouvant renforcer la fonction de défense de la barrière épithéliale. Ils participent également à la régulation de la motilité intestinale et du péristaltisme qui se traduit par une amélioration du transit intestinal, de la consistance des selles et une augmentation de leur fréquence. Les AGCC pourraient également modifier la contraction des muscles lisses du côlon (165).

Étude sur l'effet de la 2'-Fucosyllactose chez les souris

La 2'-fucosyllactose (2'-FL) est un oligosaccharide principal du lait maternel.

Le 2'-FL a montré un effet prébiotique en augmentant la proportion de lactobacilles chez les souris testées. Par ailleurs, la supplémentation en 2'-FL pendant les premières années de vie a des effets prébiotiques et trophiques sur l'intestin et accélère la maturation du système immunitaire (169).

III.3.4.4) La Gomme de guar

Des fibres solubles non visqueuses peuvent être utiles en tant que prébiotiques pour soulager les symptômes dus aux conditions inflammatoires du SII. Un bon exemple est la gomme de guar qui est partiellement hydrolysée. Elle atténue les douleurs abdominales et améliore le transit et la fréquence des selles. Son efficacité est meilleure que le son de blé et elle améliore les scores qualitatifs des lésions épithéliales et de l'inflammation (159).

III.3.4.5) Étude sur les symbiotiques

Les symbiotiques sont des associations de prébiotiques et de probiotiques. Selon une étude sur un petit échantillon (n = 10) de patients atteints du SII-D recevant le symbiotique OMNi-BiOTiC® STRESS Repair (Institut Allergosan, Graz, Autriche) à raison de deux fois par jour ; une amélioration significative par rapport à la valeur initiale de la sévérité des symptômes après 4 semaines de traitement a été rapportée (scores d'amélioration, 237 contre 54, respectivement).

Malgré ces résultats prometteurs, compte tenu du manque de données solides, les « guidelines » fournissent une faible recommandation de l'usage des symbiotiques et des prébiotiques dans le traitement du SII (92).

III.3.5. Effets indésirables des prébiotiques

Comme la majorité des prébiotiques font partie de la famille des FODMAPs, leur consommation en grande quantité peut aggraver les symptômes du SII ; vu qu'ils sont faiblement absorbés, lorsqu'ils sont transités dans le gros intestin, ils entraînent sa dilatation par un effet osmotique intense.

De plus, leur fermentation bactérienne entraîne une production de gaz (conséquence des sucres fermentés), qui est à l'origine des flatulences et de la distension abdominale. C'est cette distension de l'intestin qui serait responsable des douleurs intestinales et/ou inconfort intestinal, caractéristiques du SII (61).

III.3.6. Conclusion sur les prébiotiques

Les prébiotiques semblent avoir un effet bénéfique sur le SII à prédominance constipation, grâce à leur teneur en des fibres solubles. Ils ont par ailleurs une action bénéfique sur le microbiote dû à leur interaction avec les bactéries intestinales et à la libération de molécules favorables au bon fonctionnement intestinal (les AGCC), qui améliorent le fonctionnement de l'immunité intestinale et favorisent la multiplication des bactéries bénéfiques.

Aujourd'hui ce sont les FOS et GOS qui dominent les recherches sur les autres prébiotiques(xylo-oligosaccharide, l'Inuline) grâce à leurs effets bénéfiques sur les troubles de l'intestin (163).

Les FOS en particulier constituent un appoint de recherche intéressant grâce à leur structure oligo-saccharidique à chaîne courte et leur présence dans le colon peut améliorer le transit intestinal.

Cependant, l'Autorité européenne de sécurité (EFSA) des aliments considère que par manque d'études spécifiques, les effets bénéfiques des prébiotiques ajoutés aux aliments en tant qu'ingrédients, hormis l'amélioration du transit ne sont pas prouvés (153).

De manière générale, les preuves récentes en faveur des antidépresseurs semblent être plus concluantes que celles concernant l'efficacité des antispasmodiques, ou même celle des autres traitements comme le régime alimentaire à faible teneur en FODMAPs et les probiotiques (21).

Pour optimiser l'efficacité des probiotiques, la prise concomitante des prébiotiques est recommandée de plus en plus.

Piste physiopathologique	Options thérapeutiques Possibles	Niveau de preuve
Troubles de la motricité	Antispasmodiques <i>SII avec constipation</i> Linaclotide <i>SII avec diarrhée</i> Antagonistes 5-HT3	A (avec essais positifs récents avec la combinaison citrate d'alvéine /siméticone et le phloroglucinol) A A*
Hypersensibilité viscérale	Antidépresseurs à faible dose Antiépileptique à faible dose Prégabaline	A C B
Perméabilité intestinale accrue	Probiotiques	C
Dysbiose	Probiotiques Prébiotiques Antibiotiques (Rifaximine)	B B
Troubles psychologiques et de l'humeur	Alternatives non médicamenteuses (hypnose, relaxation, sophrologie, psychothérapie...)	A/B

Figure 19. Options thérapeutiques possible prochainement disponibles pour les différents mécanismes physiopathologiques identifiés au cours du SII (45)

(* l'option des antagonistes des récepteurs 5HT3 est pour l'instant mise de côté à cause de la survenue des colites ischémiques observées avec l'alosétron)

PARTIE IV.

Rôle du Pharmacien d'officine

IV.1. Introduction : Un professionnel de santé de premiers recours

IV.1.1. Un professionnel de santé accessible

Le Pharmacien est le professionnel de santé le plus sollicité dû à son accessibilité par rapport aux autres professionnels de santé. Une personne souffrant des symptômes du SII peut se rendre plus facilement dans une pharmacie d'officine sans devoir prendre de rendez-vous.

Le pharmacien d'officine peut proposer des traitements symptomatiques en vente libre, des renseignements et des conseils pratiques selon le profil du patient.

IV.1.2. La prise en charge du SII (recommandations du Vidal)

Après la réalisation d'examens biologiques et radiologiques qui se seront avérés normaux, le médecin pose le diagnostic du SII.

La prise en charge repose en premier lieu sur le fait de rassurer et d'informer le patient sur la maladie et de donner des conseils diététiques, qui peuvent être apportés également par le pharmacien d'officine au vu de son accessibilité.

L'efficacité de ces conseils est évaluée après 2 à 4 semaines. Si une amélioration des symptômes est constatée, on recommandera au patient de continuer à respecter ces règles hygiéno-diététiques.

Au contraire, lorsque les troubles persistent, des traitements médicamenteux peuvent être proposés (83).

IV.1.3. Limites du conseil officinal

Certains patients ne connaissent pas la maladie du SII et demandent conseil auprès de leur pharmacien suite auquel le pharmacien peut proposer des traitements pour soigner des troubles digestifs, qui peuvent être divers.

Le pharmacien peut conseiller et vendre des traitements sans ordonnance tels que des antidouleurs, des laxatifs ou des anti-diarrhéiques non-listés.

Cependant, il préconisera au patient de demander l'avis d'un médecin en cas de douleurs abdominales d'apparition fréquente et dont l'origine serait inconnue et/ou s'accompagnant de fièvre, de diarrhées, de constipation durable et inexpliquée ou d'un retard de règles chez les femmes (170).

Les autres symptômes associés à la douleur abdominale qui doivent amener à consulter sont : une perte de poids récente, des glaires ou du sang dans les selles, et une sensation d'évacuation incomplète des selles (171).

Dans certains cas précis, le pharmacien doit orienter le patient vers un médecin en urgence compte tenu de la sévérité des symptômes et de leur fréquence. C'est pour cela que l'échange au comptoir entre le pharmacien et le patient est extrêmement important.

Selon l'échange avec le patient, le pharmacien doit savoir reconnaître les signes d'alerte suivant les symptômes ressentis, le profil et les antécédents médicamenteux du patient (tels que effets indésirables d'un médicament) (172).

Les symptômes évoquant une urgence médicale sont les suivants :

- de fortes douleurs localisées en bas à droite de l'abdomen,
- une douleur abdominale d'apparition brutale et intense et/ou associée à **des nausées ou des vomissements**,
- une **fièvre** (38°C ou plus) associée à des ballonnements avec sensation de ventre dur et gonflé et/ou à une constipation,
- une **altération de l'état général** avec désorientation, augmentation du rythme cardiaque.

IV.2. Rôles de délivrance des traitements médicamenteux

IV.2.1. L'identification du type de patient

Avant de délivrer les médicaments aux patients, le pharmacien doit savoir adapter ses démarches selon le type de patient concerné se présentant à l'officine avec des troubles dus au SII.

Dans le vécu du quotidien du pharmacien d'officine, **quatre cas-types** de patients se présentent et peuvent être classées en deux catégories : **patients habituels de l'officine** ou **patients non habituels** :

IV.2.1.1) Patients habituels

1. **Le patient habituel avec ordonnance renouvelable** : Le patient a déjà consulté un médecin ou un spécialiste pour sa maladie et vient avec une ordonnance renouvelable avec des médicaments prescrits pour traiter les symptômes du SII :

A l'aide de la carte Vitale du patient, le pharmacien peut proposer l'ouverture du **DMP** (dossier médical partagé) qui est comme un carnet de santé en ligne utile permettant une meilleure gestion des informations médicales des patients (surtout pour les patients atteints d'une maladie chronique ou les femmes enceintes) (173).

2. **Le patient habituel sans ordonnance** qui vient à l'officine pour demander des traitements non listés régulièrement et qui pour des raisons diverses, n'a pas consulté ou n'envisage pas de consulter son médecin.

Certains médicaments pourraient bien être nocifs en cas d'abus, cela alors même qu'ils peuvent être autrement listés avec des spécialités remboursables comme le lopéramide par exemple. Par conséquent, il est utile d'inscrire toute dispensation dans le Dossier Pharmaceutique (DP) du patient si il en possède un, qu'il s'agisse de délivrance avec ou sans ordonnance avec sa carte Vitale.

IV.2.1.2) Patients non-habituels

1. **La patient non habituel avec une ordonnance renouvelable**: il faut délivrer le traitement et demander la carte Vitale pour faire une délivrance sécurisée. Si le patient est connu de l'officine, il faut enregistrer ses coordonnées dans la fiche patient à l'ordinateur.

En regardant le dossier médical du patient sur l'ordinateur (quand le DP est ouvert), le pharmacien consultera l'historique des traitements délivrés, surtout en cas de changement de traitements ou de posologies.

Lors de la délivrance, il faudra s'assurer de la validité de l'ordonnance et que tous les médicaments soient connus par le patient ainsi que leurs modalités de prise. Il faudra également vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses.

2. Le patient non habituel de passage

Pour un patient de passage non habituel qui vient chercher des médicaments sans ordonnance pour soigner ses troubles digestifs dus au SII, l'écoute et l'attention sont particulièrement nécessaires afin de conseiller et d'orienter le patient vers un traitement adapté.

IV.2.2. L'importance de la recherche des antécédents au préalable

Lors de l'échange au comptoir, le pharmacien doit interroger le patient sur ses antécédents, la présence d'éventuelles intolérances ou allergies alimentaires, en particulier lorsque le patient n'est pas connu de l'officine afin de pouvoir bien l'orienter. Lorsqu'il s'agit d'un patient connu de la pharmacie, le pharmacien a accès à l'historique des traitements pris par le patient, que ce soit des traitements chroniques ou ayant été prescrits pendant une courte durée. En connaissant les antécédents médicaux, le pharmacien peut donc tenter de rechercher et d'identifier éventuellement les facteurs en causes ou aggravant des symptômes du SII (174).

IV.2.3. Délivrance et vente des médicaments

L'un des rôles les plus importants du Pharmacien d'officine est celui de la délivrance des médicaments.

Le pharmacien assure non seulement la délivrance de médicaments sur ordonnance, mais peut aussi conseiller et vendre des médicaments sans ordonnance, c'est-à-dire des médicaments non listés.

Dans le cas des personnes atteintes du SII, la plupart des médicaments traitant les troubles sont accessibles sans ordonnance: principalement les antispasmodiques, les laxatifs doux, les anti-diarrhéiques à base du lopéramide et du diosmectite, les probiotiques, la phytothérapie et les huiles essentielles pour gérer les troubles digestifs ainsi que le stress.

En attendant l'ordonnance du médecin, souvent renouvelable le pharmacien peut également avancer certains traitements (lorsque le patient est connu) tels que : SPASFON®, SMECTA®, METEOSPASYL®, CARBOSYMAG®, METEOXANE® ainsi que des laxatifs à base de lactulose et de macrogol. Ces médicaments peuvent être également vendus par le pharmacien, à la demande du patient sans présentation d'une prescription médicale.

Le pharmacien peut faire une délivrance exceptionnelle d'une boîte supplémentaire pour les traitements chroniques (ordonnance d'au moins 3 mois) sur la base d'une ordonnance expirée. Cela pourrait aider à dépanner le patient des médicaments listés.

Pour certains médicaments listés, le pharmacien peut dispenser des spécialités commercialisées en vente libre comme l'IMODIUM® (loperamide) et le DEBRICALM® ainsi que des médicaments « conseil », qui sont commercialisés par certains laboratoires pharmaceutiques comme par exemple : la trimébutine 100 mg Conseil en boîte de 20 comprimés de chez MYLAN ou BIOGARAN.



Figure 20: La trimébutine 100 mg en format conseil (175)



Figure 21: Débricalm® 100mg (176)

IV.3. Éducation du patient

L'éducation du patient fait partie des missions du pharmacien d'officine et rentre dans une démarche progressive, concernant surtout les patients habituels de la pharmacie.

Il faut savoir expliquer la maladie, le bon usage des traitements qui existent et les conseils associés (177).

IV.3.1. Savoir expliquer la maladie au patient

IV.3.1.1) Rassurer le patient sur la maladie et être à l'écoute

Si les symptômes sont contrôlés, la qualité de vie du patient s'en trouve améliorée.

IV.3.1.2) Expliquer la définition du SII

Le rôle du pharmacien est d'aider les patients à comprendre certains mécanismes de la maladie, en expliquant en termes simples qu'il s'agit d'une pathologie ayant une étiologie multifactorielle.

Pour la plupart des patients, le tableau suivant résume de manière simple et directe les points clés et bénéfiques qui peuvent leur être expliqués (177).

Propos	Importance
Le SII est une véritable maladie digestive (Ce n'est pas «dans votre tête»)	Fournit un sentiment de validation au patient et fait preuve d'empathie
Le SII peut changer considérablement la vie quotidienne	
Le SII est une maladie chronique, les symptômes peuvent partir et revenir, et il n'y a pas de traitements qui guérissent du SII.	Aide les patients à définir des objectifs réalistes
On va vous aider à mieux gérer vos symptômes.	Donne de l'espoir au patient, tout en impliquant le besoin de l'autogestion de sa maladie
Le SII n'est pas une maladie grave. Elle ne provoque pas de cancer, et ne raccourcit pas la vie.	Aide à clarifier les fausses informations et à réduire le stress et l'anxiété du patient liés à la maladie
Pour certaines personnes, le stress peut déclencher les symptômes du SII ou les aggraver.	Utile pour aider le patient à réaliser le rôle des facteurs psychologiques liés à sa maladie

IV.3.2. Explication des analyses biologiques

Dans la pratique, le pharmacien peut être amené à expliquer des résultats d'analyses biologiques d'un patient se présentant à l'officine lorsque celui-ci ne s'est pas encore rendu chez son médecin:

- Expliquer les signes d'un syndrome inflammatoire ou infectieux : CRP supérieur à 10 mg/L en cas d'inflammation (178), présence d'une hyperleucocytose avec un taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à 8000 mm³ en cas d'infection bactérienne ou de maladie inflammatoire, et taux de monocytes supérieur à 1000 mm³ en cas de syndrome inflammatoire (179).
- S'il s'agit d'un bilan complet, il faut vérifier aussi si le TSH est normal (19,180).

Dans tous les cas, il faut insister sur l'importance pour le patient de reprendre rendez-vous avec son médecin généraliste suite aux résultats du bilan biologique pour obtenir un diagnostic.

IV.3.3. Conseils de bon usage des médicaments pour le SII

Il faut savoir renseigner les patients sur les traitements existants pour les symptômes du SII et être à jour sur les nouveaux traitements commercialisés.

L'un des rôles principaux du pharmacien d'officine est d'expliquer le **bon usage des médicaments**, c'est-à-dire : les modalités de prise et les conseils associés.

Le pharmacien doit mettre en garde le patient face à l'automédication, l'informer et le sensibiliser sur le risque d'éventuels effets indésirables ainsi que les interactions médicamenteuses qui pourraient survenir.

IV.3.3.1) Modalités de prise des traitements courants et conseils associés

- Exemple 1 : Pour soulager les douleurs abdominales

Le paracétamol en tant qu'antalgique à la dose d'un demi à un gramme par prise pourrait être utilisé lorsque la cause de la douleur est inconnue, pendant une courte durée et en espaçant les prises de 6 heures sans dépasser 4g par jour.

Le pharmacien préférera conseiller les antispasmodiques (SPASFON® cp, SPASFON LYOC®, METEOSPASYL®) car ils agissent mieux sur les contractions intestinales et sont prescrits en première intention.

Le SPASFON®/SPASMOCALM® (phloroglucinol) en comprimés: la posologie est de deux comprimés trois fois par jour (et au maximum six comprimés par jour), et il faut espacer les prises de deux heures minimum.

Le pharmacien peut informer le patient que le SPASFON LYOC® (et donc son générique, le phloroglucinol orodispersible) permet une efficacité plus rapide pour traiter les poussées douloureuses; la posologie recommandée est de deux lyophilisats à 80 mg ou d'un lyophilisat à 160 mg à prendre au moment de la crise et à renouveler éventuellement en cas de spasmes importants jusqu'à trois fois par jour. Il ne faut pas dépasser trois lyophilisats à 160 mg par jour.

De même, la trimébutine (Débricalm® ; Debridat®) peut être proposée pour traiter douleurs digestives, mais avec un usage à court terme sans avis médical.

La posologie de la trimébutine peut être modulée selon l'intensité de la douleur sachant qu'il existe deux dosages (100mg et 200 mg). La posologie maximale recommandée est de un comprimé de 200 mg à répartir trois fois par jour. Il faudra rappeler au patient qu'il ne faut pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée (181).

L'hymécromone (CANTABALINE®) pourrait également être conseillée pour les douleurs abdominales à raison d'un comprimé au début de chaque repas deux à trois fois par jour et elle peut être administrée simultanément avec d'autres spasmolytiques, mais il faut prévenir le patient sur le risque d'éventuelles diarrhées avec ce médicament (75).

Certains antidépresseurs à faibles dose ont une double action à la fois contre les douleurs abdominales et sur la composante dépressive liée à la maladie.

Il faudra conseiller au patient de respecter les doses prescrites par le médecin et l'informer que les antidépresseurs ont un délai d'efficacité d'environ deux semaines (voire plusieurs semaines): il faudra continuer le traitement et ne pas l'arrêter brutalement même si le patient tarde à ressentir une amélioration.

Il faudra également rappeler au patient de reprendre rendez-vous avec leur médecin au bout d'un mois s'il s'agit d'une première prescription. Selon la réponse au traitement, le médecin peut adapter lentement la dose (21).

Dans le cas de prescription d'antidépresseurs tricycliques contre le SII-D, le pharmacien doit signaler le risque de survenue d'effets indésirables (comme une sensation d'étourdissement, de sécheresse buccale, de constipation, de troubles de la vision, de rétention urinaire aiguë et d'hallucinations).

Conseils de bon usage : ils sont à prendre le soir (étant donné leurs effets constipants et sédatifs). Si le patient a un profil de SII à prédominance de constipation, le pharmacien pourra contacter le prescripteur pour éventuellement substituer par un ISRS (21,182).

En cas de prescription des ISRS dans le cas du SII-C, les principaux effets indésirables sont des troubles digestifs qui s'atténuent habituellement après

quelques jours de traitement. Les autres effets indésirables fréquents sont les maux de têtes, l'anxiété, des troubles de sommeil, et la prise de poids (183).

Pour traiter les **douleurs intestinales associées aux ballonnements**, le pharmacien peut constater que le METEOXANE® est souvent prescrit: la dose recommandée est de deux gélules avec un verre d'eau, trois fois par jour, avant les repas ou au moment des douleurs. D'autre part, il peut conseiller le METEOSPASYL® dont la posologie est d'une capsule deux à trois fois par jour, par voie orale, à prendre au début des repas.

- Exemple 2 : Pour soulager les ballonnements et flatulences

En cas de ballonnements et flatulences, le pharmacien peut conseiller le charbon actif en capsules/gélules comme le CHARBON DE BELLOC® à raison de deux capsules, deux à trois fois par jour à prendre avec un grand verre d'eau. Il faudra prévenir le patient qu'un avis médical est requis si les symptômes persistent ou s'aggravent après cinq à dix jours (184).

Pour les personnes souffrant du SII à prédominance diarrhéique, on peut proposer le CARBOLEVURE®, qui traite les diarrhées associées aux ballonnements et aide à rééquilibrer la flore intestinale grâce à la levure. La posologie usuelle est d'une gélule, trois fois par jour (185).

Conseils associés à la prise du charbon : Le pharmacien demande si le patient ne suit aucun traitement chronique important, sinon il faudra laisser un intervalle de deux heures minimum entre d'autres traitements pris par voie orale et la prise du charbon: en effet, il peut diminuer l'absorption et donc l'efficacité des autres médicaments, surtout les digitaux (184).

Il faut également prévenir le patient sur un éventuel changement des couleurs des selles en selles noires avec la prise du charbon.

- Exemple 3 : Pour traiter la constipation

Le pharmacien conseille des laxatifs lorsque la constipation prédomine dans la maladie du SII et des anti-diarrhéiques en cas de prédominance diarrhéique. Il est possible d'alterner entre les deux et privilégier soit l'un soit l'autre selon le trouble de transit prédominant en cas du SII-mixte.

Avant de délivrer un conseil à un patient constipé ou souffrant de diarrhées, le pharmacien doit avoir à l'esprit que ces troubles de transit peuvent être provoqués par une cause organique ou à la prise de certains médicaments, d'où l'importance de l'interrogatoire et de la vérification de l'historique des médicaments.

Pour la constipation, il sera préférable de conseiller les **laxatifs osmotiques** (MOVICOL®, FORLAXLIB® DULCOSOFT®, DUPHALAC® et IMPORTAL®, l'hydroxyde de magnésium) et les **laxatifs de lest** (NORMAFIBRE®, PSYLIA®, PSYLLIUM LANGLEBERT®, SPAGULAX®, TRANSILANE®). Les laxatifs lubrifiants à base de l'huile de paraffine tels (LANSOYL® et LUBENTYL®) pourraient également être conseillés.

En effet, les laxatifs osmotiques de type «sucres et polyols » et les laxatifs de lest peuvent être utilisés en cas de constipation chronique du fait des meilleurs rapports bénéfices/risques, d'où leur usage dans le SII.

Il est préférable de proposer les laxatifs osmotiques en première intention car ils sont indiqués en cas d'échec des laxatifs de lest ou de leurs effets indésirables tels que les gaz et ballonnements (186).

Exemple de laxatif osmotique : La posologie du FORLAX®(macrogol), est d'un à deux sachets par jour, en une prise, de préférence le matin. Le contenu du sachet du macrogol (et de ses spécialités) doit être dilué dans un verre d'eau (environ 200 ml). On doit expliquer au patient que leur effet n'est pas immédiat et qu'ils ont un délai d'action de un à deux jours.

Exemple de laxatif de lest : dans le cas du PSYLIA®, qui est à prendre trois fois par jour, le patient doit bien remuer le contenu du sachet dans un verre d'eau et le boire immédiatement. Le PSYLIA® doit être pris dans la journée au moins une demi-heure à une heure avant ou après la prise d'autres médicaments et jamais immédiatement avant l'heure du coucher. Le délai d'effet est de douze à vingt-quatre heures après la première prise (102).

Le Psyllium blond: il faut prendre de 2,5 à 7,5 g, trois fois par jour (jusqu'à dix grammes deux à trois fois par jour) avec un grand verre d'eau.

Il faudra prévenir les patients d'attendre 2 à 3 jours pour un effet laxatif optimal et qu'il est important de boire beaucoup lors de la prise afin d'éviter l'obstruction du tube digestif.

Le psyllium blond existe également sous forme de complément alimentaires en gélules tels que Psyllium 500 mg du laboratoire Solgar et dont la posologie est de une à deux gélules par jour allant jusqu'à six, à répartir dans la journée de préférence avant le repas ou en soirée, avec un grand verre d'eau. Il existe aussi dans la spécialité ARKOGÉLULES® BIO ISPAGHUL chez Arkopharma (187,188).

Les laxatifs stimulants (DULCOLAX®, DRAGÉES FUCA®) et rectaux (MICROLAX®, NORMACOL®, EDUCTYL®) seront utilisés en dernière intention et de préférence après un avis médical.

- Exemple 4 : Les anti-diarrhéiques

L'IMODIUM® (lopéramide) en gélules : sa posologie en cas de diarrhée chronique est généralement d'une à trois gélules par jour à partir de quinze ans. En diarrhées aiguë, il sera conseillé de prendre deux gélules d'emblée, puis une gélule après chaque selle molle en ne dépassant pas six gélules par jour maximum (la même posologie pour l'IMODIUMLINGUAL®). Si la diarrhée est récente, le pharmacien préconisera au patient de consulter un médecin après deux jours de traitement maximum si la diarrhée persiste.

Pour un conseil optimal en cas de troubles fonctionnels intestinaux, il vaudra mieux proposer l'IMODIUMDUO® car ce médicament traite la diarrhée accompagnée de douleurs spasmodiques, de ballonnements et de flatulence.

A partir de dix-huit ans il faut commencer par deux comprimés, puis un comprimé supplémentaire après chaque selle liquide, sans dépasser quatre comprimés par jour et deux jours de traitement (189).

Le pharmacien conseillera au patient de bien se réhydrater au cours de la journée (surtout aux personnes âgées) et de boire des boissons abondantes (bouillon salé, boissons sucrées) pour compenser les pertes de solutés.

- Exemple 5 : Traitements à conseiller pour le stress

Comme beaucoup de patients souffrant de SII sont stressés et souffrent en parallèle de troubles du sommeil, Il faut savoir les dépister au comptoir et proposer des solutions adaptées, en vérifiant qu'ils ne suivent pas déjà des traitements anxiolytiques.

Le pharmacien pourra conseiller des médicaments en comprimés à base de mélanges de plantes pour les troubles de stress et de sommeil comme l'Euphytose®, Spasmine®, Phytostandard® Aubépine/Passiflore(PILEJE) ainsi que des traitements à base de mélatonine pour améliorer la qualité du sommeil, en réduisant le temps d'endormissement comme l'Euphytose Nuit®.

Il rassurera le patient en lui précisant que ces traitements ne provoquent ni dépendance, ni accoutumance.

- **Conseils sur la phytothérapie et l'aromathérapie :**

De plus en plus de patients s'intéressent à la phytothérapie et à l'aromathérapie dans l'optique de traitements "naturels", cependant, avant de proposer de traitement, il faudra les prévenir qu'un avis médical est nécessaire surtout en cas d'usage prolongé.

Conseils d'utilisation : Pour les spasmes digestifs mineurs, douleurs abdominales et les flatulences, le pharmacien peut conseiller l'usage de **l'huile essentielle de menthe poivrée** dont les conseils d'utilisation sont : deux gouttes diluées dans une cuillère à café d'huile végétale, trois fois par jour pendant les repas. Il faudra informer le patient qu'il peut ressentir des brûlures d'estomac à forte dose, il vaut donc mieux l'utiliser diluée à 10% dans une huile végétale, en massage abdominal (190). Il faudra vérifier que le patient ne présente pas de contre-indications: femme enceinte, personnes épileptiques, asthmatiques ou allergiques (191).

Pour faciliter la prise, le pharmacien d'officine peut soit préparer des capsules entérosolubles à prendre pendant une courte durée (quatre jours), soit proposer la **MENTHE ESSENCE 187 mg (COLPERMIN®)** sous forme de gélules gastro-résistantes à raison d'une ou deux gélules, trois fois par jour avalées telles quelles, avec un verre d'eau, au moins deux heures avant ou après un repas. La durée du traitement est d'une à deux semaines, mais si les symptômes persistent, son usage peut être prolongé jusqu'à trois mois seulement après avis médical.

Les effets secondaires les plus fréquents dus à ce médicament sont les suivants : maux de tête, nausées, vomissements, gêne anale, sécheresse buccale, odeur anormale des selles. Ce médicament est déconseillé chez les patients qui souffrent de brûlures d'estomac ou d'une hernie hiatale et il est contre-indiqué chez les personnes ayant une maladie hépatique. Il doit être pris à distance des médicaments antiacides (192).

En usage occasionnel pour favoriser la digestion, le pharmacien peut conseiller des infusions de feuilles de Menthe poivrée comme la MEDIFLOR® Menthe: il faudra verser de l'eau frémissante sur le sachet-dose, que l'on laisse infuser entre dix à quinze minutes à deux tasses par jour maximum (193).

Pour les troubles de la digestion, le **Curcuma Solgar®**, boîte de 60 peut être proposé, à raison d'une à trois gélules par jour à avaler avec un verre d'eau, de préférence au cours d'un repas (194).

- **Conseils sur les Probiotiques**

Comme déjà indiquée plus haut, l'une des causes possibles du syndrome de l'intestin irritable est une perturbation du microbiote intestinal. Les probiotiques, qui favorise le maintien de cet équilibre chez le sujet pourrait dès lors être considéré comme bénéfique.

Le pharmacien peut donc proposer des probiotiques en traitement de fond, pour rétablir la flore intestinale qui protège l'intestin (le microbiote) aidant donc à prévenir les poussées des symptômes.

Il faut donc aider le patient à sélectionner un probiotique adapté en lui indiquant les informations suivantes les plus importantes :

- Chaque souche probiotique est unique et non substituable, donc ses propriétés lui sont propres.
- Les probiotiques doivent être préférentiellement gastro-résistants d'où la préférence des formes capsules/gélules, les sachets poudres (de préférence sous blister), sur les comprimés.
- En lisant sur l'emballage ou sur la notice, il est également important qu'il y ait des souches numérotées (le numéro de la souche se trouve à la fin après son nom d'espèce) car cela indique que ce sont des souches qui ont un effet favorable prouvé.
- Il est important de renseigner le patient que l'efficacité des probiotiques n'est pas forcément d'autant plus élevée lorsqu'ils sont formulés de plusieurs souches différentes (les différentes combinaisons de souches nécessitent des études prouvant une synergie d'action) (195,196).

C'est pour cela qu'il est préférable de proposer des probiotiques de haute gamme qui garantissent **une qualité certifiée** (exemple: **PILEJE, BIOCODEX**), et de choisir un probiotique avec des souches spécifiques **sous un code de référence unique** figurant sur le conditionnement (160).

Modalités de prise des probiotiques

Les probiotiques sont proposés en traitements de fond contre le SII. Il est inutile de les prendre en continu sur l'année, donc le pharmacien conseille au patient de faire des cures d'un mois tous les trois mois environ sur l'année.

La plupart du temps, les probiotiques sont à prendre le matin, à jeun avec un verre d'eau. Selon une étude de 2011, ils ont plus de chance de parvenir dans l'intestin vivants s'ils sont pris 30 minutes avant un repas ou avec un repas (197).

Les probiotiques que le pharmacien peut proposer:

- **Alforex®(Symbiosis)** (198): Il s'agit d'un probiotique qui contient les deux souches *Lactobacillus plantarum* 299v et *Bifidobacterium infantis* 35624 dont leur efficacité a été prouvée dans la réduction des symptômes du syndrome de l'intestin irritable (199,200).
- Chez **PILEJE**, il y a deux compléments alimentaires à proposer pour traiter le SII :
 - **Le Lactibiane Référence®** est composé de quatre souches probiotiques microbiotiques (*Bifidobacterium longum* LA 101, *Lactobacillus helveticus* LA 102 *Lb. acidophilus*, *Lactococcus lactis* LA 103 et *Streptococcus thermophilus* LA 104), qui sont dosées à 10 milliards par gélule inscrites à

la Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (CNCM). La posologie est d'une gélule par jour, à avaler avec un grand verre d'eau et à prendre avant un repas ; sinon, s'il y a une préférence pour la forme en poudre, il faut prendre un sachet par jour à diluer dans un verre d'eau de 150 à 200 ml (201).

- **Le LACTIPLUS® contient une souche de *Lactobacillus gasseri* LA806** dosée à dix milliards pour deux gélules à avaler une fois par jour, 20 minutes avant un repas, avec un verre d'eau.

Les autres gammes de probiotiques couramment vendus en pharmacie: ARAGAN, SOLGAR, ARKOBIOTICS® Vivomixx et notamment celle du PROBIOLOG, dont la spécialité indiquée dans le SII est le **Probiolog® FLORVIS** (boîte de 28 sticks orodispersibles). Cette spécialité contient trois milliards des souches microbiotique (*Lactobacillus plantarum* CECT7484®, CECT7485® et *Lactobacillus acidilactici* CECT7483®) et 400 UI de vitamine D. La dose recommandée est de 1 stick par jour durant 3 semaines au minimum. Il est conseillé de suivre un traitement de 6 semaines (202).

Les nouveautés:

Le **Kijimea® Côlon Irritable** (en boîtes de 30 ou de 90 gélules) a été conçu spécialement pour traiter le SII chez les patients présentant les symptômes caractéristiques de la maladie (les troubles de transit, les douleurs abdominales, les ballonnements et les distensions abdominales). Il contient la souche *B. bifidum* MIMBb75 (1×10^9 UFC/2 gélules) et sa dose recommandée est d'une gélule par jour (jusqu'à deux gélules par jour) au cours d'un repas, avec un verre d'eau pendant 4 semaines au minimum (203).

Le **Probio+ d'Apyforme®** (en boîte de 60 gélules gastro-résistantes d'origine végétale) contient 10 souches de ferments lactiques de haute qualité, dosées à 60 milliards d'UFC par dose journalière et qui sont inscrites à la CNCM. Ce complément alimentaire est aussi certifié HACCP (hygiène et sécurité alimentaire). En cure, la posologie est d'une gélule par jour à distance des repas, pendant 2 mois au minimum. En entretien, elle est d'une gélule deux fois par semaine (204).

Conseils adaptés : les probiotiques ne sont généralement pas recommandés si le patient a un système immunitaire affaibli. Il faut vérifier l'absence de contre-indications en lisant la notice et les informations figurant sur l'emballage extérieur (205).

Probiotiques à conseiller dans l'alimentation : des probiotiques sont retrouvés dans certains produits laitiers mais pour l'intestin, il faut privilégier plutôt le **kéfir** (du lait fermenté ou du kéfir d'eau et de fruits), car il a la plus grande diversité de bactéries bénéfiques et en quantité plus élevée dans l'alimentation. Les autres aliments que l'on peut conseiller dans une moindre mesure sont les cornichons, le chou, la spiruline et les olives (206,207).

• **Conseils supplémentaires : Les prébiotiques**

Pour optimiser les effets bénéfiques des probiotiques sur le microbiote, on conseille au patient de les prendre en même temps que les prébiotiques en expliquant que les prébiotiques permettent de les nourrir.

L'un des prébiotiques couramment proposés par les gastro-entérologues est le **GELSECTAN®** en gélules (composé de Xyloglucane, protéine de pois et extrait de pépin de raisin, xylo-oligosaccharides) dont la posologie est d'une ou deux gélules selon la sévérité des symptômes, deux fois par jour, le matin avant le petit déjeuner et le soir avant le dîner, pendant deux à quatre semaines. Le traitement peut être maintenu plus longtemps si nécessaire (208).

Prébiotiques dans l'alimentation

On informe le patient que pour aider les « bonnes bactéries » à se multiplier, il peut aussi intégrer des fibres dans son alimentation. Elles servent de nourriture aux probiotiques et se retrouvent dans tous les aliments d'origine végétale, notamment dans les légumes, les fruits et les céréales complètes.

Les aliments les plus riches en fibres et donc possédant des prébiotiques sont les artichauts, les bananes (mûres à privilégier), l'ail, les poireaux, les oignons, les asperges, les graines de chia, le froment, le topinambour (préférentiellement cru) et la chicorée (la forme de feuilles en salade) (209).

IV.3.4. Conseils non-médicamenteux

IV.3.4.1) Conseils d'Hygiène de vie

Il faut expliquer les règles hygiéno-diététiques adaptées au patient qui comprennent des conseils alimentaires et diététiques pour essayer de gérer les symptômes ainsi que le mode de vie.

La mise en place des règles hygiéno-diététiques peut aider le patient à mieux maîtriser sa maladie en profitant des périodes de rémission pour être moins restrictifs sur les aliments aggravants ou déclenchant les symptômes du SII (19).

• Recommandations standards du Pharmacien

Pour limiter ou éviter certains symptômes il faut adopter quelques réflexes au quotidien :

- Prendre les repas lentement et calmement et à heure fixe et sans faire une autre activité simultanément (par exemple travailler sur un ordinateur), à chaque repas, manger de manière suffisante (ni trop peu ni en excès) pour éviter la sensation de "trop plein après le repas" ou au contraire la sensation de faim entre deux repas.
- Penser à bien mastiquer les aliments pour améliorer l'absorption et diminuer la fermentation (gaz) et ballonnements qui provoquent des douleurs, des flatulences et de l'aérophagie.
- Limiter l'alcool, le tabac, le café/caféine (et d'autres excitants) ainsi que les aliments épicés
- Respecter trois repas par jour et évitez de sauter des repas
- Buvez un à un litre et demi d'eau chaque jour pour garder une bonne hydratation et pour favoriser un meilleur transit
- Répartir l'apport de fibres de façon homogène sur la journée
- Il faut aller à la selle régulièrement voire à heure fixe (19,210).

- Optimiser son sommeil en respectant une durée de 7 heures et 9 heures, sachant que le sommeil est régénérateur et réparateur entre 22h et 2h. Bien dormir aide à réduire l'anxiété liée à la maladie (211).

• **Les Conseils alimentaires**

Parmi les plaintes de patients, nombreux disent ne plus savoir quoi manger et ont peur que certains aliments n'aggravent leur état. En tant que Pharmacien, on peut leur donner des renseignements et conseils diététiques simples après leur avoir expliqué qu'il est inutile de s'imposer des restrictions alimentaires exagérées.

Cependant, l'analyse individuelle de l'alimentation du patient nécessite généralement l'expertise d'une diététicienne formée qui pourrait prodiguer des conseils adaptés à chaque patient.

Aliments conseillés

- Privilégier les huiles végétales de première pression à froid, à déposer en filet sur les aliments crus ou cuits, juste après cuisson
- Privilégier généralement les légumes cuits par rapport aux légumes crus car non seulement ils sont moins irritants, mais en plus la cuisson permet de garder leur teneur en fibres.
- Saupoudrer ses plats d'herbes aromatiques favorisant la digestion (coriandre, menthe, basilic, estragon...) et utiliser le citron, vinaigre, stévia, sucre blanc ou de canne.
- Boire régulièrement des eaux plates, non riches en magnésium, tisanes de menthe, de verveine et le thé vert.
- Favoriser produits laitiers sans lactose, le lait végétal, le beurre en petite quantité ainsi que des fromages à pâtes dures.
- Favoriser les céréales de types riz, tapioca, maïs, quinoa, épeautre, pâtes sans gluten, avoine, sarrasin
- Favoriser les fruits suivants : bananes, ananas, avocats tomates, kiwi, rhubarbe, noix de coco, fruit de la passion
- Favoriser les légumes suivants : les poivrons, aubergines, concombres, carottes, haricot verts, courgettes, cœur de palmier, endives.
- Ne pas exclure les viandes et volailles, manger poissons, œufs, fruits de mer et crustacés, mais éviter les plats préparés ainsi que les plats riches en matières grasses cuites (fritures).
- Pour les buveurs de cafés, préférer la chicorée, qui est riche en inuline (prébiotique), et donc mieux tolérée par l'intestin. En plus, elle a un goût similaire au café et elle est accessible dans les supermarchés.

Aliments déconseillés

- Réduire les aliments riches en fibres insolubles (le son de blé, le blé entier et les petits fruits), et éviter le seigle aussi. Privilégiez la marque d'OPTIFIBRE par exemple qui est riche en fibres végétales
- Limiter le lait et produits laitiers de vache, chèvre, brebis, fromage frais et à pâte molle, crème fraîche, crème desserts
- Éviter les légumes suivants : artichaut, asperge, choux, brocolis, poireau, oignon, ail, cèleri, légumineuses (pois chiches, haricots secs, lentilles)
- Éviter les fruits suivants pastèque, pomme, poire, abricot, pêche, nectarine, prune, kaki, figue, datte, cerise, framboise

- Éviter de manger trop épicé, certains édulcorants (les édulcorants finissant par « -ol ») comme le sorbitol et le mannitol et le miel confiture
- Éviter trop de matière grasse (peut favoriser les gaz)
- Limiter le chocolat, les épices et les boissons acides, qui stimulent les contractions intestinales
- Éviter les sodas, les eaux gazeuses et les jus de fruit (19,174,194).

Des mesures générales peuvent être prises pour réduire certains symptômes et donc rendre la vie quotidienne plus facile :

En cas de **ballonnements**, il faut éviter les aliments sources de fermentations intestinales : les légumes secs (flageolets, pois), farineux, haricots blancs, lentilles, ainsi que certains légumes verts (choux, choux de Bruxelles, brocolis) et produits riches en gluten et favoriser des aliments lacto-fermentés (voir ci-dessus).

En cas de **diarrhées associées** il faut surtout limiter les apports en lactose et en fibres (83,185).

L'Apport en fibres

L'apport de fibres alimentaires peut être augmenté très progressivement car une prise trop importante peut entraîner des douleurs abdominales et un météorisme.

L'Apport en fibres recommandés (essentiellement fruits et légumes) selon les **ANC**, (Apports Nutritionnels Conseillés) par tranches d'âges en g/ jour est entre 25 et 30 g de fibres par jour à l'âge adulte sachant que les quantités efficaces de **fibres solubles** sont de 10 à 15 g par jour (83,212).

Ajouter les aliments fermentés à l'alimentation : Le pharmacien conseillera au patient d'incorporer régulièrement dans l'alimentation quelques portions par semaine de choucroute, de kéfir (lait de chèvre ou de fruits fermenté), de kimchi (chou fermenté coréen), de miso (riz ou fève de soya fermenté japonais), de boissons de kombucha fermenté ou de tempeh (fève de soya fermentée indonésienne). Tous contiennent des bactéries naturelles qui protègent le microbiome.

• **Régime pauvre en FODMAPs**

Le pharmacien peut donner des renseignements sur le régime pauvre en FODMAPs (= diminution des aliments riches en hydrates de carbone qui favorisent les fermentations) en expliquant que même si ce régime a montré ses fruits dans plusieurs études, il n'efface pas pour autant la maladie mais il peut diminuer les symptômes à long-terme. Par contre, s'il est inefficace après 2 mois (valable pour tout régime alimentaire), il est inutile de le suivre (213).

Ce régime peut être compliqué à observer car il peut conduire à des carences potentielles au long terme telles qu'en fer et en calcium et peut diminuer l'apport des prébiotiques pendant la phase de restriction (tels que les fructanes et les GOS).

En effet, la première phase du régime pauvre en FODMAPs est celle qui décourage les patients car durant une certaine période, elle consiste à supprimer tous les aliments riches en FODMAPs jusqu'à amélioration des symptômes (214).

Il est important de suivre l'avis d'un nutritionniste spécialisé dans les colopathies fonctionnelles qui sait reconnaître les limites de ce régime par rapport à chaque patient. Ce spécialiste pourrait orienter le patient, en lui proposant les meilleurs plans alimentaires à adapter pour ce régime pauvre en FODMAPs.

En tant que pharmacien, on peut donner **quelques astuces** pour aider le patient à intégrer ce régime dans leur quotidien :

- Une fois que les aliments autorisés et à éviter sont connus, le pharmacien peut conseiller au patient de faire un tri alimentaire à son domicile : vider les placards, le frigidaire et le congélateur des aliments riches en FODMAPs.
- Être organisé pour faire ses courses : Préparer sa liste de course avant de se rendre au supermarché.
- Bien choisir les restaurants à visiter et vérifier leurs menus pour les ingrédients appropriés.

- **L'Activité physique adaptée**

Expliquer les bienfaits

Il faut insister sur l'importance de l'activité physique car elle peut permettre de diminuer la sévérité de la maladie en améliorant la qualité de vie.

Elle permet de lutter contre la constipation, de stimuler l'appétit, de diminuer l'anxiété et d'améliorer la qualité du sommeil en favorisant la détente.

Conseils adaptés de l'activité physique

L'activité physique implique non seulement le sport, mais aussi toute autre activité physique de la vie quotidienne.

Selon les capacités et le niveau sportif de chaque patient, le personnel médical leur recommande de pratiquer une activité sportive régulière comme la natation, la course ou un sport collectif.

Pour ceux qui préfèrent des activités plus modérées, le jogging, la marche, le yoga ou la méthode Pilates sont conseillées deux à trois fois par semaine.

Les tâches habituelles comme le jardinage, bricolage ou de jouer avec les enfants constituent aussi des activités physiques qui permettent de rester actif (210,211).

IV.3.4.2) Proposer des soins alternatifs

Une prise en charge psychologique peut s'avérer utile en cas de **syndrome anxiodépressif** ou de **retentissement psychologique important des troubles digestifs** (58). Le pharmacien peut proposer des moyens de gérer le stress en conseillant au patient de faire des exercices de relaxation comme le Yoga et la méditation. Dans certains cas, des séances d'Hypnothérapie et/ou de Sophrologie sont aussi recommandées.

- **Les Avantages :**

Les Sophrologues/hypnothérapeutes peuvent donner des outils pratiques et utiles pour l'autogestion du stress avec :

Des exercices de respiration

- Des exercices de **respiration en cohérence cardiaque** (qui régulent le rythme cardiaque en permettant un meilleur fonctionnement de l'organisme, y compris celui de l'intestin) dont le principe est celui du « 365 », c'est-à-dire trois fois par jour, six respirations par minute pendant trois minutes en inspirant et en expirant pendant cinq secondes à l'aide de l'application Respirelax® téléchargeable sur un Smartphone. Les exercices de respirations abdominales sont également possibles avec ce principe.

- La **respiration au carré** consiste à compter 4 secondes à chaque étape du cycle respiratoire : une inspiration, une rétention de souffle à poumons pleins une expiration et une suspension en poumons vides. La respiration peut être couplée avec une phrase à l'inspiration telle que "je suis détendue" qui peut être visualisée à l'expiration (123).

Des séances de sophrologie

- Ce sont des séances à faire au moins trois fois dans la semaine voire idéalement une fois par jour afin de s'accorder des pauses de relaxation physiques et psychologiques.

• Inconvénients :

Souvent beaucoup de personnes ne poursuivent pas les séances de Sophrologie-Hypnothérapie car elles ne sont pas prises en charge par la Sécurité sociale, bien que certaines mutuelles prennent en charge ce type de soins.

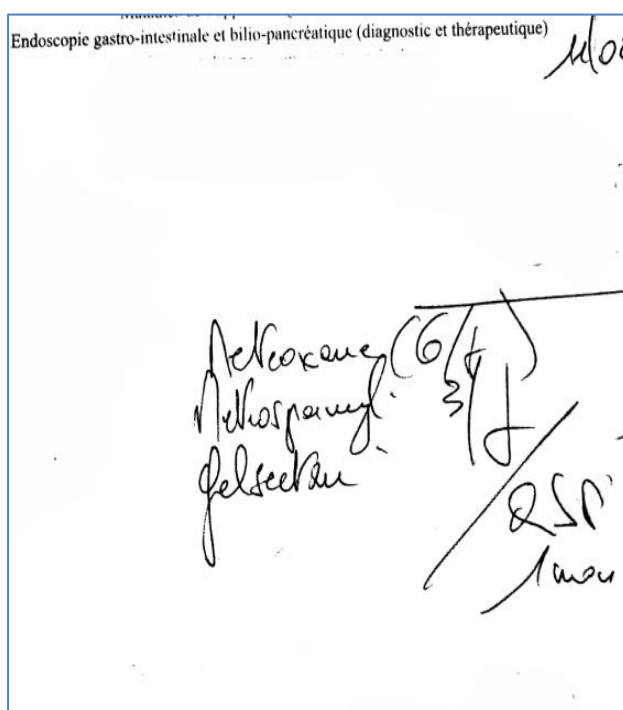
Des séances de Sophrologie existent sur « youtube » pour ceux qui ne peuvent pas payer les consultations ou pour ceux qui ne trouvent pas le temps mais, aucun suivi n'est disponible dans ce cas.

IV.3.4.3) Cas d'Ordonnances types pour le syndrome de l'intestin irritable

Dans les ordonnances prescrites soit par le médecin généraliste ou un Gastro-entérologue, souvent renouvelables, on retrouve des antispasmodiques, des laxatifs osmotiques, des antidiarréiques tels que le lopéramide et les pansements digestifs (le SMECTA® ou le BEDELIX®), des probiotiques et des prébiotiques :

1^{er} cas : Ordonnance d'un Gastro-entérologue pour un patient atteint du SII non spécifié

Les médicaments prescrits ci-dessous sont le METEOXANE® en alternant avec le METEOSPAMYL®, et le GELSECTAN® (prébiotique) pour une durée d'un mois.



2^{ème} cas : Ordonnance renouvelable d'un médecin généraliste pour un patient atteint du SII-C

Les médicaments prescrits contre le SII ci-dessous sont le SPAGULAX®, le METEOSPASYL® et l'EDUCTYL® (à la demande).

Docteur

Consultations :
Lundi, Mardi, Jeudi, Vendredi de 9 h à 10 h
Tous les jours : de 17h30 à 18h30

Sur rendez-vous :
Lundi, Mardi, Mercredi, Jeudi, Vendredi : de 16h à 17h30

Le vendredi 3 juillet 2020

EXFORGE 5 mg/80 mg Cpr pellic. Plq/90
1 LE MATIN QSP 3 MOIS
+ 1 boîte en régularisation

ATORVASTATINE ALTER 20 mg Cpr pellic. Plq/90
1 comprimé (voie orale) le soir pendant 3 mois
+ 1 boîte en régularisation

INEKSUM 20 mg Cpr gastro-rés Plq/28
1 comprimé gastro-résistant le matin pendant 1 mois

CUPRUM METALFORM 100 mg GRANULES 4G ROCA
1 boîte le SOIR QSP 1 MOIS

EDUCTYL Suppos effervescent adultes Plq/12
1 SUPPO A LA DEMANDE

NORMACOL lavant 1 boîte

SPAGULAX Gél Pdr eff susp buv en sachet-dose sans sucre R77
1 sachet-dose 1 fois par jour le matin pendant 1 mois

METEOSPASYL Caps molle B/30
1 boîte matin, midi et soir qsp 1 mois

DAFALONG 120 mg Cpr pellic. Plq/40 3 Cpr/BOITE

COUDIPRANE 1 à 2cp le soir

ARTELAC 1,5 mg/0,5 ml Collyre en récipient unidose 60unid
1 dose/soir par jour qsp 1 mois

QSP
A. M.
A. R. M.

26/7/20

IV.4. Vérification des ordonnances

Le pharmacien est tenu de vérifier la recevabilité de l'ordonnance, la compatibilité des médicaments par rapport au profil médical du patient. Pour ce faire, il vérifiera la présence d'allergies à certains médicaments comme certains antibiotiques, ou à des excipients, ainsi l'absence de problèmes liés aux formes galéniques. De même, il contrôlera les posologies et l'absence d'interactions médicamenteuses potentielles. Si tel n'est pas le cas, il se doit de contacter le prescripteur.

IV.4.1. Vérifier les Interactions médicamenteuses éventuelles

Les adsorbants intestinaux à base de charbon, de siméticone ou les pansements digestifs tels que les argiles (SMECTA® et BEDELIX®) ou les mucilages (POLY-KARAYA® contenant la gomme karaya) diminuent l'absorption des autres médicaments. Ils doivent donc s'administrer à distance de deux heures d'autres traitements pris par voie orale (215).

Les laxatifs en forme poudre comme le macrogol doivent être également pris à distance des autres traitements, car leur prise concomitante peut réduire l'absorption et donc l'efficacité des autres médicaments, en particulier ceux qui ont un index thérapeutique étroit ou une demi-vie courte, tels que la digoxine, les antiépileptiques, les coumarines et les immunosuppresseurs (216).

IV.4.2. Savoir identifier les médicaments aggravant des symptômes

Le pharmacien doit renseigner le patient de sur les effets indésirables potentiels de leurs traitements en cours qui peuvent aggraver ou être à l'origine de leur SII.

Par exemple, la prise de traitements antibiotiques détruit les bactéries de la flore intestinale perturbant ainsi le microbiote, ce qui entraîne des troubles digestifs, notamment des diarrhées. C'est pour cela qu'il est donc conseillé de rééquilibrer la flore intestinale en prenant des probiotiques (à deux heures d'écarts minimum du traitement antibiotique) tant que dure le traitement antibiotique.

Par ailleurs, chez les patients atteints du SII à prédominance constipation, on doit leur indiquer les médicaments ayant un effet constipant tels que :

- **Les Opiacés et leurs dérivés** : antalgiques (codéine, morphine et autres morphiniques, tramadol,) et antitussifs (dextrométhorphan)
- **Le lopéramide**
- **Médicaments ayant une action anticholinergique** : Atropine ; anticholinergique à visée urinaire (tels que oxybutinine, trospium)
- **Antihistaminiques H1 anticholinergique**
- **Antispasmodiques, anticholinergique** (LIBRAX® liés au bromure de clidinium)
- **Antidépresseurs** (tels que amitriptyline, clomipramine, doxépine, imipramine, **Neuroleptiques** (tels que chlorpromazine, clozapine, olanzapine,))
- **Inhibiteurs calciques** : vérapamil, diltiazem, amlodipine ainsi que divers : sucralfate, sels et hydroxyde d'aluminium, sels de fer, de calcium (186)

De plus, certains excipients peuvent irriter la muqueuse intestinale telle que le lactose (217).

IV.4.3. Aider à la Gestion des traitements

IV.4.3.1) Aider à l'adhésion pharmaceutiques

Le pharmacien doit savoir s'adapter aux contraintes de certains patients par rapport aux modalités de prise de ses médicaments avec une organisation concrète :

- Par exemple, proposer un pilulier afin de mieux gérer les décalages et les oublis de prise et proposer un tableau de plan de prise que l'on peut imprimer de certains logiciels en pharmacies directement.
- Proposer BMP (Bilan de médication partagée) pour personnes âgées polymédicamentés.
- Le risque de non-adhésion du traitement pourrait aussi être dû au taux de remboursement qui est de 15% pour la plupart des traitements antispasmodiques (SPASFON®, MÉBÉVÉRINE®, METEOSPASYL®, CARBOSYLMAG®) dont leur prestation (PH2) n'est pas forcément prise en charges par toutes les mutuelles (complémentaires de santé), mais il faudra quand même insister sur l'importance de suivre les traitements (218).

IV.5. Suivi : soutenir et accompagner

Le pharmacien doit suivre et accompagner le malade pour l'aider à faciliter sa vie au quotidien et ainsi améliorer sa qualité de vie.

IV.5.1. Suivi du malade

Le pharmacien, si sollicité par le patient, pourrait faire le point sur l'efficacité des traitements et l'évolution des symptômes digestifs et contacter le médecin si nécessaire pour d'éventuels changements ou d'adaptation de doses.

IV.5.2. Proposer des outils pratiques aux patients:

IV.5.2.1) Carnet d'alimentation/ Journal de bord alimentaire

Le pharmacien peut recommander au patient de tenir un carnet d'alimentation afin d'identifier les aliments et boissons aggravants les symptômes du SII au quotidien, ou voire un journal de bord qu'il imprime pour le patient, dans lequel il note : les aliments consommés dans la journée durant 15 jours, les symptômes ressentis, l'heure de survenue des symptômes, ainsi que leur intensité, leur fréquence et leur durée (194).

- Le fait de noter les habitudes alimentaires ainsi que les troubles intestinaux qui surviennent permet au patient d'acquérir une meilleure connaissance de ses symptômes et de sa maladie et ainsi de changer ses habitudes alimentaires au quotidien.
- En montrant ce journal de bord à son médecin, ce dernier pourrait donc cibler et identifier les aliments aggravants ou déclenchant de chaque symptôme, permettant ainsi une meilleure prise en charge.

QUAND	QUOI ? (aliment et quantité)	OÙ ? (lieu du repas)	AVEC QUI ? (compagnie)	HUMEUR ? (comment vous vous sentez avant et après)
Petit déjeuner				
Heure : _____				
En-cas				
Heure : _____				
Déjeuner				
Heure : _____				
Coûter				
Heure : _____				
Dîner				
Heure : _____				
Souper				
Heure : _____				

Figure 22. Exemple d'un journal de bord alimentaire (219)

IV.5.3. Proposer de consulter des groupes adhérents

Afin de lutter contre le sentiment d'isolement dû à l'impact de la maladie sur la vie quotidienne, le pharmacien peut proposer quelques noms de groupes d'aides.

- Proposer aux patients d'adhérer aux associations ou au sites-membres comme **l'APSSII** (qui est payante). Ils organisent des réunions dans l'année avec des soirées repas et des conférences organisées par des collaborateurs de l'hôpital (infirmier(e)s, nutritionnistes et médecins).
- Recommander des groupes adhérents sur les réseaux sociaux dont la plateforme peut faciliter l'échange avec d'autres malades. Sur Facebook, il y a des groupes dédiés aux personnes souffrant du SII et aux personnes s'intéressant au régime faible en FODMAPs tels que « Le Syndrome de l'Intestin Irritable » ; « Recettes FODMAP et Diète Colon et Intestin Irritables SCI SII » ; « Malades de Colopathie Fonctionnelle, syndrome de l'intestin irritable (SII) ». L'avantage est que la demande d'adhérence est gratuite.
- Sites internet utiles : le site du SNFGE (https://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/2016_sii.pdf) propose des recommandations pratiques pour les personnes souffrant du SII.

Il y également des sites internet qui fournissent des bons conseils de lecture des étiquettes alimentaires tel que : <https://www.nicolas-aubineau.com/lire-une-etiquette-alimentaire/>. Ce type de site internet pourrait aider les personnes qui veulent suivre leur consommation de fibres, de glucides et de lipides.

- Il y a beaucoup de sites internet qui fournissent des renseignements et servent de guides pour les personnes souffrant du SII voulant opter pour un régime faible en FODMAPs; un exemple de site d'un nutritionniste : <https://www.delormenutrition.com/regime-fodmap/>.
- Applications Smartphone : il y a différentes applications intéressantes à télécharger telles que l'application « **Fomappi** », qui est un moteur de recherche simple et utile en français pour les aliments faibles en FODMAPs pour ceux qui souffrent du syndrome de l'intestin irritable et d'autres troubles gastro-intestinaux fonctionnels.

IV.6. Questionnaires : État des lieux du vécu et de l'opinion des patients concernant leurs maladies

IV.6.1. Matériel et méthodes

Un questionnaire a été diffusé sur Facebook entre Janvier 2020 et Juillet 2020, à travers différentes pages des groupes adhérents pour des patients souffrant du SII. Le questionnaire comporte plusieurs types de questions : des questions à choix simples, à choix multiples et des questions nécessitant des réponses écrites.

Les personnes qui ont participé à ce questionnaire étaient représentatives de la population générale adulte, hommes et femmes de tout âge. Plus de 95% d'entre eux avaient présenté des symptômes au moins un jour par semaine sur les trois derniers mois et depuis au moins six mois répondant ainsi aux critères diagnostiques (de Rome IV).

Les résultats ont été recueillis et analysés à l'aide de Google Forms et de Microsoft Excel

Questionnaire pour des patients souffrant du Côlon irritable

Dans le cadre d'une thèse en Pharmacie

1. Sexe

☐ Homme

☐ Femme

2. Age

Réponse courte

.....

3. Symptômes?

☐ Douleurs abdominales isolées

☐ Douleurs abdominales avec diarrhée

☐ Douleurs abdominales avec constipation

☐ Ballonnements et gaz associés

☐ Douleurs/Crampes intestinales avec alternance constipation/diarrhées

☐ Diarrhées uniquement (plus de 3 selles liquides par jour)

☐ Constipation uniquement (moins de trois selles dures par semaine)

☐ Douleurs quand vous allez à la selle

☐ Besoin urgent d'aller à la selle

☐ Sensation d'évacuation incomplète des selles

☐ Autre...

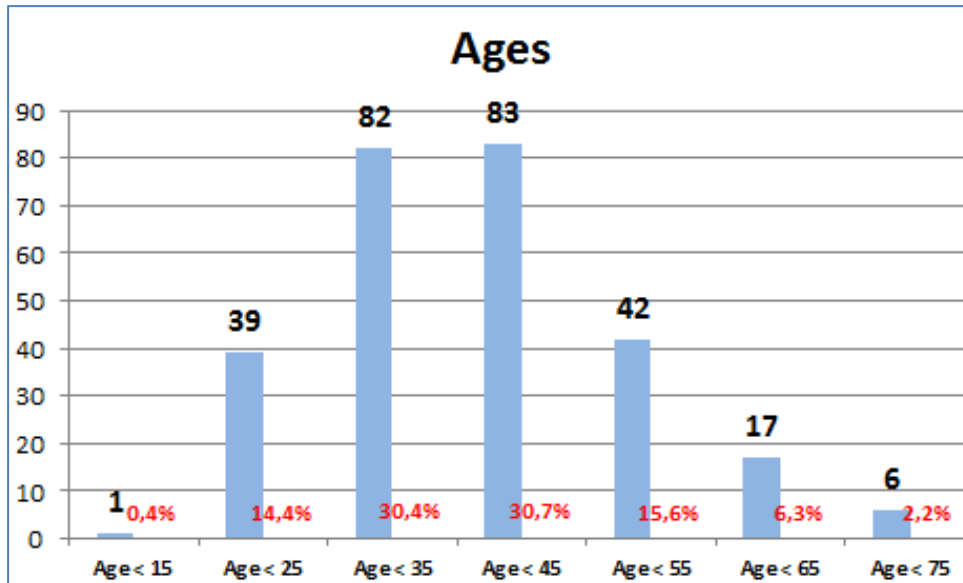
Figure 23. Aperçu du questionnaire mis en ligne

IV.6.2. Résultats

Cette étude m'a permis de comprendre les distributions statistiques de plusieurs éléments de la maladie, tels que la répartition des différents symptômes des patients ; ainsi que les différents traitements suivis pour traiter le SII. Le questionnaire m'a également permis de recueillir des informations complémentaires.

IV.6.2.1) Age et Sexe

Ce questionnaire a été complété par **270 patients atteints du SII** dont l'âge varie entre **18 ans et 70 ans** et dont la moyenne d'âge est de **40 ans**, comme indiqué ci-dessous.

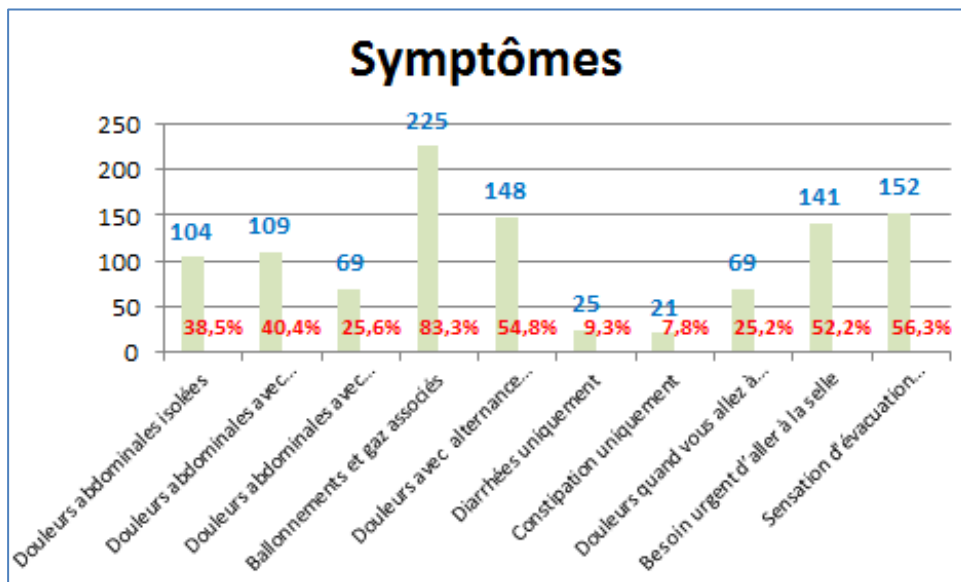


Sur les 270 personnes qui ont participé, une majorité de **96% étaient des femmes**.

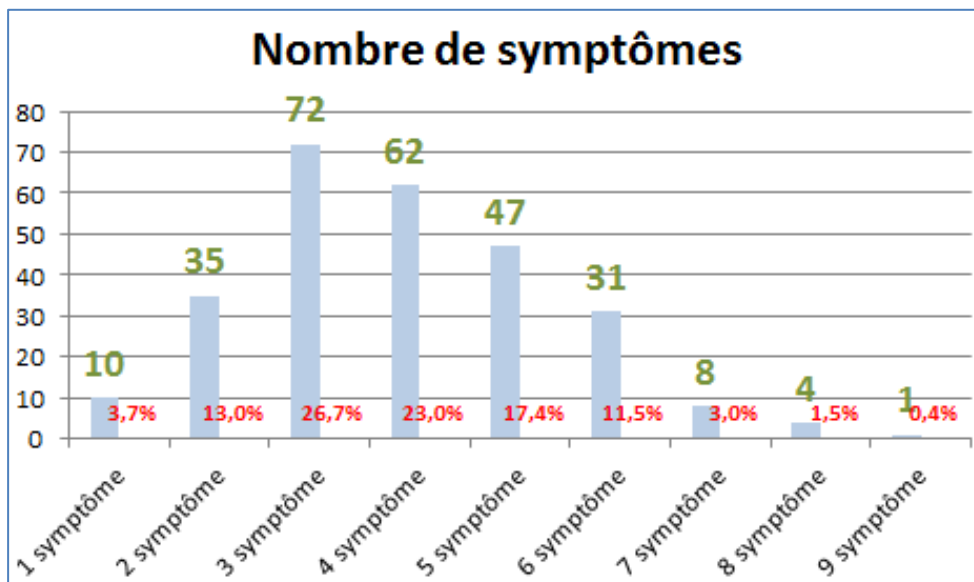
IV.6.2.2) Symptômes

Le graphique suivant indique la proportion des sept **symptômes les plus fréquemment recensés** dont souffrent les patients: les douleurs abdominales isolées, les douleurs abdominales avec diarrhées, les douleurs abdominales avec constipation, les ballonnements et gaz associés, la constipation seule, les douleurs à la défécation, le besoin urgent d'aller à la selle et/ou la sensation d'évacuation incomplète des selles.

Les ballonnements et les gaz associés semblent être les symptômes les plus couramment ressentis chez les patients, suivis par la sensation d'évacuation incomplète des selles.



Selon le graphique ci-dessous, la majorité des patients souffrent de plusieurs symptômes du SII: **56,8%** des patients ont présenté **au moins quatre symptômes** connus et **83,5%** des patients ont présenté **au moins trois symptômes** connus.

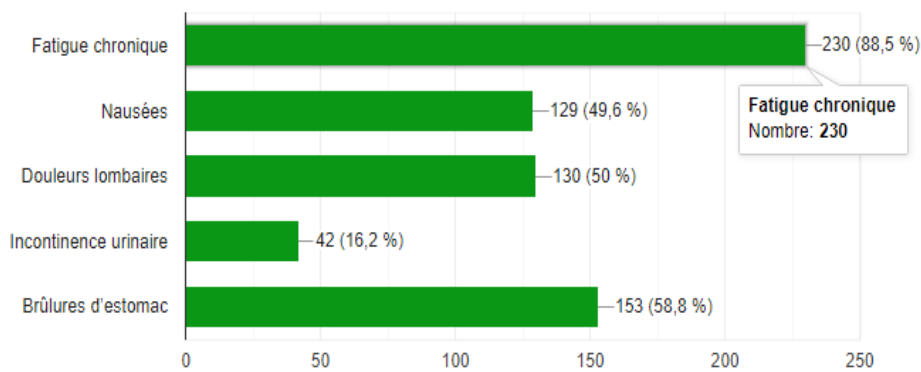


IV.6.2.3) Symptômes Associés

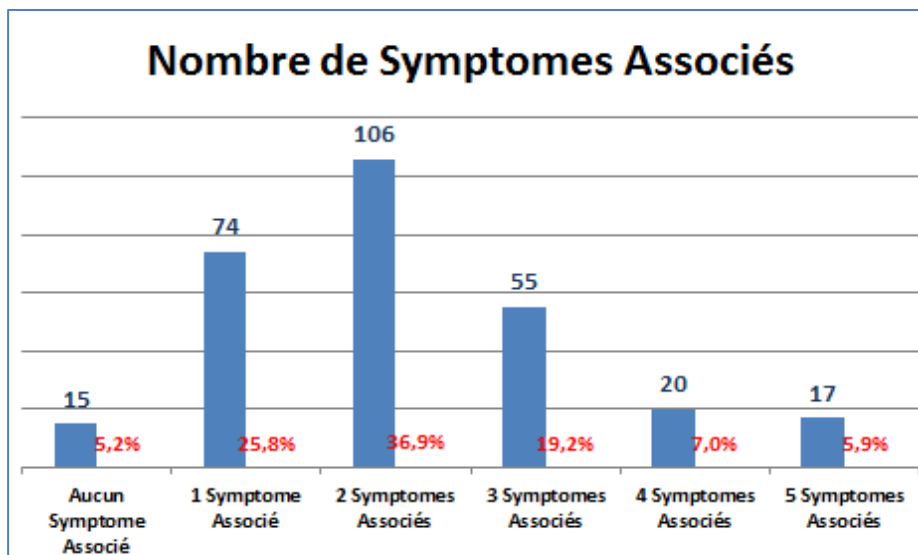
Le graphique suivant montre la proportion des cinq symptômes associés **se manifestant le plus** chez les personnes atteints du SII: la fatigue chronique, les nausées, les douleurs lombaires, l'incontinence urinaire et/ou les brûlures d'estomac.

La majorité des patients souffrent de fatigue chronique associée :

8. Avez-vous ressenti d'autres symptômes associés?



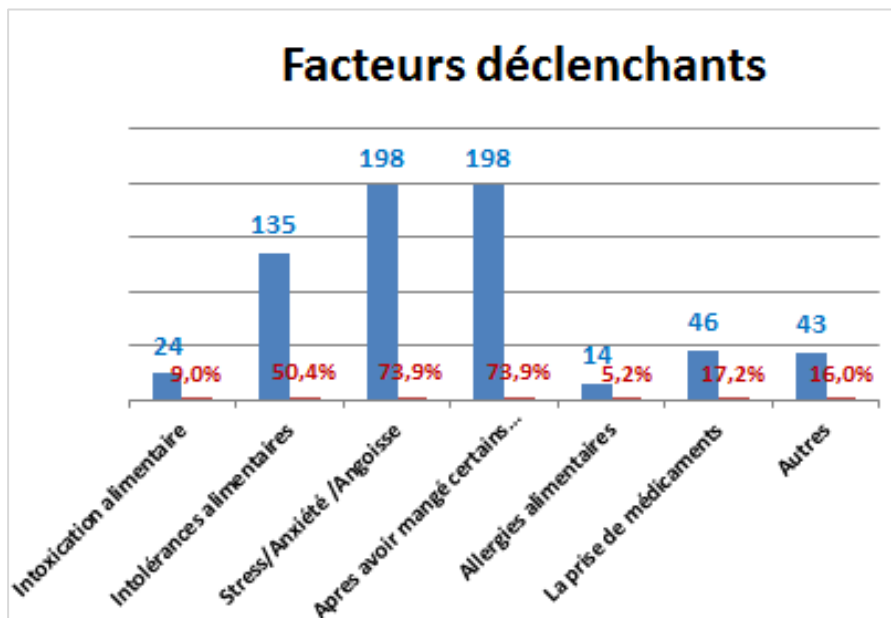
La majorité des patients présentent plusieurs **symptômes associés**. Environ 70% des patients auraient au moins deux symptômes associés:



IV.6.2.4) Facteurs Déclenchant

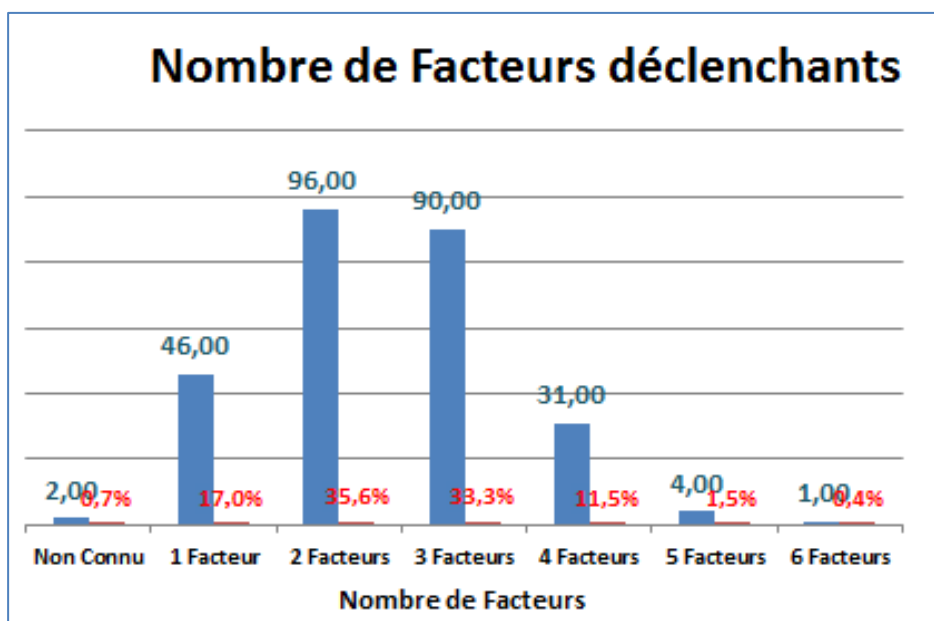
Le graphique ci-dessous montre la répartition des **sept** facteurs déclenchant l'apparition des symptômes chez les patients dont l'intoxication alimentaire, l'anxiété, les intolérances alimentaires, les allergies alimentaires, la prise de médicaments, la consommation de certains aliments.

D'après cette enquête, **deux facteurs déclenchant** l'apparition de symptômes du SII semblent se démarquer: l'anxiété et la consommation de certains aliments.



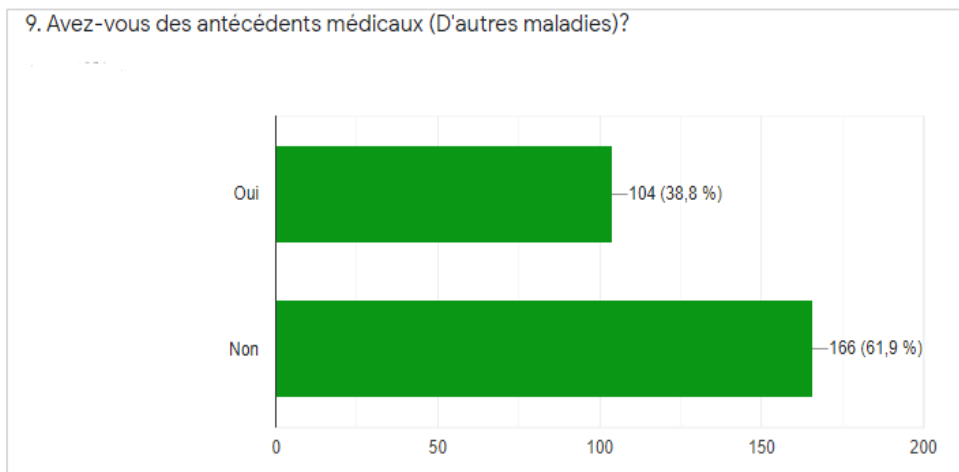
Pour la majorité des patients, l'apparition de la maladie a été favorisée par plusieurs facteurs, comme le démontre le graphique suivant :

- plus de 82 % ont plus de deux facteurs déclenchants.
- plus de 46 % ont plus de trois facteurs déclenchants.



IV.6.2.5) Antécédents médicaux

La majorité des patients (**61,9%**) n'ont pas d'antécédents médicaux:



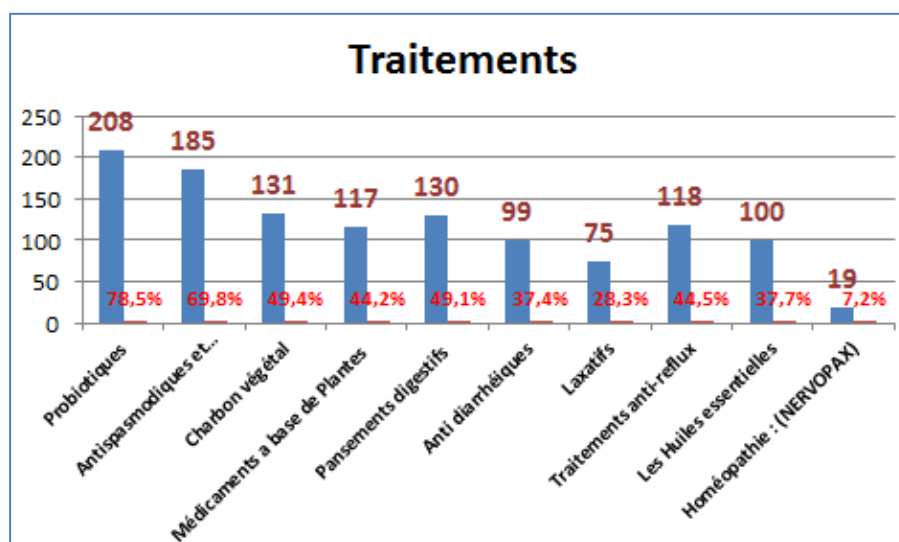
On pourrait donc supposer que chez la majorité des patients souffrant du SII, leur colopathie fonctionnelle ne serait pas due à une autre maladie.

IV.6.2.6) Traitements utilisés contre le SII

Le graphique suivant montre la distribution des **dix traitements** les plus couramment pris en automédication ou suite à une prescription médicale.

Il s'agit des probiotiques, des antispasmodiques et des traitements anti-ballonnements, du charbon végétal, des médicaments de phytothérapie, des pansements digestifs, des anti-diarrhéiques, des laxatifs, des traitements du reflux gastro-œsophagien, des huiles essentielles et de l'homéopathie.

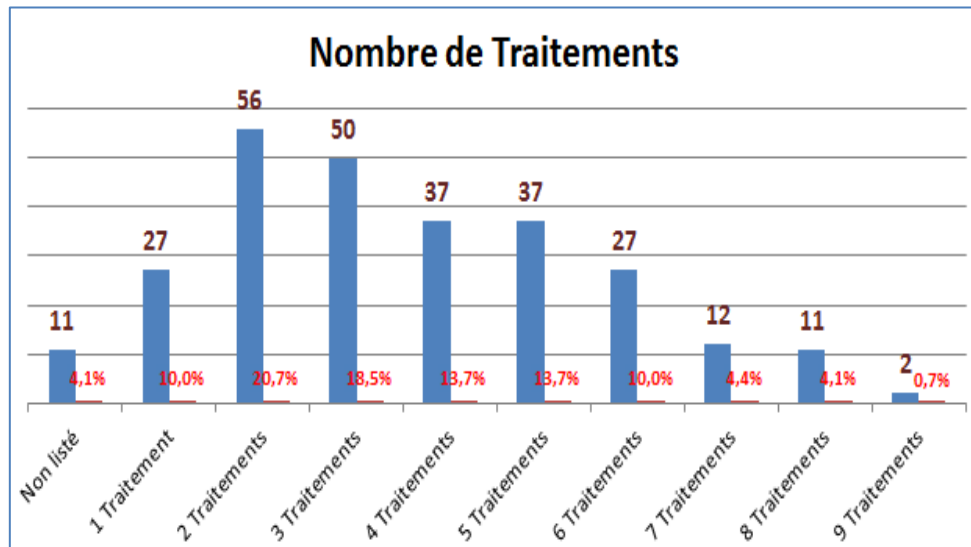
On peut noter que les probiotiques sont les traitements les plus délivrés en pharmacie par les patients souffrant du SII, suivis des antispasmodiques.



Le graphique suivant montre que la majorité des patients suivent **deux à cinq** traitements.

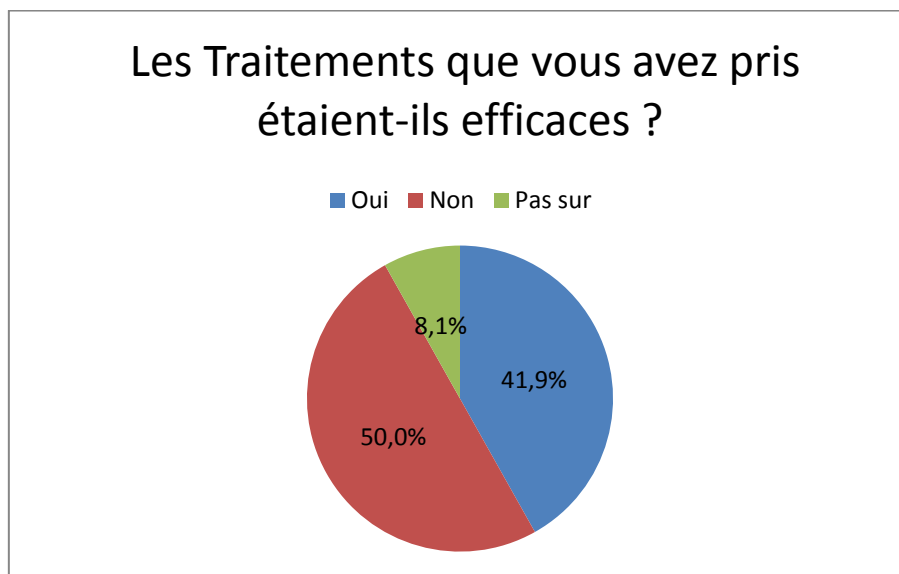
Ceci pourrait s'expliquer par deux éléments possibles :

- Comme la plupart des patients présentent de nombreux symptômes, ils suivent plusieurs types de traitement.
- Si un médicament est inefficace, d'autres sont proposés.



IV.6.2.7) Efficacité des traitements

La majorité des patients sondés (50% d'entre eux) ne sont pas satisfaits et indiquent que les traitements qu'ils ont reçus ne sont pas efficaces, comme l'indique le graphique qui suit.



Le problème pourrait se situer au niveau de l'inefficacité des médicaments, du bon usage des traitements ou d'autres facteurs.

D'après les commentaires des patients qui ont participé et qui ont répondu "oui" à la question **de l'efficacité des traitements**, voici les traitements qui ont été mentionnés:

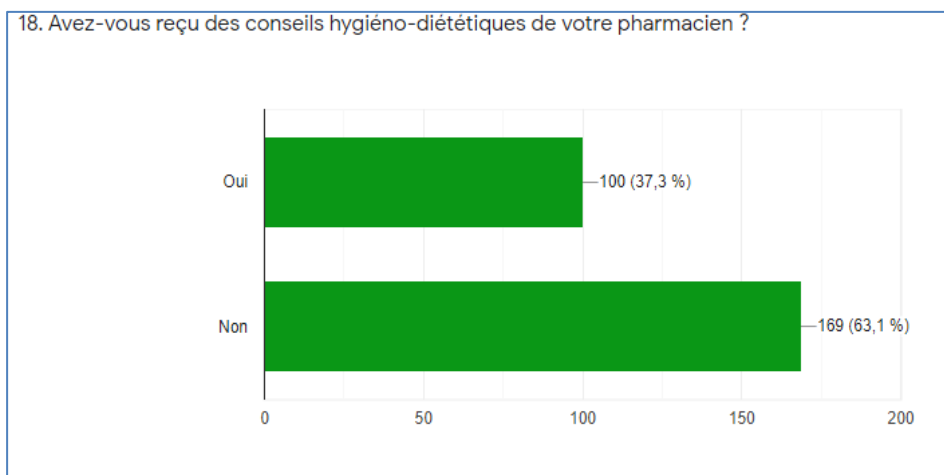
- Les probiotiques (~33%)
- Les antispasmodiques (~31%)
- Les anti-diarrhéiques (SMECTA® ou lopéramide) (~19,5%)
- Les pansements gastriques (les IPP ou GAVISCON®) (~19,5%)
- Les spécialités à base de charbon (~12,7%)
- L'ispaghul (PSYLLIUM®) (~11,9%)
- L'aromathérapie (surtout la menthe poivrée) (~11,9%)

- Les laxatifs (~10%)
- La phytothérapie (~9%)

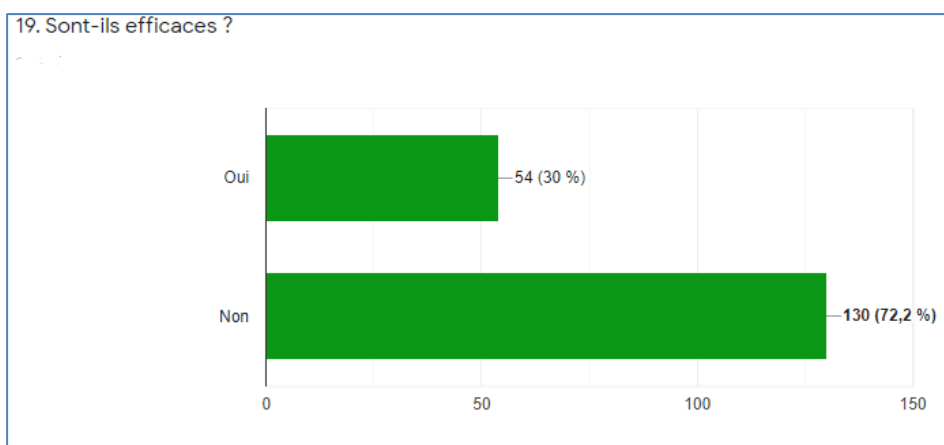
Selon cette enquête, **57,5% des patients prennent leur traitement tous les jours**, ce qui montre que la plupart des malades sont observants. Cela pourrait être dû à la sévérité et la fréquence de leurs symptômes.

IV.6.2.8) Conseils hygiéno-diététiques

L'étude montre aussi que plus **d'un tiers** des patients ont reçu des conseils hygiéno-diététiques de la part de leur pharmacien, ce qui montre son rôle important dans la prise en charge de la maladie. Elle met également en lumière que des efforts restent à fournir de la part de la profession sur la dispensation de conseils associés à la délivrance de médicaments au comptoir.

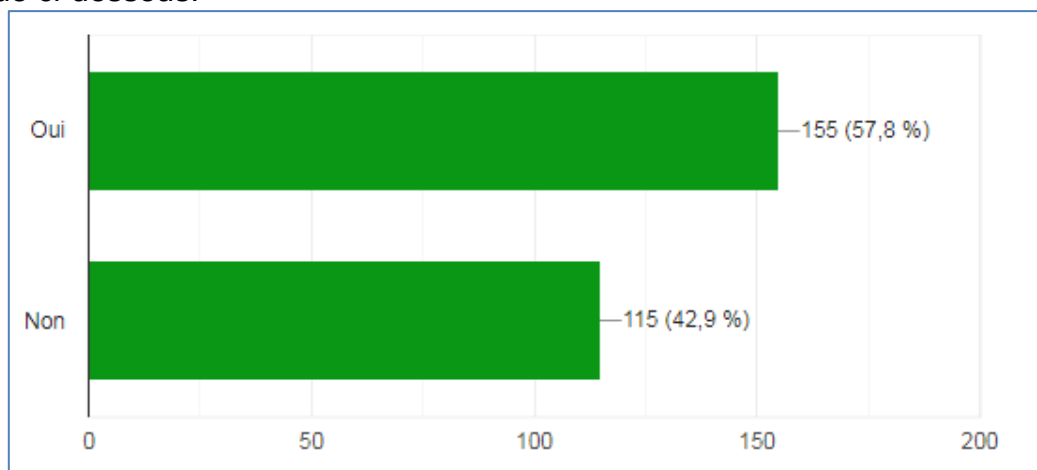


Parmi les personnes ayant reçu des conseils de la part de leur pharmacien, seulement 30% estiment qu'ils se sont avérés efficaces sur l'amélioration de leurs symptômes.



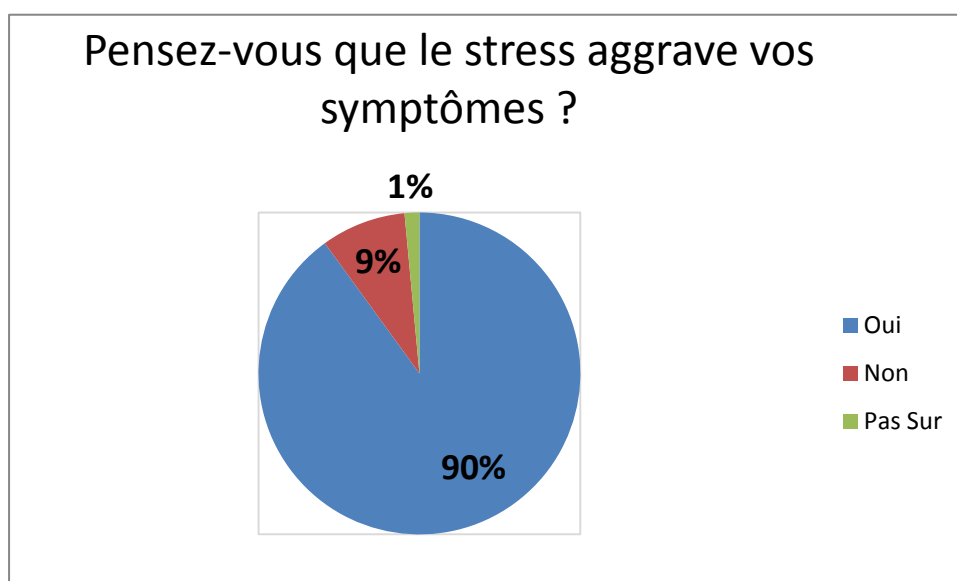
IV.6.2.9) Pratiquez-vous un sport ou une activité physique régulière ?

La majorité des patients (**57,8%**) disent pratiquer une activité physique comme indiqué ci-dessous.



IV.6.2.10) L'Effet du Stress

Le stress aggraverait les symptômes d'après l'avis de **90%** des patients participants comme indiqué ci-dessous :



Cette enquête montre clairement que le phénomène du stress joue un rôle considérable dans l'accentuation des symptômes du SII.

Conclusion

Le syndrome de l'intestin irritable est une maladie sans gravité mais potentiellement handicapante pour les patients. Elle se caractérise par l'apparition de poussées suivies de périodes de rémissions.

Il s'agit d'une pathologie chronique ayant une étiologie multifactorielle, d'où la difficulté de trouver un traitement de référence.

Au vu de la symptomatologie variée et de la difficulté d'identifier et de confirmer les mécanismes physiopathologiques impliqués, la prise en charge se base sur l'éducation thérapeutique du patient et sur la correction des troubles digestifs.

La consultation médicale peut aboutir à la prescription d'un traitement chronique, dont le choix doit prioriser un traitement ayant montré une efficacité lors d'études cliniques.

Le rôle du pharmacien n'est pas seulement de délivrer des médicaments prescrits par un médecin, mais aussi de proposer des médicaments en vente libre aux patients qui viennent directement en pharmacie. Il doit aussi insister sur le bon usage des médicaments pour optimiser l'effet des traitements et rappeler l'importance du respect des règles hygiéno-diététiques sur l'amélioration de leurs symptômes.

Les résultats de notre enquête indiquent que la diversité des symptômes manifestés chez les patients souffrant du SII engendrerait la proposition de plusieurs traitements par le personnel médical, dont les médecins et les pharmaciens.

L'étude a également montré que les facteurs déclenchant l'apparition des symptômes jouent un rôle primordial dans l'apparition de la maladie. De plus, la pathologie semble affecter disproportionnellement les femmes par rapport aux hommes.

Les facteurs déclenchants sont principalement liés aux habitudes alimentaires et au stress. Le stress et l'anxiété semblent avoir un rôle particulièrement majeur à jouer dans l'apparition du syndrome de l'intestin irritable, surtout durant les crises douloureuses.

En adoptant une bonne hygiène de vie, qui est essentielle, il est possible de soulager les poussées du syndrome et d'en atténuer les symptômes.

Le pharmacien peut jouer un rôle important sur l'amélioration de la symptomatologie du patient en prodiguant des conseils diététiques adaptés.

De même, il informe le patient sur le rôle essentiel de la prise en charge du stress, en lui proposant des solutions médicamenteuses ou non-médicamenteuses comme la pratique d'une activité physique régulière ou de relaxation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est une maladie chronique qui empoisonne la vie des malades. Parlons-en ! [Internet]. Le Quotidien du Patient. 2018 [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: <https://le-quotidien-du-patient.fr/article/demain/medecine/maladies-chroniques/2018/02/20/le-sii-est-une-maladie-chronique-et-taboue-qui-empoisonne-la-vie-de-tous-ceux-qui-en-sont-atteints-parlons-en/>
2. Marx M, Maye H, Abdelrahman K. Maladies fonctionnelles digestives: mise au point concernant la classification Rome IV. Rev Med Suisse 2018. 29 août 2018;14:4.
3. APSSII : définition du syndrome de l'intestin irritable (ou colopathie fonctionnelle) [Internet]. [cité 16 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.apssii.org/colopathie/index.php>
4. Syndrome de l'intestin irritable post-infectieux [Internet]. FMC-HGE. 2010 [cité 16 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2010-paris/syndrome-de-lintestin-irritable-post-infectieux-2/>
5. Occhipinti K, Smith JW. Irritable Bowel Syndrome: A Review and Update. Clin Colon Rectal Surg. mars 2012;25(1):46-52.
6. Échelle de Bristol. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 3 janv 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%89chelle_de_Bristol&oldid=162051989
7. Blake MR, Raker JM, Whelan K. Validity and reliability of the Bristol Stool Form Scale in healthy adults and patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2016;44(7):693-703.
8. Explorations utiles et inutiles d'une constipation chronique de l'adulte [Internet]. FMC-HGE. [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/explorations-utiles-et-inutiles-dune-constipation-chronique-de-ladulte/
9. Lacy BE, Patel NK. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. J Clin Med [Internet]. 26 oct 2017 [cité 27 juin 2020];6(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5704116/>
10. Irritable bowel syndrome (IBS) [Internet]. [cité 5 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.findmyhealth.com/en/irritable-bowel-syndrome-ibs/KXN7xo9G>
11. Reconnaître le syndrome de l'intestin irritable [Internet]. [cité 17 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/syndrome-intestin-irritable/reconnaitre-syndrome-intestin-irritable>
12. Guérin M. Colopathie fonctionnelle (côlon irritable) : symptômes et alimentation. journaldesfemmes [Internet]. 1 janv 2020 [cité 20 janv 2020]; Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2513308-colopathie-fonctionnelle-colon-irritable-symptomes-alimentation-traitements/>
13. Shneck AS. Le syndrome de l'intestin irritable est plus fréquent chez le sujet avec une obésité morbide [Internet]. FMC-HGE. 2015 [cité 14 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/breves-de-congres/jfhod/jfhod-2015/le-syndrome-de-lintestin-irritable-est-plus-frequent-chez-le-sujet-avec-une-obesite-morbide/>

14. Xu D, Chen VL, Steiner CA, Berinstein JA, Eswaran S, Waljee AK, et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. juill 2019;114(7):1043-50.
15. Syndrome de l'intestin irritable (colopathie fonctionnelle) [Internet]. digestscience. [cité 25 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.digestscience.com/fr/pathologies/syndrome-de-l-intestin-irritable-colopathie-fonctionnelle>
16. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*. 4 févr 2014;6:71-80.
17. M. Moleski S, Kimmel S, MD. Syndrome de l'intestin irritable (SII) - Troubles digestifs [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. 2019 [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-digestifs/syndrome-de-l%E2%80%99intestin-irritable-sii/syndrome-de-l%E2%80%99intestin-irritable-sii>
18. Traitement du syndrome de l'intestin irritable [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/syndrome-intestin-irritable/consultation-medicale-traitement>
19. Sabaté J-M, Jouët P. Prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII). 19 sept 2016;8.
20. Coffin B. Syndrome de l'intestin irritable : diagnostic chez l'adulte. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 1 févr 2009;33:S9-16.
21. Fritsch P, Kolber MR, Korownyk C. Des antidépresseurs pour le syndrome du côlon irritable. *Can Fam Physician*. avr 2020;66(4):e129-30.
22. Dive A. Troubles de la motilité gastro-intestinale chez le patient critique. *Réanimation*. 13 juill 2008;17(5):454-61.
23. Duodénum [Internet]. Futura. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-duodenum-6861/>
24. Cummings JH, Macfarlane GT. The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. *Journal of Applied Bacteriology*. 1991;70(6):443-59.
25. Mosoni P. Dégradation des fibres alimentaires par le microbiote colique de l'Homme. *Revue Innovations Agronomiques*. 1 janv 2014;36:83-96.
26. Barrière muqueuse intestinale. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Barri%C3%A8re_muqueuse_intestinale&oldid=171916665
27. Rôle barrière de la muqueuse intestinale et du microbiote : fiche pratique [Internet]. 2019 [cité 8 janv 2020]. Disponible sur: https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/img/landing-page/therabel/pdf/fiche-pratique-1_role-barriere-de-la-muqueuse.pdf
28. Matricon J. Immunopathogenèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Med Sci (Paris)*. avr 2010;26(4):405-10.
29. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 28 mai 2013;110(22):9066-71.

30. Hardy H, Harris J, Lyon E, Beal J, Foey AD. Probiotics, Prebiotics and Immunomodulation of Gut Mucosal Defences: Homeostasis and Immunopathology. *Nutrients*. 29 mai 2013;5(6):1869-912.
31. Zouiten-Mekki L, Serghini M, Fekih M, Kallel L, Matri S, Mustapha NB, et al. Rôle de la cellule épithéliale dans l'homéostasie intestinale et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Med Sci (Paris)*. 1 déc 2013;29(12):1145-50.
32. Aamann L, Vestergaard EM, Grønbaek H. Trefoil factors in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 28 mars 2014;20(12):3223-30.
33. Martínez C, González-Castro A, Vicario M, Santos J. Cellular and Molecular Basis of Intestinal Barrier Dysfunction in the Irritable Bowel Syndrome. *Gut Liver*. juill 2012;6(3):305-15.
34. Ivanov AI, Parkos CA, Nusrat A. Cytoskeletal Regulation of Epithelial Barrier Function During Inflammation. *Am J Pathol*. août 2010;177(2):512-24.
35. Rodiño-Janeiro BK, Alonso-Cotner C, Pigrau M, Lobo B, Vicario M, Santos J. Role of Corticotropin-releasing Factor in Gastrointestinal Permeability. *J Neurogastroenterol Motil*. janv 2015;21(1):33-50.
36. Beaugier L, Sokol H. Chapitre 13 Microbiote et immunité intestinale. In: *Les fondamentaux de la pathologie digestive* [Internet]. Elsevier-Masson; 2014 [cité 3 mars 2020]. p. 189-99. (DFGSM 2-3 Médecine). Disponible sur: https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf
37. Gros A. L'image de la semaine: «Le ventre, notre deuxième cerveau» [Internet]. CNRS Le journal. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <https://lejournel.cnr.fr/nos-blogs/aux-frontieres-du-cerveau/limage-de-la-semaine-le-ventre-notre-deuxieme-cerveau>
38. Barbara G, Cremon C, Carini G, Bellacosa L, Zecchi L, De Giorgio R, et al. The Immune System in Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. oct 2011;17(4):349-59.
39. Focus : axe intestin-cerveau [Internet]. biocodexmicrobiotainstitute. 2018 [cité 10 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro/services/publications/troubles-fonctionnels-intestinaux-de-lenfant-ladulte/focus-axe-intestin>
40. Stasi C, Rosselli M, Bellini M, Laffi G, Milani S. Altered neuro-endocrine-immune pathways in the irritable bowel syndrome: the top-down and the bottom-up model. *J Gastroenterol*. 1 nov 2012;47(11):1177-85.
41. Farzaei MH, Bahramsoltani R, Abdollahi M, Rahimi R. The Role of Visceral Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome: Pharmacological Targets and Novel Treatments. *J Neurogastroenterol Motil*. oct 2016;22(4):560-74.
42. Nociception. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Nociception&oldid=155316673>
43. Corticotropin-releasing hormone. In: Wikipedia [Internet]. 2020 [cité 15 août 2020]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Corticotropin-releasing_hormone&oldid=960807368

44. Stasi C, Bellini M, Bassotti G, Blandizzi C, Milani S. Serotonin receptors and their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome. *Tech Coloproctol*. 1 juill 2014;18(7):613-21.
45. Syndrome de l'intestin irritable : de la physiopathologie au traitement [Internet]. FMC-HGE. 2013 [cité 15 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/syndrome-de-lintestin-irritable-de-la-physiopathologie-au-traitement/>
46. Sengupta JN. Visceral Pain: The Neurophysiological Mechanism. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(194):50-74.
47. Anand P, Aziz Q, Willert R, Oudenhove LV. Peripheral and central mechanisms of visceral sensitization in man. *Neurogastroenterology & Motility*. 2007;19(s1):29-46.
48. Kanazawa M, Palsson OS, van Tilburg MAL, Gangarosa LM, Fukudo S, Whitehead WE. Motility Response to Colonic Distention is Increased in Post-infectious Irritable Bowel Syndrome (PI-IBS). *Neurogastroenterol Motil*. mai 2014;26(5):696-704.
49. Les troubles fonctionnels intestinaux : un ensemble défini en lien avec le microbiote intestinal [Internet]. biocodexmicrobiotainstitute. 2018 [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro/services/publications/troubles-fonctionnels-intestinaux-de-lenfant-ladulte/les-troubles>
50. Microbiote intestinal (flore intestinale) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2016 [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
51. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: Symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. mars 2005;128(3):541-51.
52. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne*. 1 juin 2016;37(6):418-23.
53. Slavin J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients*. 22 avr 2013;5(4):1417-35.
54. Banawas SS. Clostridium difficile Infections: A Global Overview of Drug Sensitivity and Resistance Mechanisms. *Biomed Res Int* [Internet]. 21 févr 2018 [cité 12 août 2020];2018. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5841113/>
55. Pimentel M, Lembo A. Microbiome and Its Role in Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci*. 1 mars 2020;65(3):829-39.
56. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 29 juin 2017;376(26):2566-78.
57. Surdea-Blaga T, Băban A, Dumitrascu DL. Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 21 févr 2012;18(7):616-26.
58. Joubert H, Juanati O. Syndrome de l'intestin irritable [Internet]. Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive. 2018 [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/syndrome-de-lintestin-irritable>

59. Trouble de somatisation. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 25 août 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Trouble_de_somatisation&oldid=173842480
60. View of Psychological Interventions for Irritable Bowel Syndrome [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: <https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/1074/316>
61. El-Salhy M, Gundersen D. Diet in irritable bowel syndrome. *Nutr J* [Internet]. 14 avr 2015 [cité 9 sept 2020];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4436161/>
62. Ducrotté P. Options thérapeutiques médicamenteuses et diététiques actuelles. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 1 févr 2009;33:S68-78.
63. Gibson PR, Shepherd SJ. Personal view: food for thought – western lifestyle and susceptibility to Crohn’s disease. The FODMAP hypothesis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2005;21(12):1399-409.
64. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 1 janv 2014;146(1):67-75.e5.
65. Caldarella M, Milano A, Laterza F, Sacco F, Balatsinou C, Lapenna D, et al. Visceral Sensitivity and Symptoms in Patients with Constipation- or Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome (IBS): Effect of a Low-Fat Intraduodenal Infusion. *American Journal of Gastroenterology*. févr 2005;100(2):383-9.
66. Camilleri M, Lasch K, Zhou W. Irritable Bowel Syndrome: Methods, Mechanisms, and Pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 26 juill 2012;303(7):G775-85.
67. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 1 oct 2016;1(2):133-46.
68. Lu C-L, Chang F-Y. Placebo effect in patients with irritable bowel syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011;26(s3):116-8.
69. Benedetti F. Placebo Analgesia and Descending Opioid Modulation. In: Schmidt RF, Willis WD, éditeurs. *Encyclopedia of Pain* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2007 [cité 15 juin 2020]. p. 1833-6. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-540-29805-2_3364
70. Comment choisir son antidouleur ? [Internet]. Doctissimo. [cité 4 août 2020]. Disponible sur: <https://www.doctissimo.fr/sante/douleur/traitement-de-la-douleur/choix-anti-douleur>
71. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 4 août 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0301406.htm>
72. Résumé des caractéristiques du produit - SPASFON LYOC 80 mg, lyophilisat oral [Internet]. Base de données publique des médicaments. 2019 [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62944693&typedoc=R>
73. Résumé des caractéristiques du produit - DEBRIDAT 200 mg, comprimé pelliculé [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 19 sept 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66299813&typedoc=R>
74. DICETEL 100 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 18 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>

75. VIDAL - CANTABILINE 400 mg cp - Synthèse [Internet]. 2020 [cité 22 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/cantabiline-2974.htm>
76. Résumé des Caractéristiques: ALVERINE/SIMETICONE MAYOLY 60 mg/300 mg [Internet]. 2015 [cité 19 juin 2020]. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/35/c0ba3989b2aa488e9d5c3ad8b0ff4435.pdf>
77. Kaplan MA, Prior MJ, Ash RR, McKonly KI, Helzner EC, Nelson EB. Loperamide-simethicone vs loperamide alone, simethicone alone, and placebo in the treatment of acute diarrhea with gas-related abdominal discomfort. A randomized controlled trial. *Arch Fam Med*. juin 1999;8(3):243-8.
78. VIDAL - Charbon [Internet]. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/6726/charbon/>
79. VIDAL - CARBOSYMAG gél - Synthèse [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/carbosymag-3124.htm>
80. VIDAL - Papavérine [Internet]. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/6665/papaverine/>
81. Notice patient - CARBOLEVURE ADULTES, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61269645&typedoc=N>
82. Dulcogas granulés 18 sticks @ Pharma GDD [Internet]. Pharma GDD. [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.pharma-gdd.com/fr/dulcogas-granules-18-sachets>
83. VIDAL - Troubles fonctionnels intestinaux (TFI) - Prise en charge [Internet]. VIDAL. 2020 [cité 29 août 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/2499/troubles_fonctionnels_intestinaux_tfi/prise_en_charge/
84. Chen L, Ilham SJ, Feng B. Pharmacological Approach for Managing Pain in Irritable Bowel Syndrome: A Review Article. *Anesth Pain Med* [Internet]. 25 janv 2017 [cité 16 juill 2020];7(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5556397/>
85. Mudyanadzo TA, Hauzaree C, Yerokhina O, Architha NN, Ashqar HM, A MT, et al. Irritable Bowel Syndrome and Depression: A Shared Pathogenesis. *Cureus Journal of Medical Science* [Internet]. 21 août 2018 [cité 26 mai 2020];10(8). Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/13604-irritable-bowel-syndrome-and-depression-a-shared-pathogenesis>
86. Chao G, Zhang S. A Meta-analysis of the Therapeutic Effects of Amitriptyline for Treating Irritable Bowel Syndrome. *Intern Med*. 2013;52(4):419-24.
87. VIDAL - LYRICA 75 mg gél - Pharmacodynamie [Internet]. [cité 8 août 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/lyrica-69628-pharmacodynamie.htm>
88. Gale JD, Houghton LA. Alpha 2 Delta ($\alpha 2\delta$) Ligands, Gabapentin and Pregabalin: What is the Evidence for Potential Use of These Ligands in Irritable Bowel Syndrome. *Front Pharmacol* [Internet]. 9 juin 2011 [cité 3 juin 2020];2. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3114047/>

89. Saito YA, Almazar AE, Tilkes KE, Choung RS, Norstrand MDV, Schleck CD, et al. Randomised clinical trial: pregabalin vs placebo for irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2019;49(4):389-97.
90. Syndrome de l'intestin irritable : prise en charge y a-t-il du neuf ? [Internet]. FMC-HGE. [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/syndrome-de-lintestin-irritable-prise-en-charge-y-a-t-il-du-neuf/>
91. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and tolerability of alosetron for the treatment of irritable bowel syndrome in women and men: a meta-analysis of eight randomized, placebo-controlled, 12-week trials. *Clin Ther*. mai 2008;30(5):884-901.
92. Cangemi DJ, Lacy BE. Management of irritable bowel syndrome with diarrhea: a review of nonpharmacological and pharmacological interventions. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 4 oct 2019 [cité 27 mars 2020];12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6778998/>
93. Min YW, Rhee P-L. The clinical potential of ramosetron in the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D). *Therap Adv Gastroenterol*. mai 2015;8(3):136-42.
94. VIDAL - Diarrhée aiguë de l'adulte - La maladie [Internet]. [cité 17 janv 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1622/diarrhee_aigue_de_l_adulte/la_maladie/
95. LOPÉRAMIDE ARROW - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 17 avr 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gf250011-LOPERAMIDE-ARROW.html>
96. Wingate D, Phillips SF, Lewis SJ, Malagelada J-R, Speelman P, Steffen R, et al. Guidelines for adults on self-medication for the treatment of acute diarrhoea. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2001;15(6):773-82.
97. Becquemont L. *Antidiarrhéiques : Les points essentiels [Internet]. [cité 10 août 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antidiarrheiques-les-points-essentiels>
98. MacDonald R, Heiner J, Villarreal J, Strote J. Loperamide dependence and abuse. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2 mai 2015 [cité 10 août 2020];2015. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4434293/>
99. SMECTA 3 g pdre p susp buv en sachet orange vanille [Internet]. VIDAL. [cité 19 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
100. BEDELIX 3 g pdre p susp buv en sachet [Internet]. VIDAL. [cité 19 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
101. Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, Korownyk C, Marsiglio M, Graff L, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J Can Assoc Gastroenterol*. avr 2019;2(1):6-29.
102. Résumé des caractéristiques du produit - PSYLIA, poudre effervescente pour suspension buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2020 [cité 30 août 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68520477&typedoc=R>
103. Haddad P. Psyllium : les bienfaits santé du psyllium blond ou psyllium noir [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2011 [cité 11 mai 2020]. Disponible sur:

https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=psyllium_ps

104. TRANSILANE pdre p susp buv [Internet]. VIDAL. [cité 19 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
105. Les traitements de la constipation chez l'adulte - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/constipation-adulte.html>
106. Scarpellini E, Laterza L, Ianiro G, Tack J, Abenavoli L, Gasbarrini A. Eluxadolone for the treatment of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. juill 2016;17(10):1395-402.
107. Poignon V. 8 plantes qui apaisent les douleurs intestinales [Internet]. Bio à la une. 2016 [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.bioalaune.com/fr/actualite-bio/33980/8-plantes-qui-apaisent-douleurs-intestinales>
108. Phytothérapie. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 20 juill 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Phytoth%C3%A9rapie&oldid=173848043>
109. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic Roles of Curcumin: Lessons Learned from Clinical Trials. *AAPS J*. 10 nov 2012;15(1):195-218.
110. Hawrelak JA, Wohlmuth H, Pattinson M, Myers SP, Goldenberg JZ, Harnett J, et al. Western herbal medicines in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine*. janv 2020;48:102233.
111. Portincasa P, Bonfrate L, Scribano M, Kohn A, Caporaso N, Festi D, et al. Curcumin and Fennel Essential Oil Improve Symptoms and Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome. 1. 1 juin 2016;25(2):151-7.
112. Les produits-conseils [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien.fr. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/archives/les-produits-conseils-5>
113. Chumpitazi BP, Kearns GL, Shulman RJ. Review article: the physiological effects and safety of peppermint oil and its efficacy in irritable bowel syndrome and other functional disorders. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018;47(6):738-52.
114. Abegg D. Les thermo TRP --- Des canaux ioniques sensibles à la température [Thèse d'exercice]. [Genève]: Université de Genève; 2009.
115. Rahimi R, Abdollahi M. Herbal medicines for the management of irritable bowel syndrome: A comprehensive review. *World J Gastroenterol*. 21 févr 2012;18(7):589-600.
116. Peckham EJ, Cooper K, Roberts ER, Agrawal A, Brabyn S, Tew G. Homeopathy for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2019 [cité 8 août 2020];(9). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009710.pub3/full>
117. Richeux V. Syndrome de l'intestin irritable : les traitements «complémentaires» au banc d'essai. *Medscape* [Internet]. 9 avr 2015 [cité 24 août 2020]; Disponible sur: <http://francais.medscape.com/voirarticle/3601412>
118. Surdea-Blaga T, Baban A, Nedelcu L, Dumitrascu DL. Psychological Interventions for Irritable Bowel Syndrome. 1. 1 sept 2016;25(3):359-66.

119. Cohérence cardiaque. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 28 févr 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Coh%C3%A9rence_cardiaque&oldid=173251056
120. Schumann D, Anheyer D, Lauche R, Dobos G, Langhorst J, Cramer H. Effect of Yoga in the Therapy of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 1 déc 2016;14(12):1720-31.
121. Keefer L, Blanchard EB. A one year follow-up of relaxation response meditation as a treatment for irritable bowel syndrome. *Behaviour Research and Therapy*. mai 2002;40(5):541-6.
122. Prior A, Colgan SM, Whorwell PJ. Changes in rectal sensitivity after hypnotherapy in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. août 1990;31(8):896-8.
123. Naja M, Giacometti V, Jauvert L. La sophrologie pour apaiser le syndrome du côlon irritable. *Santé Magazine* [Internet]. 5 mars 2017 [cité 5 sept 2020]; Disponible sur: <https://www.santemagazine.fr/medecines-alternatives/relaxation/sophrologie/la-sophrologie-peut-calmer-les-douleurs-liees-au-syndrome-du-colon-irritable-173138>
124. Syndrome de l'intestin irritable : les traitements «complémentaires» au banc d'essai [Internet]. OSTÉOMAG.FR. 2015 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://www.osteomag.fr/non-classe/syndrome-de-lintestin-irritable-les-traitements-complementaires-au-banc-dessai/>
125. Attali T-V, Bouchoucha M, Benamouzig R. Treatment of refractory irritable bowel syndrome with visceral osteopathy: Short-term and long-term results of a randomized trial. *Journal of Digestive Diseases*. 2013;14(12):654-61.
126. Manheimer E, Cheng K, Wieland LS, Min LS, Shen X, Berman BM, et al. Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 mai 2012;5:CD005111.
127. Le syndrome de l'intestin irritable et les médecines alternatives [Internet]. *Le Quotidien du Patient*. 2018 [cité 25 août 2020]. Disponible sur: <https://le-quotidien-du-patient.fr/article/demain/medecine/maladies-chroniques/2018/04/23/syndrome-intestin-irritable-medecines-alternatives/>
128. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010;25(2):252-8.
129. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut*. 1 janv 2015;64(1):93-100.
130. Johannesson E, Simrén M, Strid H, Bajor A, Sadik R. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. mai 2011;106(5):915-22.
131. Manson SB Timothy Church, Joann. Les bienfaits du sport sur la santé. *Pourlascience.fr* [Internet]. 27 déc 2013 [cité 22 juill 2020];(435). Disponible sur: <https://www.pourlascience.fr/sd/medecine/les-bienfaits-du-sport-sur-la-sante-7684.php>
132. Lyra A, Hillilä M, Huttunen T, Männikkö S, Taalikka M, Tennilä J, et al. Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. *WJG*. 2016;22(48):10631.

133. Dale HF, Rasmussen SH, Asiller ÖÖ, Lied GA. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review. *Nutrients* [Internet]. 2 sept 2019 [cité 2 sept 2020];11(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769995/>
134. Shayto RH, Abou Mrad R, Sharara AI. Use of rifaximin in gastrointestinal and liver diseases. *World J Gastroenterol*. 7 août 2016;22(29):6638-51.
135. Pimentel M. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;43(S1):37-49.
136. TIXTAR (rifaximin), intestinal anti-infective agent [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2579407/en/tixtar-rifaximin-intestinal-anti-infective-agent
137. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, Schoenfeld P, Cash B, Weinstock LB, et al. Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 1 déc 2016;151(6):1113-21.
138. Ericsson CD, Hatz C, DuPont AW. Postinfectious Irritable Bowel Syndrome. *Clin Infect Dis*. 15 févr 2008;46(4):594-9.
139. Torbicki E, Oh J, Mishra S, Page AV, Boggild AK. Interventions for post-infectious irritable bowel syndrome: a systematic review of treatment efficacy. *Trop Dis Travel Med Vaccines* [Internet]. 31 juill 2015 [cité 22 juin 2020];1. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5526367/>
140. Steffen R, Hill DR, DuPont HL. Traveler's Diarrhea: A Clinical Review. *JAMA*. 6 janv 2015;313(1):71-80.
141. Basseri RJ, Weitsman S, Barlow GM, Pimentel M. Antibiotics for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. juill 2011;7(7):455-93.
142. Jungersen M, Wind A, Johansen E, Christensen JE, Stuer-Lauridsen B, Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®. *Microorganisms*. 28 mars 2014;2(2):99-110.
143. B. H. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture. *Population* (French Edition). oct 1950;5(4):764.
144. Probiotiques : comment bien les choisir ? | PiLeJe. [cité 16 sept 2020]; Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/probiotiques-comment-bien-les-choisir>
145. Nagpal R, Wang S, Ahmadi S, Hayes J, Gagliano J, Subashchandrabose S, et al. Human-origin probiotic cocktail increases short-chain fatty acid production via modulation of mice and human gut microbiome. *Scientific Reports*. 23 août 2018;8(1):12649.
146. Probiotique. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Probiotique&oldid=173187505>
147. Korpela R, Niittynen L. Probiotics and irritable bowel syndrome. *Microb Ecol Health Dis* [Internet]. 18 juin 2012 [cité 8 sept 2020];23. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3747754/>

148. Rowland I, Capurso L, Collins K, Cummings J, Delzenne N, Goulet O, et al. Current level of consensus on probiotic science. *Gut Microbes*. 2010;1(6):436-9.
149. Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 14 mars 2015;21(10):3072-84.
150. Jones ML, Martoni CJ, Tamber S, Parent M, Prakash S. Evaluation of safety and tolerance of microencapsulated *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 in a yogurt formulation: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Food and Chemical Toxicology*. 1 juin 2012;50(6):2216-23.
151. Ortiz-Lucas M, Aurelio T, Saz P, Sebastián JJ. Effect of probiotic species on irritable bowel syndrome symptoms: A bring up to date meta-analysis. *Rev esp enferm dig*. janv 2013;105(1):19-36.
152. Nobaek S, Johansson ML, Molin G, Ahrné S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. mai 2000;95(5):1231-8.
153. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 14 août 2012;18(30):4012-8.
154. Saggioro A. Probiotics in The Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*. juill 2004;38:S104.
155. Échantillon biaisé. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%89chantillon_biais%C3%A9&oldid=173226296
156. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Placebo Effects: Biological, Clinical and Ethical Advances. *Lancet*. 20 févr 2010;375(9715):686-95.
157. Probiotiques : comment bien les choisir ? | PiLeJe [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/probiotiques-comment-bien-les-choisir>
158. Principaux leaders du marché* [Internet]. *Le Quotidien du Pharmacien.fr*. [cité 19 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/archives/principaux-leaders-du-marche-1>
159. Pandey KavitaR, Naik SureshR, Vakil BabuV. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *J Food Sci Technol*. déc 2015;52(12):7577-87.
160. Probiotiques : Les meilleures options pour 2020 [Internet]. *GUIDEDUSUPPLEMENT*. 2020 [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.guidedusupplement.fr/probiotiques/>
161. Graf C, P. Sarasin F. Probiotiques : efficacité et dangerosité. *Revue Médicale Suisse* [Internet]. 2007 [cité 9 juill 2020];volume 3(129). Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-129/32635>
162. Delcour JA, Aman P, Courtin CM, Hamaker BR, Verbeke K. Prebiotics, Fermentable Dietary Fiber, and Health Claims. *Adv Nutr*. 1 janv 2016;7(1):1-4.

163. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. août 2017;14(8):491-502.
164. B. H. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture. *Population* (French Edition). oct 1950;5(4):764.
165. Buddington RK, Kapadia C, Neumer F, Theis S. Oligofructose Provides Laxation for Irregularity Associated with Low Fiber Intake. *Nutrients* [Internet]. 18 déc 2017 [cité 10 sept 2020];9(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5748822/>
166. Quelle différence entre prébiotiques et probiotiques ? [cité 9 juill 2020]; Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/quelle-difference-prebiotiques-probiotiques>
167. Lee H-W, Park Y-S, Jung J-S, Shin W-S. Chitosan oligosaccharides, dp 2–8, have prebiotic effect on the *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus* sp. *Anaerobe*. 1 déc 2002;8(6):319-24.
168. Digestat. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 30 août 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Digestat&oldid=173742688>
169. Azagra-Boronat I, Massot-Cladera M, Mayneris-Perxachs J, Knipping K, van't Land B, Tims S, et al. Immunomodulatory and Prebiotic Effects of 2'-Fucosyllactose in Suckling Rats. *Front Immunol* [Internet]. 31 juill 2019 [cité 11 juill 2020];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6685134/>
170. DEBRICALM - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. 2020 [cité 19 août 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gf850003-DEBRICALM.html>
171. Delafontaine C. Maux de ventre : quand faut-il aller aux urgences ou consulter un médecin ? [Internet]. Doctissimo. 2018 [cité 19 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.doctissimo.fr/sante/mal-au-ventre/maux-de-ventre-signes-inquietants>
172. L'éducation thérapeutique - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/L-education-therapeutique>
173. Tout savoir sur le Dossier Médical Partagé [Internet]. [cité 20 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/dossier-medical-partage/tout-savoir-sur-dossier-medical-partage>
174. de Bernouis M-A. Soulager colopathie fonctionnelle, intestins et colon irritables avec les huiles essentielles [Internet]. AMSOAM par Aude Maillard. 2019 [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.aude-maillard.fr/soulager-colopathie-intestins-colon-huiles-essentielles/>
175. Trimebutine Mylan 100mg 20cpr [Internet]. Illicopharma. [cité 22 août 2020]. Disponible sur: <https://www.illicopharma.com/mylan/14090-trimebutine-mylan-100mg-20cpr-3400935877383.html>
176. DEBRICALM 100 mg, 20 comprimés pelliculés [Internet]. parapharmadirect. [cité 22 août 2020]. Disponible sur: <https://www.parapharmadirect.com/debricalm-100-mg-20-comprimes-pellicules>
177. Halpert A. Irritable Bowel Syndrome: Patient-Provider Interaction and Patient Education. *Journal of Clinical Medicine*. janv 2018;7(1):3.

178. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What Does Minor Elevation of C-Reactive Protein Signify? The American Journal of Medicine. 1 févr 2006;119(2):166.e17-166.e28.
179. Bême D. Leucocytes : taux élevés, bas et interprétation des résultats [Internet]. Doctissimo. 2020 [cité 30 août 2020]. Disponible sur: https://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/sa_854_hemogramme02.htm
180. Prise de sang : comment lire les résultat de son bilan sanguin ? [Internet]. [cité 17 août 2020]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=interpreter_prise_sang_page2_do
181. Notice patient: DEBRIDAT 200 mg, comprimé pelliculé [Internet]. 2019 [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0333572.htm>
182. Imipraminiques [Internet]. [cité 18 août 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/imipraminiques>
183. Notice patient - ESCITALOPRAM BIOGARAN 10 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. medicaments.gouv.fr; 2020 [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68770687&typedoc=N>
184. VIDAL - CHARBON DE BELLOC 125 mg caps molle - Formes et présentations [Internet]. 2020 [cité 22 août 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/charbon_de_belloc-3555-formes_et_presentations.htm
185. CARBOLEVURE ADULTES, gélule, 2016-07-28_00282438 [Internet]. vidal; 2016 [cité 22 août 2020]. Disponible sur: <http://document-rcp.vidal.fr/77/756e56b71d3844239d7ce7c508809477.pdf>
186. Pillon F. Savoir conseiller les laxatifs à l'officine. Actualités pharmaceutiques. janv 2010;(492):13.
187. Psyllium : les bienfaits santé du psyllium blond ou psyllium noir [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2011 [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=psyllium_ps
188. Psyllium [Internet]. Solgar France. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.solgar.fr/>
189. IMODIUMDUO cp [Internet]. VIDAL. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
190. Châtelain L, Millet F. Syndrome du côlon irritable : les meilleures solutions naturelles. Santé Magazine [Internet]. 9 juill 2016 [cité 24 août 2020]; Disponible sur: <https://www.santemagazine.fr/sante/maladies/syndromes/syndrome-du-colon-irritable/comment-soigner-naturellement-le-syndrome-du-colon-irritable-171204>
191. France LP de la M 45 cours MG 33082 BC. La phytothérapie : se soigner par les plantes [Internet]. [cité 18 août 2020]. Disponible sur: <https://www.pavillon-mutualite.com/30-actualites/67-la-phytotherapie-se-soigner-par-les-plantes.html>
192. COLPERMIN - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. 2020 [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp6797-COLPERMIN.html>

193. Menthe [Internet]. Mediflor. [cité 4 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.laboratoire-mediflor.fr/nos-produits/infusions-mediflor/gamme-infusions-sachets/menthe>
194. Le colon irritable [Internet]. LaSante.net. 2020 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://lasante.net/fiches-conseil/automedication/maux-de-ventre/le-colon-irritable.htm>
195. Probiotique - quel produit choisir ? [Internet]. 2018 [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: https://fr.medmedia.me/probiotique?utm_campaign=adwlopb_fr-txt-frazy-kontentowe&utm_term=probiotiques&gclid=CjwKCAjwzIH7BRABEiwAoDxxTha63dDEXl7ItlvnYEzjfflYMNXsmU4OlyvH2AWBD7cJMeubHlyVzBoCHFcQAvD_BwE
196. Rowland I, Capurso L, Collins K, Cummings J, Delzenne N, Goulet O, et al. Current level of consensus on probiotic science. *Gut Microbes*. 2010;1(6):436-9.
197. Tompkins T, Mainville I, Arcand Y. The impact of meals on a probiotic during transit through a model of the human upper gastrointestinal tract. *Beneficial Microbes*. 1 déc 2011;2(4):295-303.
198. alflorex® pour le SII [Internet]. Symbiosys. [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.symbiosys.com/fr/symbiosys-alflorex/>
199. Yuan F, Ni H, Asche CV, Kim M, Walayat S, Ren J. Efficacy of *Bifidobacterium infantis* 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(7):1191-7.
200. Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Färkkilä M, Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2005;22(5):387-94.
201. Lactibiane Référence - Gamme Lactibiane [Internet]. 2020 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <https://www.lactibiane.fr/decouvrir-nos-lactibiane/reference/>
202. Probiolog Florvis - vous aide à faire la paix avec votre ventre [Internet]. Probiolog. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: <https://www.probiolog.com/probiolog-florvis/>
203. Kijimea® Côlon Irritable [Internet]. [cité 21 août 2020]. Disponible sur: <https://kijimea.fr/kijimea-colon-irritable/>
204. Complément alimentaire Probio+ [Internet]. Apyforme. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://www.apyforme.com/sante-intestinale/28-complement-alimentaire-probio-3664501000098.html>
205. How to Pick the Best Probiotic for You – Health Essentials from Cleveland Clinic [Internet]. 2018 [cité 19 août 2020]. Disponible sur: <https://health.clevelandclinic.org/how-to-pick-the-best-probiotic-for-you/>
206. Probiotiques et syndrome de l'intestin irritable : un duo gagnant [Internet]. Le Quotidien du Patient. 2018 [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://le-quotidien-du-patient.fr/article/demain/recherche/etudes-et-experimentations/2018/08/08/les-probiotiques-et-syndrome-intestin-irritable/>
207. Aurélie. Les meilleurs probiotiques sur le marché en 2017 [Internet]. Le Juste Choix. 2020 [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: <https://lejustechoix.fr/meilleurs-probiotiques-marche-lactibiane-candisis-probio-forte/>

