

Syndrome du côlon irritable

Aperçu et perspectives 2012

Nora Schaub^a, Niklaus Schaub^b

^a Wingate Institute of Neurogastroenterology, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University, London, UK

^b Gastroenterologie, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital, Bruderholz

Quintessence

- La prévalence du syndrome du côlon irritable (RDS) est de 5–15%, mais ¼ seulement des patients demande une aide médicale.
- Le RDS n'est pas un diagnostic par exclusion mais un diagnostic clinique basé sur les symptômes/l'anamnèse selon les critères de Rome III.
- L'étiopathogénèse du RDS est multifactorielle. Ces dernières années l'interaction entre intestin et système nerveux central, de même que les influences complexes auxquelles ils sont soumis, ont approfondi la compréhension du RDS («dysregulated brain-gut axis»).
- De nouveaux biomarqueurs (notamment la calprotectine dans les selles) facilitent le diagnostic différentiel avec des pathologies organiques.
- Si la souffrance est grande un traitement médicamenteux visant les symptômes gastro-intestinaux doit être complété par une psychopharmacothérapie ou une thérapie cognitivo-comportementale.

«La santé est le silence des organes.»

Paul Valéry (1871–1945)

Introduction

Depuis le dernier aperçu du syndrome du côlon irritable dans cette revue en 2001 [1] des progrès décisifs ont été accomplis dans la compréhension de l'étiopathogénèse des pathologies gastro-intestinales fonctionnelles (FGIE), et notamment du syndrome du côlon irritable (RDS). Ces acquis sont à la base de nouveaux traitements et concepts globaux dans la prise en charge de ces patients. Aucune importante nouvelle substance pour le traitement médicamenteux n'a été introduite ces 10 dernières années, au contraire, des échecs ont dû être constatés.

Importance

Les FGIE sont des pathologies fréquentes et souvent chroniques. A part la dyspepsie fonctionnelle le RDS est leur manifestation la plus fréquente. Des études épidémiologiques d'Europe et d'Amérique du Nord confirment une prévalence du RDS de 5–15% [2]. Mais seulement 25% environ de ces patients consultent un médecin [3]. Les femmes en sont atteintes 2 fois plus souvent que les hommes. Le RDS peut être la cause d'une souffrance considérable et d'une qualité de vie amputée, avec arrêts de travail et coûts sociaux élevés (30 milliards de dollars

U.S. par an au total) [4]. L'association RDS et maladies psychiatriques est importante en pratique clinique. 40–80% des patients demandant de l'aide à un médecin pour leur RDS souffrent également de dépressions, troubles anxieux et somatoformes. L'association à la fibromyalgie et à la migraine est tout aussi importante [5].

Physiopathologie

La compréhension de l'étiopathogénèse des FGIE et du RDS est toujours incomplète à l'heure actuelle. Nous partons du principe qu'il s'agit d'un processus multifactoriel. Les concepts physiopathologiques comportent hypersensibilité viscérale, motilité gastro-intestinale anormale, dysfonction du système nerveux autonome, activation du système immunitaire muqueux, facteurs psychologiques et (épi)génétiques [6]. Ces dernières années c'est surtout l'interaction complexe entre intestin et système nerveux central (SNC) qui a été étudiée et le concept de «dysregulated brain-gut axis» s'est établi [7] (fig. 1 .

Hypersensibilité viscérale

L'hypersensibilité viscérale est la perception de la douleur dans un organe interne à une intensité plus grande que prévu. Toutes les études dans lesquelles a été appliqué un stimulus algique viscéral dans le rectum/côlon/œsophage par ballonnets gonflables ont montré que les patients ayant un RDS ressentent la douleur à des volumes/pressions plus bas que les témoins [8–10]. La cause de cette hypersensibilité viscérale n'est pas claire et doit se situer à plusieurs niveaux: muqueux/sous-muqueux (suite à une inflammation discrète mais chronique et transmise par la sérotonine et la bradykinine des mastocytes), médullaire et cortical (modulation centrale anormale de la douleur) [11].

Abréviations

ANS	Système nerveux autonome
ATC	Antidépresseurs tricycliques
ENS	Système nerveux entérique
FGIE	Pathologies gastro-intestinales fonctionnelles
FODMAPS	Oligo-, di- et mono-saccharides et polyoles fermentables
NNT	Number needed to treat
RDS	Syndrome du côlon irritable
RDS-D	Syndrome du côlon irritable avec diarrhée
RDS-O	Syndrome du côlon irritable avec constipation
RDS-M	Syndrome du côlon irritable de type mixte
SNC	Système nerveux central
SSRI	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine



Nora Schaub

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

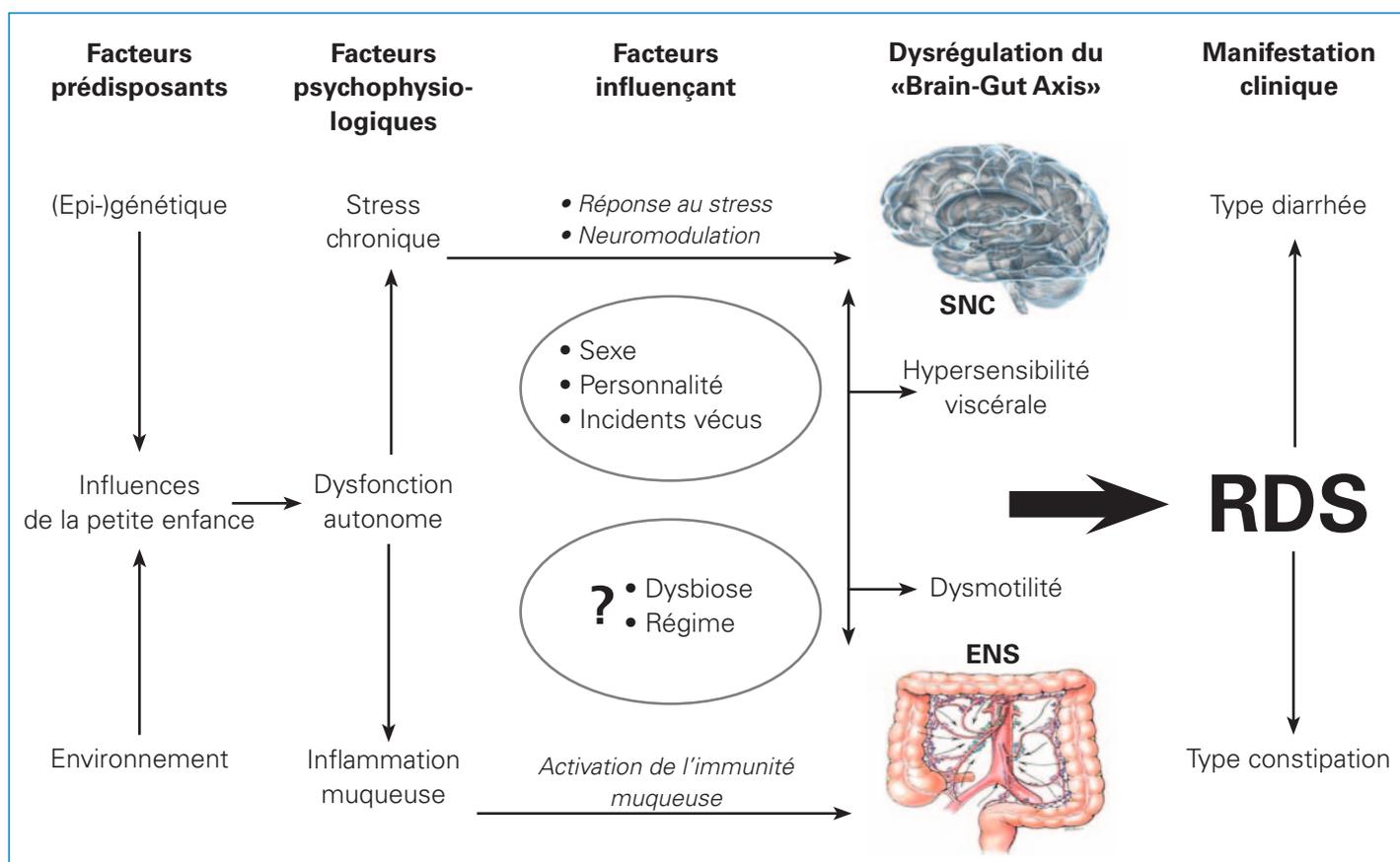


Figure 1
Concepts physiopathologiques du syndrome du côlon irritable (modifiés d'après [6]).

Motilité gastro-intestinale

Une motilité gastro-intestinale anormale a longtemps été considérée comme la principale caractéristique du RDS. De nombreuses anomalies ne sont cependant pas spécifiques. Le système nerveux entérique (ENS), localisé dans la sous-muqueuse et la couche musculaire, régule la fonction neuromusculaire de l'intestin et est également contrôlé par le système nerveux sympathique et parasympathique [12]. Dans le syndrome du côlon irritable les troubles de la motilité varient selon qu'il y a prédominance de diarrhée (RDS-D) ou de constipation (RDS-O). La sérotonine est l'un des plus importants transmetteurs de cette (dys)fonction motrice et le site d'action de nouvelles pharmacothérapies du RDS.

Système immunitaire muqueux et dysbiose

L'un des nouveaux concepts physiopathologiques du RDS est celui d'une inflammation muqueuse discrète mais chronique. La manifestation fréquente d'un RDS après infections gastro-intestinales parle également pour cette hypothèse. La prévalence du RDS postinfectieux est d'environ 10%. Les patients ayant des infections graves et prolongées et les femmes en sont plus fréquemment atteints [13]. Mais même en l'absence d'anamnèse d'infection gastro-intestinale la muqueuse des patients RDS contient plus de mastocytes et de lymphocytes T et B que la norme. Un déséquilibre de la microflore colique (ou dysbiose) est discuté comme étiologie possible de cette inflammation chronique [14]. Cette hypo-

thèse de dysbiose est à la base de l'utilisation d'antibiotiques et de probiotiques dans le traitement du RDS.

Système nerveux autonome

Le système nerveux autonome (ANS) régule la sensibilité viscérale, coordonne la motilité et la sécrétion et certainement certains éléments du système immunitaire muqueux. Dans le RDS nous observons principalement une hyperactivité de l'ANS sympathique et une hypoactivité du parasympathique. Une dysfonction vagale est associée au RDS-D et une dysfonction adrénergique/sympathique au RDS-O [15, 16].

Facteurs psychologiques

Les patients RDS consultant un médecin pour leurs symptômes gastro-intestinaux souffrent souvent de maladies psychiatriques: 20–70% de dépressions, 20–50% de troubles anxieux ou paniques généralisés [5, 17]. Il y a également une association aux pathologies somatoformes, états de stress post-traumatiques et phobies. De graves expériences vécues (surtout abus physique ou sexuel) et situations de stress chroniques s'observent nettement plus souvent chez eux que chez les patients souffrant de maladies gastro-intestinales organiques [9]. De tels facteurs stressants activent l'ANS (para) sympathique et l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénale, ce qui est associé à une sécrétion accrue de Corticotropin Releasing Factor (CRF). Les patients ayant des comorbidités psychiatriques ont donc des problèmes

neurophysiologiques: le stress expérimental déclenche une hyperactivité motrice du côlon et du grêle, de même qu'une hypersensibilité viscérale [18]. Globalement il y a de bonnes preuves que le RDS soit une pathologie sensible au stress. Le stress à répétition peut rendre un individu prédisposé plus vulnérable à la manifestation d'un RDS et à une exacerbation des symptômes.

Facteurs (épi)généétiques

Le RDS a une prévalence familiale, ce qui présuppose un fond à la fois psychosocial et génétique. Les données les plus récentes, y compris d'études chez des jumeaux, montrent une base (poly)génétique complexe. Des polymorphismes des gènes de la sérotonine et des IL-10 et -6 sont notamment associés au RDS [19]. Mis à part les facteurs génétiques classiques, l'épigénétique, c.-à-d. des anomalies du génome dues à l'effet de l'environnement sans celles de la séquence de l'ADN codant, semblent jouer un rôle central dans les FGIE. Les influences environnementales, telles qu'infections gastro-intestinales, régimes et facteurs stressants chroniques modifient le génome, altèrent la sensibilité et la fonction motrice gastro-intestinales, ce qui codétermine ainsi le phénotype de RDS (type diarrhée ou constipation) [20].

