



Année : 2021

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Thèse N°: 197

TROUBLES FONCTIONNELS INTESTINAUX POST INFECTIEUX

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2021

PAR :

Madame BELAHCEN Maha

Née le 31 Octobre 1995 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Troubles fonctionnels intestinaux, SII post infectieux, gastro-entérite, inflammation de bas grade, axe 'cerveau-intestin'.

Membres du Jury :

Monsieur Zouhdi MIMOUN

Professeur de Bactériologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Bactériologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Bactériologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ اَعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ
وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ اِلَى
عَالَمِ الْغَيْبِ وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ
بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

بِسْمِ اللَّهِ
الصَّادِقِ
الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

Enseignant militaire

1. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doven de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité](#)

des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV](#)

Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doven de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doven](#)

de la EMPE

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique

Enseignant militaire

Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**

Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie Pr. IBEN ATTYA
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp. Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale

Enseignant militaire

Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
(Cheikh Khalifa)

Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAB Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*

Enseignant militaire

Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie

Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila

Enseignant militaire

Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie

Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Ibn Sina Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia

Enseignant militaire

Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital**

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie

Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Enseignant militaire

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI
Mohamed Ali

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation

Enseignant militaire

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI NIZARE
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERREGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale*

Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie

Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEADI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa

Pneumologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R. L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne

Enseignant militaire

Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. EL LALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie

Enseignant militaire

Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
 KHALED Abdellah
 Chef du Service des Ressources Humaines
 FMPR

Enseignant militaire

Dédicaces

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers,

À ma chère mère :

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien-être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis ma naissance.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux, tant formulés, le fruit de vis innombrables sacrifices. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

À la mémoire de mon père

Ce travail est dédié à mon très cher père, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études.

J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie ce humble geste comme preuve de reconnaissance de la part de sa petite fille qui a toujours prié pour son âme. Puisse Allah, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde.

À ma chère sœur et mon cher Frère : Fatima zohra et Anas

Merci énormément pour votre soutien plus que précieux. Merci pour votre grand cœur toutes vos qualités qui seraient trop longues à énumérer. Ma vie ne serait pas aussi sereine sans votre présence et votre amour. Je vous aime de tout mon cœur.

Remerciements



*Il n'y a de force ni de puissance que par Dieu, je commence par
Le remercier*

À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,

Monsieur le professeur Zouhdi MIMOUN

Professeur de bactériologie à l'hôpital Ibn Sina de Rabat

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de ce travail.

*Nous vous présentons tout notre respect devant votre rigueur scientifique, vos
compétences professionnelles, vos qualités humaines.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond
respect.*

À NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE,

Monsieur le professeur SEKHSOKH YASSINE

Professeur de bactériologie à l'HMIMV de Rabat

Je vous remercie d'avoir accepté de m'accompagner tout au long de ce travail.

Bénéficier de vos compétences, de votre dynamisme et de votre disponibilité

fut un réel privilège.



À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE,

Monsieur le professeur Ahmed GAOUZI

Professeur de pédiatrie à l'hôpital d'Enfants Rabat

Je vous adresse mes remerciements pour avoir participé à ce jury et pour avoir pris le temps de juger mon travail. C'est un honneur pour moi d'avoir pu présenter cette thèse en votre présence et d'avoir pu la finaliser avec votre soutien.



*À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE,
Madame le professeur Mariama CHADLI
Professeur de bactériologie à l'HMIMV de Rabat*

Je vous adresse mes remerciements pour avoir participé à ce jury et pour avoir pris le temps de juger mon travail. C'est un honneur pour moi d'avoir pu présenter cette thèse en votre présence et d'avoir pu la finaliser avec votre soutien.

Liste des abréviations

5-HT	: sérotonine
C. jejuni	: Campylobacter jejuni
CCK	: cholécystokinine
CE	: cellules entérochromaffines
CGRP	: Peptide relié au gène calcitonine
CIJ	: cellules interstitielles de Cajal
CMH	: complexe d'histocompatibilité
CML	: cellules musculaires lisses.
CMM	: complexe moteur migrant
COMT	: la catéchol-O-méthyltransférase
CPA	: Cellules présentatrices d'antigène
CRH	: Corticotrophin-releasing hormone
CRP	: protéine C réactive
DC	: cellules dendritiques
FODMAPs	: Fermentable Oligo-, Di-, and Monosaccharides, And Polyols »
GALT	: tissu lymphoïde associé au tube digestif
GE	: gastro-entérite
GLP-1	: Glucagon-Like- Peptide-1
ICAM	: InterCellular Adhesion Molecule
IFN -γ	: Interferon gamma
IgA	: immunoglobulines A
IL	: Interleukine
IRS	: inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
L Th	: lymphocytes T helper
MAMPs	: microbe-associated molecular patterns
MICI	: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
NK	: natural killers

NLRs	: NOD-like receptors
PAMPs	: Pathogen-associated molecular patterns
PRRs	: pattern recognition receptor
SCV	: Salmonella contenant vacuole
SII	: syndrome de l'intestin irritable
SII-A	: SII avec alternance diarrhée /constipation
SII-C	: SII avec constipation prédominante
SII-D	: SII avec diarrhée prédominante
SII-PI	: syndrome de l'intestin irritable post infectieux
SNA	: système nerveux autonome.
SNE	: système nerveux entérique.
TD	: tube digestif
TFI	: troubles fonctionnels intestinaux
TFI-PI	: troubles fonctionnels intestinaux post infectieux.
TGF	: transforming growth factor
TLRs	: Toll-like receptors (TLRs)
TNF	: Facteur de nécrose tumorale
TSH	: thyroid-stimulating hormone

Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie de tube digestif humain, (A) : Anatomie de l'intestin grêle / (B) : Anatomie du colon humain. [2].....	6
Figure 2 : Organisation structurale de la paroi intestinale ; (a) Schéma illustrant les différents niveaux de replis composant la paroi au niveau jéjunal, (b) : l'organisation structurale des villosités intestinales [211].....	8
Figure 3 : Différence entre la structure histologique du côlon et de l'intestin grêle [2]	8
Figure 4 : La muqueuse intestinale [2].....	10
Figure 5 : Présentation des deux plexus ganglionnaires composant le système nerveux entérique.....	13
Figure 6 : L'action du système nerveux sympathique et parasympathique sur la motricité intestinale.[16].....	13
Figure 7 : Séquences d'événements musculaires de l'onde péristaltique. [18].....	15
Figure 8 : Les phases du complexe moteur migrant.....	16
Figure 9 : Microphotographie du microbiote intestinal. [213].....	20
Figure 10 : Composition bactérienne qualitative et quantitative du microbiote gastro-intestinal. [26].....	22
Figure 11 : Schéma illustrant le tissu lymphoïde associé à l'intestin grêle et au colon. [30] ..	24
Figure 12 : Les effecteurs immunitaires de la muqueuse intestinale. [34].....	28
Figure 13 : (a) Réponse du système immunitaire contre un agent pathogène (b) Tolérance du système immunitaire aux bactéries commensales du microbiote intestinal. [33]	32
Figure 14 : Prévalence du SII révélée par les études de la population à travers le monde. [44]	36
Figure 15 : Facteurs de risques modifiables et non modifiables du SII.	37
Figure 16 : Hyperperméabilité intestinale au cours d'un SII. [214].....	41
Figure 17 : (a) : Contractions iléales de grande amplitude, (b) Contractions jéjunales. [70] .	43

Figure 18 : Distribution du microbiote intestinal chez les patients atteints de SIBO par rapport aux témoins sains. [72]	44
Figure 19 : Schéma récapitulatif des différents mécanismes impliqués dans la physiopathologie du SII. [80].....	48
Figure 20 : Echelle de Bristol [48]	50
Figure 21 : Les signes digestifs et extra-digestifs associés au SII. [49].....	51
Figure 22 : signes cliniques et biologiques d'alarme [82]	53
Figure 23 : Facteurs induisant le développement du syndrome de l'intestin irritable post-infectieux. [89]	61
Figure 24 : L'effet de la micro-inflammation induite par l'infection sur la perception sensorielle et la motricité intestinale. [114]	68
Figure 25 : Deux aspects histologiques de l'infiltration mastocytaire chez un sujet sain et un autre atteint d'un SII-PI [119]	70
Figure 26 : l'impact des agents pathogènes sur l'épithélium intestinal et les cellules immunitaires dans le cadre du SII-PI (A : Giardia duodenalis, B : Salmonella, C : C.jejuni, D : Shigella) [130].....	72
Figure 27 : Mécanismes qui assurent le maintien des anomalies sensori motrices. [216].....	76
Figure 28 : Le mécanisme de dysbiose post infectieuse proposé par Barbara et al. [173]	78
Figure 29 : Axe hypothalo-hypophyso-surrénalien.[164]	79

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Les aliments conseillés et déconseillés en régime FODMAP dans le cadre du syndrome de l'intestin irritable. [216].....	55
Tableau 2 : Traitement symptomatique de première intention du SII.....	56
Tableau 3 : Alternatives thérapeutiques disponibles pour les différents mécanismes physiopathologiques identifiés au cours du SII. [84].....	57
Tableau 4 : Score d'évaluation du risque du SII-PI au décours d'une diarrhée aigue [209] ..	64
Tableau 5 : l'incidence des TFI post infectieux confirmée par le biais de nombreuses études prospectives à travers différents pays du monde. [89] ..	66

Sommaire

INTRODUCTION.....	1
Partie I : GENERALITES.....	3
Chapitre I Présentation générale de l'intestin.....	4
1. Anatomie.....	5
1.1. Développement intestinal.....	5
1.2. Configuration externe.....	5
1.3. Vascularisation et innervation intestinale.....	6
2. Paroi intestinale.....	7
2.1. Structure histologique.....	7
2.2. Muqueuse intestinale.....	9
2.2.1. L'intestin grêle.....	9
2.2.2. Colon.....	11
3. Physiologie intestinale.....	11
3.1. Motricité intestinale.....	12
3.1.1. Système nerveux intrinsèque.....	12
3.1.2. Système nerveux extrinsèque.....	13
3.1.3. Péristaltisme intestinale.....	14
3.1.4. Sécrétions hormonales.....	17
3.2. Digestion (glucides, lipides, protéines, eau...).....	18
4. Microbiote intestinal.....	20
4.1. Définition.....	20
4.2. Composition.....	21
4.3. Fonctions.....	22
4.4. Perturbations du microbiote : Dysbiose intestinale.....	23
5. Système immunitaire intestinal.....	23
5.1. Effecteurs immunitaires.....	25
5.2. Immunité intestinale.....	27
5.2.1. Immunité innée.....	29
5.2.2. Immunité acquise.....	30
6. Homéostasie intestinale.....	31

Chapitre II Troubles fonctionnels intestinaux.....	33
1. Définition	34
2. Epidémiologie	35
3. Facteurs de risques	36
4. Physiopathologie.....	37
4.1. Hypersensibilité intestinale	38
4.1.1. Génétique.....	39
4.1.2. Fonction neuronale : (axe cerveau intestin).....	39
4.1.3. Perturbation de la fonction immunitaire	40
4.1.4. Trouble de la perméabilité intestinale	40
4.1.5. Sérotonine	41
4.2. Anomalie de la motricité intestinale.....	42
4.3. Altération du microbiote intestinal.....	43
4.4. Infections gastro-intestinales	45
4.5. Facteurs psychosociaux.....	46
4.6. Acides biliaires endoluminaux	46
4.7. Alimentation.....	47
5. Tableau clinique.....	49
6. Diagnostic	51
6.1. Critères diagnostiques	52
6.2. Explorations complémentaires	52
6.2.1. Examens biologiques	52
6.2.2. Colposcopie	53
6.2.3. Les examens radiologiques.....	53
7. Traitement	54
7.1. Éducation thérapeutique	54
7.2. Traitement médicamenteux	56
7.2.1. Traitements médicamenteux de première intention.....	56
7.2.2. Traitements médicamenteux de deuxième intention	56
7.3. Traitement non médicamenteux	57

Partie II LES TROUBLES FONCTIONNELS INTESTINAUX POST INFECTIEUX. 59

Chapitre I : L'effet de l'infection sur l'intestin	60
1. Définition	61
2. Historique.....	62
3. Épidémiologie	62
3.1. Agents pathogènes.....	62
3.2. Facteurs de risques	63
3.3. Prévalence des TFI-PI	65
4. Données cliniques récentes	66
5. Physiopathologie : Perturbations objectivés au cours des TFI post infectieux:.....	67
5.1. Altérations périphériques : Altération de l'homéostasie intestinale.....	68
5.1.1. Altération de la fonction immunitaire	68
5.1.2. Altération de la perméabilité intestinale	73
5.1.3. Altération de la fonction sensori-motrice	74
5.1.3.1 Inflammation et fonction sensorielle	74
5.1.3.2 Inflammation et anomalies de la contractilité musculaire	74
5.1.4. Altération du microbiote intestinal	77
5.2. Altérations centrales: la neuro-inflammation	78
5.2.1. Altération de l'axe Hypothalo Hypophyso-surrénalien.....	78
5.2.1.1 Sérotonine	78
5.2.1.2 Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	79
5.2.2. Altérations neuro-psycho-immunitaires	80
5.3. Facteur génétique	81
6. Diagnostic	81
7. Pronostic	83
8. Traitement	83
8.1. Traitement de la douleur abdominale.....	84
8.2. Traitement de l'hypersensibilité viscérale : Action sur l'axe « cerveau-intestin »	85
8.3. Traitement des troubles de transit	86
8.4. Traitement des troubles psychologiques	86
9. Nouvelles Approches Thérapeutiques	87

9.1. Traitement de l'inflammation.....	87
9.2. Traitement de la dysbiose intestinale	88
9.2.1. PROBIOTIQUES	88
9.2.2. PREBIOTIQUES	89
9.2.3. SYMBIOTIQUES	89
9.2.4. ANTIBIOTIQUES : RIFAXIMINE.....	89
9.3. Traitement de l'hypersérotinémie	90
9.4. Traitement de la malabsorption biliaire : Cholestyramine	90
Conclusion.....	91
Résumés.....	94
Références bibliographiques :	98

INTRODUCTION

L'homéostasie intestinale nécessite une interaction équilibrée entre le système immunitaire et le microbiote intestinal. Toute altération de cet équilibre peut avoir des conséquences pathologiques inflammatoires comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (les MICI) ou fonctionnelles tels que le syndrome de l'intestin irritable.

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) fait partie des troubles fonctionnels intestinaux chroniques le plus souvent rencontré. Sur la base des critères de Rome IV, les douleurs abdominales accompagnées de trouble de transit intestinal constituent le SII, dont le diagnostic est essentiellement clinique en absence d'anomalies structurales de marqueurs biologiques de la maladie. La présentation clinique des troubles de transit constitue les différents sous-types du SII: SII avec constipation (SII-C), SII diarrhéique (SII-D), SII mixte (SII-M).

Souvent perçu comme un trouble à prédominance féminine, le SII touche entre 5% et 10% de la population, en particulier dans les pays occidentalisés. La compréhension des mécanismes physiopathologiques à l'origine des différentes présentations cliniques du SII est un actuellement sujet de recherche dans la communauté médicale.

Un nombre croissant de mécanismes physiopathologiques est impliqué dans l'altération de l'homéostasie intestinale y compris un antécédent de gastro-entérite infectieuse. Environ 10% des patients atteints du SII rapportent que le début de leur symptômes était à la suite d'un épisode infectieux gastro-intestinal introduisant ainsi un autre sous type de SII : **le syndrome de l'intestin irritable post infectieux.**

Alors que de nombreux agents pathogènes entériques provoquent une maladie diarrhéique aiguë spontanément résolutive, des modifications périphériques (muqueuse intestinale, microbiote, système immunitaire..) et centrales (via l'axe cerveau-intestin) chroniques peuvent persister chez certains individus.

Cette thèse a pour but d'étudier les preuves soutenant le rôle de l'infection dans l'initiation des troubles fonctionnels intestinaux, et particulièrement du syndrome de l'intestin irritable.

Partie I : GENERALITES

Chapitre I

Présentation générale de l'intestin

1. Anatomie

1.1. Développement intestinal

La formation du tube digestif débute à la fin de la deuxième semaine du développement embryonnaire grâce à la différenciation de l'endoblaste qui donne l'ensemble des organes du tube digestif. Secondairement on assiste à la séparation de l'intestin en 2 segments : l'intestin grêle et le gros intestin.

1.2. Configuration externe

L'intestin grêle fait entre 6 à 8 mètres de long, subdivisé en trois segments : le duodénum, le jéjunum et l'iléum. Caractérisé par sa mobilité dans la cavité abdominale, l'intestin grêle est relié à cette dernière par le mésentère, à l'estomac par le pyllore, et au gros intestin à travers la valvule iléo-caecale.

L'intestin grêle se caractérise par sa paroi externe lisse, continue, de couleur rose légèrement nacré et se compose essentiellement d'anses grêliques. Ces dernières sont d'abord horizontales caractérisant l'aspect du jéjunum, situées plutôt à gauche et en haut, ensuite verticales, c'est l'iléum. La dernière anse grêlique rentre dans le bas fond du caecum par la valvule iléo-caecale. (Figure1(a)) Le segment jéjuno-iléale est rattaché au péritoine pariétale postérieure par un mésentère (lame cellulo-graisseuse portant les vaisseaux) et constitue ainsi la partie la plus mobile de tout le tube digestif. [1]

Le prolongement de l'intestin grêle donne ainsi place au gros intestin qui représente la partie terminale du tube digestif allant de l'orifice iléo-caecal jusqu'à la charnière sigmoïdo-rectale, d'une longueur d'environ 1 m 50, sa configuration externe est différente par rapport à celle de l'intestin grêle. La paroi externe du gros intestin est beaucoup plus foncée et se reconnaît essentiellement grâce à ses haustrations.

Le gros intestin prend la forme d'un cadre qui commence par le caecum, puis remonte le long du flanc droit par le colon ascendant jusqu'à l'angle colique droit puis on retrouve le colon transverse en position horizontale qui se termine au niveau de l'angle colique gauche anatomiquement plus haut par rapport à l'angle colique droit. On descend ensuite au colon

descendant ou colon gauche qui débouche enfin au niveau de la charnière sigmoïdo-rectale. (Figure 1(b))

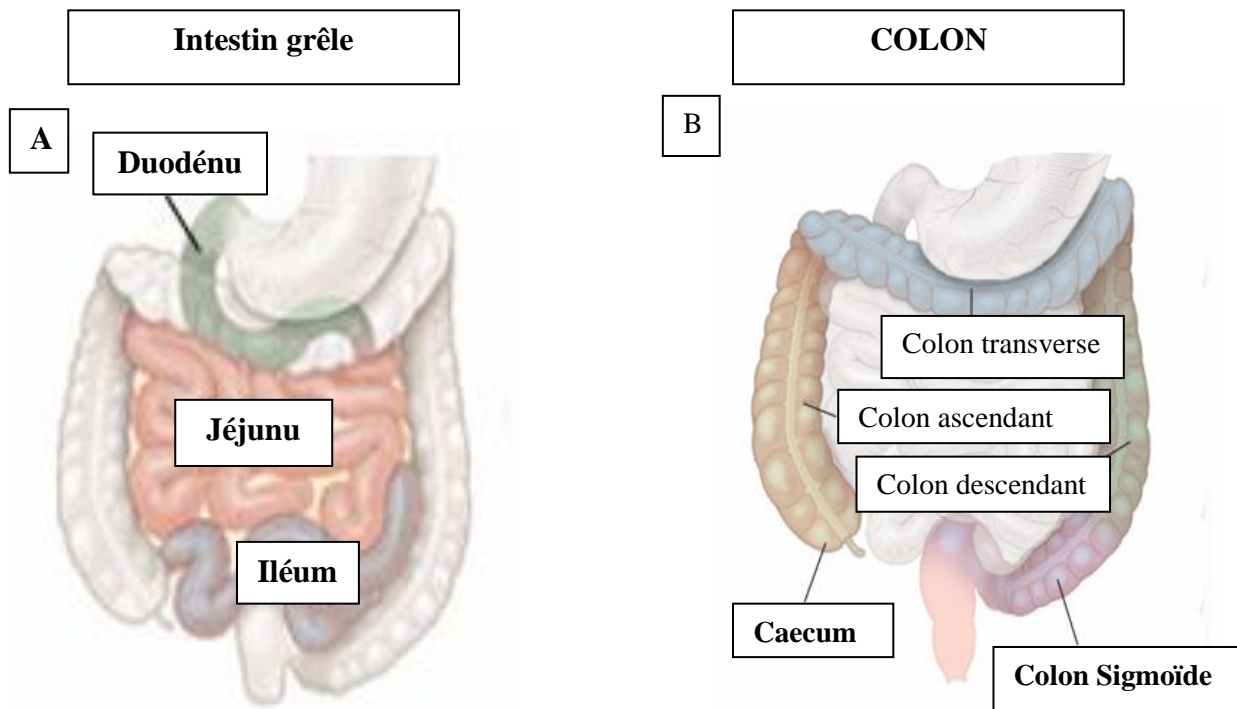


Figure 1 :Anatomie de tube digestif humain, (A) : Anatomie de l'intestin grêle / (B) : Anatomie du colon humain. [2]

1.3. Vascularisation et innervation intestinale:

L'intestin grêle et le gros intestin sont 2 unités fonctionnelles distinctes sous la dépendance d'une vascularisation différente : L'artère mésentérique supérieure et L'artère mésentérique inférieure.

L'artère mésentérique supérieure, issue de l'aorte abdominale pénètre dans la racine du mésentère et irrigue la totalité de l'intestin grêle puis s'étend jusqu'au tiers moyen du côlon transverse.

Ensuite l'artère mésentérique inférieure assure la vascularisation à partir du tiers moyen gauche du côlon transverse jusqu'au côlon sigmoïde. Plus distalement ce sont les artères rectales qui irriguent l'intestin.

Le drainage veineux de la partie supérieure est assuré par la veine porte qui rejoint le foie, tandis que le drainage veineux de la partie inférieure est assuré par la veine iliaque interne.

L'innervation de la partie supérieure de l'intestin est assurée par le nerf vague, tandis que la partie inférieure est assurée par l'intermédiaire du plexus sympathique solaire, du ganglion pelvien et des fibres parasymphatiques de la moelle (S2 - S5).

2. Paroi intestinale

2.1. Structure histologique

Le duodénum anatomique est divisé en 4 parties : D1, D2, D3 et D4. Histologiquement, le duodénum correspond à D1 et D2, ensuite se place le jéjunum puis l'iléon.

A partir de l'œsophage, la paroi digestive comporte cinq tuniques concentriques qui sont, du dedans au dehors : la muqueuse, la musculaire muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et la séreuse. La composition de ces couches diffère selon la fonction de chaque segment. La paroi intestinale est distinguée par des caractéristiques histologiques spécifiques notables particulièrement au niveau de la muqueuse intestinale.

En effet la surface interne de l'intestin grêle est considérablement agrandie grâce à 4 niveaux de replis spécifiques (Figure 2) :

- ✚ L'anse intestinale.
- ✚ Les valvules conniventes.
- ✚ Les villosités.
- ✚ Les microvillosités recouvrant les villosités.

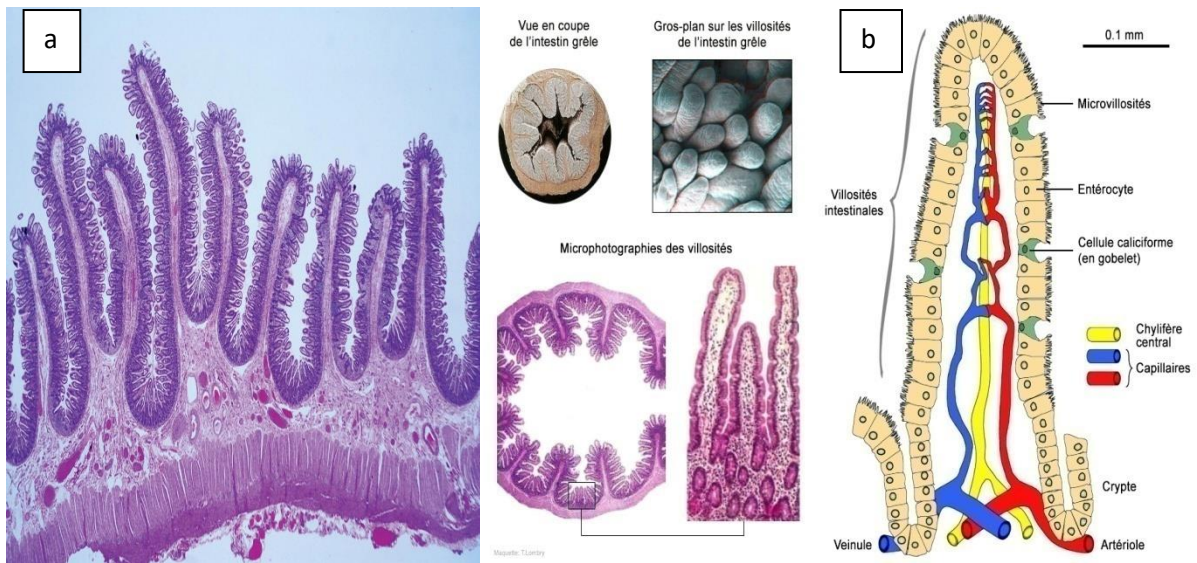


Figure 2 : Organisation structurelle de la paroi intestinale ; (a) Schéma illustrant les différents niveaux de replis composant la paroi au niveau jéjunal, (b) : l'organisation structurelle des villosités intestinales [211]

Le système de multiplication de surface est absent au niveau colique : pas d'anses intestinales, pas de valvules conniventes ni de villosités, avec peu d'entérocytes. (Figure 3)

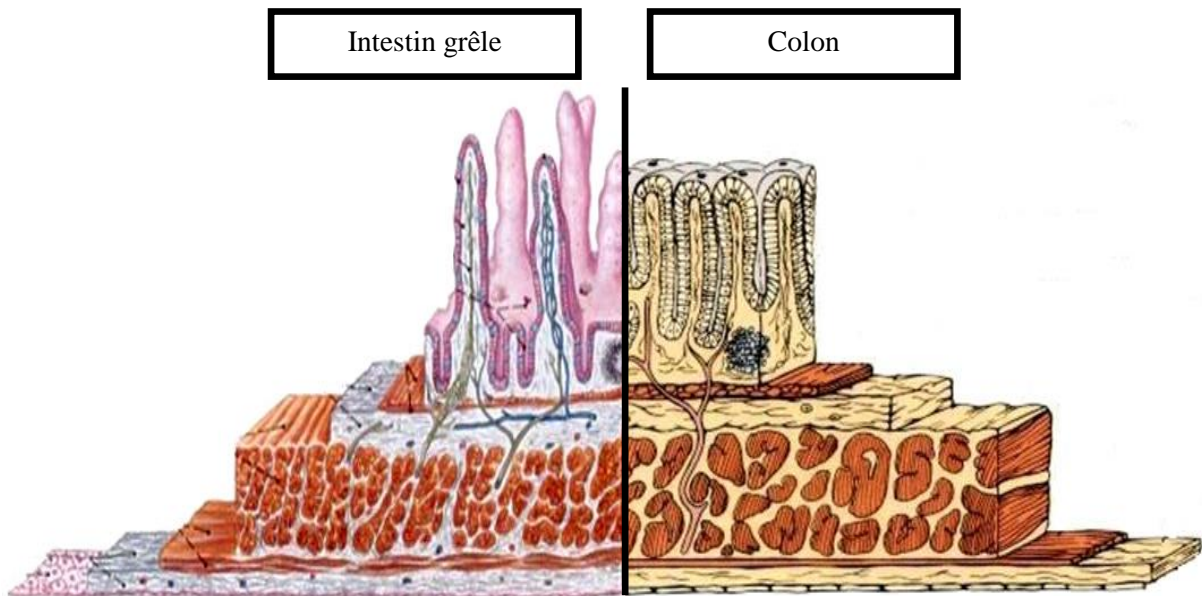


Figure 3 : Différence entre la structure histologique du côlon et de l'intestin grêle [2]

2.2. Muqueuse intestinale

2.2.1. L'intestin grêle

La muqueuse intestinale est composée de deux étages tapissés par un épithélium cylindrique simple : un étage villositaire composé de villosités intestinales reposant sur un axe villositaire et un étage glandulaire composé de cryptes de Lieberkühn

Epithélium intestinal:

L'étage villositaire est caractérisé particulièrement par les villosités intestinales qui sont des expansions de la muqueuse vers la lumière intestinale. Cet étage est caractérisé par quatre types cellulaires : les entérocytes, les cellules caliciformes, les cellules neuroendocrines et les cellules de Paneth. [1]

Les entérocytes :

Représentent la majorité des cellules de l'épithélium intestinal responsable de l'absorption des nutriments, en MO la surface de ces cellules est caractérisé par, un plateau strié qui correspond en ME à des microvillosités rectilignes identiques (de même calibre et de même longueur), disposées parallèlement de façon très ordonnée, recouvertes par un revêtement cellulaire appelé le glycocalyx visible en ME. [4] Les microvillosités augmentent la surface membranaire du pôle apical des entérocytes et joue ainsi un rôle considérable dans les phénomènes d'absorption.

Les cellules caliciformes :

Les cellules caliciformes ou autrement appelés les cellules en gobelet représentent 25% des cellules de l'intestin grêle, dites à pôle ouvert, ces cellules sont responsables de la production du mucus nécessaire pour le glissement du chyme.

Cellules neuroendocrines :

Beaucoup plus nombreuses au niveau des cryptes qu'au niveau des villosités, ces cellules sont responsables de plusieurs types de sécrétion hormonale : la sécrétion de sérotonine, cholécystokinine (CCK), la sécrétine et la somatostatine.[5]

Cellules de Paneth ou cellules « M » :

Les cellules de Paneth appartiennent aux cellules immunitaires et sont considérées au niveau de l'étage villositaire comme cellules présentatrices d'antigènes, captant les antigènes aux cellules immunocompétentes.

Au niveau glandulaire, Les cellules de Paneth sont placées au fond des cryptes et contribuent à la défense de la barrière intestinale par leurs produits de sécrétion à effets antimicrobiennes tels que les défensines (α -défensines et β -défensines...). Ces cellules sont absentes au niveau du côlon pour ne pas interférer avec les bactéries du microbiote intestinal. [6, 7, 8]

Cellules tuft :

Les cellules Tuft intestinales contribuent dans la réponse immune de type 2 ainsi que dans les processus de carcinogénèse du tractus digestif.[212]

✚ Chorion :

Chaque villosité est centrée par un tissu conjonctif lâche (chorion ou lamina propria) richement vascularisé. (Figure 4) Ce tissu conjonctif renferme en plus des capillaires sanguins le chylifère central responsable sur le drainage villositaire, des fibres musculaires (muscle de Brücke), des cellules immunitaires (lymphocytes, macrophages, polynucléaires et plasmocytes...) participant au maintien de l'homéostasie intestinale.

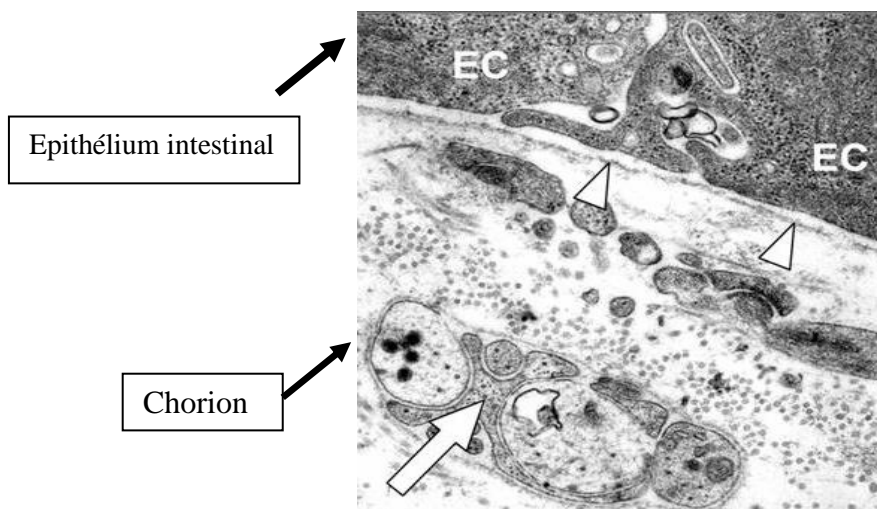


Figure 4 : La muqueuse intestinale [2].

L'étage glandulaire est caractérisé par les cryptes de Lieberkhun. L'étude histologique est caractérisée à ce niveau par un autre type cellulaire en plus des quatre types cellulaires décrits ci-dessus :

Les cellules progénitrices:

Ce sont des cellules immatures, situées au fond des cryptes, capables de se diviser rapidement et migrer vers le haut pour se différencier ensuite en entérocytes ou en cellules caliciformes, ou migrer vers le bas pour se différencier en cellules de Paneth.

✚ Plaques de Peyer :

La structure histologique est distinguée au niveau iléale par la présence d'un nombre important de follicules lymphoïdes prenant un aspect ovoïde appelés « les plaques de Peyer ». Ces derniers sont des acteurs du système immunitaire digestif.

2.2.2. Colon

La muqueuse colique est dépourvue de villosités et ne se compose que de glandes de Lieberkuhn tapissées par un épithélium constitué majoritairement de cellules caliciformes et un nombre réduit en entérocytes avec absence totale de cellules de Paneth expliquant la tolérance colique à la charge bactérienne plus importante à ce niveau.

3. Physiologie intestinale

Bien que la physiologie intestinale puisse sembler simple à première analyse, les mécanismes qui la sous-tendent sont complexes.

Le tube digestif peut être considéré comme un tube à extrémité ouverte qui commence de la cavité buccale et se termine à l'anus, c'est en effet au niveau de la lumière gastro-intestinale où passent les protéines, les glucides et les lipides ingérés chaque jour avant d'être dégradés, absorbés par l'intestin grêle et en suite distribués dans l'organisme via la circulation sanguine et lymphatique .

La quantité absorbée dans l'intestin grêle et le colon est d'environ 9 litres/ jour, pour cela, le système nerveux et diverses hormones sont impliqués afin d'assurer la régulation de l'activité digestive. [9]

3.1. Motricité intestinale

L'analyse de la motricité intestinale distingue des éléments nécessaires pour le déclenchement des contractions intestinales et d'autres régulateurs de ces contractions. C'est en fait un processus parfaitement coordonné, qui tend à faciliter le brassage du bol alimentaire, à sa mise en contact avec la muqueuse intestinale pour enfin le propulser en direction aborale.[10] Tous ces mécanismes dépendent de la coordination d'un large panel d'acteurs, dont les principaux sont, le système nerveux intrinsèque et extrinsèque, le péristaltisme intestinal assuré par l'appareil musculaire lisse intestinal et l'activité pacemaker générée par les cellules interstitielles de Cajal [11] sans oublier le rôle des hormones digestives. [12]

3.1.1. Système nerveux intrinsèque

Le système nerveux intrinsèque, autrement appelé système nerveux entérique, qualifié de deuxième cerveau, est la partie du système nerveux autonome qui contrôle les activités motrice et sécrétrice du tube digestif. Situé tout au long de ce dernier, le SNE est composé d'environ 500 millions de neurones. [13]

Le SNE appartient au SNA mais reste sous le contrôle du système nerveux central par l'intermédiaire du nerf vague. Le SNE est composé d'un grand nombre de neurones capables de sécréter des neurotransmetteurs comme la sérotonine, la noradrénaline et l'acétylcholine. Ces neurotransmetteurs participent dans la modulation de la perception sensitive et la motricité au niveau intestinal.

Le SNE est subdivisé en deux plexus qui s'étendent sur toute la longueur du tube digestif, constitués de structures ganglionnaires connectées les unes aux autres par des fibres inter-ganglionnaires : le plexus myentérique (ou plexus d'Auerbach) et le plexus sous-muqueux (ou plexus de Meissner), dont les rôles sont en accord avec leur localisation dans la paroi. [14](Figure 5)

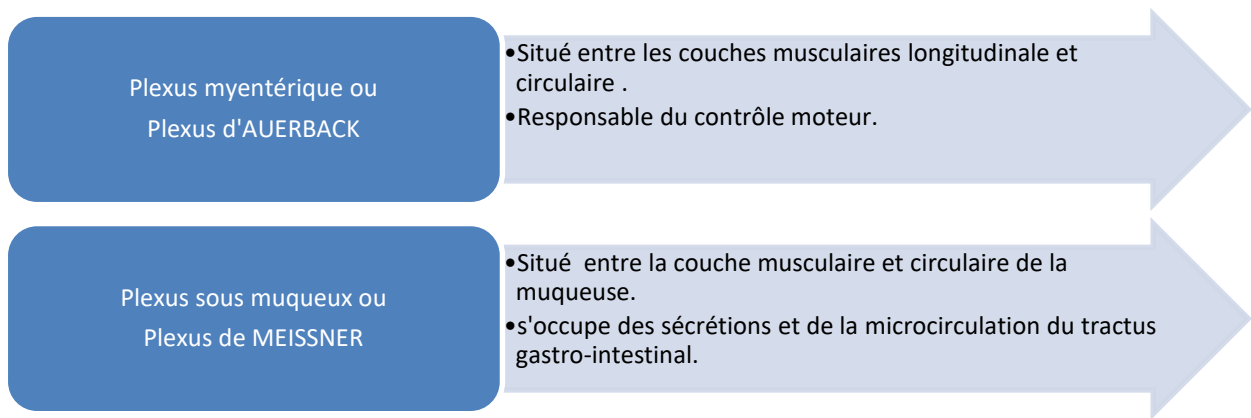


Figure 5 : Présentation des deux plexus ganglionnaires composant le système nerveux entérique.

3.1.2. Système nerveux extrinsèque

Bien que le système nerveux entérique assure la motilité du tube digestif de manière autonome, le système digestif est également sous l'action des systèmes nerveux **sympathique** et **parasymphatique** (figure 6) [16] :

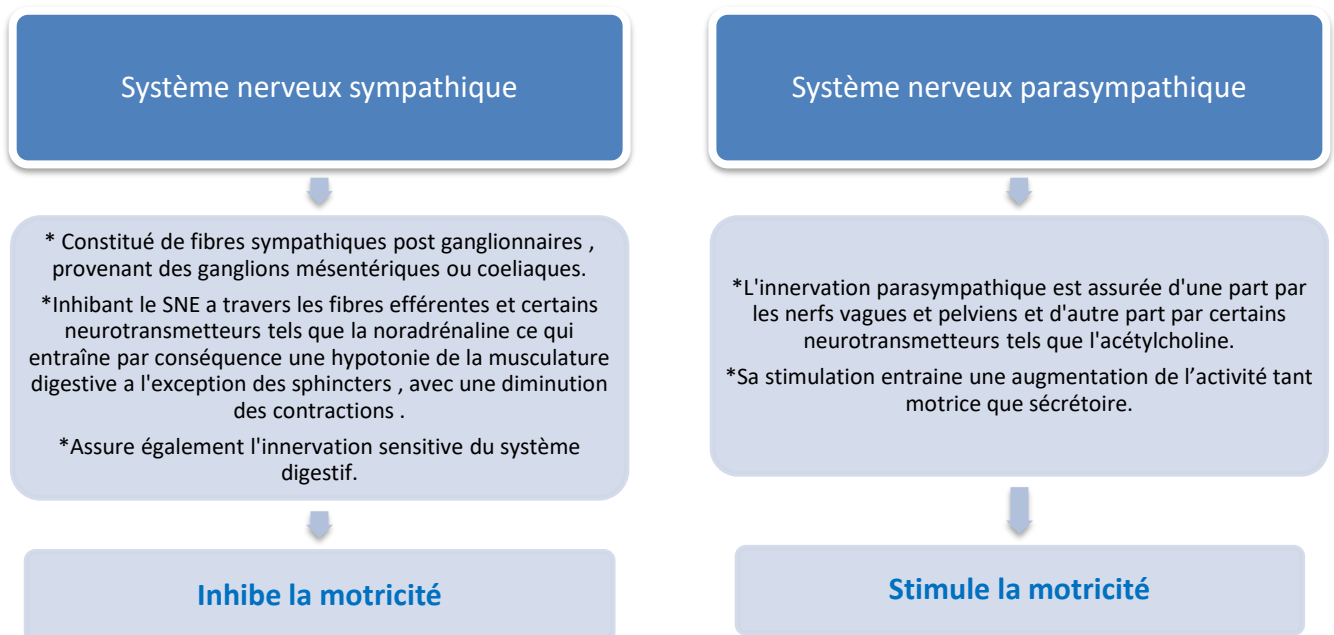


Figure 6 : L'action du système nerveux sympathique et parasymphatique sur la motricité intestinale.[16]

3.1.3. Péristaltisme intestinale

Le péristaltisme intestinal est un mouvement propulsif, défini comme un réflexe du système digestif, déclenché en réponse à divers stimuli et responsable d'une alternance de contractions/ relaxations musculaires parfaitement coordonnées faisant progresser le chyme alimentaire à une vitesse d'environ 25 cm/minute. [16]

L'intestin grêle est caractérisé par une musculature composée de cellules musculaires lisses (CML) organisées en deux couches une longitudinale externe et une autre circulaire interne, responsables sur le brassage et la propulsion du bol alimentaire. (Figure 7)

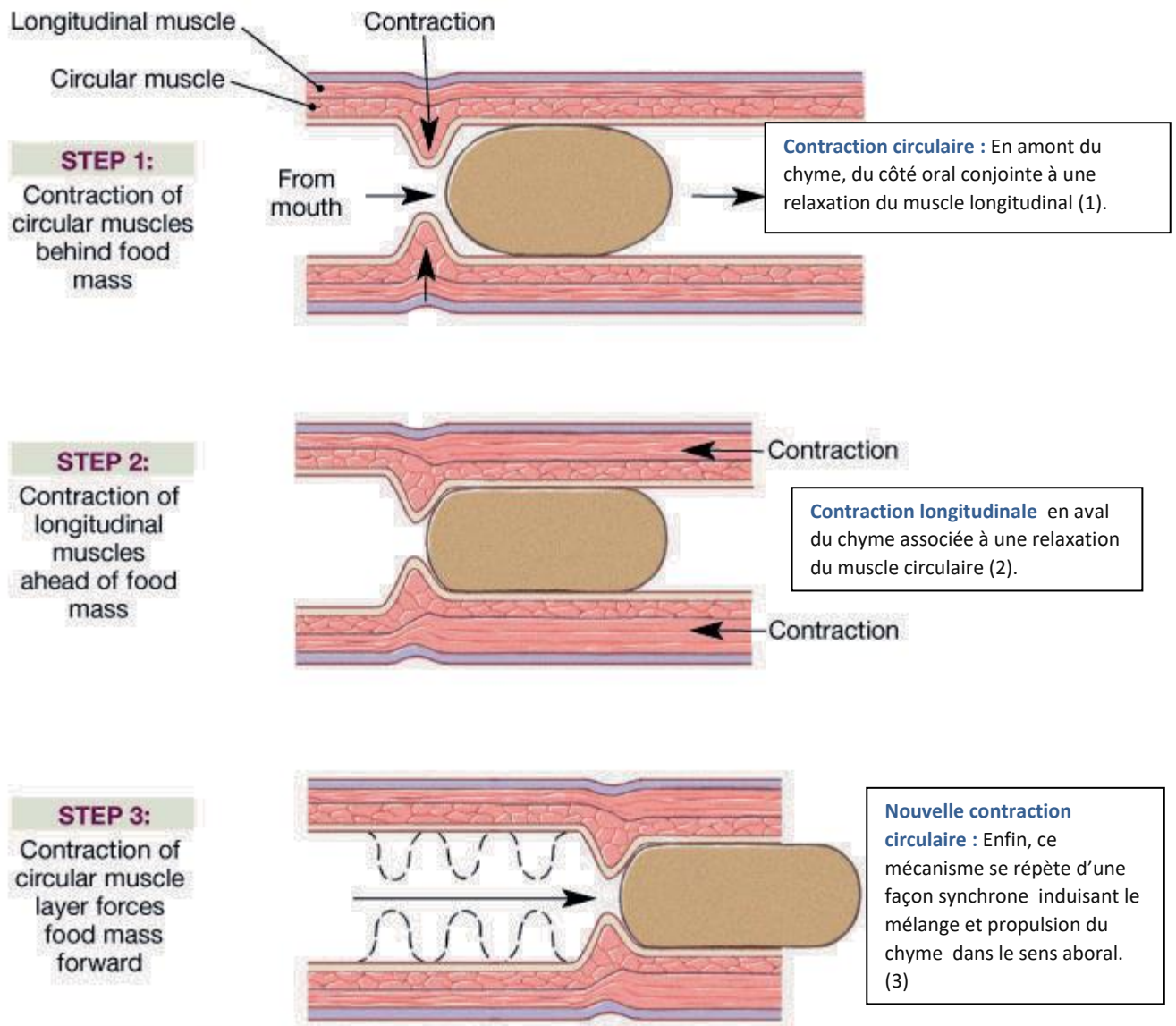


Figure 7 : Séquences d'événements musculaires de l'onde péristaltique. [18]

Ainsi, au cours du péristaltisme, le segment d'amont est propulsif et le segment d'aval est réceptif, permettant la progression du bol alimentaire.

En effet la motricité de l'intestin grêle s'organise en deux phases : la phase post prandiale et la phase de jeûne :

- ✚ La phase de jeûne est caractérisée en électrophysiologie par le complexe moteur migrant (CMM) composée de phases d'activité motrice, cycliques et répétitives [17] qui débutent dans l'estomac pour atteindre l'intestin grêle au bout de 90 minutes. Cette activité contribue à éliminer les résidus de la digestion vers le côlon pour prévenir les phénomènes de pullulation bactérienne endoluminale au niveau de l'intestin grêle. [10]

Le CMM est segmenté en trois phases : (figure 8)

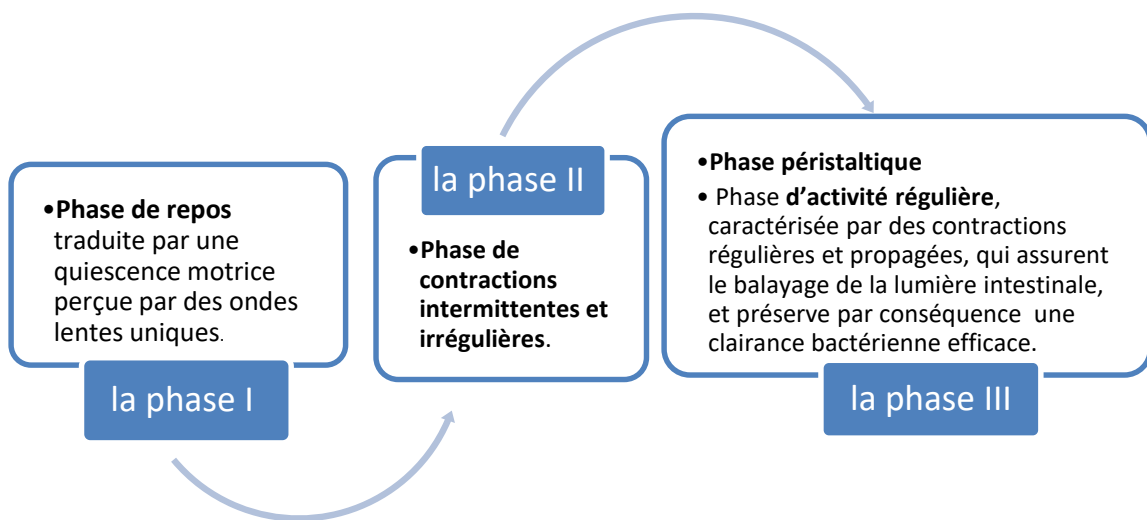


Figure 8 : Les phases du complexe moteur migrant.

- ✚ La phase postprandiale : Le début de la phase postprandiale entraîne l'interruption immédiate du CMM. Cette phase est caractérisée par des contractions irrégulières et non cycliques peu ou pas propagée, assurant ainsi le brassage du bol alimentaire et son contact prolongé avec les sécrétions et la muqueuse intestinale afin d'optimiser son absorption, notamment au niveau iléal. Sa durée varie selon la valeur calorique et la composition du repas.

Par ailleurs, on note que le brassage du bol alimentaire est assuré par des mouvements segmentaires phasiques dont la fréquence diminue du duodénum vers l'iléon. L'intensité de ces contractions augmente en période postprandiale. Les contractions segmentaires produisent un mouvement de va-et-vient qui entraîne un ralentissement dans la progression du chyme et augmente par conséquent le contact du chyme et les enzymes digestives. Les mouvements segmentaires s'arrêtent à la fin de l'absorption du repas.

L'activité contractile intestinale s'appuie d'une part sur le système nerveux entérique, représenté en particulier par les plexus d'Auerbach, et d'autre part sur une activité électrique de base traduite par des ondes électriques lentes déclenchées lorsque le potentiel de la membrane dépasse -40 mV par des cellules pacemakers : les cellules interstitielles de Cajal. [10]

3.1.4. Sécrétions hormonales

Le réflexe péristaltique est un réflexe court, intégré dans le SNE, en réponse à la distension ou à la stimulation locale de la paroi du tube digestif (TD) par les chémorécepteurs et les mécanorécepteurs.

Les contractions intestinales sont rythmées par l'activité d'un nombre de chémorécepteurs capables de détecter certaines substances chimiques et les transmettre aux interneurons cholinergiques du plexus myentérique. De ce fait la contraction du muscle circulaire d'amont génère la stimulation des neurones moteurs excitateurs du plexus myentérique par les interneurons ascendants. Cette stimulation provoque la sécrétion d'acétylcholine ou de substance P qui renforcent la contraction du muscle lisse d'amont, au même temps les interneurons descendants inhibent la contraction du muscle circulaire d'aval par la stimulation des neurones moteurs inhibiteurs du plexus myentérique (libération de noradrénaline...). On note que l'action du plexus myentérique est inversée sur la musculature lisse longitudinale.

D'autres hormones sont impliquées dans la régulation du péristaltisme intestinal. En effet l'arrivée du bol alimentaire stimule les sécrétions du TD, tant exocrines (HCl gastrique, bicarbonates pancréatiques, enzymes gastriques et bilio-pancréatiques) qu'endocrines

(gastrine, sécrétine, CCK, etc.) , ces hormones ainsi sécrétées dans la circulation générale, sont reconnues par des récepteurs spécifiques qui régulent d'une part la motricité des différents organes de l'appareil digestif (iléon, vésicule biliaire) et d'autre part la sécrétion des sucs digestifs (gastrique, pancréatique).

À l'inverse, l'arrivée des aliments à la fin de l'intestin grêle exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion gastrique et pancréatique, notamment grâce à une hormone, l'entéroglucagon (GLP-1 (Glucagon-Like-Peptide-1) et 2). [19]

Le système digestif est donc sous un contrôle complexe. L'innervation (nerf vague, nerf sympathique) module la motricité digestive, ainsi que les sécrétions exocrines et endocrines.

3.2. Digestion (glucides, lipides, protéines, eau...) :

La digestion et l'absorption intestinale sont deux fonctions couplées et synchrones, assurés par des mécanismes multiples, différents en fonction du type de nutriment et de sa localisation dans l'intestin grêle.

Au cours de la digestion, les aliments ingérés subissent un ensemble de transformations chimiques et mécaniques essentielles pour que les aliments (protéines, glucides et lipides) soient dégradés en petites molécules, qualifiées de nutriments, et ensuite absorbés par l'intestin grêle, et distribués dans l'organisme à travers la circulation sanguine ou le système lymphatique. Ces transformations se passent en trois phases physiologiquement différentes selon la localisation du bol alimentaire : phase bucco-œsophagienne, phase gastrique et la phase intestinale.

L'intestin grêle assure la digestion grâce à un produit de sécrétion fait d'un très grand nombre d'enzymes digestives produites constituant le suc intestinal, le suc pancréatique et la bile. Une fois déversé dans la lumière intestinale, ces enzymes digestives assurent la dégradation des macromolécules des aliments ingérés pour quelle puissent être absorbés par les entérocytes.

Cette dégradation est appelée hydrolyse et passe par trois étapes :

- ✚ Digestion extracellulaire: lumière intestinale ou la couche adhérente liée au glycocalyx.
- ✚ Digestion membranaire: enzyme intestinal (Bordure en brosse.)
- ✚ Digestion intracellulaire: enzymes cytoplasmes ou lysosomiales.

Puisque la digestion est généralement complétée au niveau de l'intestin grêle, le côlon ne joue qu'un rôle secondaire dans ce processus grâce au microbiote intestinal.

Le côlon peut être subdivisé en deux segments physiologiquement distincts :

- ✚ Le côlon droit, ou segment proximal, est le siège de mouvements péristaltiques, assure le brassage des résidus de plusieurs repas conduisant à la déshydratation du contenu endoluminal terminant ainsi l'absorption de l'eau et des électrolytes commencée par l'intestin grêle [10] ainsi que la fermentation bactériennes des nutriments non digérés.
- ✚ Le côlon gauche, ou segment distal, est le siège de contractions segmentaires qui ralentissent le transit, surtout en région sigmoïdienne induisant le stockage temporaire des résidus de la digestion avec élimination contrôlée par le rectum (la motricité ano-rectale). [20]

Bien qu'il soit peu actif dans la digestion des nutriments, le côlon est impliqué dans un vaste éventail de fonctions permettant la réabsorption finale de l'eau et des électrolytes, la fermentation bactérienne des nutriments non absorbés ainsi que le stockage et la propulsion de matières fécales vers l'aval à travers plusieurs mécanismes notamment motrices. [16] La motricité colique associe des variations de tonus et des contractions phasiques influencées par plusieurs paramètres notamment l'alimentation, le cycle nyctémérale, le contrôle hormonal et nerveux, se traduisant par trois types de contractions : les contractions annulaires segmentaires aboutissant à la formation d'haustrations, mouvements de rétro-pulsion vers le côlon droit et finalement les mouvements de masse qui se déclenchent essentiellement au réveil et après les repas, c'est en effet le réflexe gastro-colique qui entraîne une onde de contraction péristaltique qui va du côlon transverse au rectum induisant le remplissage du rectum par les matières venant du sigmoïde. [21]

4. Microbiote intestinal

4.1. Définition

Le microbiote humain est l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, parasites et champignons) non pathogènes, dits commensaux. Cette biomasse réside dans un environnement spécifique peuplant ce qu'on appelle le microbiome. En effet l'organisme humain se dispose de différents microbiotes présents au niveau de la peau, de la bouche, des voies respiratoires, des organes génitaux et finalement au niveau du tube digestif. Le microbiote du tube digestif est considéré le plus riche entre eux avec une concentration maximale au niveau colique. [22]

Le microbiote intestinal constitue un écosystème complexe situé entre la lumière intestinale et le mucus présent à la surface de l'épithélium, il se compose d'une population microbienne très importante d'environ 10^{14} micro-organismes qui vit en état de symbiose avec son hôte. (Figure 9) Considéré actuellement comme un véritable organe caché doté d'une richesse microbienne très importante. [23]

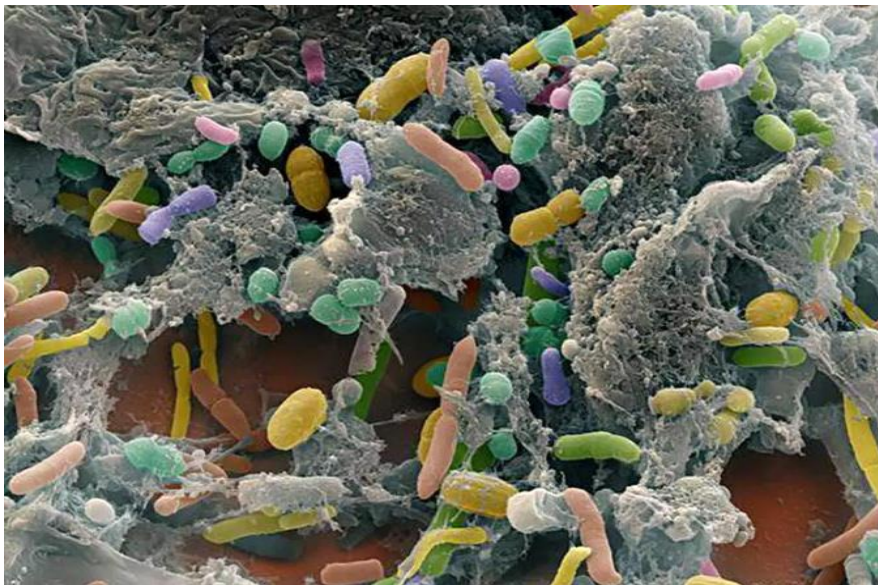


Figure 9 : Microphotographie du microbiote intestinal. [213]

4.2. Composition

Grâce à l'avènement de la biologie moléculaire et le développement du séquençage à haut débit, la composition du microbiote intestinal ainsi que son altération en pathologie ont pu être étudiées en détail par l'analyse métagénomique qui consiste à l'analyse de l'ensemble des génomes bactériens présent dans un écosystème donné afin de découvrir l'ensemble des organismes qui composent un mélange complexe.[24]

La mise en place du microbiote intestinal débute à la naissance, étant donné que le nouveau né est stérile in utero, la primo-colonisation bactérienne commence au moment de l'accouchement suite à l'exposition du nouveau né aux micro-organismes d'origine maternelle notamment vaginale, fécale et/ou cutanée.[25] Ainsi la composition primitive de son microbiote dépend de plusieurs paramètres : l'âge gestationnel, le mode d'accouchement, le contact avec l'environnement, le type d'allaitement, ainsi que certains facteurs génétiques.

Le microbiote intestinal est défini aussi comme écosystème dynamique dont la composition évolue considérablement avec le temps. En effet, l'être humain est exposé depuis sa naissance à des nouvelles bactéries essentiellement des *Escherichia coli* et des streptocoques, puis à celles contenues dans son alimentation lactée comme les bifidobactéries et les lactobacilles et par la suite à celles introduites à travers la diversification alimentaire (légumes, viandes, féculents...) [22] , formant en fin un microbiote plus ou moins stabilisé après l'âge de sevrage, prenant une composition complexe et unique à chaque individu.(Figure 10)

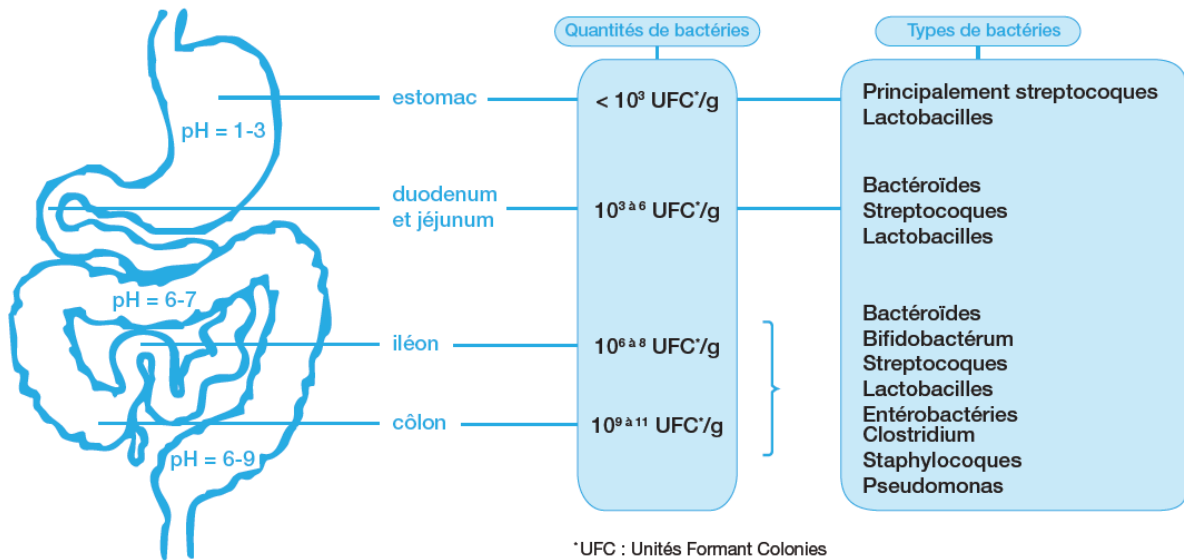


Figure 10 : Composition bactérienne qualitative et quantitative du microbiote gastro-intestinal. [26]

Bien que la composition du microbiote intestinal varie qualitativement et quantitativement d'un individu à l'autre, certaines espèces bactériennes sont présentes chez la majorité des individus, et peuvent être réparties en 3 phyla bactériens majeurs [27] formant un noyau phylogénétique responsable de la conservation des fonctions majeures du microbiote intestinal dans un état d'équilibre symbiotique : le phylum des Firmicutes, le phylum des Bacteroidetes et le phylum des Actinobacteria associées à des populations minoritaires qui sont propres à chaque individu.

4.3. Fonctions

Le microbiote intestinal assure son propre métabolisme à travers les fibres alimentaires contenues dans notre alimentation et exerce ainsi plusieurs fonctions de dégradation, de transformation ou de synthèse essentielles pour le maintien de l'homéostasie intestinale et corporelle de l'hôte.

En effet, les micro-organismes qui le composent jouent un rôle de support pour la muqueuse intestinale et possèdent un potentiel métabolique essentiel à la digestion et à l'absorption de certains nutriments non digérés par l'intestin grêle (métabolisme des glucides, lipides, protéines et des gaz) par le biais de diverses voies métaboliques fondamentales [28]

comme la fermentation et la putréfaction des protéines et des sucres, produisant ainsi des acides gras à courtes chaînes qui représentent une véritable source d'énergie pour les cellules coliques. Le microbiote intestinal intervient également dans le métabolisme des acides biliaires et des xénobiotiques et joue aussi un rôle dans la synthèse vitaminique notamment la synthèse de la vitamine K, de la vitamine B8 (biotine), de la vitamine B9 (les folates) et de la vitamine B12.

La flore participe également au rôle de barrière, pour maintenir un équilibre stable au sein de la muqueuse intestinale et constituer une ligne de défense face aux agressions de l'environnement.

En se basant sur certaines études comparatives réalisées sur des animaux dépourvus de microbiote (L'étude de souris axéniques), [28] on distingue qu'en plus du potentiel métabolique, le microbiote intestinal garantit le maintien d'un équilibre au sein de la muqueuse intestinale et assure efficacement un rôle de barrière face aux agressions de l'environnement, s'opposant alors à la colonisation des bactéries et des virus, dites pathogènes. Son rôle a aussi été établi dans le développement et la maturation du système immunitaire, l'angiogenèse intestinale ou encore le développement du tissu adipeux. [29]

4.4. Perturbations du microbiote : Dysbiose intestinale

Cet état d'équilibre et de stabilité appelé normobiose peut néanmoins varier selon les changements du régime alimentaire et des états physiopathologiques ou parfois suite à une prise médicamenteuse (antibiothérapie)[22] définissant dans le cas défavorable l'état de dysbiose qui n'est rien autre qu'un déséquilibre entre les bactéries commensales et les bactéries pathogènes du microbiote pouvant induire des maladies fonctionnelles, inflammatoires, métaboliques, neurologiques ou même comportementales importantes.

5. Système immunitaire intestinal

Étant donné que le tube digestif est la porte d'entrée des agents pathogènes, et plus particulièrement ces muqueuses qui sont des sites caractéristiques pour l'invasion des bactéries, virus et tous corps étrangers ingérés, le système immunitaire est doté d'un ensemble de tissus lymphoïdes associés aux muqueuses du tube digestif ; GALT (Gut-associated

Le système immunitaire repose sur deux grandes voies interconnectées impliquées dans la défense immunitaire : l'immunité innée et l'immunité acquise.

Avant de détailler les caractéristiques des deux voies immunitaires et leur implication au niveau intestinal, il est primordial de définir les acteurs immunitaires cellulaires et moléculaires [31] qui permettent la conservation de l'intégrité des tissus de l'hôte :

5.1. Effecteurs immunitaires

✚ Les lymphocytes :

Les lymphocytes sont synthétisés au niveau de la moelle osseuse à travers l'hématopoïèse et migrent ensuite vers deux types d'organes lymphoïdes, primaires ou secondaires, pour continuer enfin leurs maturation[32]. On distingue trois types de lymphocytes :

- ✚ Les lymphocytes B : Participent à la réponse immunitaire à médiation humorale dont le but est d'éliminer et/ou de neutraliser les bactéries, les virus et les toxines bactériennes extracellulaires, ils se transforment en plasmocytes producteurs d'anticorps et en lymphocytes B mémoires.
- ✚ Les lymphocytes T : Participent à la réponse immunitaire à médiation cellulaire dont le but est de détruire les virus et les bactéries intracellulaires ainsi que les cellules anormales de l'organisme. Ils sont produits dans la moelle osseuse et deviennent matures dans le thymus Parmi eux on distingue les lymphocytes T CD4+ qui correspondent aux lymphocytes T helper (L Th) et les lymphocytes T CD8+ qui correspondent aux lymphocytes T cytotoxiques.
- ✚ Les lymphocytes NATURAL KILLERS (NK) : Ces lymphocytes sont physiologiquement présents au niveau de la moelle osseuse, de la rate, du foie, des foyers inflammatoires et au niveau sanguin. Particulièrement doués d'une action non spécifique ne nécessitant aucune activation préalable : détruire des cellules cibles indésirables. Il s'agit ici d'une réponse immunitaire non spécifique.

Tous les types de lymphocytes sont dotés à leur surface des récepteurs d'antigène et

réussissent dans le cas physiologique de se répartir de manière tactique pour intervenir rapidement en cas d'infections.

✚ **Les phagocytes :**

Ils regroupent les macrophages, les monocytes et les polynucléaires neutrophiles. Ces cellules participent autant aux défenses mises en œuvre par notre système immunitaire à travers la capture de l'agent pathogène par phagocytose.

✚ **Les cytokines :**

Le développement de la réponse immunitaire engage un grand nombre de types cellulaires dont les interactions sont modulées par des protéines appelées cytokines. Ces protéines (interférons, interleukines...) sont synthétisées et sécrétées par toutes les cellules immunitaires, permettant ainsi les communications intercellulaires. [31]

Les cytokines induisent des réponses immunitaires spécifiques soit à médiation cellulaire à travers les lymphocytes T cytotoxiques, ou à médiation humorale par les macrophages et les lymphocytes B. Elles se lient à des récepteurs spécifiques sur leurs cellules cibles et provoquent par conséquent une cascade de réactions de signalisation intracellulaire qui change l'expression des gènes de ces cellules entraînant ainsi l'effet biologique sollicité. [31]

De ce fait, les cytokines peuvent initier une réaction inflammatoire (pro-inflammatoire avec le TNF-alpha, l'interleukine 1 (IL-1) ou l'interleukine 6 (IL-6), ou anti-inflammatoire avec TGF-béata, IL-10), de réguler la prolifération et la différenciation cellulaire ainsi que l'hématopoïèse sans oublier leur participation dans le remodelage tissulaire.

✚ **Cellules présentatrices d'antigène :**

Les cellules présentatrices d'antigène (CPA), comme leur nom indique, sont responsables de la présentation de l'AG rencontré sous forme de peptides associés aux molécules de classe II du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité). Ces AG peptidiques sont présentées aux lymphocytes T et initiées par conséquent la réponse immunitaire spécifique en activant le lymphocyte T.

✚ **Complexe majeur d'histocompatibilité :**

Le complexe majeur d'histocompatibilité est un système de reconnaissance du « soi » fait de glycoprotéines, unique à chaque individu, ces molécules sont codées par des antigènes leucocytaires humains (HLA) et sont impliquées dans le phénomène de prise ou de rejet d'un greffon.

✚ **Peptides et protéines antimicrobiens:**

Les peptides et les protéines antimicrobiens (par ex : les défensines, les lysozymes, les phospholipases A2) ont une activité sur les membranes bactériennes.

✚ **Les Récepteurs Toll-like (TLR) :**

Les TLR sont des récepteurs qui reconnaissent les motifs des micro-organismes, présents au niveau de toutes les cellules de la muqueuse intestinale, capables de reconnaître les motifs moléculaires des micro-organismes pathogènes.

5.2. Immunité intestinale

L'induction de la réponse immune intestinale se fait à travers les plaques de Peyer qui sont constituées de 5 à 200 follicules lymphoïdes situés à des intervalles réguliers dans la partie terminale de l'iléon. Les effecteurs immunitaires intestinaux sont l'épithélium intestinal et le tissu conjonctif sous jacent (lamina propria). (Figure 12). En effet l'épithélium intestinal accompli le rôle de cette barrière physique et chimique permettant parallèlement la tolérance des aliments et l'interdiction de l'entrée des macromolécules et des éléments pathogènes. Il est remplacé tous les 4-5jours, ce renouvellement régulier et permanente participe en premier lieu à l'efficacité durable de cette barrière immunitaire intestinale.

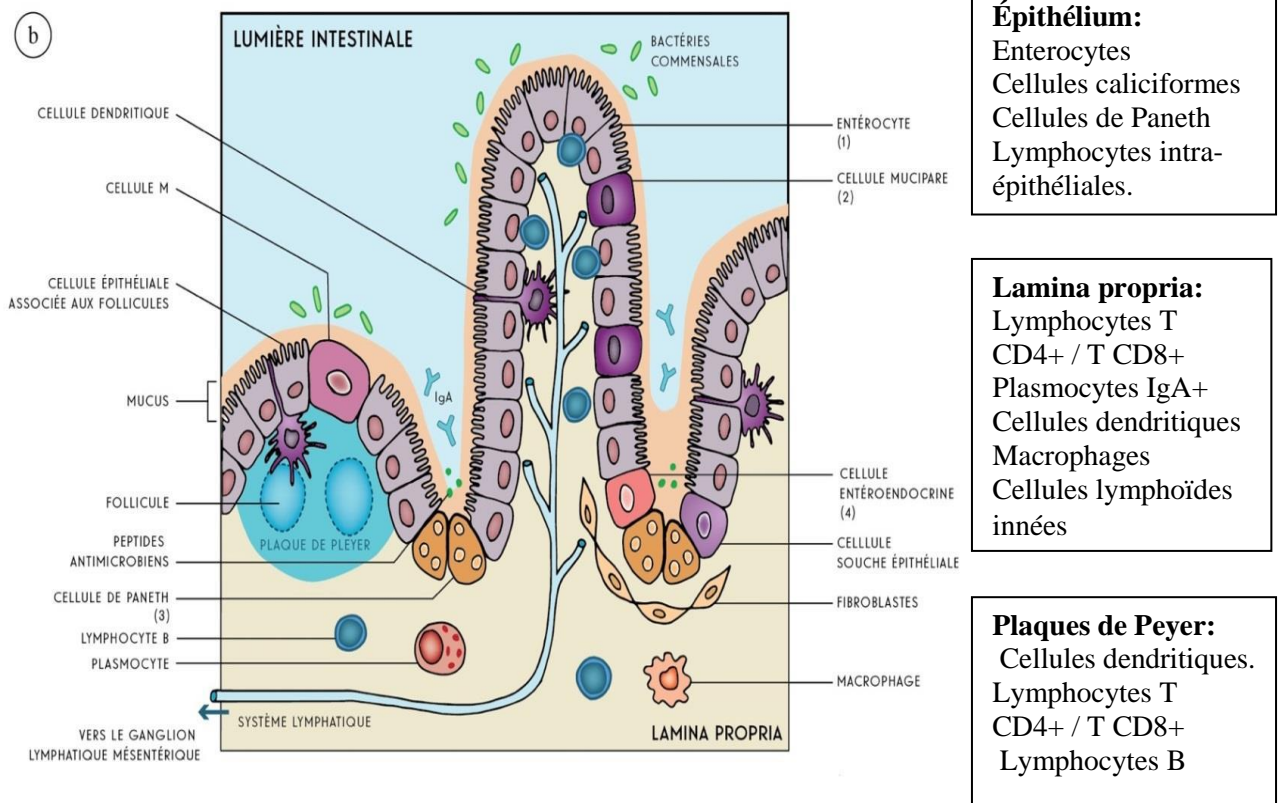


Figure 12 : Les effecteurs immunitaires de la muqueuse intestinale. [34]

Au niveau intestinal, l'épithélium joue son rôle de barrière physique grâce à sa perméabilité sélective permise par la présence de jonctions serrées entre les entérocytes [35] limitant ainsi la diffusion des macromolécules et des éléments nocifs [36], sans oublier le rôle de la couche de mucus sécrétée par les cellules caliciformes. Autant plus qu'au niveau colique, le nombre de cellules à mucus augmente induisant par conséquent la formation d'un film muqueux épais qui se présente en deux couches : une couche interne très dense qui limite le contact direct des bactéries avec la surface épithéliale, et une couche externe fluide, où s'accumulent les bactéries qui y puisent les substrats nécessaires à leur croissance. [37] Certains facteurs tels que le stress ou les infections peuvent altérer la perméabilité intestinale induisant par la suite le passage de certaines macromolécules à travers les jonctions qui deviennent moins serrées conduisant ainsi à des troubles inflammatoires.

En ce qui concerne la composante chimique de l'épithélium intestinal, on peut dire qu'elle est principalement induite par des molécules antimicrobiennes, sécrétées par les cellules épithéliales (tels que les cellules de Paneth qui sécrètent les peptides antimicrobiens), soit de manière constrictive ou après stimulation de certains récepteurs de l'immunité innée par les bactéries du microbiote en cas de détection d'une agression. Ces peptides ainsi synthétisés seront capables de détruire ou d'arrêter la croissance bactérienne et fongique. [33]

5.2.1. Immunité innée

L'immunité innée est une réponse immédiate, non spécifique, à la présence dans l'organisme d'agents pathogènes. Elle constitue le premier moyen de défense contre les éléments invasifs et ne nécessite aucune exposition préalable à un antigène pour être effective. [33] L'immunité innée joue un rôle de barrière mécanique et chimique contre les agents pathogènes et ceci est principalement assuré par le biais de certaines cellules comme les cellules lymphoïdes innées, cellules épithéliales, les macrophages, les cellules présentatrices de l'antigène.

Les cellules intestinales sont capables de différencier entre les micro-organismes du microbiote et les autres pathogènes par l'intermédiaire de certaines structures moléculaires spécifiques à chacune d'entre eux et qui sont respectivement nommées les MAMPs « microbe-associated molecular patterns » pour celles de la flore commensale et les PAMPs « Pathogen-associated molecular patterns » pour celles des éléments pathogènes. Les PAMPs et les MAMPs sont reconnus systématiquement par les PRRs (pattern recognition receptor) ce qui permet de contrôler la balance entre les communautés pathogènes et commensales. [38]

Ainsi l'invasion de certains éléments pathogènes est directement décapité par les PRR qui reconnaissent systématiquement les PAMPs présentes à la surface ces éléments pathogènes. Cette reconnaissance induit l'engagement des PRRs à la surface d'un macrophage et entraîne l'activation de ce dernier et l'initiation de la synthèse des cytokines pouvant déclencher la phagocytose et par conséquent la destruction de l'élément pathogène. Il se déroule alors une suite de signalements moléculaires qui déclenchent l'immunité adaptative.

5.2.2. Immunité acquise

L'immunité acquise est une réponse spécifique à la présence dans l'organisme d'un agent pathogène. Elle est considérée plus lente car elle nécessite une reconnaissance spécifique de l'élément indésirable mais apporte en contrepartie une protection durable, notamment par la production d'anticorps. L'immunité adaptative comprend deux types d'immunité, l'immunité à médiation humorale et l'immunité à médiation cellulaire. L'immunité à médiation humorale comprend le déploiement des lymphocytes B pour la production d'anticorps, tandis que l'immunité à médiation cellulaire concerne les lymphocytes T et leur pouvoir de cytolyse. De ce fait l'activation de l'immunité acquise implique respectivement les lymphocytes B et T dans la production d'anticorps et dans la destruction des cellules infectées.

Les deux réponses immunitaires interagissent mutuellement, l'immunité innée active l'immunité acquise par le biais des cellules dendritiques ou des macrophages, qui exposent, après la phagocytose, au niveau de leur surface des antigènes puis les présentent aux lymphocytes naïfs.

En effet, une fois que les antigènes sont libérés dans la lumière intestinale, l'activation de l'immunité acquise peut se dérouler au niveau de ses trois sites caractéristiques :

- ✚ Les plaques de Peyer : situées dans le tissu conjonctif à proximité de l'épithélium, ce sont des sites inducteurs de l'immunité acquise, ces plaques renferment des cellules dendritiques et des lymphocytes regroupés en follicules.
- ✚ Les cellules M : situées dans l'épithélium intestinal à proximité des plaques de Peyer, elles assurent l'endocytose des bactéries puis les transfèrent directement aux cellules dendritiques qui activent à leur tour les lymphocytes naïfs par présentation d'antigène.
- ✚ Les ganglions mésentériques : Ils activent l'immunité acquise via la circulation des cellules dendritiques présentatrices d'AG dans la circulation lymphatique.

Cette activation génère différentes populations de lymphocytes, qui rejoignent la circulation systémique via la circulation lymphatique pour enfin résider dans la lamina propria ou pour certains au niveau de l'épithélium. C'est comme ça que les lymphocytes B se transforment après leur activation en plasmocytes qui se chargent de sécrétion des anticorps.

Au niveau intestinal les anticorps produits sont principalement des immunoglobulines A (IgA). Les IgA produites seront captés par les entérocytes puis libérés dans la lumière intestinale sous forme d'IgA sécrétoires où elles seront fixées aux antigènes qui leur sont spécifiques. Par la suite les lymphocytes T génèrent, selon l'environnement inflammatoire, un effet pro-inflammatoire ou anti-inflammatoire (régulateur) en produisant les cytokines adéquates comme les interleukines ou les interférons, spécifiques pour chaque type d'agression, qui se chargent de l'élimination de l'agent infectieux.

6. Homéostasie intestinale

L'homéostasie intestinale nécessite une interaction équilibrée entre le système immunitaire intestinal, notamment avec ses réponses innées et acquises, et le microbiote.

Le microbiote intestinal est constitué de plusieurs micro-organismes tolérés par les effecteurs de l'immunité intestinale, et qui vivent en symbiose avec leur hôte. Les bactéries commensales bénéfiques de l'intestin garantissent la production continue de cellules immunitaires et d'immunoglobulines. Elles constituent ainsi un appui idéal au système immunitaire.

Sachant que l'alimentation et le microbiote intestinal sont les sources majeures d'apport en antigènes au niveau de l'intestin, il semble qu'en état d'équilibre, l'intestin est capable de préserver son homéostasie interne grâce au GALT qui permet d'inhiber la réponse immunitaire contre les éléments inoffensifs, et de promouvoir celle contre les éléments indésirables gastro-intestinaux. Le maintien d'une telle homéostasie repose sur l'équilibre entre les mécanismes effecteurs et régulateurs du système immunitaire induisant ainsi une réactivité réduite face aux bactéries commensales inoffensives.

En effet les CPAs résidentes expriment un niveau bas en TLRs, ce qui rend inaperçus les MAMPs des bactéries de la flore commensale qui pénètrent normalement et en faible nombre à travers la muqueuse intestinale. Dans le second cas, le système immunitaire va se défendre via la sécrétion de plusieurs cytokines et alertant par la suite les lymphocytes Th CD4+ à travers le CMH classe II afin de produire l'anticorps adéquat.

La figure 13 ci-dessous illustre le mécanisme de la réponse des effecteurs immunitaires face aux agents pathogènes(a) et leur tolérance face aux bactéries commensales du microbiote. (b)

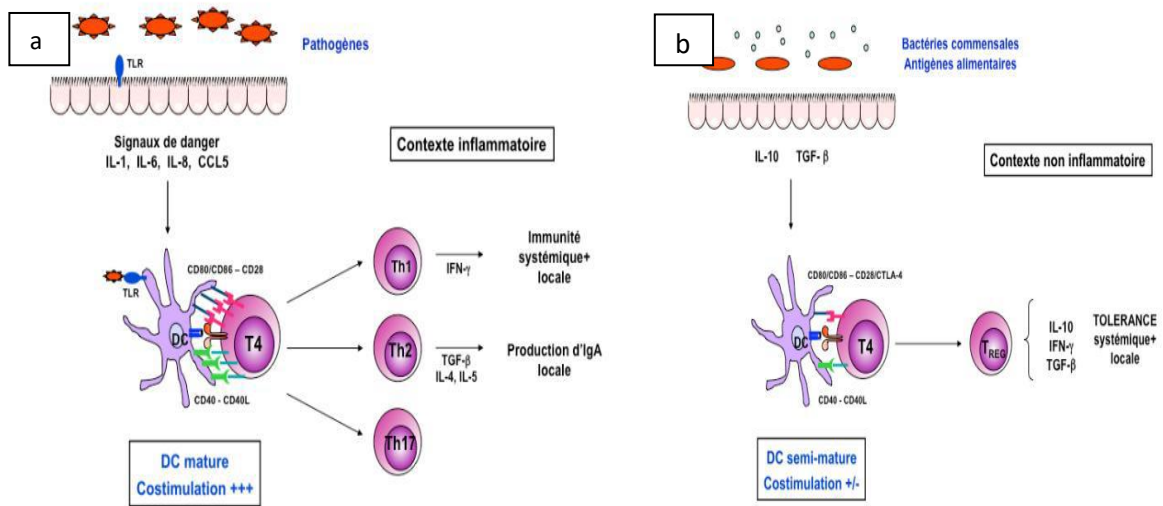


Figure 13 : (a) Réponse du système immunitaire contre un agent pathogène (b) Tolérance du système immunitaire aux bactéries commensales du microbiote intestinal. [33]

Chapitre II

Troubles fonctionnels intestinaux

1. Définition

Les troubles fonctionnels intestinaux font partie intégrante des maladies fonctionnelles digestives. Auparavant, les TFI ont été définies comme des maladies symptomatiques sans altération organique sous-jacente, ni trouble métabolique associé. Actuellement la recherche a montré que l'ensemble des maladies fonctionnelles digestives sont souvent caractérisées par la présence d'altérations organiques. Cependant, celles-ci ne sont toujours pas mesurées par les examens utilisés dans la pratique clinique quotidienne. [39] Par exemple, il existe de plus en plus de données montrant une inflammation de bas grade au niveau de la muqueuse des patients atteints d'un syndrome de l'intestin irritable[40], d'autres études ont mis le point sur l'altération de la composition du microbiote ainsi que des altérations du système nerveux également observées chez les patients atteints d'un syndrome de l'intestin irritable. [41] Ainsi Le terme « fonctionnel » est actuellement considéré comme dépassé, et a été enlevé des définitions Rome IV autant que possible. [39]

Tenant compte de ces découvertes récentes, les troubles fonctionnels intestinaux sont définis comme un ensemble de maladies intestinales, multifactorielles, caractérisées par divers symptômes digestifs (douleur abdominale, ballonnement, distension...) et/ou de troubles du transit (constipation, diarrhée ou alternance des deux) et qui se distinguent des autres maladies gastro-intestinales par les caractéristiques suivantes :

- ✚ La chronicité : signes cliniques évoluant depuis plus de 6 mois.
- ✚ La fréquence : au moins 1 jour par semaine.
- ✚ L'absence d'anomalie anatomique ou physiologique identifiée par des examens diagnostiques de routine jugés appropriés.

Actuellement on classe les troubles fonctionnels intestinaux selon la dernière classification de ROME IV qui a mis le point sur six catégories de patients :

1. Syndrome de l'intestin irritable (SII)
 - SII avec constipation prédominante (SII-C)
 - SII avec diarrhée prédominante (SII-D)

- SII avec des habitudes mixtes de l'intestin (SII-M)
 - SII non classifié (SII-U)
2. Constipation fonctionnelle.
 3. Diarrhée fonctionnelle.
 4. Ballonnements (Météorisme) / distension abdominaux fonctionnels.
 5. Trouble intestinal fonctionnel, sans précision.
 6. Constipation induite par les opioïdes.

Le principal trouble fonctionnel intestinal est le syndrome de l'intestin irritable (SII).

2. Epidémiologie

Les TFI seraient le motif de consultation dans 10 à 15 % des consultations chez le médecin généraliste et de plus d'une consultation sur trois chez un gastroentérologue.[42] Cependant, l'incidence des TFI est très largement sous-estimée du fait de l'hétérogénéité des symptômes qui ne sont pas les mêmes chez tous les patients rendant difficile le diagnostic. De plus, la consultation chez le médecin pour des troubles intestinaux n'est pas systématique rendant encore plus compliqué l'évaluation de l'impact des TFI surtout en absence de traitement curatif en vue. D'après une étude longitudinale de 10ans, l'incidence du SII est d'environ 1.5%. [43]

Les taux de prévalence du SII varient entre 1.1% et 45% d'après plusieurs études menées dans différents pays à travers le monde entier [44] avec des taux entre 5 et 10% dans la plupart des pays européens, les États-Unis et la chine. (Figure14)

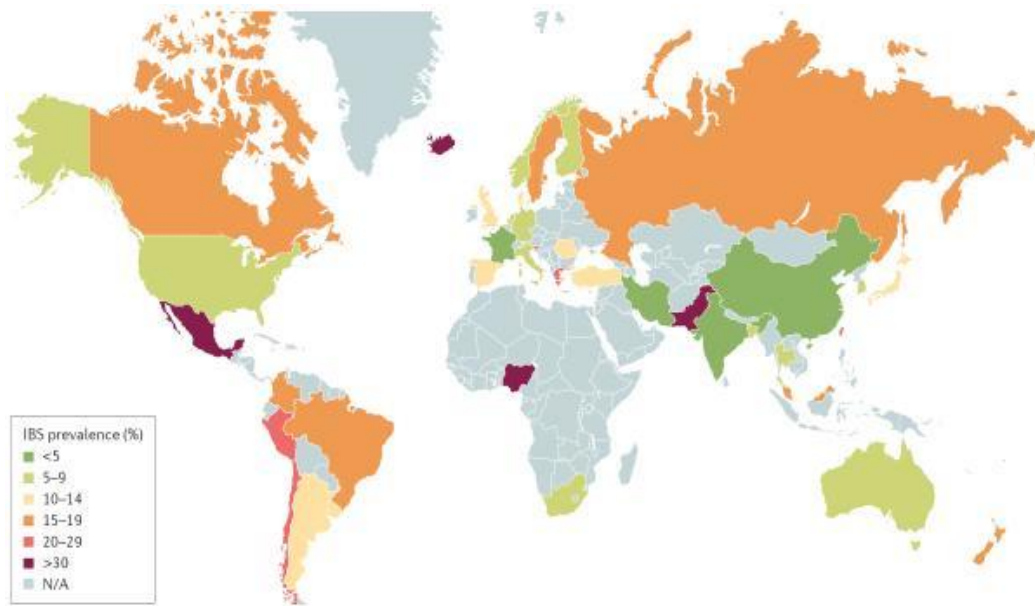


Figure 14 : Prévalence du SII révélée par les études de la population à travers le monde. [44]

3. Facteurs de risques

Chez de nombreuses personnes atteintes du SII, le tube digestif est particulièrement sensible à divers stimuli. Un ensemble de facteurs génétiques [50] et environnementaux en interaction avec des facteurs comportementaux, physiologiques et psychosociaux pourraient être incriminés.

On peut diviser les facteurs de risques du SII en FDR environnementaux modifiables et d'autres constitutionnels non modifiables : [51]

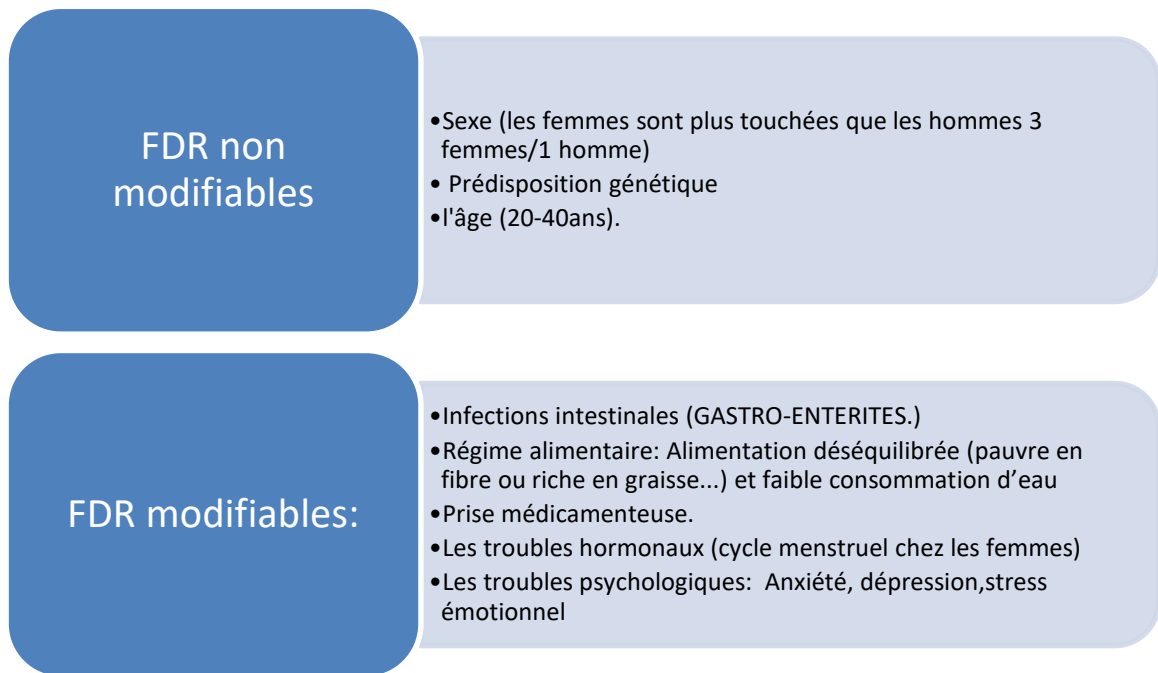


Figure 15 : Facteurs de risques modifiables et non modifiables du SII.

Au cours des deux dernières décennies, de nombreuses études se sont focalisées sur les anomalies de la motricité puis de la sensibilité digestive. L'influence de la carence d'apport en fibres ou de certaines intolérances alimentaires, des altérations de la perméabilité intestinale ou des facteurs psychosociaux sont des facteurs qui ont été abordés successivement, mais aucune ne reflète à elle seule la physiopathologie des TFI [1]. Des études plus récentes ont montré que le risque de développer un trouble fonctionnel intestinal est beaucoup plus élevé après un épisode infectieux. [52]

4. Physiopathologie

La physiopathologie du SII est actuellement résumée dans un modèle multifactoriel bio-psycho-social lui-même considéré sous influence environnementale et génétique.

Bien qu'il s'agisse d'une pathologie parfaitement bénigne, le SII est un problème de santé publique qui altère considérablement la qualité de vie des patients. Sa physiopathologie repose principalement sur deux axes:

- ✚ L'hypersensibilité viscérale à la distension colique traduite par la douleur abdominale.
- ✚ L'altération de la motricité intestinale traduite par les troubles de transit (diarrhée, constipation ou alternance des deux).

L'expression clinique des troubles sensitifs et/ou moteurs est modulée par d'autres facteurs physiopathologiques récemment découverts. En effet de nombreuses études ont lié la symptomatologie du SII à un dysfonctionnement des communications bilatérales entre le SNC et le SNE induisant l'altération de l'axe intestin-cerveau. [53] Les rôles respectifs d'altérations de la perméabilité intestinale de dysbiose, de facteurs psychosociaux et même du régime alimentaire ou de certaines intolérances alimentaires ont été également envisagés, mais aucune d'entre elles ne reflète à elle seule l'origine du SII.

4.1. Hypersensibilité intestinale

Il s'agit d'un signe clinique majeur exprimé par au moins 60% des patients atteints de TFI, en particulier chez ceux atteints de la forme diarrhéique. L'hypersensibilité intestinale est une anomalie spécifique de la sensibilité viscérale, traduite par une perception douloureuse de certains phénomènes physiologiques, normalement inaperçus par les personnes saines, tels que la distension intestinale par les gaz ou aussi les contractions intestinales. [54]

L'origine de cette hypersensibilité reste mal comprise. Elle peut être d'origine périphérique secondaire à un dysfonctionnement des neurones afférents du SNE ou du système nerveux extrinsèque, ou d'origine centrale secondaire à une altération de l'intégration des signaux nociceptifs au niveau de la moelle épinière, du tronc cérébral ou même du cerveau.

L'hypersensibilité intestinale décrite dans le SII s'associe chez certains cas à une hypersensibilité à différents niveaux notamment digestif haut manifesté par une dyspepsie, au niveau bronchique par des signes asthmatiformes ou au niveau vésicale par une pollakiurie parfois même au niveau musculo-articulaire par une fibromyalgie.

Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine de cette hypersensibilité intestinale :

4.1.1. Génétique

Presque le tiers des patients atteints de SII rapportent un antécédent familial.[55] Plusieurs études concernant le lien entre les facteurs génétiques et l'hypersensibilité viscérale manifesté dans le SII ont révélés une notion de polymorphisme génétique altérant la fonction neuronale a ce niveau particulièrement des gènes codant pour les canaux sodiques (traduit par une hyperexcitabilité neuronale)[56] d'autres codant pour les hydrolases des amides d'acides gras, pour la COMT (la catéchol-O-méthyltransférase)ou pour les récepteurs alpha adrénergiques. [57]

4.1.2. Fonction neuronale : (axe cerveau intestin)

L'hypersensibilité intestinale au cours d'une période de poussée peu être expliqué par une sensibilisation neuronale particulière touchant le système afférent sensoriel, soit périphérique au niveau des terminaisons nerveuses sensorielles de la paroi intestinale, ou central au niveau cortical supérieur secondaire à une hyperexcitabilité neuronale au niveau de la corne postérieure de la moelle induisant l'amplification de la perception sensitive au niveau digestive, et/ou une altération de l'intégration des influx sensitifs au niveau cérébral [58].

En effet, certaines études ont montré un lien étroit entre les changements de l'épithélium intestinal provoqués notamment par une inflammation aigüe lors d'une infection gastro-intestinale et une sensibilisation accrue au niveau central et périphérique provoquant une perception douloureuse des contractions intestinales.[59]

Par ailleurs, des études anatomo-pathologiques de certaines biopsies de patients atteints de TFI a montré un remodelage neuronal de l'épithélium intestinal [60], ce remodelage est suspecté d'une part de modifier la réponse aux différents stimuli viscéraux et d'autre part d'altérer la libération des neuropeptides au niveau de l'intestin induisant ainsi une inflammation locale.[61] La sensibilisation intestinale est transitoire et revient à la normale après la résolution de l'état inflammatoire.

4.1.3. Perturbation de la fonction immunitaire

Une autre hypothèse étudiée à l'heure actuelle suspecte que la symptomatologie Du SII pourrait être secondaire à certains processus neuro-immunologiques qui se déroulent au niveau de la muqueuse intestinale.

En effet, certains changements immunitaires ont été observés dans les muqueuses des patients atteints de TFI, ces changements sont à l'origine d'une augmentation locale de différentes cellules immunitaires, notamment les mastocytes et les lymphocytes T [62], particulièrement chez les patients atteints de TFI-PI [63], responsable d'une activation immunitaire excessive au niveau épithéliale. Cette sur-activation immunitaire provoque une altération des interactions de la muqueuse intestinale avec les neurones afférents induisant par conséquent l'apparition d'une hypersensibilité périphérique.

Les mastocytes, une fois activés, sécrètent une variété de molécules capable de produire une réponse spécifique aux différents stimuli (sérotonine, histamine, protéases, Corticotrophin-releasing hormone (CRH)...), de ce fait l'augmentation du nombre de mastocytes et de leur densité au niveau intestinal, l'altération des interactions mastocytes-cellules nerveuses ainsi que l'augmentation de la libération des molécules produites par ces mastocytes au contact des terminaisons sensibles ont été impliquées dans la stimulation anormale des neurones afférents primaires ainsi que dans des changements morphologiques de l'innervation au niveau colique pouvant être à l'origine de l'hypersensibilité intestinale . [64]

Cependant, cette hypothèse physiopathologique reste controversée par le fait que ces changements ne sont pas spécifiques des TFI et sont aussi observées dans d'autres pathologies (L'arthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, les migraines ou la dermatite atopique...).

4.1.4. Trouble de la perméabilité intestinale

Une hyperperméabilité intestinale, notamment une hyperperméabilité para-cellulaire au niveau colique a été également démontrée par certaines études. Cette hyperperméabilité favorise la pénétration anormale d'antigènes bactériens et alimentaires capables d'induire une inflammation de bas grade locale avec afflux de cellules immunocompétentes (par exemple

les mastocytes) et par la suite libération de médiateurs de l'inflammation qui seront capables d'induire à leur tour la sensibilisation des neurones afférents primaires. [65] (Figure 16)

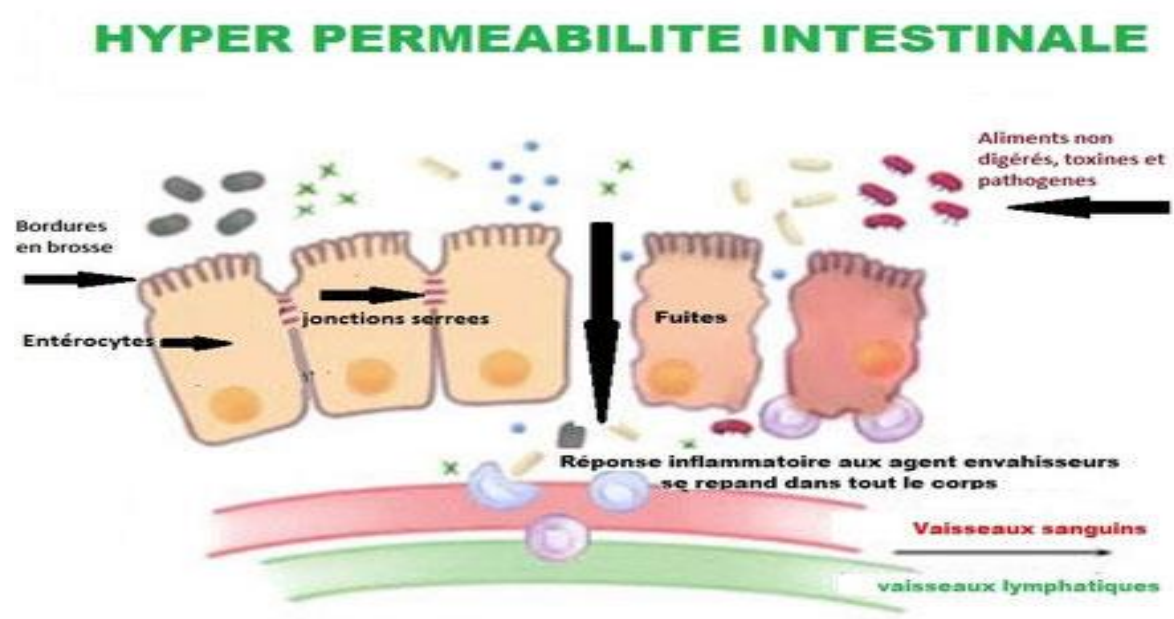


Figure 16 : Hyperperméabilité intestinale au cours d'un SII. [214]

En effet l'hyperperméabilité intestinale peut être induite en conséquence de l'augmentation de l'activité des protéases sécrétées par les mastocytes déjà expliqué ci-dessus, les protéines des jonctions serrées de la muqueuse intestinale (claudine, occludine...) seront dégradées provoquant ainsi des changements de la perméabilité intestinale [66] tout en altérant le rôle de certains neurotransmetteurs responsables de l'activation du SNE ainsi qu'une sensibilisation des voies nociceptives mettant encore une fois le point sur l'implication des mastocytes dans la physiopathologie du SII.

4.1.5. Sérotonine

Comme cités ci-dessus, la physiopathologie du SII est marquée par une altération de la sécrétion de certains neurotransmetteurs, particulièrement la sérotonine.

Effectivement 95% des réserves de la sérotonine se trouvent au niveau intestinal. Certaines études ont démontré une augmentation importante du taux de sérotonine plasmatique et sanguin des patients atteints de SII en post prandiale. [67]

La sérotonine joue un rôle très important dans la stimulation du péristaltisme et des sécrétions intestinales ce qui rend logique son implication dans la genèse des symptômes fonctionnels manifestés en post prandiale chez les femmes atteints de TFI [68] notamment les douleurs abdominales, les ballonnements et parfois même des nausées-vomissements.

4.2. Anomalie de la motricité intestinale

Les troubles de la motricité intestinale sont considérés également comme un élément indispensable dans la physiopathologie du SII. Auparavant, ces troubles ont été observés uniquement au niveau colique d'où l'ancienne appellation des TFI « colopathie fonctionnelle » actuellement changée par « syndrome de l'intestin irritable » suite à l'introduction d'une nouvelle description de ces troubles et du fait qu'ils ne sont plus limité au niveau colique, mais touchent également l'intestin grêle.

Que ce soit au niveau colique ou intestinale, les anomalies de la motricité intestinale est à l'origine des troubles de transit décrits chez les trois groupes de patients atteints de SII selon la nature du trouble :

- SII avec constipation prédominante (SII-C) : caractérisé par un ralentissement du transit.
- SII avec diarrhée prédominante (SII-D) : caractérisé par une accélération du transit.
- SII avec des habitudes mixtes de l'intestin (SII-M)

Pour bien éclaircir les caractéristiques de ces troubles, une étude a été effectuée en mesurant la motricité intestinale au niveau duodéno-jéjunal après la perfusion d'un gaz inerte (l'azote) dans la lumière intestinale des patients atteints de TFI en comparaison avec un groupe témoin. [69]

Les résultats de cette étude ont révélés qu'au niveau de l'intestin grêle, ces troubles concernent à la fois la motricité inter-digestive et postprandiale exprimé nettement pendant la phase péristaltique du complexe moteur migrant (la phase III) par des contractions rythmiques plus nombreuses propagées du duodénum jusqu'à l'iléon (figure 17.a) puis au niveau iléales par des contractions de grande amplitude (figure 17.b).

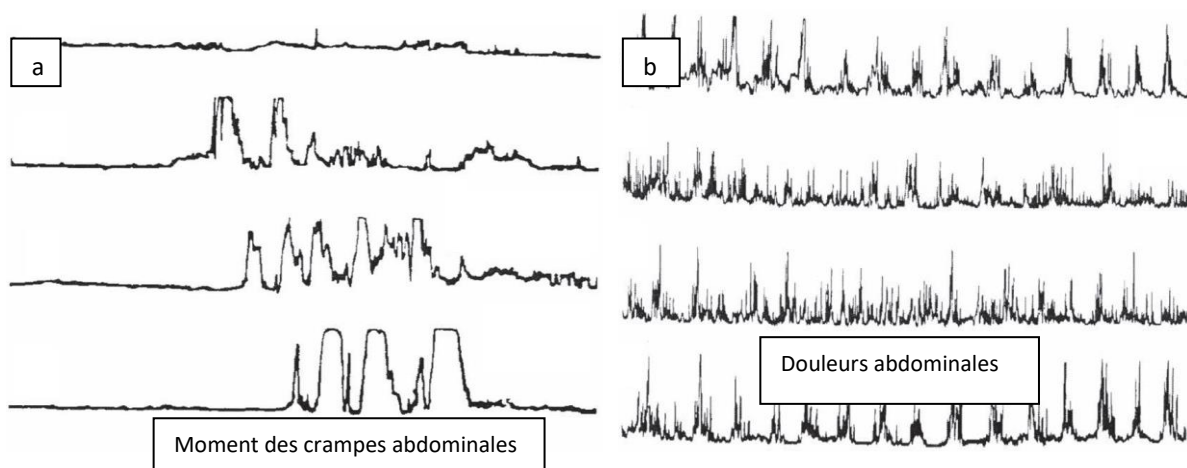


Figure 17 : (a) : Contractions iléales de grande amplitude, (b) Contractions jéjunales. [70]

Tandis qu'au niveau colique, ces anomalies motrices s'observent majoritairement en période postprandiale. Ces patients, en particulier les diarrhéiques, expriment une réponse motrice recto-sigmoïdienne beaucoup plus marquée et/ou anormalement prolongée.

Dans les 3 tableaux cliniques du SII, les troubles du transit induites par les anomalies de la motricité intestinale provoquent des sensations d'inconfort et de ballonnement abdominal. En effet, une accélération du transit augmente la fréquence des contractions intestinales pouvant induire une hypersensibilité, notamment des douleurs abdominales, et le ralentissement du transit diminue l'élimination des gaz provoquant par conséquent le ballonnement abdominal.

4.3. Altération du microbiote intestinal

Malgré que les études évaluant le microbiote intestinal soient encore limitées à cause des limites méthodologiques, il a été affirmé qu'une dysbiose de la flore intestinale peut

contribuer au dysfonctionnement sensori-moteur observé lors du SII. [71] En effet chez certains patients, la flore intestinale est quantitativement et/ou surtout qualitativement différente de celle de sujets témoins.

Un phénomène de surcroissance particulière de la population bactérienne du microbiote au niveau de l'intestin grêle (Small Intestinal Bacteria Overgrowth = SIBO) a été observée dans les TFI, touchant la flore colique, iléale et parfois même jéjunale. (Figure 18)

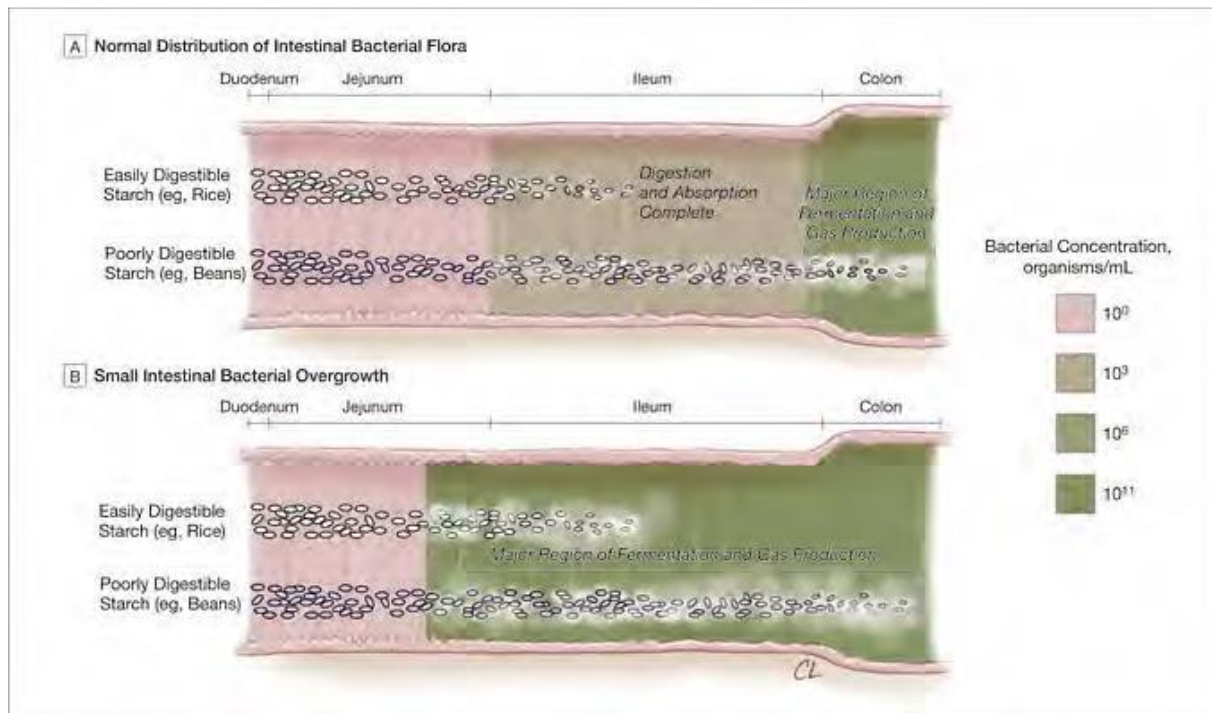


Figure 18 : Distribution du microbiote intestinal chez les patients atteints de SIBO par rapport aux témoins sains. [72]

Les anomalies qualitatives du microbiote intestinal diffèrent généralement selon chaque forme clinique. L'anomalie la plus fréquemment trouvée est un excès de Firmicutes (Faecalibacterium, Acetivibrio...), induisant une fermentation accrue des aliments et par conséquent un excès de production de gaz ce qui provoque une sensation de ballonnement associée à des douleurs intestinales caractéristiques du SII. [72] Cet excès de Firmicutes peut être associé ou non à une diminution des Bactéroïdes.

Une étude de la flore intestinale au contact de la muqueuse, a révélé une augmentation du rapport Firmicutes/Bactéroidetes chez les patients souffrant d'un SII avec constipation, en association avec un état dépressif, et une augmentation des bactéroïdes et des clostridia, associée à une réduction des bifidobactéries chez les patients manifestant la forme diarrhéique. [73]

Bien que l'implication du microbiote dans les pathologies gastro-intestinales soit de plus en plus évidente, des études plus spécifiques sont nécessaires pour pouvoir établir un lien direct entre la dysbiose et l'hypersensibilité intestinale.

4.4. Infections gastro-intestinales :

Devant le contexte algique des TFI, l'hypothèse microbienne a été fortement étudiée dans le but de préciser exactement la relations entre les infections gastro-intestinales que sa soit d'origine virales, bactériennes ou parasitaires, et le développement ou l'exacerbation des TFI définissant ainsi une entité de TFI a part entière nommée «TFI post infectieux ».

Il est actuellement bien établi que les épisodes infectieux digestifs peuvent favoriser l'apparition des symptômes des troubles fonctionnels intestinaux notamment chez des patients prédisposés avec des scores d'anxiété et/ ou de dépression plus élevés par rapport aux autres dont l'état digestif se normalise après l'épisode infectieux. Une étude réalisée sur des biopsies de la muqueuse rectale d'un groupe de 15 patients pendant et trois mois après une gastro-entérite aigüe a montré que 8 patients sur 15 ont développé des troubles fonctionnels intestinaux notamment post-infectieux. [74]

Cette relation a été établie après la mise en évidence de certaines modifications durables induites par cet épisode infectieux transitoire affectant la motricité intestinale associées à l'apparition d'un infiltrat inflammatoire muqueux avec des taux élevés d'interleukine IL (1b), qui est des cytokines anti-inflammatoires, au niveau colique traduisant ainsi l'effet néfaste de l'inflammation sur l'homéostasie intestinale chez ces patients.

D'autres études concernant cette piste ont mis le point sur une variété de facteurs de risque incriminé dans le développement des ces « TFI post-infectieux » tels que le sexe féminin, la durée de l'épisode infectieux, sans oublier l'impact de certains facteurs

psychologiques lors de l'infection (le stress, l'anxiété ou encore la dépression) dans la sévérité et la persistance des TFI-PI. [75]

4.5. Facteurs psychosociaux

De nombreux troubles psychosociaux ont été définis comme facteurs de risques de développement des TFI malgré que la prévalence des troubles psychiatriques au cours des TFI reste débattue. La comorbidité psychosociale contribue en grande partie à la sévérité et l'évolution des TFI, plusieurs études cliniques ont précisé un lien entre un événement traumatique physique, psychologique ou sexuel et la sévérité des symptômes.

Ces études suggèrent que le système limbique, responsable de la perception et de l'interprétation du stress au niveau cérébral, est impliqué dans la physiopathologie des TFI. En effet le stress est actuellement connu comme facteur d'altération de la fonction gastro-intestinale, une grande partie des patients atteints de TFI reportent des événements stressant précédant ou coïncidant l'apparition des signes cliniques. Une étude pratiquée sur des rats, a objectivé que l'induction d'un stress modéré chez le rat induit une libération accrue de CRH, ce qui explique la réponse exagérée au CRH des patients atteints de TFI au niveau colique. [54]

Pour conclure on peut dire que les troubles de la régulation émotionnelle ont une place bien définie dans la physiopathologie des TFI. Il est donc primordial d'évaluer ces phénomènes pour avoir une meilleure interprétation de la symptomatologie digestive.

4.6. Acides biliaires endoluminaux

Il est actuellement suspecté que l'accélération du transit observé chez environ 30% des malades est secondaire à une malabsorption des acides biliaires induisant par conséquence un excès d'acides biliaires endoluminaux. Cet excès peut aussi la conséquence d'un déséquilibre entre la synthèse hépatique et les capacités d'absorption iléales pourrait être expliqué par un déficit d'un facteur de rétrocontrôle négatif sur la synthèse d'acides biliaires : le FGF19. [76]

4.7. Alimentation

L'étude des relations entre TFI et nutrition amène à poser deux interrogations :

- Est que l'alimentation peut jouer un rôle pathogène lorsqu'elle est pauvre en un aliment nécessaire à l'équilibre physiologique intestinal ?
- Et y-a-t-il une sensibilité digestive anormale à un nutriment qu'on doit exclure du régime alimentaire des patients ?

Pour répondre à ces questions plusieurs études prospectives et rétrospectives ont été réalisées. En effet Une étude prospective réalisée en Suède chez 330 patients a démontré que 64 % des patients déclaraient que leurs symptômes étaient en relation avec l'alimentation (pour 28 % les symptômes survenaient dans les 15 minutes suivant le repas et pour 93 % dans les 3 heures suivant le repas). Dans cette même étude, 51 % des patients identifiaient un aliment responsable variable d'un patient à l'autre (produits d'origine animale, les épices fortes, certains fruits et légumes comme les choux, les haricots, les pois..., les produits fumés, l'alcool, le café...) [77].

L'impact de l'alimentation est aussi suggéré par les résultats d'une étude rétrospective japonaise qui a montré un bénéfice d'un jeûne de 10 jours suivi d'une réalimentation par rapport à un traitement « standard » : alimentation normale, médicament et psychothérapie, sur différents symptômes digestifs (douleur, ballonnement, diarrhée) [78]

Récemment, des études menées en Australie, en Angleterre et en France ont démontré l'implication d'un nombre de sucres et hydrates de carbone dits fermentescibles (« Fermentable Oligo-, Di-, and Monosaccharides, And Polyols » ou FODMAPs), consommés sous forme naturelle ou utilisés dans le secteur agroalimentaire dans l'exacerbation des symptômes du SII, douleurs, ballonnements et gaz, par un effet osmotique au niveau iléal, et par la perturbation de la production de gaz au niveau colique [79].

Pour conclure, il semble évident qu'il existe un lien entre le régime alimentaire et la symptomatologie des TFI, qu'il soit rapporté par les patients ou démontré par l'analyse de la littérature, il reste difficile de recommander des conseils diététiques généralisés pour tous les patients, on pourrait par conséquent prodiguer des conseils adaptés selon l'analyse

individuelle du régime alimentaire du patient : éviter des repas trop abondants, manger des fibres en quantité normale, diminuer le lactose (lait, glace, yaourt), les graisses, le fructose (miel, sirop de maïs, pommes, poires, dattes, oranges), les aliments producteurs de gaz (pois, brocolis, chou, son), le sorbitol, le mannitol et le xylitol (chewing gum sans sucre) sans avoir à les exclure complètement, pour enfin diminuer la charge en FODMAPs consommés.

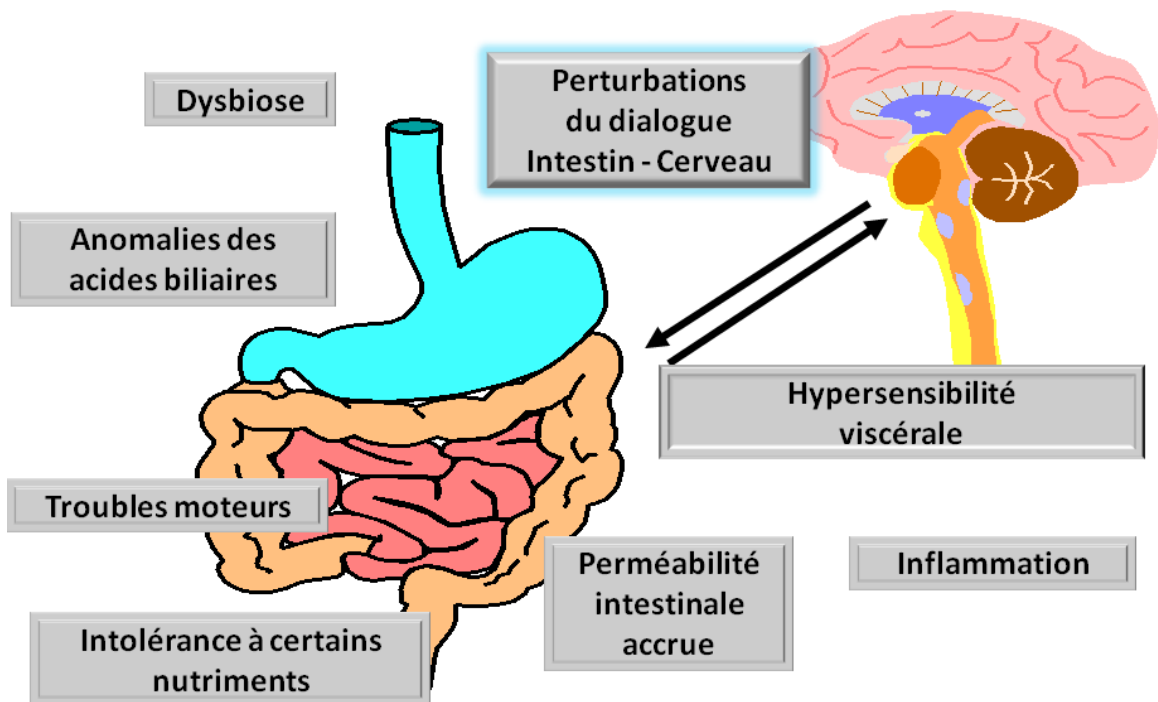


Figure 19 : Schéma récapitulatif des différents mécanismes impliqués dans la physiopathologie du SII. [80]

Ces progrès dans la compréhension de la physiopathologie du SII expliquent l'évolution de la stratégie thérapeutique qui ne se limite plus à l'emploi d'antispasmodiques et de médicaments régulateurs du transit intestinal. La prise en charge psychosociale, le régime alimentaire adéquat avec le recours à des drogues agissant sur la sensibilité viscérale est actuellement privilégié.

5. Tableau clinique

La symptomatologie clinique du SII est caractérisée premièrement par la douleur abdominale considérée comme principal motif de consultation vu l'altération de la qualité de vie qu'elle engendre aux patients, associée au ballonnement abdominale et aux troubles de transit.

Par définition, cette douleur évolue dans un contexte chronique (depuis au moins 3 mois), d'une façon intermittente allant de quelques heures à quelques jours. Ces caractéristiques sont variables selon chaque cas, elle peut être à type de spasmes ou de brûlure, sa topographie peut être localisée ou diffuse, elle siège généralement au niveau des fosses iliaques (droite et/ou gauche), parfois au niveau épigastrique ou hypogastrique, ou dans certains cas elle peut même toucher tout le cadre colique.

En association à la douleur abdominale, le tableau clinique du SII est caractérisé par un ballonnement abdominal survenant également après les repas, allant d'une simple gêne post prandiale à une tension douloureuse aggravée le plus souvent par la sensation d'angoisse. La douleur abdominale et le ballonnement sont les deux soulagées par l'émission de gaz et/ou de selles.

Par ailleurs, on note que les troubles du transit (à type de constipation, diarrhée ou alternance des deux) sont constants et varient selon chaque forme clinique. En effet la douleur abdominale est constamment associée à un changement de la consistance des selles définie selon l'échelle de Bristol. (Figure 20). [48]

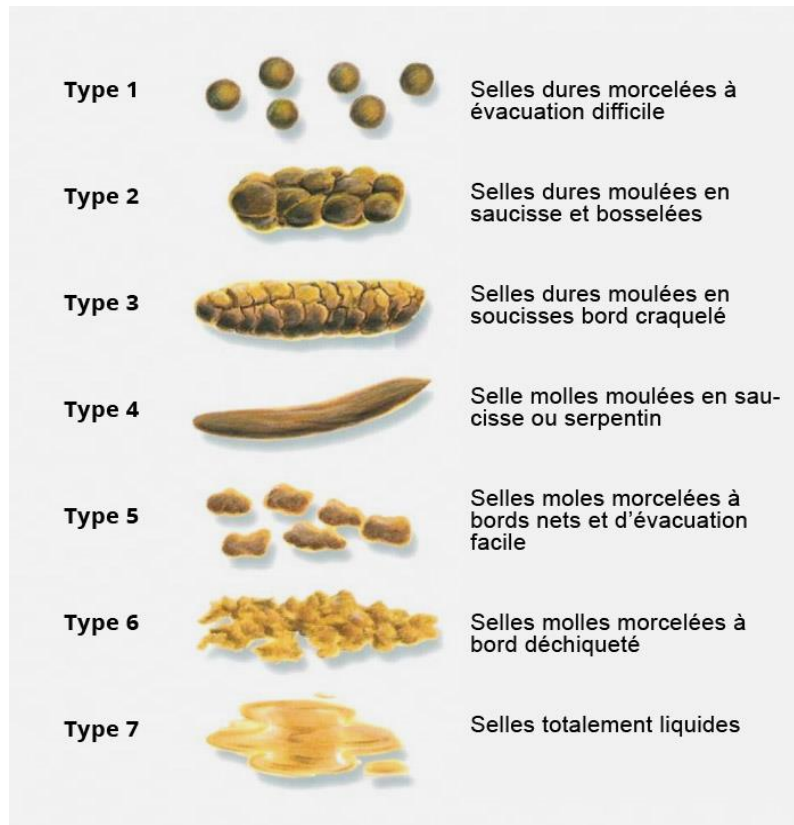


Figure 20 : Echelle de Bristol [48]

Le tableau clinique s'enrichit quelquefois par une symptomatologie digestive haute ou par une variété de signes extra-digestifs (douleur pelvienne, pollakiurie, céphalées, asthénie, myalgies, bouffées de chaleur...) ou même psychiatriques (anxiété, dépression...) [49] (Figure 21)

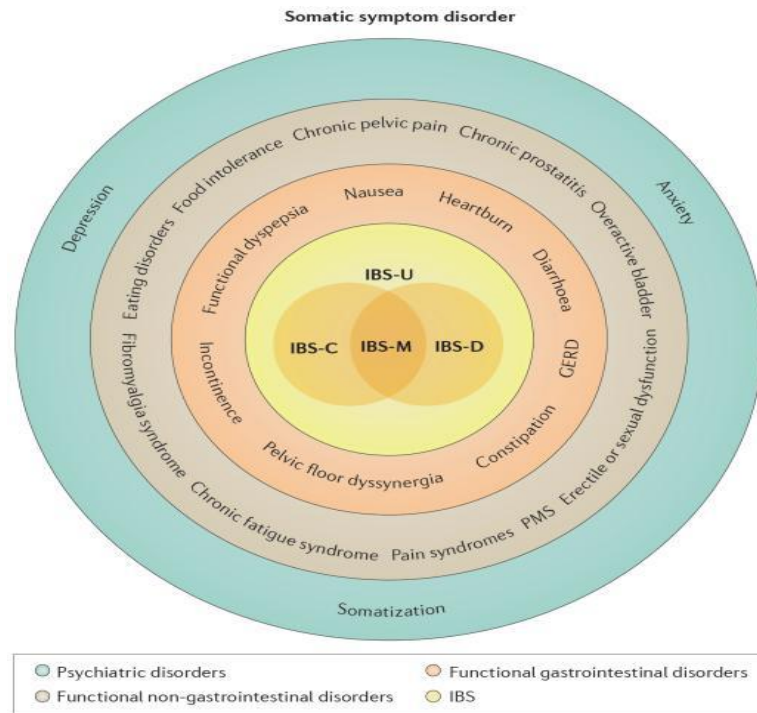


Figure 21 : Les signes digestifs et extra-digestifs associés au SII. [49]

6. Diagnostic

Le diagnostic des TFI est essentiellement clinique, jusqu'à l'heure actuelle aucun examen complémentaire ne permet de confirmer avec certitude le diagnostic. La clinique et particulièrement l'interrogatoire jouent un rôle primordial dans le diagnostic de SII. Ce dernier est évoqué devant trois arguments :

1. La présence de troubles intestinaux chroniques notamment la douleur abdominale et les troubles de transit.
2. Absence d'altération de l'état général (aucun signe d'alarme faisant évoquer une pathologie organique)
3. La normalité de l'examen clinique.

6.1. Critères diagnostiques

En effet c'est la normalité de l'examen clinique, des tests biologiques et endoscopiques, associée à la positivité des critères diagnostiques de Rome IV qui permettent de poser le diagnostic de SII. (Figure 22)

Critères diagnostiques*du syndrome de l'intestin irritable (Classification de Rome IV) :
Douleur abdominale chronique survenant en moyenne au moins 1 jour par semaine durant les 3 derniers mois associée à 2 ou plus des critères suivants :

1. La défécation
2. Changement de fréquence des selles
3. Changement de l'aspect des selles

*Ces critères doivent être remplis pendant les 3 mois avec un début des symptômes au moins 6 mois avant le diagnostic.

Figure 22 : La dernière classification de ROME actualisée en Mai 2016. [39]

Parfois certaines co-morbidités associées au SII orientent aussi vers le diagnostic (fibromyalgie, cystite interstitielle, douleur pelvienne syndrome de fatigue chronique...).

6.2. Explorations complémentaires

Le diagnostic de SII est considéré comme diagnostic d'élimination puisqu'il n'est caractérisé par aucun marqueur morphologique ou biologique. Puisqu'aucun examen ne permet la confirmation du diagnostic du SII, le recours aux explorations complémentaires doit être réalisé avec intelligence, uniquement dans le but d'éliminer toute autre pathologie organique suspecte et ceci en considérant leur coût et leur impact traumatisant sur les patients les plus souvent anxieux ou déprimés dans le cadre de cette maladie.

6.2.1. Examens biologiques

✚ NFS à la recherche d'une anémie

✚ Dosage de la CRP à la recherche d'un syndrome inflammatoire

✚ Dosage de la TSH chez les patients diarrhéiques pour exclure une éventuelle hyperthyroïdie

✚

- ✚ Dosage des AC anti-transglutaminases également chez les patients diarrhéiques pour éliminer une maladie cœliaque associée. [54]
- ✚ L'examen parasitologique des selles est aussi utile en cas de forme diarrhéique à début brutal.
- ✚ Dosage de calprotectine fécale : examen biologique rarement demandé pour son cout élevé, permet de différencier entre maladie inflammatoire et SII (souvent normal en cas de SII, élevé en cas de MICI en poussée, modérément élevé en cas de maladie inflammatoire en rémission ou de colite microscopique). [81]

6.2.2. Colposcopie :

La coloscopie n'est pas réalisée en première intention. En effet le bilan endoscopique ne sera proposé qu'en cas de signes d'alarme initiaux ou d'anomalie au bilan biologique (figure23).

- ✚ Âge supérieur à 50 ans
- ✚ Rectorragie
- ✚ Anémie
- ✚ Des symptômes nocturnes
- ✚ Un amaigrissement
- ✚ Une apparition/modification récente des symptômes
- ✚ Antécédents familiaux de cancer colorectal, de maladie cœliaque, de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI)
- ✚ Présence de masse au niveau rectale/abdominale
- ✚ Présence de marqueur de syndrome inflammatoire
- ✚ Fièvre

Figure 22 : signes cliniques et biologiques d'alarme [82]

6.2.3. Les examens radiologiques

Les examens radiologiques (échographie ou tomodensitométrie) n'ont aucune indication dans les formes typiques du SII.

7. Traitement

Tenir compte de l'altération de la qualité de vie qui peut être majeure et souvent sous-estimée par les cliniciens, et en absence d'un traitement curatif, la prise en charge des patients doit commencer premièrement par l'établissement d'une relation de confiance entre le médecin et malade pour enfin limiter le nomadisme médical fréquent suite à l'absence d'amélioration durable.

Faute de traitement curatif, l'objectif principal du traitement des TFI est de diminuer la fréquence et l'intensité des poussées symptomatiques notamment douloureuses pour enfin optimiser le confort psychosomatique des patients avec atténuation de la sévérité de la pathologie.

De ce fait, après la confirmation du diagnostic, la prise en charge du patient débute par une brève introduction des caractéristiques de la maladie, dont l'évolution reste bénigne avec une bonne explication des 3 piliers fondamentaux du traitement. En effet le traitement des TFI repose sur trois piliers fondamentaux qui sont :

- ✚ L'éducation thérapeutique.
- ✚ Traitement médicamenteux
- ✚ Traitement non médicamenteux.



7.1. Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique prend une place primordiale dans la prise en charge des TFI et permet d'enrichir les connaissances des patients vis-à-vis de la maladie et de lui introduire par la suite les mesures hygiéno-diététiques (L'activité physique, régime alimentaire pauvre en FODMAPs et en gluten, psychothérapie de soutien, relaxation, yoga...) nécessaire pour atténuer significativement la symptomatologie douloureuse. Effectivement, le patient atteint de TFI est le plus souvent peu ou mal informé sur sa maladie chose qui aggrave les effets des troubles psychologiques (anxiété/stress/ dépression) déjà manifesté dans le cadre des TFI.

Régime pauvre en FODMAPs :

Le principe de ce régime repose sur la réduction d'apport de certains familles de sucres et non pas leur éradication totale. Ce régime doit essentiellement être mis en place par un diététicien. (Tableau I)

Tableau 1 : Les aliments conseillés et déconseillés en régime FODMAP dans le cadre du syndrome de l'intestin irritable. [216]

	ALIMENTS PAUVRES EN FODMAP  A FAVORISER	ALIMENTS RICHES EN FODMAP  A EVITER
FRUIT	anis étoilé, banane, bleuet, canneberge, cantaloup, citron, durian, fraise, framboise, fruit de la passion, papaye, kiwi, melon, mandarine, pamplemousse, orange, rhubarbe, tangelo, noix de coco	pomme, mangue, melon d'eau, conserve en boîte de fruits, pastèque, abricot, kaki, cerise, figue, mûre, nectarine, pêche, poire, prune
LEGUME	épinard, carotte, endive, olives, gingembre, céleri, pomme de terre, patate douce, courgette, concombre, laitue,	artichaut, brocoli, asperge, betterave, chou de Bruxelles, aubergine, fenouil, poireau, ail, oignon, échalote, chou-fleur, poivron, champignon, maïs, petit pois, topinambour
LEGUMEUSE	ne pas en consommer.	pois chiche, haricot rouge, lentille, fève de soja, flageolet, gourgane, pois vert sec
CEREALE	amarante, sarrasin, farine sans gluten, riz, polenta, millet, arrow-root, quinoa, tapioca, pâte sans gluten	blé sous toutes ses formes (pain, pâte, biscuit, viennoiserie etc...), seigle, semoule, orge
NOIX	amande, chia, macadamia, pecan, noisette, cacahouète, sésame, noix	noix de cajou, pistache
LAIT	lait sans lactose & boisson végétal (lait de coco, soja, amande, riz)	lait de vache, lait concentré, poudre de lait,
YAOURT	sans lactose (yaourt végétal)	yaourt avec lactose
FROMAGE	pâte dure affinée brie, camembert, cheddar, feta, mozzarella, parmesan	pâte molle non affinée, crème fraîche, fromage blanc
BEURRE	sans lactose, beurre végétal	beurre, margarine
HUILE	huile d'olive	
SIROP	sirop de sucre, sirop d'érable, la mélasse	sirop de maïs, fructose
SUCRE	sucre blanc, sucre roux, cassonade, stuvia	fructose
CREME GLACEE	sorbet, glace sans gluten, glace sans lactose	glace avec lactose, crème glacé avec lactose
EDULCORANT		420, 421, 953, 965, 967
AUTRE	herbe aromatique (coriandre, basilic, thym etc...)	gomme, menthe, sucette, bonbon, dessert à base de lait de vache, miel, confiture
PROTEINE	bœuf, porc, poulet, œuf, poisson, tofu	plat préparé avec sauce et bouillon
ALCOOL	bière, gin, whisky, vodka, vin	cidre, rhum, vermouth, vin cuit sucré, crème de cassis, porto
BOISSON	café, thé, espresso, jus de fruits frais maison	jus de fruits du commerce, concentré de jus de fruits,

En cas d'amélioration, le diététicien peut faire des tests de réintroduction de chaque sucre a part afin d'éviter toutes restrictions inutiles.

7.2. Traitement médicamenteux

Le traitement médicamenteux a pour but de minimiser les symptômes perçus par le patient dans le but de promouvoir sa qualité de vie. L'évaluation de l'efficacité des traitements dans les TFI est rendu très difficile du fait d'un fort effet placebo (environ 40%) et du caractère hétérogène et fluctuant des symptômes dans le temps. [83]

7.2.1. Traitements médicamenteux de première intention

Tableau 2 : Traitement symptomatique de première intention du SII.

Traitements médicamenteux de première intention:		
<p>Les antispasmodiques:</p> <ul style="list-style-type: none">*Classe thérapeutique agissant sur la douleur.*Elle permet la réduction de la sensation de douleur lors des TFI.*Utilisés seuls ou en association avec la siméticone ou du charbon afin d'ajouter un effet thérapeutique sur les ballonnements.	<p>Les laxatifs:</p> <ul style="list-style-type: none">*Classe thérapeutique agissant sur le transit (laxatifs de lest et laxatifs osmotiques...)*Utilisés pour accélérer le transit éventuellement chez les patients avec SII-C et SII-M	<p>Les anti-diarrhéiques:</p> <ul style="list-style-type: none">*Classe thérapeutique agissant sur le transit.*Utilisés pour ralentir le transit éventuellement chez les patients avec SII-D

7.2.2. Traitements médicamenteux de deuxième intention

Le polymorphisme physiopathologique rend logique de traiter les malades souffrant d'un SII avec d'autres alternatives quand le traitement de première intention s'avère inefficace. [84]

Le tableau ci-dessous résume les options thérapeutiques possibles dans la prise en charge des patients atteints de TFI. (Tableau III)

Tableau 3 : Alternatives thérapeutiques disponibles pour les différents mécanismes physiopathologiques identifiés au cours du SII. [84]

Piste physiopathologique	Options thérapeutiques Possibles
L'hypersensibilité viscérale	*Antidépresseurs tricycliques à faible dose. [85] *Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) *Antiépileptique à faible dose (Prégabaline)
Activation immunitaire	*Anti-inflammatoire : stabilisateur des mastocytes (ketotifene, mésalazine) *Prednisolone
Perméabilité intestinale accrue	*Probiotiques
Dysbiose	*Probiotiques *Prébiotiques *Symbiotiques *Antibiotiques (Rifaximine)

7.3. Traitement non médicamenteux

Il y en a plusieurs alternatives non médicamenteuses comme l'hypnose, la relaxation, la sophrologie, et psychothérapie qui ont montré leur efficacité sur troubles psychologiques inducteurs de la symptomatologie du SII.

Conclusion :

Le syndrome de l'intestin irritable est une maladie multifactorielle qui se manifeste généralement par des douleurs abdominales associées à un ballonnement et des troubles de

transit variable selon chaque forme clinique. Le diagnostic repose actuellement sur les critères de ROME IV actualisés en mai 2016. La physiopathologie reste complexe et toujours mal comprise entraînant un grand déficit de thérapies efficaces malgré les nombreux traitements utilisés. Pour cette raison, l'information et le suivi rapproché des patients sont primordiaux dans la prise en charge des TFI notamment SII.

Partie II
LES TROUBLES
FONCTIONNELS
INTESTINAUX
POST INFECTIEUX

Chapitre I : L'effet de l'infection sur l'intestin

1. Définition

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est le plus fréquent des troubles fonctionnels intestinaux [86]. Il se manifeste par une douleur abdominale chronique d'évolution intermittente associée à des troubles du transit intestinal, survenant en dehors de toute anomalie anatomique spécifique. La physiopathologie du SII est multifactorielle et reste malgré de nombreuses études mal comprise. Néanmoins, un interrogatoire minutieux amène parfois à suggérer un lien chronologique étroit entre une gastro-entérite initiale et l'apparition ultérieure des symptômes de SII. On parle alors de SII post-infectieux (SII-PI).

Le SII- post-infectieux est définie par la persistance de la symptomatologie fonctionnelle du SII (douleur abdominale, ballonnements et diarrhée) bien après la résolution de l'épisode infectieux gastro-intestinal [87-88]. Sur le plan sémiologique, les patients atteints de SII-PI manifestent essentiellement une forme à diarrhée prédominante. Divers facteurs tels que la prédisposition génétique, les antécédents psychologiques, les défenses immunitaires et le comportement des agents pathogènes infectants déterminent le pronostic des patients atteints du SII-PI. (Figure 24)

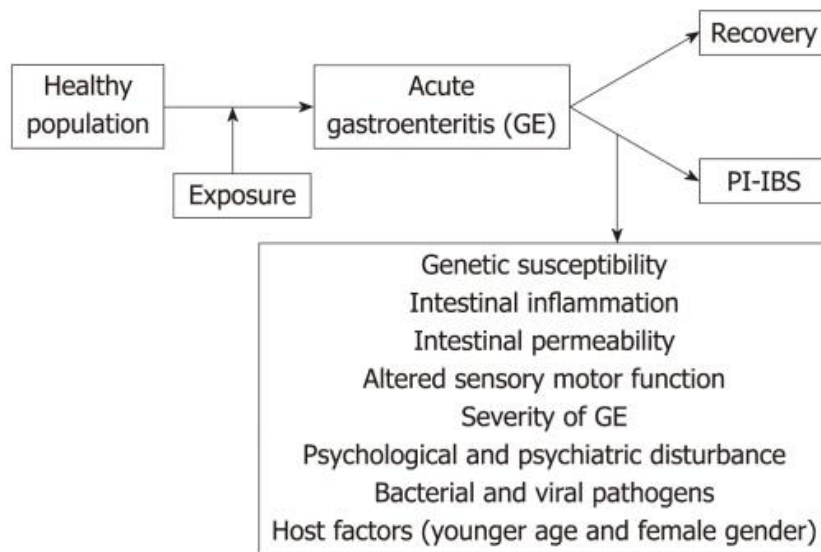


Figure 23 : Facteurs induisant le développement du syndrome de l'intestin irritable post-infectieux. [89]

2. Historique

L'hypothèse du SII-PI a été anciennement discutée par une étude effectuée en 1950 par Stewart et al [90] dans le but de bien clarifier les relations entre les gastro-entérites et les TFI. Cette étude a conclu que des symptômes fonctionnels pouvaient apparaître et même persister après une « dysenterie amibienne » ou, moins fréquemment, après d'autres colites infectieuses.

En 1962, à travers une étude rétrospective menée chez 130 malades atteints de TFI, Chaudhary et Truelove [91] ont observé qu'environ 30% des malades atteints de TFI rapportaient un antécédent de diarrhée infectieuse. Du moment que l'altération de la fonction intestinale est désormais évidente suite à un épisode infectieux, des nouvelles études épidémiologiques ont été menées et qui ont rapporté à leur tour la présence, au moins in vitro, d'une modulation neuromusculaire induite éventuellement par l'inflammation digestive [92]. Toutes ces études ont conclu que la majorité des malades qui manifestent une symptomatologie digestive après une gastro-entérite conserverait un état inflammatoire digestif [93].

3. Épidémiologie

3.1. Agents pathogènes

Le SII-PI survient le plus souvent après une infection bactérienne secondaire à *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni* ou *E. coli0157:H7*...). [94-107]. Pour confirmer cette hypothèse un suivi longitudinal de deux études cohortes de malades ayant souffert initialement d'une gastro-entérite aiguë ont été réalisés, l'une en Ontario (Canada) [103], l'autre en Espagne [107].

Au cours de l'année 2000, 2300 habitants de la ville de Walkerton furent atteints par une gastroentérite aiguë suite à la contamination des réservoirs d'eau par deux agents bactériens : *Campylobacter jejuni* et *E. coli0157:H7*. Après environ 2/3 ans suivant la contamination des 2300 habitants, 1368 patients furent revus dans le but de comparer leur l'évolution symptomatique avec celle des habitants n'ayant pas contracté l'agent infectieux. Cette comparaison a conclu que le risque de développer un SII-PI était de cinq fois plus

importante chez les patients contaminés par rapport aux autres. Des résultats identiques ont été conclu ensuite en Espagne.

Parmi les autres agents infectieux qui peuvent être à l'origine d'un SII-PI, on note l'agent parasitaire qui prends également une grande partie dans les études récentes notamment les infections à blastocystis [57] ou à Giardia duodenalis. Pour mieux appuyé cette hypothèse une étude norvégienne a été établie sur 50000 habitants après leur infection d'origine hydrique secondaire à la contamination des réservoirs d'eau de la ville [108]. Entres les 50000 habitants, 2500 ont présenté une gastro-entérite aigue dont 1250 étaient liées à une giardiose. Les résultats cette étude ont montré que 3 ans après l'infection aiguë, le risque de SII était multiplié par 3 chez les sujets infectés associé chez quelques patient à une dyspepsie et un syndrome de fatigue chronique.

Mis à part les agents bactériens et parasitaires assez fréquents dans le déclenchement des TFI-PI, le rôle déclenchant d'une virose ne doit pas être méconnu. Un SII-PI déclenché suite à une infection virale notamment à norovirus est une possibilité plausible mais qui reste généralement rare. Ce type de SII-PI paraît avoir une évolution brève [109].

3.2. Facteurs de risques

Divers facteurs influencent le risque de développement des TFI après un épisode infectieux. Ces facteurs sont considérés comme étant des marqueurs prédictifs d'évolution vers les TFI-PI. La question qui pose actuellement est la suivante : Peut-on évaluer le risque de développement d'un SII chez un malade souffrant d'une gastroentérite aiguë ?

Plusieurs variables ont été étudiées afin de répondre à cette question afin d'atténuer au moins la sévérité de la maladie une fois installé ou au mieux prévenir sa survenue en post infectieux. Dans l'étude canadienne portée sur les habitants de Walkerton contaminés, neuf facteurs cliniques ont été pris en compte au décours de la période de diarrhée aiguë dans le but d'instaurer un score définissant le degré de risque de SII-PI (Tableau IV): le sexe du patient, l'âge du patient lors l'épisode infectieux, la durée de la diarrhée, le nombre de selles quotidiennes, notion de selles sanglantes (rectorragies) la présence de crampes abdominales, amaigrissement involontaire >5kg, état fébrile de >38,5°, présence d'un terrain psychiatrique (anxiété, dépression ...).

Tableau 4 : Score d'évaluation du risque du SII-PI au décours d'une diarrhée aigue [209]

Age	<60ans=6 ; >60ans =0
Sexe	Masculin=0 ; féminin=9
Durée de la diarrhé	Moins de 7 jours=0 ; plus de 7 jours=7
Nombre de selles quotidiennes	Moins de 6=0 ; plus de 6=8
Selles sanglantes	Oui=4 ; Non=0
Crampes abdominales	Oui =32 ; Non=0
Perte de poids > 5kilos	Oui =6 ; Non= 0
Fièvre > 38.5°	Oui =8 ; Non =0
Pathologie psychiatrique	Absente=0 ; peu sévère=1 ; sévère =10

Un score supérieur à 69 définit un haut risque de SII-PI, un score entre 43 et 68 un risque intermédiaire, un score inférieur à 42 un faible risque.

D'une autre part, l'étude de Mckendrick et al a objectivé que par rapport aux nombre des patients étudiés, ceux qui conservaient une symptomatologie fonctionnelle en post infectieux étaient surtout les femmes. Cette hypothèse a été expliquée ultérieurement par l'influence des œstrogènes dans la régulation de la motricité intestinale [210]. Ensuite l'étude de Neal et al a confirmé cette hypothèse et a ajouté que le risque augmentent beaucoup plus lorsque la diarrhée se prolongeait à plus de 15 jours et que par contre l'âge avancé ou la présence de vomissements diminue considérablement ce risque, et ce n'est qu'à travers l'étude menée par Gwee et al. [96] qu'on a démontré que le terrain psychologique (l'anxiété, dépression, stress, hypochondrie...) des patients au cours de l'épisode infectieux influence également le risque d'apparition des TFI-PI.

Dans une étude plus récente réalisée par Chan et al. [110], le facteur génétique a été également évoqué. En effet, l'étude a démontré, à travers 140 patients atteints de TFI, la présence d'une réduction importante de la fréquence des allèles codant pour la production de certains cytokines anti-inflammatoires (TGF-beta et de l'interleukine 10) ce qui peut intervenir dans le développement des TFI-PI.

En conclusion, l'augmentation ou la diminution du risque de développement des TFI-SI est lié à deux catégories de facteurs risques, la première est définie par le terrain (la génétique, le sexe, l'âge <60 ans, terrain anxieux et/ou déprimé...), et la deuxième est définie par les caractéristiques de l'épisode infectieux la sévérité du tableau clinique initial; la durée de l'infection initiale > 07jours, la virulence de l'agent pathogène en cause...).

3.3. Prévalence des TFI-PI

L'analyse de ces études a rapporté que la prévalence des TFI-PI allait de 3,7% à 32% , ce qui suggère que les TFI-PI est une maladie mondial et n'est propre à aucun groupe ethnique ou environnement. Les estimations déclarées de la prévalence / incidence des TFI-PI varient en partie en raison des différences dans la méthodologie de l'étude, y compris les critères utilisés pour définir les TFI.

En 1994, l'étude de McKendrick et al, a été établie sur 38 patients atteints d'une gastro-entérite ; l'infection par salmonellose était confirmée chez 33 patients dont aucun malade d'entre eux ne présentait des TFI avant l'épisode infectieux. A distance de l'infection, l'état digestif post infectieux de ces patients a été évalué en première partie par un simple interrogatoire sous forme de questionnaire. L'analyse des cultures des selles chez 28 patients ont revenu stériles. Le Protocol de suivi s'est étalé sur 12 mois ainsi un an plus tard 31,6 % des malades présentaient des symptômes digestifs identiques avec le diagnostic de TFI définis selon les critères diagnostiques de Rome. [94]

Contrairement à l'étude de McKendrick *et al*, l'étude de Neal *et al*. A été établie sur 544 malades ayant un antécédent de gastro-entérite 6 mois avant le début de l'étude. De ce fait trois sortes de questionnaires ont été adoptées portant sur les signes cliniques avant, pendant et 6 mois après l'infection pour enfin retenir ou éliminer le diagnostic de TFI d'après les critères de Rome modifiés. Les résultats de cette étude ont retenu le diagnostic des TFI post infectieux chez seulement 7% des cas. [95]. En ce qui concerne l'étude de Gwee *et al*. [96], la prévalence des TFI post-infectieux atteignait 25,3 % des malades.

L'analyse de l'ensemble des études publiées jusqu'à l'heure actuelle dans la littérature permet de conclure qu'environ 10 à 15 % des diagnostics du syndrome de l'intestin irritable

définis selon les critères de Rome II seraient des SII-PI et qu'en fait le risque relatif de développer un SII est multiplié par 5 durant les 6 à 12 mois suivant l'épisode aigu [106].

4. Données cliniques récentes

En se basant sur les acquisitions des anciennes études, diverses études prospectives ont été récemment réalisées en Amérique du Nord, au Royaume uni, en Nouvelle-Zélande, en Chine et en Espagne avec des méthodologies variables de recueil des symptômes en post infectieux (tableau V).

Tableau 5 : l'incidence des TFI post infectieux confirmée par le biais de nombreuses études prospectives à travers différents pays du monde. [89]

Auteur de l'étude	Le type de l'étude	Le type d'exposition	Suivi (par mois)	Critères diagnostiques	Nombre de patients	Incidence des TFI-PI	Pays d'étude
McKendrick [94]	Prospective	Salmonella confirmée	12	Critères de Rome I	38	12/38 = 31.6%	Royaume Uni
Neal [95]	Prospective	Gastro-entérite bactérienne confirmée	6	Critères de Rome I modifiés	366	23/366 = 6.3%	Royaume Uni
Gwee [96]	Prospective	Gastro-entérite confirmée	6	Données cliniques	86	9/86 = 10.5%	Royaume Uni
Gwee [97]	Prospective	Shigella, Campylobacter, Salmonella confirmées	12	Critères de Rome I	109	22/109 = 20.2%	Royaume Uni
Dunlop [98]	Prospective	Campylobacter présumée (self reported)	3	Critères de Rome I	747	103/747 = 13.8%	Royaume Uni
Parry [99]	Prospective Case control	Campylobacter, Salmonella confirmées	3-6	Critères de Rome II	128	18/128 = 14.1%	Royaume uni
Wang [100]	Prospective	Shigella confirmée	12, 24	Critères de Rome II	295	24/295 = 8.1%	Chine
Marshall	Prospective	Agent viral suspecté	3, 6, 12,	Critères de	92	15/92 =	Canada

[101]			24	Rome I		16.3%	
Moss-Morris [102]	Prospective	Campylobacter confirmée	3, 6	Critères de Rome I et II	592	59/592 = 10.0%	Nouvelle Zélande
Marshall [103]	Prospective	E.coli, Campylobacter suspectés (Self reported)	24-36	Critères de Rome I	1368	417/1368 = 30.5%	Canada
Borgaonkar [104]	Prospective	Agent bactérien confirmé	3	Critères de Manning et de Rome I	191	7/191 = 3.7%	Canada
Spence [105]	Prospective	Campylobacter confirmée	3, 6	Critères de Rome I et II	620	63/620 = 10.2%	Nouvelle Zélande

5. Physiopathologie : Perturbations objectivées au cours des TFI post infectieux:

La physiopathologie du SII-PI n'est toujours pas entièrement comprise, il existe plusieurs explications physiopathologiques périphériques et centrales. Pareil aux autres formes de SII, le SII-PI est caractérisé par une atteinte non spécifique de la motricité digestive associée à une hypersensibilité viscérale à la distension colique, en dehors de toutes anomalies biologiques et/ou morphologiques caractéristiques [111].

Cependant, une étude réalisée par Spiller [112] a objectivé à travers l'analyse d'un nombre de biopsies intestinales en série de patients se remettant d'une gastro-entérite à campylobacter jejuni, la persistance de l'état inflammatoire engendrée par l'épisode infectieux avec une augmentation particulière du nombre de cellules inflammatoires (lymphocytes T, cytokines pro-inflammatoires, macrophages,..) de mastocytes et de cellules entéro-chromaffines, probablement en réponse à l'état inflammatoire. [112]. De ce fait, l'inflammation engendrée par l'épisode infectieux devient un stimulus important qui peut perturber durablement la fonction sensori-motrice du tube digestif.

Parallèlement à la persistance de l'inflammation objectivée au cours des TFI-PI, ce syndrome est caractérisé par une altération de la perméabilité intestinale qui peut favoriser l'inflammation en facilitant l'exposition de la sous-muqueuse aux antigènes luminaux avec une perturbation ultérieure de la fonction sensori-motrice intestinale. D'une autre part, on note

une augmentation significative du taux de sérotonine plasmatique en postprandiale secrétés en excès par les cellules entéro-chromaffines [113] associée à des perturbations significatives du microbiote intestinal qui pourraient aggraver aussi l'inflammation intestinale. (Figure 25)

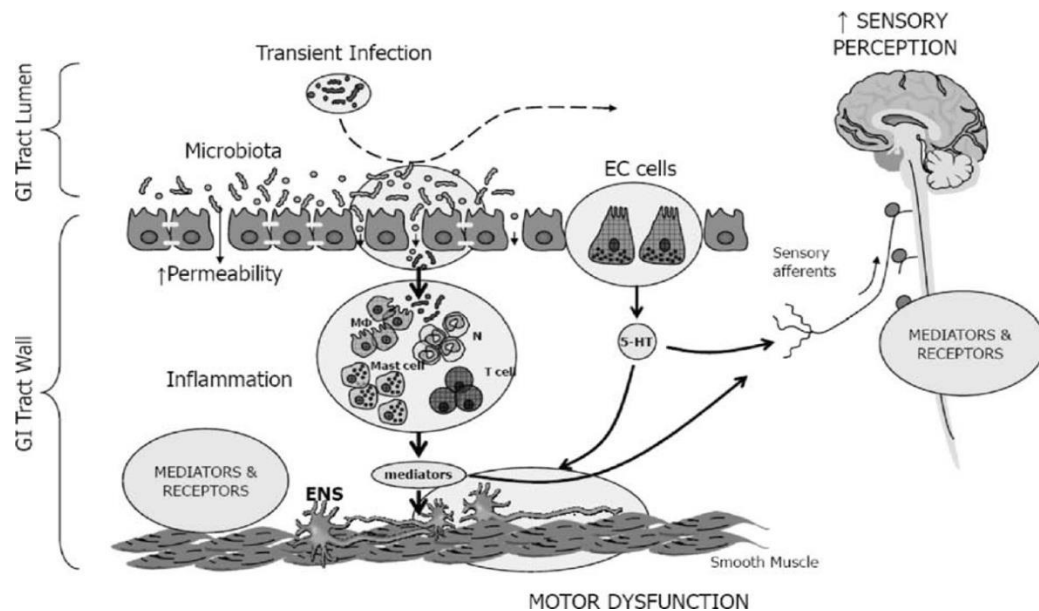


Figure 24 : L'effet de la micro-inflammation induite par l'infection sur la perception sensorielle et la motricité intestinale. [114]

De ce fait, il a été confirmé que l'exposition à un agent infectieux peut induire une micro-inflammation persistante avec une perturbation de la fonction de la barrière intestinale évoluant ainsi jusqu'à l'apparition de la symptomatologie fonctionnelle des TFI en post infectieux.

5.1. Altérations périphériques : Altération de l'homéostasie intestinale

5.1.1. Altération de la fonction immunitaire

Une attention particulière a été accordée au rôle de la micro-inflammation persistante dans la physiopathologie complexe du SII-PI. Les études portées sur les biopsies de la muqueuse intestinale réalisées au niveau rectal chez des patients atteints de ce syndrome, ont démontré la présence d'une activation immunitaire persistante pendant au moins un an après l'épisode infectieux, impliquant plusieurs types cellulaires (cellules inflammatoires et entérochromaffines). [98,102]

En effet, Spiller et al ont trouvé une augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux, de lymphocytes T au niveau de la lamina propria et de macrophages positifs à la calprotectine persistants chez ces patients [115]. Par ailleurs, d'autres études portées sur des biopsies iléales ont noté une augmentation des mastocytes au niveau de l'iléon terminal. [116]

Mastocytes :

Une étude récente a révélé qu'une grande proportion de patients souffrant de shigellose, causée par des *Shigella* spp. Invasives, expriment une augmentation du nombre de mastocytes et développent par la suite le SII-PI [100].

Dans des conditions normales, les mastocytes sont fortement impliqués dans la cicatrisation des plaies et la défense contre les agents pathogènes. Cependant, plusieurs rapports documentent un nombre accru de mastocytes dans l'intestin grêle [117,118] et colon des patients atteints du SII. [119-120]. Puisque les mastocytes peuvent sécréter de la sérotonine, l'hyperplasie mastocytaire peut expliquer les altérations observées le long de l'axe cerveau-intestin [118]. En plus, le nombre accru de mastocytes, et en particulier ceux étroitement liés aux fibres nerveuses rapportés à la fois dans le SII et le SII-PI [121] sont responsables d'une libération excessive de médiateurs, probablement en rapport avec l'augmentation des ballonnements et des symptômes d'hypersensibilité viscérale [122, 123, 124].

L'hyperplasie mastocytaire persiste plus d'un an après l'épisode infectieux chez les patients qui ont développé un SII-PI. (Figure 26)

Sujet sain

SII-PI

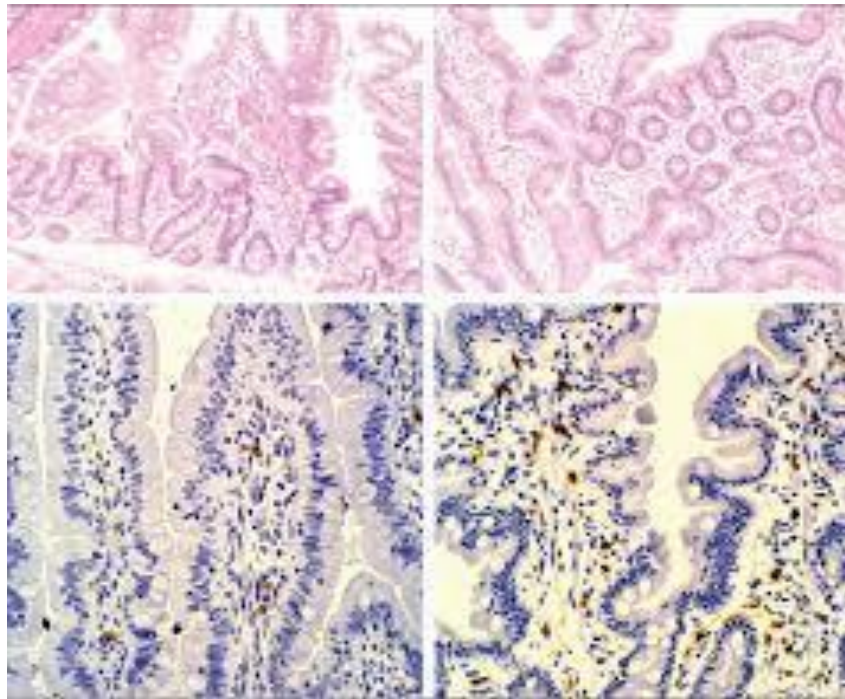


Figure 25 : Deux aspects histologiques de l'infiltration mastocytaire chez un sujet sain et un autre atteint d'un SII-PI [119]

Bien que le rôle fonctionnel de l'hyperplasie des cellules entérochromaffines n'ait pas été étudié en profondeur, son importance est suggérée vu l'hypersérotoninémie postprandiale observée chez certains patients atteints de SII-PI.

✚ Monocytes et macrophages :

En plus des mastocytes, l'activité des monocytes et des macrophages est également perturbée dans le cadre du SII-PI. Dans les cas de SII-PI confirmés suite à une infection à *C. jejuni*, le nombre de macrophages CD68+ résidents est diminué, probablement en raison de la nature cytotoxique de l'agent infectieux [112]. De même, les infections à *Shigella* spp. [125,126] et à *Salmonella* ont été impliquées dans la cause du SII-PI, plus précisément, *Shigella* est transportée dans la lamina propria par les cellules M de l'épithélium, et présentée aux macrophages résidents et aux cellules dendritiques (DC) pour phagocytose. [127,128]

Par conséquent, l'activation résultante des cytokines pro-inflammatoires, l'interleukine (IL) -18 et l'IL-1 β , serait considérée comme étant un déterminant majeur de l'état inflammatoire sévère caractéristique de l'infection précoce à Shigella [128]. L'activation de l'inflammasome peut également produire des taux accrus de mort cellulaire des macrophages par pyroptose, qui agit comme une forme «inflammatoire» de mort cellulaire programmée. Ainsi on peut dire que l'infection à Shigella aggrave l'état inflammatoire, tout en entraînant la perte des macrophages de la lamina propria et qu'en raison de l'épuisement des macrophages, des monocytes circulants interviennent sur le site de l'infection et se différencient souvent en macrophages possédant une capacité pro-inflammatoire supérieure [128].

Contrairement à Shigella, Salmonella est moins cytotoxique pour les macrophages [129]. Après la phagocytose, Salmonella forme la Salmonella contenant vacuole (SCV) caractéristique dans les macrophages, dans laquelle elle se réplique tout en évitant efficacement la machinerie immunitaire de l'hôte et la pyroptose. Bien que capable d'éviter certains paramètres immunitaires, Salmonella évoque toujours une forte réponse IL-18 [129].

✚ Cytokines :

L'homéostasie intestinale est maintenue grâce à la régulation de l'équilibre fonctionnel entre les médiateurs immunitaires pro- et anti-inflammatoires. Cette régulation engage des récepteurs de type Toll-like receptors (TLRs), des récepteurs de type NOD-like receptors (NLRs), (et d'autres récepteurs de reconnaissance de pathogènes de l'hôte (PRR) dans le but de défense contre les différents agents pathogènes. Prenant par exemple Shigella, il a été démontré que Shigella stimule la production excessive d'IL-1 β à partir de cellules immunitaires pendant l'infection via l'inflammasome NLRC4 [127,128], par contre Campylobacter est caractérisée par une sécrétion excessive d'IL-8.

Une évaluation récente des profils de cytokines a également révélé une expression accrue d'une cytokine pro-inflammatoire, l'IL-1 β , dans les biopsies rectales des patients qui ont développé un SII-PI par rapport aux autres. Les taux d'IL-1 β sont restés élevés 3 mois après l'infection initiale chez les patients atteints d'SII post-infectieux tandis que ceux qui n'ont pas développé le SII-PI avaient des niveaux similaires à ceux des sujets témoins sains. [96]

De ce fait, Il a été proposé que les médiateurs inflammatoires produits par les mastocytes (histamine, protéases, sérotonine...) et les lymphocytes T (cytokines pro-inflammatoire,...) à proximité des terminaisons nerveuses puissent influencer la gravité et la fréquence des douleurs abdominales.

En se basant sur la figure 27, on conclue que le mécanisme de développement du SII-PI peut différer selon l'agent infectieux incriminé mais reste toujours secondaire à l'ensemble des interactions de ces agents infectieux avec le système immunitaire.

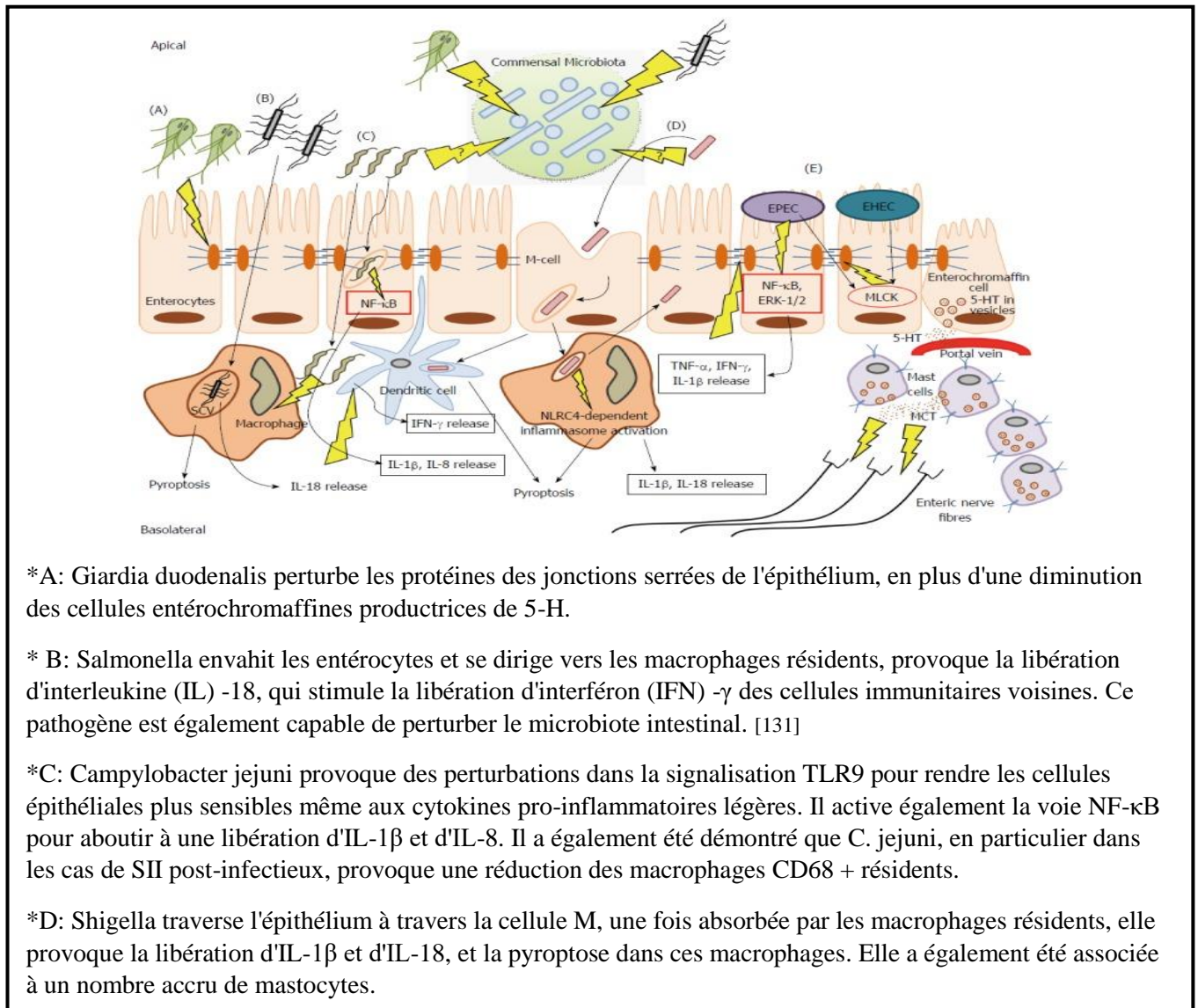


Figure 26 : l'impact des agents pathogènes sur l'épithélium intestinal et les cellules immunitaires dans le cadre du SII-PI (A : *Giardia duodenalis*, B : *Salmonella*, C : *C.jejuni*, D : *Shigella*) [130]

Les auteurs de ces études soulignent que seule la quantification anormale de différentes cellules, objectivée par l'analyse histologique des biopsies, a permis de les juger atypiques sinon ces prélèvements aurait été considéré comme normal.

5.1.2. Altération de la perméabilité intestinale

En plus de L'inflammation intestinale de bas grade et l'hyperplasie des cellules entérochromaffines détectées dans SII-PI, une perméabilité intestinale accrue est également incriminée dans la physiopathologie de ce syndrome. [132] En effet, lors d'une épidémie de gastro-entérite aiguë d'origine hydrique due à *Campylobacter jejuni* et *E. coli* 0157: H7, Marshall et al. ont rapporté une augmentation de la perméabilité intestinale chez 35% des patients atteints SII-PI et ont défini cette hyperperméabilité intestinale par une augmentation du rapport lactulose / mannitol urinaire trouvée chez ces patients 2ans après l'épisode infectieux. Cette hyperperméabilité intestinale a été également confirmée par Spiller et al [133].

En effet, l'analyse de ces études a démontré que l'hyperperméabilité para-cellulaire intestinale favorise le contact des terminaisons sensitives des neurones afférents et des cellules immuno-compétentes avec des antigènes luminaux, alimentaires ou bactériens, ce qui entraîne par conséquence une augmentation de la charge antigénique de la muqueuse intestinale et une stimulation importante de l'inflammation.

L'hyperperméabilité peut également être favorisée par la dégranulation exagérée des mastocytes ou suite à une exposition prolongée à un facteur stressant. Chez l'animal, un stress chronique altère les jonctions serrées qui unissent les cellules épithéliales et augmente en conséquence la perméabilité intestinale [134].

En conclusion, les études récentes suggèrent qu'une exposition à des organismes pathogènes infectieux perturbe la fonction de la barrière intestinale et entraîne une inflammation de bas grade persistante (lymphocytes T, mastocytes...) avec une hyperplasie des cellules entérochromaffines ainsi qu'une augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale. Les cellules inflammatoires libèrent des médiateurs comme l'histamine, les protéases et les cytokines tandis que les cellules entérochromaffines libèrent de la sérotonine

(5-HT). L'interaction de ces médiateurs avec les terminaisons sensibles des neurones afférents entraîne l'hypersensibilité intestinale. Enfin ces médiateurs affectent également le système nerveux entérique et l'activité des muscles lisses, entraînant par conséquent les troubles de motricité intestinale.

5.1.3. Altération de la fonction sensori-motrice

5.1.3.1 Inflammation et fonction sensorielle

Les interactions entre les fibres sensibles et l'inflammation sont complexes et toujours mal élucidés. Sachant que les fibres sensibles participent efficacement dans le maintien de l'intégrité tissulaire du tube digestif, leur atteinte augmente l'intensité de l'état inflammatoire au cours des gastro-entérites aiguës [135]. Plusieurs perturbations touchant ces fibres peuvent être à l'origine de l'état inflammatoire décrit au cours des TFI-PI. En effet, ces fibres contiennent des neuropeptides sensitifs (substance P, CGRP,...) dont la régulation de leur synthèse et sécrétion est assurée par un facteur de croissance des nerfs (NGF) [136]. Il a été démontré chez un groupe de souris transgéniques sur-exprimant le facteur NGF, une production ectopique de CGRP (Peptide relié au gène calcitonine) et de substance P [136]. Des travaux récents ont révélé une immuno-réactivité augmentée du NGF au cours d'une inflammation provoquée par des infections parasitaires au niveau de l'iléon [137]. De même, l'inhibition de la synthèse endogène de CGRP dans le côlon peut éventuellement aggraver les lésions de colites expérimentales [138].

5.1.3.2 Inflammation et anomalies de la contractilité musculaire

Il est actuellement admis que l'inflammation induite par l'agent infectieux au cours d'une gastro-entérite persiste même après l'infection et peut moduler la fonction sensori-motrice du tube digestif. Des études menées par Castro et al. [139] et Schanbacher et al. [140] ont objectivé des perturbations de la motricité intestinale suite à une infection parasitaire du tube digestif. Pour mieux définir les perturbations de la fonction motrice en post-infectieux, Farmer et al. [141] ont mesuré les contractions intestinales 8 jours après une infection parasitaire par « *Nippostrongylus brasiliensis* » sur un nombre de souris en employant un isotope (^{51}Cr). Les résultats de cette étude ont révélé des perturbations transitoires de la motricité

variables selon le segment intestinale étudié.

En effet une augmentation de la contractilité des couches musculaires longitudinales a été identifiée au niveau du jéjunum, contre une diminution des contractions notée au niveau de l'iléon [142] ou du côlon [143]. Dans cette étude, les auteurs ont confirmé que l'administration de corticostéroïdes atténue considérablement l'accélération de la contractilité intestinale suggérant l'effet de l'inflammation dans l'induction du SII-PI. D'autres études réalisées aussi sur des animaux ont confirmé l'augmentation des contractions intestinales notamment après une infestation, *in vitro*, par *Trichinella spiralis* [144] et que l'inflammation provoquée les agents infectieux modifiaient la motricité intestinale et le fonctionnement des afférences et de leurs projections au niveau du système nerveux central [145].

Swain et al. [146] ont observé chez l'animal infecté par *Trichinella Spiralis*, au niveau des plexus myentériques une augmentation significative de la substance P qui est un neurotransmetteur stimulant les voies afférentes. Dans ce travail, un prétraitement par la capsaïcine inhibait l'augmentation des concentrations de substance P, et l'administration de bétaméthasone atténuait la réponse inflammatoire et prévenait l'augmentation de substance P.

Bien que les anomalies fonctionnelles soient les anomalies les plus démontrées par ces études, on note également des anomalies morphologiques induites par l'inflammation telle que l'hyperplasie et une hypertrophie des Cellules Musculaires Lisses (CML) [144], en plus des anomalies ultra-structurales des cellules interstitielles de Cajal (CIJ) impliquées dans la commande et la régulation de la motricité digestive.

Les modifications de la fonction sensori-motrice du tube digestif induite par l'inflammation font intervenir plusieurs médiateurs cellulaires dont les mastocytes. En effet, les mastocytes sous-muqueux et muqueux jouent un rôle principal dans la genèse des troubles de contractilité et de la sensibilité intestinale puisqu'elles sont en rapport direct avec les plexus myentériques et en contact étroit avec les terminaisons nerveuses contenant des neuropeptides tel que la substance P ou la neurotensine qui déclenche leur dégranulation.

Ainsi, il a été démontré que les produits de la dégranulation de ces mastocytes provoquent d'une part une contraction des fibres musculaires lisses, et d'autre part une augmentation de la perméabilité vasculaire et enfin l'hyperexcitation des fibres sensibles

[147]. L'interaction entre les médiateurs des mastocytes et les terminaisons nerveuses semble bidirectionnelle ce qui pourraient éclaircir l'origine des modifications motrices observées après "challenges" antigéniques chez des animaux sensibilisés au préalable par des agents infectieux [148].

En plus du rôle des mastocytes, il a été montré que d'autres cellules immunitaires jouent un rôle considérable dans les mécanismes d'altération de la motricité intestinale [149] ; Prenant comme exemple les macrophages qui produisent IL1beta, connu par son effet moteur in vitro, responsable d'une diminution de la motricité intestinale. [150]

La physiopathologie des TFI-PI est distinguée des autres formes de TFI par la persistance de l'état inflammatoire même à distance de l'épisode infectieux responsable par conséquence de la symptomatologie fonctionnelle rapporté par les patients. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour mieux comprendre les mécanismes qui assurent le maintien de ces anomalies sensori-motrices. (Figure 28)

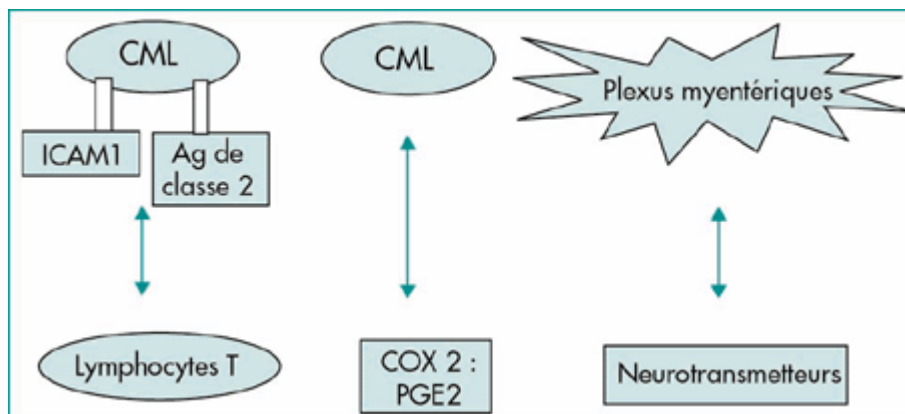


Figure 27 : Mécanismes qui assurent le maintien des anomalies sensori motrices. [216]

La mise en évidence de certains médiateurs sécrétés localement par les cellules entéro-gliales ou les CML ainsi que le contenu en neurotransmetteurs des plexus myentériques pourrait être impliqué [151,152]. En effet, il a été démontré que les CML pouvaient exprimer des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité, comme les molécules de classe 2 ou la molécule ICAM-1 qui interviennent dans la régulation de l'activité des lymphocytes T. Dans une étude plus récente, Barbara et al. ont suggéré que la production de prostaglandines

E2 dérivées des COX2 par les CML pourrait aussi intervenir dans ce mécanisme [153]. Ces anomalies motrices persistent le plus souvent en l'absence de lésion macroscopique de la muqueuse intestinale.

5.1.4. Altération du microbiote intestinal

Il est actuellement admis que le microbiote intestinal est un acteur principal dans la physiopathologie du SII et également celle du SII-PI. La question qui se pose depuis longtemps concernant son rôle est la suivante : Est ce que les anomalies du microbiote sont-elles cause ou conséquence de la maladie ? La réponse semble être « les deux ! ». En effet les perturbations de la flore intestinale ne se génèrent pas spontanément mais sous l'effet de certains facteurs environnementaux et génétiques, et de même au cours d'une gastro-entérite, l'inflammation induite par l'agent infectieux affecte le microbiote qui aura lui-même un effet délétère sur l'hôte. De ce fait, on rentre alors dans un cercle vicieux toujours mal ciblé par les moyens de traitement actuel.

En effet les épisodes diarrhéiques infectieux sont liés à une perte significative de bactéries symbiotiques dans la lumière gastro-intestinale. Grâce à l'utilisation du séquençage de l'ARNr 16S, des études ont révélé une diversité microbienne réduite chez les patients qui développent un SII post-infectieux [154]. Bien que le microbiote intestinal est connu pour avoir des variations interindividuelles, une augmentation relative des bactéries *Bacteroides* et *Prevotella* a été fréquemment rapportée chez les patients atteints du SII par rapport aux témoins sains. [155], ainsi les patients atteints de SII-PI présentent une dysbiose, mais avec un schéma différent de celui des patients atteints d'un SII idiopathique. [156]

Ainsi la dysbiose microbienne induite par l'agent infectieux favorise l'inflammation et altère la fonction immunitaire normale induisant par conséquence une inflammation chronique de bas grade. (Figure 29). Ceci est étayé par des preuves cliniques selon lesquelles la supplémentation en probiotiques peut soulager les gastro-entérites aiguës [157,158] et avoir des effets durables sur le microbiote intestinal [159]. Cependant, aucune étude n'a encore évalué l'efficacité des probiotiques qui modulent la flore intestinale dans la prévention ou le traitement curatif du SII-PI.

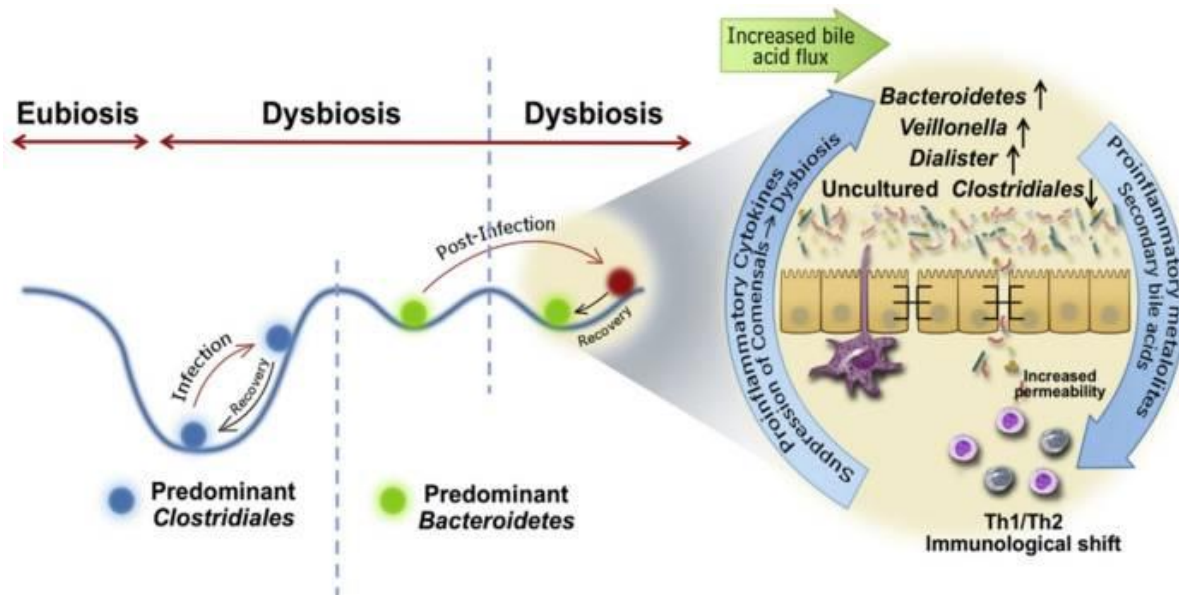


Figure 28 : Le mécanisme de dysbiose post infectieuse proposé par Barbara et al. [173]

5.2. Altérations centrales: la neuro-inflammation

5.2.1. Altération de l'axe Hypothalo Hypophyso-surrénalien

En plus de la micro-inflammation persistante de la muqueuse intestinale, la neuro-inflammation est probablement impliquée dans la physiopathologie du SII-PI via l'axe «intestin-cerveau», se traduisant par une altération des voies neuro-endocrines et des gènes des récepteurs des glucocorticoïdes ce qui entraîne par conséquence une altération de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et du fonctionnement sérotoninergique (5-HT) en réponse à un stimulus inflammatoire induit par l'infection.

5.2.1.1 Sérotonine

Les cellules entérochromaffines sont les principales sources de sérotonine (5-HT) dans le corps humain, ainsi l'hyperplasie des CE décrite actuellement dans la physiopathologie du SII-PI est à l'origine des altérations de la biosynthèse de la 5-HT. En effet plusieurs études ont montré des taux de 5-HT significativement plus élevés dans le plasma des patients atteints de SII-PI par rapport à celui des sujets témoins sains. [161]. Une étude portant sur des biopsies coliques de patients atteints d'une GE à C. jejuni a confirmé qu'environ 25% des infections à C. jejuni entraînent un SII avec une expression d'un nombre très élevé de CE contenant la

5-HT chez ces patients. L'expérience réalisée dans le modèle T. spiralis de SII-PI a confirmé plus ou moins cette hypothèse, en effet les auteurs de cette étude ont observé une amélioration des symptômes moteurs développés par les souris en post infectieux après l'administration d'un Antagoniste du 5-HT [162].

Cependant, les patients présentant des symptômes abdominaux persistants après une infection aiguë à Giardia ont des CE duodénales inférieures avec en conséquence une diminution de la 5-HT plasmatique en postprandial par rapport aux témoins [163], ce qui souligne encore la complexité de la physiopathologie du SII-PI.

5.2.1.2 Axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien

Le terme d'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien traduit la complexité des mécanismes intégrés dans la physiopathologie du SII-PI en réponse à un stimulus inflammatoire (Figure 30).

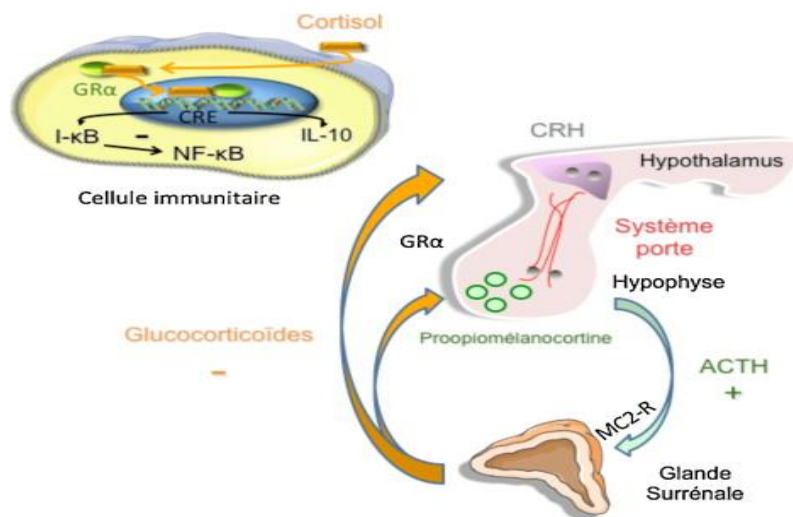


Figure 29 : Axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien.[164]

En réponse aux stimuli inflammatoires, les cellules immunitaires produisent plusieurs cytokines (IL1, IL6, prostaglandines F2, TNF-alpha et le PAF) capables de stimuler le système nerveux central, particulièrement l'hypothalamus. La stimulation de l'hypothalamus induit la sécrétion du CRH (corticotropin-releasing hormone) qui provoque la sécrétion de l'ACTH par stimulation de l'hypophyse. Une fois libéré, l'ACTH stimule à son tour les glandes surrénales qui sécrètent enfin le cortisol. Les corticostéroïdes ainsi produits limitent la réaction inflammatoire qui a provoqué en premier lieu le cycle [165,166, 167].

5.2.2. Altérations neuro-psycho-immunitaires

Les conséquences des troubles psycho-sociaux sur le système immunitaire et la réponse inflammatoire muqueuse sont de plus en plus impliquées dans la physiopathologie du SII. En effet le risque de développer des symptômes du SII après un épisode infectieux diffère d'un individu à un autre en fonction du terrain psychologique (niveau de stress, état émotionnel, éducation...), de ceci les événements stressants sont considérés actuellement comme facteur favorisant de certains mécanismes physiopathologiques du SII-PI, à savoir l'hyperperméabilité intestinale et de la sur-activation immunitaire.

Par ailleurs, Il a été démontré que l'abus au début de la vie et les troubles du stress post-traumatique provoquent des systèmes de libération de corticotropine sensibilisés et un axe HPA dérégulé, [168,169] favorisant ainsi un phénotype pro-inflammatoire. Des taux élevés de cytokines plasmatiques pro-inflammatoires IL-6 et IL-8 ont été impliqués chez des patients atteints du SII [170]. Un axe HPA hyper-réactif pourrait contribuer comme décrit ci-dessus à une hypersensibilité viscérale.[171]

Des niveaux élevés de stress et d'anxiété sont associés au développement du SII après une infection à *Campylobacter*. D'une autre part, Gwee et al [96] ont montré que les patients ayant développé un SII-PI rapportaient des événements stressant de la vie et avaient des scores d'hypocondrie plus élevés. Ces observations suggèrent une interaction psychologique-environnementale dans laquelle l'exposition aux GE peut déclencher des symptômes qui sont entretenus par des troubles psychologiques introduisant ainsi la thérapie cognitivo-comportementale en tant que traitement du SII-PI.

5.3. Facteur génétique

Les données concernant les facteurs de risques génétiques impliqués dans la physiopathologie du SII-PI sont limitées. Bien que les preuves montrent que la génétique peut jouer un rôle dans le développement de ce syndrome, aucun gène spécifique n'a été identifié. Une étude pertinente de Villani et al [160] réalisée à Walkerton après l'épidémie de gastro-entérites infectieuses a identifié trois variantes de gènes candidats pourront être en rapport avec le SII-PI, à savoir TLR9, CDH1 et IL6, qui étaient associées au développement du SII après une GE aiguë. Ces observations suggèrent que le SII-PI pourrait être la conséquence d'anomalies altérant les gènes codant pour les fonctions de la barrière épithéliale et des réponses immunitaires innées aux bactéries entériques. Cette découverte est cohérente avec une grande partie de la pathogenèse du SII-PI. Des études plus avancées sont nécessaires pour élucider l'implication des facteurs génétiques dans la physiopathologie du SII-PI.

6. Diagnostic

Bien qu'il existe plusieurs critères diagnostiques définissant le SII, la confirmation du diagnostic de ce dernier reste difficile pour plusieurs raisons. Malgré qu'il n'y a toujours pas de définition validée pour le diagnostic du SII-PI, ce syndrome est défini actuellement comme une nouvelle apparition du SII après un épisode de gastro-entérite aiguë chez des personnes qui n'avaient pas d'antécédent de SII. Dans l'ensemble, les patients suspects d'avoir un SII-PI, ont une fréquence de selles plus élevée et des selles plus molles par rapport aux patients avec SII idiopathique [174].

L'approche diagnostique proposée récemment [173] pour les patients atteints du SII-PI a été adaptée selon les critères de Rome IV, et a mis l'accent sur l'obtention préférable de cultures de selles avec des tests sanguins limités à la NFS et la CRP en dehors de signes de gravité alarmant.

Critères diagnostiques du SII-PI (d'après Rome IV)

1. Douleurs abdominales récurrentes, en moyenne, au moins 1 jour par semaine au cours des 3 derniers mois, avec apparition des symptômes au moins 6 mois avant le diagnostic associé à deux des éléments suivants :

- ✚ Défécation
- ✚ Un changement de fréquence des selles
- ✚ Un changement de forme (apparence) des selles

2. Développement des symptômes immédiatement après la résolution de la gastro-entérite infectieuse aiguë

3. Gastro-entérite infectieuse définie par une culture de selles positive chez un individu symptomatique ou la présence de deux des symptômes aigus suivants (lorsque la culture des selles n'est pas disponible) *

- ✚ Une fièvre
- ✚ Vomissements
- ✚ Diarrhée

4. Absence de symptômes du SII avant l'épisode infectieux. **

* Un souvenir de la date précise d'apparition des symptômes du SII peut également évoquer un SII-PI

** Certains patients peuvent présenter des selles irrégulières avant le début de la maladie aiguë (mais non associée à la douleur caractéristique du SII) sont aussi concernés par cette définition.

7. Pronostic

Le pronostic du SII-PI semble favorable avec une résolution spontanée et progressive des symptômes chez la plupart des patients. Dans la plus grande et la plus longue cohorte prospective réalisée à Canada, la prévalence de ce syndrome est passée de 31% à 2 ans à 23% après 4 ans et à 17% après 6 ans [103,175].

Une baisse similaire a été rapportée dans une étude asiatique [176] et une autre britannique [177], où la moitié des patients ont récupéré respectivement 5 et 6 ans après une exposition à une GE aiguë. Dans la même étude de suivi asiatique, un taux de récupération de 25% a été rapporté 3 ans après l'infection.

Cependant, on note que dans les études qui ont suivi des patients uniquement pendant 1 an après une dysenterie bactérienne, la prévalence du SII est resté relativement stable [178,179]. À noter, que dans la seule étude qui a suivi une épidémie de GE virale, la prévalence des symptômes du SII est restée élevée pendant seulement 3 mois après l'infection [180], Ce qui suggère que la GE virale peut être associé à une perturbation fonctionnelle plus ou moins transitoire.

8. Traitement

Jusqu'à l'heure actuelle, il n'y a aucune pratique ou stratégie thérapeutique spécifique pour le SII-PI, ainsi proposer un traitement curatif efficace pour ces patients reste toujours un problème pour les cliniciens.

Étant donné que la symptomatologie clinique du SII-PI est difficile à distinguer du SII idiopathique, et altère également la qualité de vie des patients, la prise en charge du SII-PI est similaire à celle du SII idiopathique avec comme objectif principal du traitement le soulagement de la douleur abdominale et l'amélioration des troubles du transit et du ballonnement. Le Protocole thérapeutique doit agir sur toutes les variantes physiopathologiques incriminé dans l'apparition des symptômes du SII-PI.

Avant de commencer par la prescription médicamenteuse, la prise en charge du SII-PI doit tenir compte du profil anxio-dépressif de la plupart de ces patients, ainsi la conduite à tenir doit essentiellement être établi dans un environnement de bonne compréhension de la

nature évolutive de la maladie ainsi que de la complexité de la prise en charge en absence de thérapies ciblés jusqu'à l'heure actuelle.

Les conseils hygiéno-diététique, la prise en charge psychologique et les acteurs du traitement symptomatique du SII-PI est identique à ceux du SII idiopathique.

8.1. Traitement de la douleur abdominale

Pareil à la prise en charge des patients atteints du SII idiopathique, la lutte contre la douleur chez les patients atteints de SII-PI repose essentiellement sur un traitement médicamenteux symptomatique choisi et adapté selon le terrain du patient et l'évolution de la maladie:

LES ANTISPASMODIQUES : (MEBEVERINE FORTE®, SPASFON®, TRIMEDAT®)

Plusieurs méta-analyses ont été réalisées pour évaluer l'efficacité de l'action des antispasmodiques contre l'hypersensibilité intestinale et ont conclu que effectivement les antispasmodiques tels que la mébévérine, le phloroglucinol ou la trimébutine, soulagent mieux la douleur abdominale que le placebo [185,186,187]. Ils sont actuellement utilisés comme traitement de première intention chez les patients atteints de SII-PI.

L'ASSOCIATION CITRATE D'ALVÉRINE-SIMÉTHICONE (Météospasmyl®)

L'alvérine est un antispasmodique musculotrope connu par son effet relaxant sur les contractions grêliques induites par les stimulations afférentes parasympathiques. Il possède également une action anti-nociceptive viscérale potentialisée en association avec la siméthicone.

Dans un essai clinique récent, l'association citrate d'alvérine-siméthicone a permis un gain thérapeutique de 10 % par rapport au placebo et une amélioration considérable de la qualité de vie des patients.

8.2. Traitement de l'hypersensibilité viscérale : Action sur l'axe

« cerveau-intestin »

LES ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES :

Les antidépresseurs tricycliques sont actuellement considéré comme alternative thérapeutique a prescrire en deuxième intention chez les patients atteints de SII-PI, efficace contre l'hypersensibilité viscérale d'origine neuropathique. L'effet sur l'hypersensibilité viscérale est bénéfique et la probabilité de devenir asymptomatique est 2 fois supérieure par rapport au placebo.[188]

Leur action sur l'humeur des patients généralement anxieux n'est pas nécessaire pour juger de leur efficacité puisque le bénéfice thérapeutique est le plus souvent atteint à des doses moins faibles que celles prescrites dans le traitement de la dépression.

L'éducation du patient a propos de la nature de son traitement est un point très important pour assurer sa compliance. Une durée d'essai d'au moins deux mois est nécessaire avant de conclure à l'inefficacité du traitement. En cas de résultats thérapeutiques favorables, la durée totale du traitement est toujours mal définie. Certaines études recommandent une cure d'environ 6 mois avant d'initier le Protocol d'arrêt progressif [189].

LES INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE (IRS):

Les IRS agissent sur le système sérotoninergique pour améliorer la sensibilité viscérale. Bien que l'efficacité de cette thérapie ait été faible dans le traitement du SII idiopathique, les patients atteints de SII-PI sont relativement plus homogènes et pourraient démontrer une efficacité considérable. Néanmoins les essais réalisés sur cette classe sont toujours moins concluants comparés aux tricycliques. [190,191]

LA PRÉGABALINE :

La prégabaline est un anti-épileptique administré habituellement contre les douleurs neuropathiques. Il est connu pour son effet inhibiteur sur la libération de neurotransmetteurs excitateurs notamment la noradrénaline, la substance P. Dans un essai clinique, l'administration journalière de 600mg de prégabaline [192] a montré une efficacité supérieure au placebo sur l'hypersensibilité à la distension rectale chez des patients atteints de SII.

Compte tenu de ses effets secondaires, il est recommandé d'augmenter la dose progressivement jusqu'à l'obtention de la dose minimale efficace chez ces patients [192].

LA DULOXÉTINE

L'administration de la duloxétine a été proposée comme traitement de deuxième intention envisageable dans le SII suites à des preuves d'efficacité révélés par un essai clinique unique jusqu'à l'heure actuelle. [193]

8.3. Traitement des troubles de transit :

Les patients atteints de SII-PI expriment généralement des troubles de transit similaires aux patients atteints du sous groupe SII à prédominance diarrhéique justifiant le recours aux anti-diarrhéiques afin de ralentir le transit intestinal et améliorer la consistance des selles, tels que le lopéramide IMODIUM®, seul ou en combinaison avec la siméticone toujours non disponible au Maroc.

Cependant, notre compréhension améliorée des mécanismes physiopathologiques du SII-PI a permis l'introduction de nouvelles approches thérapeutiques ciblées.

8.4. Traitement des troubles psychologiques :

Prenant compte de l'effet aggravant des troubles psychosociaux sur les autres facteurs physiopathologique (hyperperméabilité intestinale, la micro-inflammation...) du SII-PI, la prise en charge du patient doit faire commencer par l'amélioration de ces troubles. Pour cela plusieurs options thérapeutiques non médicamenteuses et médicamenteuses sont disponibles [181].

- Thérapies comportementales et cognitives
- Psychothérapie de soutien
- Yoga et relaxation
- Réflexologie
- Hypnose

Selon les résultats obtenues par l'équipe de Manchester, l'hypnose semble l'alternative non pharmacologique la pertinente, [182,183]. Son efficacité s'explique par une amélioration objective de la sensibilité viscérale associée à un meilleur vécu des symptômes rapporté par les patients.

Dans certains cas rebelle, une prescription médicamenteuses notamment d'anxiolytiques et /ou d'antidépresseurs à faible dose paraît plus bénéfique [184].

9. Nouvelles Approches Thérapeutiques

9.1. Traitement de l'inflammation

MÉDICAMENTS À ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE (PREDNISOLONE, MESALAZINE, BUDÉSONIDE) :

Il est maintenant admis que le SII-PI est associé à une inflammation intestinale persistante, et que l'inflammation elle-même peut perturber la fonction intestinale et générer des symptômes.

Prednisolone :

Un essai clinique mené chez 23 patients atteints du SII-PI a été réalisé pour évaluer l'effet du prednisolone sur ce syndrome avec une posologie journalière de 30mg pendant une période de 3 semaines. Les résultats de cette étude n'ont montré aucune amélioration significative des symptômes, malgré la réduction du nombre de cellules et de lymphocytes entérochromaffines intestinales sous ce traitement. [98]

Dans les modèles animaux, il a été démontré que la corticothérapie précoce atténue le dysfonctionnement neuromusculaire post-infectieux [194,195]. Par conséquent, il reste

plausible que les corticostéroïdes administrés à des patients atteints de GE à haut risque de SII-PI soient efficaces pour la prévention ou l'atténuation des symptômes chroniques. Les stéroïdes localement actifs à toxicité systémique réduite, tels que le budésonide, sont particulièrement intéressants pour cette indication.

MESALAZINE :

Il a été démontré par une étude italienne, que l'utilisation de la mésalazine à une dose de 2,4 g/jour pendant une durée totale de 5 jours permet de réduire l'hyperplasie mastocytaire caractéristique du SII, sans aucune amélioration symptomatique [196]. En se basant sur ces résultats une autre étude ukrainienne, réalisée chez 240 patients, a proposé un nouveau Protocole thérapeutique à base de mésalazine avec posologie journalière différente (2g/j réparti en 4 prises) étalé sur 28 jours. Cet essai clinique a abouti à un bénéfice symptomatique meilleur [197].

9.2. Traitement de la dysbiose intestinale

Bien qu'il soit démontré que les antibiotiques ou les probiotiques peuvent jouer un rôle dans le contrôle des symptômes d'autres troubles gastro-intestinaux fonctionnels (par exemple, prolifération bactérienne), leur valeur pour le traitement de le SII-PI est toujours discutée et des recherches plus bien conçues sont nécessaires dans ce domaine.

Une GE aiguë peut modifier la flore intestinale, ce qui peut à son tour induire ou favoriser un bon nombre des changements physiopathologiques. Une modulation de la flore avec des probiotiques, des antibiotiques ou des prébiotiques peut contribuer à l'atténuation de l'inflammation, l'amélioration de la fonction de barrière intestinale altérée et la réduction l'hypersensibilité viscérale [198,199].

9.2.1. PROBIOTIQUES

Effectivement, les probiotiques se sont avérés efficaces dans la prévention et le traitement des GE aiguës [200,201] ainsi que la réduction de l'hyperperméabilité intestinale manifestée au cours du SII-PI.[202]

Les probiotiques sont actuellement une option de plus en plus utilisée pour la modulation de la flore intestinale. En effet, les probiotiques assurent diverses fonctions bénéfiques à l'hôte à travers leurs interactions avec l'épithélium intestinal et les cellules immunitaires dans le but d'éliminer les agents pathogènes. D'une autre part, il a été noté que les probiotiques possèdent un effet anti-inflammatoire, favorisant la production d'immunoglobulines avec régulation négative de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6 et le TNF-alpha [203].

9.2.2. PREBIOTIQUES

Les prébiotiques sont des substances alimentaires non digestibles capable de stimuler l'activité et la croissance des bactéries de la flore intestinale. Ils assurent de cette manière un état d'équilibre bénéfique pouvant améliorer la symptomatologie du SII-PI. [203]

9.2.3. SYMBIOTIQUES

L'association de prébiotiques et de probiotiques constitue ce qu'on appelle les symbiotiques considérés actuellement efficace dans l'atténuation de l'inflammation intestinale. Bien que les études concernant l'efficacité thérapeutique des symbiotiques sur le SII sont rares, les résultats d'une étude associant des probiotiques de genre *Saccharomyces boulardii* et téguments de psyllium blond (prébiotiques) ont montré une diminution significative des cytokines pro-inflammatoires avec une augmentation des cytokines anti-inflammatoires [57] ce qui rend logique leur efficacité sur le SII-PI.

D'autres essais cliniques ont utilisé des probiotiques appartenant aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* en association avec les prébiotiques chez un groupe d'enfants et d'adultes atteints de SII et ont rapporté une atténuation de la symptomatologie fonctionnelle [57].

9.2.4. ANTIBIOTIQUES : RIFAXIMINE

L'hypothèse d'efficacité des antibiotiques notamment dans le SII-PI a été longtemps suspectée. Plusieurs essais cliniques ont été réalisés afin d'évaluer l'efficacité de la rifaximine sur les symptômes du SII surtout au cours du SII-D. Les résultats de ces essais ont révélé que son efficacité était supérieure au placebo. [204]

9.3. Traitement de l'hypersérotoninémie

Les augmentations observées du nombre de cellules d'entérochromaffine et de la libération de sérotonine post-prandiale dans SII-PI suggèrent l'efficacité des thérapies sérotoninergiques, notamment par les molécules agissant sur les récepteurs de la sérotonine (antagonistes 5-HT₃ et agonistes 5-HT₄). Bien que l'efficacité de cette thérapie ait été faible dans le traitement du SII idiopathique, les patients atteints de SII-PI sont relativement plus homogènes et pourraient démontrer une efficacité considérable.

Les études menées à ce propos ont révélé que les antagonistes 5-HT₃ avaient une efficacité favorable chez les patients avec SII-D [205]. tandis que les agonistes 5-HT₄ tels que le prucalopride sont bénéfiques pour les patients atteints de SII-C. [206]

9.4. Traitement de la malabsorption biliaire : Cholestyramine

Après un épisode de gastro-entérite, une malabsorption des acides biliaires peut survenir. Il est confirmé que la cholestyramine peut soulager les symptômes chez les patients atteints de SII-PI. [207,208]

Conclusion

Le SII-PI est une entité désormais admise. Bien qu'elle soit une complication courante de la gastro-entérite aiguë, le lien entre les conséquences physiopathologiques de l'infection et l'altération fonction intestinale (sensibilité et motilité) observée dans le SII reste largement relatif. En effet 30% à 40% des patients souffrant d'une GE peuvent développer des anomalies gastro-intestinales chroniques compatibles avec le tableau clinique du SII, cependant, cela signifie aussi qu'un plus grand pourcentage de patients se rétablit complètement. Les données pronostiques dont nous disposons permettent de plutôt rassurer les malades.

Plusieurs facteurs de risques tels que la prédisposition génétique, les antécédents psychologiques, la défense de l'hôte et le comportement des agents pathogènes infectants déterminent le profil des patients susceptibles de développer un SII-PI.

Ainsi un épisode infectieux gastro-intestinal est capable d'entraîner une altération de l'homéostasie intestinale traduite par une micro-inflammation intestinale persistante caractérisé par une augmentation particulière du nombre de cellules inflammatoires (lymphocytes T, mastocytes, macrophages,..), et de cellules entéro-chromaffines. La physiopathologie du SII-PI est caractérisée aussi par des taux plasmatiques de sérotonine très élevés probablement secondaires à l'hyperplasie des cellules entérochromaffines.

En plus de l'état inflammatoire persistant caractéristique du syndrome de l'intestin irritable post infectieux, les études portés sur les mécanismes physiopathologiques de ce syndrome ont révélés une augmentation de la perméabilité intestinale en plus d'une altération importante de la flore intestinale induisant par conséquence des modifications durables de la fonction sensori-motrice du tube digestif expliquant la chronicité des symptômes tels que la diarrhée et l'inconfort abdominal bien après la résolution de l'infection coupable.

La nature des symptômes du SII ainsi que son mode d'évolution altèrent considérablement la qualité de vie des patients ainsi une connaissance précise sur les facteurs induisant la pathologie est nécessaire pour une offrir au patient une amélioration complète et durable.

Pour conclure, on peut dire que malgré les nombreux mécanismes impliqués dans le développement du SII-PI, notre compréhension de la physiopathologie de ce syndrome reste toujours limitée et par conséquent aucun traitement spécifique n'est encore disponible pour le SII-PI. Des recherches futures sont nécessaires pour mieux définir cette pathogénèse complexe et fournir de nouvelles alternatives thérapeutiques ciblées.

Résumés

Résumé

Titre : Troubles fonctionnels intestinaux post infectieux

Auteur : BELAHCEN Maha

Directeur de thèse : Pr. SEKHSOKH Yassine

Mots clés : Troubles fonctionnels intestinaux, syndrome de l'intestin irritable post infectieux gastro-entérite, inflammation de bas grade, axe 'cerveau-intestin'.

Les TFI et plus particulièrement le syndrome de l'intestin irritable est une atteinte intestinale chronique caractérisé par une douleur abdominale associée à des troubles du transit. Des études ont mis le point sur plusieurs facteurs physiopathologiques incriminés dont le plus caractéristique est la persistance de l'inflammation associée à des perturbations du microbiote intestinal.

Environ 10 à 15% des patients atteints du SII retracent l'apparition de leurs symptômes à un antécédent de gastro-entérite infectieuse aiguë. L'apparition de nouveaux symptômes du SII à la suite d'un événement infectieux est définie comme trouble fonctionnel intestinal post infectieux. Plusieurs études suggèrent que les entéropathogènes sont impliqués dans l'apparition des symptômes du SII secondaire à des modifications dans le microbiote intestinal, l'intégrité de la barrière épithéliale, la fonction immunitaire.

En plus de l'atteinte périphérique, une neuro-inflammation est impliquée dans la physiopathologie du SII-PI via l'axe «intestin-cerveau», entraînant une altération des voies neuroendocrines. Cela donne lieu à un phénotype pro-inflammatoire avec un dérèglement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien associé à un dysfonctionnement sérotoninergique sans oublier l'implication des troubles psycho-sociaux dans la physiopathologie du SII.

Cependant, le SII-PI reste un diagnostic d'élimination en absence de marqueur spécifique et toujours sans traitement curatif. Bien qu'il soit démontré que les antibiotiques ou les probiotiques peuvent jouer un rôle dans le contrôle des symptômes, leur valeur pour le traitement du SII-PI n'est toujours pas acceptée, des recherches bien conçues sont nécessaires.

Abstract

Title: Post-infectious intestinal functional disorders

Author: BELAHCEN Maha

Thesis supervisor: Pr. SEKHSOKH Yassine

Key words: Functional intestinal disorders, postinfectious irritable bowel syndrome gastroenteritis, low grade inflammation, 'brain-intestin' axis.

TFI and more particularly irritable bowel syndrome is a chronic bowel disease characterized by abdominal pain associated with transit disorders. Studies have focused on several pathophysiological factors implicated, the most characteristic of which is the persistence of inflammation associated with disturbances of the intestinal microbiota.

About 10 to 15% of patients with IBS retract their symptoms to a history of acute infectious gastroenteritis. The onset of new IBS symptoms following an infectious event is defined as a postinfectious intestinal functional disorder. Several studies suggest that enteropathogens are used in the onset of IBS symptoms secondary to changes in the gut microbiota, the epithelial barrier integrity and immune function.

In addition to peripheral involvement, neuroinflammation is involved in the pathophysiology of IBS-PI via the identical "gut-brain", resulting in alteration of the neuroendocrine pathways. This gives rise to a pro-inflammatory phenotype with hypothalamic-pituitary-adrenal dysregulation associated with serotonergic dysfunction, not to mention the involvement of psychosocial disorders in the pathophysiology of IBS.

However, IBS-PI remains a diagnosis of elimination in the absence of a specific marker and always without curative treatment. Although it is shown that antibiotics or probiotics may play a role in symptom control, their value for the treatment of IBS-PI is still not accepted, much needed research is needed.

ملخص

العنوان: الاضطرابات الوظيفية المعوية بعد العدوى

المؤلف: بلحسن مها

مشرف الرسالة: الأستاذ / سخسوخ ياسين

الكلمات المفتاحية: الاضطرابات المعوية الوظيفية ، التهاب المعدة والأمعاء ، متلازمة القولون العصبي التالية للعدوى ، التهاب منخفض الدرجة ، محور "الأمعاء الدماغية".

الاضطرابات المعوية الوظيفية وبشكل خاص متلازمة القولون العصبي هو مرض مزمن في الأمعاء يتميز بالآلام في البطن مرتبطة باضطرابات العبور. ركزت الدراسات على العديد من العوامل الفيزيولوجية المرضية المتورطة ، وأكثرها تميزاً هو استمرار الالتهاب المرتبط باضطرابات الجراثيم المعوية.

حوالي 10 إلى 15 ٪ من مرضى القولون العصبي يتراجعون عن أعراضهم إلى تاريخ من التهاب المعدة والأمعاء الحاد. يتم تعريف ظهور أعراض القولون العصبي الجديدة بعد حدث معدي على أنه اضطراب وظيفي معوي لاحق للعدوى ، وتشير العديد من الدراسات إلى أن مسببات الأمراض المعوية تستخدم في ظهور أعراض القولون العصبي نتيجة للتغيرات في ميكروبيوتا الأمعاء ، وسلامة الحاجز الظهاري ، ووظيفة المناعة.

بالإضافة إلى التورط المحيطي ، يشارك الالتهاب العصبي في الفيزيولوجيا المرضية لـ IBS-PI عبر "القناة الهضمية" المتطابقة ، مما يؤدي إلى تغيير مسارات الغدد الصماء العصبية. يؤدي هذا إلى ظهور نمط ظاهري مؤيد للالتهابات مع خلل في تنظيم ما تحت المهاد والغدة النخامية والكظرية المرتبط بخلل وظيفي في هرمون السيروتونين ، ناهيك عن تورط الاضطرابات النفسية الاجتماعية في الفيزيولوجيا المرضية للقولون العصبي.

ومع ذلك ، يظل IBS-PI تشخيصاً للإقصاء في حالة عدم وجود علامة محددة ودائماً بدون علاج علاجي. على الرغم من أنه ثبت أن المضادات الحيوية أو البروبيوتيك قد تلعب دوراً في السيطرة على الأعراض ، إلا أن قيمتها في علاج متلازمة القولون العصبي (IBS-PI) لا تزال غير مقبولة ، وهناك حاجة إلى الكثير من البحث.

Références bibliographiques :

- [1]. Caroline Parlier-Cuau., Anatomie du tube digestif, Paris 2012, 22p
- [2]. Benjamin DUCAROUGE, Régulation des systèmes d'adhérence cellulaire par le CRF2:Un effecteur du Stress dans le tube digestif. 2012, 470p.
- [3]. E.N. Marieb, Anatomie et physiologie humaine, Edition De Boeck Université, 1999
- [4]. Lilia Zouiten-Mekki, Meriem Serghini, Monia Fekih, Lamia Kallel, Samira Matri, Nadia Ben Mustapha, Jalel Boubaker, and Azza Filali, Rôle de la cellule épithéliale dans l'homéostasie intestinale et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, décembre 2013
- [5]. Roda G, Sartini A , Zambon E , *et al.* Intestinal epithelial cells in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2010; 16 :4264.–4271.
- [6]. Pr. Martin Catala, Dr Jean-Michel André et Pr. Jacques Poirier, Histologie : organes, systèmes et appareils L'appareil digestif 26/102,2007 – 2008
- [7]. Bevins CL , Salzman NH . Panethcells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis . *Nat Rev Microbiol.* 2011; ; 9 : :356.–368.
- [8]. Ramasundara M , Leach ST , Lemberg DA , Day AS . Defensins and inflammation: the role of defensins in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; ; 24 : :202.–208.
- [9]. Laouamri Okba, Physiologie de la digestion et mécanismes de l'absorption intestinale, 2012.
- [10]. Aurélien Amiot, Dominique Cazals-Hatem, Olivier Corcos, Xavier Treton, Carmen Stefanescu, Francisca Joly, Yoram Bouhnik, Maladies de la motricité de l'intestin grêle, volume 19 n°7 ,septembre 2012.
- [11]. Der-Silaphet T, Malysz J, Hagel S, Larry Arsenault A, Huizinga JD. Interstitial cells of cajal direct normal propulsive contractile activity in the mouse small intestine. *Gastroenterology*, année 1998, 114 : 724-36
- [12]. Sanger GJ, Lee K. Hormones of the gut-brain axis as targets for the treatment of upper gastrointestinal disorders. *Nat Rev Drug Discov* 2008 ; 7 : 241-254.
- [13]. Emma Young, « Gut Instincts: The Secrets of your Second Brain » [archive], sur New Scientist, New Scientist, 17 décembre 2012 (consulté le 8 avril 2015) (ainsi que NeuroScienceStuff [archive], archived [archive] 2013-05-04).
- [14]. Wedel, T., Roblick, U., Gleiss, J., Schiedeck, T., Bruch, H.P., Kuhnel, W., Krammer, H.J, Organization of the enteric nervous system in the human colon demonstrated by

wholemout immunohistochemistry with special reference to the submucous plexus. 1999 Ann Anat.181(4):327–337.

- [15]. Ratcliffe, E.M., .Molecular development of the extrinsic sensory innervation of the gastrointestinal tract. *Auton Neurosci.* , 2011.161 (1-2): 1–5.
- [16]. Denis Richard, cours, physiologie intestinale, 2012 p144-170
- [17]. Ducrotte P, Gourcerol G. Zerbib F, Dapoigny M Manométrie antro-duodéno-jéjunale. *Les Explorations fonctionnelles digestives*. Paris : Elsevier Masson, 2010 ; 97-108.
- [18]. Elsa Hoibian, Impact de l'insuffisance rénale chronique et de l'urémie sur la motilité et la perméabilité intestinale, Lyon,INSA ,2018, 159p
- [19]. Wu. GJ, *Am JPhysiol regul Integr Comp Physiol*;; *Hepato Gastro & Byrne. MM, Digestion*. 2017
- [20]. A. Abysique, PhD, V. Vitton, MD-PhD ^{b,c}, B. Félix, PhD ^{a,d}, M. Bouvier, PhD, *Physiologie de la sensorimotricité colique et anorectale*, 2014.
- [21]. Dr .SOUDAN, *Physiologie de la continence et de la defecation*, mars 2018.
- [22]. Burcelin, R., L. Zitvogel, G. Fond et H. Sokol., *Microbiote intestinal (flore intestinale)*, 2016.
- [23]. Abdessamad El Kaoutari^{1,3}, Fabrice Armougom³, Didier Raoult³ et Bernard Henrissat^{1,2,4*}, *Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides*, Volume 30, Number 3, Mars 2014 .
- [24]. Claude, J.-R., L. Domenjoud, E. Fattal, J. Guillemain, A. Guillouzo, S. Le Crom, A. Le Pape, S. Lerondel, P. Lescuyer, B. Maillere, F. Morel, M. Pallardy, C. Pineau, T. Rabilloud et R. Rahmani. « CONCEPT PAPER : le séquençage à haut débit méthodes et enjeux en médecine, pharmacologie et toxicologie ». 2011.
- [25]. Campeotto, Florence, Anne-Judith Waligora-Dupriet, Florence Doucet-Populaire, Nicolas Kalach, Christophe Dupont, et Marie-José Butel. « Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né ». 2007, *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 31 (5): 533-42.
- [26]. Association Française de Médecine Orthomoléculaire, équipe scientifique de Nutergia. *L'écosystème intestinal de la naissance à l'âge adulte: évolution, équilibre et perturbations*. 2010.
- [27]. Barbut, Frédéric, et Francisca Joly. 2010. « Le microbiote intestinal : équilibre et dysbiose ». *Hépatogastro & Oncologie Digestive* 17 (6): 511-20.

- [28]. CDU-HGE « Microbiote et immunité intestinale ». Editions Elsevier-Masson - Octobre 2014.
- [29]. Cebra, J. J., S. B. Periwal, et al. (1998). "Development and maintenance of the gut-associated lymphoid tissue (GALT): the roles of enteric bacteria and viruses." *Dev Immunol* **6**(1-2): 13-8.
- [30]. Abreu, M. T. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: How bacterial recognition shapes intestinal function. *Nature Reviews Immunology* **10**, 131–143 (2010).
- [31]. Séverine Zirah, L'IMMUNITÉ INTESTINALE, DIREF ©, Muséum national d'Histoire naturelle, 2018.
- [32]. FINANCE, C. *La réponse immune*. NANCY : Faculté de Pharmacie de Nancy, 2009.
- [33]. GUGLIELMI, L. Immunité des muqueuses, octobre 2013.
- [34]. Viswanathan, V. K., Hodges, K. & Hecht, G. Enteric infection meets intestinal function: How bacterial pathogens cause diarrhoea. *Nature Reviews Microbiology* **7**, 110–119 (2009).
- [35]. Fihn, B. M., A. Sjoqvist, et al. (2000). "Permeability of the rat small intestinal epithelium along the villus-crypt axis: effects of glucose transport." *Gastroenterology* **119**(4): 1029-36.
- [36]. Watson, C. J., M. Rowland, et al. (2001). "Functional modeling of tight junctions in intestinal cell monolayers using polyethylene glycol oligomers." *Am J Physiol Cell Physiol* **281**(2): C388-97.
- [37]. Johansson, M. E. V. & Hansson, G. C. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nature Reviews Immunology* **16**, 639–649 (2016).
- [38]. MARTIN R., NAUTA A. J. et al. *Early life: gut microbiota and immune development in infancy*. Utrecht : Wageningen Academic Publishers, 2010.
- [39]. Mariola Marx, Hugo Maye, Karim Abdelrahman, Roxane Hessler, Eleni Moschouri, Nurullah Aslan, Sébastien Godat, Cristina Nichita, Paul Wiesel, Laura Perez, Alain M. Schoepfer, Maladies fonctionnelles digestives: mise au point concernant la classification Rome IV, *Rev Med Suisse* 2018; volume 14. 1512-1516
- [40]. H Vanheel M Vicario T Vanuytsel *Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia*. *Gut* 2014 (63)

- [41]. HG Ly J Ceccarini N Weltens *Increased cerebral cannabinoid-1 receptor availability is a stable feature of functional dyspepsia: a [F]MK-9470 PET study. Psychother Psychosom* 2015 (84)
- [42]. L'hypnose en psychosomatique. Editions L'Harmattan; 2008.
- [43]. Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axon AT, Moayyedi P. Irritable bowel syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *Am J Gastroenterol* 2008;103(5):1229-39; quiz 1240.
- [44]. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;10:712–721.e4.
- [45]. H.Joubert. Société Nationale française de Gastro-entérologie, syndrome de l'intestin irritable, Juin 2018 .
- [46]. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014 ;6 :71-80
- [47]. Whitehead WE, Palsson OS, Simren M. Irritable bowel syndrome: what do the new Rome IV diagnostic guidelines mean for patient management? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11(4):281-283.
- [48]. Heaton KW, Radvan J, Cripps H, Mountford RA, Braddon FE, Hughes AO. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study. *Gut* 1992;33(6):818-24.
- [49]. *Whitehead WE, Palsson OS, Levy RR, Feld AD, Turner M, Von Korff M Am J Gastroenterol. 2007 Dec; 102(12):2767-76.*
- [50]. Co-occurrence of IBS and symptoms of anxiety or depression, among Norwegian twins, is influenced by both heredity and intrauterine growth. *Bengtson MB, Aamodt G, Vatn MH, Harris JR BMC Gastroenterol. 2015 Feb 5; 15():9.*
- [51]. Niranga Manjuri Devanarayana and Shaman Rajindrajith, Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities, *World J Gastroenterol.* 2018 Jun 7; 24(21): 2211–2235.
- [52]. Adeniyi OF, Adenike Lesi O, Olatona FA, Esezobor CI, Ikobah JM. Irritable bowel syndrome in adolescents in Lagos. *Pan Afr Med J.* 2017;**28**:93.
- [53]. Stasi C, Rosselli M, Bellini M, Laffi G, Milani S. Altered neuro-endocrine-immune pathways in the irritable bowel syndrome: the top-down and the bottom-up model. *J Gastroenterol.* 2012;**47**:1177–1185.

- [54]. Sébastien Martenne-Duplan, Maladie coeliaque et troubles fonctionnels intestinaux : physiopathologie et nouveaux espoirs thérapeutiques, 2016,131p.
- [55]. Waehrens, R., Ohlsson, H., Sundquist, J. Sundquist,K. , and Zoller, B (2015) Risk of irritable bowel syndrome in first degree, second degree and third degree relatives of affected individuals : a nationwide family study in sweden. *Gut* 64, 215-221 ;
- [56]. Beyder, A,Mazzino,A.,Strege, P.R., Tester, D.J., Saito,Y.A ., Bernard, C.E., Enders, F.T., Ek, W.E., Schmidt, .T., Dlugosz, A., et al. (2014). Loss of function if the voltage gated sodium channel Nav 1 ;5 (channelopathies) in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 146, 1659-1668.
- [57]. Manon Defaye. Mise en place d'un modèle animal d'infection par Blastocystis : répercussion sur la sensibilité colique, le comportement et le microbiote intestinal. Microbiologie et Parasitologie. Université Clermont Auvergne, 2018. Français.
- [58]. Bonaz B, Sabate J.M. Le dysfonctionnement du « brain-gut ». *Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; 33 : S49-S58.
- [59]. *Christianson JA, Bielefeldt K, Altier C, Cenac N, Davis BM, Gebhart GF, High KW, Kollarik M, Randich A, Udem B, Vergnolle N* : Development, plasticity and modulation of visceral afferents. *Brain Res Rev.* 2009 Apr; 60(1):171-86.
- [60]. *Vergnolle N* : Postinflammatory visceral sensitivity and pain mechanisms. *Neurogastroenterol Motil.* 2008 May; 20 Suppl 1():73-80.
- [61]. Moore BA, Stewart TM, Hill C, et al. TNBS ileitis evokes hyperexcitability and changes in ionic membrane properties of nociceptive DRG neurons. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*2002;282:G1045–51
- [62]. Dapoigny M, Bellanger J, Bonaz B, Bruley des Varannes S, Bueno L, Coffin B, et al. Irritable bowel syndrome in France: a common, debilitating and costly disorder. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2004;16(10):995-1001
- [63]. Ohman L, Simren M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:163–73.
- [64]. *Christianson JA, Bielefeldt K, Altier C, Cenac N, Davis BM, Gebhart GF, High KW, Kollarik M, Randich A, Udem B, Vergnolle N* : Development, plasticity and modulation of visceral afferents. *Brain Res Rev.* 2009 Apr; 60(1):171-86.
- [65]. Gecse K, Roka R, Ferrier L, Leveque M, Eutamene H, Cartier C, et al. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity. *Gut* 2008;57(5):591-9.

- [66]. Annaházi A, Ferrier L, Bézirard V, *et al.* Luminal cysteine-proteases degrade colonic tight junction structure and are responsible for abdominal pain in constipation-predominant IBS. *Am J Gastroenterol.* 2013 ; 10.1038/ajg.2013.152.
- [67]. Garvin B, Wiley JW. The role of serotonin in irritable bowel syndrome: implications for management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008 Aug;10(4):363-8.
- [68]. Galati JS, McKee DP, Quicley AMM. Response to intraluminal gas in irritable bowel syndrome. Motility *versus* perception. *Dig Dis Sci* 1995 ; 40 : 1381-7.
- [69]. Société nationale française de gastro-entérologie, ABREGE D'HEPATO-GASTRO-ETROLOGIE- 2ème édition - Partie « Connaissances » - Octobre 2012 © par la CDU-HGE - Editions Elsevier-Masson.
- [70]. Chan J, Gonsalkorale W, Perrey M. IL-10 and TGF-beta genotype in irritable bowel syndrome : evidence to support an inflammatory component, *Gastroenterology* 2000 ; 118 : A184.
- [71]. Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology.* 2009;136:2003–14.
- [72]. Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth : a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA* 2004;292:852-8
- [73]. Barbara G, Simren M, Flint HJ *et al.* Intestinal microbiota in functional bowel disorders : a Rome foundation report. *Gut* 2012
- [74]. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2009;136:1979–88.
- [75]. Drossman DA. Do psychosocial factors define symptom severity and patient status in irritable bowel syndrome? *Am J Med* 1999;107(5A):41S-50S.
- [76]. Shin A, Camilleri M, Vijayvargiya P, *et al.* Bowel functions, fecal unconjugated primary and secondary bile acids, and colonic transit in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013. doi : pii : S1542-3565(13)00579-X.
- [77]. Simren M, Mansson A, Langkilde AM, Svedlund J, Abrahamsson H, Bengtsson U, Bjornsson ES. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 2001;63:108-15.
- [78]. Kanazawa M, Fukudo S. Effects of fasting therapy on irritable bowel syndrome. *Int J Behav Med* 2006;13:214-20.

- [79]. Staudacher HM, Irving PM, Lomer MC, Whelan K. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:256-66.
- [80]. Chloé Melchior. Role du fructose dans la physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2018. Français.
- [81]. Jean-Marc Sabaté, Pauline Jouët, Prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII), Société nationale française de gastro-entérologie, septembre 2016.
- [82]. Jr William E Cayley, Irritable bowel syndrom, *BMJ* 2005; 330:632
- [83]. Camilleri M, Mayer EA. Developing irritable bowel syndrome guidelines through meta-analyses: does the emperor really have new clothes? *Gastroenterology*. 2009;137:766–9.
- [84]. Ducrotté P. Options thérapeutiques médicamenteuses et diététiques actuelles. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33 :S68-78
- [85]. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009;58:367-378.
- [86]. Longstregh GF, Thompson WG, Chey WD et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1480-91.
- [87]. Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC. Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1578–1583.
- [88]. Okhuysen PC, Jiang ZD, Carlin L, Forbes C, DuPont HL. Post-diarrhea chronic intestinal symptoms and irritable bowel syndrome in North American travelers to Mexico. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1774–1778
- [89]. Marroon Thabane, John K Marshall, Post infectious irritable bowel syndrome, *World J Gastroenterol*. 2009 Aug 7; 15(29): 3591–3596. Published online 2009 Aug 7. doi: 10.3748/wjg.15.3591
- [90]. Stewart GT. Post-dysenteric colitis. *Br Med J* 1950 ; 405-9.
- [91]. Chaudhary NA, Truelove SC. The irritable bowel syndrome. *Quart J Med* 1962 ; 31 : 307-22.
- [92]. Collins SM, McHugh K, Jacobson K, Khan I, Riddell R, Weingarten HP. Previous inflammation alters the response of the rat colon to stress. *Gastroenterology* 1996 ; 111 : 1509-15.

- [93]. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000 ; 47 : 804-11.
- [94]. McKendrick MW, Read NW. Irritable bowel syndrome--post salmonella infection. *J Infect.* 1994;**29**:1-3
- [95]. Neal KR, Hebden J, Spiller J. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome : postal survey of patients. *Br Med J* 1997 ; 314 : 779-82.
- [96]. Gwee KA, Graham JC, McKendrick MW, Collins SM, Marshall JS, Walters SJ, Read NW. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after infectious diarrhoea. *Lancet.* 1996;**347**:150-153.
- [97]. Gwee KA, Leong YL, Graham C, McKendrick MW, Collins SM, Walters SJ, Underwood JE, Read NW. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut.* 1999;**44**:400-406.
- [98]. Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC. Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2003;**98**:1578-1583.
- [99]. Parry SD, Stansfield R, Jelley D, Gregory W, Phillips E, Barton JR, Welfare MR. Does bacterial gastroenteritis predispose people to functional gastrointestinal disorders? A prospective, community-based, case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2003;**98**:1970-1975.
- [100]. Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut.* 2004;**53**:1096-1101.
- [101]. Marshall JK, Thabane M, Borgaonkar MR, James C. Postinfectious irritable bowel syndrome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;**5**:457-460.
- [102]. Moss-Morris R, Spence M. To "lump" or to "split" the functional somatic syndromes: can infectious and emotional risk factors differentiate between the onset of chronic fatigue syndrome and irritable bowel syndrome? *Psychosom Med.* 2006;**68**:463-469.
- [103]. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Salvadori M, Collins SM. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology.* 2006;**131**:445-450; quiz 660.

- [104]. Borgaonkar MR, Ford DC, Marshall JK, Churchill E, Collins SM. The incidence of irritable bowel syndrome among community subjects with previous acute enteric infection. *Dig Dis Sci*. 2006;**51**:1026–1032.
- [105]. Spence MJ, Moss-Morris R. The cognitive behavioural model of irritable bowel syndrome: a prospective investigation of patients with gastroenteritis. *Gut*. 2007;**56**:1066–1071.
- [106]. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;**26**:535-44.
- [107]. Mearin F, Perez-Oliveras M, Perello A et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology* 2005;**129**:98-104.
- [108]. Morken MH, Lind RA, Valeur J, Wilhelmsen I, Berstad A. Subjective health complaints and quality of life in patients with irritable bowel syndrome following *Giardia lamblia* infection: a case control study. *Scand J Gastroenterol* 2009;**44**:308-
- [109]. Marshall JK, Thabane M, Garg AX. Post infectious irritable bowel syndrome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;**5**:457-60.
- [110]. Chan J, Gonsalkorale W, Perrey M. IL-10 and TGF-Beta genotype in irritable bowel syndrome: evidence to support an inflammatory component ? (abstract). *Gastroenterology* 2000;**118**:184A.
- [111]. Camilleri M, Talley NJ. Pathophysiology as a basis for understanding symptom complexes and therapeutic targets. *Neurogastroenterol Mot* 2004;**16**:135-42.
- [112]. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut*. 2000;**47**:804–811
- [113]. Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E, Perkins AC, Singh G, Marsden CA, Spiller RC. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;**3**:349–357.
- [114]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* **48**:S95-S97, April 2009
- [115]. Spiller R. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003;**124**:1662–1671.

- [116]. Weston AP, Biddle WL, Bhatia PS, Miner PB Jr. Terminal ileal mucosal mast cells in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38:1590-5.
- [117]. Guilarte M, Santos J, de Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L, Martínez C, Casellas F, Saperas E, Malagelada JR. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut*. 2007;56:203–209.
- [118]. Walker MM, Talley NJ, Prabhakar M, Pennaneac'h CJ, Aro P, Ronkainen J, Storskrubb T, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Agreus L. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:765–773
- [119]. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004;126:693–702.
- [120]. O'Sullivan M, Clayton N, Breslin NP, Harman I, Bountra C, McLaren A, O'Morain CA. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2000;12:449–457.
- [121]. Barbara G, Wang B, Stanghellini V, de Giorgio R, Cremon C, Di Nardo G, Trevisani M, Campi B, Geppetti P, Tonini M, et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2007;132:26–37.
- [122]. Spiller R, Campbell E. Post-infectious irritable bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22:13–17.
- [123]. [123]Rijnierse A, Nijkamp FP, Kraneveld AD. Mast cells and nerves tickle in the tummy: implications for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Pharmacol Ther*. 2007;116:207–235
- [124]. Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, Santini D, Cogliandro RF, De Giorgio R, Stanghellini V, Corinaldesi R, Barbara G. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:392–400.
- [125]. Ji S, Park H, Lee D, Song YK, Choi JP, Lee SI. Post-infectious irritable bowel syndrome in patients with *Shigella* infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:381–386.
- [126]. Kim HS, Kim MS, Ji SW, Park H. [The development of irritable bowel syndrome after *Shigella* infection: 3 year follow-up study] *Korean J Gastroenterol*. 2006;47:300–305

- [127]. Suzuki T, Franchi L, Toma C, Ashida H, Ogawa M, Yoshikawa Y, Mimuro H, Inohara N, Sasakawa C, Nuñez G. Differential regulation of caspase-1 activation, pyroptosis, and autophagy via Ipaf and ASC in *Shigella*-infected macrophages. *PLoS Pathog.* 2007;3:e111.
- [128]. Sasakawa C. A new paradigm of bacteria-gut interplay brought through the study of *Shigella*. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010;86:229–243.
- [129]. Miao EA, Rajan JV. Salmonella and Caspase-1: A complex Interplay of Detection and Evasion. *Front Microbiol.* 2011;2:85.
- [130]. Jennifer K Beatty, Amol Bhargava, and Andre G Buret, Post-infectious irritable bowel syndrome: Mechanistic insights into chronic disturbances following enteric infection , *World J Gastroenterol.* 2014 Apr 14; 20(14): 3976–3985.
- [131]. Salonen A, de Vos WM, Palva A. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: present state and perspectives. *Microbiology.* 2010;156:3205–3215.
- [132]. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, et al. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after a waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario, *Aliment Pharmacol Ther,* 2004, vol. 20 (pg. 1317-22)
- [133]. Spiller R. Recent advances in understanding the role of serotonin in gastrointestinal motility in functional bowel disorders: alterations in 5-HT signalling and metabolism in human disease. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19 Suppl 2:25-31.
- [134]. Spiller R. Recent advances in understanding the role of serotonin in gastrointestinal motility in functional bowel disorders: alterations in 5-HT signalling and metabolism in human disease. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19 Suppl 2:25-31.
- [135]. Reinshagen M, Patel A, Sottili M, Nast C, Davis W, Mueller K, et al. Protective function of extrinsic sensory neurons in acute rabbit experimental colitis. *Gastroenterology* 1994;106:1208-14.
- [136]. Lindsay RM, Harmor AJ. Nerve growth factor regulates expression of neuropeptide genes in adult sensory neurons. *Nature* 1989;337:362-4.
- [137]. Bienerhasset MG, Seaton B, Hsueh B, Lamb DP. Neurotrophin production in inflamed rat intestine (abstract). *Gastroenterology* 1996;110:1060A.
- [138]. Reinshagen M, Flamig G, Ernst S, Geerling I, Wong H, Walsh JH, et al. Calcitonin gene-related peptide mediates the protective effect of sensory nerves in a model of colonic injury. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286:657-61.
- [139]. Castro GA, Badial-Aceves F, Smith JW, Dudrick SJ, Weisbrodt NW. Altered small bowel propulsion associated with parasitism. *Gastroenterology* 1976 ; 71 : 620-5.

- [140]. Schanbacher LM, Nations JK, Weisbrodt NW, Castro GA. Intestinal myoelectric activity in parasitized dogs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1978 ; 234 : R188-95.
- [141]. Farmer SG. Propulsive activity of the rat small intestine during infection with the nematode *Nippostrongylus brasiliensis*. *Parasite Immunol* 1981 ; 3 : 227-34.
- [142]. Marzio L, Bienerhasset P, Chiverton S, Vermillion DL, Langer J, Collins S. Altered smooth muscle function in worm-free gut regions in *Trichinella* infected rats. *Am J Physiol* 1990 ; 259 : G306-13.
- [143]. Grossi L, McHugh K, Collins SM. On the specificity of altered muscle function in experimental colitis in rats. *Gastroenterology* 1993 ; 104 : 1049-56.
- [144]. Vermillion DL, Collins SM. Increased responsiveness of jejunal longitudinal muscle in richinella-infected rats. *Am J Physiol* 1988;254: G129.
- [145]. Castex N, Fioramonti J, Fargeas MJ, Bueno L. c-fos expression in specific rat brain nuclei after intestinal anaphylaxis: involvement of 5-HT₃ receptors and vagal afferent fibers. *Brain Res* 1995;688:149-60.
- [146]. Swain MG, Agro A, Blennerhasset P, Stanisz A, Collins SM. Increased levels of substance P in the myenteric plexus of *Trichinella*-infected rats. *Gastroenterology* 1992;102:1913-9.
- [147]. Bueno L, Fioramonti J, Delvaux M, Frexinos J. Mediators and pharmacology of visceral sensitivity : from basic to clinical investigations. *Gastroenterology* 1997 ; 112 : 1714-43.
- [148]. Palmer JM, Castro GA. Anamnestic stimulus-specific myoelectric responses associated with intestinal immunity in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1986 ; 250 : G266-73.
- [149]. Shanahan F, Anton P. Neuroendocrine modulation of the immune system : possible implications for inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1988 ; 33 : 41-9.
- [150]. Aube AC, Blottière HM, Scarpignato C, Cherbut C, Roze C, Galmiche JP. Inhibition of acetylcholine induced intestinal motility by interleukin 1 beta in the rat. *Gut* 1996 ; 39 : 470-4.
- [151]. Swain MG, Agro A, Blennerhasset P, Stanisz A, Collins SM. Increased levels of substance P in the myenteric plexus of *Trichinella*-infected rats. *Gastroenterology* 1992 ; 102 : 1913-9.
- [152]. Munzer D, Eyad C. Spastic colitis and irritable bowel syndrome : which expression is prevalent ? A review of 120 cases. *Trop Gastroenterol* 1992 ; 13 : 27-35.

- [153]. - Barbara G, De Giorgio R, Deng Y, Vallance BA, Blennerhasset P, Collins SM. Immunological factors and cylooxygenase-2 in persistent post-infective enteric muscle dysfunction in mice. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 1729-36.
- [154]. Sundin J, Rangel I, Fuentes S, et al. Altered faecal and mucosal microbial composition in post-infectious irritable bowel syndrome patients correlates with mucosal lymphocyte phenotypes and psychological distress. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(4):342–351.
- [155]. Jalanka-Tuovinen J, Salojärvi J, Salonen A, et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut.* 2014;63(11):1737–45.
- [156]. Jalanka J, Salonen A, Fuentes S, de Vos WM. Microbial signatures in post-infectious irritable bowel syndrome—toward patient stratification for improved diagnostics and treatment. *Gut Microbes.* 2015;6:364–9. doi: 10.1080/19490976.2015.1096486.
- [157]. Rohde CL, Bartolini V, Jones N. The use of probiotics in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea with special interest in *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Nutr Clin Pract.* 2009;24:33–40.
- [158]. Resta-Lenert S, Barrett KE. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC) *Gut.* 2003;52:988–997.
- [159]. Alander M, Satokari R, Korpela R, et al. Persistence of colonization of human colonic mucosa by a probiotic strain, *Lactobacillus rhamnosus*GG, after oral consumption. *Applied and Environmental Microbiology.* 1999;65(1):351–354
- [160]. Villani A, Lemire M, Thabane M. Genetic risk factors for post-infectious IBS in the *E. coli* 0157:H7 outbreak in Walkerton (Canada) in 2000. *Gastroenterology.* 2008;134:A1
- [161]. Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E, Perkins AC, Singh G, Marsden CA, Spiller RC. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:349–357.
- [162]. Wheatcroft J, Wakelin D, Smith A, Mahoney CR, Mawe G, Spiller R. Enterochromaffin cell hyperplasia and decreased serotonin transporter in a mouse model of postinfectious bowel dysfunction. *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17:863–870.
- [163]. Dizdar V, Spiller R, Singh G, Hanevik K, Gilja OH, El-Salhy M, Hausken T. Relative importance of abnormalities of CCK and 5-HT (serotonin) in *Giardia*-

induced post-infectious irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;**31**:883–891

- [164]. E.Besnier^{ab}T.Clavier^{ab}H.Castel^bP.Gandolfo^bF.Morin^bM.C.Tonon^bC.Marguerite^aB.Veber^aB.Dureuil^aV.Compère, Modulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien par l'utilisation des agents hypnotiques dans le contexte chirurgical, Volume 33, Issue 4, April 2014, Pages 256-265
- [165]. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 2000;**52**:595-638.
- [166]. Sternberg EM. Neuroendocrine factors in susceptibility to inflammatory disease: focus on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Horm Res* 1995;**43**:159-61.
- [167]. van Gool J, van Vugt H, Helle M, Aarden LA. The relation among stress, adrenalin, interleukin 6 and acute phase proteins in the rat. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;**57**:200-10.
- [168]. Dinan TG, Cryan J, Shanahan F, Keeling PWN, Quigley EMM. IBS: an epigenetic perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;**7**(8):465–471.
- [169]. Ng QX, Yong BZJ, Ho CYX, et al. Early life sexual abuse is associated with increased suicide attempts: An update meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2018;**99**:129–141.
- [170]. Clarke G, Quigley EMM, Cryan JF, Dinan TG. Irritable bowel syndrome: towards biomarker identification. *Trends Mol Med.* 2009;**15**(10):478–489.
- [171]. Chang L, Sundaresh S, Elliott J, et al. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility.* 2009;**21**(2):149–159.
- [172]. Sternberg EM, Chrousos GP, Wilder RL, Gold PW. The stress response and the regulation of inflammatory disease. *Ann Intern Med* 1992;**117**:854-66.
- [173]. Barbara G, Grover M, Bercik P, Corsetti M, Ghoshal UC, Ohman L. et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2019;**156**:46–58. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.011.
- [174]. Card T, Enck P, Barbara G, Boeckxstaens GE, Santos J, Azpiroz F, Mearin F, Aziz Q, Marshall J, Spiller R *United European Gastroenterol J.* 2018 Oct; **6**(8):1245-1253.

- [175]. [175] Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Collins SM. Prognosis in post-infectious irritable bowel syndrome: A six year follow up after the Walkerton waterborne outbreak of gastroenteritis. *Gastroenterology*. 2007;**132**:A66.
- [176]. Jung IS, Kim HS, Park H, Lee SI. The clinical course of postinfectious irritable bowel syndrome: a five-year follow-up study. *J Clin Gastroenterol*. 2009;**43**:534–540.
- [177]. Neal KR, Barker L, Spiller RC. Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome: a six year follow up study. *Gut*. 2002;**51**:410–413.
- [178]. Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A, Vinyet J, Ibañez A, Coderch J, Perona M. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology*. 2005;**129**:98–104.
- [179]. Ji S, Park H, Lee D, Song YK, Choi JP, Lee SI. Post-infectious irritable bowel syndrome in patients with Shigella infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;**20**:381–386.
- [180]. Marshall JK, Thabane M, Borgaonkar MR, James C. Postinfectious irritable bowel syndrome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;**5**:457–460.
- [181]. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2009;**10**:S1–35.
- [182]. Moser G., Trägner S., Gajowniczek E.E. Long-term success of GUT-directed group hypnosis for patients with refractory irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2013;**108**:602-609.
- [183]. Lindfors P., Törnblom H., Sadik R. Effects on gastrointestinal transit and antroduodenal manometry after gut-directed hypnotherapy in irritable bowel syndrome (IBS). *Scand J Gastroenterol*. 2012;**47**:1480-1487.
- [184]. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2009;**58**:367–78.
- [185]. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008 ; 337 : a213.
- [186]. Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;**15**:355-361.

- [187]. Jailwala J., Imperiale T.F., Kroenke K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2000;133:136-147.
- [188]. Wittmann T., Paradowski L., Ducrotté P. Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome -- a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:615-624.
- [189]. Drossman D.A. Beyond tricyclics: new ideas for treating patients with painful and refractory functional gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2897-2902.
- [190]. Creed F, Fernandes L, Guthrie E, Palmer S, Ratcliffe J, Read N, Rigby C, Thompson D, Tomenson B. The costeffectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003; 124:303-317.
- [191]. Kuiken SD, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine does not change rectal sensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:219-228.
- [192]. Houghton L.A., Fell C., Whorwell P.J. Effect of a second-generation alpha2delta ligand (pregabalin) on visceral sensation in hypersensitive patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2007;56:1218-1225.
- [193]. Brennan B.P., Fogarty K.V., Roberts J.L. Duloxetine in the treatment of irritable bowel syndrome: an open-label pilot study. *Hum Psychopharmacol.* 2009;5:423-428.
- [194]. Barbara G, De Giorgio R, Deng Y, Vallance B, Blennerhassett P, Collins SM. Role of immunologic factors and cyclooxygenase 2 in persistent postinfective enteric muscle dysfunction in mice. *Gastroenterology.* 2001;**120**:1729–1736.
- [195]. Sukhdeo MV, Croll NA. Gut propulsion in mice infected with *Trichinella spiralis*. *J Parasitol.* 1981;**67**:906–910.
- [196]. Corinaldesi R, Stanghellini V, Cremon C, *et al.* Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized control proof-of-concept study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009 ; 30 : 245-52.
- [197]. Dorofeyev A., Kiriyan E., Vasilenko I. Clinical, endoscopic and morphological efficacy of mesalazine in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Experim Gastroenterol.* 2011;4:141-153.

- [198]. Verdú EF, Bercík P, Bergonzelli GE, Huang XX, Blennerhasset P, Rochat F, Fiaux M, Mansourian R, Corthésy-Theulaz I, Collins SM. Lactobacillus paracasei normalizes muscle hypercontractility in a murine model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology*. 2004;**127**:826–837.
- [199]. Di Stefano M, Malservisi S, Veneto G, Ferrieri A, Corazza GR. Rifaximin versus chlortetracycline in the short-term treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;**14**:551–556.
- [200]. Rohde CL, Bartolini V, Jones N. The use of probiotics in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea with special interest in Clostridium difficile-associated diarrhea. *Nutr Clin Pract*. 2009;**24**:33–40.
- [201]. Resta-Lenert S, Barrett KE. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive Escherichia coli (EIEC) Gut. 2003;**52**:988–997.
- [202]. Quigley E.M.M., Flourié B. Probiotics and irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;**19**:166-172.
- [203]. FUJIMURA K.E., SLUSHER N.A. et al. *Role of the gut microbiota in defining human health*. California, San Francisco : NIH Public Access, 2011.
- [204]. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. TARGET Study Group Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 22-32.
- [205]. Myren J, Lovland B, Larssen SE, Larsen S. A double-blind study of the effect of trimipramine in patients with the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 1984;**19**:835–43.
- [206]. Dizdar V, Gilja OH, Hausken T. Increased visceral sensitivity in Giardia-induced postinfectious irritable bowel syndrome and functional dyspepsia Effect of the 5HT3-antagonist ondansetron. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;**19**:977–82. doi: 10.1111/j.1365-2982.2007.00988.x.
- [207]. Williams AJ, Merrick MV, Eastwood MA. Idiopathic bile acid malabsorption--a review of clinical presentation, diagnosis, and response to treatment. *Gut*. 1991;**32**:1004–6.
- [208]. Barkun A, Love J, Gould M, Pluta H, Steinhart AH. Bile acid malabsorption in chronic diarrhea: pathophysiology and treatment. *Canadian J Gastroenterol Hepatol*. 2013;**27**:653–9.

- [209]. Thabane M, Simunovic M, Aktar-Danesh N, Marshall JK. Development and validation of a risk score for postinfectious irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2267-74.
- [210]. Heitkemper MM, Jarrett M. Pattern of gastrointestinal and somatic symptoms across the menstrual cycle. *Gastroenterology* 1992;102: 505-13.
- [211]. Rachael Rettner, Live science .Meet Your Interstitium a Newfound "Organ". *Structural biology*, mars 2018.
- [212]. Emmanuelle Sidot, François Gerbe. Les cellules tuft intestinales : de la régulation de l'immunité de type-2 à la carcinogenèse digestive. *March–April 2018*, Pages 597-609
- [213]. *Christine Durif-Bruckert*. Le microbiote intestinal, notre second cerveau. mars 2019.
- [214]. Dominique Abran, 8 causes de l'hyperperméabilité intestinale, January 23, 2018.
- [215]. Jean Yves Henry, Le régime FODMAP pour le syndrome de l'intestin irritable, 2019
- [216]. Thierry Piche, Troubles fonctionnels intestinaux post-infectieux, *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, Mars - Avril 2003.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضو في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعل صحة مريض هدفي الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقبت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسم بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



رقم الأطروحة: 197

سنة : 2021

الاضطرابات الوظيفية المعوية بعد العدوى

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف:

السيدة بلحسن مها

المزودة في 30 أكتوبر 1995 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية:

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد زوهدي ميمون

مشرف

أستاذ في علم الجراثيم

عضو

السيد ياسين سخسوخ

عضوة

أستاذ في علم الجراثيم

السيد أحمد الكوزي

أستاذ في طب الاطفال

السيدة مريامة الشاذلي

أستاذة في علم الجراثيم