

**Faculté de pharmacie
et des sciences biomédicales**

Prise en charge du syndrome de l'intestin irritable en officine.

Auteur : Sénéchal Alice

Promoteur : Piessevaux Hubert

Année académique 2023-2024

Master en Sciences Pharmaceutiques à finalité spécialisée

Table des matières

REMERCIEMENTS	4
ABREVIATIONS	5
1. Introduction.....	6
2. Symptomatologie et diagnostic	7
1. La symptomatologie du SII	7
2. Comorbidités	11
3. Tests possibles pour préciser le diagnostic	11
3. Prévalence en fonction du genre du patient.....	14
4. Etiologie et Physiopathologie	14
1. Le modèle Bio-Psycho-Social	15
2. L'axe Cerveau-Intestin.....	16
a) Le Système Nerveux Entérique	17
b) Le microbiote.....	18
c) Le système immunitaire spécifique du tractus Gastro intestinal.....	20
3. Les autres mécanismes.....	23
a) Les mécanismes d'origine physiopathologiques	23
b) Les mécanismes d'origine psychologique.....	25
5. Traitements pharmacologiques	26
a. Les myorelaxants agissant sur les muscles lisses.....	26
b. Les traitements antidiarrhéiques	28
c. Les traitements de la constipation.....	30
d. Les antidépresseurs	31
e. Les probiotiques.....	33
f. Les fibres solubles	34
6. Mesures non pharmacologiques	35
1. Alimentation	35
A. Le régime pauvre en FODMAP.....	36
B. Le régime recommandé par le NICE	37
C. L'activité physique.....	38
2. Les thérapies psychologiques	39
a. La thérapie comportementale et cognitive	39
b. La pleine conscience	40
c. L'hypnose.....	40
3. Les stratégies thérapeutiques en cours d'expérimentation	41

4. DISCUSSION	43
a. Rôles du pharmacien dans la prise en charge en officine	43
b. Les problématiques liées à certains traitements	45
CONCLUSION	47
METHODOLOGIE	49
BIBLIOGRAPHIE	50

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toute les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »

REMERCIEMENTS

Je remercie mon promoteur, Docteur Hubert Piessevaux, pour ses conseils, ses relectures et son aide tout au long de ce mémoire.

Je tiens à remercier ma famille pour la relecture de mon mémoire ainsi que pour leur soutien indéfectible tout le long de mon parcours universitaire.

Un grand merci, également, à mes amis qui ont été là pour moi ainsi que pour leurs encouragements.

ABREVIATIONS

Syndrome de l'intestin irritable	SII
Syndrome du côlon irritable avec constipation	SII-C
Syndrome du côlon irritable avec diarrhée	SII-D
Syndrome du côlon irritable mixte	SII-M
Gastro-intestinal	GI
Maladie chronique de l'intestin	MII
Système Nerveux Autonome	SNA
Système Nerveux Entérique	SNE
Système Nerveux central	SNC
Brain-Gut axis	BGA
Fermentable Oligo Di-Monosaccharides And Polyold	FODMAP
Transient Receptor Potential cation channel subfamily M member 8	TRPM
Antidépresseur TriCycliques	ATC
Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine	ISRS
Bio Psycho Social	BPS
Thérapie comportementale et cognitive	TCC
Malabsorptions des acides biliaires	BAM
Neurokinine 2	NK2
Guanylate Cyclase de type C	GC-C
Guanosine monophosphate cyclique	GMPc
Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator	CFTR
National Institut for Health and Care Excellence	NICE
Diet Or Medication in Irritable bowel syNdrOme	DOMINO
Over The Couter	OTC
Dossier Pharmaceutique Partagé	DPP
Avoidant Restrictive Food Intake Disorder	ARFID

1. Introduction

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est une maladie qui touche un grand nombre de personnes à travers le monde. D'après l'étude de Sperber et al., 4,1% de la population mondiale en moyenne souffrirait du SII. (1) Ce pourcentage est à nuancer car la prévalence dans les 24 pays étudiés variait de 1,3% à 7,6%. Pour 19 d'entre eux, répartis sur tous les continents le taux de prévalence proposé par l'étude est compris entre 3 et 5% des répondants. Les femmes sont plus sujettes à cette pathologie. (1)

D'abord appelée Syndrome du Côlon Irritable ou Colopathie fonctionnelle, cette maladie a été longtemps considérée comme d'origine uniquement psychosomatique. Ce syndrome touche toutes les tranches d'âge même si le moment d'apparition des symptômes initiaux est souvent difficile à identifier.

Du fait de ces symptômes peu spécifiques, les errances médicales peuvent être importantes et avoir un impact sur la qualité de vie du patient avant qu'un diagnostic définitif ne soit posé. Ainsi, un retard dans le diagnostic peut entraîner une augmentation du nombre de consultations médicales ce qui engendre un impact économique négatif sur le système de santé au niveau mondial. (1) Par exemple, aux Etats Unis les couts médicaux annuels hors médication seraient estimés entre 1,5 et 10 milliards de dollars pour cette pathologie. (2) Le caractère multifactoriel de cette pathologie rend la découverte d'un biomarqueur spécifique difficile ce qui n'est pas en faveur d'un diagnostic rapide. Il n'existe, pour l'instant, que des traitements permettant d'améliorer la symptomatologie des patients. Il n'y pas de traitement curatif de la maladie disponible à ce jour.(3)

Lors de mon travail, je me pencherai sur la prise en charge en officine du syndrome de l'intestin irritable.

Ce travail se décomposera en 4 parties :

- Dans la première nous évoquerons la symptomatologie de ce syndrome ainsi que les éléments de diagnostics permettant de le détecter.
- Dans la deuxième, nous étudierons les principales pistes étiologiques évoquées pour expliquer l'apparition de ce syndrome.
- Dans la troisième, nous étudierons, les traitements pharmacologiques et non pharmacologiques pouvant soulager les patients et la prise en charge possible par le pharmacien.

- Enfin, nous évoquerons les nouvelles stratégies thérapeutiques en étude et leurs applications possibles en officine et proposerons des axes de discussion.

2. Symptomatology and diagnostic

1. La symptomatology of SII

De nos jours, le diagnostic ainsi que la prise en charge du SII sont encore mal connus. Une des causes de cette méconnaissance est sa physiopathologie qui comporte de multiples mécanismes. De plus ses symptômes sont partagés par de nombreuses autres affections du tractus gastro-intestinal.

Le SII est caractérisé par des douleurs abdominales chroniques, intenses ou non, souvent intermittentes ainsi que par une altération de la motilité intestinale.(4) Les patients souffrant de cette pathologie ont aussi des ballonnements diurnes mais ce n'est pas une caractéristique principale de diagnostic. En effet, ils peuvent être aussi présents dans d'autres maladies gastro-intestinales comme la maladie cœliaque. Les douleurs abdominales sont ressenties plus fréquemment dans la partie inférieure de l'abdomen : régions péri-ombilicale ou pelvienne, mais également dans d'autres secteurs de l'abdomen comme les fosses iliaques ou de façon diffuse le long du trajet du côlon. (4) Ces douleurs sont souvent présentes depuis longtemps avant qu'un diagnostic ne soit posé. De plus, il y a une hétérogénéité dans le ressenti des patients en ce qui concerne, la fréquence et l'intensité des douleurs. (3).

Le 2^{ème} symptôme principal du SII réside dans la modification de la consistance et la fréquence des selles. Celles-ci deviennent soit plus molles avec une fréquence d'expulsion plus élevée, soit plus dures et couplée avec une diminution de la fréquence de défécation. Les critères de Rome IV (5) précisent les symptômes nécessaires pour conclure à un SII. Pour cela il faut donc :

- Apparition des symptômes au moins 6 mois avant le diagnostic
- Présence au moins 1 fois par semaine de douleurs abdominales et ceci depuis au moins 3 mois
- Présence simultanée d'au moins 2 symptômes parmi ceux-ci-dessous :
 - Douleur à la défécation
 - Modification de la consistance des selles
 - Modification de la fréquence des selles

Les symptômes liés à la consistance des selles permettent, de plus, de créer une classification reconnue des différentes expressions de ce syndrome. Il existe différents sous-types de syndrome en fonction de la forme prédominante de transit perturbé :

- le SII avec une prédominance de constipation (SII-C),
- le SII avec une prédominance de diarrhée (SII-D),
- le SII mixte qui présente une alternance entre diarrhée et constipation (SII-M)
- le SII Non Classé dont la consistance et la fréquence des selles est variable sans alternance marquée (SII-NC) (*Tableau 1*).

Cependant, la variabilité des symptômes ressentis par les patients rend parfois le classement difficile.

L'aspect des selles est catégorisé grâce à l'échelle de Bristol. Celle-ci permet au patient d'identifier les consistances principales de leurs selles ce qui aidera le diagnostic (*Figure 1*).

(6)

Type 1		Selles dures et morcelées (en billes) d'évacuation difficile
Type 2		Selles dures, moulées en saucisse et bosselées
Type 3		Selles dures, moulées en saucisse craquelée
Type 4		Selles molles mais moulées, en saucisse (ou serpentín)
Type 5		Selles molles morcelées, à bords nets et d'évacuation facile
Type 6		Selles molles morcelées, à bords déchiquetés
Type 7		Selles totalement liquides

Figure 1 Echelle de Bristol (6)

Cette échelle de Bristol est reprise dans la liste des symptômes évoquée par les « Critères de Rome IV » en 2016.

Ces critères sont rassemblés dans le tableau ci-dessous (*Tableau 1*).

CRITERES DE DIAGNOSTIC ET CLASSEMENT DES SOUSGROUPES

SII	Douleur abdominale récurrente, en moyenne au moins un jour par semaine au cours des trois derniers mois, associée à au moins deux des éléments suivants : douleur liée à la défécation, à une modification de la fréquence des selles, à une modification de la forme des selles ; les critères doivent être remplis au cours des trois derniers mois et les symptômes doivent être apparus au moins six mois avant le diagnostic.
SII AVEC CONSTIPATION	≥ 25% des selles de type 1 ou 2 selon l'échelle de Bristol et <25% des selles de type 6 ou 7 selon l'échelle de Bristol.
SII AVEC DIARHEE	≥25% des selles de type 6 ou 7 selon l'échelle de Bristol et <25% des selles de type 1 ou 2 selon l'échelle de Bristol.
SII MIXTE	≥25% des selles de type 1 ou 2 de l'échelle de Bristol et ≥25% des selles de type 6 ou 7.
SII NON CLASSE	Les patients qui répondent aux critères du syndrome de l'intestin irritable, mais qui n'entrent pas dans l'un des trois autres sous-groupes selon le type de l'échelle de Bristol.

Tableau 1 Les critères de Rome IV pour le SII et ses sous-groupes (Adapté de (4))

D'autres symptômes peuvent également être associés à ce syndrome comme des flatulences importantes ou des borborygmes liés aux mouvements des liquides ou des poches de gaz dans l'intestin.

Une anamnèse poussée du patient est également un élément crucial qui permettra de clarifier le diagnostic de SII. Celle-ci permettra de détecter dans son historique des pathologies et/ou épisodes psychologiques particuliers. Par exemple, le signalement par le patient d'une gastroentérite sévère peut aiguiller vers un SII post-infectieux. Des violences domestiques lorsqu'il était enfant ou des périodes de stress intense (deuil, burn-out, traumatisme) peuvent également provoquer des symptômes qui sont ceux du SII. (7)

L'absence de diarrhées nocturnes et/ou de signaux d'alerte d'une maladie organique la présence de symptômes de type dépression ou d'anxiété sont des éléments en faveur du diagnostic de SII.

Certains facteurs peuvent exacerber les plaintes. Il est donc important pour le patient d'arriver à les identifier pour diminuer l'intensité des symptômes ou retarder leur apparition. La détection de ces facteurs aggravant permet également d'avoir une thérapie plus ciblée. Ces facteurs peuvent être : les aliments, le stress, l'anxiété, ... (3)

Quelque que soient les symptômes ressentis par le patient, ceux qui sont le plus souvent cités sont les douleurs abdominales et le changement de consistance des selles.

2. Comorbidités

Ce syndrome est souvent associé à d'autres pathologies gastro intestinale comme le reflux gastro-œsophagien ou pyrosis chronique. On peut également citer la dyspepsie fonctionnelle avec douleurs épigastriques, sensation de « trop plein » et éructations. (4) (8)

On peut également lier certains symptômes extra digestif à ce syndrome comme une grande asthénie, des douleurs musculaires ou du dos, des symptômes gynécologiques ou localisés au niveau de la vessie et des céphalées qui pourraient selon certains articles avoir un rapport avec un syndrome d'hypersensibilisation centrale. (3)

Une relation existe selon certains chercheurs entre des perturbations du domaine psychologique comme le syndrome post traumatique, la dépression ou l'anxiété chronique et le SII. Ces pathologies psychiques seraient plutôt des précurseurs voire des causes du SII que des conséquences.(3)

Le SII entraîne une diminution de la qualité de vie, mais il n'entraîne pas une augmentation de la mortalité contrairement à d'autres pathologies gastro-intestinales comme le cancer du côlon.

3. Tests possibles pour préciser le diagnostic

Il n'existe pas de biomarqueur ou de test pour confirmer de façon claire la maladie. Le diagnostic repose essentiellement sur l'interrogatoire du patient et un examen clinique qui est le plus souvent normal. (3) Les symptômes évoquant le SII sont bien connus : association de douleurs abdominales chroniques, de ballonnements et de troubles du transit depuis 3 à 6 mois.

Mais, ces symptômes sont très similaires à ceux d'autres maladies gastro-intestinales. On peut citer les maladies inflammatoires de l'intestin, la maladie cœliaque, ... Aussi certains antécédents ou signaux révélés pendant l'anamnèse du patient doivent pousser le médecin à programmer des investigations supplémentaires pour avoir un diagnostic précis et sur. On peut citer en premier lieu la coloscopie d'ailleurs souvent suggérée par les patients lors du 1er rendez-vous avec le praticien.

Cependant, le Consensus Belge (3) propose de ne pratiquer cet examen particulier qu'en présence des signaux d'alarme suivants :

- Des saignements rectaux en absence de fissures anales ou hémorroïdes documentés,
- Des antécédents de cancer du côlon dans la famille ou d'autres maladies GI,
- Une perte de poids involontaire (de plus de 10% de la masse corporelle en 3 mois),
- Une anémie inexpliquée, la présence de sang dans les selles
- Un examen physique (palpation ou échographie) anormal détectant par exemple une masse ou de l'ascite
- Des symptômes diarrhéiques persistants pendant la nuit
- Une modification récente de consistance et de fréquence de défécation chez les patients de plus de 45 ans.