Régime et intolérances alimentaires

20–80% des patients RDS signalent une aggravation de leurs symptômes après la consommation de certains mets. Les facteurs déclenchants fréquents sont produits laitiers et céréaliers, aliments contenant du fructose et café. Les mécanismes selon lesquels certains aliments peuvent éventuellement déclencher des symptômes de côlon irritable sont un réflexe gastrocolique excessif [21], une diffusion plus marquée d'eau dans le grêle avec des nutriments osmotiquement actifs (par ex. sucres non résorbables) et une fermentation bactérienne de polysaccharides et polyols mal résorbables (ou FODMAPS: «fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyols») dans le côlon. Seule une fraction des patients souffre d'une véritable intolérance ou allergie alimentaire. Les intolérances alimentaires sont des réactions non immunitaires à des aliments contenant de l'histamine ou de la caféine, ou résultent d'une carence enzymatique (par ex. dans l'intolérance au lactose) [22]. La prévalence de cette dernière dans les collectifs RDS est d'environ 35%, soit comme chez les témoins. Les patients RDS semblent cependant plus fréquemment souffrir de symptômes de maldigestion du lactose et moins bien réagir à un régime sans lactose [23]. Le diagnostic d'intolérance alimentaire est probable si la symptomatologie s'amende après une tentative d'éviction et peut être reproduite après réexposition. Une allergie alimentaire est une réaction immunologique (à IgE ou non) qui se déclenche après l'absorption d'un aliment bien précis. Les réactions à IgE peuvent être confirmées par un prick-test positif [24]. Leurs manifestations cliniques englobent syndrome allergique oral, urticaire, angioedème, dermatite atopique et gastroentéropathies éosinophiles. La prévalence des allergies

alimentaires dans un collectif RDS se situe entre 4–14%. Nettement plus de patients RDS, à savoir quelque 50%, ont une sensibilisation à des nutriments ou à des allergènes inhalés confirmée par prick-test, mais sans être symptomatiques [25].

Diagnostic et examens

La figure 2  présente un aperçu de la marche à suivre en cas de suspicion de RDS. Le RDS ne doit pas être un diagnostic par exclusion. Le diagnostic de RDS peut être cliniquement posé avec une bonne sécurité sur la base des critères de Rome III [26] (tab. 1 ). Une anamnèse aussi précise que détaillée est essentielle. Les symptômes dominants sont la plupart du temps douleurs abdominales accompagnées de selles irrégulières. Le spectre de la qualité et de l'intensité des douleurs abdominales est large, il va de «sourdes», «crampes» à «brûlures». Les douleurs peuvent également être nocturnes. Les selles toujours moins importantes au cours de la matinée sont typiques. L'exacerbation des symptômes dans des situations de stress psychosocial doit assez souvent être recherchée.

S'il y a des symptômes d'alarme, ce sont eux qui dominent le diagnostic différentiel et les examens [27–29]. Le groupe de travail de Rome, dont le but est la standardisation des définitions des FGIE, a très peu modifié les critères diagnostiques du RDS en 2006 (Rome III) [26]. Les critères de Rome pour le diagnostic du RDS ne sont pas suffisamment validés. Une seule et unique étude rétrospective a donné une sensibilité de 65% et une spécificité de 100%, avec une valeur prédictive positive de 100% [30]. Les phénotypes cliniques de RDS sont le RDS-D, dominé par la diarrhée, le RDS-O, dominé par la constipation et le RDS-M, mixte. L'examen physique est la plupart du temps sans particularité ou aspécifique mais doit être fait. En l'absence de symptômes d'alarme l'indication à d'autres examens plus ou moins invasifs est contestée. L'importance de la symptomatologie, la personnalité du patient et ses revendications codéterminent les étapes diagnostiques individuelles. Bien que très rarement indicateurs, une formule sanguine et un dosage de la protéine C-réactive (CRP) sont recommandés [28, 29]. L'incidence des résultats pathologiques témoignant

d'une pathologie organique dans un collectif RDS est de 0,2% pour la formule sanguine et de 1% pour la CRP [31]. Les examens microbiolo-

L'un des nouveaux concepts physiopathologiques du RDS est celui d'une inflammation muqueuse discrète mais chronique

giques des selles ne doivent être demandés que chez les patients souffrant de diarrhée et ayant une anamnèse épidémiologique pouvant l'expliquer. Le bénéfice diagnostique des analyses de selles est minime (chez <2% des patients) [31, 32]. Comme la prévalence de la coeliaquie chez les patients RDS est env. 4 fois plus élevée que chez les témoins, un dépistage par dosage des anticorps IgA antitransglutaminase est clairement justifié dans le RDS [33]. En cas de suspicion d'intolérance au lactose, le test respiratoire de l'H₂ permettra de la

