

Dr BAURET

hépato-gastroentérologue

Prix national d' Hépatologie

Membre de la Commission R&D Endoscopie digestive

**Notre intestin, cet inconnu
qui nous fait souffrir**



LE COLON

ce mal aimé méconnu

qui peut nous faire souffrir

qui est pourtant notre ami

Paul BAURET

LE COLON

ce mal aimé

Tripes et boyaux

Fonction scatologique

sale déjections m...e

Source de honte

pets borborygmes puanteur

Expressions

sac à m...e
journée de m...e
pets foireux
se ch... dessus
fais ch...



LE COLON

ce mal aimé méconnu

Tuyau de diam 8 cm, de long 1-1,5 m

Fabrication de matières fécales

selle 100 – 160 g/j

eau +++ chyme mucus bactéries fibres

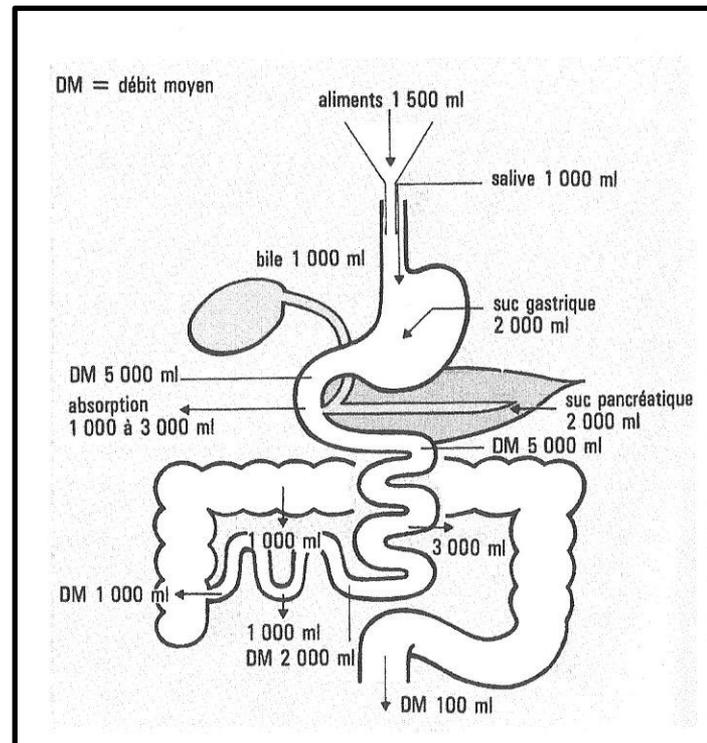
Brassage et stockage

Evacuation

LE COLON

ce mal aimé méconnu

Rôle du TD dans absorption et sécrétion des volumes liquidiens



CÔLON

**Brassage
Stockage**

Motricité

Côlon
transverse

Côlon
ascendant

Côlon
descendant

Absorption eau 90%

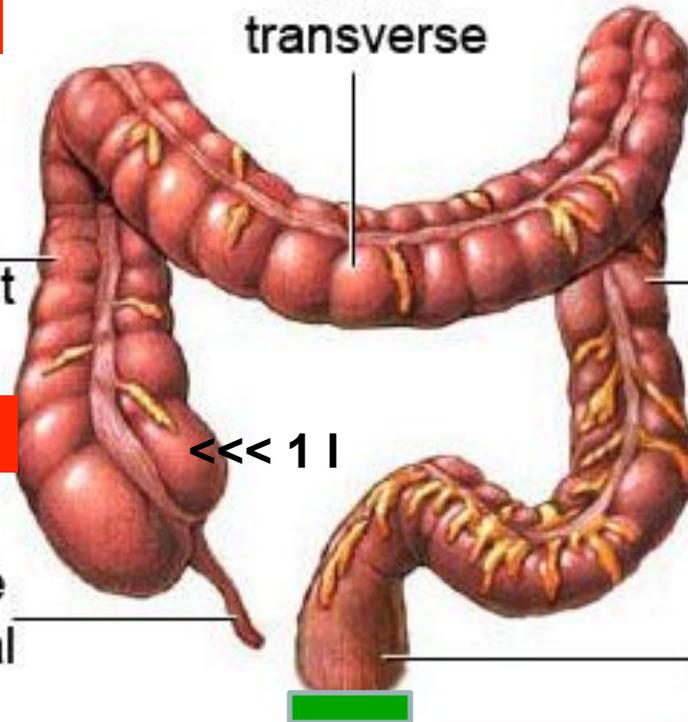
<<< 1 l

Ralentisseur

Appendice
iléo-cæcal

Rectum

Sphincter épuisable

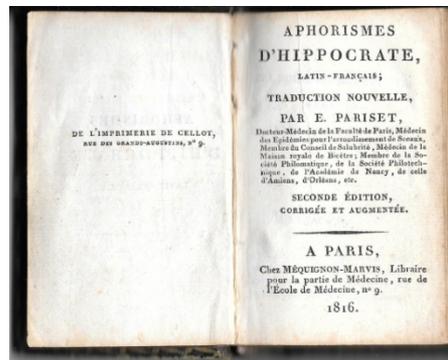


LE COLON

ce mal aimé méconnu

Baromètre de notre santé : Aphorismes d' HIPPOCRATE

- Section VII (30) : Les flux de ventre marqués par des selles écumeuses annoncent des catarrhes séreux de la tête.
- Section VII (79) : Examinez ce qui s'évacue par la vessie, par les intestins, par toute l'habitude extérieure; le corps s'éloigne t'il en quoique que ce soit de l'état naturel ? Si c'est peu, le mal est faible; si c'est beaucoup, il est considérable; si c'est extrêmement, il est mortel.



LE COLON

ce mal aimé méconnu

>>>> devient un organe « noble » à l'ère moderne

- selle = premier cadeau de l'enfant aux parents (FREUD)
- deuxième cerveau

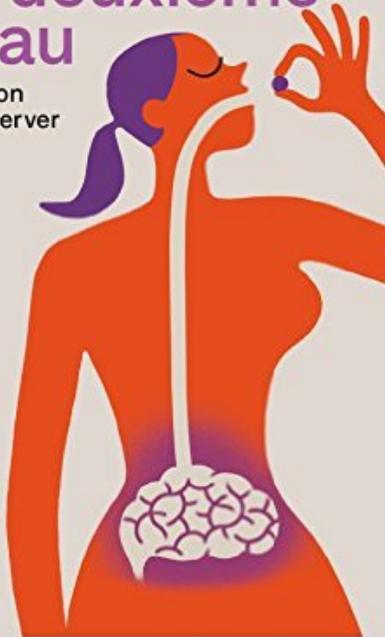
200 millions de neurones (système nerveux entérique)
association aux émotions prends les tripes
 avoir des tripes
communication cerveau ↔ intestin

- organe hospitalier >>> locataire : le microbiote / petit vivant
(micro flore / petite fleur)

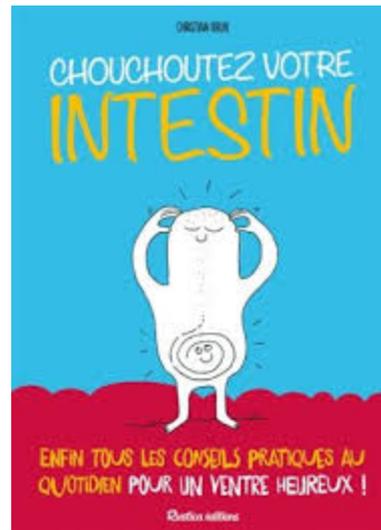
Pr Francisca Joly Gomez

L'intestin, notre deuxième cerveau

Comprendre son
rôle clé et préserver
sa santé



POCHE MARABOUT



Le microbiote

100 000 milliards d'organismes bactéries ++++ (100 milliards / g selle)
virus
levures

Inoffensifs sauf dans certaines conditions

Véritable écho-système (organe à lui tout seul)

Nombre de publications	1990 – 2000	< 10/an
	2008	500/an
	2012	2200/an
	2014	4400/an

Constitution d'un métagénome (consortium international)

Le microbiote

Unique à chaque individu

- absent chez le fœtus et nouveau né (bébé bulle en attente de greffe)

- développement dans 2 premières années de vie

 - premier contact avec flore vaginale et fécale de la mère (bifides)

 - selon environnement immédiat (peau parents si césarienne)

 - selon lait maternel (importance des oligosaccharides /débit variable)

 - adaptation à l'alimentation (différente selon continents)

- microbiote et malnutrition ont partie liée

 - souris axéniques sans microbiote >>> carences, malnutrition

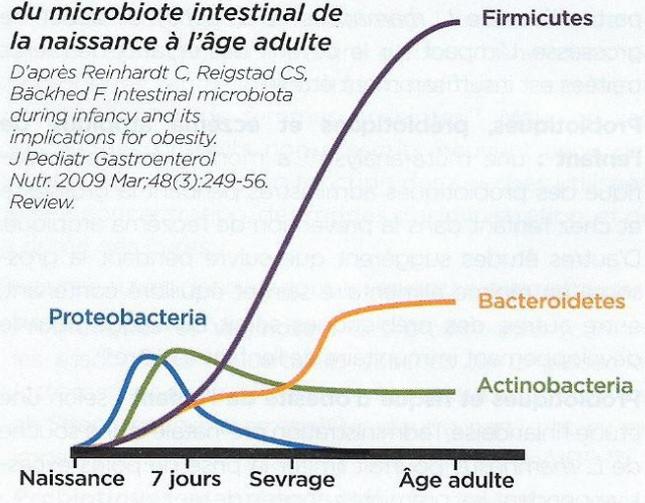
 - nourrisson du Malawi avec malnutrition sévère : absence de

 - oligosaccharides sialylés dans lait maternel (génétique)

Le microbiote

Évolution des principaux phyla du microbiote intestinal de la naissance à l'âge adulte

D'après Reinhardt C, Reigstad CS, Bäckhed F. Intestinal microbiota during infancy and its implications for obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Mar;48(3):249-56. Review.



Seulement 30% cultivables
Etude moléculaire ARN : 100%
Microbiote idéal ?

Répartition (très approximative) du microbiote



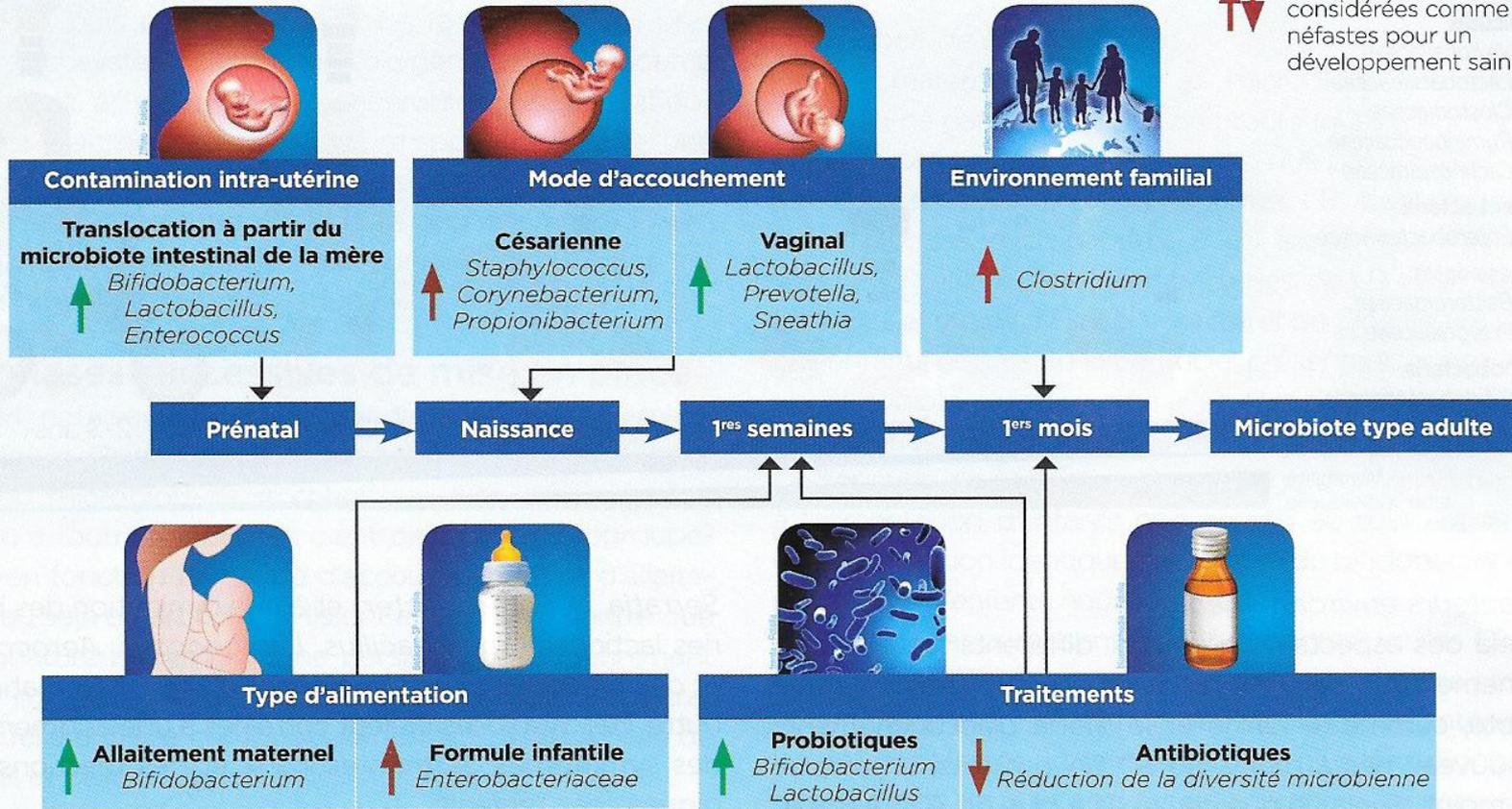
	QUANTITÉ	NATURE
BOUCHE (salive)		Aérobies stricts nombreux Absence de coliformes
ESTOMAC	Très variable Fonction du pH gastrique en général inférieur à 10^3 germes/ml Stérile si pH < 3	Anaérobies facultatifs mais aussi reflet de : <ul style="list-style-type: none"> la flore bactérienne buccale des aliments ingérés de l'acidité et du temps de vidange gastrique quelques levures à jeun
DUODÉNUM	Inférieur à 10^4 germes/ml	
JÉJUNUM	10^4 à 10^5 germes/ml stérile dans 20 % des cas < 10^3 dans 50 % des cas	<ul style="list-style-type: none"> coliformes < 10^6 streptocoques < 10^5 staphylocoques entérocoques < 10^5 entérobactéries < 10^6
ILÉON	10^5 à 10^8 germes/ml	<ul style="list-style-type: none"> coliformes : 10^6 cocci-gram + de 0 à 10^4 lactobacilles 10^5 à 10^8 bactéroïdes 10^5 à 10^8 clostridies 10^5
CÔLON	10^9 à 10^{10} germes/ml	<ul style="list-style-type: none"> coliformes 10^6 à 10^9 cocci-gram (+) 0 à 10^{14} lactobacilles 10^5 à 10^6 streptocoques 0 à 10^7 bactéroïdes 10^5 à 10^{10} clostridies 10^3 bifidobacterium bifidum 10^{11}
FLORE FÉCALE	10^{11} à 10^{12} par gramme de selles	<ul style="list-style-type: none"> coliformes 10^8 à 10^9 lactobacille 10^9 à 10^9 streptocoques 10^5 à 10^8 bactéroïdes 10^3 à 10^6 clostridies 10^1 à 10^6

5.III Répartition très approximative de la flore intestinale selon le niveau.

Facteurs influençant le développement précoce du microbiote

D'après Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, et al. *Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. Trends Microbiol.* 2013 Apr;21(4):167-73.

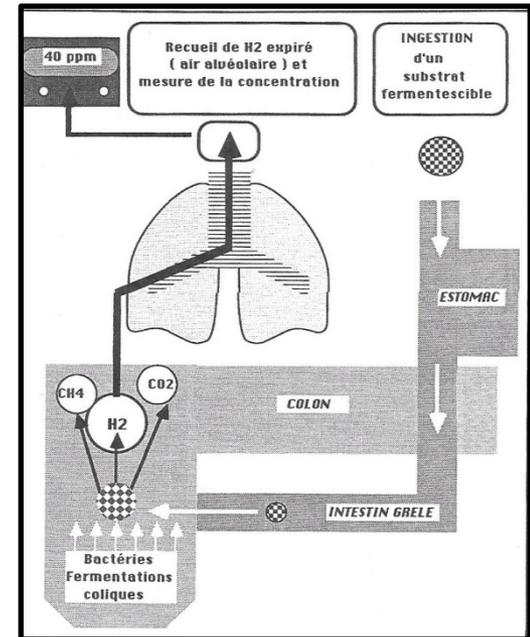
↑ : modifications bénéfiques.
 ↑↓ : modifications considérées comme néfastes pour un développement sain.



Le microbiote

Rôle

- nutritif : dégradation aliments non digestibles
 - >>> gaz : carbonique, hydrogène, méthane
hydrogène sulfuré (odeur),
triméthylamine (oxydé par foie
>>athérosclérose)
acides gras
- protection : effet barrière contre pathogènes
- développement et maturation système immunitaire
 - >> interaction +++ (IgA sécrétoire et lymphocytes épithéliaux)



Le microbiote

Modification du microbiote

- MICI : réponse immunitaire inadaptée à un stimulus (bactérien ?)
- syndrome du grêle court
- diarrhée post infectieuse
- diarrhée post antibiothérapie (klebsiella oxytoca, clostridium difficile)
- syndrome intestin irritable

LE COLON

ce mal aimé , méconnu

qui peut nous faire souffrir



Syndrome de l'intestin irritable

10% population F >>> H

FOLLE

PENIBLE

ORCHIDOCLASTE

P
S
Y

HYPOCHONDRIQUE

F
A
D
A

PIQUEE

GIVRE

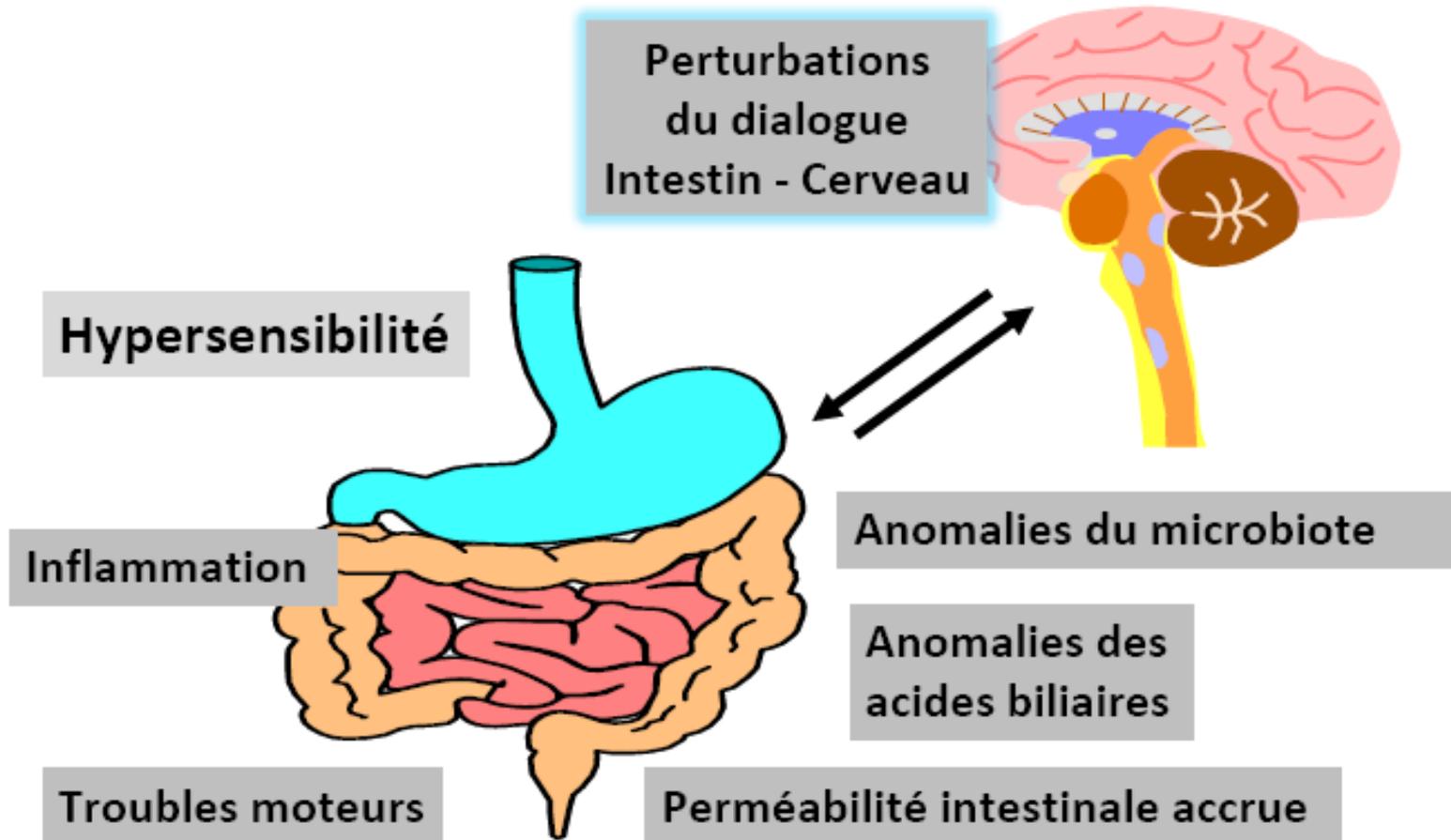
Définition / Diagnostic

DÉFINITION DU SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE (Rome III)