D'autres examens peuvent être réalisés pour exclure la présence de pathologies organiques.

Une première batterie de tests peut être envisagée pour rechercher des signes de maladie de Crohn (Calprotectine), de la maladie Coeliaque (recherche des anticorps anti -TGt de type IgA) (9), d'inflammation (Protéine C-Réactive, numération sanguine) ou d'anémie (numération sanguine) et hémoglobine dans les selles. Le diabète de type 1 ou 2 peut également générer des symptômes évoquant ceux des SII-C ou -D. Il convient donc de le rechercher si le patient n'a pas de prise de sang récente pouvant l'écarter. (3)

Le praticien peut également compléter la 1^{ère} batterie de tests par d'autres examens liés au type de modification des selles du patient : SII-D ou SII-C.

En cas de SII-D, il lui faut éliminer, les infections GI chroniques ou les parasitoses. Une analyse de selles peut répondre facilement à cette problématique. Certains types de désordres thyroïdiens notamment l'hyperthyroïdie peuvent également être explorés. Le syndrome de malabsorption peut également provoquer des symptômes similaires au SII-D. Le doute pourra être levé par un dosage de la vitamine B12, des folates ou le dosage des graisses dans les selles pour quantifier la stéatorrhée. (3)

Pour le SII-C, les dysfonctionnements endocriniens ou métaboliques sont à rechercher. On peut citer l'hypothyroïdie, l'hypercalcémie ou l'hypokaliémie. (3)

Si les tests de la 1^{ère} batterie complétés éventuellement par certains examens dépendants du type de symptômes sont négatifs, le diagnostic de SII déjà évoqué lors de l'anamnèse du patient est clairement confirmé. Le Consensus Belge et d'autres articles comme l'article de JM. Sabate insistent sur la réalisation de ces tests uniquement en cas de doutes avérés du praticien. L'accumulation des tests en laboratoire est très souvent inutile et couteuse. De plus, un nombre important d'examens peut augmenter l'anxiété des patients présentant des symptômes psychologiques. Cette nécessité de ne pas multiplier les examens doit rester présente tout au long du suivi du patient. En effet, il est fréquent que les symptômes du patient persistent après le traitement de 1^{ère} intention ce qui motive celui-ci à demander à son médecin des examens complémentaires. De nombreuses études montrent que le diagnostic de SII est robuste même après un suivi du patient sur plusieurs années. (2, 3)

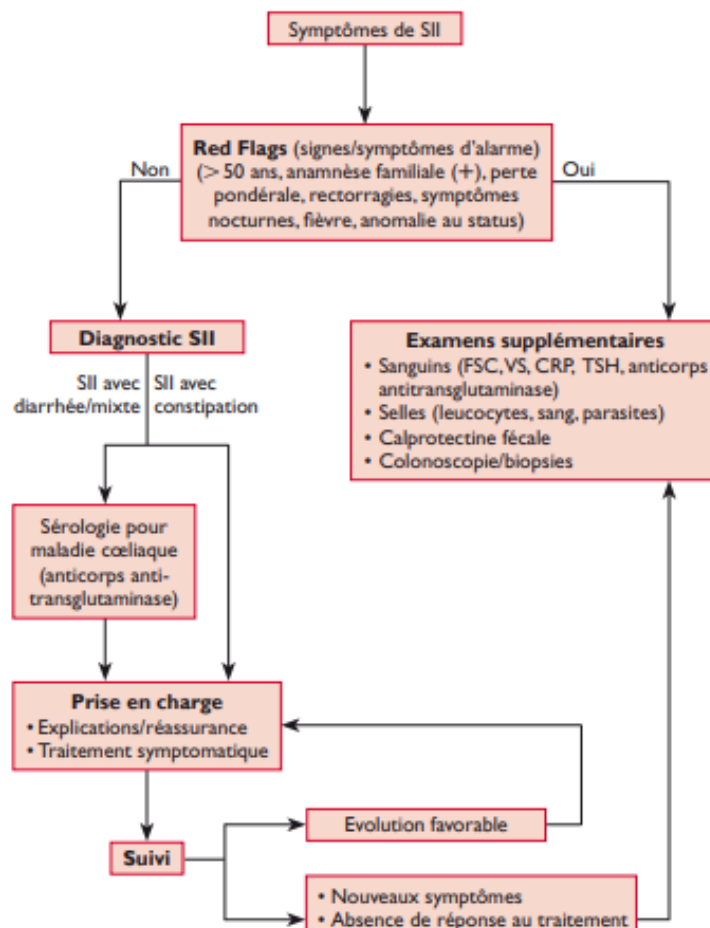


Figure 2 Schéma de la possible prise en charge d'un patient atteint du SII, adapté (10)

3. Prévalence en fonction du genre du patient

Le syndrome du côlon irritable touche plus les femmes que les hommes. L'étude de Young Sun Kim and Nayoung Kim (11) donne un ratio homme /femme de 1 vs 2 à 2,5 dans la population de patients détectés. De plus, les symptômes sont légèrement différents entre les deux sexes. En effet, chez la femme le SII-C est prédominant, alors que chez l'homme il y a plus de SII-D. La physiopathologie de ces différences entre les deux genres n'est pas encore bien connue, mais elle pourrait être causée par les hormones sexuelles. A savoir, les œstrogènes sont impliqués dans des facteurs psychologiques comme le stress mais aussi dans la diminution des cytokines pro-inflammatoires et dans l'augmentation des protéines de jonction. La progestérone, agit surtout au niveau du péristaltisme. Certains symptômes, comme une fibromyalgie, des douleurs pelviennes chroniques ou des céphalées migraineuses peuvent cacher un SII. Ces douleurs chroniques sont plus présentes chez les femmes que chez les hommes ce qui pourrait faire penser à une corrélation entre ces symptômes et le statut hormonal. Il est à noter que les symptômes intestinaux liés au SII sont souvent aggravés chez les femmes pendant leurs règles. On peut citer une augmentation des selles molles, une aggravation des douleurs abdominales, des ballonnements pendant leurs menstruations. Ce changement de consistance des selles est entraîné par la chute des taux d'hormones ovariennes. Les symptômes diminuent donc au moment de la ménopause chez les femmes alors que chez les hommes cette décroissance intervient vers 70 ans. Certaines études ont montré que la prise d'un traitement hormonal de substitution lors de la ménopause augmente l'intensité des symptômes chez les femmes souffrant de SII. Ainsi une surveillance gynécologique accrue notamment en cas de règles irrégulières, de ménopause et de prise de contraceptifs oraux est conseillée pour les femmes souffrant de SII. (11, 12)

4. Etiologie et Physiopathologie

Comme nous l'avons vu précédemment, le SII touche de très nombreuses personnes dans le monde. Pour déterminer des possibles méthodes de traitement, il est primordial d'essayer de comprendre la ou les causes de ce syndrome et ses mécanismes d'action. La physiopathologie du SII n'est pas encore comprise et cette méconnaissance serait due à l'interaction de mécanismes multiples. La littérature distingue 2 typologies de causes potentielles pour ce syndrome : des causes physiologiques et des causes psychologiques. Cependant il paraît

important de ne pas juxtaposer ces 2 causes et de les aborder dans une perspective plus globale : le modèle Bio-Psycho-Social.

1. Le modèle Bio-Psycho-Social

Nous avons vu dans le chapitre précédent que le SII se manifeste par des changements dans la consistance et la fréquence des selles ainsi que dans des douleurs abdominales persistantes.

On peut s'interroger dans le cadre du modèle Bio-Psycho-Social (BPS) si la situation psychosociale du patient participe activement à l'apparition des symptômes du SII.

Perturbant parfois de façon importante la vie quotidienne des patients, ce syndrome entraîne des répercussions sur leur vie sociale pouvant dégrader leur état psychologique. Or, des liens ont été établis entre cet état et le SII. Donc un cercle de réaction peut se mettre en route perpétuant les symptômes malgré le traitement de 1^{ère} intention.

Le modèle BPS est un modèle d'explication de l'état de santé d'un patient mais aussi un ensemble d'outils diagnostiques et thérapeutiques utilisables en direct par le praticien.

Dans ce modèle, l'état de santé du patient est dépendant de 3 critères : biologique, psychologique et social à parts égales. Il ne s'agit pas d'exclure la partie biologique de l'état de santé mais d'explorer cet état avec l'ensemble des composantes corporelles du patient. Il ne faut pas confondre cette approche globale avec la notion de psychosomatisation dans laquelle l'état psychopathologique du patient va influencer sur le soma et créer des symptômes ressentis. Dans l'approche BPS, l'aspect psychologique comprend les processus émotionnels et cognitifs normaux en lien avec l'intégration des symptômes par le patient. (13)

Au point de vue thérapeutique, le modèle BPS demande l'implication du patient dans la démarche de soin. La première implication réside dans l'acceptation du diagnostic grâce à une explication détaillée et empathique du praticien. Celui-ci doit avoir à l'esprit pendant toute la durée de l'accompagnement non seulement les aspects biologiques liés à son patient mais aussi les situations sociales et de ressentis psychologiques qu'il perçoit. Il ne s'agit pas pour le soignant de juxtaposer des solutions mais plutôt de travailler en interaction avec les 3 domaines quitte à faire appel à une équipe pluridisciplinaire. Il doit faire évoluer les représentations psychologiques ou sociales du patient vis-à-vis de sa maladie pour modifier les croyances de celui-ci en relation avec son état (exemple croyance peur-évitement). (13)

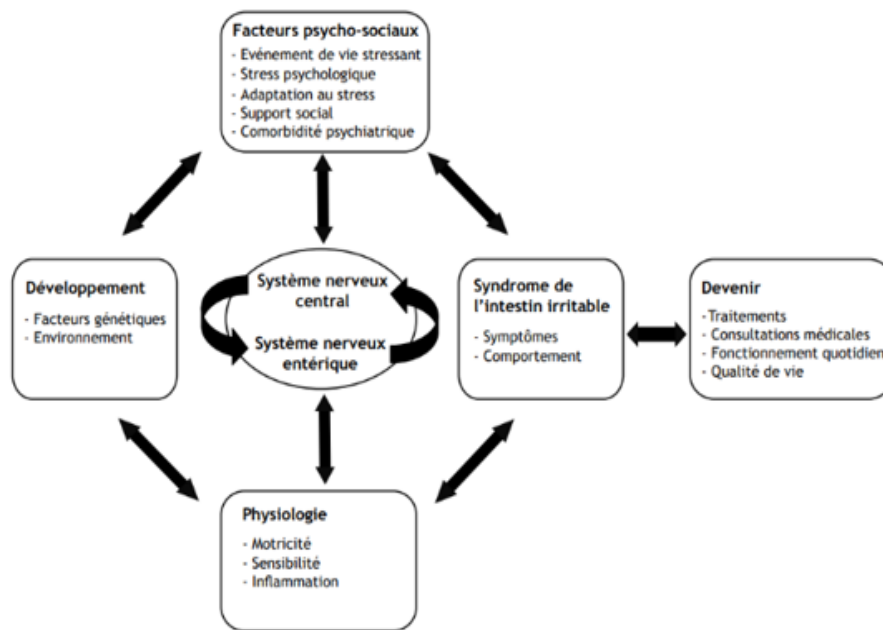


Figure 3 Modèle bio-psycho-social de l'intestin irritable adapté de (14)

Ce modèle de prise en charge et diagnostic est d'après la littérature particulièrement adapté à la prise en charge du SII compte tenu de ses causes multiples.

Une autre direction de recherche sur l'étiologie de certains syndromes ou maladies du tractus GI est celui de l'axe Intestin-Cerveau. Elle est d'ailleurs tout à fait compatible avec la méthode BPS précédemment exposée.

2. L'axe Cerveau-Intestin

De très nombreuses publications scientifiques paraissent depuis quelques années sur l'étude des liens entre le tractus gastro intestinal et le système nerveux central. Une conjonction de plusieurs disciplines : physiologie, microbiologie, neurologie et immunologie a permis de faire émerger l'idée que ces axes ont des liens en ce qui concerne les relations entre le cerveau et les intestins de l'homme. Ainsi parle-t-on d'axe Cerveau-Intestin ou Brain-Gut Axis (BGA).

Si l'on regarde au premier abord, les 2 organes n'ont que peu de points communs si ce n'est une barrière contre l'invasion des substances ou microorganismes néfastes : barrière GI et barrière hémato-encéphalique. Bien que destiné à transformer les aliments en substances assimilables et à les répartir dans le corps, l'intestin est régulé par le cerveau mais dispose de son propre système nerveux. Il abrite également une flore microbienne spécifique : le microbiote qui permet entre autres la dégradation des substances non gérées par l'intestin lui-

même. Porte d'entrée naturelle d'agents pathogènes, l'intestin est également le terrain d'action de notre système immunitaire. Celui-ci réagit à l'arrivée de bactéries ou de toxines en déclenchant différents mécanismes comme le vomissement, la diarrhée ou la destruction par le système immunitaire (lymphocytes par exemple). (15)

Il y a une communication bidirectionnelle entre le cerveau et le tube digestif grâce au système nerveux autonome (SNA). Cette relation permet de contrôler les fonctions digestives comme la sensibilité, la motricité, l'immunité ou la satiété. Mais, certaines conditions peuvent générer des pathologies comme le SII en utilisant cette communication. (16)

Il est important, pour comprendre les interactions BGA de détailler un peu le fonctionnement de cet axe sur les 3 composantes qui viennent d'être exposés : le Système Nerveux Entérique (SNE), microbiote, immunologie. Cette compréhension va nous permettre de mieux appréhender les protocoles thérapeutiques à mettre en œuvre pour le SII.

a) Le Système Nerveux Entérique

L'intestin grêle et le gros intestin disposent pour leur fonctionnement d'un SNA intrinsèque appelé le SNE. Celui-ci dispose de neurones sensoriels, de neurones moteurs et des interneurones. Aussi peut-on parler de 2^{ème} cerveau. Le rôle de ce SNE est de contrôler la motilité intestinale, l'absorption des substances et les excrétions. Il gère également le débit sanguin dans le tractus intestinal.

Le SNE est organisé en 2 plexus intégrés à la paroi intestinale : le plexus myentérique et le plexus sous muqueux.