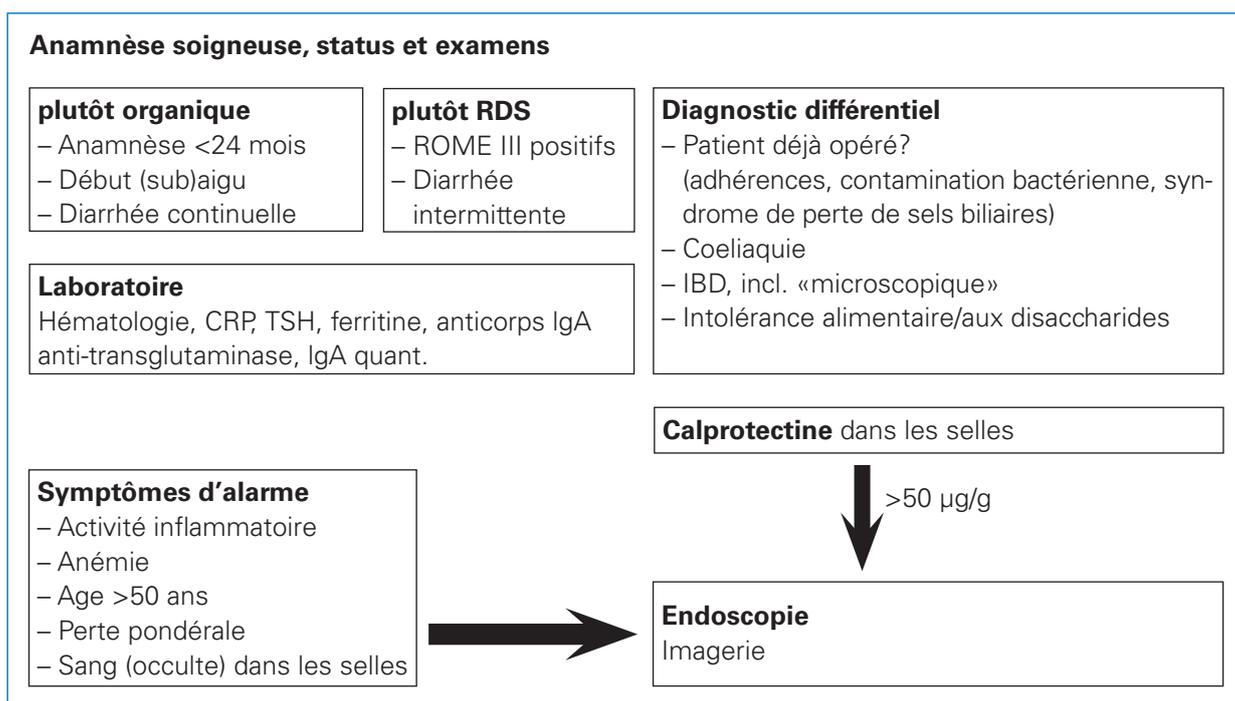


Figure 2

Marche à suivre diagnostique en cas de suspicion de syndrome du côlon irritable.

confirmer. L'alternative est un régime sans lactose empirique [29]. Chez un patient n'ayant jamais subi d'intervention intestinale il n'y a aucune preuve en faveur de la recherche de routine d'une contamination bactérienne pathologique du grêle. Ni l'imagerie abdominale (échographie, tomographie computerisée, etc.) ni l'endoscopie ne sont recommandées avec une anamnèse typique de RDS. Une étude prospective chez 306 patients remplissant les critères de Rome et ayant subi une sigmoïdoscopie, une coloscopie ou un lavement baryté, n'a trouvé une pathologie colique (inflammation chronique, polypes, occlusion, etc.) que chez 2% [32]. Mais si un patient répond aux critères d'un dépistage colorectal (voir les recommandations de la Société Suisse de Gastro-entérologie [SGG] de 2007 [http://

www.sgg-ssg.ch/cms/pages/de/startseite.php]), sa symptomatologie de RDS est une bonne indication à effectuer la coloscopie. Dans le RDS-D, même avec une muqueuse macroscopique normale à la coloscopie, il faut prélever des biopsies pour exclure une colite microscopique (prévalence 2–4% chez les patients RDS) [34].

Biomarqueurs actuels et futurs du RDS

La base du diagnostic de RDS actuellement en vigueur est donnée par les critères de Rome III. Mais le besoin de biomarqueurs à l'appui de ce diagnostic est de plus en plus fort depuis quelques années. Avec son étiopathogénèse multifactorielle il y en a plusieurs. L'hétérogénéité du collectif RDS et la faible spécificité des symptômes abdominaux compliquent cependant la recherche d'un bon marqueur. Le biomarqueur de l'hypersensibilité viscérale peut être examiné par gonflage d'un ballonnet dans le rectum, le côlon ou l'œsophage. Les examens du transit gastro-intestinal (scintigraphie, ingestion de marqueurs radio-opaques, tests respiratoires) et les manométries peuvent analyser la dysmotilité dans le RDS. Ces examens ne sont toutefois pas standardisés en pratique clinique.

Calprotectine dans les selles

Un biomarqueur maintenant bien établi dans l'examen des troubles gastro-intestinaux est la calprotectine dans les selles. La calprotectine est une protéine stockée dans les granulocytes neutrophiles et libérée après leur activation. Une valeur augmentée dans les selles (>50 µg/g [normes 10–1800 µg/g], attention: unités et cut-off différents selon le test et le laboratoire!) est donc l'expression d'une inflammation dans le tractus gastro-intesti-

Tableau 1

Critères diagnostiques* du syndrome du côlon irritable selon Rome III.

Douleurs abdominales récidivantes** plus ≥2 des symptômes suivantes	Amélioration pendant/après la défécation
	Début par modification de la fréquence des selles
	Début par modification de la forme des selles
RDS-D	Selles consistantes/formées ≤25%, molles/aqueuses ≥25%
RDS-O	Selles molles/aqueuses ≤25%, consistantes/formées ≥25%
RDS-M	Selles consistantes/formées ≥25%, molles/aqueuses ≥25%

* Ces critères sont remplis au cours des 3 derniers mois avec début de la symptomatologie 6 mois au moins avant la pose du diagnostic.

** Au moins 3 jours par mois au cours des 3 derniers mois.

nal. Dans un collectif de patients non sélectionnés d'une consultation gastro-entérologique la calprotectine, avec un cut-off de 10 mg/l, a une sensibilité de 89% et une spécificité de 79% pour le diagnostic d'une pathologie organique [35]. Une récente étude de l'Universitätsspital Basel a examiné l'intérêt de la calprotectine chez 575 patients consécutifs souffrant de troubles gastro-intestinaux non spécifiques. Chez ceux dont la gastro- et/ou la coloscopie a donné un résultat significatif, la calprotectine était augmentée dans les selles (médiane 97 µg/g) (sensibilité de 73% et spécificité de 93% pour un cut-off de 50 µg/g) [36]. La calprotectine dans les selles figure dans la Liste fédérale des analyses depuis 2012. Ses avantages sont la simplicité du test (un seul échantillon de selles, stabilité de plusieurs jours), sa rapidité (résultat en <2 heures) et son faible coût (env. 50 CHF, 61 points).

Dans le RDS, nous observons principalement une hyperactivité de l'ANS

Son inconvénient est qu'elle n'est pas spécifique, c.-à-d. que toute ascension doit faire l'objet d'examen complémentaires si les troubles

durent >3 semaines (DD: maladie intestinale inflammatoire chronique, entéropathie aux AINS, colite infectieuse ou ischémique, pathologies du tractus gastro-intestinal proximal, etc.).