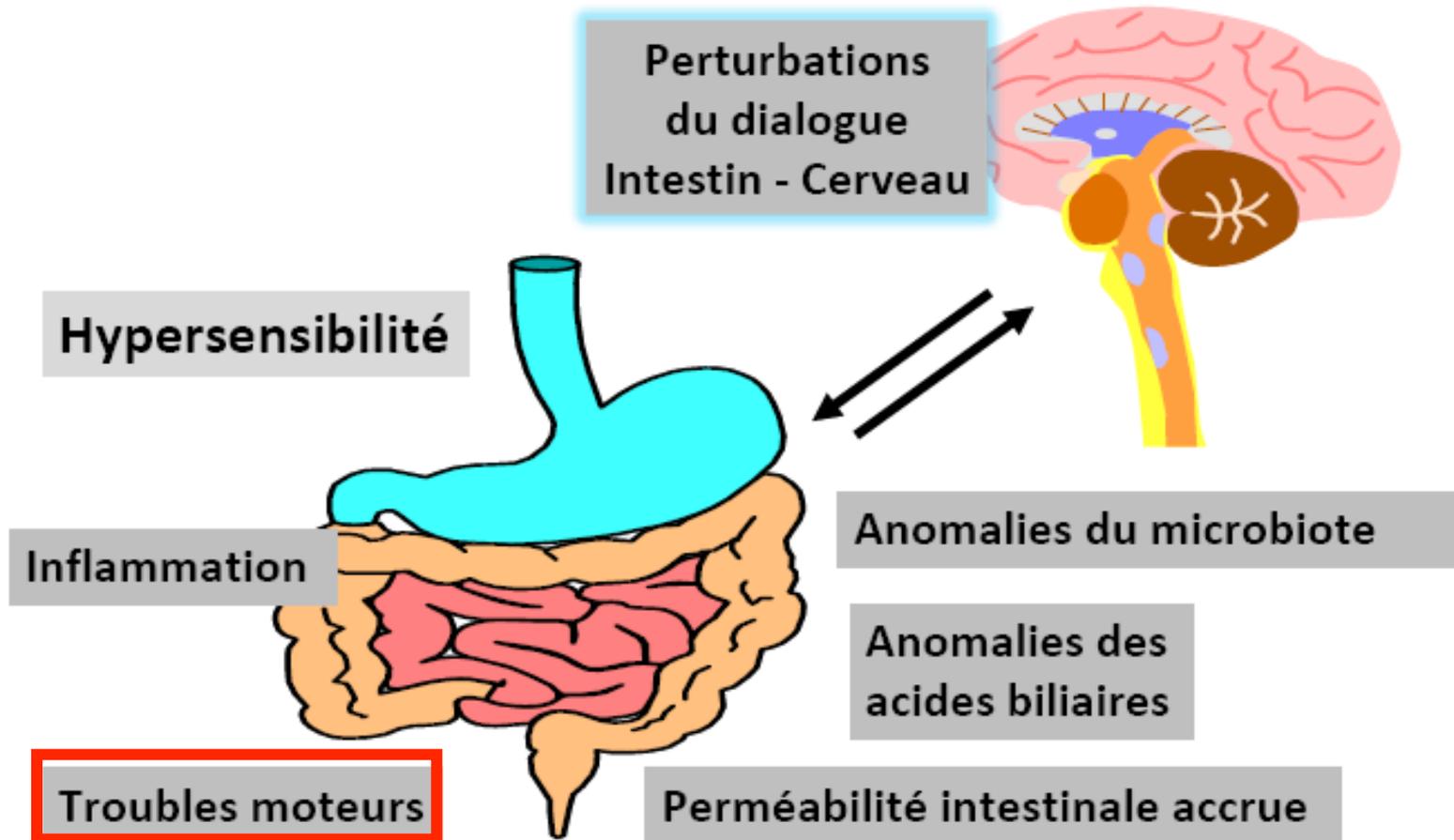
- Douleur ou gêne abdominale récurrente pendant au moins 3 jours/mois au cours des 3 derniers mois, associée à 2 éléments suivants ou plus :
 - Amélioration à la défécation
 - Apparition associée à un changement au niveau de la fréquence des selles
 - Apparition associée à un changement au niveau de la forme (aspect) des selles
- Critères présents au cours des 3 derniers mois avec apparition des symptômes au moins 6 mois avant le diagnostic



Syndrome de l'intestin irritable

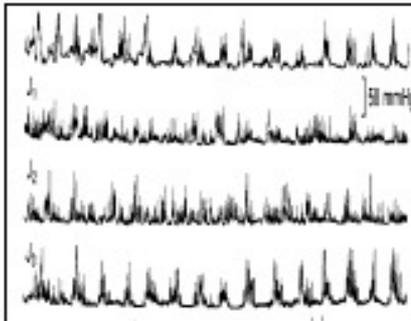


Syndrome de l'intestin irritable

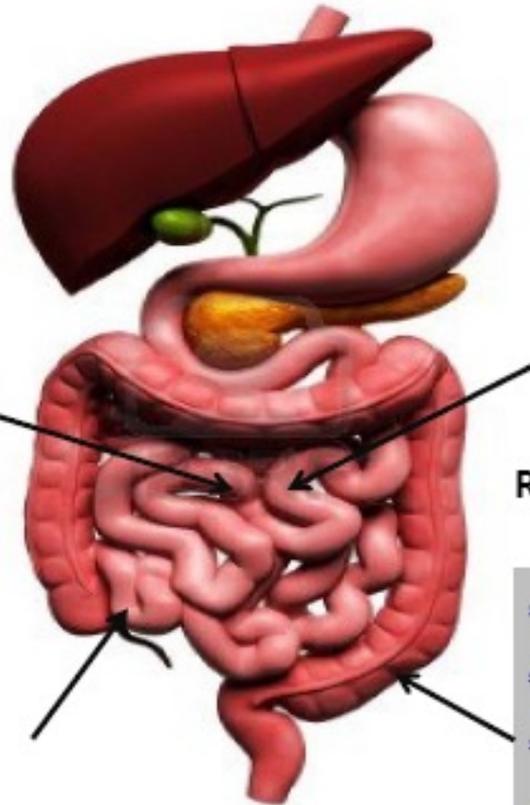
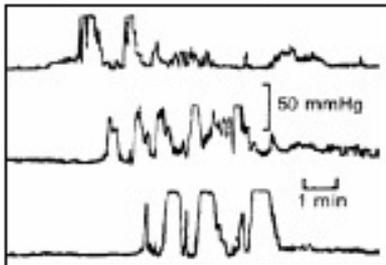


Anomalies motrices

Spasmes jéjunaux

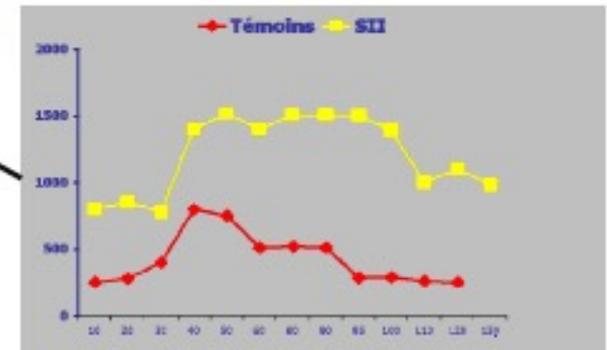


Contractions iléales de grande amplitude



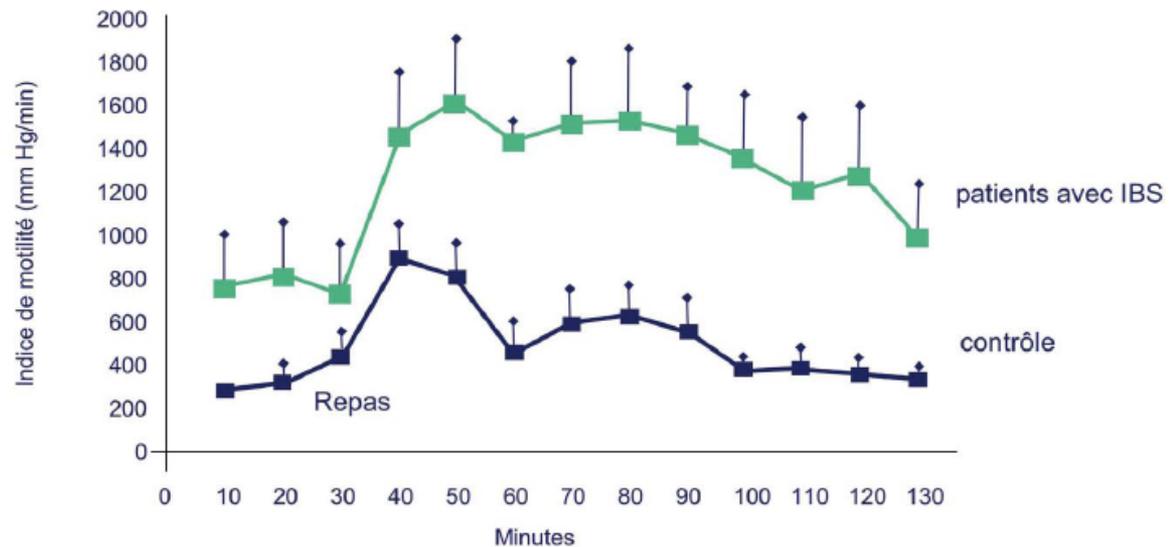
Ralentissement du Transit des gaz

Réponse colique à l'alimentation Excessive et/ou prolongée



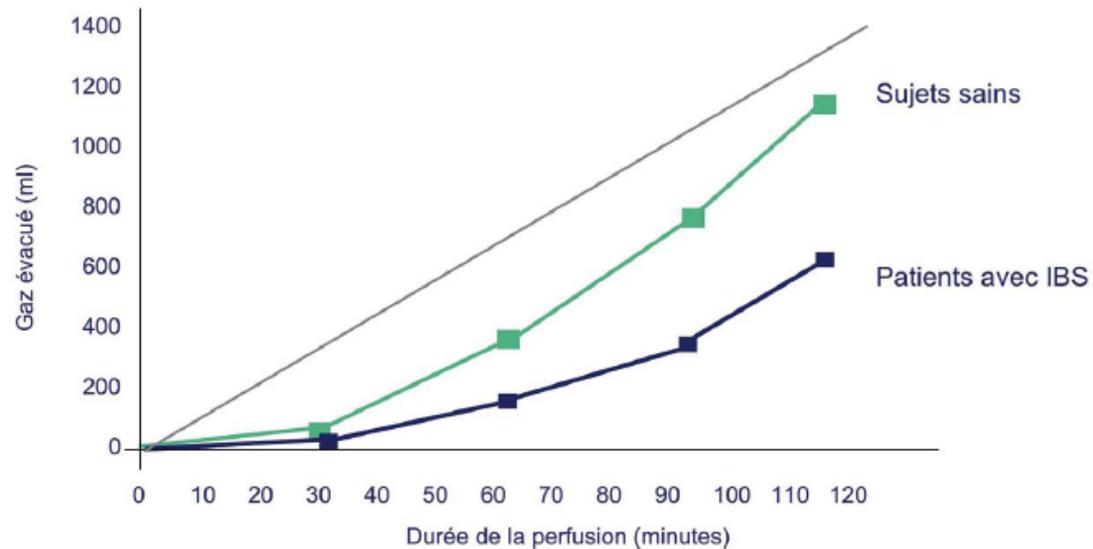
Anomalies motrices

IBS :
RÉFLEX COLIQUE SUITE À UN REPAS

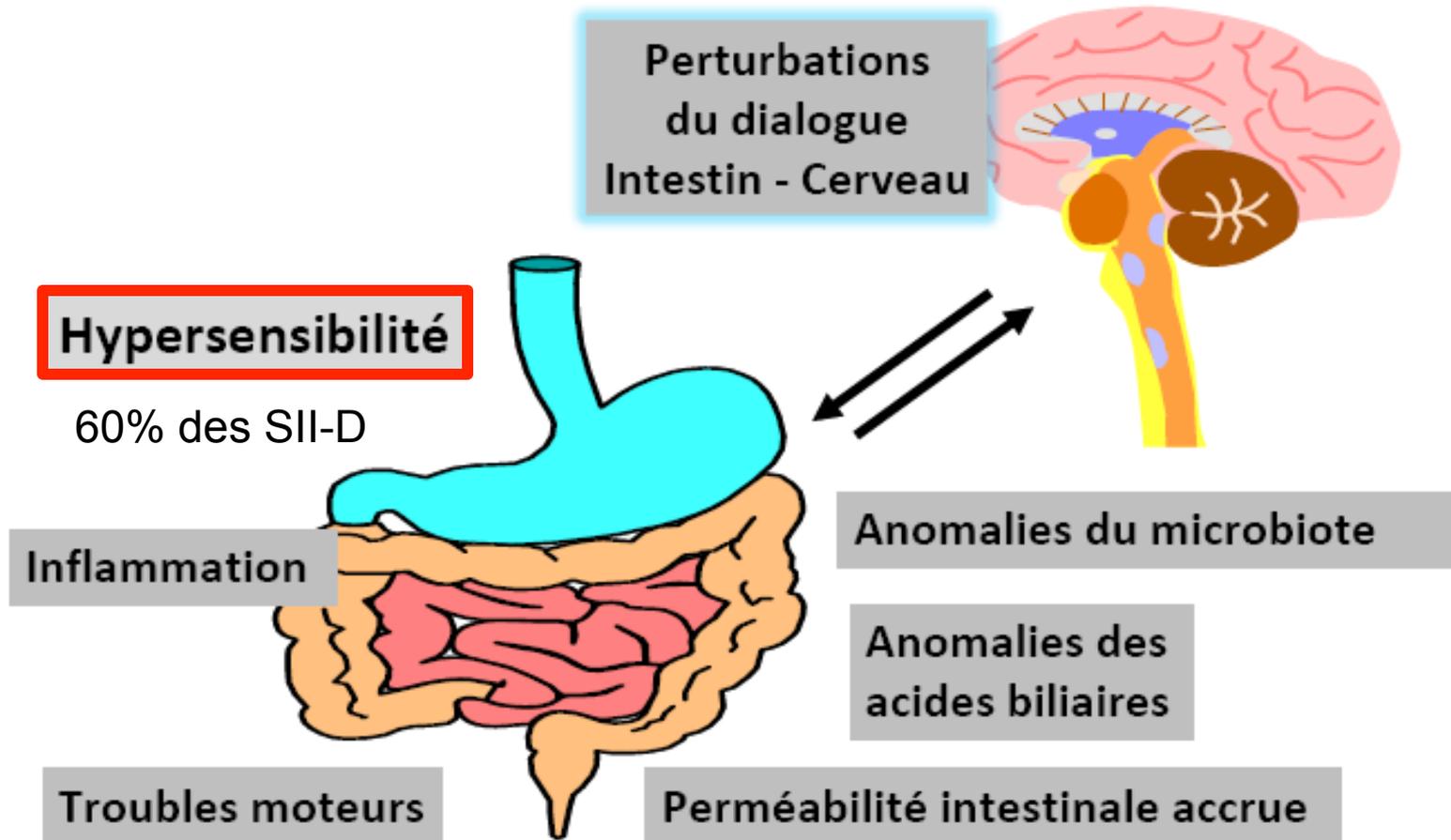


Anomalies motrices

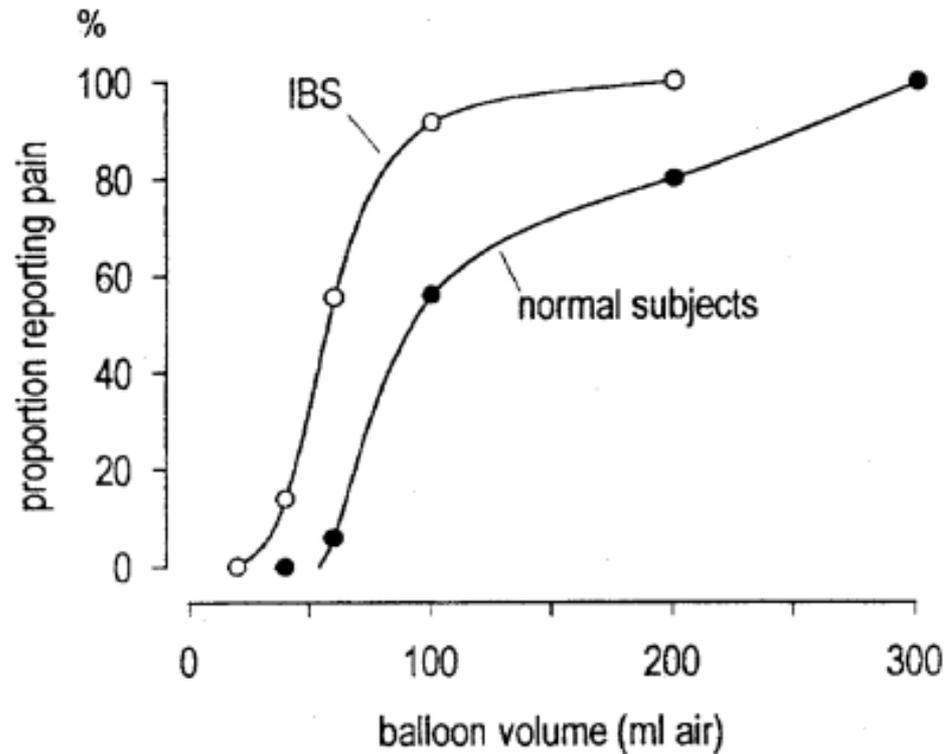
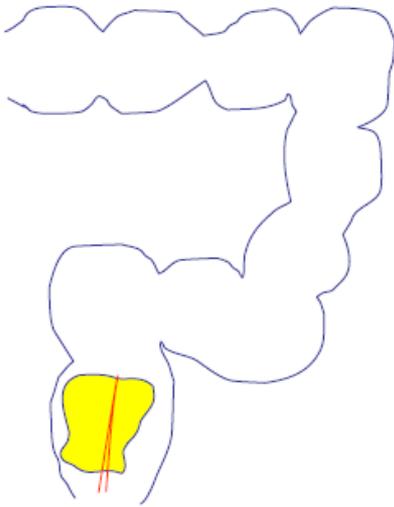
IBS : TRANSPORT INTESTITINAL DES GAZ



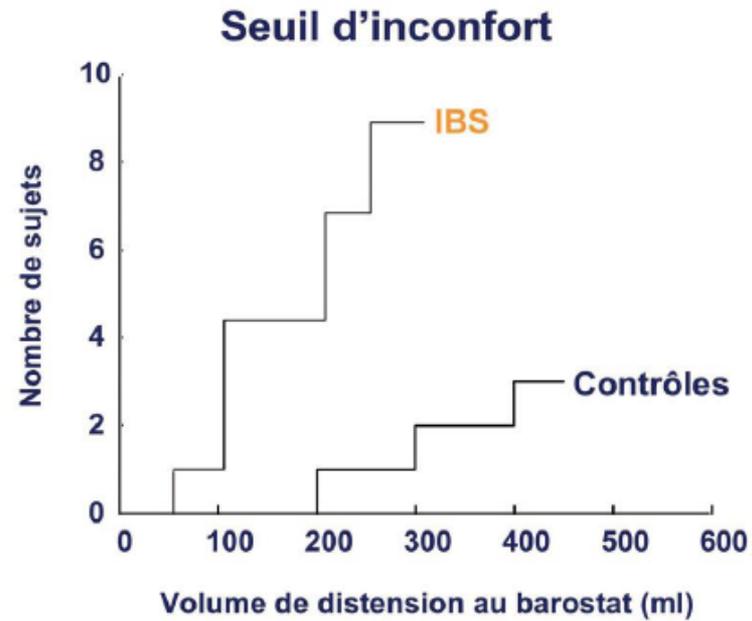
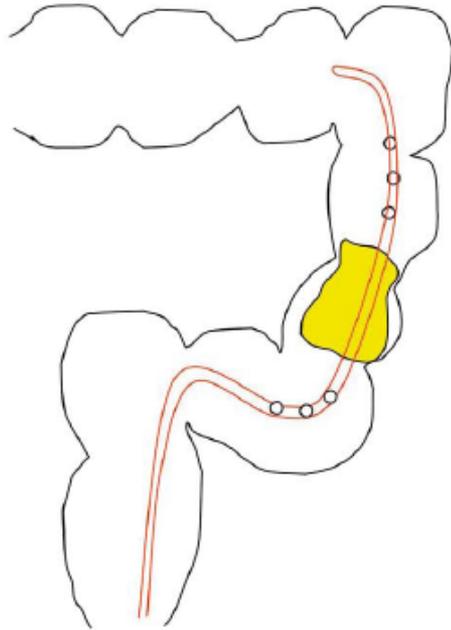
Syndrome de l'intestin irritable



Hyper sensibilité périphérique



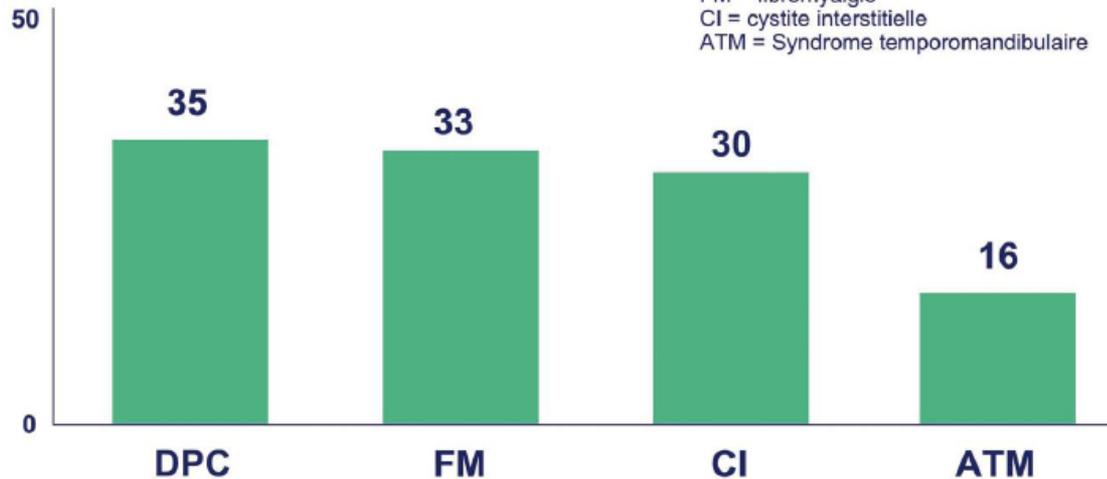
SENSIBILITÉ DU CÔLON : IBS vs. SUJETS SAINS



Hypersensibilité diffuse

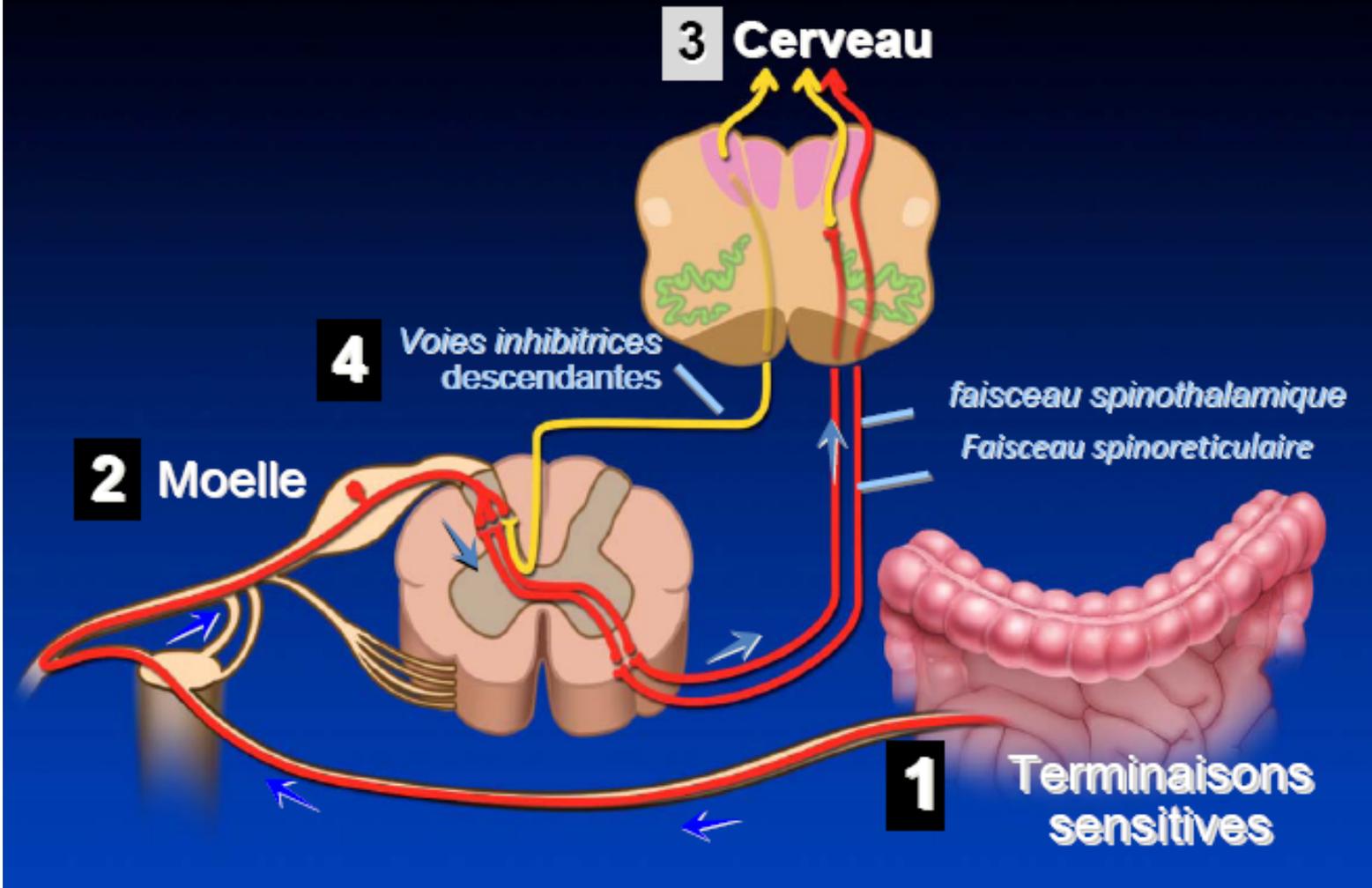
IBS : CO-MORBIDITÉ NON-G.I.