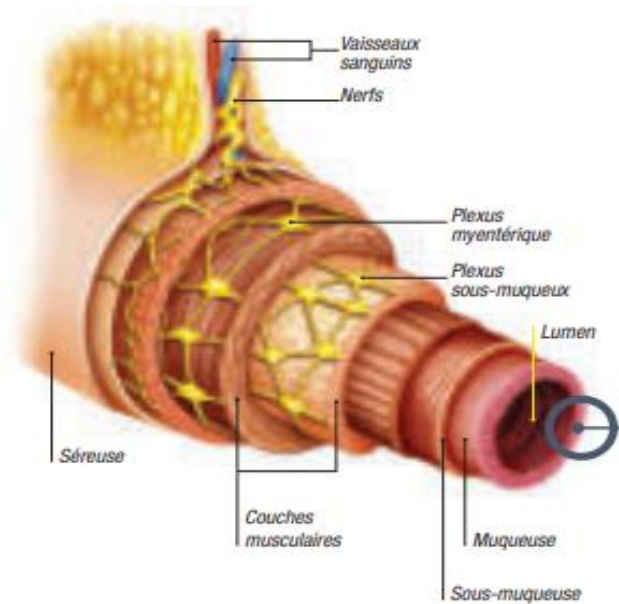


Figure 4 Schéma présentant les 2 plexus du SNE (15)

Ce SNE riche d'environ une centaine de millions de neurones est relié au Système Nerveux Central (SNC) par le nerf vague et les nerfs du système sympathique. Cependant, il reste autonome et peut continuer à assurer la motilité intestinale si les liaisons avec le SNC sont coupées. A noter également que ces liaisons sont à double sens. En effet, certaines informations sensorielles captées par le SNE sont remontées au SNC et peuvent déclencher des ressentis de douleur (exemple : ballonnements, ou lésions internes de l'intestin), de nausée. (15)

De l'autre côté, il a été démontré par de nombreuses études que des événements traumatiques semblent, plusieurs années après, être en lien avec le développement d'un SII.(3)

D'autres études montrent une influence directe du stress chronique et de la dépression sur la perméabilité intestinale et sur l'importance des symptômes du SII. (3)

Il est clairement établi par ces études et d'autres que la relation cerveau-intestin se fait dans les 2 sens et qu'une situation de stress chronique peut, en modifiant l'activité des axes de contrôle comme l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, du SNE et générer des symptômes gastro intestinaux notamment liés au SII. (3, 15, 17)

b) Le microbiote

Il s'agit de l'écosystème d'êtres unicellulaires qui peuple le tube digestif. Il est composé de virus, de bactéries de champignons et d'archées. D'une concentration variant de 100 à 1000

unité par gramme dans l'estomac, cette collection peut atteindre 100 milliards par gramme au niveau du fèces dans le gros intestin. L'être humain acquiert son microbiote de 0 à 2 ans et chaque microbiote est unique en terme de composition. Il est résilient c'est-à-dire qu'il revient à sa composition normale après une perturbation comme une infection externe ou une utilisation d'antibiotique. La composition du microbiote intestinal étant différente pour chaque individu, il est donc inutile de faire un examen du microbiote chez les patients atteint du SII car il n'y a pas de microbiote « typique » de ce syndrome.

Il semblerait que chez les patients SII-D la présence de l'altération du microbiote serait plus importante que chez les autres sous-groupes de la maladie (18).

Dans le microbiote on retrouve principalement 4 grandes familles de bactéries : Firmicutes, Bacteroides, Actinobacteria et Proteobacteria. (18)

On peut distinguer 2 localisations de ce microbiote avec 2 fonctions différentes : le microbiote lié à la muqueuse des 2 parties de l'intestin et celui présent dans la lumière des intestins, incorporé dans les fèces.

Le microbiote, présent au niveau de l'épithélium des parois intestinales, joue un rôle métabolique particulier en participant à la digestion de certains aliments et en permettant le passage à travers la muqueuse de certaines substances. Il joue également un rôle dans la formation du système immunitaire spécifique de l'intestin. (18)

Celui présent dans la lumière de l'intestin a plutôt un rôle de digestion des fibres et des glucides à longue chaîne par exemple la cellulose.

Le microbiote de la paroi de l'intestin participe à l'effet barrière en limitant les sites d'accroche des bactéries pathogènes sur l'épithélium. Il induit un apprentissage immunitaire et la sécrétion d'immunoglobuline de type A par exemple. Enfin, il participe à la régulation de la perméabilité intestinale en jouant sur les jonctions serrées entre cellule épithéliales de la paroi de l'intestin. (18)

Le microbiote de la lumière intestinale est chargé de dégrader les glucides à chaînes longues en glucides plus courts puis en acides gras courts comme l'acétate, le propionate et le butyrate. (18)

D'autres bactéries du microbiote permettent de réduire les gaz émis par la fermentation et notamment l'hydrogène en synthétisant du méthane, de l'acétate ou des sulfures. Certaines

protéines sont également dégradées en petits peptides par certaines bactéries protéolytiques. (18)

Enfin, le microbiote permet de dégrader les lipides non assimilés par l'intestin grêle. Il s'agit essentiellement d'acides biliaires non dégradée et de certaines cellules épithéliales de l'intestin. Les produits de dégradation de ces lipides sont en général non assimilés et sont éliminés dans les fèces. (18) A noter que l'augmentation de certains acides biliaires dans les selles est liée à l'apparition des symptômes du SII-D. (19)

Après certaines chirurgies digestives, des patients développent une pullulation bactérienne de l'intestin grêle (SIBO). Cette pullulation pathogène est également reconnue comme un effet secondaire possible des maladies impactant la motilité intestinale. Cette pullulation peut créer des symptômes diarrhéiques, des douleurs abdominales et des ballonnements. Certaines études sur le SII prennent comme hypothèse l'apparition chez le patient souffrant de SII-D d'un SIBO et donc d'une modification importante du microbiote. Cette hypothèse peut être vérifiée chez le patient par une mise en culture du liquide jéjunal ou un test respiratoire au glucose. (2, 3)

c) Le système immunitaire spécifique du tractus Gastro intestinal

Compte tenu de sa fonction de barrière, le système gastro intestinal a développé en plus du système immunitaire général (voies lymphatiques et ganglions), un dispositif spécifique permettant de limiter très fortement l'entrée de substances ou d'organismes pathogènes.

Ce système spécifique est organisé autour de structures lymphoïdes spécifiques situées sous l'épithélium formant la paroi intestinale : les GALT (Gut Associated Lymphoid Tissues).

La 1^{ère} défense est constituée d'un mucus généré par les cellules épithéliales cylindriques aussi appelées cellules en gobelet. Elles créent des granulations de mucines qui sont expulsées des cellules et qui forment avec l'eau un mucus épais. (20)

Les cellules de Paneth, présentes dans les cryptes des parois de l'intestin grêle, sécrètent des substances de type peptides anti-microbiens dans le lumen pour participer à la défense immunitaire. (15)

Enfin, les cellules M ou Microfold qui se substituent aux entérocytes dans les zones où se situent les GALT ont la particularité de laisser passer certains antigènes de bactéries ou virus potentiellement pathogènes pour les transmettre aux cellules présentatrices d'antigènes du

GALT comme les lymphocytes B. Elles permettent donc au système immunitaire acquis de repérer et d'éliminer les menaces au niveau du système GI.(15)

Dans le SII, le nombre ainsi que l'activité des lymphocytes B et des plasmocytes présents dans la muqueuse intestinale sont augmentés. De plus, la libération de cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, IL-6, IL-10) sont plus élevées et les cytokines anti-inflammatoires sont diminuées dans ce syndrome. (3)

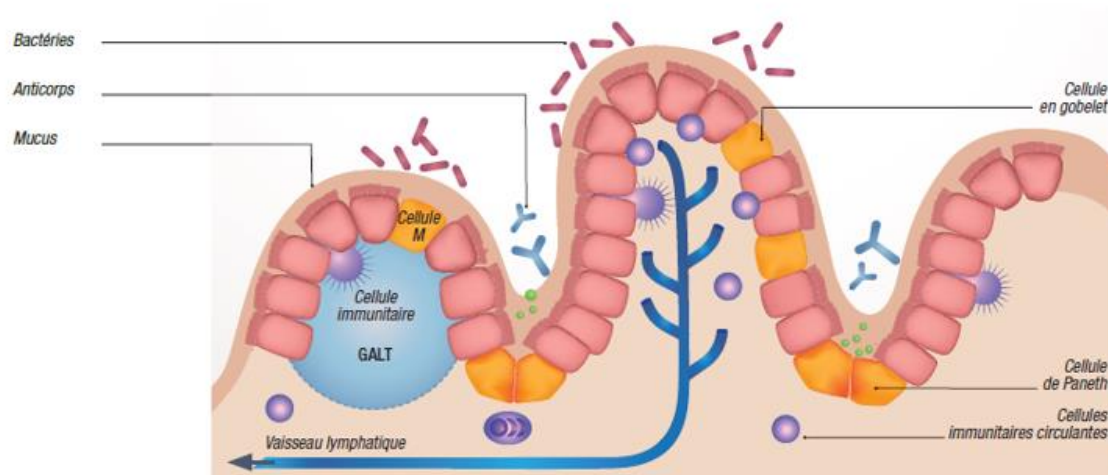


Figure 5 Schéma de la paroi intestinale montrant les différentes cellules participant au système immunitaire spécifique à l'intestin. (15)

Une altération du microbiote peut entraîner une réduction de l'efficacité de ce système notamment en réduisant l'activité des cellules de Paneth. (15)

Un dysfonctionnement d'une ou de plusieurs composantes du BGA peut générer des pathologies GI telles que des modifications de transit, douleurs, ballonnements... D'après le Consensus Belge, un lien entre ces dysfonctionnements et le SII est donc à rechercher. Ces altérations peuvent générer une modification de la physiologie intestinale aggravée par des facteurs psychologiques ou intra intestinaux. (3) Ces modifications alimentées par les facteurs psychologiques vont affecter la relation BGA et créer une chronicité des symptômes chez le patient.

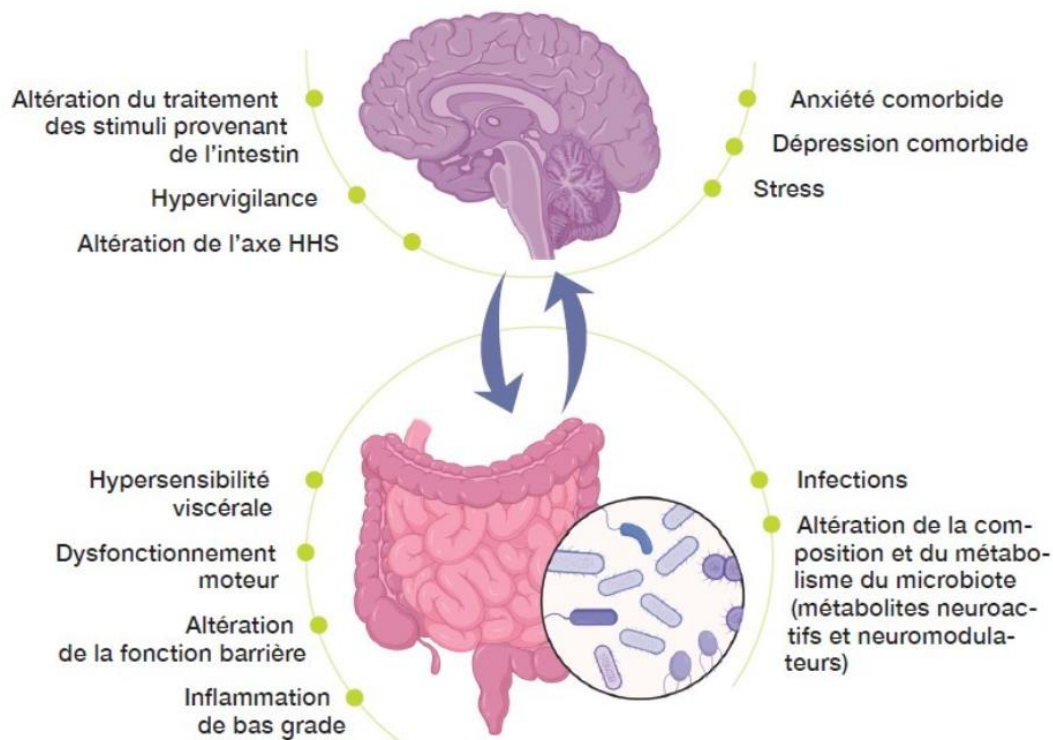


Figure 6 Mécanismes physiopathologiques du SII impliquant le BGA (21)

Une de ces modifications du BGA réside dans l'hypersensibilité viscérale. Elle repose sur une réponse accrue à un stimuli douloureux (hyperalgésie) mais aussi sur une réponse douloureuse à un stimulus non douloureux pour un patient sain (allodynie). Elle peut provenir d'un niveau central ou périphérique (*voir figure 7*). (22)

Cette hypersensibilité peut avoir plusieurs causes réparties dans le BGA. Parmi celles-ci on peut citer :

- Une réponse à des micro-inflammations des terminaisons nerveuses sous l'épithélium de la paroi intestinale. L'hypersensibilité viscérale peut être causée par l'augmentation des médiateurs nociceptifs par les cellules immunitaires, ainsi que la dégranulation des mastocytes proches des terminaisons nerveuses afférentes.(3)
- Une réponse surdimensionnée (hyperalgésie) du SNE
- Un dysfonctionnement des noyaux dorsaux : ganglions nerveux permettant la transmission du signal de la douleur vers la moelle épinière
- Une transmissibilité plus importante des faisceaux inhibiteurs descendants de la moelle épinière

- Une surinterprétation cérébrale des signaux de la douleur (hyperalgésie centrale) liée à des états de stress, dépression ou d'un vécu particulier. (22)

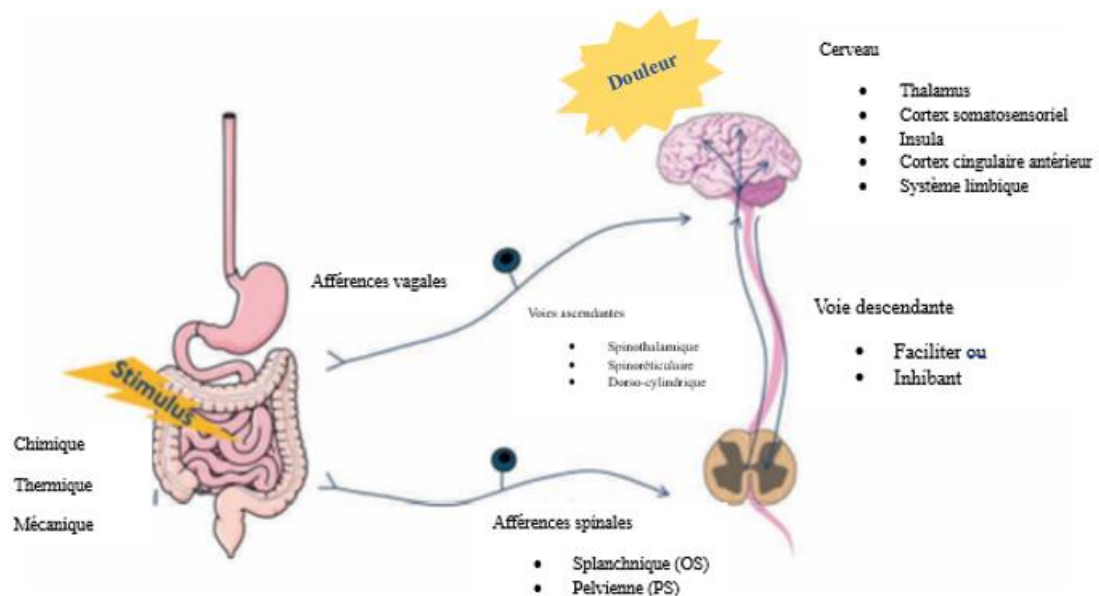


Figure 7 Schéma des circuits neuroanatomiques impliqués dans la transmission des informations sensorielles liées à la douleur provenant de l'intestin vers le cerveau. Figure adaptée de (22) PS : Système nerveux parasymphatique OS : Système nerveux orthosymphatique.