Une calprotectine normale dans les selles d'un patient ayant une symptomatologie de côlon irritable est un bon paramètre pour exclure une pathologie organique. Avec une anamnèse typique et une calprotectine <50 µg/g il n'est généralement pas nécessaire de demander d'autres examens invasifs.

Eventuel futur biomarqueur

Avec le concept d'un «dysregulated brain-gut axis» le SNC et les problèmes psychologiques occupent depuis quelques années le centre de l'intérêt dans la pathogenèse du RDS [7, 37]. Les afférences du tractus gastro-intestinal sont travaillées avec les souvenirs, attentes et émotions pour devenir une perception complexe. Les caractéristiques du patient (par ex. anxieux, extraverti, névrotique, etc.) jouent un rôle essentiel dans l'élaboration de la douleur [38, 39]. De nouvelles techniques d'imagerie ont donné de nouvelles connaissances à ce propos. La tomographie par résonance magnétique fonctionnelle (fMRI) et la tomographie par émission de positrons (PET) permettent actuellement de visualiser l'activité neuronale dans différentes régions du cerveau [40]. Si les tests au ballonnet classiques s'effectuent sous fMRI/PET, ils provoquent une activation du cortex insulaire et cingulaire antérieur surtout [40]. La fMRI a pu montrer pour la première fois qu'une modulation cognitive de la douleur viscérale (par ex. distraction du sujet) permet d'obtenir une diminution de l'activité dans ces régions cérébrales [41]. De même une humeur émotionnellement positive a été associée à une baisse de l'activité dans la matrice algique [42–44]. Ces connaissances permettent pour la première fois de mieux comprendre comment des facteurs psychologiques et certaines comorbidités psychiatriques influencent le phénotype de RDS. fMRI/PET ne sont pour le moment utilisées que dans la recherche, mais il est à espérer

que de telles connaissances aideront bientôt à sélectionner la meilleure modalité thérapeutique pour un patient (par ex. thérapie cognitivo-comportementale et antidépresseurs contre traitement symptomatique).

Principes thérapeutiques

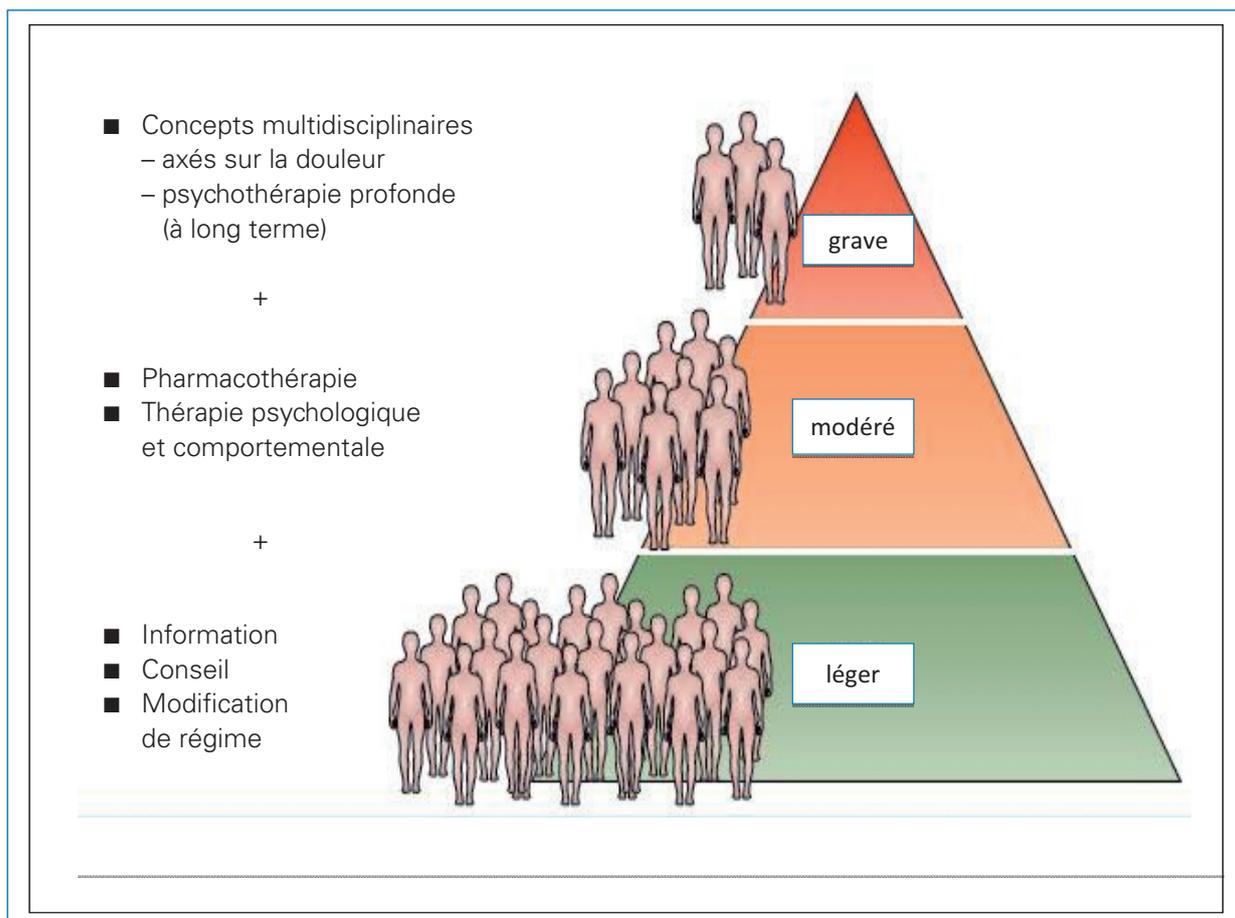
Pour les patients FGIE les structures thérapeutiques sont souvent multiples, à commencer par compliance, conseil du médecin de famille, restriction ou élimination diététique, en passant par le diagnostic et les interventions des médecines alternatives pour aller jusqu'à la demande d'un diagnostic complexe par le spécialiste. Trop fréquemment malheureusement les différents fournisseurs de prestations ne se connaissent pas et proposent en outre des concepts différents, et même divergents. Après évaluation consciencieuse (fig. 2) une marche à suivre par paliers adaptée à l'intensité des symptômes et à la souffrance du patient est utile (fig. 3 📷) [45]. Dans les FGIE la relation médecin-patient est une base particulièrement importante pour une meilleure qualité de vie et un meilleur pronostic [46]. Le tableau 2 📖 présente quelques éléments essentiels d'un conseil promis au succès. L'information professionnelle adaptée au patient sur les (nouveaux) aspects physiopathologiques des FGIE et les résultats d'études est particulièrement appréciée par les patients [47]. Ce qui prend du temps! Dans l'évaluation des résultats de toute intervention thérapeutique dans les FGIE il ne faut pas oublier l'effet placebo toujours important, de 16–71% [48]. Profitons-en! Du fait que l'étiopathogenèse du RDS est multifactorielle et qu'il faut tenir compte individuellement des facteurs étiologiques, un traitement visant le symptôme dominant répondra le mieux aux besoins du patient (fig. 4 📷).