Patients (%)

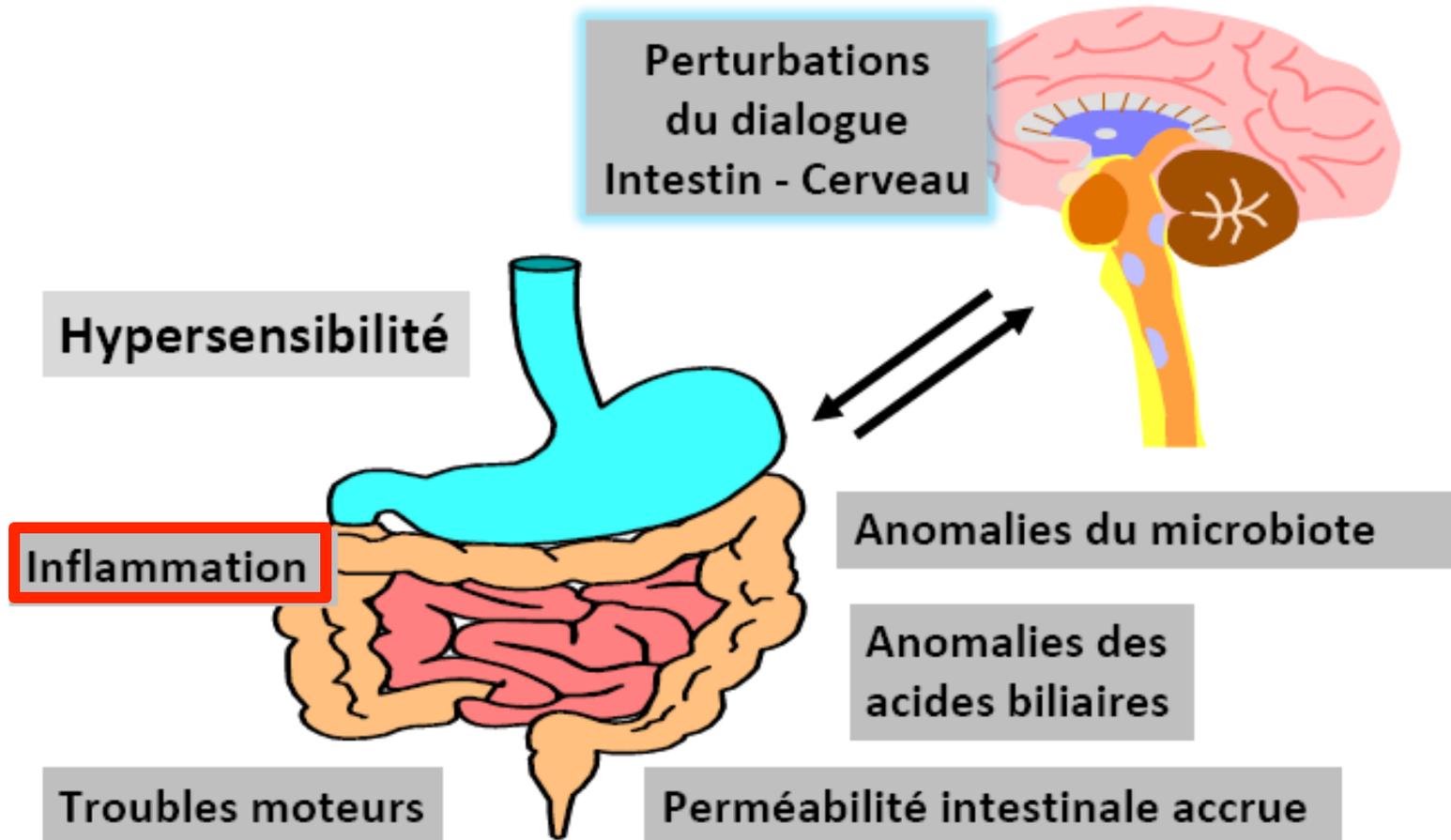


DPC = douleur pelvienne chronique
FM = fibromyalgie
CI = cystite interstitielle
ATM = Syndrome temporomandibulaire

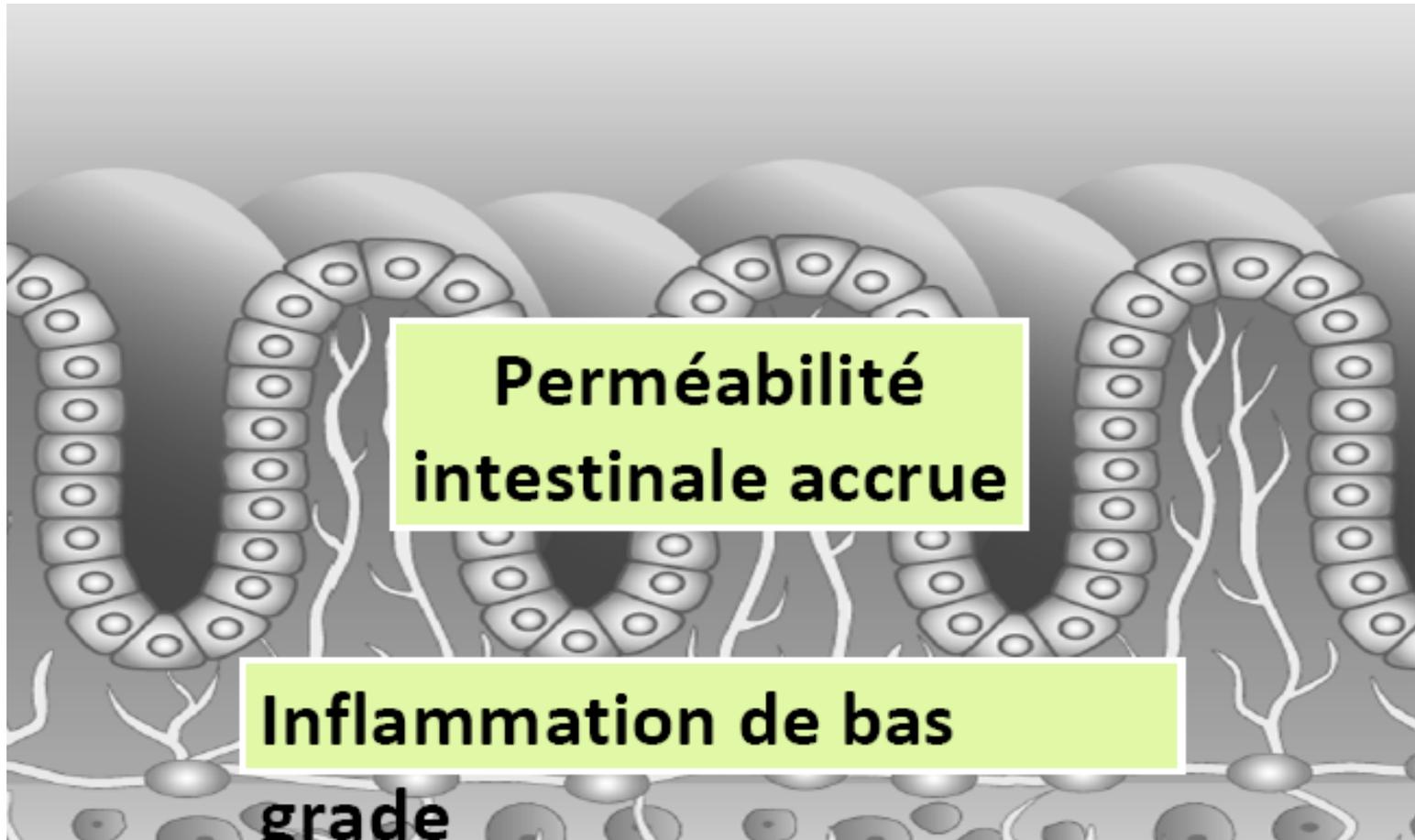
Où se situent les perturbations des voies de la sensibilité au cours du SII ?



Syndrome de l'intestin irritable

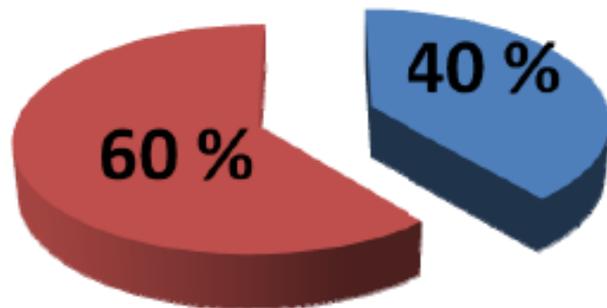


Sensibilisation des terminaisons nerveuses sensibles périphériques



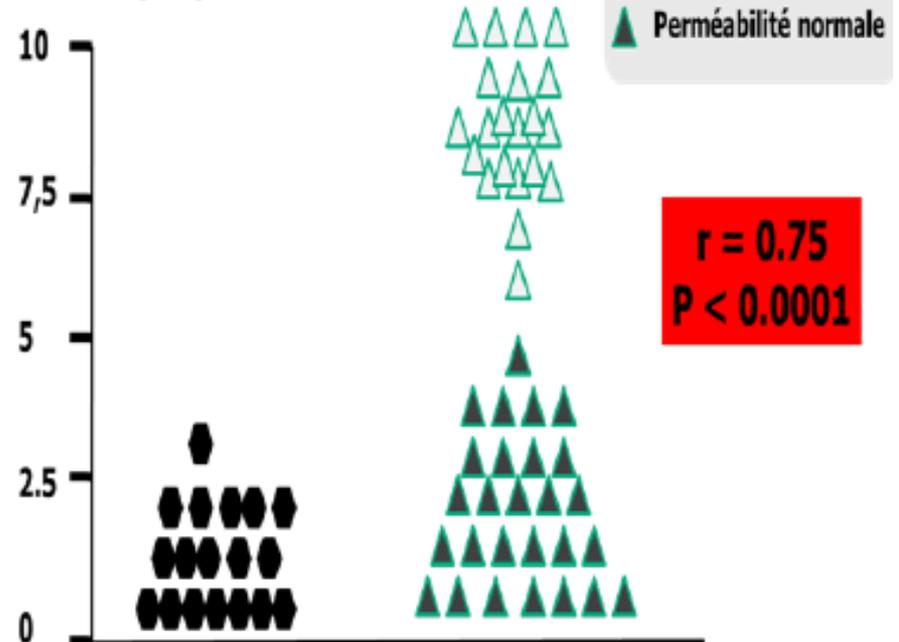
Perméabilité intestinale

SII-D
(n=54)



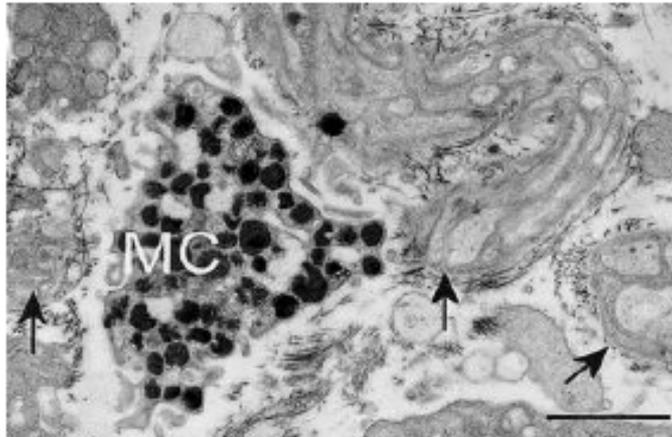
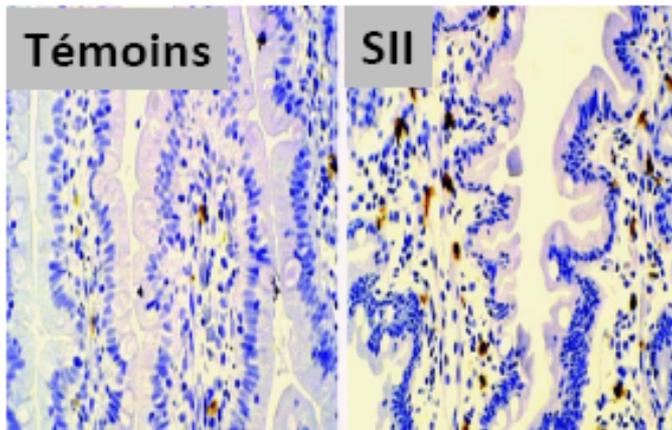
■ Augmentée ■ Normale

Sensibilité (VAS)



Zhou Q et al Pain 2009;146:41-46

Rôle des mastocytes (augmentés)



↑ : Terminaisons nerveuses

Plus les mastocytes sont proches des nerfs :

1) Plus la douleur est intense

$r = 0.75$; ($p = 0.001$)

2) Plus la douleur est fréquente

$r = 0.70$; ($p = 0.003$)

Barbara G et al. Gastroenterology 2004

Guilarte et al. Gut 2007

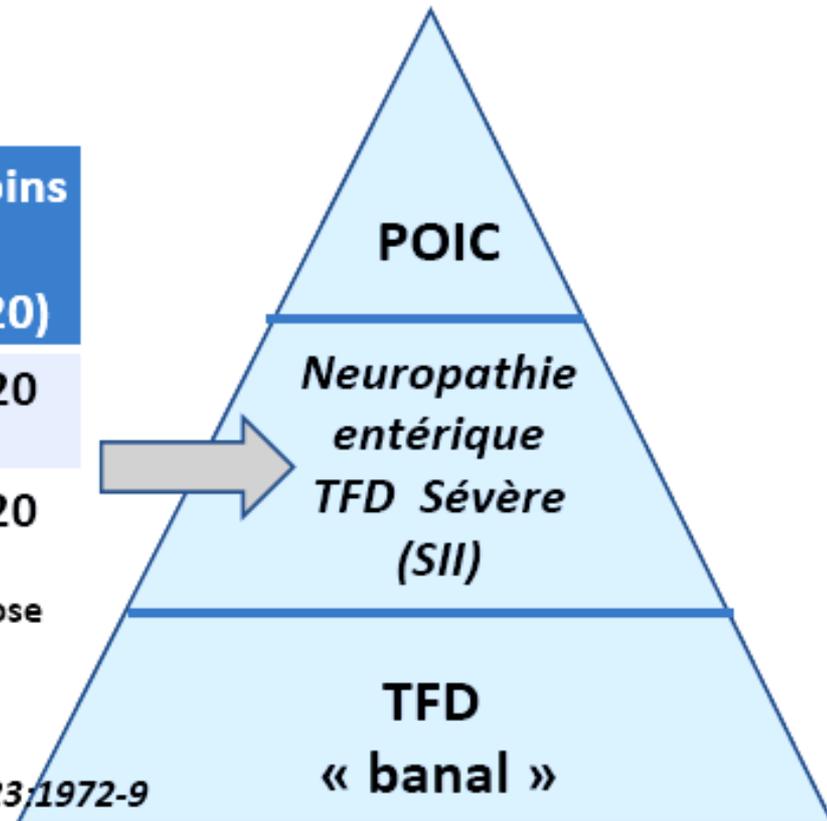
Neuropathie entérique

Biopsies trans-murales jéjunales/iléales de formes sévères

	SII Sévère (n=10)	Témoins (n= 20)
Plexite Lymphocytaire *	9 / 10	0 / 20
Dégénérescence Neuronale	7 / 10	0 / 20

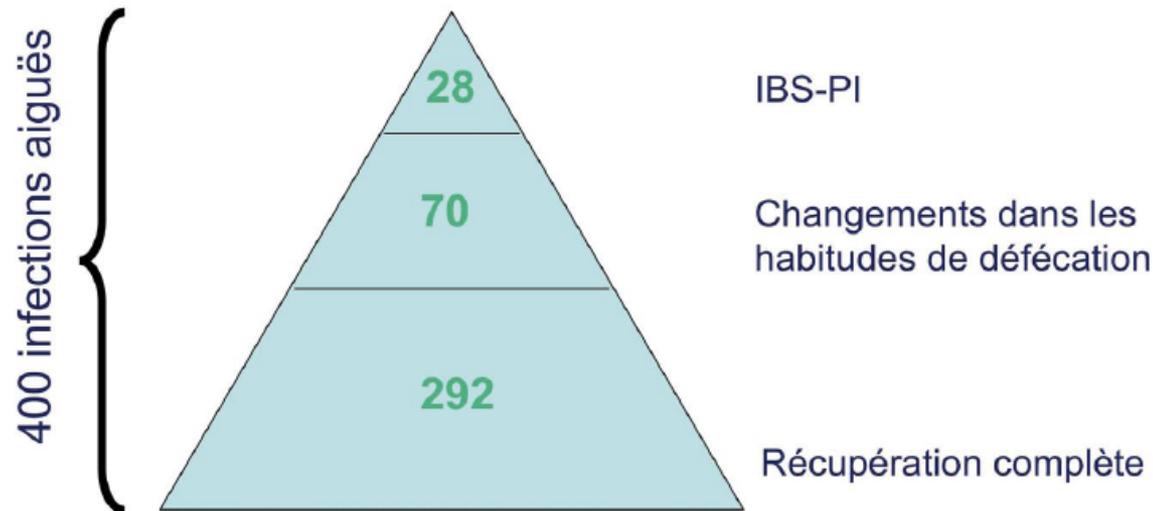
- Association dans 50 % avec lymphocytose épithéliale

Tornblöm H et al *Gastroenterology* 2002;123:1972-9



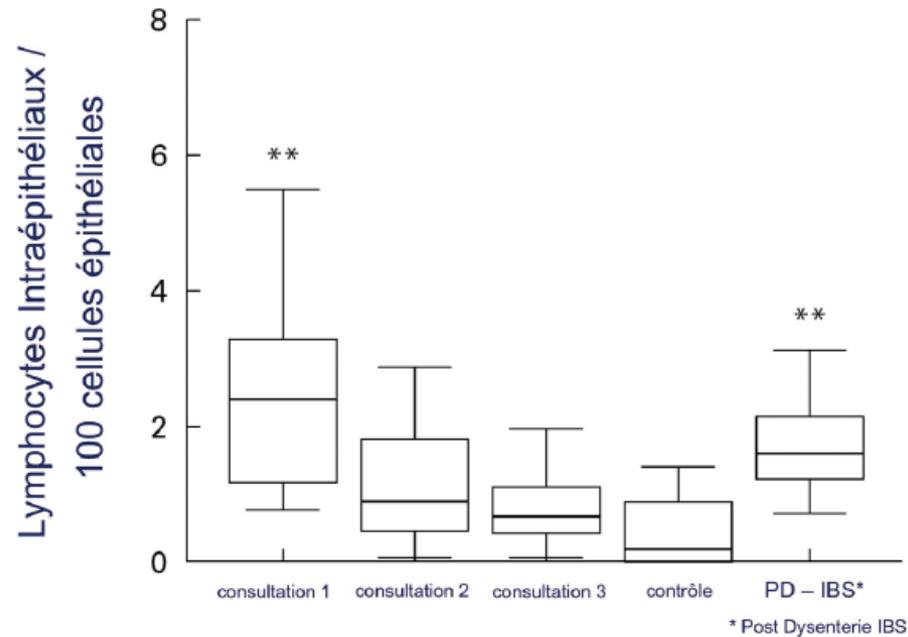
Modèle expérimental : SII post infectieux

IBS POST-INFECTIEUX (IBS-PI)



Modèle expérimental : SII post infectieux

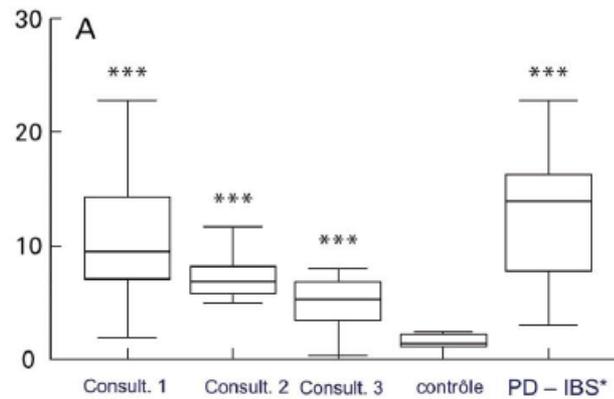
IBS:
ANOMALIES MUQUEUSES DANS LE IBS-PI



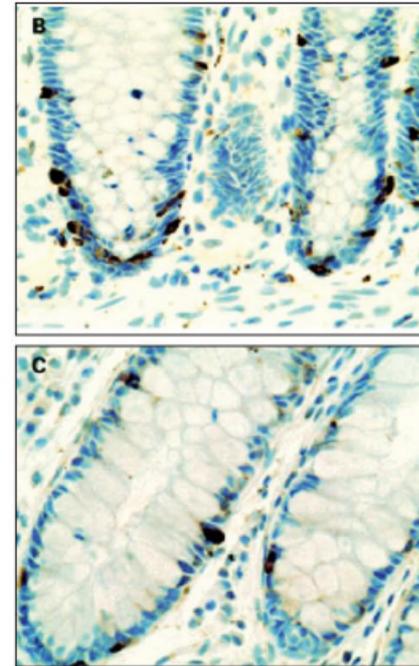
Modèle expérimental : SII post infectieux

SII : ANOMALIES MUQUEUSES DANS LE IBS-PI (2)

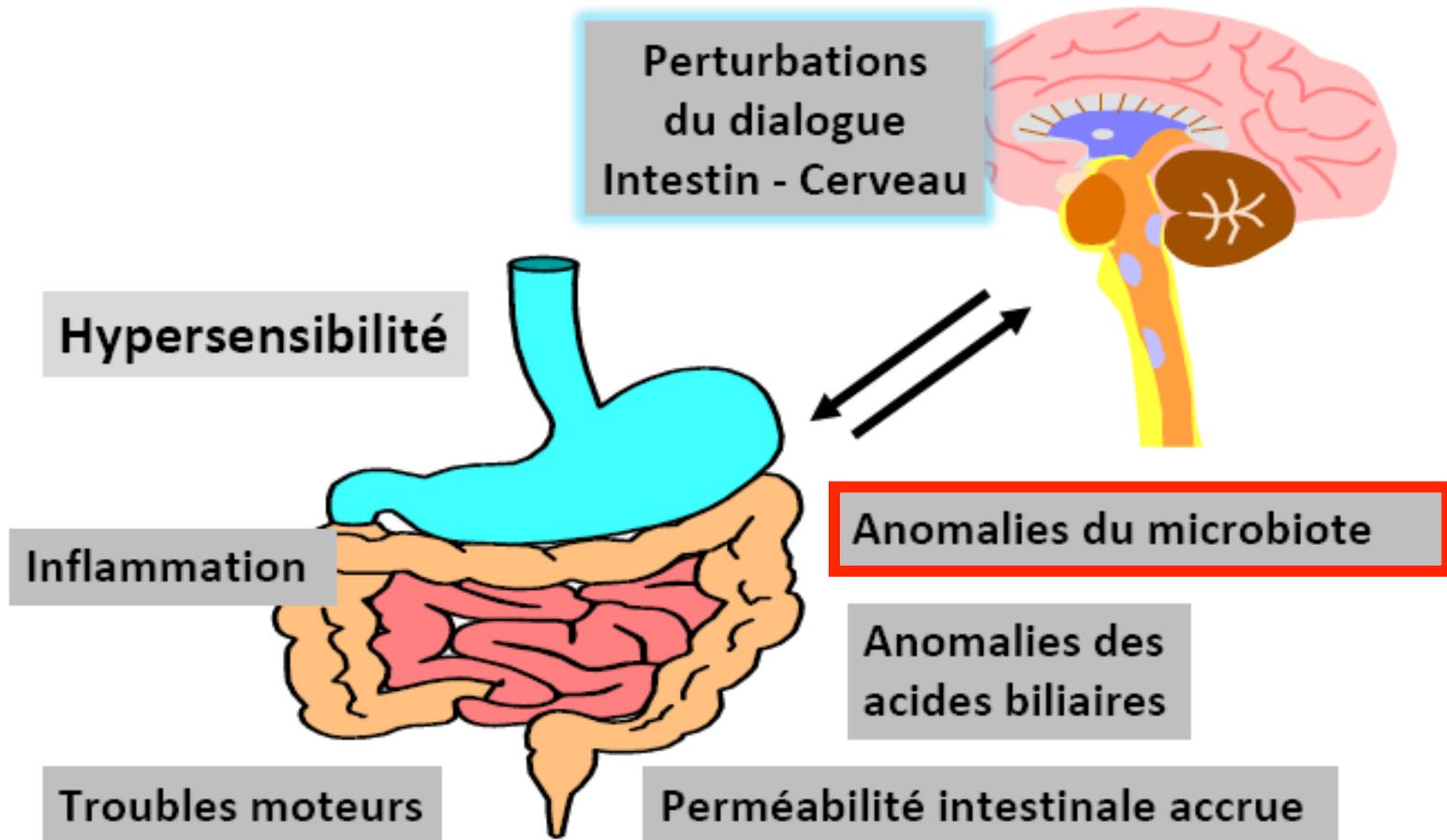
Cellules entéro-endocrines /
100 cellules épithéliales



* Post Dysenterie IBS



Syndrome de l'intestin irritable



Les anomalies du microbiote intestinal au cours du SII

1. *Qualitatives*

La composition du microbiote est différente de celle d'une population témoin

Moindre diversité
Excès de *Firmicutes*
Réduction de *Bactéroidetes*

2. *Quantitatives :*

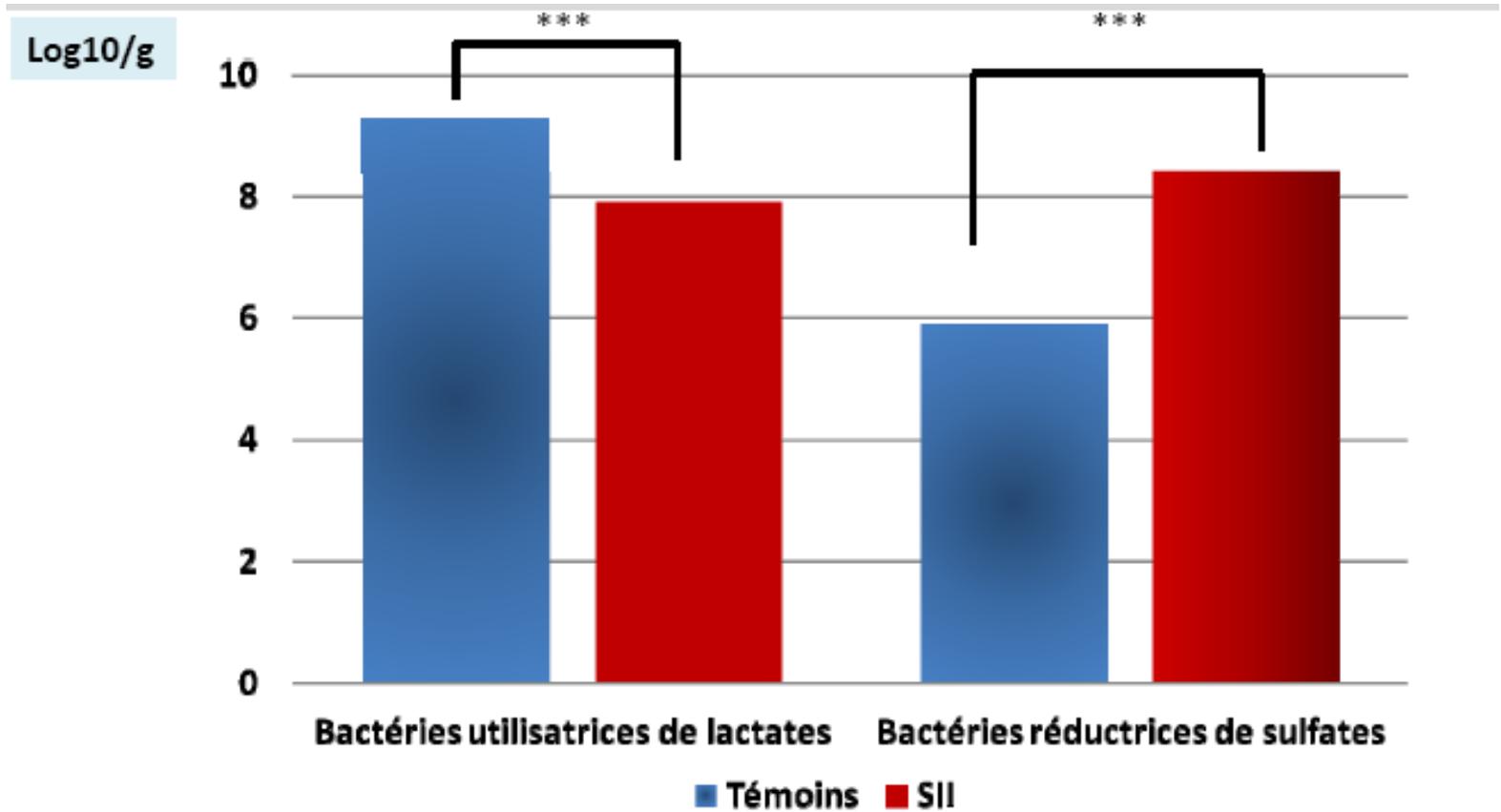
Pullulation bactérienne
endo luminale

Etudes cas-témoins
RR : 3.45
(95% CI 14%-50%)²

1 Simren M et al. Gut 2012

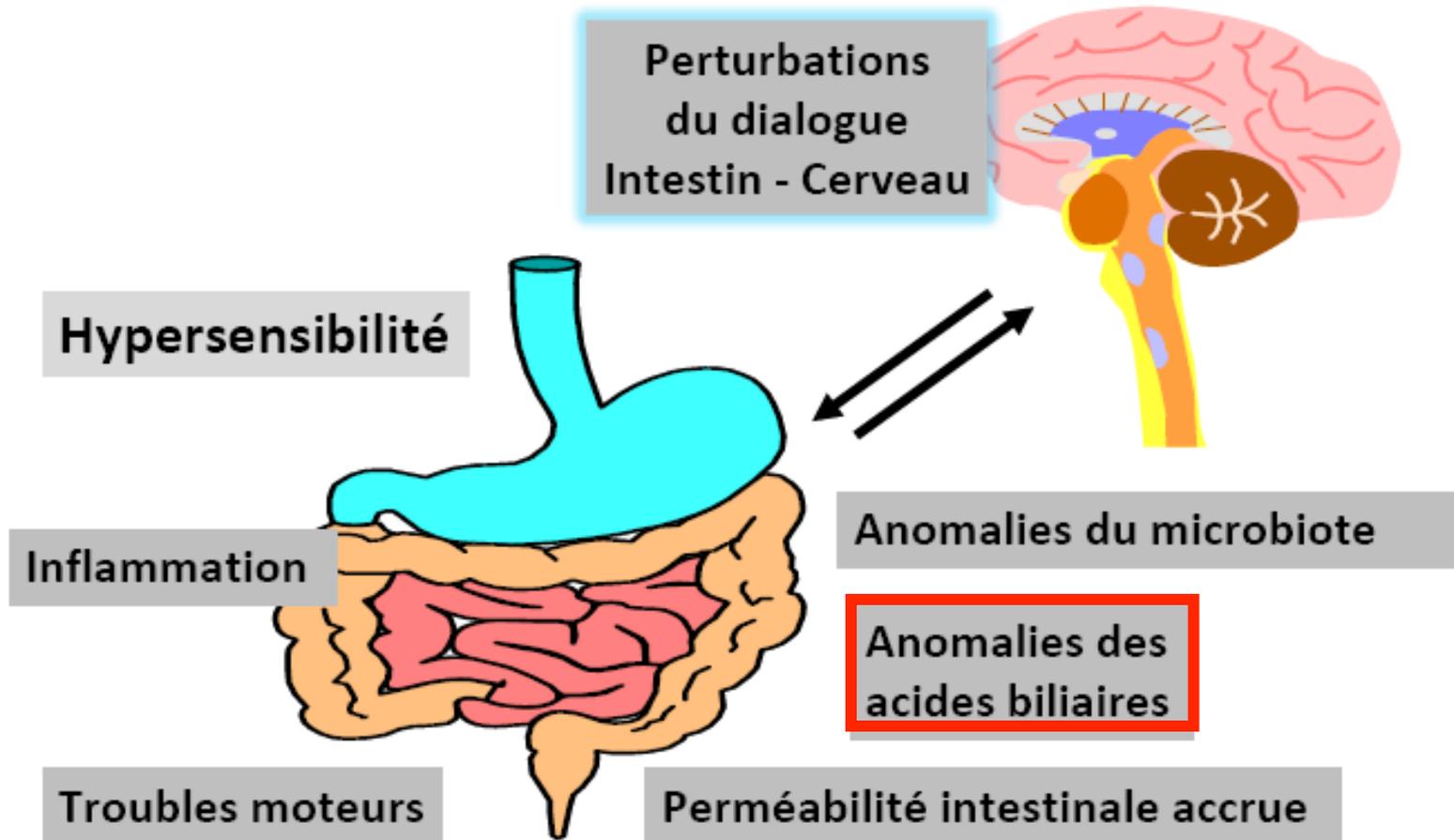
2 Bratten JR et al Am J Gastroenterol 2008

Dysbiose fonctionnelles au cours du SII

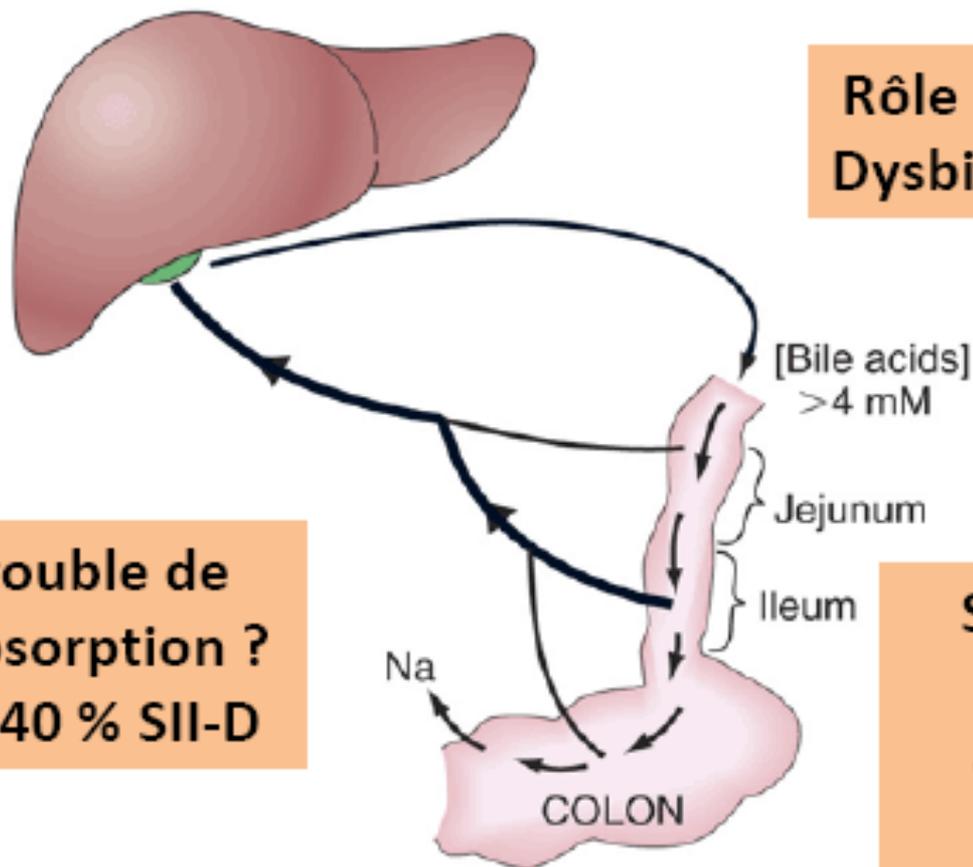


Chassard C et al Aliment Pharmacol Ther 2012

Syndrome de l'intestin irritable



Anomalies de la
Synthèse ?
Gene FGFR4

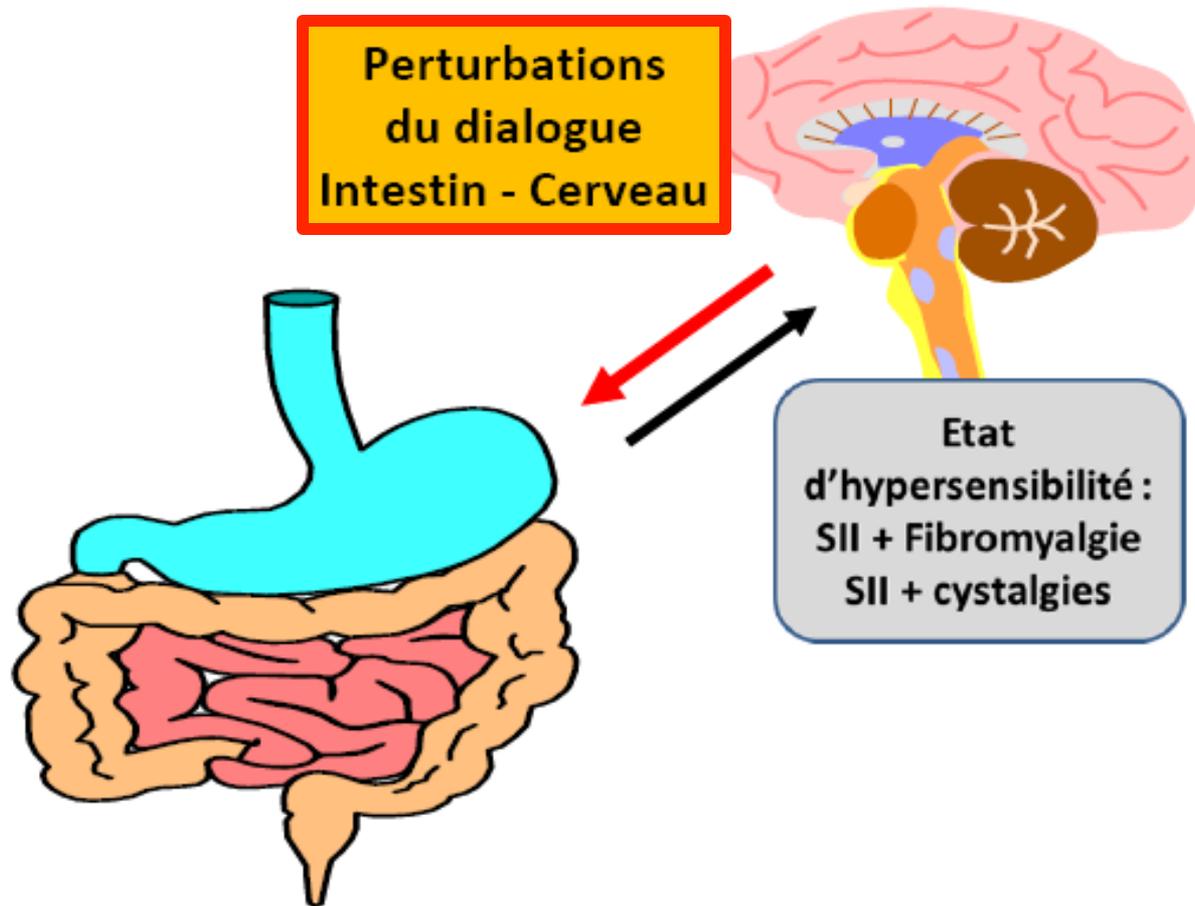


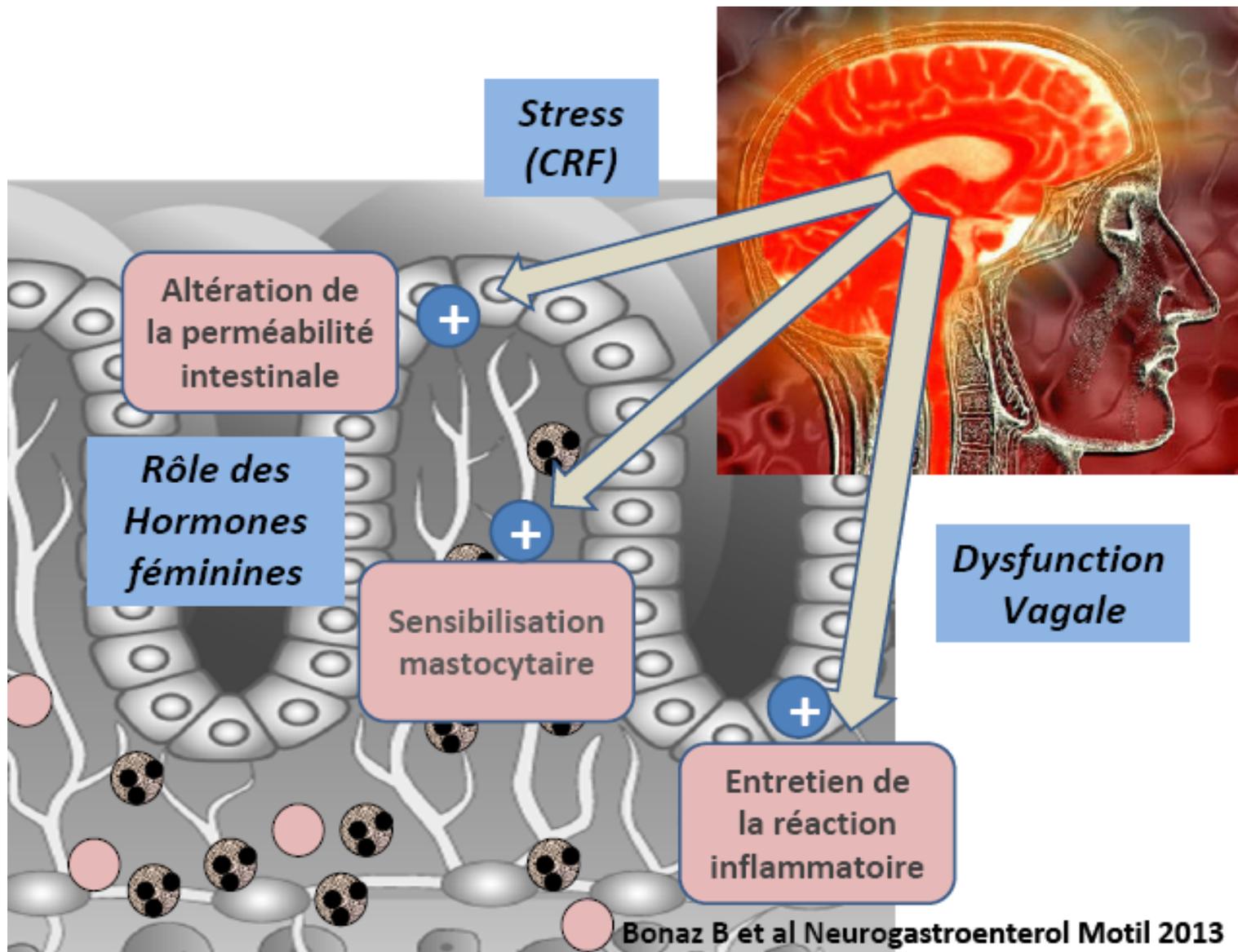
Rôle de la
Dysbiose ?