3. Les autres mécanismes

a) Les mécanismes d'origine physiopathologiques

L'une des sources de SII possible réside dans une infection gastro-intestinale. Plus précisément, 35% des SII font suite à une gastro-entérite sévère et les symptômes du SII consécutifs peuvent notamment durer jusqu'à 8 ans après l'infection. Cette déclaration du SII pourrait être liée, selon certaines études, à une perte de macrophages, au niveau de la lamina propria (épithélium de la paroi intestinale). On nomme ce type de SII : le syndrome de l'intestin irritable post-infectieux. (3, 22)

Une altération de la perméabilité intestinale semble, selon certaines études récentes, contribuer aussi à ce syndrome. Une étude (9) a démontré qu'il y avait des altérations des protéines de jonction serrée au niveau de l'intestin grêle en lien avec l'hypersensibilité intestinale. Ces altérations seraient plus présentes dans le sous-groupe SII-D et celui présentant un syndrome post infectieux. Il y a très peu de données sur la protéine de jonction serrée pour les patients

présentant le SII-C. Ce phénomène serait dû à une altération de la distribution et de l'expression cellulaire des protéines des jonction serrée comme la ZO1, la Claudine-1 et de l'Occludine. La gravité des symptômes semble d'ailleurs liée à leur manque d'expression pour le SII-D ou M et une répartition modifiée entre protéines pour le SII-C. (12)

L'alimentation est aussi un des facteurs physiopathologiques pouvant être impliqué dans l'apparition du SII. Elle pourrait, selon certaines études (12), modifier également l'expression des protéines de jonction serrée. Ainsi selon l'article de Bertiaux-Vandaele N, et al. (12), l'expression de certaines protéines de jonction serrée serait plus faible chez les patients obèses ($IMC > 30\text{kg/m}^2$) que ceux ayant un poids normal. L'IMC pourrait donc être un facteur à suivre dans prise en charge du syndrome.

Certains aliments contiennent des FODMAP (Fermentable Oligo Di-Monosaccharides And Polyols). Ils sont présents dans certains fruits et légumes (melon, abricot, champignons, oignons...), des condiments, des céréales ou légumineuses, le lait de vache, le sucre et ses substituts, ...

Ces FODMAP non digérés sont osmotiquement actifs dans l'intestins grêle et modifient donc l'absorption de l'eau. Cette modification continue dans le colon et les FODMAP résiduels sont fermentés par le microbiote intestinal. Les produits de cette fermentation sont de nouveau des composés osmotiquement actifs, des gaz provoquant des ballonnements et des acides gras à chaîne courte. Il semblerait que les symptômes du SII seraient davantage liés à l'hypersensibilité à ces composés qu'à l'action de ces composés eux-mêmes. (3)

Le SII pourrait également être causé par une altération du microbiote. Il s'agit d'une diminution du nombre de bactéries bénéfiques dans le microbiote intestinal et d'une augmentation des bactéries qui peuvent être pro-inflammatoires. Cette modification de microbiote entre les individus sains et les patients atteints du SII serait un des facteurs essentiellement pour le SII-D.(23)

L'excès de gaz et les diarrhées chez les SII-D pourrait être causé par la diminution des bactéries méthanogènes qui consomment l'hydrogène. La réduction de leur nombre augmente le volume de gaz issu de la fermentation dans les intestins. L'excès de gaz pourrait être aussi dû à une diminution de la motilité intestinale. En effet, l'article de Caldarella M. et al (24) montre une diminution de ces gaz et de certains symptômes lorsque l'on stimule cette motilité. L'hypersensibilité de l'intestin, qui est l'une des caractéristiques de cette pathologie, pourrait entraîner une perception accrue de cette accumulation de gaz. (25)

Une autre cause potentielle de l'apparition d'un SII-D serait la malabsorption de l'acide biliaire. Cette malabsorption va de pair avec une augmentation du taux d'acide biliaire dans les selles détectables par certains tests. Cette détection est cependant compliquée et un traitement préventif de séquestration de l'acide biliaire est souvent proposé aux patients souffrant de SII-D. Les résultats de ce traitement doivent être suivis pour valider ou non le diagnostic. (3, 7)

b) Les mécanismes d'origine psychologique

Il ne faut pas sous-estimer le rôle de facteurs psychologiques dans ce syndrome. L'analyse du SII selon le modèle BPS a tendance à montrer que les facteurs psychiques exercent une influence supplémentaire sur le BGA pouvant amplifier ou déclencher les symptômes du SII. Les patients atteints de SII ont souvent des troubles anxieux, du stress ou de la somatisation. Les interactions cerveau-intestin peuvent être altérées de manière importante par le stress, ce qui peut favoriser le développement des symptômes du SII et leur chronicité. L'identification de la composante du SII liée au stress permet d'avoir une meilleure approche thérapeutique et ainsi cibler le traitement.

Des études, dont (25) , ont démontré que chez les patients atteints de cette pathologie, le stress entraînait des modifications de la motilité gastro-intestinale. Ces patients avaient une activité motrice colique au repos supérieure aux témoins sains. Le stress chronique va avoir un impact sur l'état de santé et sur l'évolution de la maladie. Il a aussi été démontré que le stress entraînait une élévation de la perception viscérale via le BGA. Ainsi, les patients souffrants du SII vont avoir une augmentation de l'intensité et du désagrément au niveau sensoriel lors de la distension intestinale ou rectale par rapport aux sujets sains.

Il a été démontré que du stress ou un évènement traumatique pendant l'enfance, comme des maltraitances ou des abus sexuels, pouvaient avoir un impact sur la survenue du SII pendant l'adolescence ou la vie de jeune adulte. (25) Il est donc nécessaire de rassurer le patient sur le fait que la maladie soit bénigne pour diminuer ce facteur stress. Un des médiateurs du stress, la corticotrophin releasing hormone (CRH), serait une des causes de ces symptômes car elle augmente les réponses motrices. (26)

5. Traitements pharmacologiques

Le SII est donc une pathologie d'étiologie complexe faisant intervenir des mécanismes axés sur le BGA et relevant à la fois des domaines physiologiques et psychologiques.

Il n'y a pas à ce jour de traitements curatifs mais uniquement des traitements symptomatiques sur de larges domaines touchant les intestins et le système nerveux central.

Examinons dans ce chapitre les différentes classes pharmaceutiques pouvant traiter les symptômes d'un patient souffrant d'un SII.

a. Les myorelaxants agissants sur les muscles lisses

Compte tenu des symptômes douloureux liés à ce syndrome et aux troubles de la motilité intestinale les myorelaxants destinés plus particulièrement aux muscles lisses sont en général utilisés en première ligne pour traiter ce syndrome quel que soit son sous-type. D'après l'APB (Association Pharmaceutique Belge), différents antispasmodiques peuvent être utilisés dans le SII tel que l'alvérine, le bromure de butylscopolamine, le mébévérine et le bromure d'otilonium. (27)

Il existe plusieurs classes de myorelaxants pour les muscles lisses et des médicaments combinant ces classes :

- Les myorelaxants directs
- Les dérivés de la scopolamine
- Les autres myorelaxants

Parmi les myorelaxants directs on peut citer le Citrate d'Alverine souvent associé avec le Siméticone (Silmaviane®). D'après le Consensus Belge (3), des données existent sur l'utilisation de cette combinaison pour traiter les douleurs abdominales liées au SII mais en nombre limité. Le siméticone est aussi disponible seul sous le nom d'Imonogas®. Le Siméticone est un surfactant modifiant la tension superficielle des bulles de gaz intestinaux et provoquant ainsi leur coalescence. Ce phénomène pourrait réduire la douleur liée à la distension intestinale due à l'accumulation de gaz. (28) Le Siméticone n'est pas absorbé par la muqueuse GI. Très peu d'effets indésirables ont été enregistrés mais d'après le Consensus Belge (3) une

seule étude fait mention de son efficacité en utilisation seul dans le traitement symptomatique des douleurs liées au SII.

Le Citrate d'Alverine (Spasmine®) a un effet myorelaxant de type papaverine en agissant sur les contractions induites par l'acétylcholine, par l'histamine et par la sérotonine. A dose élevée, le Citrate d'Alverine peut avoir un effet sur les coronaires, les artères et la trachée. (29)

D'autres molécules ayant cet effet direct existent mais ne sont pas commercialisées en Belgique par exemple : Trimebutine (Debridat®) ou Phloroglucinal (Spasfon®).

Les dérivés de la scopolamine comme le butylscopolamine (Buscopan®) sont des antispasmodiques à effet anticholinergique spécifiques aux muscles de la zone abdominale (intestins, système urino-génital). Administré sous forme d'ammonium quaternaire, il ne passe pas dans le système nerveux central. En cas de surdosage, des symptômes liés à l'effet anticholinergique peuvent apparaître comme une tachycardie, un arrêt de la motilité intestinale et urinaire, des troubles visuels, ... Il est important de prendre également en compte les interactions du butylscopolamine avec d'autres médicaments ayant des effets anticholinergiques comme les antidépresseurs tricycliques (Amitriptyline). Ces effets secondaires sont particulièrement présents chez les personnes âgées pouvant aller jusqu'au délirium ou un risque de chute augmenté. (30)

La dernière catégorie d'antispasmodique des muscles lisses abdominaux agit par différentes actions myorelaxantes. On note, dans le processus d'action de ce principe actif, un effet antagoniste calcique ainsi qu'un effet anti-muscarinique. Enfin, la 3ème voie d'action serait un effet anti nociceptif via les récepteurs NK2 (neurokinine 2). Selon le Consensus Belge (3), le bromure d'otilonium (Spasmomen®), qui rentre dans cette catégorie, est l'antispasmodique le mieux toléré et donnant les résultats les plus probants sur l'efficacité de la diminution des symptômes. Il est particulièrement efficace sur les muscles lisses du colon et du rectum. Très peu d'effets indésirables ont été signalés pour cette molécule. (31)

Il faut attendre 10 à 15 semaines pour conclure l'efficacité de ce médicament. (3)

Une autre substance a un effet antispasmodique sur les muscles lisses intestinaux en utilisant le mouvement de l'ion Calcium à travers la membrane cellulaire : l'huile de menthe poivrée.

En effet, le L-menthol et la menthone qui sont présents dans cette huile possèdent des propriétés myorelaxantes sur les muscles lisses gastro-intestinaux. D'autres voies d'actions sont également évoquées comme des effets anti-microbiens, anti-inflammatoires et analgésique via

les récepteurs TRPM8 (Transient Receptor Potential cation channel subfamily M member 8). (2) Ces effets peuvent entraîner une diminution de la douleur abdominale. L'huile de menthe poivrée est donc un traitement souvent utilisé en première ligne. C'est un traitement bien toléré dans son ensemble même si certains patients développent des effets secondaires comme le reflux gastro-œsophagien.(32) L'utilisation de formulation gastro résistante permettant la délivrance de l'huile de menthe poivrée directement dans l'intestin permet de réduire cet effet secondaire. (2) D'autres effets secondaires comme des brûlures périanales ont été signalés. Le CBIP, (folia janvier 2019), est favorable à la délivrance si les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas fonctionnées. (27) L'efficacité de la menthe poivrée comparée à d'autre antispasmodiques n'a néanmoins pas fait l'objet d'étude. Il existe sur le marché un traitement par voie orale qui est le Tempocol®.

b. Les traitements antidiarrhéiques

Dans cette partie, nous allons aborder les traitements symptomatiques de la diarrhée dans le SII-D ou le SII-M.

Plusieurs catégories d'antidiarrhéiques peuvent être prescrits pour limiter les effets des SII-D ou M.

Le lopéramide (Imodium®), découvert il y a 50 ans, est un dérivé des opioïdes qui va agir comme freinateur du transit intestinal. C'est un agoniste des récepteurs μ aux opiacés. L'acétylcholine ainsi que certaines prostaglandines, localisées dans l'intestin, vont être inhibés par cette molécule. C'est la raison pour laquelle, il va y avoir une augmentation de l'absorption de l'eau par la paroi intestinale, une diminution du péristaltisme et une augmentation du temps de transit intestinal. Le lopéramide est couramment utilisé pour traiter les diarrhées d'origine non bactérienne. Il n'est pourtant pas dépourvu d'effets indésirables comme la constipation, des nausées, des flatulences ainsi que des céphalées. Il est important de prendre en compte que le lopéramide est susceptible d'augmenter l'intervalle QT au niveau cardiaque lors de surdosage. Il faut donc être particulièrement attentif aux interactions médicamenteuses et au profil du patient lorsque l'on délivre ce médicament. (33) Le consensus Belge est d'accord pour dire que le lopéramide est efficace dans le traitement des diarrhées liées au SII-D ou M mais n'a pas d'action sur les douleurs abdominales. (3) Les formes liquides de lopéramide ne sont plus disponibles ce qui limite l'administration de dosages plus faibles qui pourraient limiter les effets secondaires pour certains patients.