Régime

Env. 70% des patients RDS pensent que certains aliments sont la cause de leurs problèmes [49]. Une enquête auprès de 1200 patients RDS a montré que les régimes suivants ont atténué leurs symptômes: petits repas fréquents (69%), éviter les graisses (64%), produits laitiers (54%), hydrates de carbone (43%), le café (41%), l'alcool (27%) et la viande (21%) [67]. L'intérêt des régimes d'éviction

20–80% des patients RDS signalent une aggravation de leurs symptômes après la consommation de certains mets

dans le traitement du RDS est contesté. Dans une analyse systématique des allergies et intolérances alimentaires les pourcentages de succès d'un régime d'éviction structuré ont été de 15–71% [49]. Ce qui fait que les recommandations des différentes sociétés de discipline sur l'intérêt des régimes d'éviction dans le RDS ne sont pas toujours les mêmes (UK [50], US [29], BRD [28]), tout comme leur importance thérapeutique en pratique clinique. Dans ce contexte les résultats anciens et actuels sont remarquables, qui montrent que les patients RDS sans coeliaquie peuvent voir leurs symptômes s'atténuer sous régime sans gluten [51]. Une voie que prennent malheureusement toujours ces

**Figure 3**

Marche à suivre par paliers dans le traitement du syndrome du côlon irritable en fonction de sa gravité.

Tableau 2

Principes généraux du traitement des pathologies gastro-intestinales fonctionnelles (modifié d'après [45]: Drossman DA, Thompson WG. The irritable bowel syndrome: review and a graduated multicomponent treatment approach. *Ann Intern Med.* 1992;116(12 Pt 1):1009–16.).

Manifester de l'empathie et créez un climat de confiance.

Formulez au patient un diagnostic de RDS clair et assurez ainsi sa sécurité.

Demandez au patient quelle est sa conception de sa maladie et précisez ses éventuelles craintes et angoisses.

Expliquez le concept biopsychosocial des FGIE.

Identifiez les facteurs psychosociaux individuels et pensez à une prise en charge (commune) spécialisée/consilium.

Tenez compte de l'importance des symptômes dans le choix de la stratégie thérapeutique.

Expliquez le plan de traitement et définissez-en le but.

Donnez des chances de réussite réalistes: meilleur *coping*, pas guérison.

Individualisez le traitement médicamenteux, posez des questions et réagissez aux éventuels effets indésirables.

Corrigez les éventuelles fausses idées et réactions du patient sur les antidépresseurs.

Prévoyez des contrôles réguliers, c'est vous qui *prenez en charge*.

patients sans diagnostic spécifique préalable de cœliaquie.

Si une intolérance au lactose est confirmée, le régime d'éviction est sans doute indiqué. Mais son intérêt subjectif est nettement inférieur à ce que permettrait d'espérer sa prévalence [28]. L'intolérance au fructose semble également être associée au RDS [52]. Le fructose est absorbé sous trois formes (libre dans les fruits, partie du disaccharide sucrose ou polymère fructane dans les légumes) et peut surtout déclencher des diarrhées avec ballonnements. Une intolérance au lactose et/ou au fructose peut-il est vrai accentuer les symptômes du côlon irritable mais n'est pas l'étiologie même du RDS.

Les aliments contenant des FODMAPS (v. plus haut) ont le même effet. Ce sont par ex. pommes, poires, pruneaux, oignons, asperges, artichauts, choux, lentilles, pain, pâtes et édulcorants synthétiques, tous aliments courants qui provoquent des troubles gastro-intestinaux chez de nombreuses personnes. C'est surtout chez les patients RDS-D qu'un régime d'éviction des FODMAPS peut significativement améliorer la qualité de vie [53]. Chez la majorité des patients RDS, mais pas tous, il y a une relation (inconstante) entre symptômes et repas. Un agenda alimentation/symptômes peut s'avérer utile. Si la concordance est élevée entre la symptomato-

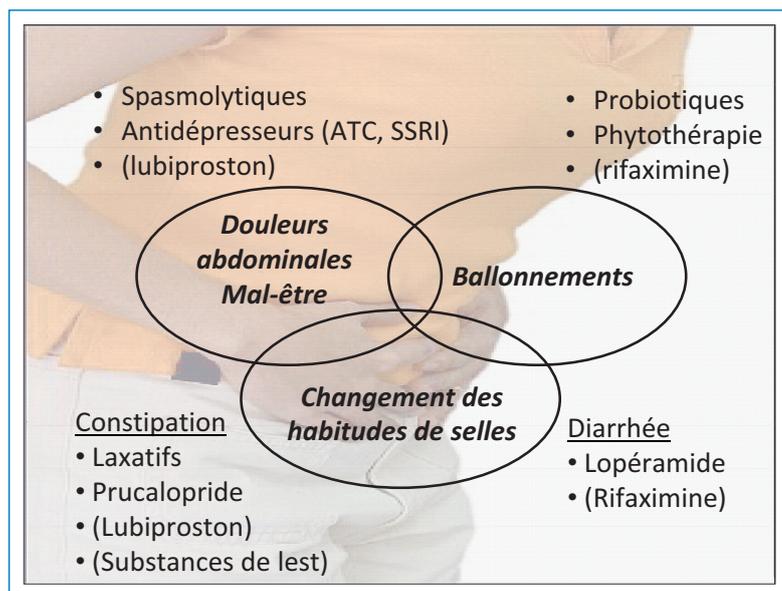


Figure 4
Traitement médicamenteux du syndrome du côlon irritable en fonction des symptômes.

logie RDS et la prise de certains aliments, un conseil diététique professionnel en communication étroite avec le médecin traitant peut être très utile. Les patients l'attendent très souvent. Les recommandations diététiques trop complexes ou basées sur des «IgE-panels» du commerce doivent à tout prix être évitées.