Trouble de
l'absorption ?
30-40 % SII-D

Sensibilité
iléale
excessive
Aux AB

Syndrome de l'intestin irritable



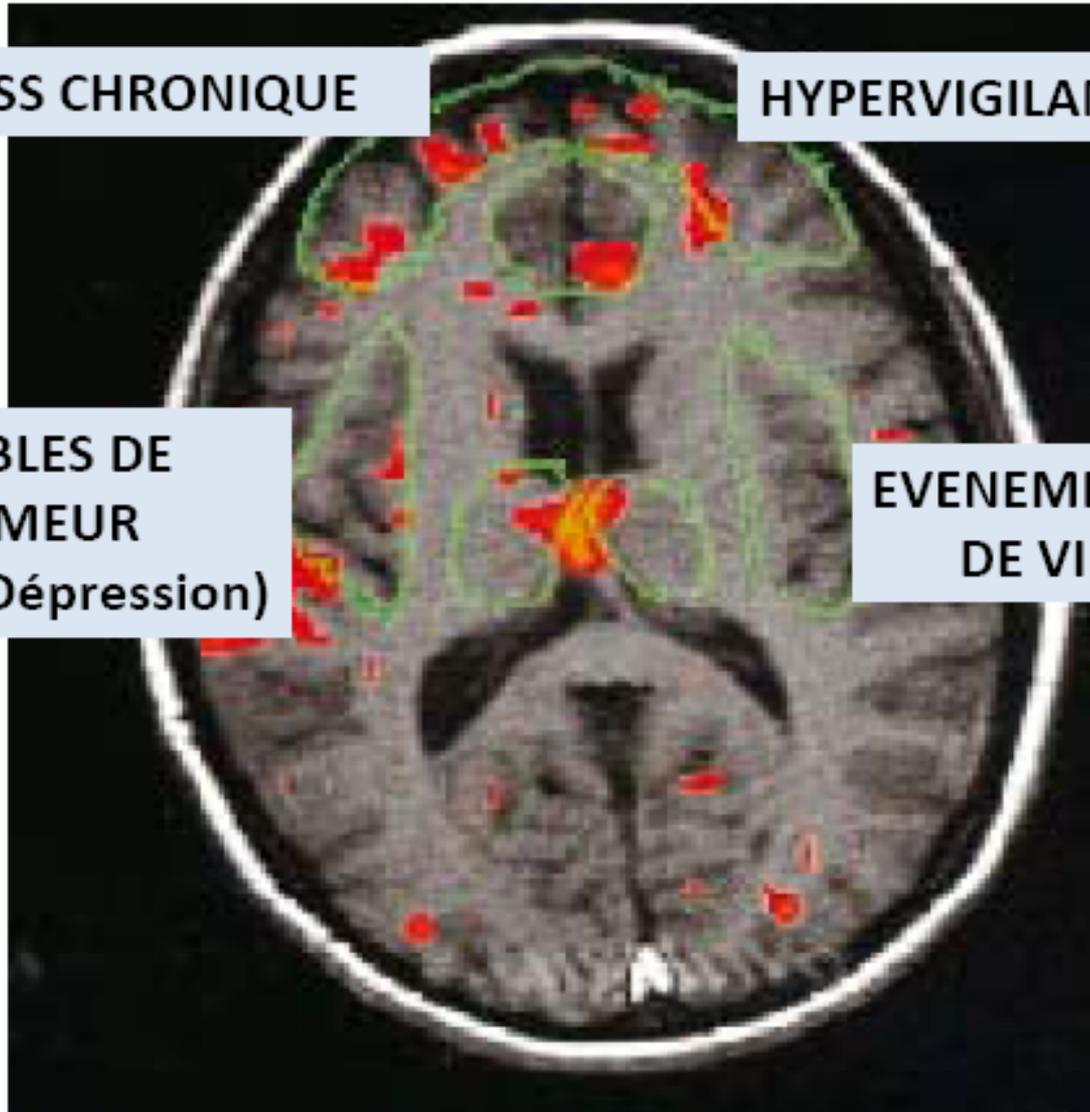


STRESS CHRONIQUE

HYPERVIGILANCE

**TROUBLES DE
L'HUMEUR**
(Anxiété, Dépression)

**EVENEMENTS
DE VIE**



Points forts

1. Le syndrome de l'intestin irritable est une maladie multifactorielle
2. L'hypersensibilité viscérale, périphérique et/ou centrale, est un élément physiopathologique essentiel.
3. Une perméabilité para-cellulaire accrue contribue à la sensibilisation des terminaisons sensibles digestives.
4. Le rôle délétère du microbiote est probable mais les arguments en faveur de cette hypothèse physiopathologique ne sont encore qu'indirects.
5. Les troubles psychologiques, les perturbations de l'humeur, l'exposition à un stress chronique influencent l'intégration cérébrale des influx sensitifs, ont un impact au niveau digestif et conditionnent l'importance du recours aux soins.

Traitement

Objectifs

- Guérison : NON REALISTE
- Amélioration
 - Diminution de la douleur :
 - objectif –30 à –50 %
- Gestion des crises
 - Traitement à la demande : durée moyenne d'une crise douloureuse : 4-6 jours
 - vs. traitement continu

Traitement

Piste physiopathologique	Options thérapeutiques possibles	Niveau de preuve
Troubles de la motricité	Antispasmodiques	A (avec essais positifs récents avec la combinaison citrate d'alvéridine /simeticone et le phloroglucinol)
	<i>SII avec constipation</i>	
	Agonistes 5-HT4	B*
	Linacotide	A
	SII avec diarrhée	
	Antagonistes 5-HT3	A**
Hypersensibilité viscérale	Antidépresseurs à faible dose	A
	Antiépileptique à faible dose	C
	Prégabaline	B
Activation immunitaire	Stabilisateur des mastocytes (ketotifène, cromoglycate)	B
	Prednisolone	C
Perméabilité intestinale accrue	Probiotiques	C
Dysbiose	Probiotiques	B
	Prébiotiques	
	Antibiotiques (Rifaximine)	B
Excès d'acides biliaires endoluminaux	Colestyramine	C
	Probiotiques	C
Troubles psychologiques et de l'humeur	Alternatives non médicamenteuses (hypnose, relaxation, sophrologie, psychothérapie...)	A/B
<p>* Agonistes 5-HT4: le tégaserod a été testé dans l'indication syndrome de l'intestin irritable avant que sa prescription soit interrompue pour des raisons de sécurité d'utilisation (troubles du rythme cardiaque). Le prucalopride, agoniste très sélectif des récepteurs 5HT4 (pas d'effet cardiaque) n'a pour l'instant pas d'indication pour soulager la douleur abdominale du syndrome de l'intestin irritable.</p> <p>** L'option des antagonistes des récepteurs 5HT3 est pour l'instant mise de côté à cause de la survenue des colites ischémiques observées avec l'alosétron.</p>		

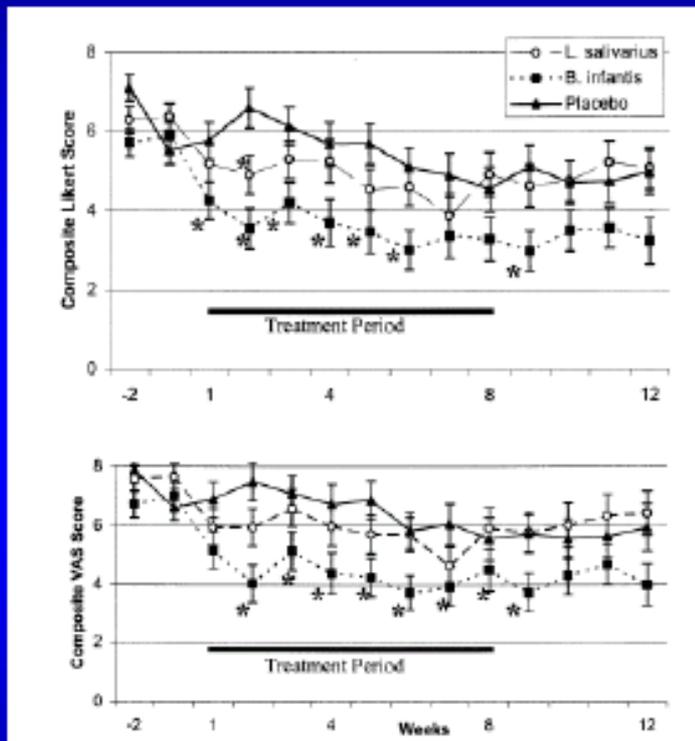
Traitement

Corriger les troubles du transit

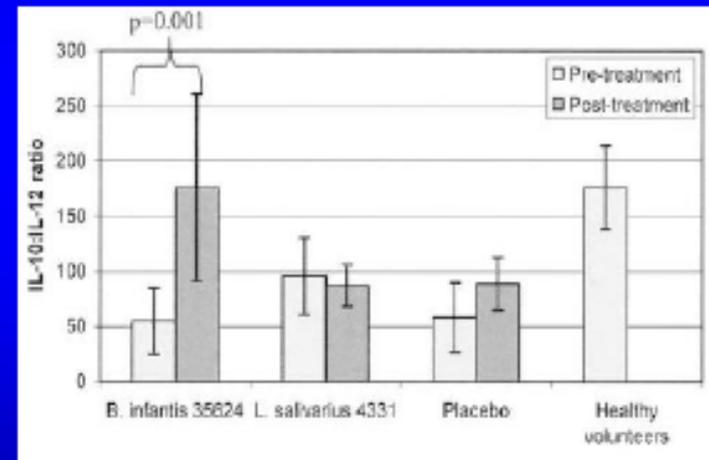
- Constipation :
 - Apports en fibre
 - Majoration du ballonnement
 - Macrogols
- Diarrhée
 - Ralentisseurs du transit
 - Risque de majoration douleur
- Alternance diarrhée constipation
 - Plus proche de constipation que diarrhée
 - Ralentisseurs : inefficaces
 - Mucilages +++

Traitement

Probiotiques



Mécanismes ?
Régulation de la flore ?
Action anti-inflammatoire



Méta-analyse : RR 0,71 (IC95 % : 0,57-0,88)

Nombre de patients à traiter : 4 (IC 95 % 3-12)

Traitement

Régimes

- Alimentation : relation symptômes et prise alimentaire \approx 50 % des patients
- Allergie IgE : exceptionnelle
- Intolérance IgG médiée ?
 - 2 essais positifs
 - Aucun test immunologique validé dans le commerce (attention aux escrocs !)
- FODMAP : Fermentable Oligo Di and Monosaccharides and Polyol
 - Préparations industriels
 - Fructose
 - Consultation diététique ?
- ATTENTION aux régimes chez des patients obsessionnels

FODMAPs

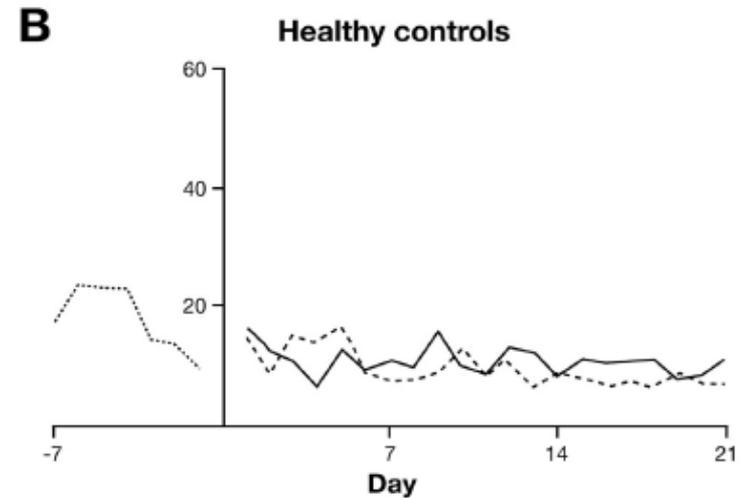
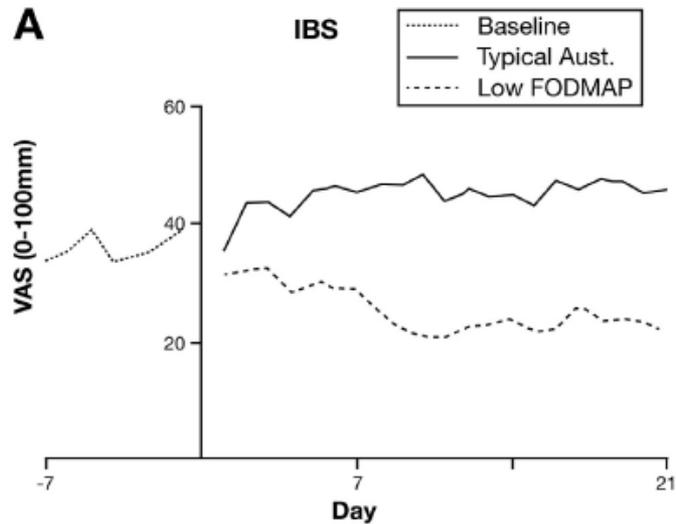
Tableau 1. Principaux aliments contenant des FODMAPs

Sucres	Sources alimentaires
Oligosaccharides : FOS (fructo-oligosaccharides), GOS (galacto-oligosaccharides)	Blé, orge, seigle, oignons, poireaux, ail, échalote, artichaut, betterave, fenouil, petits pois, chicorée, pistache, noix de cajou, légumineuses, lentilles et pois chiches
Disaccharides : lactose	Lait, fromages frais non affinés
Monosaccharides : fructose (lorsqu'il est en excès par rapport au glucose)	Pomme, poire, mangue, cerise, pastèque, asperge, sucre de table, pois mange-tout, miel, sirop de glucose-fructose
Polyols : sorbitol, mannitol, maltitol et xylitol	Pomme, poire, abricot, cerise, nectarine, pêche, prune, pastèque, champignon, chou-fleur, chewing-gums et sucreries diverses

Régime pauvre en FODMAPs

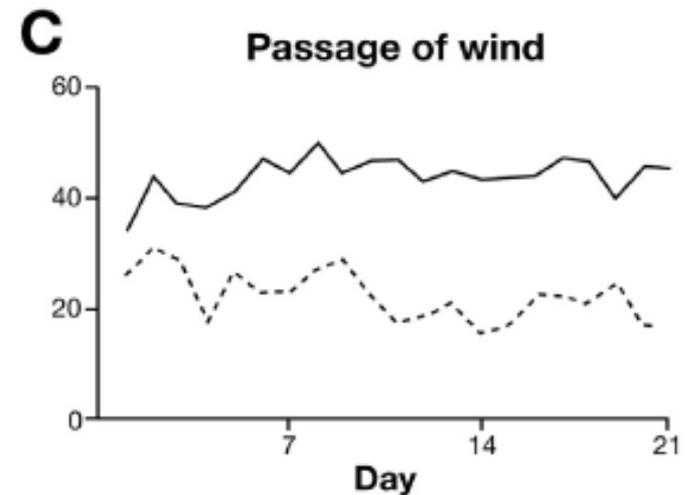
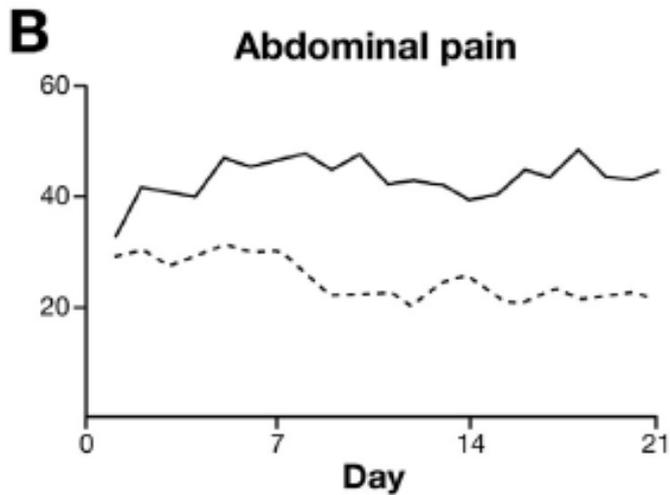
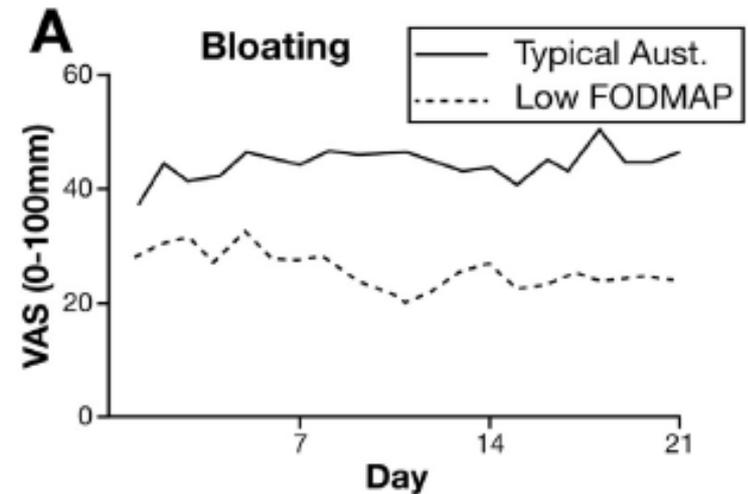
Etude contrôlée / cross-over

30 patients



Régime pauvre en FODMAPs

Etude contrôlée / cross-over
30 patients



Intolérance au lactose

Lactose : principal sucre du lait non directement assimilable

Lactase : enzyme hydrolyse >>> glucose et galactose assimilables

activité maxima de la naissance au sevrage
puis perte jusqu'à 90% activité à âge adulte

perte activité chez adulte	3%	suédois
	20%	nord France
	40%	sud France
	75%	grecs
	100%	africains

Yaourt possède son propre microbiote avec lactase

Réactions indésirables aux aliments

Immunologiques

**ALLERGIE
ALIMENTAIRE**

**Réactions hypersensibilité immédiate
(IgE)**

Réactions d'hypersensibilité retardée
(Non IgE médiée)

Non immunologiques

**INTOLÉRANCE
ALIMENTAIRE**

Pharmacologique

Aliments
histamino-libérateurs
Apports excessifs
en amines

Choucroute, fraises, produits
fermentés, vins blancs,
crustacés ...

Enzymatique

- ✓ déficit en lactase
- ✓ phénylcétonurie
- ✓ galactosémie
- ✓ favisme ...

Allergie ou intolérance alimentaire

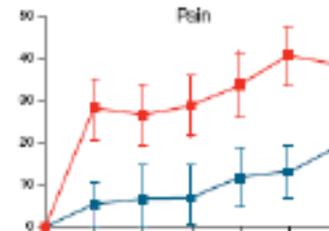
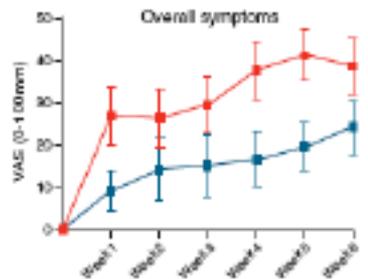
	Allergie	Intolérance
Terrain	atopique, allergique	urticaire chronique
Dose	indépendante	dépendante
Allergène en cause	souvent unique	souvent multiples
Sensibilisation préalable	OUI	NON
Réaction en cas d'exposition à l'allergène	systématique	aléatoire
Activation des mastocytes	<i>via</i> 2 IgE spécifiques	<i>via</i> récepteurs de surface (CD48, codéine, Toll, ...)
Sévérité	potentiellement létale (anaphylaxie)	théoriquement non fatale (réactions anaphylactoïdes)
TPO double aveugle	+	-


Régime d'éviction

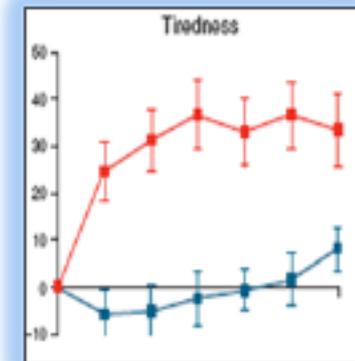
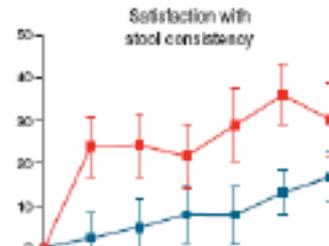
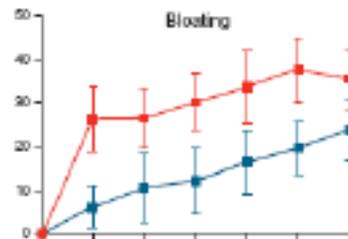

Pas de régime d'éviction

Quid de l'intolérance au gluten ?

103 patients avec SII (selon Rome III)
Sélection des patients après
- exclusion maladie coeliaque
- amélioration des symptômes après 4 semaines de RSG
→ 39 patients « répondeurs » au RSG : charge au gluten
en double aveugle, randomisé contre placebo
(Supplémentation 16 g/j gluten, soit placebo)



■ Gluten
■ Placebo

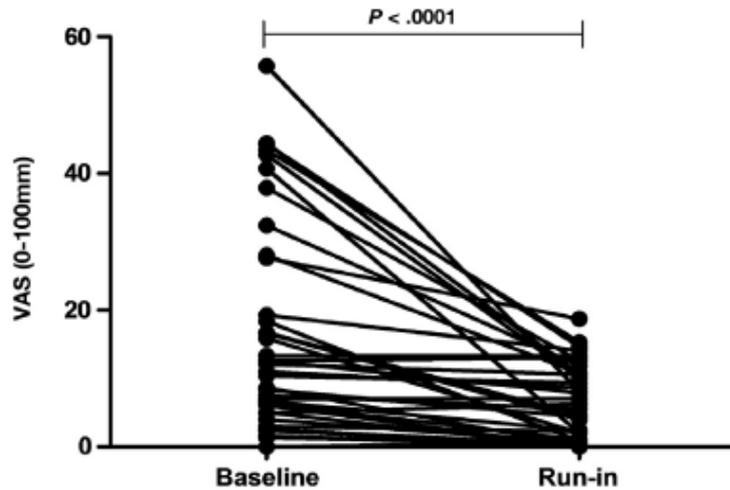


Quid de l'intolérance au gluten ?

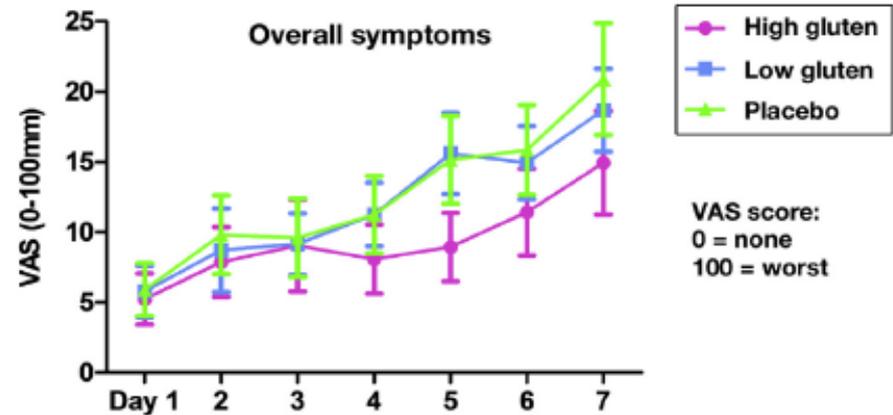
Rapportée par 13% (79% femme)

RSG 3,7% (mal cœliaque:0,8%)

Etude double aveugle contre placebo dans cette population



R. pauvre FODMAP



R. avec GLUTEN

Allergie ou intolérance alimentaire

	Coeliaque (n=100)	Hypersensibilité au gluten (n=276)	SII (n=50)
Atopie	8%	29%	6%
ATCD d'allergie alimentaire dans l'enfance	6%	18%	14%
Anémie	78%	24%	8%
Amaigrissement	52%	35%	4%
Anti-gliadine (IgG)	78%	55%	14%
Haplotype DQ2 / DQ8	100%	53%	28%
Infiltrat lymphocytaire duodéal T CD3 ⁺ >25/100 cellules épithéliales	100%	90%	0%
Infiltrat à éosinophiles duodéal	+	++	+
Atrophie villositaire	+	-	-



Traitement

Hypnose

Douleur

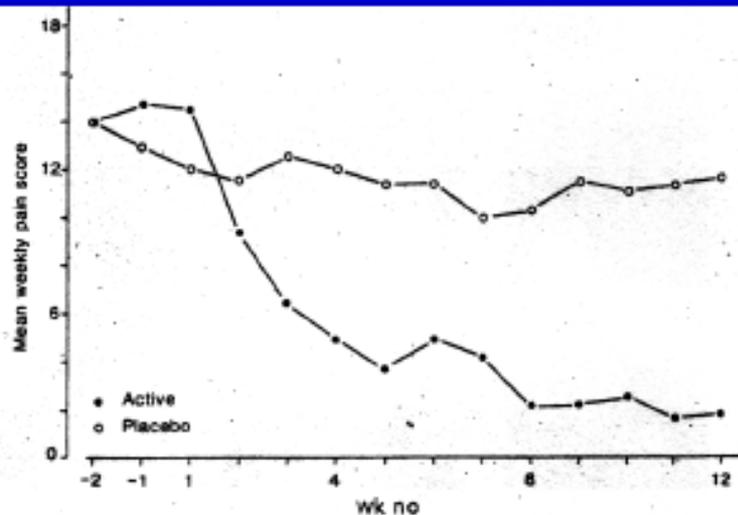


Fig 1—Change in mean weekly scores for abdominal pain during trial.

Ballonnements

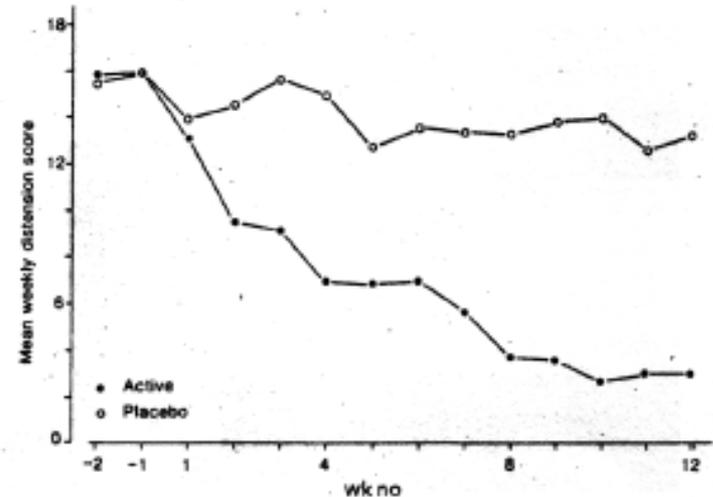


Fig 2—Change in mean weekly scores for abdominal distension during trial.

Efficacité à long terme (18 mois) :

< 50 ans : 95 %

> 50 ans : 20 %

Whorwell PJ et al, Lancet 1984

Whorwell PJ et al, Gut 1987

Traitement

Autres

- Ce qui n'est pas efficace
 - Évaluation correcte
 - Acupuncture
 - Phytothérapie : *hypericum perforatum*
 - Placebo > traitement (P < 0.05)
 - Jamais évalué → à proscrire
 - Hydrothérapie du colon et autres charlatanismes
 - Cures thermales
- Ce qui est peut-être efficace
 - Ostéopathie :
 - 2 essais randomisés (JFHOD 2011)
 - Vraie ostéopathie > ostéopathie placebo

Traitement

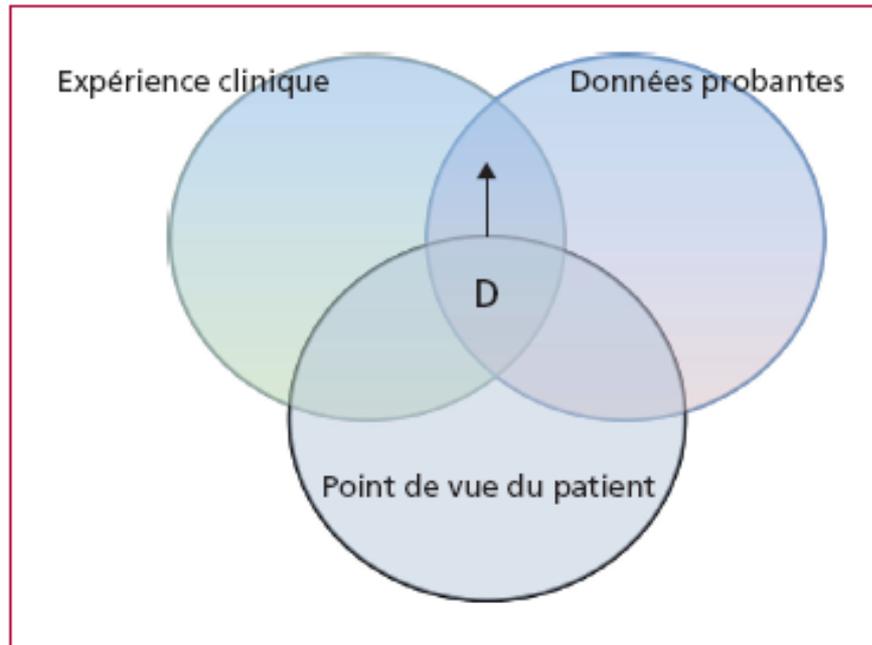
En cours d'évaluation

Table 1. Drugs in Development for IBS in Open or Planned and Classified by Phase I to III Clinical Trials

Drug/agent in development	Mechanism	IBS patients	Phase
SSR241586	NK2/NK3 antagonist	IBS	I
SAR102779	NK2/NK3 antagonist	IBS	I
Octreotide	Somatostatin analog	Women only	I
Guanlib (SP304)	Guanylate cyclase-C agonist	IBS-C	I
RR210	5-HT ₃ partial agonist	IBS	I
BMS 562086	CRF-1 antagonist	IBS	I
GW876008	CRF-1 antagonist	Women only	I/II
LX1031	Tryptophan hydroxylase inhibitor	IBS	I/II*
Dextofisopam	2,3-Benzodiazepine agonist	IBS	II
Citalopram	Selective serotonin reuptake inhibitor	IBS	II
AST 120 (kremeczin)	Adsorbs bile acids and bacterial toxins	Non-IBS-C	II
Traditional Chinese medicine	Herbal medicine	IBS	II
AGN 203818	Alpha 2B agonist	Pain predominant IBS	II
VSL#3	Probiotic combination	IBS-D	II
Flora-Q	Probiotic	IBS-D	II
<i>Lactobacillus farciminis</i>	Probiotic	IBS-D	II
Tianeptine	Enhances serotonin reuptake	IBS	II
DDP733	Partial 5-HT ₃ agonist	IBS	II
DDP225	Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor	IBS-D	II
Mesalamine	5-Aminosalicylate	PI-IBS	II
Ibaconda (olsalazine/colchicine)	5-aminosalicylate/intestinal secretion	IBS-C	II
Gastrafate IB (sucralfate)	Sucrose sulfate-aluminum salt; cytoprotection	All subtypes	II/III
Averapamil	Enantiomer of verapamil; calcium channel blocker; 5-HT _{2b} and melatonin (MT ₁) binding	IBS-D	III
Linadotide	Guanylate cyclase-C agonist	IBS-C	III
Rifaximin	Antibiotic	IBS-D	III
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Probiotic	IBS-D	III

CRF, corticotropin releasing factor; NK, neurokinin.

Bonne décision selon *Evidence Based Medicine*



" Guérir parfois , soulager souvent , écouter toujours "

Louis Pasteur

LE COLON

ce mal aimé , méconnu

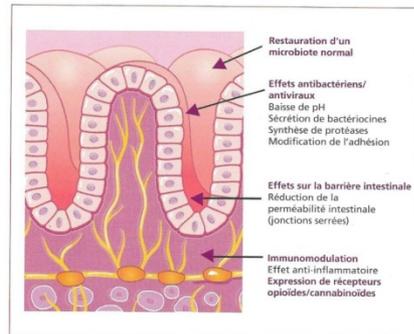
qui peut nous faire souffrir

qui est pourtant notre ami

Espoirs thérapeutiques

Manipulation du microbiote résident

- antibiotiques (action rarement ciblée)
- prébiotiques
- probiotiques (bactéries, levures bénéfiques pour santé ?)



très rares études en double aveugle

>>> PRUDENCE

- reprogrammation génome bactérien

Transplantation fécale

Transplantation de microbiote fécal

Le donneur

anonyme ++ ou non
unique ou multiples
sélection
registre

Préparation

recueil, dilution, filtration, délai ...
standardisation
fécalothèque

Administration

lavement, per coloscopie, sonde naso duodénale

Pour résumer : profil « idéal » du donneur

- Age : 18-65 ans
- IMC < 30
- Absence de pathologies chroniques
- Absence de traitement curatif au long cours
- Absence de prise d'antibiotiques dans les 3 mois précédant le don
- Absence de séjour à l'étranger dans les 3 mois précédant le don
- Absence de résidence de plusieurs années en zone intertropicale
- Absence d'hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois précédant le don
- Absence de troubles digestifs à type de diarrhée aiguë ou chronique dans les 3 mois précédant le don
- Absence d'antécédents de fièvre typhoïde
- Aspect macroscopique normal des selles
- Dépistage négatif d'agents infectieux (cf. liste proposée en annexe 1)

**Recommandations
ANSM**

Transplantation de microbiote fécal

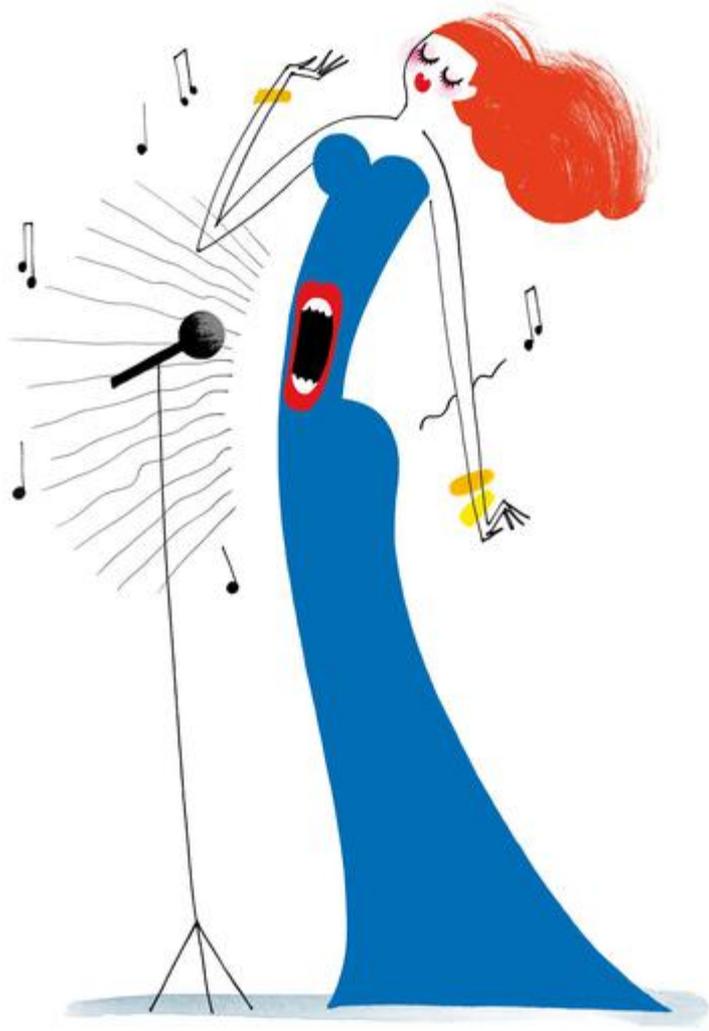
Indications

Actuelle

Infection à *Clostridium difficile* récidivante (3 épisodes) après échec de Tt par Vancomycine ou Fidaxomycine

Dans l'avenir

- maladies chroniques inflammatoires intestinales
- protection vis-à-vis hépatite alcoolique aigue / Tt encéphalopathie hépatique
- traitement de l'insulino - résistance (syndrome métabolique, diabète, obésité)
- réduction athérosclérose et risques cardio-vx
- maladies auto-immunes



IBS : PROBIOTIQUES

- Plusieurs études de qualités diverses, n'incluant généralement qu'un petit nombre de patients.
- S'ils sont efficaces, c'est principalement sur le symptôme de ballonnement et de flatulence.
- Pas d'effet sur le tableau symptomatique global de l'IBS, à l'exception d'études réalisées avec le *Bifidobacterium infantis*.



IBS : PSYCHOTHÉRAPIES

- Thérapies utilisées:
 - Thérapies Cognitives et Comportementales (TCC) (10)
 - Psychothérapie dynamique(2)
 - Hypnothérapie(2)

- 14 études contrôlées:
 - Dans 8 études, supérieures au traitement de contrôle
 - Dans 5 études, pas d'effet significatif par rapport aux contrôles
 - En général, études de mauvaise qualité

- Efficacité non clairement établie



IBS : PSYCHOTROPES; ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES (ATC)

- ATC vs placebo: 11 études contrôlées dans les troubles fonctionnels gastro-intestinaux ont été identifiées:
 - amitriptyline (3 études)
 - désipramine (2 études)
 - doxépine (1 étude)
 - clomipramine (1 étude)
 - trimipramine (2 études)
 - miansérine (1 étude).
- L'odds ratio d'amélioration sous ATC=4,2, NNT=3,2

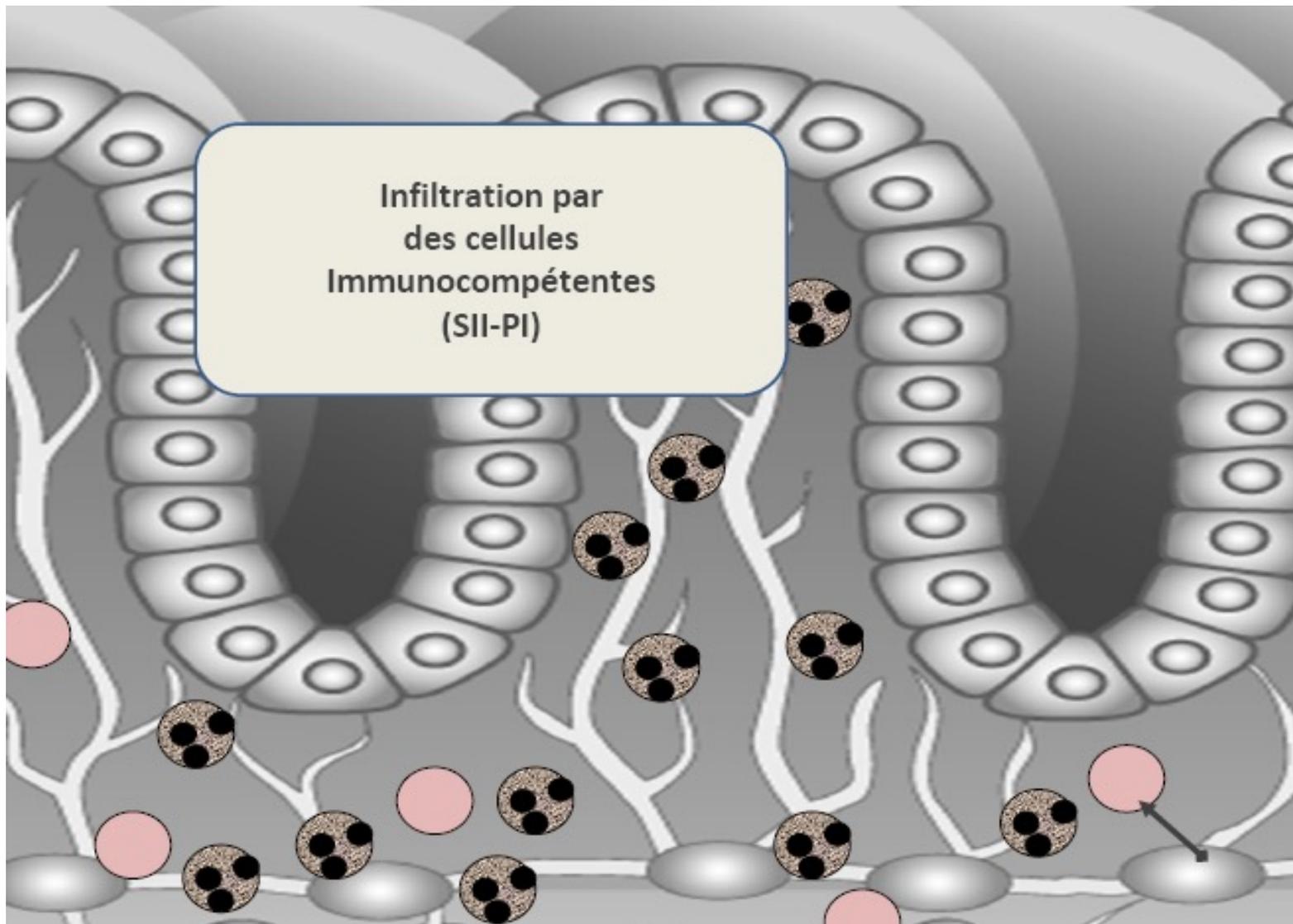


IBS : PSYCHOTROPES; SSRI

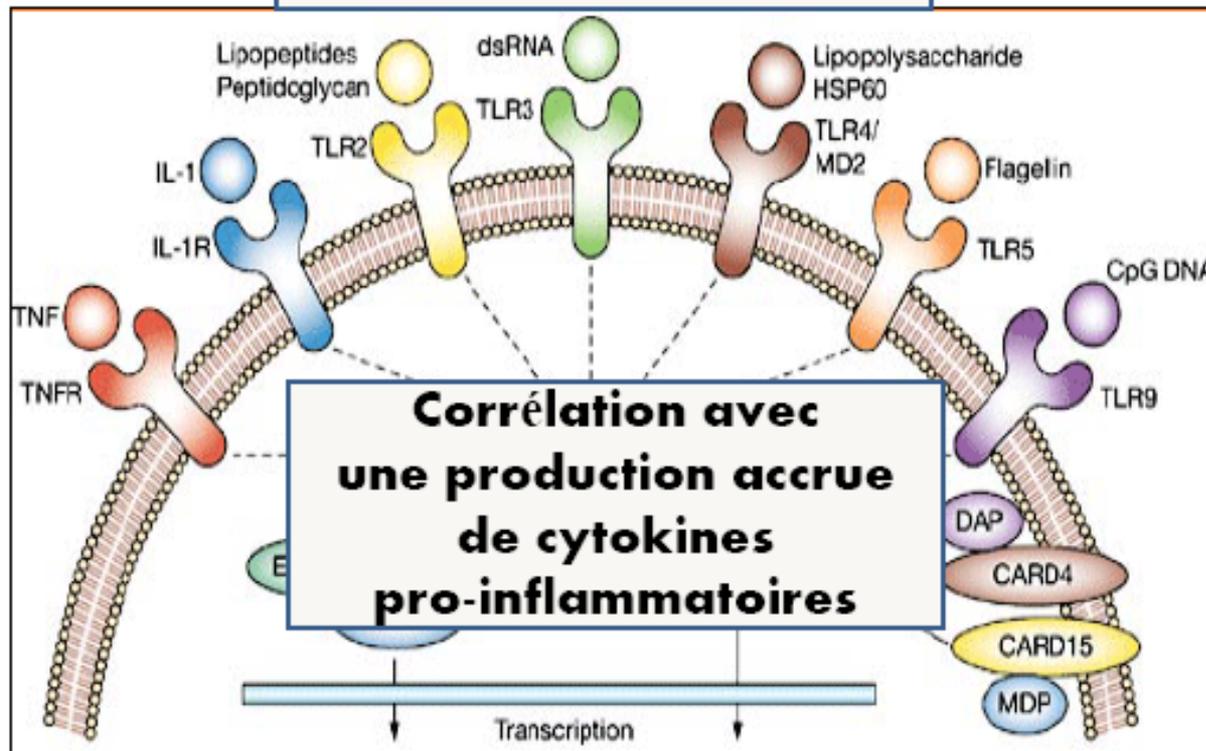
- Une étude randomisée et contrôlée sur la **paroxétine** dans l'IBS dont les symptômes n'ont pas répondu à un régime riche en fibres : 63% des patients traités par paroxétine ont rapporté une nette amélioration de leur bien-être comparativement à 26% seulement des patients du groupe placebo ($p < 0,01$).
- Creed et al.(2003) ont comparé le traitement médical standard, la **paroxétine**, et une psychothérapie psychodynamique interpersonnelle et montré que la psychothérapie ou la paroxétine ont amélioré la qualité de vie liée à la santé par rapport au traitement standard.
- **Le citalopram** a considérablement amélioré les douleurs abdominales, le ballonnement, l'incidence des symptômes sur la vie quotidienne des patients et leur sensation générale de bien-être par rapport au placebo. Il n'a par contre eu qu'un effet modeste sur le schéma de défécation. Les changements enregistrés au niveau des scores de dépression ou d'anxiété n'ont pas été corrélé à l'amélioration des symptômes (Tack et al 2006)



Infiltration par
des cellules
Immunocompétentes
(SII-PI)



Surexpression de TLR2 et TLR4



Belmonte-Zalar L et al PlosOne 2012

Hypersensibilité

Citrate d'alvéine + siméthicone
Antidépresseurs tricycliques ou IRS
Prégabaline, Gabapentine...

Troubles moteurs

Phloroglucinol, Pinaverium
Mebeverine, Trimébutine,
Montmorillonite...

Inflammation

Stéroïdes ? Mesalazine ?

Anomalies du microbiote

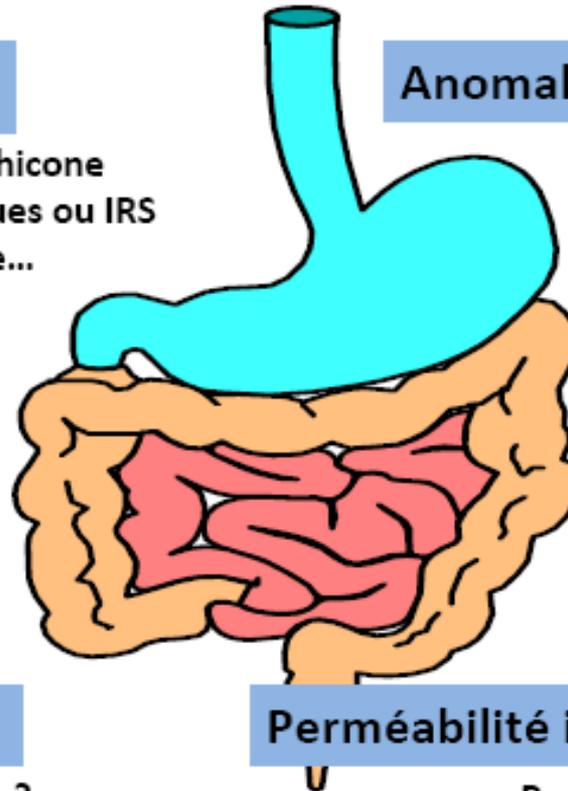
Antibiotiques (rifaximine),
Probiotiques,
Prébiotiques
Symbiotiques

Anomalies des acides biliaires

Colestyramine
Chenodeoxycholate

Perméabilité intestinale accrue

Probiotiques ?



PSYCHOTHERAPIE

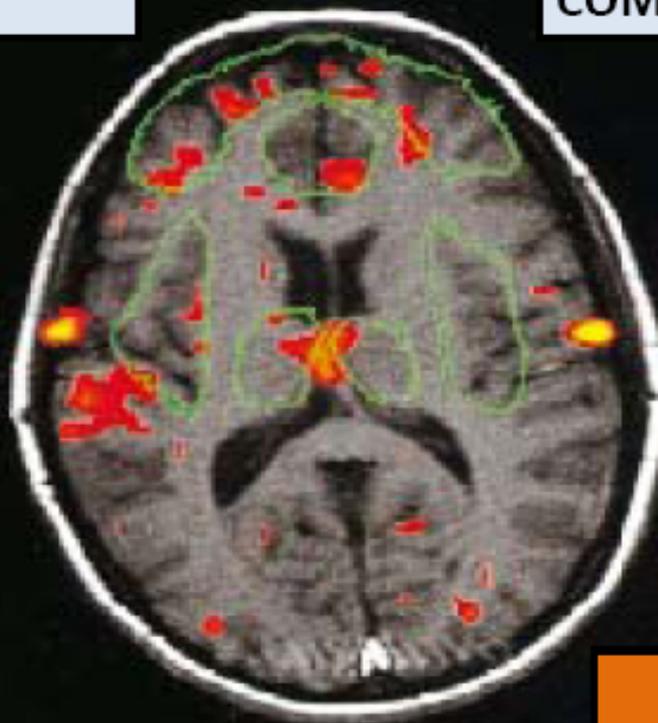
THERAPIE
COGNITIVO
COMPORTEMENTALE

HYPNOSE

RELAXATION

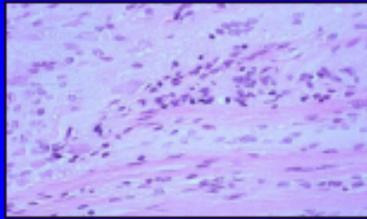
STIMULATION MAGNETIQUE
CORTICALE

PROBIOTIQUES ?

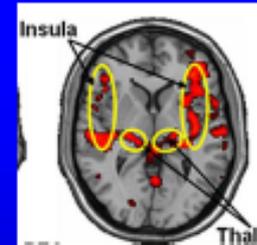


Facteurs psycho-sociaux
stress, dépression, anxiété
abus sexuels

Micro-inflammation

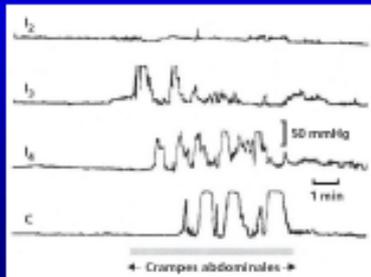


Anomalie dans le contrôle
de la douleur : moelle épinière
SNC



Douleur

Trouble de la motricité



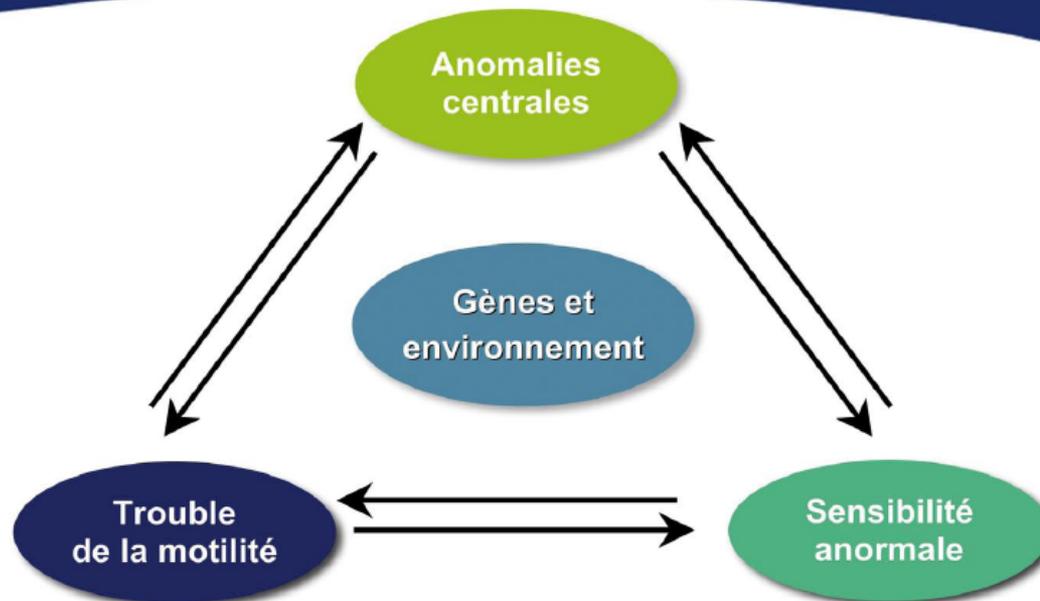
Dysbiose
CBCG

Hypersensibilité viscérale

Voire d'autres mécanismes....

Physiopathologie

TROUBLES FONCTIONNELS : CONCEPTS PHYSIOPATHOLOGIQUES

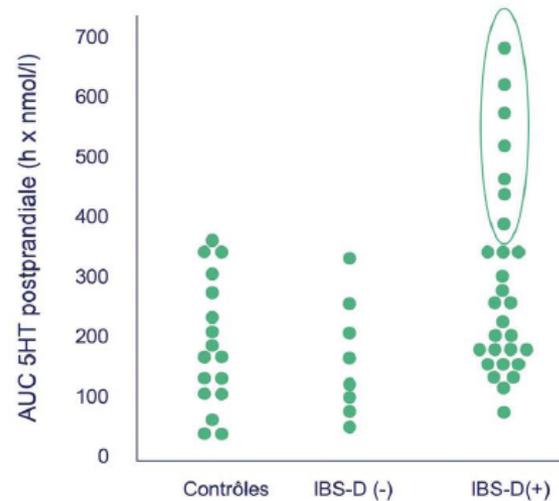


47



Physiopathologie

IBS :
TAUX POST-PRANDIAUX DE 5HT



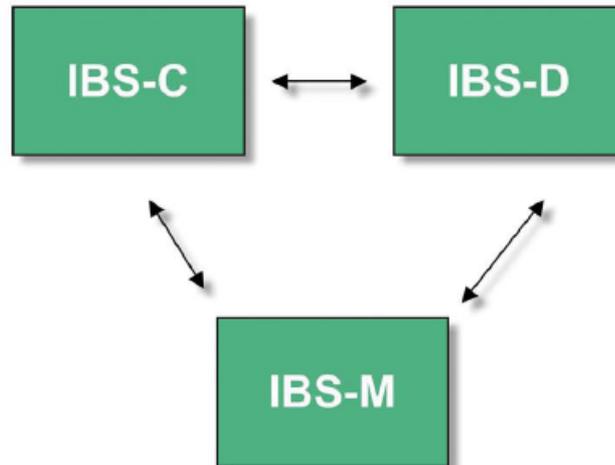
58

Houghton et al., 2003



Définition / Diagnostic

IBS (ROME III) :
SOUS-GROUPES



Proportions de patients stables dans chaque sous-groupe au fil du temps mais dans 75% il y a eu un changement au niveau du sous-groupe.



Définition / Diagnostic

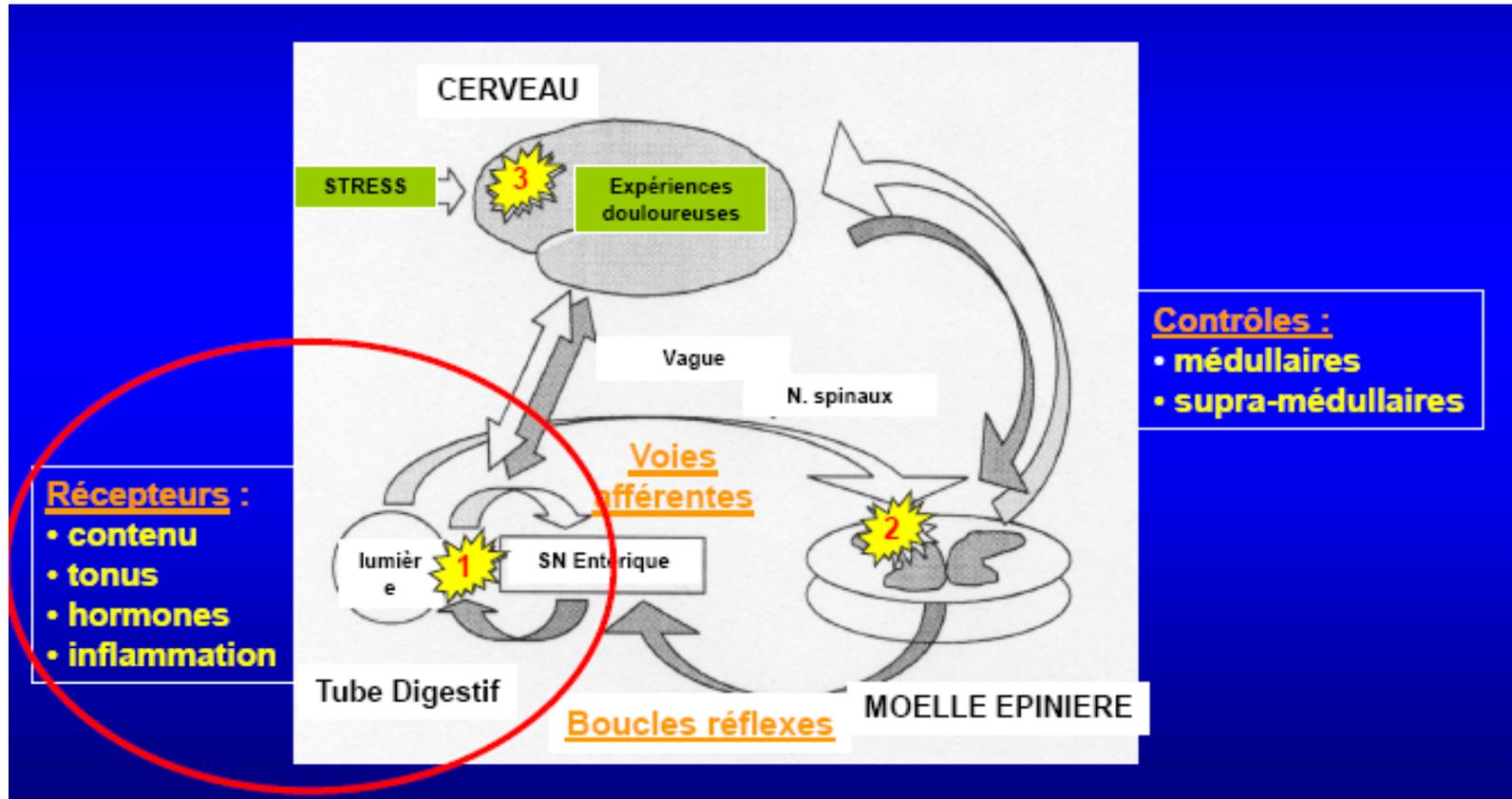
IBS :
DRAPEAUX ROUGES



- Hémorragie rectale
- Perte de poids
- Température
- Anémie
- Antécédents familiaux de cancer du côlon
- Résultats à l'examen clinique

Traitement

Médicaments



Traitement

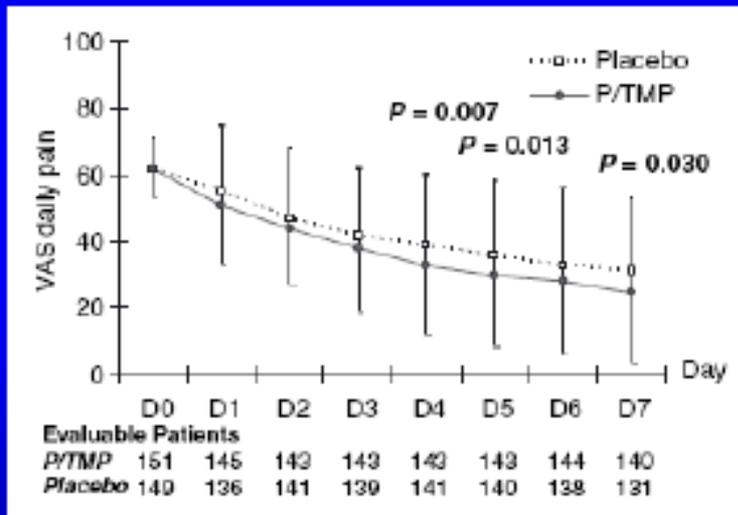
Antispasmodiques

- Molécules anciennes
- Évaluation :
 - Méthodologie parfois non rigoureuse
 - critères d'inclusion, design...
 - Ne répondant plus aux standards actuels
- 4 méta-analyses :
 - 3 positives, 1 négative
 - Actions sur la douleur
 - mébévérine, trimébutine, otilonium bromide

Traitement

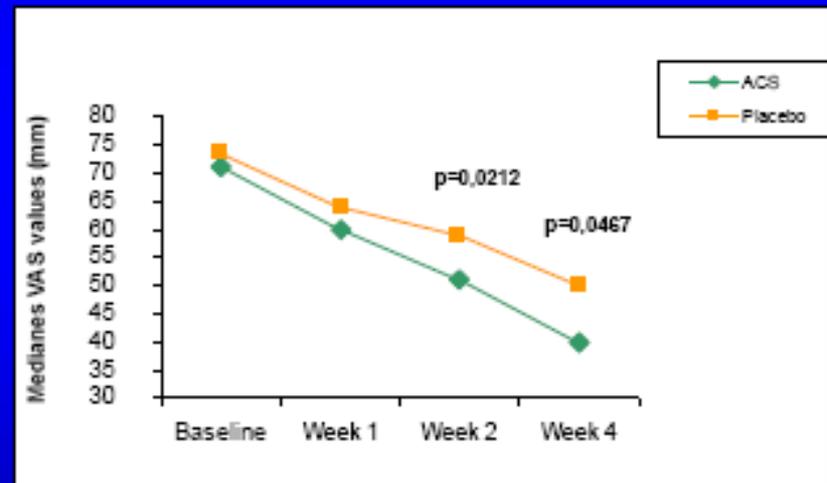
Antispasmodiques : réévaluation moderne

Phloroglucinol



Chassany et al. Aliment Pharmacol Ther 2007

Citrate d'Alvéine + siméthicone

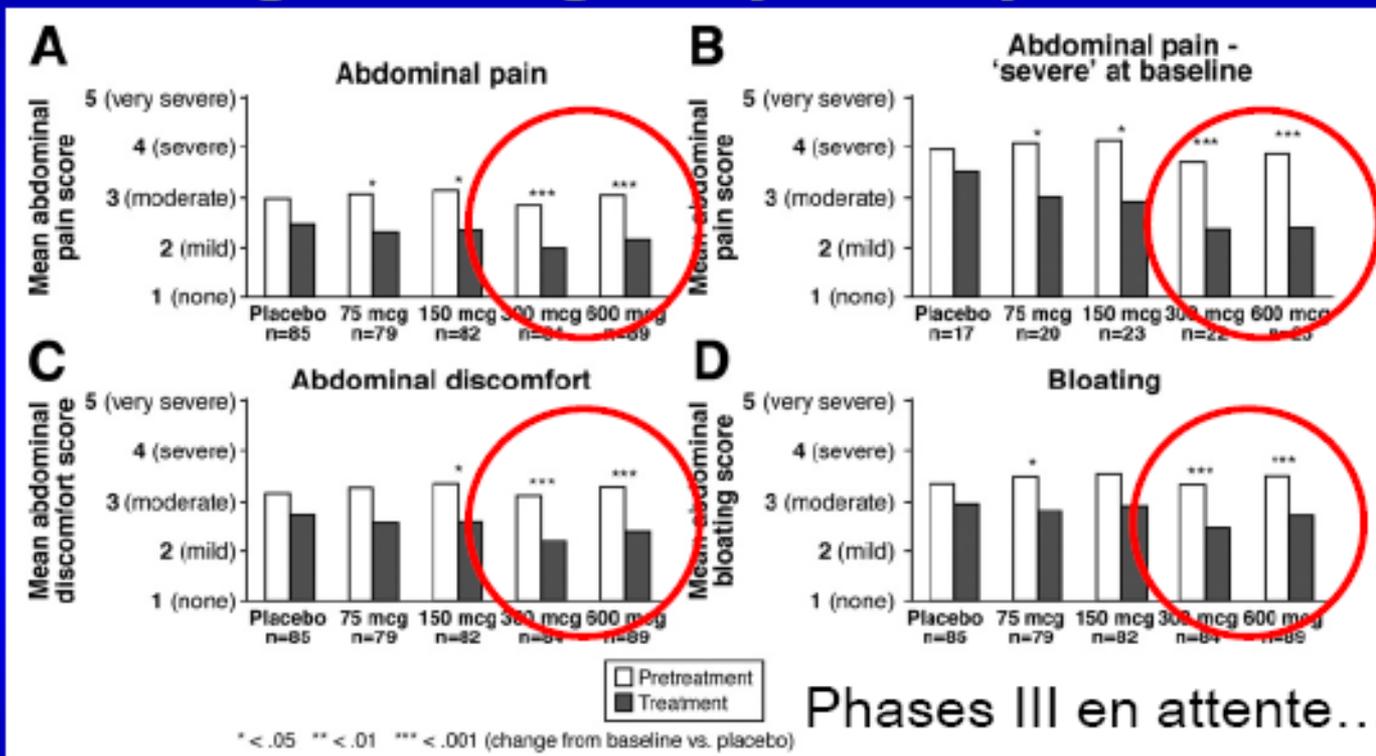


Wittmann et al. Aliment Pharmacol Ther 2010

Autres antispasmodiques : génériques → jamais réévalués !

Traitement

Le futur : Linaclotide (agoniste guanylate cyclase)

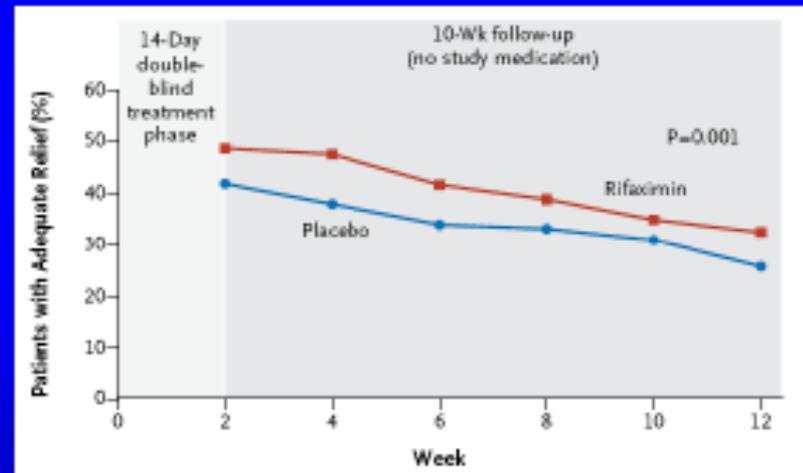


Prucalopride, lubiprostone : constipation, développement SII-C ?

Traitement

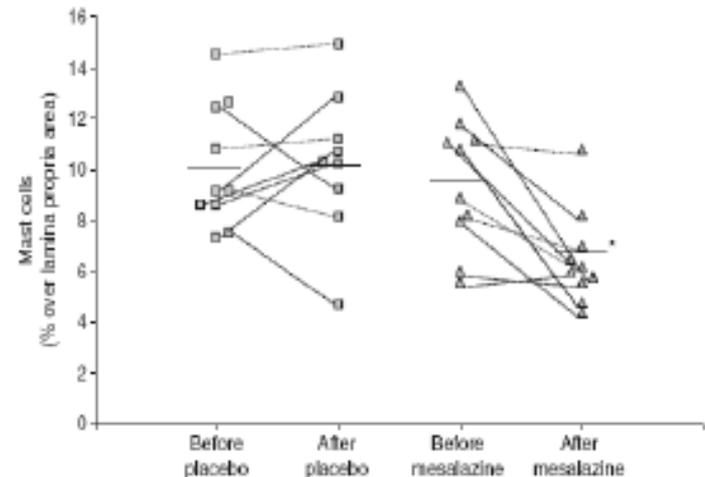
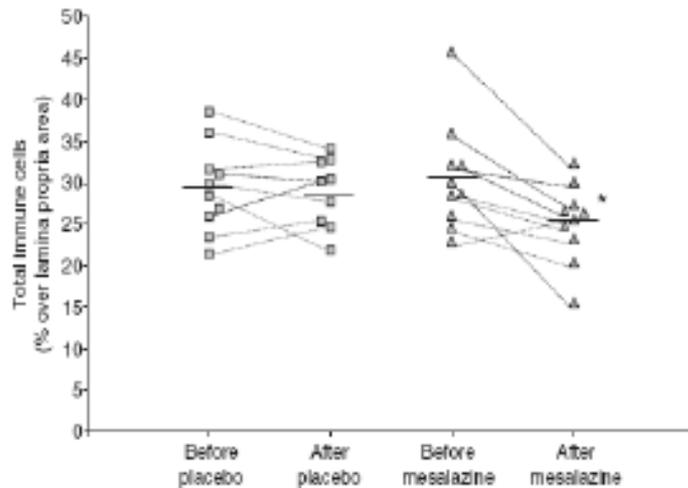
Antibiotiques

- Rifaximine
- 550 mg x 3, 15 jours
- SII non constipés
- 1260 patients
- Supérieur au placebo
 - Jugement global
 - Douleur
 - Ballonnements
 - Delta : 9 à 10 %



Traitement

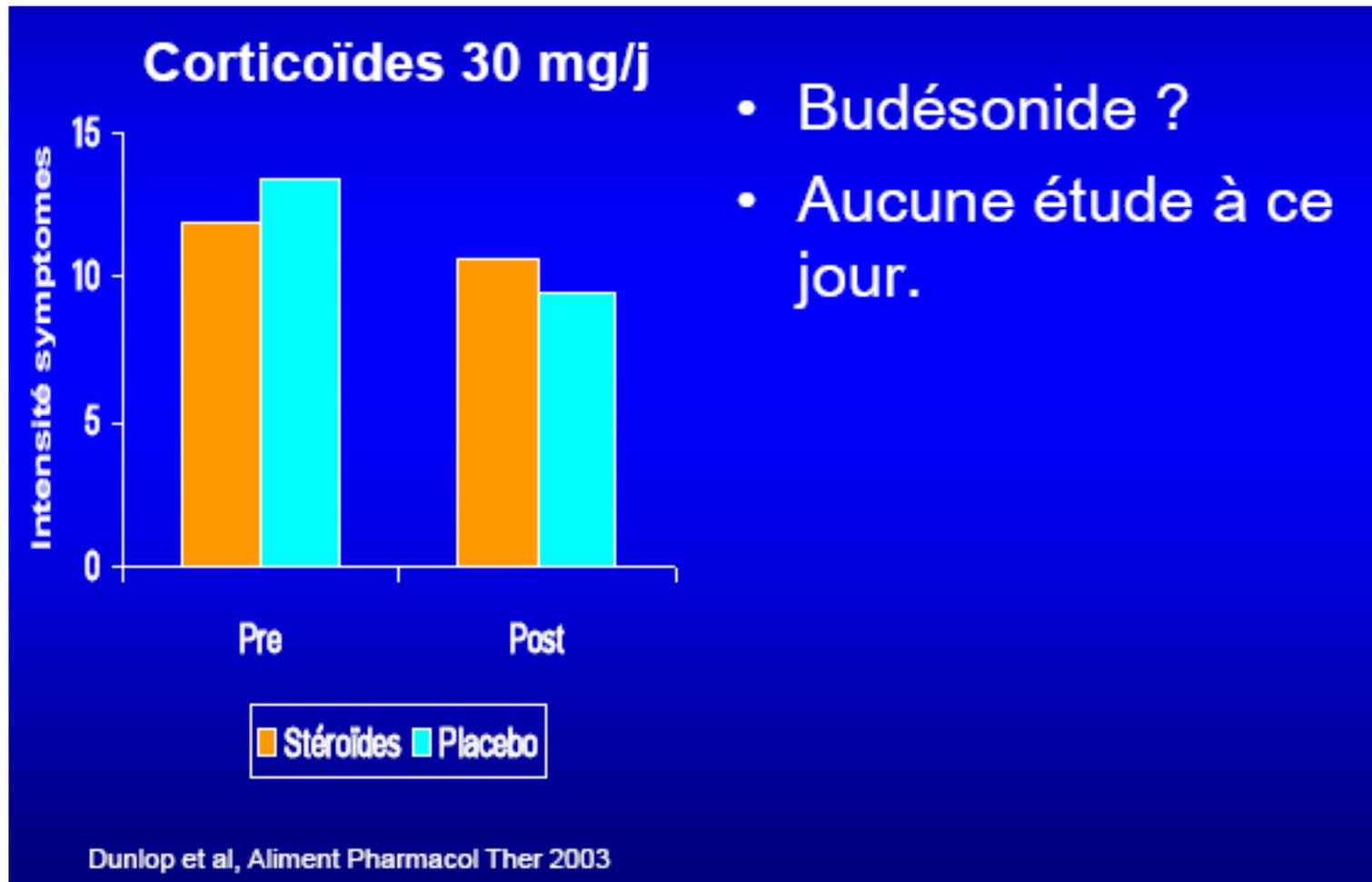
Anti-inflammatoires : 5 ASA et dérivés



Etude randomisée vs placebo
20 patients
Mesalazine 2,4 g/j, 8 semaines
Pas d'effets sur les symptômes
Diminution des cellules inflammatoires

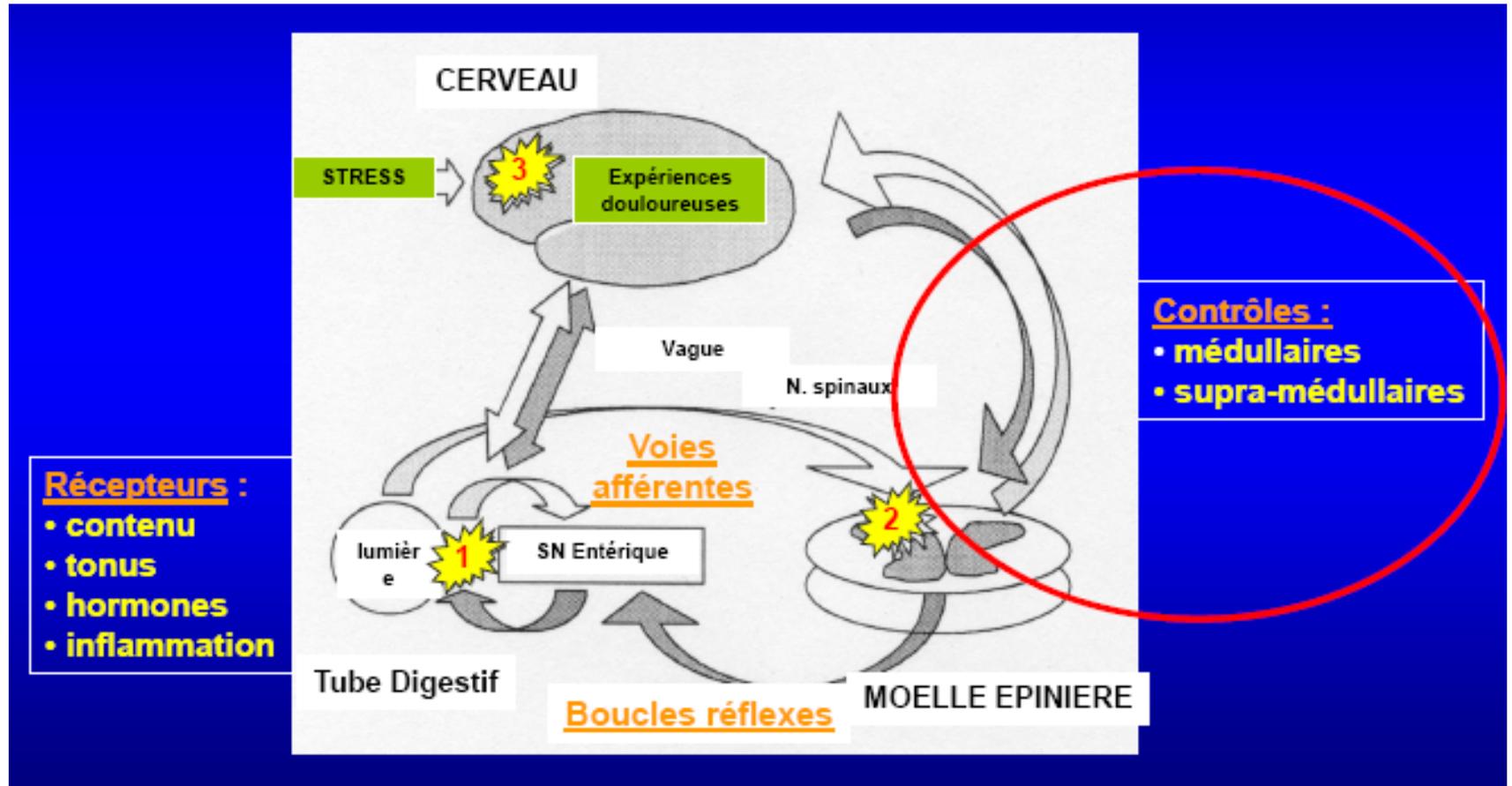
Traitement

Anti-inflammatoires : stéroïdes



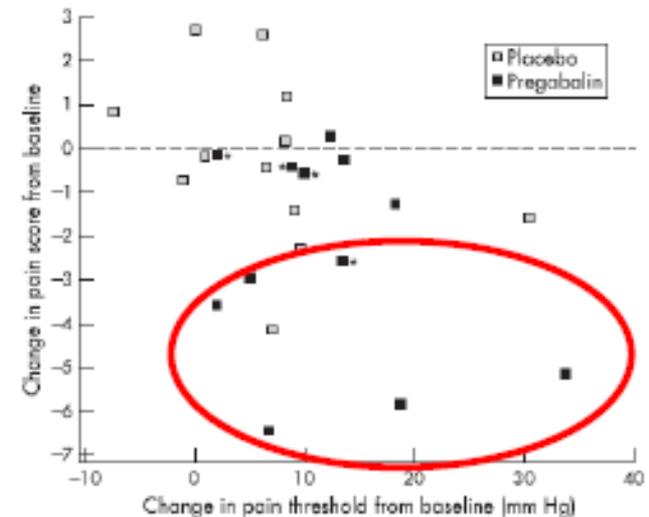
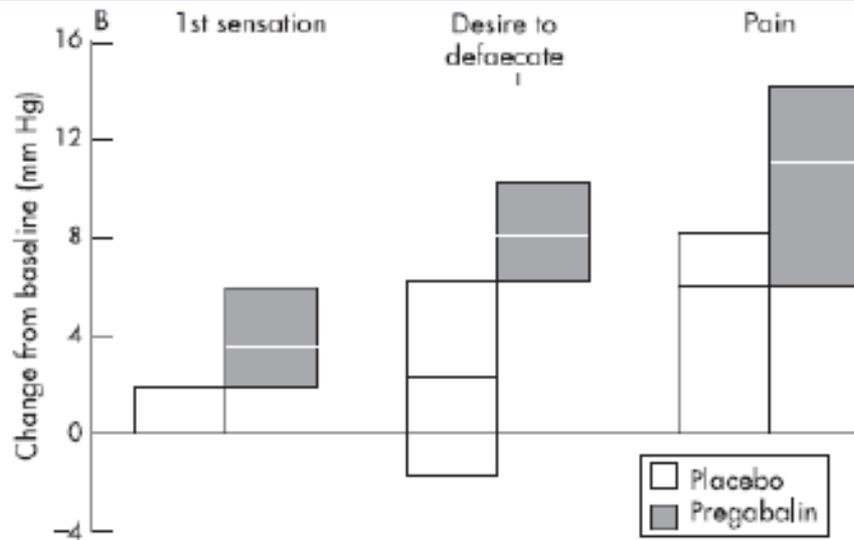
Traitement

Médicaments



Traitement

Prégabaline (Lyrica 50-60 mg) et sensibilité rectale



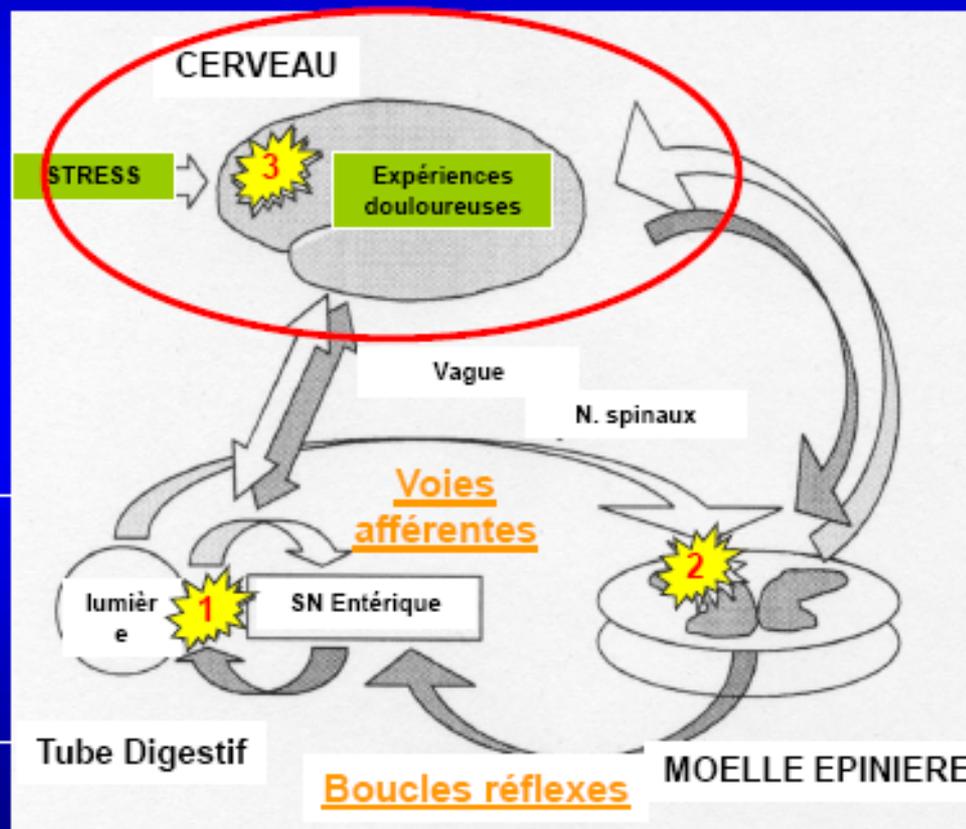
Répondeurs : 57 %

Doses progressives → 150 à 450 mg/j

Tolérance médiocre !

Traitement

Médicaments



Récepteurs :

- contenu
- tonus
- hormones
- inflammation

Contrôles :

- médullaires
- supra-médullaires

Traitement

Anti dépresseurs

- Mécanismes d'action :
 - Modulation centrale et périphérique des mécanismes de contrôle de la douleur.
 - Troubles anxio-dépressifs associés
- Inhibiteurs Recapture Sérotonine :
 - Résultats discordants
 - paroxétine, fluoxétine, citalopram
- Tricycliques : effets bénéfiques
 - Imipramine, désipramine
 - Études cliniques
 - Etudes mécanistiques

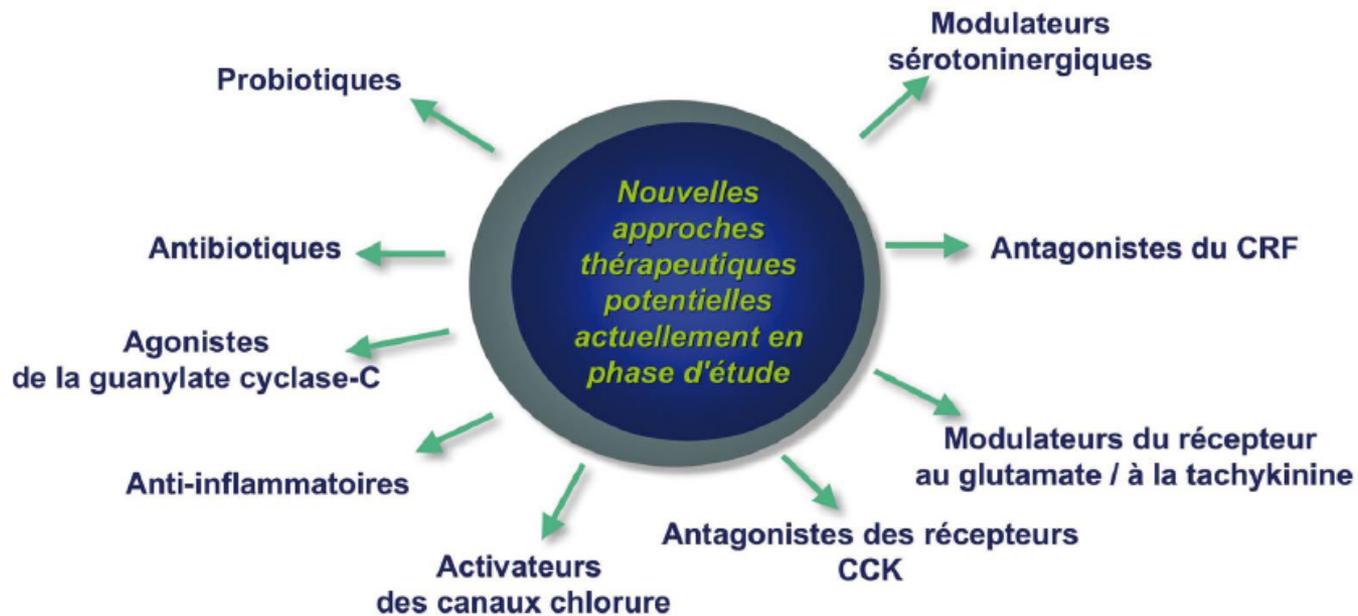
Traitement

Anti dépresseurs

- Expliquer leur utilisation
 - Action sur la douleur et non une douleur psychique nécessitant un traitement à visée psychique....
 - Compliance : facteur de réussite !
- Schéma thérapeutique : douleurs neuropathiques
 - Faible dose adaptée : 25-50 mg imipramine
 - Augmentation progressive pour limiter effets secondaires
- Efficacité :
 - Décalée : 2-6 semaines
 - Durée si efficace : 6 mois ?

Traitement

IBS : NOUVEAUX TRAITEMENTS



Traitement

- Traitements multiples
- Cibles thérapeutiques : différentes
- Attitude pragmatique
 - Éducation, régulariser le transit, antispasmodique(s)...
 - Si échec patent : antidépresseurs en privilégiant les tricycliques
 - Si échec : anti-épileptique, hypnose
- Toujours réévaluer la plainte et penser à évoquer des douleurs abdominales non digestives (pariétales, rhumatologiques) en cas d'échec thérapeutique

Points forts

- ❶ Beaucoup d'essais thérapeutiques sont critiquables, Seuls les essais randomisés bien menés, selon les standards actuels, permettent de conclure à l'efficacité d'un traitement au cours du SII.
- ❷ Parmi, les antispasmodiques disponibles, peu ont clairement démontré une efficacité sur la douleur abdominale.
- ❸ Certains probiotiques sont globalement efficaces au cours du SII.
- ❹ Les antidépresseurs tricycliques à faible dose doivent être privilégiés par rapport aux inhibiteurs de recapture de la sérotonine.
- ❺ Parmi les traitements dits alternatifs, seule l'hypnose a clairement montré une action bénéfique sur les symptômes.

Traitement

Éducation thérapeutique

- Niveau de connaissance des patients :
 - Faible
 - Idées fausses : nombreuses
 - Majoration anxiété, recherche de soins, nomadisme, examens complémentaires...
 - Coloscopie normale : ne rassure pas !
- Éducation thérapeutique
 - Améliore qualité de vie, diminue intensité des symptômes
 - Livres, sites, éducations en groupe
 - Association de patients : APSSII

FODMAPs

Tableau 1. Principaux aliments contenant des FODMAPs

Sucres	Sources alimentaires
Oligosaccharides : FOS (fructo-oligosaccharides), GOS (galacto-oligosaccharides)	Blé, orge, seigle, oignons, poireaux, ail, échalote, artichaut, betterave, fenouil, petits pois, chicorée, pistache, noix de cajou, légumineuses, lentilles et pois chiches
Disaccharides : lactose	Lait, fromages frais non affinés
Monosaccharides : fructose (lorsqu'il est en excès par rapport au glucose)	Pomme, poire, mangue, cerise, pastèque, asperge, sucre de table, pois mange-tout, miel, sirop de glucose-fructose
Polyols : sorbitol, mannitol, maltitol et xylitol	Pomme, poire, abricot, cerise, nectarine, pêche, prune, pastèque, champignon, chou-fleur, chewing-gums et sucreries diverses

Tableau 1. Principaux aliments riches en différents « Fermentable Oligosaccharides Disaccharides, Monosaccharides and Polyols » (FODMAPS).

Aliments riches en fructose	Pommes, poires, pastèque, miel, jus de fruits industriels, sodas, fruits secs, sirop d'érable
Aliments riches en polyols	Bonbons, avocat, champignons, chou-fleur
Aliments riches en fructanes et galactanes	Blé, seigle, ail, oignons, artichauts, asperge, soja, poireau, lentilles, chou, chou de Bruxelles, brocoli