208. VIDAL - GELSECTAN gé [Internet]. 2020 [cité 27 août 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/parapharmacie/204051/gelsectan_gel/
209. PiLeJe | Les bénéfices des prébiotiques sur la santé [Internet]. [cité 15 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/benefices-prebiotiques-sante>
210. Intestin irritable : que faire pour être soulagé(e) ? [Internet]. [cité 13 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/syndrome-intestin-irritable/que-faire-quand-consulter>
211. Guillot A. Syndrome du côlon irritable, syndrome de l'intestin irritable : régimes, traitement naturel [Internet]. 2019 [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: https://www.youtube.com/watch?v=WmT_aPCya9w
212. Apports nutritionnels conseillés pour la population adulte | Nutri Pro [Internet]. Information médicale. 2012 [cité 21 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.nutripro.nestle.fr/dossier/nutrition-generale/vie-quotidienne-et-equilibre-alimentaire/les-apports-nutritionnels-conseilles-anc/apports-nutritionnels-conseilles-adulte#>
213. Régimes et syndrome de l'intestin irritable [Internet]. FMC-HGE. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/regimes-et-syndrome-de-lintestin-irritable/
214. Mitchell H, Porter J, Gibson PR, Barrett J, Garg M. Review article: implementation of a diet low in FODMAPs for patients with irritable bowel syndrome-directions for future research. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(2):124-39.
215. VIDAL - POLY-KARAYA glé - Fiche abrégée [Internet]. [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/poly_karaya_gle-13486.htm
216. Résumé des caractéristiques du produit - MACROGOL 4000 SANDOZ 10 g, poudre pour solution buvable en sachet [Internet]. Base de données publique des médicaments. 2019 [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61535416&typedoc=R>
217. Les excipients à effet notoire - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 29 août 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/prendre-traitement/excipients-effet-notoire.html>
218. Baudrant M, Rouprêt J, Trout H, Certain A, Tissot E. Réflexions sur la place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient. *Journal de Pharmacie Clinique.* 4 déc 2008;27(4):4.
219. Journal de bord alimentaire [Internet]. facilaforme. [cité 22 août 2020]. Disponible sur: <https://www.facilaforme.fr/minceur-et-detox/regimes-minceur/le-journal-de-bord-alimentaire-votre-meilleur-allie-minceur>

Annexes

Annexe 1: Tableau listant les aliments riches en FODMAPs

Type de sucre	Sucres visés	Sources
Oligosaccharides	Fructo-oligosaccharides, Galacto-oligosaccharides	Blé, orge, seigle, poireaux, ail, échalote, artichaut, betterave, fenouil, petits pois, chicorée, pistache, noix de cajou, légumineuses, asperge, choux, aubergine.
Disaccharides	Lactose	Lait, fromage frais, fromage non affiné.
Monosaccharides	Fructose	Pomme, poire, mangue, cerise, pastèque, asperge, sucre de table, pois gourmands, miel, sirop de glucose- fructose.
Polyols	Sorbitol, mannitol, maltitol, xylitol	Pomme, poire, abricot, cerise, nectarine, pêche, prune, pastèque, litchi, avocat, pêche, pruneau, champignon, chou- fleur, poivron vert, chewing- gum et sucreries diverses.

Annexe 2 : Liste d'espèces de Prébiotiques fibrinolytiques

Tableau 1: Espèces bactériennes du côlon humain caractérisées comme étant fibrolytiques et déposées en collection^a

Espèce bactérienne	Souche type (N° collection)	Polyosides dégradés	Références
Phylum des Bacteroidetes			
<i>Bacteroides caccae</i>	DSM 19024 ^T	Inuline, Amidon ^c	(Johnson <i>et al.</i> , 1986)
<i>Bacteroides eggerthii</i>	DSM 20697 ^T	Amidon, Xylanes	(Holdeman et Moore, 1974; Salyers <i>et al.</i> , 1977)
<i>Bacteroides fragilis</i>	DSM 2151 ^T	Amidon, Inuline, Pectines	(Eggerth et Gagnon, 1933; Shinohara <i>et al.</i> , 2010)
<i>Bacteroides intestinalis</i>	DSM 17393 ^T	Xylane, Amidon ^c	(Bakir <i>et al.</i> , 2006b; Robert <i>et al.</i> , 2007)
<i>Bacteroides ovatus</i>	DSM 1896 ^T	Amidon, Inuline, Xylanes, Pectines	(Eggerth et Gagnon, 1933; Salyers <i>et al.</i> , 1977)
<i>Bacteroides stercoris</i>	DSM 19555 ^T	Amidon, Inuline, Xylanes	(Johnson <i>et al.</i> , 1986)
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	DSM 2079 ^T	Amidon, Inuline, Pectines	(Eggerth et Gagnon, 1933; Salyers <i>et al.</i> , 1977)
<i>Bacteroides uniformis</i>	DSM 6597 ^T	Amidon, Inuline, Pectines	(Eggerth et Gagnon 1933; Shinohara <i>et al.</i> , 2010)
<i>Bacteroides vulgatus</i>	DSM 1447 ^T	Amidon, Inuline, Pectines	(Eggerth et Gagnon, 1933; Shinohara <i>et al.</i> , 2010)
<i>Bacteroides xylanisolvens</i>	DSM 18836 ^T	Xylanes, Pectines, Arabinoxylanes ^c	(Chassard <i>et al.</i> , 2008a)
<i>Parabacteroides distasonis</i>	DSM 20701 ^T	Amidon, Inuline	(Eggerth et Gagnon, 1933; Salyers <i>et al.</i> , 1977)
<i>Bacteroides cellulosilyticus</i> ^b	DSM 14838 ^T	Cellulose, Amidon, Xylanes ^c	(Robert <i>et al.</i> , 2007)
Phylum des Firmicutes			
<i>Eubacterium rectale</i>	DSM 17629	Amidon	(Duncan et Flint, 2008; Ze <i>et al.</i> , 2012)
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	DSM 17677	pectines	(Duncan <i>et al.</i> , 2002b; Lopez-Siles <i>et al.</i> , 2012)
<i>Roseburia inulinivorans</i> ^b	DSM 16841 ^T	Amidon, Inuline	(Duncan <i>et al.</i> , 2006; Scott <i>et al.</i> , 2011)
<i>Roseburia intestinalis</i>	DSM 14610 ^T	Amidon, Xylanes	(Duncan <i>et al.</i> , 2002a)
<i>Ruminococcus bromii</i>	ATCC 27255 ^T	Amidon	(Moore <i>et al.</i> , 1972)
<i>Ruminococcus champanellensis</i> ^b	DSM 18848 ^T	Cellulose, Xylanes	(Chassard <i>et al.</i> , 2012)

^a Liste d'espèces fibrolytiques probablement non exhaustive : par exemple, *Bacteroides dorei* et *Bacteroides finegoldii* sont également fibrolytiques (résultats non publiés) mais n'ont pas été décrites comme telles par les auteurs qui les ont caractérisées (Bakir *et al.*, 2006a ; Bakir *et al.*, 2006c). ^b Espèce ne faisant pas partie du noyau commun ; ^c Croissance faible.

Annexe 3 : Fiches Produits Probiotiques utilisés dans le côlon irritable du laboratoire PILEJE

LACTIBIANE Référence

Combinaison de souches recommandée au dosage de 10 milliards par

WGO L'Organisation Mondiale de Gastroentérologie¹
et
ESPG La Société Européenne pour la Gastroentérologie de Premiers Soins²

4 souches microbiotiques dosées à 10 milliards par gélule ou sachet de 2,5 g :

- > *Bifidobacterium longum* LA 101
- > *Lactobacillus helveticus* LA 102
- > *Lactococcus lactis* LA 103
- > *Streptococcus thermophilus* LA 104

30 gélules PPI : 28,50 €
30 sachets de 2,5g PPI : 28,80 €

Existe aussi en sachets de 5g - PPI : 45,10 €

Gélules à prendre avec un grand verre d'eau, avant un repas.
Sachets à diluer dans un verre d'eau, avant un repas.

Conseils d'utilisation

1 gélule ou sachet / jour

Analyse nutritionnelle

Analyse moyenne	Par gélule	Par sachet de 2,5 g	Par sachet de 5 g
Ferments lactiques	10.10 ⁶ UFC	10.10 ⁶ UFC	20.10 ⁶ UFC

La Charte Haute Qualité Microbiotique (Charte HQM) garantit une sélection rigoureuse des souches microbiotiques et une fabrication française répondant à de hauts standards de qualité technique et environnementale.

¹ Collection Nationale de Culture de Micro-organismes

HQM Haute Qualité Microbiotique

PiLeJe

Document réservé aux professionnels de santé.

LACTIPLUS

INNOVATION TRAITEMENT DES DOULEURS du Syndrome de l'Intestin Irritable

Dispositif médical à base de :

- > 1 souche microbiotique *Lactobacillus gasseri* LAB08 dosée à 10 milliards pour 2 gélules

Soulage la douleur associée au Syndrome de l'Intestin Irritable.

Conseils d'utilisation

2 gélules par jour, à prendre 20 minutes avant un repas, avec un verre d'eau.
Durée du traitement : 4 semaines.

56 gélules PPI : 34,90 €

Lactiplus est un dispositif médical de classe IIa marqué CE 0477 au titre de la réglementation pour traiter chez l'adulte les symptômes du syndrome de l'intestin irritable : constipation, diarrhée, ballonnements et douleur abdominale. Lire attentivement la notice.
Fabricant : PiLeJe. Rev : 03/2019

Source: Documents fournis par les services du laboratoire PILEJE ; www.groupepileje.fr

Annexe 4: Comparaison entre le PROBIO +® avec des produits classiques

NOTRE PROBIO+ EST DIFFÉRENT, COMPAREZ !

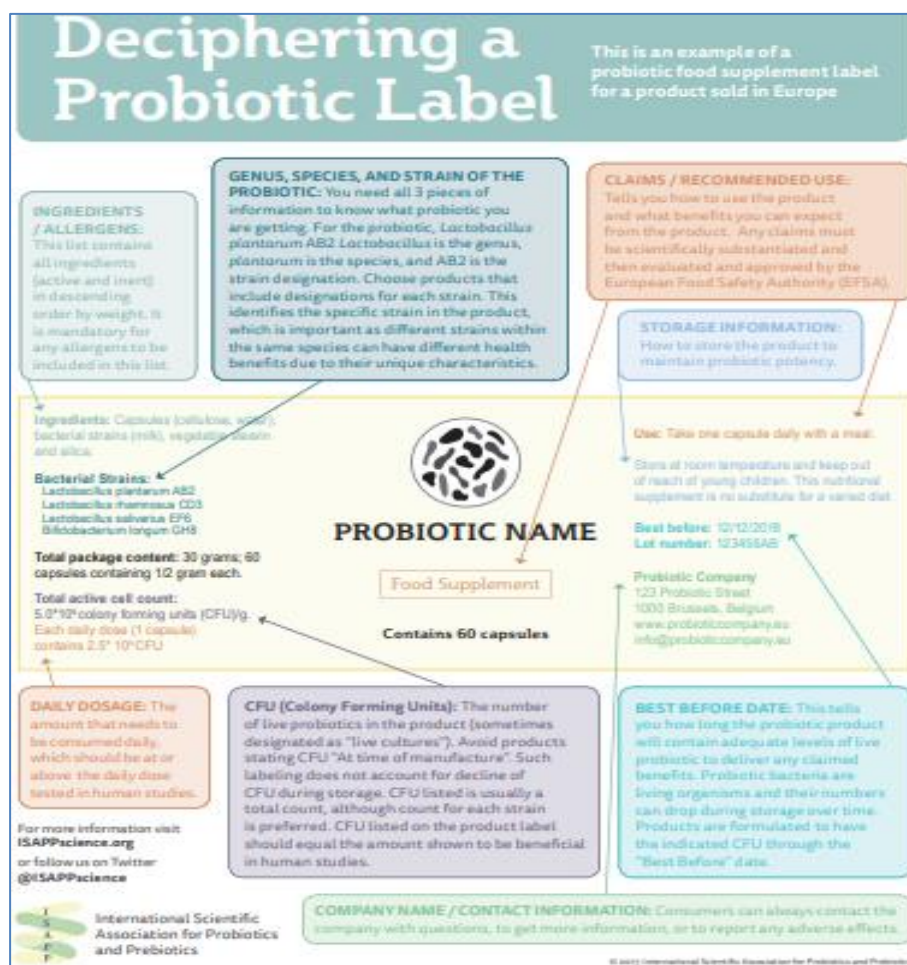


10 souches naturelles adaptées à l'homme	✓	✗ Souches aléatoires (animales) et génétiquement modifiées
Ferments cultivés en France	✓	✗ Ferments importés : Chine, Inde, etc...
Bactéries lyophilisées très résistantes (pas de réfrigération)	✓	✗ Bactéries non protégées détruites par la chaleur
60 milliards d'UFC par dose journalière	✓	✗ Concentration faible et non garantie
Aucun excipient nocif, sans allergène ni OGM	✓	✗ Présence de stéarate de magnésium, talc, lactose, gluten
Fabriqué en France et certifié HACCP	✓	✗ Produits issus de l'importation

Annexe 5 : Exemple d'une étiquette de complément alimentaire probiotique pour un produit vendu en Europe

Deciphering a Probiotic Label

This is an example of a probiotic food supplement label for a product sold in Europe



INGREDIENTS / ALLERGENS: This list contains all ingredients (active and inert) in descending order by weight. It is mandatory for any allergens to be included in this list.

GENUS, SPECIES, AND STRAIN OF THE PROBIOTIC: You need all 3 pieces of information to know what probiotic you are getting. For the probiotic, *Lactobacillus plantarum* AB2. *Lactobacillus* is the genus, *plantarum* is the species, and AB2 is the strain designation. Choose products that include designations for each strain. This identifies the specific strain in the product, which is important as different strains within the same species can have different health benefits due to their unique characteristics.

CLAIMS / RECOMMENDED USE: Tells you how to use the product and what benefits you can expect from the product. Any claims must be scientifically substantiated and then evaluated and approved by the European Food Safety Authority (EFSA).

STORAGE INFORMATION: How to store the product to maintain probiotic potency.

PROBIOTIC NAME

Food Supplement

Contains 60 capsules

Ingredients: Capsules (cellulose, wax), bacterial strains (milk), vegetable stearin and silica.

Bacterial Strains:
Lactobacillus plantarum AB2
Lactobacillus rhamnosus CD3
Lactobacillus salivarius EP6
Bifidobacterium longum GH8

Total package content: 30 grams; 60 capsules containing 1/2 gram each.

Total active cell count:
 5.0*10¹⁰ colony forming units (CFU)/g.
 Each daily dose (1 capsule) contains 2.5*10¹⁰ CFU

DAILY DOSAGE: The amount that needs to be consumed daily, which should be at or above the daily dose tested in human studies.

CFU (Colony Forming Units): The number of live probiotics in the product (sometimes designated as "live cultures"). Avoid products stating CFU "At time of manufacture". Such labeling does not account for decline of CFU during storage. CFU listed is usually a total count, although count for each strain is preferred. CFU listed on the product label should equal the amount shown to be beneficial in human studies.

BEST BEFORE DATE: This tells you how long the probiotic product will contain adequate levels of live probiotics to deliver any claimed benefits. Probiotic bacteria are living organisms and their numbers can drop during storage over time. Products are formulated to have the indicated CFU through the "Best Before" date.

COMPANY NAME / CONTACT INFORMATION: Consumers can always contact the company with questions, to get more information, or to report any adverse effects.

For more information visit ISAPscience.org or follow us on Twitter @ISAPscience

Probiotic Company
 123 Probiotic Street
 1000 Brussels, Belgium
www.probioticcompany.eu
info@probioticcompany.eu

Best before: 12/12/2018
 Lot number: 12345678

Use: Take one capsule daily with a meal.
 Store at room temperature and keep out of reach of young children. This nutritional supplement is no substitute for a varied diet.

International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics

© 2012 International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : BERHAN SARAH FERIAL INE : 0910068336N

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 10/11/20 à 16h00 Amphithéâtre ou salle : Xisioconférence

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant : [Signature]

Avis du directeur de thèse

Nom : NEUF

Prénom : CHRISTEL

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 11/11/20

Signature : [Signature]



Avis du président du jury

Nom : DINE

Prénom : Thierry

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 5/11/20

Signature : [Signature]

Décision du Doyen

☒ Favorable

☐ Défavorable

Le 24/11/2020

Le Doyen

[Signature]
B. DÉCAUDIN



M3 : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

MAI 2020

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : Berrah

Prénom : Sarah Férial

Titre de la thèse : Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable : Traitements et conseils

Mots-clés : Syndrome de l'intestin irritable, douleurs abdominales, troubles de transit, Critères de Rome IV, axe intestin-cerveau, microbiote intestinal, stress, traitements symptomatiques et comportementaux, lactobacilles, bifidobactéries, probiotiques, prébiotiques, rôle du pharmacien, prise en charge, conseils

Résumé : Le syndrome de l'intestin irritable est une maladie multifactorielle fréquente. En effet, elle touche environ 5 % de la population française. C'est une pathologie chronique (au moins 6 mois d'évolution), sans gravité, mais qui suscite souvent des inquiétudes chez les patients, en raison des poussées douloureuses de la maladie et de l'absence de soulagement total des symptômes par les traitements disponibles. Aujourd'hui, en France, le diagnostic du SII est essentiellement clinique. Il repose sur les symptômes qui sont cités dans les critères de Rome IV (douleurs abdominales et troubles du transit intestinal). La physiopathologie est encore peu connue, impliquant un dysfonctionnement de l'axe intestin-cerveau.

Sa prise en charge est donc pluridisciplinaire, reposant sur des traitements symptomatiques (tels que les antispasmodiques anti-diarrhéiques, laxatifs et antidépresseurs) qui diminuent l'intensité et la fréquence des symptômes, mais dont l'efficacité est limitée. Les traitements de la modulation du microbiote intestinal dans le cas de la dysbiose, peuvent être utilisés ; tels que les probiotiques dont certaines souches de bifidobactéries et de lactobacilles. L'efficacité de ces probiotiques est favorisée par la consommation des prébiotiques, qui sont naturellement présents dans les fibres alimentaires. Une bonne hygiène de vie est indispensable et peut permettre un soulagement symptomatique notable.

La prise en charge du SII par le pharmacien d'officine se base sur une approche thérapeutique, individualisée, associant l'éducation thérapeutique et des conseils hygiéno-diététiques.

Membres du jury :

Président : M. Thierry Dine, Professeur de pharmacie clinique, Université de Lille 2
Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier de Haubourdin

Assesneur: Mme Christel Neut, Maître de conférences en Bactériologie Virologie à la faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mme Karima Zahnoun, Pharmacien d'officine à Roubaix
Mme Aurélie Blondeaux, Chef de clinique assistante des hôpitaux au, CHU de Lille