Traitement du RDS avec constipation (RDS-O)

Substances de lest

Les substances de lest ont nettement perdu du terrain dans le traitement du RDS avec constipation. Des études de bonne qualité montrent tout au plus un léger effet sur la qualité des selles mais aucune influence sur les douleurs abdominales, et leurs effets indésirables sont ballonnements et flatulence [54].

Laxatifs

Parmi les laxatifs *osmotiques* ceux qui contiennent du polyéthylène-glycol (PEG) améliorent la consistance des selles et en augmentent la fréquence, mais n'ont aucun effet sur les douleurs. Ce qui vaut également pour les spécialités de lactulose, qui provoquent en outre souvent des ballonnements et une flatulence. Les laxatifs *stimulants* (sené, bisacodyl) ne doivent être utilisés que dans des situations bien précises en raison de leur profil d'effets indésirables, mais sont toujours utiles.

Antagonistes du récepteur de la 5-HT

L'agoniste de la 5-HT₄ *tégasérod* (Zelmac®) intéressant du point de vue de la physiopathologie du RDS et efficace, indiqué dans le RDS-O chez les femmes, a été retiré du marché en 2007 en raison d'arythmies par allongement du QT. L'antagoniste de la 5-HT₃ *alosétron* inhibe la motilité gastro-intestinale et la perception douloureuse viscérale, et après étude clinique réussie il a été prévu dans l'indication RDS-D, mais en raison de son effet indésirable constipation et du risque accru d'ischémie co-

lique il n'a jamais été introduit sur le marché. Ces deux échecs ont sensiblement freiné l'activité de recherche de l'industrie pharmaceutique dans ce domaine. Mais cette classe de substances connaît actuellement un regain d'attention en raison des résultats très prometteurs de l'agoniste hypersélectif de la 5-HT₄ prucalopride (Resolor®), pour lequel aucun effet indésirable cardiaque n'a pu être découvert jusqu'ici. Le prucalopride stimule la motilité colique. Une importante étude randomisée portant sur 620 patients souffrant de grave constipation chronique a documenté une amélioration significative de la fréquence des selles [55]. Ce médicament a été admis en Suisse en juillet 2010 dans l'indication constipation idiopathique (mais pas RDS-O) et est admis aux caisses depuis le 01.02.2012. A notre point de vue, malgré (pour le moment) l'absence d'études chez des patients ayant un RDS-O réfractaire, une tentative thérapeutique avec le prucalopride est justifiée.

Activateur du canal du chlore (lubiproston, Amitiza®)

Cette nouvelle substance est un dérivé de la prostaglandine E₁ à effet sécrétoire (chlore, sodium, H₂O) dans la lumière intestinale et a satisfait les critères d'études consistance/fréquence des selles améliorées, symptomatologie algique y c. ballonnements chez les femmes RDS-O contre placebo. Résultat global: 17,9 contre 10,1%, NNT = 13. Ses effets indésirables sont dose-dépendants et comprennent nausée, diarrhée, crampes abdominales [56]. Le lubiproston est admis en Suisse depuis 2009 dans la constipation idiopathique.

Traitement du RDS avec diarrhée (RDS-D)

Lopéramide

Le lopéramide se lie au récepteur μ des opioïdes dans le plexus myentérique et ralentit ainsi le transit colique, augmente la consistance des selles et en diminue la fréquence, l'urgence et même les éventuels épisodes d'incontinence dans le RSD-D, mais son effet sur les douleurs et le bien-être général n'est pas le même dans toutes les études [29, 57]. Un tiers environ des patients en profite pour ce qui est de la consistance/fréquence des selles et de l'intensité des douleurs. Bien que les données sur son utilisation dans le RDS-D soient relativement faibles, une tentative de traitement est toujours justifiée en raison du manque d'alternatives et de la souffrance due à la diarrhée souvent importante. Cette substance est trop peu souvent utilisée en pratique clinique par crainte d'une «dépendance» – surtout de la part des patients. Elle peut très bien être utilisée à la demande, de manière active ou réactive. Aucune tachyphylaxie n'a été observée.

Antibiotiques: rifaximine

La rifaximine est un antibiotique à large spectre contre les an/aérobies Gram positifs et négatifs, qui n'est pratiquement pas résorbée. La rifaximine est admise par la FDA pour le traitement de la diarrhée des voyageurs et de l'encéphalopathie hépatique. Les études récentes montrent dans le RDS-D et le RDS-M d'intensité légère à modérée une amélioration des symptômes de côlon irritable (52 contre 44%), mais aussi des ballonnements,

notoirement connus pour être difficiles à corriger en pratique (46% contre 40%). La durée de traitement est de 14 jours et l'effet persiste ≥ 3 mois. Le résultat du traitement semble ne pas être dépendant d'une contamination bactérienne du grêle démontrée par le test respiratoire d' H_2 , mais bien de l'influence de la flore bactérienne du côlon [57–60]. Les questions des reprises de traitement généralement nécessaires et des effets à long terme n'ont pas encore de réponse. Une certaine retenue est certainement de rigueur [58]. La rifaximine n'est pas encore admise en Suisse.

Traitements des douleurs et ballonnements dans le RDS

Les douleurs dans le RDS ont une étiologie complexe, aussi bien «centrale» que «périphérique» et résultent également d'une perception «sensibilisée» altérée. Il est donc logique d'agir sur ces deux niveaux.

Spasmolytiques

Nous utilisons tous en pratique des spasmolytiques, malgré que les résultats des études randomisées et contrôlées ne soient pas très bons. En Suisse les substances suivantes surtout sont utilisées: mébévérine (Duspatalin®), bromure de pinavérium (Dicetel®), bromure d'otilonium (Spasmo-men®), trimébutine (Débridat®), butylscopolamine (Buscopan®). Une méta-analyse montre un bénéfice contre placebo de 61 contre 44%, avec un NNT de 4–5 [59]. Une liste des efficacités est difficile à faire en raison des différences de qualité de ces études. La butylscopolamine est plutôt en tête et la mébévérine plutôt en queue de peloton. Ces substances sont utiles pendant une période limitée (par ex. 2–3 semaines), mais peuvent également se prendre à la demande. Leurs éventuels effets indésirables sont xérostomie, vertige et vision floue.