Le racécadotril (Tiorfix[®]) fait partie d'une autre classe d'antidiarrhéiques prescrits régulièrement pour limiter les symptômes du SII-D.

Son métabolite actif agit sur les enképhalinases, et protège ainsi les enképhalines de la dégradation par les enzymes. Il prolonge leur effet anti sécrétoire et contribue ainsi à diminuer les sécrétions intestinales. Le racécadotril est donc un antisécrétoire pur permettant de réduire à la fois le volume des selles et d'augmenter leur siccité mais n'agit pas sur les douleurs intestinales. Il est souvent prescrit pour les diarrhées de tous types et présente moins d'effets secondaires que le Lopéramide : Rash, céphalées, angioœdèmes. (34)

Cependant, il n'y a pas à ce jour d'études sur l'utilisation du racécadotril en traitement symptomatique des SII-D ou M.

Certaines études (35-37) ont mis en avant le rôle de la Malabsorption des Acides Biliaires (BAM) dans 25 à 30% des diarrhées fonctionnelles et dans celles liées au SII-D. (3) La BAM peut être suspectée dans une certaine proportion des diarrhées résistantes aux traitements de 1^{ère} intention.

Bien que l'étiologie de cette BAM ne soit pas clairement établie, selon l'article de Barkun A. et al, cette malabsorption pourrait être causée par exemple par un temps de transit plus rapide, ou une augmentation de la production des acides biliaires. Chez certains patients présentant un sous type D, il semblerait qu'une variante génétique pourrait affecter ce temps de transit. (38) L'excès d'acide biliaire dans le colon pourrait entraîner une augmentation de la sécrétion de liquide, ce qui serait à l'origine des diarrhées. (2) Le seul médicament disponible en Belgique qui agit sur la BAM est la colestyramine (Questran[®]). Cette molécule est une résine échangeuse d'ions qui a une affinité forte pour les acides biliaires. La colestyramine va former avec les acides biliaires un complexe insoluble et provoquer leur élimination fécale en inhibant leur cycle entéro-hépatique. (39) Elle va permettre d'augmenter la consistance des selles, de réduire la fréquence et d'augmenter le temps de transit dans l'intestin grêle et le colon. (3) Il est essentiel de garder à l'esprit que la colestyramine peut impacter l'absorption d'autre médicament. Il faut donc prendre ces autres médicaments soit 1 h avant la prise de colestyramine soit quatre à six heures après. Elle peut aussi diminuer l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, K) ainsi que le fer et l'acide folique. La colestyramine peut entraîner des constipations, des saignements, des calculs urinaires et encore de nombreux autres effets secondaires. (39) Un test de dépistage (75SeHCAT) d'une diarrhée due à une mal absorption des acides biliaires peut être proposé lorsqu'une diarrhée persiste malgré un

traitement initial. (3) Cependant, la faible disponibilité de ce test amène souvent la mise en place d'un traitement à la cholestyramine dans le but de vérifier la sensibilité des symptômes à ce médicament. En cas d'amélioration des symptômes, il est souvent conclu sans réalisation du test à la présence d'une BAM ce qui génère une prescription d'un traitement chronique parfois inutile et ayant de nombreux effets secondaires.(3)

c. Les traitements de la constipation

Dans cette partie, nous allons parler des différents traitements symptomatologiques de la constipation.

Les laxatifs osmotiques, tels que les macrogols ou PEG (Poly Ethylène Glycol) de haut poids moléculaire (ex : Forlax ®), sont les laxatifs de première intention. Ils vont augmenter le volume des liquides au niveau de l'intestin. Les selles vont être plus facilement évacuées grâce au changement de texture vers une forme plus molle ainsi que par la stimulation de la motricité colique due à leur augmentation de volume. Cette classe de laxatifs est une classe bien tolérée par les patients en général. Les effets secondaires possible sont des flatulences, des crampes abdominales, des déshydrations ainsi que des troubles électrolytiques. (40)

Pour éviter ces problèmes électrolytiques, il existe aussi des associations de macrogol avec des électrolytes (comme du chlorure de sodium, de potassium...). Ils sont échangés tout au long de la muqueuse intestinale avec les électrolytes plasmatiques ce qui permet un maintien global de de leur concentration en électrolyte (sodium, potassium, ...) au niveau de la paroi GI. On peut notamment citer le Movicol ® ou le Molaxole ®. (41)

Ces laxatifs osmotiques n'ont pas d'effets immédiats (actifs après environ 24h) et n'ont pas d'action sur les ballonnements et les douleurs abdominales (3).

Le linaclotide (Constella®) est un laxatif qui est indiqué dans le SII-C modéré à sévère. (42) Il est indiqué dans le traitement de première ligne pour les patients ayant comme sous type C. C'est un agoniste des récepteurs de la guanylate cyclase de type C (GC-C). Ceci va entraîner une augmentation de la concentration en guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Sur un modèle animal, le GMPc va entraîner une analgésie car elle va diminuer l'activité des fibres nociceptives. Chez les humains, la molécule a un effet d'accélérateur du transit car elle va activer la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator). Cette activation va permettre de sécréter du chlorure et du bicarbonate dans la lumière de l'intestin et donc augmenter le liquide intestinal et ainsi d'accélérer le transit.(42)

Il faut attendre 6 semaines de traitements pour conclure de l'efficacité ou non du traitement sur la constipation du patient. (3)

L'effet secondaire le plus fréquent est l'apparition d'une diarrhée faible à modérée. Cet effet ; lié directement à l'action de ce composé est strictement dose- dépendant. Il peut être rapidement arrêté dans la majeure partie des cas par l'arrêt du traitement ou la diminution du dosage (42)

Le prucalopride (Resolor ®) est un agoniste des récepteurs 5-HT₄ de la sérotonine. Cette molécule a un effet procinétique ce qui accélère le transit gastro-intestinal.(43) Il est donc recommandé pour les personnes ayant des constipations chroniques. Il est à noter que l'efficacité de ce médicament a essentiellement été testé sur des femmes (1124 contre 155 hommes). La taille de l'échantillon masculin est faible mais il n'a pas d'évidence sur le fait que ce médicament ne soit pas efficace chez l'homme.(43) Le prucalopride aurait aussi des propriétés antidouleurs grâce à son action sur les récepteurs 5HT₄ des neurones sensoriels des systèmes nerveux centraux et entériques. (44) Il n'y a pas d'études confirmant l'efficacité spécifique du prucalopride dans le SII-C mais selon le consensus Belge il serait efficace pour les patients atteints du SII-C non sensibles à un traitement de première ligne. (3) Son action sur l'accélération du transit sera très probablement bénéfique pour réduire les symptômes des patients souffrant de SII-C.

Les principaux effets indésirables rencontrés lors de l'administration de ce principe actif sont les diarrhées, les nausées et les céphalées. On note également des douleurs gastro intestinales et des ballonnements. (43)

d. Les antidépresseurs

Les antidépresseurs peuvent être inclus dans le traitement symptomatique de patients atteints du SII grâce à leurs effets au niveau du système nerveux central (SNC) mais aussi par leurs effets périphériques. (45) En effet, nous avons vu que le stress et l'axe cerveau-intestin sont des facteurs importants dans cette pathologie.

D'après la méta-analyse de Ford AC et al. (45) qui regroupe 13 études (antidépresseurs vs placebo), deux classes d'antidépresseurs ont démontré leurs efficacités dans les SII : les antidépresseurs tricycliques (ATC) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Cette métaanalyse a montré que les antidépresseurs tricycliques étaient les plus efficaces en ce qui concerne le SII. Les ATC sont des inhibiteurs peu sélectifs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Ils ont de nombreux effets secondaires notamment en bloquant les récepteurs muscariniques, les récepteurs histaminiques H1 et adrénergiques α 1. (46)

D'après l'article de JM Sabate (2), les antidépresseurs tricycliques ont plusieurs actions diminuant les symptômes notamment en cas de SII-D :

- Ils diminuent la sensibilité aux douleurs viscérales en agissant sur la réception de la noradrénaline et de la dopamine
- Ils ont également des effets anticholinergiques
- Ils peuvent diminuer les diarrhées en ralentissant le transit GI a des doses relativement élevées (effet anticholinergique)
- Ils agissent sur l'aspect psychologique lié à la maladie ou sous-jacent à celle-ci.

Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (Fluoxétine, Citalopram et Paroxétine) peuvent aussi être utilisés dans cette pathologie mais il y a moins de preuves que pour l'efficacité des ATC. (45) L'utilisation d'une classe plutôt qu'une autre peut dépendre du niveau de stress du patient et de la prédominance des symptômes.

Dans le cas d'un patient présentant des fortes douleurs viscérales mais non atteint de dépression on privilégiera l'emploi des ATC comme l'amitriptyline (Redomex®) et la nortriptyline (Nortilen)® (45). Les ATC ont comme effets secondaires : des effets anticholinergiques (comme la sécheresse de la bouche, constipation...), des effets antihistaminique (sédation...), α 1-bloquant (trouble de l'érection, hypotension orthostatique...). (47) Ainsi, ces ATC sont à réserver pour les patients souffrants de SII-D.

Les ISRS sont indiqués, en revanche, chez les patients ayant une prédisposition à l'anxiété ou dépression sans fortes douleurs au niveau abdominales. En raison de ces effets secondaires comme l'apparition de diarrhée (3), ils sont aussi bénéfiques aux personnes ayant un SII-C. (27)

Ces traitements sont proposés seulement si les approches de première ligne sont inefficaces. Effectivement, il ne faut pas négliger les nombreux effets secondaires des antidépresseurs même si certains peuvent être bénéfiques. (45)

Concernant les dosages de ces antidépresseurs, il n'y a pas de dosages précis car les patients peuvent répondre différemment à ce type de médicaments.

Il semble judicieux de commencer par une petite dose et d'augmenter progressivement en fonction de la réponse à la douleur et aussi à l'apparition ou non d'effet secondaire. Par ailleurs, si le patient ne ressent pas d'amélioration après 5 à 10 semaines en utilisant l'amitriptyline ou après 3 à 6 semaines pour le citalopram il faudra envisager d'arrêter ce traitement. (3)

e. Les probiotiques

Comme nous l'avons abordé précédemment, le syndrome de l'intestin irritable peut être associé à une altération du microbiote, un mauvais fonctionnement de la barrière intestinale, des troubles au niveau immunitaire et de l'axe cerveau-intestin. Le microbiote semble donc une bonne cible thérapeutique. (48)

Les probiotiques sont des micro-organismes lyophilisés ou vivants, qui ne sont pas pathogènes. Ils sont censés être bénéfiques pour le patient quand ils sont administrés en quantité suffisante. Ils présentent une très grande variété de composition et de format. Ils pourraient avoir de nombreux intérêts dans le SII, comme une régulation des réactions pro-inflammatoires au niveau de l'intestin, une normalisation de la perméabilité membranaire mais aussi une régulation de la population du microbiote.(18) En Belgique, certains probiotiques sont commercialisés sous différentes formes comme *Lactobacillus plantarum* 299v (BION Transfit), *Bifidobacterium infantis* 35624® (Alflorex®), *Escherichia coli* (Symbioflor 2)... (3)

Certains yaourts présentent dans leur composition des probiotiques censés être bénéfiques pour le transit intestinal comme la combinaison de ferments *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* associés à des lactobacilles (Activia). (3)

Une étude de type méta-analyse dirigée par Ford AC (49) a porté sur l'utilisation de probiotiques multi-souches ou mono-souches dans le traitement symptomatique du SII. Les patients ayant reçus des probiotiques multi-souches semblent montrer une amélioration des symptômes par rapport à ceux ayant reçus un placebo. Mais les études regroupant ces essais sont hétérogènes et sujettes à des biais. L'effet des probiotiques utilisés est surtout notable sur les douleurs abdominales. Les probiotiques monosouches montrent un effet plus faible sur les symptômes. Deux études portant sur *Escherichia* spp et *Streptococcus faecium* ont cependant montré une meilleure efficacité. Enfin, la souche *Bifidobacterium infantis* 35624® a également été étudiée et semble montrer une efficacité meilleure par rapport à un placebo que les autres

monosouches. On retrouve d'ailleurs cette bactérie dans un certain nombre de probiotiques vendus en Belgique (Alforex®).

La méta-analyse de Konstantis G. et al. a mis en évidence, grâce à un test de sensibilité, que les probiotiques, pouvaient avoir une influence sur la douleur.(50)

La prise de probiotiques n'entraîne pas d'effet secondaire grave. De ce fait, ils sont assez sûrs d'usage. Cela pourrait être un argument favorable pour les patients qui sont réticents à prendre des médicaments. (50)

Les probiotiques sont considérés au niveau pharmacologique comme des compléments alimentaires. Ils sont donc soumis à des normes moins strictes et il convient de bien vérifier leur effets et innocuité avant de réaliser une prescription.

L'utilisation de transplantation de microbiote fécal a démontré certains effets qui ne sont pas durable dans le temps. Le consensus Belge n'est pas favorable à cette pratique en raison du manque d'étude à long terme sur la sécurité, sur son efficacité et sur sa réalisation en routine clinique. (3)

f. Les fibres solubles

Les téguments des graines de psyllium ou ispaghul (Plantain des Indes) contiennent un polysaccharide hautement ramifié qui forme un polymère riche en gel et abondant en arabinose et en xylose qui s'appelle l'arabinoxylane. Il s'agit d'une hémicellulose qui représente le principal composant des fibres végétales alimentaires. Il n'est que difficilement digéré par les enzymes digestives humaines. Cependant, il est utilisé par des micro-organismes présents dans le tractus gastro-intestinal. Ces fibres sont solubles dans l'eau. Elles vont générer une rétention d'eau liée aux aliments ou aux selles au niveau du tractus gastro intestinal pour former un gel. (51)

Le psyllium semble améliorer les symptômes pour les deux sous types du SII : le SII-D et le SII-C. Dans le SII-D, il va solidifier les selles molles et stabiliser leur forme et leur fréquence. Dans le SII-C, le psyllium va augmenter le volume des selles et générer un gel hydrophile qui ramollit les autour des selles dures grâce à sa capacité à retenir l'eau de même que l'augmentation de mucines. On parle plutôt dans ce cas de traitement de la constipation par effet de lest. (51)

D'après une étude (52), des changements ont été observés chez les patients après la prise de psyllium (Spagulax ® ou Colofiber®) dans la fréquence des selles, le temps de transit et la production d'acides gras à chaîne courtes. Chez les personnes atteintes de constipation, il semblerait qu'il y ait une augmentation de bactéries notamment *Lachnospira* qui peuvent produire du lactate et de l'acétate. Ces deux composés vont être ensuite transformés en butyrate et en propionate. Une augmentation du butyrate chez les personnes constipées, augmenterait la production de mucines et donc induirait une amélioration du transit intestinal. (52). Cette même étude suggère une modification du microbiote induite par le psyllium avec une importance plus marquée chez les sujets souffrant de constipation.

L'article Nutrition, Physical Activity and Supplementation in bowel Syndrome, conseille de consommer au moins 20g par jour d'enveloppe de psyllium avec 500ml d'eau au minimum. (53)

Selon le consensus Belge, les fibres solubles font partie des traitements de premières approches car elles peuvent être utilisées avec sûreté et n'ont pas d'effets secondaires graves. (3)

A noter que ces téguments peuvent avoir un effet allergène important dont le patient doit être averti. Il est également important de prendre le médicament avec une quantité importante de liquide pour avoir un véritable effet de lest et éviter une obstruction des voies œsophagiennes

6. Mesures non pharmacologiques

En plus des traitements médicamenteux, un certain nombre de mesures non pharmacologiques peuvent être proposées par le médecin et le pharmacien. Il s'agit essentiellement de modification de mode de vie ou de régime alimentaire.

1. Alimentation

Il a été prouvé que la prise de certains aliments ou certaines habitudes alimentaires pouvaient aggraver les symptômes du syndrome de l'intestin irritable. Dans cette sous partie, nous allons aborder deux types de régimes qui ont prouvé leurs efficacités : le régime FODMAP et le régime traditionnel. Il est à noter que les régimes peuvent entraîner un certain sentiment de contrôle pour les patients anxieux, ainsi ceci pourrait entraîner un effet placebo. (54)

A. Le régime pauvre en FODMAP

De nombreuses études ont démontré que suivre un régime pauvre en FODMAP (Fermentable Oligo Di-Monosaccharides And Polyols) permet d'améliorer les symptômes du SII.(55) Les FODMAP sont des glucides à chaîne courte qui sont difficilement digestibles. On en retrouve dans certains fruits, les produits laitiers, les légumes et légumineuses ainsi que dans les préparations contenant du blé. Les types d'aliments contenant des FODMAP sont listés dans le *tableau 2*. Ils sont fermentés par le microbiote intestinal et il y a production de gaz. Cette production de gaz peut conduire à des douleurs chez les patients atteints du SII à cause d'une distension luminale. Un régime pauvre en FODMAP, permet de diminuer cette fermentation et donc de diminuer les ballonnements ainsi que les douleurs abdominales. Ce régime peut être utilisé dans les différentes sous-catégories de SII car ces symptômes sont assez communs au SII en général. Pour les patients atteints du SII qui suivent ce régime, il est indispensable que le patient soit suivi par un médecin ou un diététicien. Selon le consensus Belge (3), ce régime regroupe un protocole précis permettant d'identifier les aliments riches en FODMAP générant des symptômes chez le patient. Pour cela, il convient d'exclure temporairement de l'alimentation l'ensemble des aliments contenant des FODMAP et cela pendant 1 à 2 semaines avant de pouvoir évaluer l'efficacité du traitement. Après avoir jugé que le régime est efficace, il faut réintégrer un à un les aliments pour identifier celui ou ceux qui posent problème. Il est important de ne pas supprimer sur le long terme tous les aliments comprenant des FODMAP. Ce régime semble efficace pour beaucoup de patients. Mais il est important de noter que dans les études cliniques le facteur placebo avait un grand impact. Ce régime est assez connu dans la population et il est difficile de faire des études en complet aveugle en ce qui concerne la nourriture. (3)

D'autres études montrent des inquiétudes face à ce régime. En effet, ces aliments contenant des FODMAP sont des substrats pour le microbiote intestinal. Néanmoins, il n'y a pas encore assez de recherche sur d'éventuels effets néfastes à long terme de ce régime. D'ailleurs, on réintroduit assez rapidement les aliments qui n'entraînent pas de symptômes, il est donc possible que cela n'ait pas trop d'effets sur cette catégorie de patient.

	Composés de cette catégorie	Aliments qui contiennent ces composants
Fermentescibles		
Oligosaccharides	Fructanes, galactooligosaccharides	Blé, orge, seigles, oignons, ail, échalote, poireau, artichaud, betterave, fenouil, pois, chicorée, noix de cajou, pistache, lentilles, pois chiches, légumineuses
Disaccharides	Lactose	Lait, glace, yaourt, crème anglaise
Monosaccharides	Glucose et fructose	Miel, pommes, poires, mangues, cerises, asperges
And		
Polyols	Sorbitol, mannitol, xylitol	Pommes, poires, abricots, cerises, prunes, pastèques, nectarines, pêches, champignons, choux-fleurs, chewing-gums et confiseries artificiellement sucrées.

Tableau 2 Aliments impliqués dans le régime FODMAP. Tableau adapté de (37)

B. Le régime recommandé par le NICE

Le National Institut for Health and Care Excellence (NICE) propose un régime basé sur l'élimination de certains aliments et sur la fréquence des repas. Ce régime demande :

- La prise de repas réguliers : 3 repas et 3 collations par jour avec des quantités d'aliments justes suffisantes pour éviter la faim. (Éviter de sauter des repas)
- D'éviter des repas trop copieux
- De réduire la prise de caféine, car elle entraîne une stimulation de la motilité colique, ce qui peut générer une augmentation des symptômes notamment chez le sous type SII-D.
- De réduire la prise de fibres alimentaires insolubles (céréales complètes, le son) et l'amidon (présent dans les aliments transformés et réchauffés)
- De réduire la consommation de graisses
- De réduire la consommation de chewing-gum et de édulcorants : mannitol, sorbitol, xylitol, ...

- De réduire la prise d'aliment générateurs de gaz (comme le chou, les haricots, les œufs, les pois chiches, les choux l'alcool, boissons gazeuses...). (53, 56)

Dans l'article de Böhn et al., les auteurs comparent les effets sur les symptômes de patients souffrants de SII du régime pauvre en FODMAP avec celui recommandé par le NICE. Il s'agit d'une étude randomisée en simple aveugle. Celle-ci montre qu'il n'y a pas de différence significative entre le régime FODMAP et le régime NICE en ce qui concerne la diminution de symptômes. Néanmoins, il faut prendre ces résultats avec prudence car le régime NICE écarte en lui-même de nombreux aliments riches en FODMAP. (56)

Une étude supervisée par la KU Leuven appelée étude Domino (Diet Or Medication in Irritable bowel syNdrOme) a comparé les effets du régime recommandé par le NICE avec ceux d'un antispasmodique classique : le Bromure d'Otilonium Spasmomen®. Il s'agit d'une étude randomisée dans laquelle le régime recommandé par le NICE écarte les aliments riches en FODMAP. Ce régime était relativement peu sévère pour améliorer son acceptabilité par les patients. (57) L'étude a montré une amélioration de l'ordre de 10% des symptômes de SII pour les patients du groupe suivant le régime par rapport à ceux étant traités par l'antispasmodique. Elle a également montré une meilleure compliance du régime par rapport au traitement médicamenteux. Enfin, des facteurs de prévision de réponse au traitement ont pu être dégagés : sexe féminin pour le régime recommandé par le NICE et détresse psychologique pour l'antispasmodique. Cependant, bien que portant sur un très grand nombre de sujets, l'étude n'a pu se dérouler en aveugle (simple ou double) du fait de la comparaison entre un régime et l'utilisation d'un médicament. (57)

C. L'activité physique

Le nombre de recherche est encore limité en ce qui concerne l'activité physique dans le traitement du SII. En revanche, les recherches déjà effectuées semblent toutes s'accorder sur le bienfait de l'activité physique dans le SII et surtout dans la santé en générale. A titre d'exemple, elle réduit le risque cardio-vasculaire, le risque d'apparition de cancer du côlon et du diabète. Elle réduit le stress et l'anxiété qui sont des facteurs majeurs du SII. (58) Un essai contrôlé randomisé sur l'amélioration de symptômes dans le SII grâce à l'activité physique été réalisé par l'équipe d'Elisabeth Johannesson. Cet essai conclu qu'après 12 semaines d'activité physique (allant de 20 à 60 minutes, 3 à 5 jours par semaines avec des intensités modérée à vigoureuses), 43% des patients observaient une diminution de la sévérité de leurs symptômes contre 26% chez le groupe contrôle. L'activité physique modérée cible la motilité gastro-

intestinale, la compression de l'intestin et la rétention de gaz. (59) Il semble que des activités douces soient les plus recommandées pour les patients atteints du SII mais il manque encore de recherche pour conclure quelle activité physique est la plus adaptée. (53) Selon Shahabi et al, la marche à pied régulière réduirait l'anxiété et les émotions négatives et soulagerait aussi l'inconfort gastro-intestinal tandis que le yoga sera lui bénéfique pour une réduction des symptômes. (60)

2. Les thérapies psychologiques

a. La thérapie comportementale et cognitive

La thérapie comportementale et cognitive (TCC) est basée sur le bon fonctionnement des relations entre la cognition, l'émotion et le comportement du patient. Le fondement de cette thérapie est la participation active du patient. Celui-ci et le thérapeute vont fixer des objectifs focalisés sur le problème. Ils vont effectuer des exercices et vont déterminer quand arrêter le traitement. Elle permet aux patients de comprendre environnement afin de les aider à contrôler et à réduire leurs symptômes. (3) Les stimulus provenant du système nerveux entérique sont envoyés pour interprétation au SNC. Ses centres émotionnels et cognitifs vont alors interpréter les signaux reçus. Ces interprétations peuvent être modifiées ou amplifiées par de nombreux facteurs, comme le stress, la peur des symptômes ou une hyper vigilance. La TCC pourrait, grâce à des mécanismes d'acceptation, de recadrage d'idées inutiles, d'évitement des symptômes ou de relaxation, améliorer la qualité de vie des patients et leur perception des symptômes. La TCC peut permettre au patient d'avoir un meilleur rapport à l'alimentation. (2)

D'après l'étude de Slouha E, et al., il a été montré que la mise en application de la TCC chez un patient souffrant de SII pouvait modifier significativement son microbiote en augmentant ou diminuant la population de certaines classes de bactéries. (61)

La réduction du stress et de l'anxiété générée par la TCC va permettre, également, de diminuer certains symptômes. Cette réduction peut générer des modifications de taux d'hormones liées au stress et à la dépression. Celle-ci ayant un lien avec l'axe cerveau -intestin, il peut y avoir une amélioration des symptômes du SII. Le TCC peut modifier également la perception des aliments par le patient ce qui peut aller dans l'amélioration de l'évitement d'aliments générateurs de symptômes.(61)

D'après l'article de Slouha E, et al. (61), la TCC améliore significativement la qualité de vie des personnes souffrants du SII.(61) Cette thérapie permet d'éviter les traitements médicamenteux dans un premiers temps et elle est encore effective après l'arrêt des séances. Elle est d'ailleurs recommandée par le Consensus Belge.(3)

b. La pleine conscience

La pleine conscience est une méthode psychologique qui consiste à accepter la réalité et ses pensées sans jugement et avec bienveillance. Elle est basée sur 9 attitudes à respecter : la curiosité (du débutant), la confiance, le non -jugement, le lâcher-prise la patience, la gratitude, l'acceptation, la générosité et le non-effort.

Dans les sessions thérapeutiques basées sur la pleine conscience, la participation du patient est nécessaire et elle se fait en général en groupe.(62)

Des études, dont celle de Slouha E, et al., (61), ont montré que cette méditation en pleine conscience peut avoir un effet bénéfique sur certains symptômes du SII. Ce type de thérapie pourrait diminuer la sensation de douleurs abdominales en facilitant l'acceptation de la douleur. Le fait d'augmenter grâce à cette technique la confiance en soi, l'optimisme peut également jouer sur les réponses de l'axe cerveau-intestin mais cela n'est pas prouvé.

Il est à noter que le Consensus Belge ne recommande pas cette thérapie en pleine conscience pour le moment du fait d'absence d'études en nombre suffisant montrant son efficacité (3).

c. L'hypnose

L'hypnose consiste à mettre le patient dans un état de conscience différent de celui utilisé dans la vie quotidienne. Cet état particulier permet une réceptivité accrue aux suggestions, une concentration plus forte sur certaines pensées et une attention diminuée aux événements extérieurs. Cet état particulier est reconnu par certaines branches de la médecine et aide parfois les praticiens notamment vis-à-vis de la perception de la douleur. Entre 30 et 70% des patients sont réceptifs à l'hypnose.(61)

Des études ont été menées sur l'utilisation de l'hypnose pour diminuer les symptômes du SII. Nombre d'entre elles sont en faveur de la réduction des symptômes du SII suite aux séances d'hypnose. Cependant, compte tenu de la technique de soins, il n'est pas possible de mener une étude randomisée en aveugle.

L'étude menée par E.Slouha et al.(61) relate une nette amélioration des symptômes : douleurs abdominales, ballonnement et diarrhée ou constipation après les séances d'hypnose pour plus de 50% des patients. Cette amélioration intervient environ 6 semaines après le début des séances. Les auteurs ont noté 2 faits particuliers :

- La réponse aux séances d'hypnose est plus forte pour les patients souffrants de SII les plus graves.
- Les patients attribuant leur SII à des problèmes psychologiques (stress, dépression,) sont moins répondant que les autres aux séances d'hypnose en termes de bénéfice.

Les auteurs ont également regardé la réponse du type de séance d'hypnose : en groupe ou individuelle à l'amélioration des symptômes de SII. Il n'a pas été trouvé de différences significatives en fonction du type de séance pour les patients répondeurs à l'hypnose.(61)

3. Les stratégies thérapeutiques en cours d'expérimentation

Un certain nombre de stratégies thérapeutiques sont en cours d'expérimentation pour améliorer la qualité de vie des patients souffrants de SII. Elles portent sur les symptômes principaux du SII : diarrhée ou constipation, douleurs abdominales, ballonnements mais aussi sur des caractéristiques du tractus GI : hypersensibilité intestinale, microbiote, ... Nous allons examiner un certain nombre de ces potentielles stratégies.

L'ébastine (Estivan®) est un antihistaminique agissant de façon très sélective sur les récepteurs H1. Il est prescrit à ce jour en Belgique pour des problèmes d'urticaire et de rhinites allergiques. Il n'est pas indiqué pour traiter les symptômes du SII. Grace à sa sélectivité, l'ébastine possède peu d'effet anticholinergique ce qui réduit la possibilité d'effet secondaire de ce type. (63) Elle a d'autres effets secondaires. Il faut être prudent avec les personnes présentant des facteurs allongeant l'intervalle Qt car l'ébastine peut l'augmenter.(63)

L'ébastine va diminuer l'hypersensibilité viscérale des personnes souffrant du SII grâce à son action sur la libération d'histamine. Cette dernière agit sur les neurones sous muqueux du système nerveux entérique via l'activation des récepteurs HRH1 (récepteurs histaminiques). L'ébastine est un antagoniste des récepteurs HRH1.(64) Cette diminution de l'hypersensibilité peut permettre d'améliorer la qualité de vie des patients en réduisant les douleurs abdominales. Un essai clinique randomisé menée par la KU Leuven avec des patients non constipés, est en

cours pour déterminer son efficacité. Dans cette attente, le consensus Belge, précise qu'il manque encore des données fiables sur son efficacité pour conclure qu'une prescription off-label pour l'ébastine soit possible.(3)

Nous avons vu au chapitre relatif au microbiote que des études formulent comme hypothèse l'apparition d'un SIBO (prolifération bactérienne dans l'intestin grêle) pour certains patients souffrants de SII-D. La rifaximine (Targaxan®) est un antibiotique de la famille des Rifamycines. Son indication en Belgique est essentiellement liée à la récurrence des encéphalopathies hépatiques. C'est un antibiotique qui n'est pas absorbable et qui agit sur les bactéries productrices d'ammoniac responsables de l'encéphalopathie. (65). Des études ont été menées sur l'action de la rifaximine sur un éventuel SIBO pour le SII-D. Elles ont démontré une amélioration des symptômes chez les patients mais de façon modeste. D'autres études sont en cours pour vérifier la possibilité d'emploi de cette substance. L'indication pour le SII-D n'existe pas en Belgique pour la rifaximine et il est à noter que le coût du traitement est élevé. (2, 3)

D'autres axes de recherches se basent sur la sensibilité viscérale et la motilité. La sérotonine joue un rôle important dans la régulation de ces processus. L'ondansetron est un agoniste 5-HT₃ sélectif qui est utilisé en Belgique comme antiémétique pour la chimiothérapie. Des études ont montré un effet positif de ce principe actif sur les selles (fréquence et forme) pour des patients souffrant de SII-D. Une étude internationale est en cours pour vérifier ces données sur une cohorte de patient plus large. A noter que ce médicament allonge l'intervalle QT.(2, 66)

Enfin, la recherche et les formulations de probiotiques ont fortement progressées ces dernières années sans doute suite à une demande croissante des patients de disposer de traitements avec une grande innocuité. On ne pourra pas citer l'intégralité des formulations de probiotiques objets de recherches et/ou mis sur le marché dans ce mémoire. Elles sont essentiellement composées d'associations de différents types de bactéries : lactobacilles, *pediococcus*, *bifidobacterium*, *E.Coli*,... Une branche de ce domaine semble s'orienter vers les actions probiotiques des levures comme *Saccharides Cerevisiae*.

4. DISCUSSION

a. Rôles du pharmacien dans la prise en charge en officine

Le pharmacien, en tant que professionnel de santé de 1^{ère} ligne a un rôle notable à jouer dans la détection et le suivi du SII.

La difficulté d'identification par le patient du SII, rend le rôle du pharmacien important. En effet, les personnes souffrant de ce syndrome ont tendance à traiter sa symptomatologie de façon récurrente sans en comprendre l'origine ce qui peut en renforcer l'intensité.

Le pharmacien doit être attentif aux patients venant régulièrement demander des médicaments OTC (Over The Counter) contre les troubles du transit ou des douleurs intestinales. Il est, bien sûr, recommandé, de demander la fréquence de prise de ces substances au patient directement ainsi que les symptômes qu'il ressent. Un contrôle sur le DPP (Dossier Pharmaceutique Partagé) devrait être mené par le pharmacien même en cas de demande isolée de ce type de médicament pour vérifier la fréquence de prise. Ce questionnaire ou l'interrogation du dossier permettra au pharmacien de détecter des abus médicamenteux (comme par exemple dans la prise de laxatif ou d'antidiarrhéique) synonyme d'un problème chronique. Il pourra, par le dialogue, orienter le patient vers son médecin généraliste ou vers un spécialiste gastro-entérologue.

Ce rôle de dialogue avec le patient, parfois rendu difficile par des tabous persistants autour des problèmes GI ainsi que le manque de discrétion au comptoir, est également essentiel pour pouvoir détecter les signaux d'alarme nécessitant une consultation rapide d'un professionnel de santé. Ces signaux d'alarme principaux sont :

- Des saignements rectaux en absence de fissures anales ou hémorroïdes documentés,
- Des antécédents de cancer du côlon dans la famille ou d'autres maladies GI,
- Une perte de poids involontaire (de plus de 10% de la masse corporelle en 3 mois),
- Une anémie inexplicquée, la présence de sang dans les selles
- Des symptômes diarrhéiques persistants pendant la nuit

Ces signaux peuvent venir se superposer à ceux évoquant un SII et il est donc essentiel d'orienter rapidement le patient vers un praticien.

Un autre rôle du pharmacien, toujours par le dialogue, est de détecter des troubles de l'alimentation et notamment ceux générés par une attitude d'évitement. En effet, les patients atteints de SII sont souvent amenés à faire par eux même un régime qui évite un grand nombre

d'aliments susceptibles d'entraîner des symptômes. On peut parler d'ARFID : Avoidant Restrictive Food Intake Disorder, Ces régimes, autoprescrits, sont souvent accompagnés de carences alimentaires et d'amaigrissement excessifs. Le pharmacien pourra, par exemple, être attentif à la demande régulière de compléments alimentaires ou vitaminés pour compenser d'éventuelles carences générées par un ARFID... Certains patients diagnostiqués SII, peuvent s'appliquer un régime pauvre FODMAP sur une longue durée. Dans ce cas, il conviendra de réexpliquer la teneur de ce régime et la nécessité de réintroduction des aliments non symptomatiques petit à petit pour éviter des carences. Si le patient n'est pas diagnostiqué SII, il conviendra d'expliquer au patient l'existence et la teneur du syndrome et d'orienter le patient vers un praticien.

Un autre cas pouvant se présenter dans l'officine est la venue d'un patient récemment diagnostiqué SII. Celui-ci vient chercher la prescription de son médecin et c'est l'occasion de lui rappeler clairement la nature chronique de ce syndrome et la possible évolution des symptômes. On pourra également en profiter pour rappeler les signaux d'alertes GI déjà cités.

Bien sûr, le pharmacien lui expliquera de façon simple les mécanismes d'action des médicaments prescrits ainsi que la posologie. Il sera particulièrement attentif à la fréquence de prise, aux effets secondaires potentiellement fréquents et aux interactions médicamenteuses. On a vu dans la description des traitement symptomatiques de la constipation ou de la diarrhée de nombreuses interactions avec d'autres substances ou des modifications de cinétique d'absorption.

Il est fréquent que le médecin prescrive au patient souffrant de SII des antidépresseurs tricycliques ou limitant la recapture de la sérotonine. Cette prescription peut être mal comprise par le patient même si le praticien lui a expliqué. Le pharmacien doit donc bien lui rappeler le rôle analgésique de ces médicaments dans le cadre du SII même si un facteur psychologique est indéniable dans l'apparition de cette maladie.

Un autre domaine dans lequel le pharmacien est de plus en plus souvent sollicité est le conseil dans le choix de probiotiques. Il doit avertir le patient de l'absence, actuelle, d'études prouvant la meilleure efficacité d'une formulation par rapport à une autre. Il pourra lui expliquer ce qu'est le microbiote et l'orienter vers des formulations qui contiennent certaines bactéries dont l'effet bénéfique est envisagé dans la littérature. Le pharmacien doit également proposer des conseils non pharmacologiques sur l'hygiène de vie permettant la meilleure prise en charge du stress ou

de la dépression et éventuellement rediriger le patient vers un professionnel du domaine psychologique.

b. Les problématiques liées à certains traitements

En ce qui concerne la délivrance d'Imodium®, il y a une différence entre la vision des pharmaciens et des médecins. Les médecins sont favorables à l'utilisation de façon chronique du Lopéramide en ce qui concerne le traitement symptomatique du SII-D car ils n'ont constaté aucune dépendance de patients à ce principe actif. Cependant, ils sont conscients que ce médicament n'agit pas sur les douleurs intestinales. (3) Les pharmaciens sont en revanche plus prudents sur le caractère chronique de la délivrance. En effet, le lopéramide n'est pas un premier choix en pharmacie, dans la gestion de la diarrhée car c'est un freinateur de transit intestinal. Il bloque donc le transit et en cas de diarrhée infectieuse et il n'y a pas d'évacuation possible des bactéries pathogènes ce qui peut engendrer des complications. Le traitement de 1ère intention en pharmacie pour un patient non suivi est plutôt un limiteur de sécrétion ou un gélificateur des selles. Dans le cas d'un patient clairement diagnostiqué SII-D par un médecin, on peut envisager de revoir la règle car il n'y a pas de caractère bactérien aux selles diarrhéiques.

Une autre problématique concernant le lopéramide est sa forme pharmaceutique. Il n'est commercialisé que sous forme de gélules ou comprimé orodispersible. Ces formes fixent une dose de médicament minimale qui ne peut être adaptée au patient. Il serait intéressant de disposer, de nouveau, de ce principe sous forme de gouttes ce qui permettrait au médecin d'adapter le dosage à la sévérité de la pathologie et au polymorphisme des patients.

Cette décision relève des laboratoires fabricants mais est soutenue par de nombreux médecins gastro-entérologues.

Pour le traitement analgésique du SII, l'amitriptyline et la nortriptyline peuvent être prescrits par le spécialiste. Le laboratoire fabricant ces molécules a décidé en juin 2024 de retirer du marché belge, pour des raisons économiques, ces 2 principes actifs. Il est revenu partiellement en juillet 2024 sur sa décision en annonçant une reprise partielle de la fabrication sur une courte période. Cet arrêt de production pose un problème à de nombreux patients souffrants de SII déjà sous traitement et ne répondant pas à d'autres antidépresseurs tricycliques ou ISRS.

Il serait néanmoins possible (pour le moment) de faire des préparations magistrales d'amitriptyline cette solution n'est pas valable pour la nortriptyline. Une autre alternative serait

de faire importer l'amitriptyline d'autre pays comme la France ou l'Allemagne. Par exemple, l'amitriptyline 25mg est disponible en France sous le nom commercial de Laroxyl® et en Allemagne sous le nom Amineurin®. Pour la nortriptyline, il est possible de la faire venir d'Allemagne grâce au laboratoire Glenmark® mais elle n'est pas disponible en France. (67, 68)

Un autre médicament utile pour le traitement des diarrhées symptomatique du SII-D : le Questran® (colestyramine) a été longtemps indisponible dans les officines belges pour des raisons de rupture d'approvisionnement.

Ces problèmes liés à 2 médicaments pour le SII illustrent parfaitement la situation actuelle, très compliquée, dans l'approvisionnement et la disponibilité de nombreux médicaments, parfois vitaux, au détriment de la santé des patients.

Les laxatifs de contact stimulent la motilité et les sécrétions intestinales ce qui permet une augmentation de la fréquence et une amélioration de la consistance des selles. Ce type de laxatif : par exemple le Dulcolax® (Bisacodyl) sont également à surveiller en délivrance chronique en OTC. La chronicité de la demande peut être un indice de SII-C et donc il faudra orienter le patient vers un médecin spécialiste. De plus cette classe de laxatif très fréquemment demandée par le patient peut rendre la motilité GI naturelle beaucoup plus faible et donc induire un phénomène d'accoutumance.

Enfin, par son étiologie complexe, le SII ne fait pas l'objet de nombreuses recherches sur des traitements spécifiques. On note des avancées sur la remédiation de la symptomatologie que ce soit coté SII-D ou SII-C. Les recherches sur de nouveaux traitements spécifiques se concentrent soit sur les symptômes : formes et fréquence des selles, douleurs abdominales soit sur le système nerveux central. Il serait souhaitable d'axer des recherches spécifiquement sur le système nerveux entérique et sur l'axe Cerveau-Intestin qui semble être une clef significative pour la prise en charge de ce Syndrome de l'Intestin irritable.

CONCLUSION

Le pharmacien d'officine est très régulièrement confronté à des patients présentant des troubles gastro-intestinaux parfois sévères. Il est difficile pour lui de distinguer les différentes pathologies compte tenu de la similitude des symptômes. Il est donc important de bien connaître l'une des maladies GI fréquentes : le Syndrome de l'Intestin Irritable.

Le SII est une maladie chronique de la sphère GI dont les symptômes sont assez banaux ce qui provoque souvent une errance médicale. Ces symptômes sont définis par les Critères de Rome IV comme une modification de la consistance et de la fréquence des selles et des douleurs abdominales. On distingue plusieurs classes dans ce syndrome dont le SII-D à prédominance diarrhéique et le SII-C à dominante de constipation.

L'étiologie de ce syndrome n'étant pas encore complètement établie. Le diagnostic est très souvent un diagnostic différentiel basé sur l'étude de la symptomatologie du patient et sur son interrogatoire. Des tests peuvent être entrepris pour éliminer d'autres pathologies en fonction de l'anamnèse du patient.

Les études sur la physiopathologie associée à cette maladie et sur son étiologie distinguent 2 causes étroitement liées l'une physiologique, l'autre psychologique, associées dans le modèle bio-psycho-social du patient. Cette altération de l'axe cerveau-intestin peut se traduire par une perturbation de la motilité, une hypersensibilité intestinale, une modification du microbiote ou du système immunitaire entérique.

Les médicaments utiles pour le SII ne traitent que les symptômes mais appartiennent à de nombreuses classes pharmacologiques. On peut citer, entre autres, les anti-diarrhéiques de type freineurs de transit ou chélateurs des acides biliaires, les laxatifs osmotiques ou de lest, les agonistes des récepteurs sérotoninergiques. Les antispasmodiques sont également prescrits pour soulager les douleurs abdominales. Le rôle antalgique des ATC et des ISRS peut se révéler utile pour les patients.

Le microbiote intestinal joue un rôle dans cette pathologie. De nombreux patients se tournent vers les compléments de type probiotiques. De ce fait de très nombreuses combinaisons de bactéries sont mises sur le marché par les laboratoires sans preuves significatives de leur efficacité.

D'autres mesures non pharmacologiques peuvent également aider le patient. Elles touchent en premier son alimentation sous forme de régimes comme celui éliminant des aliments riches en FODMAP. Il a été également démontré que la Thérapie Comportementale et Cognitive a un effet bénéfique pour les patients souffrants de SII.

Des nouvelles stratégies pharmaceutiques sont en cours d'étude pour traiter les symptômes de ce SII comme l'ébastine et la rifaximine.

Une fois ces éléments décrits, le rôle du pharmacien d'officine est plus clair. Dans le cas d'un patient non diagnostiqué, la fréquence des délivrances de médicaments symptomatiques doit être recherchée. En cas de fréquence élevée, le pharmacien pourra expliquer la possibilité du syndrome et devra orienter le patient vers un médecin spécialiste. Si le patient est diagnostiqué, le rôle du pharmacien est différent. Il devra réexpliquer les symptômes possibles ainsi que leur évolution, la chronicité de la maladie et sa possible étiologie. Il donnera bien sûr des conseils sur les posologies et les modes d'administration des médicaments prescrits. Il pourra également proposer des mesures hygiéno-diététiques, des orientations vers des professionnels du domaine psychologique. Ce rôle d'assistance du patient dans la prise en charge de sa pathologie est important du fait de sa chronicité et de son aspect psychologique.

Le SII, malgré sa fréquence, reste encore assez méconnu par les patients et difficile à prendre en charge par le corps médical. La non-connaissance précise de son étiologie, l'absence de traitement curatif et la chronicité du SII rend son explication parfois difficile.

De plus, le manque de disponibilité de certains traitements essentiels et de certaines formes galéniques ne facilite pas le traitement des symptômes du SII.

Le SII est une pathologie complexe nécessitant encore de nombreuses recherches pour comprendre son étiologie, sa physiopathologie et développer sa prise en charge en lien avec les progrès de la compréhension du modèle Bio-Psycho-Social et de l'axe Cerveau-Intestin.

METHODOLOGIE

Le Syndrome de l'intestin Irritable (SII) est une pathologie fréquente qui touche de nombreuses personnes. J'ai choisi de faire mon mémoire sur le SII car certains de mes proches en sont atteints et je ne connaissais pas bien cette pathologie. De plus, en pharmacie d'officine, nous sommes directement en contact avec des patients présentant des symptômes du SII. Il est donc important de comprendre cette pathologie, ses différents symptômes et la pharmacologie associée pour aider les patients et les orienter si nécessaire vers un médecin. Le travail réalisé pour ce mémoire sera utile pour proposer des conseils.

Pour commencer mes recherches, j'ai consulté le site PubMed qui regroupe de nombreux articles scientifiques. Pour avoir de meilleurs résultats, je me suis servi l'outil MeSH (Medical Subject Heading) qui permet de faire une sélection d'articles via des mots clés. J'ai utilisé les termes « irritable bowel syndrome » et « treatment ».

J'ai ensuite contacté Docteur Piessevaux qui est un gastroentérologue exerçant à l'hôpital de Saint Luc. Il s'est avéré qu'il était le co-auteur du consensus belge pour le SII. Cet article m'a d'ailleurs beaucoup aidé dans mes recherches ainsi que dans mon travail.

Lors de ce mémoire, je me suis également appuyée sur les informations du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) ainsi que des articles trouvés grâce aux sites PubMed ou Science Direct.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99-114 e3.
2. Sabate JM. Recommandations sur la prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII). 2022.
3. Kindt S, Louis H, De Schepper H, Arts J, Caenepeel P, De Looze D, et al. Belgian consensus on irritable bowel syndrome. *Acta Gastroenterol Belg*. 2022;85(2):360-82.
4. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet*. 2020;396(10263):1675-88.
5. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016.
6. Echelle de bristol Société Nationale Française de Colo-Proctologie Consulté le 8/10/2023 [Available from: <https://www.snfcsp.org/questionnaires-outils/constipation-incontinence-troubles-fonctionnels/qualite-selles-echelle-de-bristolheaton/>].
7. Moayyedi P, Mearin F, Azpiroz F, Andresen V, Barbara G, Corsetti M, et al. Irritable bowel syndrome diagnosis and management: A simplified algorithm for clinical practice. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(6):773-88.
8. Watier A, Rigaud J, Labat JJ. [Irritable bowel syndrome, levator ani syndrome, proctalgia fugax and chronic pelvic and perineal pain]. *Prog Urol*. 2010;20(12):995-1002.
9. Lee MRaJ. Tests sérologiques dans la maladie cœliaque. *Canadian Family Physician*. 2016;62(1).
10. Zisimopoulou S, Guessous I. [Irritable bowel syndrome: an exclusion diagnosis?]. *Rev Med Suisse*. 2012;8(355):1821-5.
11. Kim YS, Kim N. Sex-Gender Differences in Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(4):544-58.
12. Bertiaux-Vandaele N, Youmba SB, Belmonte L, Lecleire S, Antonietti M, Gourcerol G, et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(12):2165-73.
13. Berquin A. Le modèle biopsychosocial: beaucoup plus qu'un supplément d'empathie. *Revue Médicale Suisse*. 2010;6:1511-3.
14. Bonaz B, Sabate JM. [Brain-gut axis dysfunction]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33 Suppl 1:S48-58.
15. Piguet P. L'axe intestin-cerveau Les pistes actuelles Neurex. 2019;Brochure 2.
16. Bonaz B. [Brain-gut interactions]. *Rev Med Interne*. 2010;31(8):581-5.
17. Koloski NA, Jones M, Kalantar J, Weltman M, Zaguirre J, Talley NJ. The brain--gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut*. 2012;61(9):1284-90.
18. Landman C, Quevrain E. [Gut microbiota: Description, role and pathophysiologic implications]. *Rev Med Interne*. 2016;37(6):418-23.
19. S. BdV. Le microbiote et le syndrome de l'intestin irritable. Elsevier Masson SAS. 2021.
20. Cellule caliciforme Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. 2024.
21. Institute BM. Mécanisme physiopathologie du SII Consulté 13/10/2023 [Available from: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/pro/laxe-microbiote-intestin-cerveau-dans-le-syndrome-de-lintestin-irritable>].

22. Deiteren A, de Wit A, van der Linden L, De Man JG, Pelckmans PA, De Winter BY. Irritable bowel syndrome and visceral hypersensitivity : risk factors and pathophysiological mechanisms. *Acta Gastroenterol Belg*. 2016;79(1):29-38.
23. Frédérique Lajoie GR, Stéphanie Blanquet-Diot, Lucie Etienne-Mesmin. Irritable bowel syndrome: Role of gut microbiota. *Med Sci (Paris)* 2021;37(6-7):593-600.
24. Caldarella MP, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Prokinetic effects in patients with intestinal gas retention. *Gastroenterology*. 2002;122(7):1748-55.
25. Chang L. The role of stress on physiologic responses and clinical symptoms in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;140(3):761-5.
26. Duboc HD, M.; Coffin, B. . Le syndrome de l'intestin irritable : nouvelles pistes physiopathologiques et conséquences pratiques. *La Revue de Médecine Interne*. 2016;37(8):536-43.
27. Verhulst Pieter-Jan VA-P. Syndrome de l'intestin irritable (SII). Définition et traitement. apb. 2020.
28. RCP siméticone. Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). 2023.
29. RCP citrate d'alvérine. Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). 2023
30. RCP butylhyoscine. Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). 2023.
31. RCP bromure otilonium. Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). 2023.
32. Ingrosso MR, Ianiro G, Nee J, Lembo AJ, Moayyedi P, Black CJ, et al. Systematic review and meta-analysis: efficacy of peppermint oil in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(6):932-41.
33. RCP Imodium. Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). 2023.
34. RCP Tiorfix Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). 2024.
35. Valentin N, Camilleri M, Altayar O, Vijayvargiya P, Acosta A, Nelson AD, et al. Biomarkers for bile acid diarrhoea in functional bowel disorder with diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2016;65(12):1951-9.
36. Wedlake L, A'Hern R, Russell D, Thomas K, Walters JR, Andreyev HJ. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(7):707-17.
37. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Ford AC, Farmer AD. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(1):3-11.
38. Barkun AN, Love J, Gould M, Pluta H, Steinhart H. Bile acid malabsorption in chronic diarrhea: pathophysiology and treatment. *Can J Gastroenterol*. 2013;27(11):653-9.
39. RCP Questran. Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). 2023.
40. RCP macrogol Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP).
41. Rcp macrogol + electrolytes Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). 2021.
42. RCP linaclotide. Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). 2017.
43. RCP prucalopride. Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). 2014.
44. Lyubashina OA, Busygina, II, Panteleev SS, Nozdrachev AD. The 5HT4 receptor agonist prucalopride suppresses abdominal nociception. *Dokl Biol Sci*. 2015;461:76-9.
45. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(1):21-39.
46. Niederhoffer Nathalie NE-S, Faure Sébastien. Les différentes familles d'antidépresseurs. *Acutalités Pharmaceutiques*. 2016;55(561):1-10.

47. Antidépresseurs tricycliques (ATC) et apparentés. Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). Consulté le 22/04/2024.
48. Zhang T, Zhang C, Zhang J, Sun F, Duan L. Efficacy of Probiotics for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:859967.
49. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(10):1044-60.
50. Konstantis G, Efsthathiou S, Pourzitaki C, Kitsikidou E, Germanidis G, Chourdakis M. Efficacy and safety of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials using ROME IV criteria. *Clin Nutr.* 2023;42(5):800-9.
51. RCP Ispaghul Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). 2012.
52. Jalanka J, Major G, Murray K, Singh G, Nowak A, Kurtz C, et al. The Effect of Psyllium Husk on Intestinal Microbiota in Constipated Patients and Healthy Controls. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2).
53. Radziszewska M, Smarkusz-Zarzecka J, Ostrowska L. Nutrition, Physical Activity and Supplementation in Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients.* 2023;15(16).
54. Spiller R. Impact of Diet on Symptoms of the Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients.* 2021;13(2).
55. Algera JP, Demir D, Tornblom H, Nybacka S, Simren M, Storsrud S. Low FODMAP diet reduces gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome and clinical response could be predicted by symptom severity: A randomized crossover trial. *Clin Nutr.* 2022;41(12):2792-800.
56. Bohn L, Storsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Tornblom H, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2015;149(6):1399-407 e2.
57. The DOMINO Trial: Diet Or Medication in Irritable Bowel syndrome (DOMINO). 2020.
58. Muller T. L'activité physique, c'est bon pour la santé: évidences cliniques. *Louvain Médical* 2015;XXIIIe Journée de cardiologie.
59. Peters HP, De Vries WR, Vanberge-Henegouwen GP, Akkermans LM. Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. *Gut.* 2001;48(3):435-9.
60. Shahabi L, Naliboff BD, Shapiro D. Self-regulation evaluation of therapeutic yoga and walking for patients with irritable bowel syndrome: a pilot study. *Psychol Health Med.* 2016;21(2):176-88.
61. Slouha E PB, Mohamed A, et al. Psychotherapy for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Cureus.* 2023;15(12).
62. Naliboff BD, Smith SR, Serpa JG, Laird KT, Stains J, Connolly LS, et al. Mindfulness-based stress reduction improves irritable bowel syndrome (IBS) symptoms via specific aspects of mindfulness. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(9):e13828.
63. RCP Ebastine. Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). 2018.
64. Camilleri M, Boeckxstaens G. Dietary and pharmacological treatment of abdominal pain in IBS. *Gut.* 2017;66(5):966-74.
65. RCP rifaximine. Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). 2018.
66. RCP ondansetron. Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). 2010.
67. APB. Equivalents belges et étrangers pour la nortriptyline. Consulté le 01/08/2024.
68. APB. Equivalents belges et étrangers pour l'Amitriptyline. Consulté le 01/08/2024.

Le Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) est une maladie chronique du système gastro-intestinal. A cause de ses symptômes banaux, il est difficile à diagnostiquer ce qui engendre une errance médicale et un impact financier important. Ce syndrome se manifeste principalement par une modification de la consistance et de la fréquence des selles, par des douleurs à la défécation et des douleurs abdominales parfois sévères.

L'étiologie de ce syndrome n'est pas totalement découverte mais il aurait un lien direct avec l'axe Cerveau-Intestin et le modèle Bio-Psycho-Social. Les médicaments utiles pour ce syndrome traitent uniquement la symptomatologie : antidiarrhéiques, laxatifs, antispasmodiques, antidépresseurs. D'autres axes peuvent avoir un impact positif pour le patient comme les probiotiques, le régime pauvre en FODMAP et des thérapies psychologiques.

Le but de ce mémoire est de donner des bonnes pratiques au pharmacien d'officine pour la prise en charge de cette pathologie. Il présente dans un premier temps les données actuelles sur la physiopathologie et l'étiologie de ce syndrome. Il explore l'inventaire des mesures pharmacologiques ou non, disponibles sur le marché belge, ou encore en phase de recherche. Il décrit enfin le rôle du pharmacien d'officine face à des patients diagnostiqués ou non tant dans la délivrance des substances pharmacologiques que dans les conseils associés.

Irritable Bowel Syndrome (IBS) is a chronic disease of the gastrointestinal system. Because of its common symptoms, it is difficult to diagnose, leading to medical diagnostic delay and a significant financial impact. This syndrome manifests itself mainly by changes in stool consistency and frequency, pain on defecation and sometimes severe abdominal pain.

The etiology of this syndrome has not been fully discovered, but it is thought to be directly linked to the Brain-Gut axis and the Bio-Psycho-Social model. Helpful medications for this syndrome such as antidiarrheals, laxatives, antispasmodics, antidepressants only treat the symptoms. Other approaches can have a positive impact on the patient, such as probiotics, a low-FODMAP diet and psychological therapies.

The aim of this report is to offer guidelines of good practice to pharmacists for treatment of this pathology. It begins by presenting current data on the pathophysiology and etiology of this syndrome. It then explores the inventory of pharmacological and nonpharmacological measures which are available on the Belgian market, or still at the research stage. Lastly, it describes the role of the dispensing pharmacist in dealing with both diagnosed and undiagnosed patients, in terms of regarding dispensing pharmacological substances and providing related advice.