Antidépresseurs

Les antidépresseurs dans le RDS visent à moduler la perception de la douleur au niveau du SNC et le transit intestinal, de même qu'à influencer les éventuelles comorbidités psychiatriques. Les antidépresseurs tricycliques (ATC) inhibent la capture de noradrénaline et de sérotonine et ont des effets secondaires anticholinergiques et histaminergiques. Nous avons des études randomisées et contrôlées pour plusieurs ATC et les méta-analyses montrent un bénéfice sur le placebo d'env. 60 contre 40%, avec un NNT de 4 (par ex. amitriptyline, nortriptyline) [60]. Fatigabilité, palpitations, constipation sont les éventuels effets indésirables des ATC, ce qui fait que leur avantage semble être plus grand dans le RDS-D. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) semblent moins bien agir sur le symptôme cible douleurs abdominales mais améliorent le bien-être subjectif et soutiennent l'effet des ATC (par ex. citalopram, paroxétine, sertraline). La mirtazapine a un effet agoniste de la 5-HT₃ et est particulièrement intéressante chez les patients ayant nausée, insomnies et perte de poids associées au RDS. L'éventuel effet indésirable diarrhée est en faveur des SSRI dans le RDS-O. Globalement cependant les patients ayant un RDS-D semblent mieux profiter des antidépresseurs que ceux ayant un

RDS-O. Pour prévenir le plus possible leurs effets indésirables dans l'intérêt de la compliance, leur dose initiale sera inférieure à ce qu'elle est dans leurs indications classiques et augmentée ultérieurement en fonction de leur tolérance et de leur effet.

Thérapie alternative complémentaire

Les *probiotiques* prétendent à de nombreux effets sur les mécanismes pathogénétiques du RDS [61]. Mais leurs résultats ne sont pas rigoureux en raison de la qualité des études et surtout de la standardisation biologique des produits qui n'est pas toujours atteignable. Les symptômes cibles douleurs/ballonements et le bien-être général notamment peuvent être significativement améliorés par rapport au placebo avec une bonne sécurité. Le *Bifidobacterium infantis* (Infloran®) semble être le plus efficace et ses résultats sont reproductibles [62, 63].

Le phytomédicament Iberogast® contient 9 extraits de plantes et est largement utilisé en Suisse et en Allemagne surtout dans le RDS-O, malgré de maigres données [28].

Il n'y a aucune donnée pour les substances surfactives (siméthicone [Flatulex®], diméthicone [Spasmoculanase®]) contre les ballonnements et elles sont décevantes en pratique.

L'emploi d'enzymes pancréatiques contre les ballonnements et la flatulence n'a aucune base rationnelle en l'absence d'insuffisance pancréatique exocrine [28].

Les données concernant l'acupuncture dans le RDS sont très contradictoires et en faveur du placebo en comparaison directe [64].

Psychothérapie

La pathogenèse du RDS ouvre une place évidente à une intervention psychothérapeutique. A part la psychiatrie conventionnelle en cas de comorbidités psychiatriques claires, le bénéfice thérapeutique de la thérapie cognitivo-comportementale et de l'hypnose est bien documenté [29]. La plus importante étude a montré pour la thérapie cognitivo-comportementale pendant 3 mois une réponse hautement significative de 70% contre le seul conseil (37%) [65]. Seules de rares études confirment un effet de l'hypnose [66]. La psychothérapie est la plus prometteuse chez les patients qui l'acceptent. Les dépressifs très anxieux sont de moins bons candidats. Ils profitent par contre d'une psychopharmacothérapie. En pratique clinique il est très utile de pouvoir se référer à un «réseau RDS» interdisciplinaire régional avec des structures/personnes de confiance et des concepts thérapeutiques élaborés d'un commun accord. Il est certain qu'à cet égard il y a un retard à rattraper en Suisse.

Pronostic

Les données sur le pronostic à long terme du RDS sont contradictoires mais sa mortalité n'est pas plus élevée. L'intensité des symptômes et du même fait la qualité de vie sont extrêmement fluctuantes, ce qui est prévisible avec les influences endo- et exogènes sur l'importance de la symptomatologie, aussi complexes que variables

au cours du temps. Une étude suédoise sur 7 ans a constaté une constance des problèmes de RDS chez les 2/5 des patients, mais une étude anglaise ne l'a observée que chez 1/5 après 10 ans. Chez les 3/4 des patients ayant des problèmes persistants la consistance dominante des selles a changé [67, 68]. Ces exacerbations des problèmes ou un changement de la symptomatologie sont – même en l'absence de symptômes d'alarme – toujours à l'origine d'exams inutiles en pratique clinique. Le plus important est la prise en charge, le suivi et la traversée des situations de crise.

Remerciement

Nous remercions le Dr Martin Iff, Médecine interne FMH, Reinach, d'avoir parcouru le manuscrit et nous avoir fait part de ses critiques et suggestions utiles.

Correspondance:

Dr Niklaus Schaub
Abteilung für Gastroenterologie
Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Bruderholz
CH-4101 Bruderholz
[Niklaus.Schaub\[at\]ksbh.ch](mailto:Niklaus.Schaub[at]ksbh.ch)

Références recommandées

- Keller J, Wedel T, Seidl H, Kreis ME, Andresen V, Preiss JC, et al. [S3 guideline of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and the German Society for Neurogastroenterology and Motility (DGNM) to the definition, pathophysiology, diagnosis and treatment of intestinal motility]. *Z Gastroenterol.* 2011;49(3):374–90.
- Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2009;104 (Suppl 1):S1–35.
- Mayer EA, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu Rev Med.* 2011;62:381–96.
- Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut.* 2007;56:1770–98.
- Chang JY, Talley NJ. Current and emerging therapies in irritable bowel syndrome: from pathophysiology to treatment. *Trends Pharmacol Sci.* 2010;31(7):326–34.

La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch