



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



Année : 2022

Thèse N° : 21/2022

TRANSPLANTATION FÉCALE ET INTESTIN IRRITABLE: MISE EN PLACE D'UN CENTRE DE TRANSPLANTATION FÉCALE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2022

PAR :

Madame Yasmine EL KETTANI

Née le 07 août 1994 à Salé.

Pharmacien Interne au CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Transplantation de microbiote fécale, Syndrome de l'intestin irritable, Critères de Rome, FODMAPs, Gélules de matière fécale.

Membres du Jury :

Pr. Monsieur LMIMOUNI Badre Eddine

Rapporteur

Professeur de Parasitologie

Monsieur RAHALI Younes

Président

Professeur de Pharmacie Galénique

Madame ROUIBAA Fadwa

jury

Professeur de Gastro-entérologie

Madame NAOUI Hafida

jury

Professeur de Parasitologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

صَلَّى
الْعَظِيمِ



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

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne – **Clinique**

Royale

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

Pr. SETTAF Abdellatif

Pathologie Chirurgicale

Enseignant militaire

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

FMPR

Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENSOUHA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZAD Rachid

Méd. Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

National PV Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

FMPT

Pr. BENSOUHA Adil

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. JIDDANE Mohamed

Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine

Pr. BENRAIS Nozha

Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Métaboliques **Doyen de la FMPA**

Pr. EL AMRANI Sabah

Pr. ERROUGANI Abdelkader

du CHIS

Pr. ESSAKALI Malika

Pr. ETTAYEBI Fouad

Pr. IFRINE Lahssan

Pr. RHRAB Brahim

Enseignant militaireMédecine Interne – **Doyen de la**

Neurologie

Gynécologie -Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie- **Dir. du Centre**

Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale **Doyen de**

Anesthésie Réanimation

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Anatomie

Microbiologie

Radiothérapie

Biophysique

Biophysique

Endocrinologie et Maladies

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale – **Directeur**

Immunologie

Chirurgie Pédiatrique

Chirurgie Générale

Gynécologie –Obstétrique

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 HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

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

MohammedV

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal

razi Salé

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Abulcassis

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

Enseignant militaire

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

Urologie

Ophtalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie **Directeur HMI**

Gynécologie-Obstétrique

Neurologie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-**

Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FMP**

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

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

Zaid

Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie-**Directeur Hôp. Cheikh**

Urologie
Endocrinologie et Maladies

Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL 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

Directeur Hôp. Des Enfants Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said

International (Cheikh Khalifa)

Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Hôpital Ibn Sina

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar

Enseignant militaire

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique

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

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie

Pr. LEKEHAL Brahim
Périphérique **V-D chargé Affaires Académiques et Estudiantines**
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Vasculaire et
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Métaboliques
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*

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

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Maxillo-faciale
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

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie

Enseignant militaire

Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid

Al Ayachi Salé

Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
[disponibilité](#)

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

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Directeur Hôpital Ibn Sina Marrakech

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

Enseignant militaire

Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et

Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp.**

Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie ([mise en](#)

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie

Gynécologie Obstétrique

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

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie

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 Lhoussaine *
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 Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
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
Hôp.des Spécialités
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes

Enseignant militaire

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
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**

Anesthésie Réanimation
Anatomie

Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Périphérique
 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. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 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
 Réparatrice
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Enseignant militaire

Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire
 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

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie-Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et

Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique

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
 Bromatologie
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 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. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 métaboliques
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra

Enseignant militaire

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
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation Pr.
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie

Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes

Doyen à la Pharmacie

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 *
Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Enseignant militaire

Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique **Vice-**

Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie

Toxicologie

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

Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham*
 Pr. BENAZZOU Salma
 Pr. BOUABDELLAH Mounya
 Pr. BOUCHRIK Mourad*
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Plastique
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSE Karim*
 publique et Hyg.
AOUT 2015
 Pr. MEZIANE Meryem
 Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

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

JUIN 2017

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

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
 Pr. BENTALHA Aziza
 Pr. EL AHMADI Brahim

Enseignant militaire

Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation Pr. EL
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et

O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé

Dermatologie
 Rhumatologie

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

Microbiologie
 Cardiologie
 Médecine préventive, santé

Oncologie Médicale
 Oncologie Médicale
 Anatomie
 Chirurgie Générale
 O.R.L
 Médecine préventive, santé

Chirurgie Générale
 Immunologie

Médecine interne
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation

Pr. EL HARRECH Youness*
 Pr. EL KACEMI Hanan
 Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
 Pr. FATIHI Jamal*
 Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
 Pr. JROUNDI Imane
 publique et Hyg.
 Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
 Pr. TADILI Sidi Jawad
 Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

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

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. ELALAOUI 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*
 Maxillo-faciale
 Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
 Pr. HJIRA NAOUFAL*
 Pr. JIRA MOHAMED*
 Pr. JNIE NE ASMAA
 Pr. LARAQUI HICHAM*
 Pr. MAHFOUD TARIK*
 Pr. MEZIANE MOHAMMED*

Enseignant militaire

Urologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Médecine Interne
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine préventive, santé

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Oncologie Médicale

Anatomie
 Microbiologie
 Histologie-Embryologie-

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

O.R.L
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation

Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé

Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Enseignant militaire

**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 Recherche et de la Coopération	
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie
moléculaire/Biotechnologie	
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	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 09/04/2021 KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines FMPR**

Enseignant militaire



REMERCIEMENTS

J'adresse mes plus vifs remerciements au Professeur LMIMOUNI Badreddine, chef du service de parasitologie à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, pour son encadrement, sa patience ainsi que la confiance et le soutien qu'il m'a accordé. Je le remercie pour m'avoir orienté vers ce thème passionnant et de m'avoir facilité le contact avec d'autres laboratoires, de m'avoir toujours encouragé tout au long de mes nombreuses années d'études et d'avoir été toujours rigoureux et bienveillant. Son savoir, son humilité, sa gentillesse et disponibilité font de lui un exemple à suivre.

Je remercie également chaleureusement la Professeure KAPEL Nathalie, chef du service de coprologie fonctionnel à la pitié salpêtrière, pour son accueil au sein de son laboratoire ainsi que le fait qu'elle m'ai mise en contact avec la Professeure BELLANGER Agnès, chef du service de la pharmacie de la pitié salpêtrière, que je remercie aussi énormément.

Je remercie énormément le Professeur RAHALI Younes, professeur de galénique et chef de service de la pharmacie du l'Institut National d'Oncologie,, qui me fait l'honneur d'être le président du jury de ma soutenance, à qui je témoigne mon profond respect et mes vifs remerciements. Je le remercie énormément pour le stage d'internat que j'effectue dans son service, pour son accueil chaleureux et ses bons conseils.

Je remercie la Professeure ROUIBAA Fadoua, gastro-entérologue, et la Professeure NAOUI Hafida, parasitologue, pour prendre la peine de lire et de commenter mon travail et de me faire l'honneur d'être membres de mon jury.

Je remercie mes parents et mes frères ainsi que ma famille pour leur soutien, leur temps et tous les efforts qu'ils ont mis en place pour me permettre d'effectuer ce mémoire dans les meilleures conditions. Les mots suffisent pas pour exprimer mon amour, mon respect et ma reconnaissance pour tous les sacrifices qu'ils ont fait pour que je puisse accomplir mon rêve. Leur présence constante m'a été d'un grand soutien tout au long de mon parcours. Je vous dédis ce travail en témoignage de ma gratitude et de tout l'amour que je vous porte.

Je remercie Amar Othmane, Belfquih Ismail, El Bakkali Marwa, El Hassouni Khalid, El Kadiri El Hassani El Yamani Kenza, El Baraka Soumaya et Zouiten Houda grâce auxquelles mes années d'études furent très agréable.

Je remercie mes camarades de la 30^{ème} promotion de pharmacie, ainsi que mes camarades internes de la promotion 2021, spécialement à Chennaq Meryem et Drissi Kamili Maria aussi les membres de l'APIRR anciens et jeunes, particulièrement à Hamzaoui Abdeljalil.

Je remercie Berdai Faycal, Berdai Iness, Cherkaoui Ghita, El Aj Chada, Kamil Anas, Kerdoudi Soukaina, Lachkar Yasmine, Lahbabi Ismael, Lemrabet Loubna et Saubri Salma, mes amis d'enfance, pour avoir toujours été présents lors de mon cursus.

J'adresse des remerciements très particuliers et spéciaux à Bouraqadi Saadani Ismail, mon fiancé et mon meilleur ami, pour son soutien et son implication pour me permettre d'avancer chaque jour, de m'améliorer au quotidien et de m'aider à surmonter n'importe quelle difficulté.

Enfin, je remercie toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.



Liste des abréviations : (Français)

AB	Acides Biliaires
ACH	Acétylcholine
ACHIM	Microbiote intestinal humain cultivé en anaérobiose
ADRA2C	Gène codant pour l'adénorécepteur
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ANSM	Agence national de sécurité du médicament
ARN :	Acide Ribonucléique
AX	Axénique
BGN	Bacille Gram Négatif
CCK-A	Cholecystokinine A
CCK	Cholecystokinine
CD	Groupe de différenciation
CMV	Cytomégalovirus
CRF	Corticotropin-releasing hormone
CRP	Protéine C réactive
C-SII	SII à constipation prédominante
CST	Constipation à transit lent
D-SII	SII à diarrhée prédominante
ECC	Cellules entérochromaffines
FODMAPs :	Fermentable Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides Polyols.
GFTF	Groupe Français de Transplantation Fécale
HBD2	β défensive 2 humaine

HLA DQ2	Antigène leucocytaire humain DQ2.
ICC	Cellules interstitielles de Cajal
IgG	Immunoglobuline de type G
IL	Interleukine
IPAN	Neurone afférent primaire intrinsèque
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
LIE	Lymphocyte intra-épithéliaux
MAB	Malabsorption des acides biliaires
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
M-SII	SII à formes mixtes
NFS	Numération formule sanguine
NO	Monoxyde d'azote
OMS	Organisation mondiale de la santé
PEG	Polyéthylène glycol
QVLS	Qualité de vie liée à la santé
RCTs	Essai de contrôle randomisé
SERT	Transporteur de la sérotonine
SII	Syndrome de l'intestin irritable
SII-PI	SII post-infectieux
SNA	Système nerveux autonome
SNC	Système nerveux central
TD	Tube digestif
TMF	Transplantation de microbiote fécal

TNF	Tumor Necrosis Factor (Facteur de nécrose tumoral)
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VHE	Orthohepevirus A
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
5-HT	5-hydroxytryptamine (Sérotonine)
5- HTTLPR	Région motrice liée au transport de la sérotonine



Liste des abréviations : (Anglais)

5-HTTLPR	Serotonin-Transporter-Linked Promoter Region
CSBM	Complete Spontaneous Bowel Movement
FDA	Food and drug administration
GSRS- IBS	Gastrointestinal Symptom Rating Scale – Irritable Bowel Syndrome
HAD	Hospital Anxiety and Depression
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
IBS	Irritable bowel syndrome
IBS-SSS	IBS-symptom severity scale (SII-SSS)
IND	Investigational new drug
PHQ 15	The patient health questionnaire
PCR	Polymerase Chain Reaction
QOL	Quality of life
SMC	Smooth muscles cells (Cellules musculaires lisses)
TGF	Transforming growth factor (Facteur de croissance transformant)
TRVP1	Transient receptor potential vanilloide



Liste des figures :

Figure 1 : Comparaison entre les critères de diagnostic du SII. (17)	16
Figure 2 : Prévalence du SII en fonction des pays. (23)	18
Figure 3 : Schéma représentant l'interaction bidirectionnelles entre le cerveau et l'intestin. (A) Composantes clés. Un réseau de cibles/transducteurs spécialisés. (B) Conséquences fonctionnelles et liées aux symptômes.	22
Figure 4 : Résultats de l'étude menée sur des jumeaux souffrants du SII. (29).....	25
Figure 5 : Facteurs de risque potentiels pour le développement de symptômes gastro-intestinaux de longue durée compatibles avec le SII après une gastro- entérite infectieuse. [43]	33
Figure 6 : Rôle du stress dans le développement et la modulation des symptômes du SII.	35
Figure 7 : Graphiques représentant la réponse de l'axe corticotrope chez des rats axéniques et conventionnels soumis au test de l'«open-field». [40].....	38
Figure 8 : Cadre conceptuel des mécanismes interagissant dans le développement du SII, un désordre biopsychosocial qui implique l'axe intestin cerveau. [13]	39
Figure 9 : Activation immunitaire et augmentation de la perméabilité intestinale chez les patients atteints du SII.	40
Figure 10 : Les différents mécanismes par lesquels les FODMAPs peuvent engendrer des symptômes gastro-intestinaux. [47]	46
Figure 11 : Diagnostique du SII [63]	58
Figure 12 : Répartition des bactéries chez les humains en bonne santé. [80]	79
Figure 13 : Les bactéries commensales ont un effet protecteur, structurel et métabolique sur la muqueuse intestinale. [85].....	81
Figure 14 : Chronologie versant « donneur » de la TMF. (96)	86
Figure 15 : Bilan des traçabilités (Matières premières et produit fini).[102].....	92
Figure 16 : Préparation, mode d'administration et perspective de la transplantation fécale. (107)	106
Figure 17 : Séquence thérapeutique avant la TMF. (96).....	107
Figure 18 : Histogramme des âges.	111
Figure 19 : Graphique représentant la répartition de la population en fonction des secteurs d'activité.....	112
Figure 20 : Graphique représentant comment les personnes connaissent le syndrome de l'intestin irritable.	113
Figure 21 : Graphiques représentant le mode de traitement utilisé pour soigner le SII.	113
Figure 22 : Graphiques représentant comment les personnes connaissent la TMF.	114

Figure 23 : Graphique représentant pourquoi les personnes voient un inconvénient à la TMF.	115
Figure 24 : Graphique représentant ce que pensent les personnes sur la TMF comme méthode thérapeutique.	116
Figure 25 : Graphique représentant la nationalité des participants.	123
Figure 26 : Graphique représentant les différents traitements proposés pour le SII.	125
Figure 27 : Graphique représentant les avis des praticiens gastro-entérologues sur la TMF.	126



Liste des tableaux :

Tableau 1 : Critères de Manning du syndrome de l'intestin irritable [9]	7
Tableau 2 : Système de notation pour un diagnostic positif du SII.....	8
Tableau 3 : Comparaison entre les critères de diagnostic Rome I et Rome II pour le SII. [11]	11
Tableau 4 : Consistance des selles selon l'échelle de Bristol [14].....	13
Tableau 5 : Critères de Rome pour le syndrome de l'intestin irritable. [7].....	14
Tableau 6 : Représentation des sources de protéines végétales à faible teneur en FODMAP ainsi que des sources de protéines végétales à haute teneur en FODMAP. [43]	47
Tableau 7 : Tableau représentant les différents points qu'il faut aborder avec le patient lors de l'anamnèse. (62).....	56
Tableau 8 : Signes cliniques d'alarme devant faire suspecter une pathologie organique d'après Vanner et al. [64].....	59
Tableau 9 : Syndrome de l'intestin irritable (SII) : manifestations cliniques, critères cliniques élaborés pour le diagnostic et signes/symptômes d'alarme évoquant une pathologie organique sous-jacente [63]	61
Tableau 10 : Diagnostic différentiel des SII-D [28].....	63
Tableau 11 : Diagnostic différentiel du SII. [62]	63
Tableau 12 : Effets clinique des antidépresseurs dans la prise en charge du SII. [68]	67
Tableau 13 : Sélection d'études cliniques concernant l'utilisation des probiotiques ou de mélanges de probiotiques dans le traitement du SII. [70]	70
Tableau 14 : Troubles associés à une altération du microbiote intestinal. [88]	84
Tableau 15 : Screening biologique pour la TMF (95).....	89
Tableau 16 : Liste de méthodes de transplantation de microbiote fécal, utilisé dans différentes études.....	108
Tableau 17 : Tableau croisé des questions « et si vous n'aviez pas le choix » avec « que pensez-vous de la TMF comme méthode thérapeutique (effectifs).	118
Tableau 18 : Tableau des profils représentant la répartition des oui et des non par rapport aux avis sur la TMF.	118
Tableau 19 : Tableau croisé de la question « quel âge avez-vous » avec la question « trouvez-vous un inconvénient à l'utilisation de la TMF » (effectifs).....	119
Tableau 20 : Tableau des profils représentant la répartition des âges par rapport à si les personnes trouvent un inconvénient ou pas à la TMF.....	119
Tableau 21 : Tableau croisé de la question « Quel est votre sexe » avec la question « trouvez-vous un inconvénient à l'utilisation de la TMF » (effectifs).....	120

Tableau 22 : Tableau des profils représentant la répartition du sexe par rapport à si les personnes trouvent un inconvénient ou pas à la TMF.....	120
Tableau 23 : Tableau croisé de la question « comment avez-vous traité le SII» avec la question « trouvez-vous un inconvénient à l'utilisation de la TMF » (effectifs).....	121
Tableau 24 : Tableau des profils représentant comment les personnes ont traité le SII par rapport à si les personnes trouvent un inconvénient ou pas à la TMF.	121
Tableau 25 : Tableau croisé de la question « comment avez-vous traité le SII» avec la question « que pensez-vous de la TMF comme méthode thérapeutique » (effectifs).....	122
Tableau 26 : Tableau des profils représentant comment les personnes ont traité le SII par rapport à ce que pensent les personnes sur la TMF comme méthode thérapeutique.	122
Tableau 27 : Méta-analyse de la prise en charge de l'intestin irritable par la transplantation fécale.	127



Sommaire :

INTRODUCTION	1
Partie I : Aspects théoriques	4
Chapitre I : Le syndrome de l'intestin irritable	5
1. Définition :	5
2. Épidémiologie :	16
3. Axe intestin-cerveau :	19
4. Influence génétique :	23
5. Physiopathologie:	28
6. Rôle du microbiote dans le SII :	50
7. Effet du SII sur l'état psychologique du patient :	52
8. Diagnostic :	54
Chapitre II : Évolution de la prise en charge du SII :	66
1. Objectif :	66
2. Traitement de 1ere intention :	66
3. Traitement de deuxième intention :	69
Chapitre III : La transplantation de microbiote fécale :	77
1. Historique :	77
2. Définition et législation :	78
3. Rôle du Microbiote intestinal :	79
4. Indication de la transplantation du microbiote fécale :	82
5. Choix du donneur :	85
6. Sécurité du receveur :	89
7. Traçabilité:	91
8. Limites de la TMF :	92
Partie II : Aspects pratiques.....	94
Chapitre I : Objectif et méthodes :	95
1. Objectif :	95
2. Méthodes pré- analytiques :	95
3. Méthodes analytiques :	105
4. Méthodes post-analytique :	109

Chapitre II : Sondages et méta-analyse :	111
1. Sondages :	111
2. Méta-analyse:	126
Chapitre III : Discussion.....	133
1. Les sondages :	133
2. La méta-analyse :.....	135
Conclusion.....	136
Annexes	136
Résumé	136
Summary.....	136
ملخص.....	136
Bibliographie	136



Introduction :

Dans le cadre de ma thèse de Doctorat en Pharmacie, j'ai choisi de traiter la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable par la transplantation de matière fécale. Ce travail pourra servir dans l'élaboration d'un centre qui utilise cette technique.

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) ou syndrome du côlon irritable est une pathologie qui associe un ensemble de symptômes à une douleur ou un inconfort abdominal. De manière générale, cela implique une douleur abdominale discontinue qui s'accompagne de constipation, diarrhée ou une alternance des deux. De nombreux paramètres interviennent dans la gravité des symptômes de cette pathologie. La prise en charge du syndrome de l'intestin irritable peut être faite par un traitement de première intention tel que les anti-diarrhéiques, les antidépresseurs, les antispasmodiques, les agents de charges, les laxatifs et le régime. Ensuite, on peut se pencher sur les traitements de deuxième intention mais aussi sur les approches nouvelles dont la transplantation de matière fécale.

Cette méthode consiste à introduire des selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur pour rééquilibrer sa flore intestinale qui a été altérée. Elle est indiquée dans de nombreuses pathologies. Différents modes d'administration sont utilisés, tel que les gélules ou les suspensions de matière fécale, pour guérir en première intention les personnes atteintes de *Clostridium difficile*. En plus de cette maladie nosocomiale, d'autres pathologies peuvent être traitées par cette pratique, tel que le syndrome de l'intestin irritable.

En avril 2019, j'ai eu l'opportunité de faire un stage dans le service de coprologie fonctionnelle qui m'a permis d'assister à la préparation de gélules et de suspensions de matière fécale au service de la Pharmacie du groupe hospitalier de la Pitié Salpêtrière à Paris.

Au Maroc, la transplantation de matière fécale n'est pas encore communément acceptée dans la société. De plus son efficacité pour guérir le syndrome de l'intestin irritable n'est pas encore reconnue unanimement. Cette méthode pose parfois des problèmes de logistiques tels que les nombreux tests destinés au donneur, mais aussi la traçabilité et l'acceptabilité du receveur. Les traitements proposés actuellement pour traiter le syndrome de l'intestin irritable sont généralement des traitements symptomatiques qui permettent de diminuer la gravité des symptômes ou de traiter chaque symptôme séparément mais la

transplantation de matière fécale est peut-être une méthode d'avenir qui permettra de soigner définitivement le syndrome de l'intestin irritable.

Je propose dans ce travail de cerner le problème de l'acceptabilité de la population par rapport à cette technique mais aussi la prédisposition des gastro-entérologues à prescrire cette méthode. J'ai alors réalisé deux sondages : un pour le grand public et un pour les gastro-entérologues. Ensuite, pour comparer les différentes études sur le sujet dans la littérature et pouvoir sortir des conclusions sur l'efficacité de la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable par la transplantation de matière fécale j'ai effectué une méta-analyse.

Cette thèse s'articule autour de trois grandes parties :

- Une partie théorique qui définit le syndrome de l'intestin irritable ainsi que la transplantation de Microbiote fécal.
- Une partie pratique qui expose la phase pré-analytique, analytique et post-analytique de la préparation des gélules et des suspensions de matière fécale
- Enfin une discussion des résultats obtenus par les sondages et par la méta-analyse est présentée avant la conclusion générale.



Partie I : Aspects théoriques :

Chapitre I : Le syndrome de l'intestin irritable

1. Définition :

Le SII est un désordre gastro-intestinal commun qui touche 10 à 20 % des adultes dans les pays développés. Malgré le fait que le pronostic n'est pas vital, les patients qui souffrent du SII se plaignent d'une diminution de leur qualité de vie.

Les douleurs abdominales, l'inconfort des ballonnements ainsi que la dilatation et l'altération de l'intestin sont des symptômes caractéristiques. De récentes études suggèrent l'implication du Microbiote intestinal. (2)

De plus des analyses plus poussées montrent que les patients qui souffrent du SII ont un désordre à la fois au niveau de l'intestin mais aussi au centre du cerveau faisant que les symptômes surviennent à la suite de l'interaction des deux systèmes. (3)

Traditionnellement, la définition du SII provient de gastro-entérologue à la suite de symptômes ressentis par leurs patients. Cependant, seule une minorité consulte leur médecin pour des symptômes abdominaux.

Récemment, une définition a été proposée basée sur l'analyse statistique de l'association des symptômes dans une population non sélectionnée.

Manning et al. a montré que six symptômes abdominaux étaient plus souvent rapportés par les patients souffrant du SII par rapport à ceux atteints d'une autre pathologie digestive. Ces symptômes sont maintenant connus sous le nom de critères de Manning.

Bien que les travaux d'origines n'aient pas établi de définition précise du SII, ces critères ont depuis été utilisés dans diverses combinaisons. Les définitions peuvent sembler très similaires mais il a été démontré que de légères modifications qualitatives des critères peuvent changer de manière considérable la population éligible. (4)

Le couple douleurs abdominales et trouble du transit est encadré par les critères de Rome III. En fonction de la consistance des selles, des sous-groupes de patients sont formés selon l'échelle de Bristol. Cette pathologie chronique est à la fois douloureuse physiquement

mais aussi psychologiquement pour les patients. (5) Les définitions du syndrome de l'intestin irritable ont évolué en fonction du temps en commençant par les critères de Manning, puis ceux de Kruis et enfin ceux de Rome.

a) Critères de Manning :

Les critères de Manning sont les premiers critères de diagnostic du syndrome de l'intestin irritable à avoir été introduit et les plus étudiés. Ils ont été proposés en 1978 et sont basés sur des symptômes plus susceptibles de se produire lors d'un SII que lors d'une maladie organique. Contrairement aux études par questionnaire actuellement effectué en routine sur une grande population, la taille de l'échantillon utilisée par Manning et ses collègues était relativement petite avec seulement 32 patients atteints du SII et 33 patients souffrant d'un trouble organique. (6) Quatre symptômes sont significativement plus communs chez les patients atteints du syndrome de l'intestin irritable dont la distension, le soulagement de la douleur lors de la selle, les selles plus lâches et plus fréquentes avec le début de la douleur. Le mucus et une sensation d'évacuation incomplète sont aussi des symptômes fréquents chez ces patients (Tableau 1). Plus ces symptômes sont nombreux, plus il est possible que la douleur du patient, une altération de ses selles ou les deux soient dûs au SII. (7)

Quand 2 des 4 principaux symptômes ont été utilisés, une sensibilité de 91% et une spécificité de 70 % a été établie, quand 2 des 6 symptômes ont été utilisés, la sensibilité allait de 84 à 94% et la spécificité était de 55%. Enfin, quand il y'a plus de 6 symptômes utilisés, la sensibilité allait de 63 à 90% et la spécificité variait de 70 à 93%. (6)

Une étude coréenne a étudié la signification diagnostique des critères de Manning dans le syndrome de l'intestin irritable. Après un diagnostic final basé sur une évaluation clinique indépendante, tous les patients ont été classifiés en trois groupes : le groupe du SII, celui des dyspepsies fonctionnelles et enfin celui des maladies organiques gastro-intestinales. Le résultat du questionnaire a été analysé pour chaque groupe. La sensibilité et la spécificité des critères de Manning pour le diagnostic du SII étaient de 60% et 70% si trois éléments ou plus étaient positifs. Le score moyen et la fréquence globale des critères de Manning étaient significativement plus élevés dans le groupe du SII que dans les deux autres groupes. En

conclusion de leur étude, l'équipe de l'université coréenne, a conclu que les critères de Manning seraient utiles comme un outil simple et fiable pour le diagnostic du SII.

Malheureusement, les critères de Manning ont été laissé tomber en grande partie à cause du fait qu'ils ne peuvent pas différencier entre les sous-groupes du syndrome de l'intestin irritable, le SII avec constipation et le SII avec diarrhée, différenciation essentielle pour le développement des médicaments et des soins pour les patients. (8)

Tableau 1 : Critères de Manning du syndrome de l'intestin irritable [9]

Table 1. Manning criteria for irritable bowel syndrome

Pain relieved by defaecation
More frequent stools at the onset to pain
Looser stools at the onset of pain
Visible abdominal distention
Passage of mucus
Sensation of incomplete evacuation

Data from Manning *et al.*¹

b-Critères de Kruis :

En 1984, Kruis and al. ont déterminé un ensemble de symptômes similaires à ceux de Manning pour définir le SII : douleurs abdominales, altération de la fonction intestinale et ballonnements. Contrairement aux critères de Manning ceux de Kruis mettent d'avantage l'accent sur la durée des symptômes et suggèrent une durée de 2 ans. (9)

Plus important, les critères de Kruis soulignent la nécessité de considérer les signes d'alertes « red flags » et d'exclure les maladies organiques grâce à une combinaison d'un examen physique normale et d'études au laboratoire.

Les deux objectifs de l'étude de Kruis et al. étaient de créer, tout d'abord, un système de score pour le diagnostic du SII incluant les antécédents du patient, un examen physique et certaines investigations de bases, tel que le taux de sédimentation des érythrocytes et la numération sanguine. Deuxièmement, il faut estimer la précision diagnostique de ce système de notation en termes de sensibilité et de spécificité, et de sa valeur prédictive chez les

patients diagnostiqués atteints du syndrome de l'intestin irritable par les méthodes conventionnelles.

L'équipe de Kruis a étudié un groupe de 479 patients appartenant à une clinique de gastroentérologie. Un système de notation contenant les réponses à un questionnaire et le résultat de huit enquêtes de bases a été établi. (Figure 2) En utilisant les notations pondérées, pour une sensibilité de 64%, la spécificité pour le diagnostic du syndrome de l'intestin irritable est de 99% et pour une sensibilité de 83% la spécificité est de 97%. Les patients avec une maladie organique tel que les tumeurs malignes, ou les maladies inflammatoires de l'intestin ont été éliminés par les notations. (10)

Tableau 2 : Système de notation pour un diagnostic positif du SII.

<u>Questions to be filled out by the patient:</u>		no	yes	Score
1.	Did you come because of abdominal pain?	☐	☐	
	Do you suffer from flatulence?	☐	☐	34
	Do you suffer from irregularities of bowel movement?	☐	☐	
2.	Have you suffered from your complaints for more than two years?	☐	☐	16
3.	How can your abdominal pain be described: burning, cutting, very strong, terrible, feeling of pressure, dull, boring, not so bad?		*	23
4.	Have you noticed alternating constipation and diarrhea?	☐	☐	14
5.	Have your stools any of the following properties: formed like a pencil, rabbit pellets, formed and hard in the first portion and looser in the second one, mucus?	☐	☐	--
<u>Check list to be filled out by the doctor:</u>		no	yes	
1.	Abnormal physical findings and/or history pathognomonic for any diagnosis other than irritable bowel syndrome	☐	☐	-47
2.	ESR > 20 mm/2hr	☐	☐	-13
3.	Leucocytosis > 10.000/ccm	☐	☐	-50
4.	Hemoglobin female < 12 g% male < 14 g%	☐	☐	-98
5.	History of blood in stool	☐	☐	-98
6.	Fever during the last week (> 38.5°C)	☐	☐	--
7.	Underweight (normal: kg = height - 100 cm)	☐	☐	--
8.	Loss of weight exceeding 5 kg within the last 1/2 year	☐	☐	--
* scored only if at least one statement in the first line or more than two statements in the total were given				TOTAL

La partie d'en haut représente les réponses des patients à cinq questions qui indiquent la présence du SII. La partie d'en bas est composée de huit paramètres pour la présence de maladie organique remplie par le médecin traitant. Le système de notation a été pondéré par une analyse de régression linéaire et certains articles ont été montrés comme non indicatifs du SII (articles ombrés). Les articles non ombrés représentent le système de notation finalement suggéré. [10]

Les résultats de cette étude suggèrent qu'avoir un antécédent du patient plus détaillé, un examen physique précis et quelques tests de bases aux laboratoires sont largement suffisants pour diagnostiquer le SII chez la plupart des patients. (10)

En fin de compte, malgré tout, ces critères se sont révélés trop lourds à utiliser dans la pratique clinique et ont été abandonnés. (9)

c-Critères de Rome :

Le diagnostic du SII peut être difficile pour de nombreuses raisons tels que le fait que les symptômes peuvent changer à travers le temps et que certains d'entre eux peuvent être synonymes d'autres maladies. À cause de cela, certains professionnels de santé ne sauront pas diagnostiquer correctement le SII. De plus, il n'y a pas de biomarqueur précis pour le SII et dans certains cas, les patients veulent identifier la cause de leurs symptômes malgré le fait que les résultats des tests de routine sont normaux, ce qui peut être frustrant pour le patient vu que les symptômes persistent. Pour toutes ces raisons, il serait idéal d'avoir un test avec une parfaite sensibilité et spécificité qui aiderait au diagnostic du côlon irritable. Malheureusement malgré tous les critères développés précédemment (Manning et Kruis), aucun n'a été parfait pour diagnostiquer cette maladie. Les critères les plus utilisés de nos jours sont les critères de Rome. En 1988, un groupe d'experts internationaux se sont rencontrés à Rome pour discuter les troubles gastro-intestinaux fonctionnels. Un des objectifs principaux était de classer ces troubles en utilisant une classification basée sur les symptômes. Cela a abouti, en 1992, à la publication des critères de Rome, plus tard appelés Rome I, qui ont

augmentés la sensibilisation de la communauté médicale par rapport aux troubles gastro intestinaux fonctionnels. Les ballonnements abdominaux sont un symptôme principal de la plupart des patients qui souffrent du SII. Théoriquement les critères pour le SII ont été incorporés facilement dans les études de recherche mais dans la pratique se sont révélés difficilement applicables. Le diagnostic de précision des critères de Rome I a été étudié chez 399 patients souffrants du SII et reporté avec 85% de sensibilité et 71% de spécificité.

De nombreuses années plus tard, le comité de Rome s'est réuni de nouveau pour revisiter les critères de Rome I initial, basé sur les témoignages des médecins, les organismes de régulations, les investigateurs et les nouvelles informations de la littérature scientifique.

Les critères Rome II revisités ont été publiés en 1999. Similaires aux Rome I, les Rome II requièrent que les symptômes soient présents pour au moins 12 semaines sur les 12 derniers mois même si le temps total n'est pas consécutif. Le terme « inconfort » a été ajouté à la définition et de nouveaux critères ont été ajoutés. A ce moment, les patients n'étaient pas catégorisés dans des sous-groupes basés sur leurs habitudes intestinales. (Tableau 2). (6)

Tableau 3 : Comparaison entre les critères de diagnostique Rome I et Rome II pour le SII. [11]

Table 1 Comparison of the Rome I and Rome II diagnostic criteria for irritable bowel syndrome (IBS)

Rome (1989)	Rome (1990)	Rome I (1992)	Rome II (1999)
Continuous or recurrent symptoms of	Continuous or recurrent symptoms for at least 3 months of	At least 3 months continuous or recurrent symptoms of	At least 12 weeks, which need not be consecutive, in the preceding 12 months of
Abdominal pain	Abdominal pain or discomfort	Abdominal pain or discomfort which is:	Abdominal discomfort or pain that has two of three features:
Relieved with defecation, or	Relieved with defecation, or	Relieved with defecation, and/or	Relieved with defecation, and/or
Associated with a change in frequency, or	Associated with a change in frequency, or	associated with a change in frequency of stool, and/or	Onset associated with a change in frequency of stool, and/or
Associated with change in consistency of stool;	Associated with a change in consistency of stool;	associated with a change in consistency of stool;	Onset associated with a change in form [appearance] of stool.
And/or	And*	And	
Disturbed defecation (two or more of):	An irregular (varying) pattern of defecation at least 25% of the time (three or more of):	Two or more of the following, at least a quarter of occasions or days:	
Altered stool frequency,	Altered stool frequency,	Altered stool frequency,	
Altered stool form (hard or loose/watery),	Altered stool form (hard or loose/watery),	Altered stool form (lumpy/ hard or loose/watery stool),	
Altered stool passage (straining, urgency, or feeling of incomplete evacuation),	Altered stool passage (straining or urgency, feeling of incomplete evacuation),	Altered stool passage (straining, urgency, or feeling of incomplete evacuation),	
Passage of mucus	Passage of mucus	Passage of mucus,	
Usually with			
Bloating or feeling of abdominal distension	Bloating or feeling of abdominal distension	Bloating or feeling of abdominal distension	

*The decision to require abdominal pain is left to the investigator.

Les critères de Rome III ont été introduits en 2006 avec des changements plus significatifs comme la classification du SII par sous-groupe. Par rapports aux critères de Rome II, ces nouveaux critères sont moins restrictifs dans le temps. En effet, ils sont plus précis, les symptômes doivent évoluer depuis 6 mois au moins et la douleur abdominale doit être présente au moins 3 jours par mois durant les 3 derniers mois. L'échelle de Bristol (figure 3) permet l'identification des sous-groupes en se basant sur la consistance des selles plutôt que sur la fréquence de celles-ci. On a alors obtenu 4 sous-groupes :

- D-SII : SII à diarrhée prédominante
- C-SII : SII à constipation prédominante
- Les formes mixtes (M-SII) : présence d'une alternance de diarrhée et de constipation
- Les formes non spécifiques n'ayant aucun des critères suffisant pour faire partie d'un des trois groupes précédents.

(12)

Un des autres changements que l'on voit dans les critères de Rome III par rapport aux précédents est que le symptôme de ballonnement en tant que symptôme principal a été éliminé de la définition. En effet, cela est dû au fait que ce symptôme est tellement répandu qu'il n'est ni sensible ni spécifique pour le SII seul. (6)

Une étude de validation faite par Ford et ses collègues sur des patients qui présentent des symptômes du côlon irritable et qui ont subi une coloscopie ont signalés une sensibilité des critères de Rome III de 68,8% et une spécificité de 79,5% (13)



Figure 1 : Consistance des selles selon l'échelle de Bristol [14]

En 2016, ont été publiés les critères de Rome IV. Ces derniers ont défini le SII comme un trouble intestinal fonctionnel dans lequel une douleur abdominale récurrente est associée à une défécation ou un changement d'habitudes intestinal. Généralement les habitudes intestinales désordonnées sont présentes (constipation, diarrhée ou un mixte des deux), tout comme les symptômes de ballonnement et de distension abdominale. Le début des symptômes devrait survenir au moins 6 mois avant le diagnostic et les symptômes devraient être présents au cours des derniers 3 mois.

Les critères de Rome IV diffèrent des critères de Rome III de plusieurs manières. Tout d'abord, « l'inconfort » a été supprimé de la définition courante et des critères de diagnostics car certains langages n'ont pas de mots pour « l'inconfort » ou ont une signification différente. Ensuite, la fréquence des douleurs abdominales a été augmentée de 3 jours par mois à 1 jour par semaine en moyenne. Même si ce changement paraît petit, il est basé sur l'étude d'une large population avec comme but d'augmenter la sensibilité et la spécificité de

ces critères. Troisièmement, les ballonnements et la distension sont maintenant reconnus comme des symptômes communs (Tableau 3).

Quatrièmement, les critères précédents incluait une phase ambiguë concernant la présence d'une défécation désordonnée. Il est maintenant déclaré de manière explicite que les sous-groupes du SII sont basés sur des habitudes intestinales prédominantes les jours où les selles sont anormales. Le comité de Rome utilise les données de l'étude d'une large population qui a déterminé que l'analyse des jours sans selles n'augmentaient pas la spécificité du sous-typage intestinal, tout en analysant l'augmentation de la spécificité uniquement des jours avec des selles anormales. (15)

Tableau 4 : Critères de Rome pour le syndrome de l'intestin irritable. [7]

Table 2. Rome criteria for irritable bowel syndrome

Continuous or recurrent symptoms of:
 Abdominal pain or discomfort that is
 relieved with defaecation; and/or
 associated with a change in frequency or stool; and/or
 associated with a change in consistency of stool; and
 Two or more of the following, for at least a quarter
 of occasions or days:
 altered stool frequency (for research purposes 'altered' may
 be defined as
 greater than three bowel movements per day or less than
 three bowel movements per week);
 altered stool form (lumpy/hard or loose/watery stool);
 passage of mucus;
 bloating or feeling of abdominal distention

Data from Thompson *et al.*²

d-Comparaison entre les critères de Manning et de Rome :

On confirme le diagnostic du SII en appliquant des critères basés sur les symptômes et en poursuivant d'autres évaluations qui aident au diagnostic pour exclure les troubles gastro intestinaux fonctionnels. Les critères basés sur les symptômes doivent être individualisés. Pour cela, on doit tenir compte de l'âge du patient, des conditions associées, de la durée des

symptômes, de la gravité des symptômes, des évaluations diagnostiques précédentes, des antécédents de voyage et de la consommation de lactose. (16)

Les deux critères les mieux connus pour le diagnostic du SII sont les critères de Manning et de Rome (Tableau 4). Manning et al. ont identifié six symptômes qui distinguent les patients souffrant du SII de ceux atteints d'une maladie organique gastro-intestinale. Plus le nombre de ces symptômes augmente plus le patient a une probabilité d'avoir un SII. Cependant, il n'y a pas de seuil de symptôme qui a été recommandé, ce qui fait que pour définir le SII on utilise deux, trois ou quatre symptômes. De leur part, les critères de Rome spécifiaient un terme de chronicité tel que "continu ou récurrent", et ajoutaient plus de symptômes avec une attention particulière aux symptômes comme la constipation. Plus tard, Drossman et al. ont revisité les critères de Rome et ont exigés la présence d'un des symptômes de douleur présent et ont inclus une exigence de la fréquence de la douleur pendant 3 mois et une défécation modifiée 25% du temps. (Tableau 4). Une étude a été faite dans une université de Sydney dont le but était d'examiner l'effet de l'application de différents critères diagnostiques à une seule cohorte basée sur la population. L'hypothèse émise était qu'une grande partie de la différence dans la prévalence déclarée du SII étaient due à l'utilisation des différentes définitions. L'équipe de Sydney en a conclu que la prévalence du SII variait considérablement en fonction de la définition spécifique du SII utilisé. (17)

Table 1. Comparison of the Irritable Bowel Syndrome Diagnostic Criteria

Manning Criteria	Rome Criteria	Revised Rome Criteria (Drossman <i>et al.</i>)
Abdominal pain that is relieved with a bowel movement	Continuous or recurrent symptoms of: Abdominal pain, relieved with defecation, or associated with a change in frequency or consistency of stool;	Continuous or recurrent symptoms for at least 3 months of: Abdominal pain or discomfort, relieved with defecation, or associated with a change in frequency or consistency of stool;
Pain associated with looser stools	<i>and/or</i>	<i>and*</i>
Pain associated with more frequent stools	Disturbed defecation (two or more of): Altered stool frequency	An irregular (varying) pattern of defecation at least 25% of the time
Sensation of incomplete evacuation	Altered stool form (hard or loose/watery)	three or more of: Altered stool frequency
Passage of mucus	Altered stool passage (straining or urgency, feeling of incomplete evacuation),	Altered stool form (hard or loose/watery)
Abdominal distention	Passage of mucus	Altered stool passage (straining or urgency, feeling of incomplete evacuation)
	<i>Usually with</i>	Passage of mucus
	Bloating or feeling of abdominal distention	Bloating or abdominal distention
		* Comment by the committee that the decision to include the pain criterion is to be left to the discretion of investigators

Figure 2 : Comparaison entre les critères de diagnostic du SII. (17)

L'étude effectuée par Giles Bommelaer et al. montre que les critères de Manning sont beaucoup moins restrictifs que les critères de Rome et particulièrement ceux de Rome II. La prévalence du SII a été estimée de 2.5% utilisant les critères de Manning, 2.1% suivant les critères de Rome I et 1.1 % en employant les critères de Rome II. (18)

2. Épidémiologie :

Sachant qu'il n'y a pas de définition de cas standard du SII, que les critères de diagnostiques ne sont pas standardisés et leur marge d'erreur est importante lors de leur application, la définition des cas dans les études épidémiologiques est donc difficile et les possibilités de diagnostic des cas peuvent être limitées. Peu de patients sont admis à l'hôpital pour cause de SII, ou diagnostiquer lors d'une admission. De plus, le SII n'est pas considéré comme une pathologie pouvant être mortelle ce qui fait que les données pour définir les cas ne sont pas forcément utilisés. Les symptômes associés au SII qui sont généralement ressentis par la population, ont un début insidieux et ne donnent pas souvent lieu à des soins médicaux. Par conséquent, il existe un écart entre l'incidence de la première apparition des symptômes

qui se produit dans la communauté et le premier diagnostic du SII qui survient après une visite chez le docteur. (19) Une étude communautaire récente a révélé des symptômes typiques du SII chez plus de 1/5 des femmes et 1/10 des hommes. Par conséquent, les femmes sont deux fois plus touchées que les hommes.

Les femmes atteintes du SII semblent se présenter plus souvent chez les médecins que les hommes. Dans les pays en voie de développement, les symptômes du SII pourraient être plus courants dans les villes que dans les zones rurales. (20)

En fonction de sa définition, l'incidence ainsi que la prévalence du SII sont variables. La collecte de données significatives n'est pas facile et la prévalence est assez difficile à déterminer à cause du fait que le tableau clinique de la maladie reste flou. En fonction des critères choisis pour établir le tableau clinique, la prévalence varie entre 2.5 et 25%. Si l'on prend les critères de Manning, des études ont montré que la prévalence était plus forte que lorsqu'on utilise les critères de Rome II. De plus, la prévalence diminue avec l'élévation des revenus, qui impliquent éventuellement une diminution du stress ambiant, une bonne alimentation et une prise de conscience des questions de santé.

Dans les pays suivants le chiffre concernant le SII dépasse les 20% : Croatie, Grèce, Islande, Nigéria, Pakistan et Pérou. Mais en raison des symptômes, seulement 5% des personnes atteintes consultent un médecin. (21)

Le SII semble être commun dans les pays Américains, asiatiques et européens. La prévalence paraît similaire dans les populations noires, blanches et hispaniques. La prévalence globale des études par questionnaires est de 2.9% mais des études basées sur la population aux états unis estiment la prévalence du SII entre 5% et 25%. (Figure 4). L'incidence précise de ce syndrome n'est pas claire, mais elle a été estimée à 1 à 2% par an. Malgré le fait que le SII peut affecter les personnes à tout âge, on a remarqué qu'elle diminue avec l'âge. Approximativement, 50% des personnes atteintes du SII déclarent que le début des symptômes a commencé avant 35 ans. Traditionnellement, ce syndrome n'est pas diagnostiqué chez les personnes âgées de plus de 60 ans où généralement les maladies

organiques de l'intestin deviennent plus fréquentes. Le SII n'augmente pas la mortalité ni le risque de maladie inflammatoire de l'intestin ou de cancer. (22)

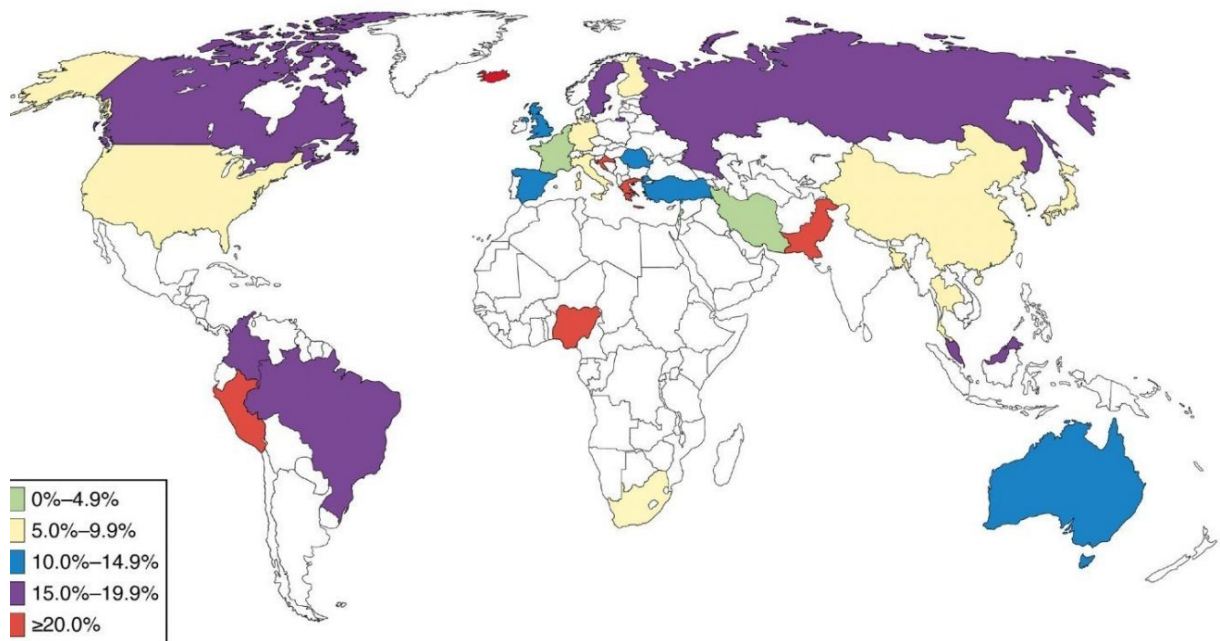


Figure 3 : Prévalence du SII en fonction des pays. (23)

La prévalence du SII peut-être défini en fonction de plusieurs paramètres :

La prévalence du SII en fonction des critères utilisés pour définir sa présence :

La prévalence du SII est plus élevée quand on utilise trois critères de Manning ou plus, et est plus basse quand les critères de Rome I sont utilisés.

La prévalence du SII selon la durée des symptômes :

La prévalence du SII était la plus élevée dans l'étude de 6 mois mais aussi dans celle de 3 mois par rapport à celles qui utilisées 12 mois.

Prévalence des selles prédominantes chez les sujets atteints du SII :

La prévalence des sous types SII-C, SII-D, SII-M, et les formes non spécifiques est de respectivement 22,0%, 23,4%, 24,0% et 22,2%.

La prévalence du SII selon l'âge :

La prévalence du SII chez les personnes âgées de 45 ans ou plus n'était pas significativement plus élevée que chez celles âgées de moins de 45 ans avec une hétérogénéité significative entre les études. Les probabilités du SII chez les personnes âgées de 50 ans ou plus étaient significativement plus faibles que chez celles âgées de moins de 50 ans.

La prévalence du SII selon le genre :

Dans l'ensemble, la prévalence groupée du SII était plus élevée chez les femmes que chez les hommes (14.0% vs 8.9%).

La prévalence du SII selon le statut socio-économique :

Il n'y a pas de différence significative dans la prévalence du SII entre les personnes de statut socio-économique supérieur par rapport à celles de statut socio-économiques moyen ou bas. (23)

3. Axe intestin-cerveau :

L'axe intestin-cerveau est un système de communication qui intègre des signalisations neuronale, hormonal et immunologiques entre l'intestin et le cerveau. Elle fournit au Microbiote intestinal ainsi qu'aux métabolites une voie potentielle pour accéder au cerveau. Cette communication est un système bidirectionnel, qui permet au cerveau d'influencer la fonction gastro-intestinale comme la mobilité, la sécrétion et la production de mucus mais aussi la fonction immunitaire comme la modulation de la production de cytokine par les cellules du système immunitaire muqueux. (24)

Pendant de nombreuses années, le syndrome de l'intestin irritable a été considéré comme un trouble moteur pur. Les perturbations motrices existent bel et bien au cours du SII, au niveau du côlon mais aussi au niveau de l'intestin grêle, généralement chez les malades

diarrhéiques, mais de nos jours, il a été clairement démontré que les troubles moteurs digestifs ne résument pas la physiopathologie du SII. En effet, leur présence était inconstante, la coïncidence entre les symptômes comme par exemple les douleurs abdominales et ces troubles était aléatoire et les médicaments qui corrigent les perturbations motrices ont une efficacité inconstante sur les douleurs abdominales. (25)

Entre le cerveau et l'intestin, on retrouve différentes voies de communication :

Le système nerveux autonome :

Les voies afférentes :

Le SNA est composé des systèmes nerveux sympathique et parasympathique. Les fibres afférentes de ce système véhiculent les informations provenant du tube digestif vers le SNC. Une fois l'information arrivée au SNC, ce dernier va l'intégrer et adapter la réponse de l'organisme, et donc en l'occurrence celle du TD, via le SNA. En général, l'individu ne perçoit pas ces boucles reflexes mais ces dernières peuvent être perçues dans des conditions pathologiques. (26)

Le SNA agit sur la taille et la qualité de la couche de mucus intestinal. Ce dernier est un habitat important pour le bio film et le Microbiote intestinal. Cette partie du système nerveux central affecte aussi les mécanismes épithéliaux impliqués dans l'activation du système immunitaire intestinal. Les stimuli provoqués par le stress peuvent augmenter la perméabilité de l'épithélium intestinal et faciliter la translocation des organismes luminaux en induisant une réponse immunitaire dans la muqueuse intestinale. (27)

Le cerveau est, de manière consciente ou inconsciente, informé de façon permanente par le TD, par l'intermédiaire des afférences digestives.

Les informations provenant du TD sont intégrées par le cerveau qui génère une réponse adaptée en fonctions de ces dernières. La plupart des informations nerveuses provenant des viscères ne sont pas conscientes, à l'exception de la douleur ou dans des conditions pathologiques où les fibres nerveuses dites « silencieuses » en temps normal ne le restent pas. Le seuil d'activation des afférences vagales est bas. Ils opèrent la plupart du

temps dans des conditions physiologiques qui sont compatibles avec leurs fonctions végétatives. Ces afférences sont sensibles aux nutriments présents dans la lumière digestive et contiennent des thermorécepteurs, chémorécepteurs, mécanorécepteurs et osmorécepteurs.

Les afférences sympathiques véhiculent les voies de la douleur viscérale digestive vers la moelle épinière.

- Les voies efférentes :

Elles transportent les informations du SNC vers le TD. Le TD est innervé par les neurones post-ganglionnaires. Pour assurer des effets sympathiques plus diffus, il y'a plus de neurones post-ganglionnaires que de neurones pré-ganglionnaires. L'Ach est le neurotransmetteur pré et post ganglionnaire.

Les voies descendantes qui dérivent de hypothalamus, influence les neurones pré ganglionnaires. L'adrénaline et la noradrénaline sont libérées par la glande surrénale qui est considérée comme un ganglion sympathique spécialisé. (26)

Le stress influence l'intégrité de l'épithélium et modifie la mobilité, la sécrétion et la production de mucus intestinal. De plus, il modifie l'habitat des bactéries présentes et provoque un changement dans la composition ou l'activité du Microbiote. Les facteurs émotionnels tels que le stress ou la dépression influencent l'histoire naturelle des maladies chroniques gastro-intestinales comme les maladies de l'intestin inflammatoire (Maladie de Crohn et la Rectocolite ulcéraire) et le syndrome de l'intestin irritable via l'axe intestin cerveau. On y associe aussi généralement une dysbiose. (figure 1) (24)

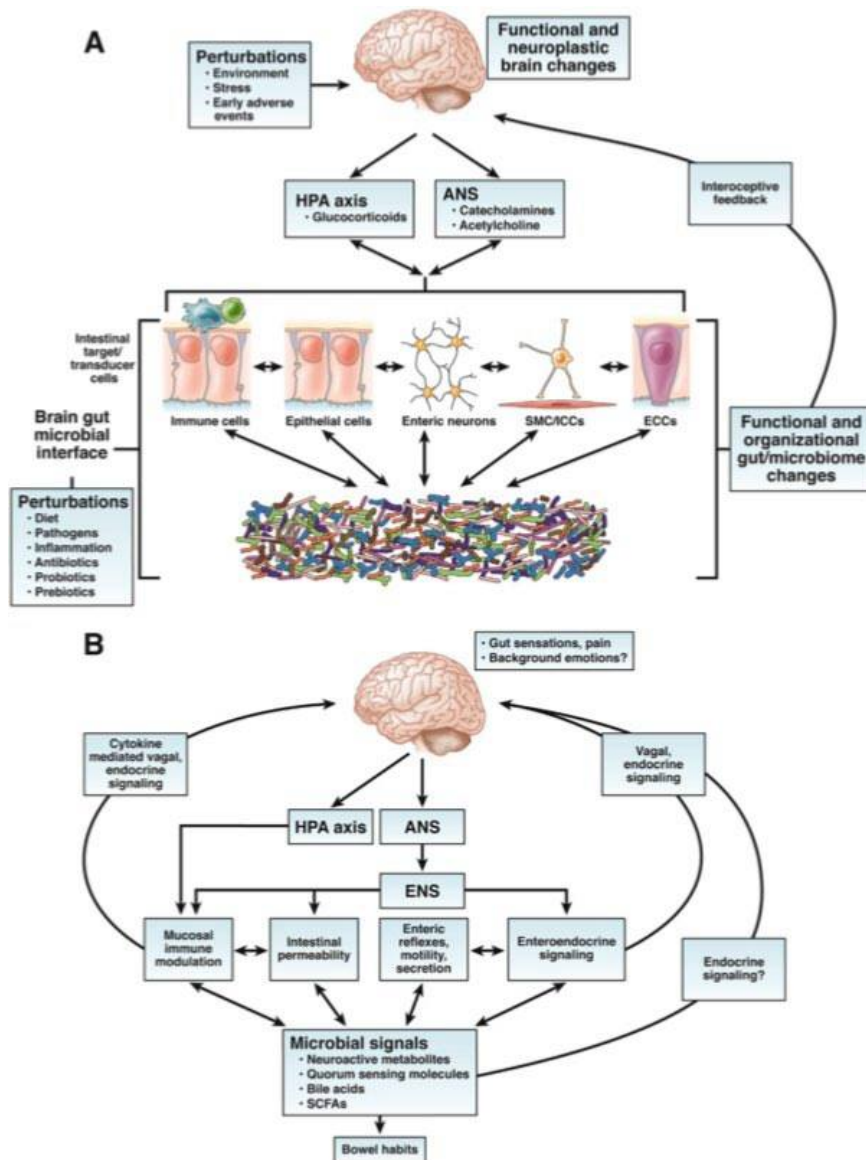


Figure 4 : Schéma représentant l'interaction bidirectionnelles entre le cerveau et l'intestin. (A) Composantes clés. Un réseau de cibles/transducteurs spécialisés. (B) Conséquences fonctionnelles et liées aux symptômes.

(A) Les cellules de la paroi intestinale fonctionnent comme une interface entre les micro-organismes et la lumière de l'hôte. En réponse aux demandes externes et corporelles, le cerveau module les cellules individuelles (ECC, cellules entérochromaffines ; SMC, cellules

musculaires lisses ; ICC, cellules interstitielles de Cajal) au sein de ce réseau via les antennes du SNA et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Cette modulation peut être transitoire, par exemple en réponse à des perturbations transitoires, ou de longue durée, par exemple en réponse à une altération chronique de la production cérébrale. Le Microbiote est en communication bidirectionnelle constante avec cette interface via de multiples voies de signalisation, et cette communication est modulée en réponse aux perturbations du Microbiote, ou du cerveau. La sortie intégrée de l'interface microbienne cerveau-intestin est transmise au cerveau par de multiples voies de signalisation afférentes, y compris les voies endocrines et neurocrines.

(B) Conséquences fonctionnelles et liées aux symptômes. Plusieurs processus intestinaux pouvant avoir une incidence sur les symptômes du SII peuvent être modulés par le cerveau et par des signaux provenant du Microbiote. Les molécules produites par le Microbiote peuvent envoyer des signaux au cerveau indirectement, via l'activation des voies nerveuses afférentes vagues, par la libération de cytokines et de neurotransmetteurs stimulés par le Microbiote à partir de cellules immunitaires ou entéroendocrines. Les signaux peuvent également atteindre le cerveau par une voie endocrinienne. La signalisation entre le Microbiote intestinal et le cerveau pourrait contribuer à la génération de douleurs et de malaises abdominaux, tandis que la modulation des réflexes entériques par le Microbiote est susceptible d'être impliquée dans la modification des habitudes intestinales. [27]

4. Influence génétique :

Levy et al. ont montré qu'à cause des maladies infantiles, il y'a une augmentation de la fréquence du SII à l'âge adulte. Cependant, des études sur des jumeaux suggèrent une concordance de la maladie intestinale fonctionnelle chez 33% des jumeaux monozygotes contre seulement 13% des jumeaux dizygotes, ce qui montre que l'influence des facteurs génétique est importante. Une étude suggère qu'une tendance génétique à sous produire l'interleukine 10, des cytokines anti-inflammatoire, pourrait être plus courante dans le SII et plus récemment, le polymorphisme ss dans la région du promoteur du transporteur de la

sérotonine, qui conduit à une expression réduite du transporteur, s'est avérée plus fréquent dans le SII prédominant pour la diarrhée. (28)

La contribution des facteurs génétiques au développement du SII a été évaluée dans plusieurs études de jumeaux majeurs (Tableau 5):

L'étude australienne, menée sur 343 paires de jumeaux, effectuée par Morris-Yates en 1998, a montré un taux de concordance plus élevé pour le SII chez le jumeau monozygote par rapport au jumeau dizygote (33,3% contre 13,3%). Cette étude a révélé que 56.9% de la variance est attribuée à des facteurs génétiques additifs, et montre une implication substantielle de la composante génétique dans le SII.

L'étude américaine menée par Levy et publiée en 2001, a étudiée le taux de concordance du SII sur 6060 paires de jumeaux. Le taux de concordance chez les jumeaux monozygotiques est 2 fois plus élevé que chez les jumeaux dizygotes (17.2% vs 8.4%). Les données ont aussi montré qu'avoir une mère ou un père souffrant du SII sont tous deux des prédicateurs indépendants de l'obtention du SII et les deux sont des prédicateurs plus forts que d'avoir un jumeau atteint du SII. Les données sur l'autre jumeau représentaient peu de pouvoirs prédictifs supplémentaires. L'étude a conclu que l'hérédité contribue au développement du SII, mais l'apprentissage social a également une influence importante.

Contrairement à ces études, une étude britannique publiée en 2005, qui comprenait 1870 jumeaux, a montré une prévalence du SII de 17% chez les jumeaux monozygotes et de 16% chez les jumeaux dizygotes. Il n'y a pas de différence significative concernant les taux de concordance entre les jumeaux monozygotes et dizygotes (28% vs 27%). Une analyse de régression logistique a révélé que la diminution de l'âge et l'augmentation du score psychosomatique étaient des facteurs indépendants associés au SII. La somatisation s'est avérée modérément héréditaire. L'étude a conclu que les facteurs génétiques contribuent peu ou pas au développement du SII.

Table 2 Results from twin studies of irritable bowel syndrome.

Study characteristics	US study	Australian study	British study
Number of twin pairs	281 (117 monozygotic, 164 dizygotic)	343 (186 monozygotic, 157 dizygotic)	1,870 (888 monozygotic, 982 same-sex dizygotic)
Sex	84 monozygotic female pairs, 33 monozygotic male pairs, 62 dizygotic female pairs, 19 dizygotic male pairs, 32 dizygotic female-male pairs, 51 dizygotic male-female pairs	104 monozygotic female, 82 monozygotic male, 86 dizygotic female, 71 dizygotic male	No information
Case definition	Irritable bowel syndrome	Number of symptoms	Irritable bowel syndrome questionnaire
Concordance in monozygotic twins (%)	17.2	33.3	28
Concordance in dizygotic twins (%)	8.4	13.3	27

Figure 5 : Résultats de l'étude menée sur des jumeaux souffrants du SII. (29)

Une étude norvégienne publiée en 2006, a montré une concordance pour le SII significativement plus élevée chez les jumeaux monozygotes (22.4%) que chez les jumeaux dizygotes (9.1%). L'hérétabilité du SII s'est avérée être de 48.4% chez les femmes.

Une autre étude récente sur des jumeaux réalisée sur 986 paires de jumeaux et publiée en 2007 a montré une corrélation polychorique pour les jumeaux monozygotes et le SII (0,47) plus grande que celle pour les jumeaux dizygotes (0.17). L'étude a conclu que les facteurs génétiques sont impliqués dans le SII, éventuellement médiés par l'hérédité de l'anxiété et la dépression.

- **Polymorphisme génétique :**

Certains auteurs ont montré que les substances et les gènes impliqués dans l'axe intestin-cerveau peuvent représenter le facteur clé pour résoudre le mystère du SII. Le polymorphisme génétique implique les systèmes sérotoninergiques, adrénergiques et opioïdiques et les gènes codant pour des protéines avec des caractéristiques immunomodulatrices et/ou neuromodulatrices.

- **Le polymorphisme de la sérotonine :**

Au niveau gastro-intestinal, la 5-HT active au moins cinq types de récepteurs, influençant le péristaltisme intestinal, la sécrétion et la signalisation dans l'axe intestin-cerveau. Chez les patients souffrant du SII, la stimulation des récepteurs de la sérotonine de

type 3 peut entraîner des crampes, une urgence, une diarrhée et des contractions coliques. L'élimination de la sérotonine des sites d'action est médiée par une protéine spécifique, le transporteur de la sérotonine (SERT). Une libération accrue de la sérotonine dans l'intestin peut provoquer des diarrhées, des nausées mais aussi des vomissements. Des modifications du transporteur de sérotonine, responsable de l'élimination de la sérotonine de l'espace interstitiel et de l'arrêt de son action, peuvent également contribuer aux troubles de la motilité gastro-intestinale. Alors qu'aucun gène spécifique n'a été identifié en association avec le SII, des études récentes ont démontrés l'importance des polymorphismes dans la région promotrice du gène du transporteur de la sérotonine pour les troubles de la motilité : le gène SERT codant pour la protéine SERT, situé sur le chromosome 17q11.2-q1. Un polymorphisme fonctionnel, une insertion ou une suppression de 44 paires de bases dans la région polymorphe liée au gène du transporteur de la sérotonine, a été signalé pour la première fois en 1996 par Heils.

Une association entre le polymorphisme de la région promotrice liée au transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR) et la diarrhée chez les femmes qui souffrent du SII a été reportée.

- **L'interaction des récepteurs adrénergiques et sérotoninergiques :**

Les agents adrénergiques agissent sur la fonction sensorielle et motrice du tractus gastro-intestinal humain, via les récepteurs adrénergiques α_2 (adrénorécepteurs). Trois adrénorécepteurs α_2 humains ont été identifiés : les sous types α_2A , α_2B et α_2C . Le transporteur de noradrénaline module le niveau synaptique de la noradrénaline. Il existe des preuves d'une interaction entre la sérotonine et la noradrénaline dans la modulation de la fonction gastro-intestinale. Un polymorphisme dans ADRA2C, le gène codant pour l'adrénorécepteur α_2C , est associé à une probabilité accrue de constipation chez les patients souffrant de troubles fonctionnels gastro-intestinaux, ainsi qu'à une probabilité accrue de symptômes somatiques graves et fréquents.

- **Cholecystokinine :**

La cholecystokinine (CCK) est libérée par les cellules endocrines I dans la muqueuse duodénale et jéjunale en réponse aux produits des protéines et des graisses. Les patients atteints du SII ont des taux plasmatiques de CCK à jeun et postprandiaux élevés. Le blocage thérapeutique des récepteurs CCK-A peut stimuler la motilité intestinale et peut réduire le temps de transit colique chez les patients atteints d'un SII à constipation prédominante.

Un polymorphisme du gène CCKAR (Cholecystokinine A receptor) chez les patients atteints du SII souffrant de constipation est associé à une vidange gastrique plus lente. De futures études de confirmation sont nécessaires, en raison de la petite taille de l'échantillon dans cette étude.

- **Cytokines :**

Les cytokines sont impliquées dans la régulation de la réaction immunitaire et inflammatoire avec des effets pro-inflammatoires, tels que le facteur nécrose tumorale (TNF) et l'interféron, et avec des effets anti-inflammatoires tel que l'interleukine 10 et le facteur de croissance transformant (TGF) β 1. Une prédisposition génétique à produire des quantités élevées ou faibles d'une cytokine particulière peut modifier la sensibilité à une certaine maladie, ou affecter sa manifestation clinique. Certaines études n'ont montré aucune association significative entre les génotypes TGF β et les patients souffrants du SII.

En revanche, une faible prévalence du génotype producteur élevé d'IL-10 chez les patients atteints du SII a été observée, suggérant l'association entre la prédisposition à produire de faibles quantités de cytokine et le SII.

Une autre étude a montré que le génotype TNF- α à haute production est plus répandu chez les patients atteints du SII que chez les sujets sains. Les auteurs ont conclu que les génotypes de TNF- α et d'IL-10 étaient significativement plus répandus chez les patients atteints du SII que dans le groupe témoin (9% vs 3%) et dans la diarrhée (20%) par rapport aux autres sous-types du SII (<4%). Une autre étude a montré une prévalence significativement faible du génotype IL-10 chez les patients atteints du SII par rapport aux

témoins (21% vs 32%). Cette différence pourrait être liée à la variation des fréquences des génotypes en fonction de l'origine ethnique : Le génotype IL-10 est significativement plus élevé dans la population irlandaise (34%) que chez les africains (9,5%).

La détresse psychologique :

L'association entre la détresse psychologique et le SII peut être due à des facteurs génétiques communs, mais cela reste discutable. L'association entre le trouble dépressif majeur et le SII peut impliquer des mécanismes physiopathologiques communs génétiques et environnementaux.

Une étude a montré que les facteurs de risque indépendant du SII sont : Le sexe féminin, la somatisation, le névrosisme, la phobie. La dépression et le névrosisme ne coexistent pas avec le SII par le biais de facteurs génétiques communs, tandis que la somatisation associée au SII partage des composantes génétiques communes. Les auteurs ont conclu que l'identification des gènes impliqués dans la somatisation peut représenter une clé dans la compréhension de l'étiologie du SII. (30)

5. Physiopathologie:

a. Troubles de la motilité intestinale :

L'équipe de Cann a montré que les temps de transit de l'intestin grêle étaient significativement plus courts chez les patients qui se plaignaient principalement de diarrhée et significativement plus longs chez les patients qui se plaignaient principalement de constipation ou douleur et distension par rapport aux témoins. Les temps de transit intestinal entier étaient plus courts chez les patients qui se plaignaient de diarrhée et plus longs chez les patients souffrant de constipation par rapport aux témoins. Aucune différence significative dans les taux de vidange gastrique n'a été observée entre aucun des groupes de patients et les témoins normaux. (31)

Les malades souffrant d'un SII à prédominance de constipation ont une réponse contractile exagérée à différents stimuli, tel qu'une injection de cholécystokinine, une distension du rectum, une perfusion intra-digestive, ou aux repas. Au niveau de l'intestin

grêle, des anomalies motrices ont été mises en évidence. D'autres réponses exagérées montrent cette hyperréactivité : la sécrétion gastrique, la motricité œsophagienne et la motricité vésicale. (32)

Les troubles de la motricité ont été décrits au niveau de l'intestin grêle et du colon qui ont conduit à l'arrêt de l'utilisation de la terminologie « colopathie fonctionnelle », considéré comme impropre et à l'introduction du terme de « syndrome de l'intestin irritable ». Les anomalies motrices les mieux caractérisées ont été décrites particulièrement chez les malades diarrhéiques au niveau de l'intestin grêle. Elles concernent les deux profils moteurs grêliques inter-digestif et postprandiale. Les phases III inter-digestives sont plus nombreuses et deux fois plus propagées jusque dans l'iléon chez les malades diarrhéiques. Les troubles moteurs grêliques sont déclenchés par l'alimentation mais aussi par le stress.

Les perturbations motrices coliques sont moins nettes. Les troubles moteurs coliques s'observent en majeure partie après la prise d'un repas : lors de la comparaison d'un groupe contrôle et d'un groupe de patients atteints de SII, certains patients et en particulier les patients diarrhéiques, ont une réponse motrice recto-sigmoïdienne à l'alimentation plus marquée et/ou anormalement prolongée. Les malades atteints d'un SII avec une prédominance constipation, ont inversement, une réponse colique à l'alimentation anormalement faible.

Le transit des gaz digestifs est affecté par les perturbations de la motricité qui favorisent une rétention intestinale des gaz à la base d'une sensation d'inconfort avec parfois des ballonnements.

Lors des épreuves de perfusion gazeuse intestinale, la sensation de distension était beaucoup plus marquée, pour un même volume de rétention gazeuse, chez les malades atteints du SII que chez les témoins. (33)

Le SII a toujours été considéré comme un trouble moteur intestinal. Le temps de transit est accéléré chez les patients à SII à diarrhée prédominante et est retardé chez les malades à SII constipation prédominante. (34)

L'exacerbation postprandiale de la douleur abdominale est un symptôme courant dans le SII, pour cela, la réponse motrice du côlon aux repas a fait l'objet de plusieurs études. Les études se sont concentrées sur les modèles de motilité au cours de la période postprandiale de 30 à 60 minutes. Une autre variable importante à considérer pour évaluer les diverses études de la réponse colique postprandiale est la nature du repas lui-même. Ainsi, il a été démontré que l'ampleur et la nature de la réponse colique distale à un repas sont, en grande partie, liées à la taille et à la teneur en matières grasses du repas.

Wangel et Deller ont rapporté une réponse de la motilité postprandiale significativement plus élevée parmi les sous-groupes de patients dont le symptôme prédominant était soit une douleur postprandiale soit une constipation par rapport à ceux souffrant de diarrhée indolore. (34)

Cependant, le plus grand obstacle reste cependant l'état précaire de notre compréhension de la motilité normale du côlon, sa complexité, sa variabilité intrinsèque et sa sensibilité aux influences extrinsèques continuent d'entraver les progrès. Une réponse motrice colique exagérée à certains stimuli physiologiques tels que l'ingestion de nourriture et le stress peut contribuer à la symptomatologie chez certains patients atteints du SII. (35) De même, l'accélération du transit chez certains malades diarrhéiques paraît-être en rapport avec une hypersensibilité iléale aux acides biliaries. (33)

b. Hypersensibilité viscérale :

Les mécanismes mis en jeu dans la perception de la sensibilité viscérale sont nombreux et font intervenir plusieurs types de récepteurs : les mécanorécepteurs, les chémorécepteurs et les thermorécepteurs. Le dysfonctionnement de ces récepteurs est à l'origine d'une hypersensibilité qui est responsable des troubles de la perception digestive et des symptômes. L'épreuve de distension implique la mécano-sensibilité. En 1973, Ritchie a concrétisé pour la première fois la présence d'un trouble de la sensibilité sigmoïdienne. A l'aide d'un barostat permettant une distension isobarique, on a constaté qu'un volume de 60ml induisait une douleur de 56% chez les patients présentant un SII contre 6% des sujets sains. De nombreuses études ont confirmés qu'une majorité des malades présentent une

hypersensibilité à la distension. L'abaissement du seuil de douleur est observé indépendamment de toute modification de la compliance rectale ce qui nous permet de conclure qu'il correspond bien à une hypersensibilité. Cette hypersensibilité ne se limite pas au rectum et au sigmoïde car un abaissement du seuil de perception à la distension est observé à plusieurs endroits du tube digestif tel que l'œsophage, l'estomac et l'intestin grêle.

Les autres récepteurs impliquent la chémo-sensibilité et la thermo-sensibilité. L'œsophage est acidosensible. Il représente le premier exemple de cette hypersensibilité digestive à un stimulus chimique. La chémo-sensibilité a été peu étudiée dans le SII malgré la présence de chémorécepteurs dans l'intestin grêle et le colon. Lors des distensions, certaines substances intraluminales pourraient représenter un facteur favorisant de la douleur. Le rôle d'un autre récepteur a été suggéré récemment : la capsaïcine est une molécule extraite du piment dont l'administration induit la survenue de douleurs et de nausées chez les sujets sains. Cette molécule est un activateur du récepteur ionotrope TRPV1 (transient receptor potential vanilloïde 1). Au niveau du rectum et du sigmoïde, la présence de ce récepteur est augmentée chez les malades souffrants du SII. De plus, au niveau de la muqueuse digestive, l'augmentation de TRPV1 est directement corrélée au score de douleur abdominale chez ces patients, ce qui suggère fortement son rôle dans l'hypersensibilité digestive. Un autre cofacteur dont on parle est la thermo-sensibilité. Zuo et al. ont étudié, avant et après ingestion d'eau à différentes températures, les seuils de perception à la distension rectale. Le seuil de perception à la distension rectale est abaissé de façon significative après l'ingestion d'eau froide, notamment chez les malades atteints du SII à prédominance diarrhéique. L'eau chaude de son côté ne modifie pas ce seuil.

Une hypersensibilité viscérale est plus souvent mise en évidence chez les malades ayant un SII à forme diarrhéique prédominante et inversement, certains patients constipés ont une diminution de la sensibilité rectale. Les manifestations cliniques provoquées par les distensions rectales n'étaient pas les mêmes dans les deux sous-groupes de SII : le symptôme prédominant est la sensation de crampe pour le versant constipation et une impériosité défécatoire pour ceux à prédominance diarrhéique. (32)

La physiopathologie du SII ne devrait pas être limitée aux seuls troubles sensitifs, sans prendre en compte les anomalies de la motricité. (7).

Au cours du SII, 50 à 60% des maladies souffrent d'une hypersensibilité digestive. Le seuil d'inconfort à la distension serait même plus élevé chez certains malades souffrant d'un SII avec constipation que dans une population témoin. (33) L'hypersensibilité viscérale pourrait être secondaire à une inflammation même transitoire et persister longtemps après la disparition de l'inflammation, comme le suggère le fait que certains patients développent un SII secondairement à un épisode infectieux aigu digestif, c'est le SII post infectieux (SII-PI). (Figure 5).

En outre, les patients souffrant du SII présentent généralement un phénomène d'anticipation de la réponse douloureuse qui les conduit à rapporter une sensation douloureuse pour des stimuli de moindre intensité que les sujets normaux. Chez les femmes, cette activation est tout particulièrement marquée. Malgré le fait que les données actuellement présentes sur l'intégration centrale des stimuli d'origine digestive au cours du SII soient encore fragmentaires, il est indiscutable que l'approche par imagerie fonctionnelle offre de nouvelles possibilités pour progresser dans la compréhension de la physiopathologie du SII.

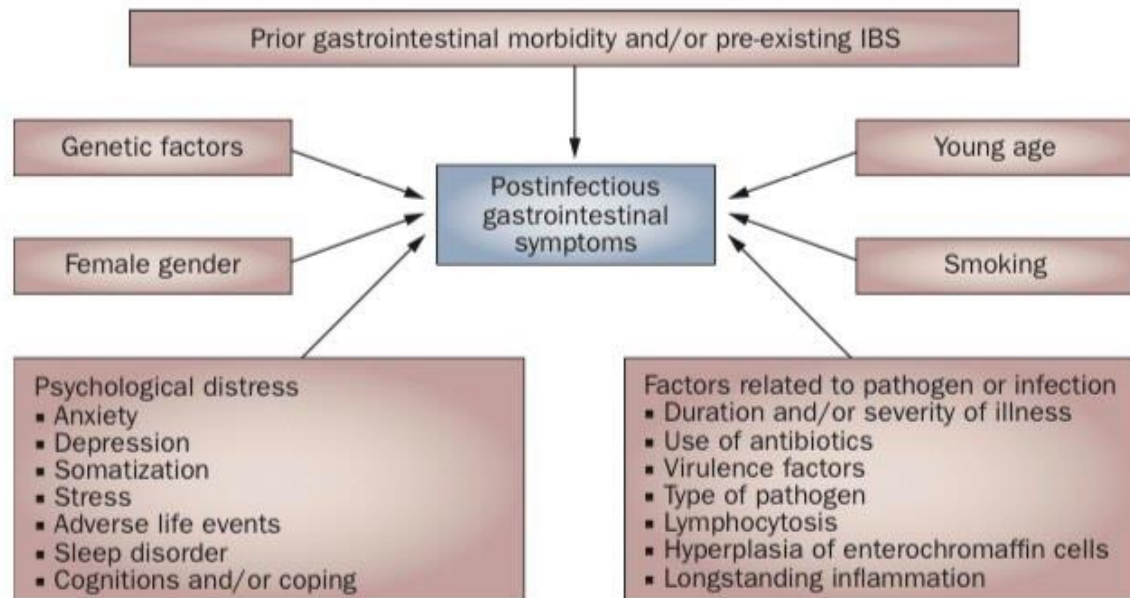


Figure 6 : Facteurs de risque potentiels pour le développement de symptômes gastro-intestinaux de longue durée compatibles avec le SII après une gastro- entérite infectieuse. [43]

Quelles sont les nouvelles pistes qui expliquent l'hypersensibilité ?

- L'activation immunitaire :

L'une des hypothèses avancées actuellement pour éclaircir l'hypersensibilité est un afflux de cellules immunocompétentes tel que les mastocytes et les lymphocytes, dans la muqueuse ou une activation accrue de ces cellules. Elles sensibiliseraient les neurones afférents primaires par le biais de la libération de leurs médiateurs en réponse à des modifications du microbiote. Une augmentation du nombre de mastocytes sur des prélèvements iléaux et coliques est l'anomalie la plus observée. Les biopsies plus profondes montrent que la densité et particulièrement le degré de dégranulation des mastocytes sont beaucoup plus élevés près des plexus et au niveau des terminaisons nerveuses et révèlent qu'il existe une corrélation étroite entre le nombre de mastocytes, leur degré de dégranulation et la sévérité des symptômes.

- L'augmentation de la perméabilité intestinale :

Plusieurs études ont montré une augmentation de la perméabilité intestinale avec une concordance entre cette augmentation et l'existence d'une hypersensibilité. Le stress augmente la perméabilité para-cellulaire épithéliale. Un régime riche en lipides pourrait également être un facteur de perméabilité accrue. (33)

a. La place du stress dans le SII :

Les facteurs émotionnels peuvent altérer la fonction de l'intestin. En effet, tout stress aigu, tel qu'un examen ou un entretien, peuvent produire une fréquence intestinale, des nausées, des vomissements ou une satiété précoce. Ces symptômes sous-entendent que des événements aigus et stressants peuvent affecter l'ensemble du tractus gastro-intestinal, en fonction de la sensibilité individuelle. Il a été prouvé que la colère aigue augmente l'indice de motilité dans le côlon et que les stress aigus tels que la musique forte et le réveil du sommeil peuvent favoriser, chez des personnes atteintes du SII, des anomalies de la motilité dans l'intestin grêle. Plusieurs travaux ont montré qu'immédiatement avant de se présenter avec un SII, les patients présentaient un score de stress significativement plus élevé que les individus sains. Les études en milieu hospitalier ont montré que les patients atteints du SII ont un excès de symptômes psychologiques (dépression, anxiété, phobie) , par rapport aux sujets témoins qui souffrent de maladies gastro-intestinales organiques et les volontaires sains. Dans l'étude de Michael J. G. Farthing et ses collègues, ils ont comparé les profils psychologiques des personnes qui consultent des médecins (les consultants), des non-consultants et des témoins exempts de symptômes provenant de la même population. Les résultats ont montré que les consultants atteints du syndrome de l'intestin irritable avaient des scores d'anxiété et de dépression significativement plus élevés que les non-consultants ou les témoins.

Les consultants ont jugé que leur propre douleur était plus sévère, fréquente, perturbatrice et prolongée pour la vie quotidienne que les non-consultants. (36)

Chez l'homme, la présence d'événements traumatisants dans l'enfance est associée au développement de la maladie. Le lien potentiel le plus étudié entre le stress et les symptômes

est la CRF « corticotropin-releasing hormone », médiateur du stress qui provoque une réponse motrice exagérée chez le patient atteint d'un SII. (20)

Généralement les patients qui souffrent du SII qui consultent un médecin pour leurs symptômes gastro-intestinaux souffrent souvent de maladies psychiatriques : 20-70% souffrent de dépression et 20-50% ont des troubles anxieux ou des paniques généralisés. Chez les malades souffrant du SII, de graves expériences vécues notamment les abus physique, émotionnel ou sexuel et les situations de stress chroniques s'observent nettement plus souvent que chez les patients atteints de maladies gastro-intestinales organiques (figure 6). Les comorbidités courantes dans le SII sont les troubles affectifs dont la somatisation, l'anxiété, l'hostilité et la phobie.

Malgré le fait que ces facteurs jouent un rôle important dans l'aggravation des symptômes, il est peu probable qu'ils soient la cause du SII. (37)

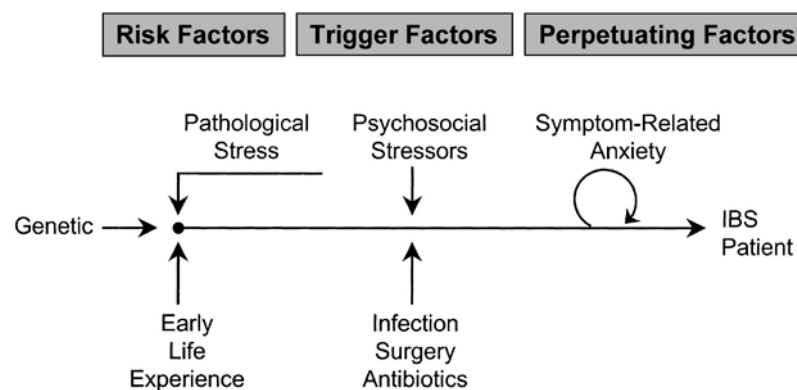


Figure 7 : Rôle du stress dans le développement et la modulation des symptômes du SII.

Différents types de « stressseurs » peuvent jouer un rôle dans la polarisation permanente de la réactivité au stress, dans l'activation transitoire de la réponse au stress et dans la persistance des symptômes. [38]

La figure 6 représente le rôle possible des différents types de facteurs de stress dans la modulation et le développement des symptômes du SII.

Les traumatismes et le stress vécu au début de la vie, sous forme de négligence ou d'abus jouent un rôle primordial dans la vulnérabilité des individus à développer des troubles gastro-intestinaux fonctionnels plus tard dans la vie. A l'âge adulte, les stress aigus tel qu'un viol ou un syndrome de stress post-traumatique où la vie de l'individu a été mise en danger, sont également des facteurs de risque important dans le développement de troubles gastro-intestinaux fonctionnels. Les facteurs de stress physiques du système digestif comme les infections entériques, les interventions chirurgicales et les traumatismes peuvent jouer un rôle similaire dans l'exacerbation des symptômes chez l'individu prédisposé. Enfin, chez le patient qui souffre déjà du SII, le conditionnement de la peur et le conditionnement intéroceptif sont susceptibles de jouer un rôle important dans le déclenchement de réactions de stress à des situations et des contextes qui, de base, ne sont pas menaçant ou stressants. Pour un grand nombre de patients qui souffrent du SII, la boucle de rétroaction positive des réponses conditionnées de la peur aux stimuli peut jouer un rôle principal dans la chronicité des symptômes. (38)

Preuves basées sur des études sur les animaux :

Sur la base des changements liés au stress chez les patients souffrant du SII, pour évaluer la vulnérabilité, les facteurs de déclenchement et de perpétuation déterminant le stress, différents modèles expérimentaux de stress chez l'animal ont été développés. Il a été confirmé qu'il y'a une corrélation étroite entre l'augmentation de la 5-HT et la génération de symptômes du SII. On a découvert que le stress psychologique sert de médiateur à l'activation immunitaire et modifie les réponses de l'organisme au stress, ce qui peut faciliter l'activation immunitaire et/ou exacerber le dérèglement de la réponse au stress dans le SII, et donc provoquer des poussées ou une exagération des symptômes.

Au-delà de l'intestin, le système nerveux central ainsi que les neurones périphériques sont impactés par le stress de début de la vie. Il a été constaté que le stress chronique d'évitement de l'eau et le stress aigu de contention peuvent tous deux augmenter la motilité du côlon et induire une hyperalgésie viscérale soutenue chez les rats. Ces dernières années, il a été également constaté que le Microbiote fécal était altéré chez les rats exposés au stress en

début de vie, et on considère que le Microbiote gastro-intestinal joue un rôle important dans la pathogénie du SII. Il existe donc des preuves solides que le SII est un trouble sensible au stress. (39)

L'absence de Microbiote intestinal augmente la réactivité de l'axe corticotrope. Une étude japonaise a montré que le taux plasmatique de corticostérone, mesuré chez des souris soumises à un stress d'immobilisation pendant une heure, était deux fois plus élevé chez les souris axéniques que chez les souris conventionnelles.

Par la suite, ce phénomène a été observé par un autre groupe utilisant un nouveau type de stress, dans lequel les souris ont été isolées pendant 30 minutes dans une cage qu'elles ne connaissent pas. Ce résultat a été confirmé chez le rat. En effet, après un stress qui consiste à placer les animaux pendant quelques minutes dans une enceinte fortement éclairée (test de l'«open-field»), on a vu que le taux plasmatique de corticostérone de rats axéniques était trois fois plus élevé à celui de rats conventionnels. Cette hypercorticostéronémie s'accompagnait d'une surexpression du gène codant la corticolibérine dans l'hypothalamus, et d'une sous-expression du gène codant le récepteur aux glucocorticoïdes dans l'hippocampe (figure 7). L'ensemble de ces données montre que l'absence de microbiote accentue la réactivité de l'axe corticotrope, en perturbant plusieurs niveaux de régulation. (40)

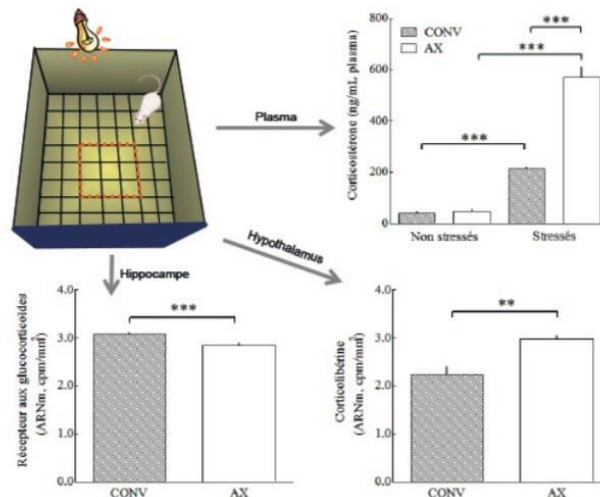


Figure 8 : Graphiques représentant la réponse de l'axe corticotrope chez des rats axéniques et conventionnels soumis au test de l'«open-field». [40]

Sous la forme d'un séjour de 6 min dans une enceinte ouverte, fortement éclairée au centre, groupe de rats a été soumis à un stress aigu (test de l'«open-field»). Le taux plasmatique de corticostérone mesuré par radio-immunologie, dans le groupe de rats témoins, non soumis au stress, est identique chez les individus axéniques (AX) et conventionnels. Dans le groupe de rats soumis au stress, il est trois fois plus élevé chez les individus axéniques que chez les individus conventionnels. Cette différence s'accompagne d'une surexpression du gène codant la corticolibérine dans l'hypothalamus, et d'une sous-expression du gène codant le récepteur aux glucocorticoïdes dans l'hippocampe des rats axéniques. Grâce à la quantification de leur ARN messagers par hybridation in situ, il a été possible de mesurer l'expression des gènes. (40)

Le SN entérique contrôle le fonctionnement sécrétoire, moteur et vasculaire du système digestif. Il est composé de 200 millions de neurones, c'est mille fois moins que le cerveau mais tout autant que la moelle épinière.

La réaction de stress devient pathologique une fois que l'adaptation ne répond pas aux exigences du milieu, ce qui conduit à l'apparition de troubles métaboliques, fonctionnels voir lésionnels. (9) (Figure 8).

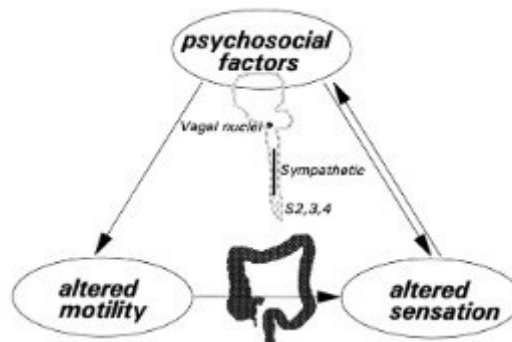


Figure 9 : Cadre conceptuel des mécanismes interagissant dans le développement du SII, un désordre biopsychosocial qui implique l'axe intestin cerveau. [13]

b. Troubles de l'immunité lors du SII :

Chez les patients atteints du SII, les dosages de cytokines n'ont révélé aucun changement majeur des niveaux basaux, excepté l'IL6 et de l'IL8, qui se sont révélées être modérément augmentées dans certaines études. Récemment, une diminution des niveaux de la cytokine anti-inflammatoire IL10 a été signalée chez les enfants souffrant du SII, mais pas encore chez les adultes. Les altérations de la production de ces cytokines pro-inflammatoires qui sont principalement produites par les monocytes et les macrophages, suggèrent une augmentation de l'activité immunitaire innée chez les patients atteints du SII. En conséquence, les données recueillies auprès de patients atteints du SII à prédominance diarrhée indiquent une augmentation de l'activité des protéases dans les selles et dans le liquide jéjunale et une augmentation de la libération de NO dans la muqueuse rectale, ce qui indique l'implication potentielle des mastocytes dans la libération accrue de médiateurs inflammatoires. Cette constatation est cohérente avec les données indiquant une augmentation des niveaux sanguins

de médiateurs inflammatoires lipidiques tels que la prostaglandine E2 et le leucotriène, qui sont libérés par les mastocytes nouvellement formés.

L'activation potentielle du système immunitaire inné de l'intestin dans le SII pourrait être le signe d'une infection antérieure et/ou d'une inflammation de faible intensité en cours. À cet égard, on a constaté chez des patients souffrant du SII, des niveaux fécaux accrus de la bêta-défensine HBD2 humaine, un peptide antimicrobien produit par les cellules épithéliales intestinales.

Les mastocytes sont des cellules immunitaires innées impliquées dans l'allergie alimentaire, la cicatrisation des plaies et la protection contre les agents pathogènes. Ils subissent un processus de dégranulation, qui conduit à la libération de composés tels que l'histamine, la tryptase et la chymase. Le résultat le plus constant de toutes les études examinées est un nombre accru de mastocytes de type muqueux dans l'intestin des patients atteints du SII. La plupart des études ont évalué la contribution des mastocytes à la pathophysiologie du SII quantitativement (c'est-à-dire la quantification des mastocytes) mais pas qualitativement (c'est-à-dire l'activation des mastocytes).

Chez les patients souffrants de tous les sous-types cliniques du SII, une augmentation de la densité des mastocytes est fréquemment observée dans la muqueuse et dans tout le tractus intestinal. (figure 12).

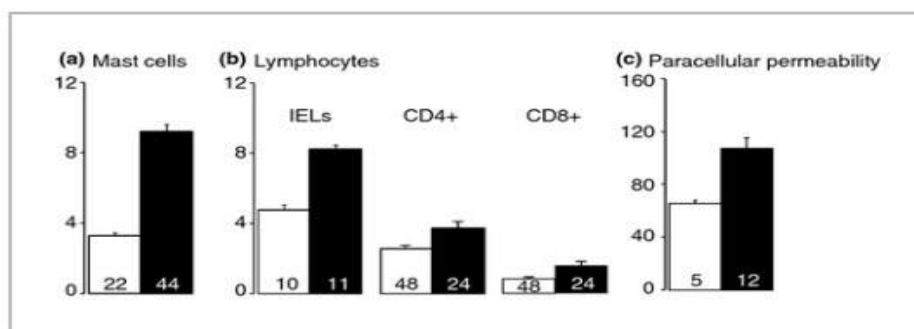


Figure 10 : Activation immunitaire et augmentation de la perméabilité intestinale chez les patients atteints du SII.

(a) Augmentation de la surface de la lamina propria colique occupée par les mastocytes chez les patients atteints du SII.

(b) Augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux dans le rectum des patients atteints du SII (à gauche : pour 100 cellules épithéliales). Augmentation de la surface de la lamina propria colique occupée par les lymphocytes chez les patients atteints du SII (au milieu : CD4+ ; à droite : CD8+).

(c) Augmentation de la perméabilité paracellulaire à l'acide sulfonique dans les biopsies coliques de patients atteints du SII. [40]

Les lymphocytes T et B des muqueuses sont des éléments clés de la réponse immunitaire adaptative de l'intestin aux agents pathogènes. En plus des lymphocytes T classiques, les lymphocytes intra-épithéliaux intestinaux (LIE) sont particulièrement importants car ils résident naturellement dans la muqueuse intestinale où ils constituent la première barrière immunitaire de l'hôte contre les agents pathogènes. Les LIE stimulent également la cicatrisation des muqueuses à la suite d'une blessure aiguë. C'est pourquoi de nombreuses études ont évalué les populations de lymphocytes (T, LIE et B) chez les patients atteints de SII. (Figure 10)

Cependant d'autres études ont montré que les patients atteints du SII ont une densité lymphocytaire normale dans différents segments de tissu intestinal. Ces différences pourraient résulter de l'utilisation de différents marqueurs lymphocytaires et de différentes méthodes de quantification. Il semble que les changements de densité lymphocytaire soient plus fréquemment observés dans le sous-type SII-PI (Syndrome de l'intestin irritable post-infectieux). Il est donc possible que d'autres pathologies classiquement associées à une réactivité anormale du système immunitaire aient pu être confondues avec les résultats lors des expériences. (40)

c. Inflammation intestinale :

Chez les sujets atteints de SII-PI, il existe une corrélation entre le maintien de la réaction inflammatoire et les symptômes voire entre l'hyperplasie des cellules

entérochromaffines du côlon et le degré d'anxiété et de dépression ou la détérioration de la qualité de vie. Dans une étude portant sur 44 sujets SII, hommes et femmes, constipés et diarrhéiques, les auteurs ont établi l'existence d'une relation étroite entre le nombre de mastocytes situés à moins de 5 microns d'une terminaison nerveuse et la fréquence ou l'intensité des épisodes douloureux. (41)

Dans l'ensemble, la plupart des études ont fait état de niveaux d'expression de cytokines altérés. De plus preuves cliniques récentes ont montré que les taux de trypsine et de thrombine sont augmentés dans les biopsies coliques et rectales de patients atteints du SII. (40)

Une micro-inflammation, mise en évidence chez les patients ayant un SII post-infectieux ou non, pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie du SII, en particulier dans la dysfonction épithéliale.

La première preuve de l'implication possible d'un composant inflammatoire dans la paroi intestinale de patients atteints du SII a été rapportée au début des années 1960 par Hiatt et Katz qui ont détecté un nombre accru de mastocytes dans la musculature externe de spécimens de colons chirurgicaux. Comme il n'existe plus d'échantillons de pleine épaisseur provenant de patients atteints du SII, des études plus récentes ont porté sur la muqueuse.

La muqueuse intestinale contient un système immunitaire qui peut être considéré comme "physiologiquement enflammé". Ainsi, une inflammation de faible grade ne peut être évaluée qu'à l'aide d'évaluations quantitatives. En utilisant cette approche, il a été démontré que les patients atteints de SII ont une augmentation significative mesurable des cellules immunitaires dans la muqueuse du côlon par rapport aux sujets sains. Cette inflammation de faible grade semble être plus prédominante dans le côlon droit que dans le côlon gauche.

Des études montrent une augmentation similaire du nombre de cellules entérochromaffines dans le SII-PI par rapport à une population témoin. Les chiffres de ces cellules ont également été associés à une sensibilité rectale accrue dans le SII-D.

Le SII-PI pourrait bien impliquer des changements inflammatoires dans l'intestin grêle ainsi que dans le côlon puisque la perméabilité de l'intestin grêle est augmentée. (42)

Divers mécanismes peuvent contribuer à l'inflammation de bas grade des muqueuses chez les patients atteints du SII. L'attention s'est de plus en plus portée sur le rôle des gastro-entérites aiguës antérieures comme cause précipitante de l'inflammation. Les patients atteints du SII font souvent référence au fait que leurs symptômes se sont développés brusquement à la suite d'un épisode de dysenterie, une association qui a été reconnue pour la première fois il y a environ 40 ans par Chaudary et Truelove. C'est cette association que l'on appelle SII post-infectieux. Les facteurs de risque associés au SII post-infectieux comprennent la durée prolongée de la maladie initiale, le sexe féminin et les troubles psychologiques avant la maladie. On pense également que l'utilisation d'antibiotiques pendant une gastro-entérite bactérienne aiguë augmente le risque de développement de symptômes à long terme.

Dans la physiopathologie du SII post-infectieux, des temps de transit gastro-intestinal modifiés, une hypersensibilité viscérale et des facteurs psychosociaux ont tous été impliqués. Des études suggèrent que les patients sont incapables de réguler l'inflammation intestinale après l'expulsion de l'agent infectieux. (43)

Un large éventail de facteurs (par exemple, des épisodes antérieurs de gastro-entérite infectieuse, des facteurs génétiques, des allergies alimentaires et une microflore intestinale altérée) évoque une inflammation de bas grade des muqueuses, capable de sensibiliser à la fois les neurones afférents primaires intrinsèques (IPAN) et les neurones afférents primaires extrinsèques. Une stimulation anormale des IPAN entraîne une altération de la fonction motrice intestinale, tandis que la sensibilisation des neurones afférents primaires extrinsèques évoque une hypersensibilité viscérale et la génération de symptômes. (44)

d. Rôle de la bile :

Les acides biliaries (AB) primaires sont biosynthétisés dans le foie par l'oxydation du cholestérol, conjugués à la glycine ou à la taurine et sécrétés dans l'intestin par le canal biliaire. Dans l'intestin, les résidus de glycine et de taurine sont éliminés, et une partie des

acides biliaires est convertie en acides biliaires secondaires par le Microbiote intestinal. Il est concevable que la dysbiose microbienne observée chez certains patients atteints du SII puisse être associée à un déplacement des microbes qui métabolisent et conjuguent les acides biliaires primaires, comme l'ont suggéré des études préliminaires. Il a été proposé que les acides biliaires constituent une cause primaire des symptômes de la maladie chez environ 30% des patients adultes atteints du SII-D. (45)

Les études ont montré qu'une excrétion élevée d'AB fécale est associée à un phénotype d'SII-D plus significatif, caractérisé par une plus grande quantité de graisses fécales et une tendance à l'accélération du transit colique. Une excrétion supérieure à la normale (en 48h) est utilisée comme indice de malabsorption des acides biliaires (MAB). (46)

Jusqu'à un tiers des patients atteints de SII-D ou de diarrhée fonctionnelle peuvent présenter une MAB idiopathiques à l'âge adulte. De plus, les acides biliaires peuvent augmenter la perméabilité du côlon. (47)

Une étude montre que les patients atteints d'SII-D, présentent une synthèse hépatique d'AB et une excrétion d'AB dans les selles supérieures à celles des sujets témoins et des patients atteints d'SII-C. Néanmoins, il n'a pas été observé de carence en AB chez les patients atteints de SII-C. Une interprétation des résultats est que les différences de biosynthèse des AB ou d'excrétion des selles sont à l'origine de l'augmentation du poids des selles et de la présentation clinique du SII-D. Cependant, une autre interprétation est que le transit colique rapide peut diminuer l'absorption des AB dans le côlon, alors que le transit lent peut augmenter l'absorption des AB dans le côlon, ces différences d'absorption entraînant alors une augmentation de la synthèse de la AB dans le SII-D et une diminution de la synthèse de la AB dans le SII-C (48)

Dans une étude de suivi, il a été montré que les acides biliaires fécaux non conjugués étaient associés aux caractéristiques des selles dans le SII. Une étude française a montré que la concentration en acides biliaires fécaux était associée à la fréquence et à la consistance des selles, mais pas à la douleur et au ballonnement. (49)

Les résultats de l'étude de Slattery et al. montrent que plus d'un patient sur quatre répondant aux critères internationalement acceptés pour le SII-D souffre de MAB. (50)

e. La place de l'alimentation :

Un lien entre la survenue des symptômes et l'alimentation est décrit chez la plupart des patients souffrant d'un SII. Cette relation est devenue une de leurs préoccupations majeures au cours des consultations, sachant que la prise alimentaire déclenche ou aggrave les symptômes. Des études prospectives confirment ce lien. En effet, la présence d'un lien entre la symptomatologie du SII et l'alimentation est associée à la sévérité des symptômes et à une diminution de la qualité de vie. Le rôle potentiellement toxique des « FODMAPs » (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols), tels que les fructo-oligosaccharides, le fructose, les fructanes ou le lactose, est actuellement bien admis. Ces courtes chaînes de carbones sont caractérisées par le fait qu'elles sont peu absorbées dans l'intestin grêle, qu'elles ont un effet osmotique mais aussi par le fait qu'elles sont rapidement fermentées par la flore. Ce phénomène engendre la production d'acide gras à chaîne courtes et de gaz tel que l'hydrogène, le méthane et le dioxyde de carbone, qui causent de nombreux symptômes comme les ballonnements, la douleur, les nausées et les troubles du transit, de manière plus marquée chez les patients atteints du SII. En stimulant les mécanorécepteurs digestifs, la distension intestinale peut accentuer la douleur ou la déclencher (Figure 10).

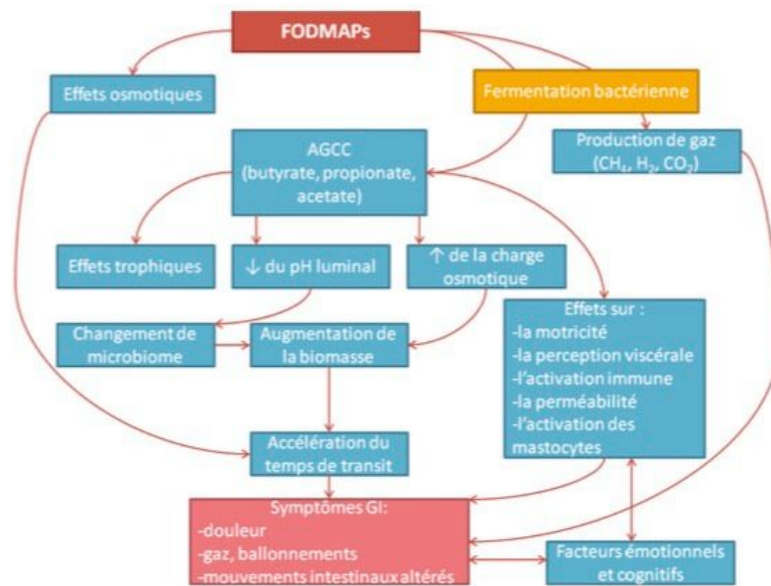


Figure 11 : Les différents mécanismes par lesquels les FODMAPs peuvent engendrer des symptômes gastro-intestinaux. [47]

De nos jours, Il y a de plus en plus de preuve de l'efficacité d'un régime pauvre en FODMAP chez les patients atteints d'un SII. En 2008, l'équipe australienne de Shepherd et Gibson ont fait la première étude contrôlée et randomisée en double aveugle qui a démontré un lien entre les FODMAP et les symptômes. Chez plus de 70% des 25 patients, une solution de fructose ou de fructanes entraînait la survenue de symptômes en comparaison à 14% avec une solution de glucose. Ceci a été confirmé par une amélioration symptomatique, après régime pauvre en FODMAP, chez 52 à 76% des patients souffrant d'un SII sur plusieurs études rétrospectives, randomisées avec des biais d'interprétation. (Tableau 6)

Tableau 5 : Représentation des sources de protéines végétales à faible teneur en FODMAP ainsi que des sources de protéines végétales à haute teneur en FODMAP. [43]

Sources de protéines végétales à faible teneur en FODMAP (à favoriser)	Sources de protéines végétales à haute teneur en FODMAP (à limiter)
Amandes, noisettes, pacanes (10)	Boisson de soya
Arachides (32)	Burgers végétaliens du commerce
Beurre d'amande (15 ml/1 c. soupe)	Charcuteries végétaliennes
Beurre d'arachide (30 ml/2 c. soupe)	Haricots azuki, bouillis
Edamame, écossées (125 ml/½ tasse)	Haricots blancs, bouillis ou en conserve
Graines de chia, tournesol, citrouille (30 ml/2 c. soupe)	Haricots noirs, bouillis ou en conserve
Graines de lin, de sésame (15 ml/1 c. soupe)	Haricots rouges, bouillis
Haricots azuki en conserve, bien rincés (60 ml/¼ tasse)	Noix de cajou
Haricots de Lima, bouillis ou en conserve, bien rincés (60 ml/¼ tasse)	Pâtes alimentaires à base de légumineuses
Haricots mungo, bouillis (60 ml/¼ tasse)	Pistaches
Haricots rouges en conserve, bien rincés (125 ml/½ tasse)	Pois cassés
Isolat de protéines de pois (sans inuline) (40 g/2 c. soupe)	Pouding au soya
Isolat de protéines de riz germé (sans inuline) (40 g/2 c. soupe)	Protéine végétale texturée
Lentilles vertes/rouges, bouillies (60 ml/¼ tasse)	Saucisses végétaliennes du commerce
Lentilles en conserve, bien rincées (125 ml/½ tasse)	Sans-viande haché
Noix de macadam (20)	Tofu aromatisé du commerce
Noix de Grenoble (10 moitiés)	Tofu mou (soyeux)
Noix de pin (15 ml/1 c. soupe)	
Pois chiches en conserve, bien rincés (60 ml/¼ tasse)	
Quinoa, cuit (250 ml/1 tasse)	
Seitan (gluten de blé), nature (30 g)	
Tempeh, nature (100 g)	
Tofu nature, ferme (2/3 tasse, 160 g)	

L'efficacité du régime pauvre en FODMAP a été étudiée dans de nombreux essais notamment sur les symptômes digestifs (consistance des selles, besoin impérieux), sur l'anxiété ainsi que sur la qualité de vie. Les cliniciens sont aujourd'hui autorisés à proposer ce régime en première intention. Des modifications de la flore colique avec une réduction de la proportion et de la concentration en bifidobactéries, un pH colique plus élevé, une plus grande

diversité bactérienne mais une diminution de la charge bactérienne totale sont induits par ce régime.

Le régime pauvre en FODMAP, en plus de ces effets sur la flore, induit des modifications du métabolisme, avec une diminution de la production d'acides gras à chaînes courtes, de la perméabilité ainsi que de l'immunité intestinale.

Par contre, ce régime contient des limites comme le fait que tout d'abord, les patients rencontrent des difficultés pour y adhérer de façon stricte car il s'agit d'un régime très restrictif et contraignant. D'un autre côté, vu que les effets sur le microbiote sont encore inconnus, il n'est pas recommandé de poursuivre ce régime au long cours car le patient s'expose à un risque de carences nutritionnelles. Il faut donc, réintroduire de façon progressive et individuelle chaque FODMAP. Dans une étude norvégienne en cross-over, après un régime pauvre en FODMAP, la réintroduction de fructo-oligosaccharides annule l'ensemble de ces effets. Cette étude souligne également la variabilité interindividuelle de la réponse au régime. La majoration des apports de fructose peut être à elle seule responsable de l'apparition de symptômes digestifs. (48)

Wahnschaffe et al. ont découvert que les patients atteints de SII-D, qui étaient positifs pour l'antigène leucocytaire humain (HLA) DQ2, un biomarqueur génétique de la maladie cœliaque, avaient environ cinq fois plus de chances de répondre à un régime sans gluten que les patients atteints de SII qui étaient négatifs pour le HLA DQ2. (44)

Les aliments souvent signalés comme provoquant des symptômes sont le blé, les céréales, les légumes, les produits laitiers, les aliments gras, les aliments épicés, le café et l'alcool et sont particulièrement associés aux douleurs abdominales et aux problèmes de gaz.

Une consommation élevée de graisses, par exemple, est associée à une réponse motrice colique exagérée à l'alimentation et à une sensibilité viscérale accrue chez les patients souffrant du SII. Les hydrates de carbone mal absorbés, comme le lactose, le fructose et les galacto- ou fructo-oligosaccharides (fructanes), peuvent entraîner une distension luminale par effets osmotiques et une production accrue de gaz due à la fermentation microbienne. Bien

qu'il s'agisse d'un phénomène physiologique normal, il peut entraîner des symptômes chez les sujets dont le microbiote est altéré, qui présentent une sensibilité viscérale accrue et/ou une manipulation anormale des gaz. Des études non contrôlées indiquent une amélioration des symptômes après le retrait des produits contenant du lait ou du blé du régime alimentaire. Toutefois, ces études doivent être interprétées avec prudence en raison d'une importante réponse placebo et nocebo dans le SII. Les aliments peuvent également provoquer l'apparition de symptômes par activation immunitaire ou altération des réponses neuroendocriniennes.

Les bactéries intestinales jouent un rôle important dans la digestion des composants alimentaires, ce qui donne lieu à des métabolites qui peuvent contribuer directement ou indirectement aux symptômes du SII.

La fermentation des résidus de protéines, principalement dans le côlon distal, produit une variété de métabolites, qui sont toxiques et nuisibles pour l'intestin.

Les glucides utilisant des bactéries gastro-intestinales telles que *Dorea* spp, principales bactéries productrices de gaz dans l'intestin humain, ont été signalés comme étant significativement plus abondants chez les patients atteints du SII. La surproduction de gaz, en particulier d'hydrogène, a été associée à des symptômes du SII, notamment des douleurs abdominales et des flatulences. En général, l'hydrogène produit dans l'intestin est éliminé le plus efficacement par les archées méthanogènes qui semblent être épuisées chez les patients atteints du SII-D et augmentées chez les patients atteints de constipation.

Une autre voie d'élimination des gaz est la conversion en acétate par des bactéries acétogènes, *Blautia* spp. Ce sont des bactéries intestinales très répandues et dominantes, dont on a constaté qu'elles étaient élevées chez les patients atteints du SII. Il est intéressant de noter que le principal produit final de la fermentation, l'acétate, a été signalé comme ayant augmenté de manière significative chez les patients atteints du SII.

Une étude récente a fait état d'une réduction de l'abondance bactérienne totale suite à l'introduction d'un régime à faible teneur en FODMAP. (51)

Il existe maintenant des preuves qui soutiennent le régime alimentaire pauvre en FODMAP comme thérapie de première ligne dans le SII, démontrant une amélioration significative des symptômes chez 70% de tous les sous-types de patients atteints du SII. (52) Le terme SGNC (sensibilité au gluten non cœliaque) désigne les personnes qui ne souffrent pas de la maladie cœliaque, mais dont les symptômes s'améliorent en éliminant le gluten de leur alimentation. Lors d'essais cliniques, même chez les personnes dont les tests de la maladie cœliaque sont négatifs, le retrait du gluten du régime alimentaire a amélioré les symptômes des patients. (53)

Le traitement nutritionnel du SII consiste tout d'abord à appliquer certaines mesures générales dont, entre autres, éviter l'ingestion d'air avec le bol alimentaire de manière excessive (aérophagie), manger lentement et à des heures régulières, fractionner les repas, éviter de boire beaucoup de liquides pendant les repas et réduire la consommation de matières grasses ainsi que de stimulants intestinaux tel que la caféine, la nicotine et l'alcool. L'approche FODMAP est appliquée sous forme d'un protocole contenant trois phases : La phase d'élimination qui dure 2 à 6 semaines, la phase de réexposition qui s'étend sur 9 à 10 semaines et enfin la phase de réintroduction qui a une durée variable. Les deux dernières phases ont une importance particulière car elles permettent au patient d'identifier les quantités maximales d'aliments riches en FODMAPs qu'il est capable de tolérer. (43)

6. Rôle du microbiote dans le SII :

Au cours du SII, l'écosystème intestinal peut être quantitativement et/ou qualitativement anormal. L'apparition d'une inflammation intestinale et le déclenchement des troubles moteurs grêliques est favorisé par une pullulation bactérienne au niveau grêlique. Une production élevée de méthane est fréquente chez les patients atteints du SII avec constipation. De plus, il y'a une corrélation entre la sévérité du ralentissement du transit et la quantité de méthane produite. L'équipe de Pimentel a été une des premières équipes à proposer l'hypothèse d'une colonisation bactérienne. Cette conjecture s'est trouvée renforcée par une amélioration symptomatique significative après un traitement de dix jours par la néomycine ou la rifaximine. Il a été remarqué que c'est surtout les patients très méthano-

producteurs avant le traitement antibiotique, qui ont été le plus concerné par la réduction de l'inconfort abdominal et des troubles du transit. Cette prolifération microbienne contribue au ballonnement abdominal dont se plaignent les malades atteints du SII. Basées sur la culture de la flore bactérienne fécale, les premières études ont montré une diminution des bifidobactéries, des coliformes et des lactobacilles mais aussi une augmentation des bactéroïdes et des entérobactéries. Une étude finlandaise a obtenu deux résultats. Le premier est la confirmation que la flore était différente entre les patients atteints du SII et les patients témoins sains. En effet, les malades souffrant du SII ont une nette diminution des *Collinsella* et des lactobacilles. Le deuxième aboutissement de cette étude est l'identification des différences de taille dans la composition de la flore fécale entre les sous-groupes de SII. En effet, les patients souffrant d'une alternance diarrhée-constipation présentent une plus grande proportion de bactériodes et d'*Allisonella*. En ce qui concerne les malades appartenant au sous-groupe des diarrhéiques purs, ils ont un plus faible nombre de bifidobactéries.

Il a été démontré que certaines souches de lactobacilles et de bifidobactéries possèdent un effet anti-inflammatoire. De plus, la diminution de certaines colonies bactériennes peut être un facteur entretenant l'activation du système immunitaire de l'hôte, spécialement après une première infection intestinale. D'un autre côté, les différentes colonies bactériennes n'ont pas les mêmes propriétés métaboliques. En effet, les bifidobactéries transforment principalement les oligosaccharides alors que les bactériodes ont une action protéolytique mais aussi saccharolytique. D'autre part, une hypersensibilité rectale ou colique à la distension peut être induite par une production accrue de gaz ou de butyrate. (54)

Le Microbiote luminal et muqueux composent le Microbiote intestinal. La composition du Microbiote luminal ainsi que muqueux diffère entre les patients qui souffrent du SII et les témoins sains. (55) Récemment, les signatures globales les plus significatives liées au SII comprennent une diminution de près de 2 fois du niveau de *Bacteroidetes*, une diminution de 10% du niveau *d'Actinobacteria*, avec une réduction de 1,5 fois des *Bifidobacteria*, et une augmentation de 5% du niveau de *Firmicutes*. Le niveau et l'importance de ces signatures microbiennes caractéristiques du SII sont sans précédent et sont examinés avec une attention particulière pour leur impact sur l'activité microbienne et la physiologie de

l'hôte. L'abondance accrue de membres des Firmicutes, au détriment de ceux appartenant aux Bacteroidetes, ce qui a pour conséquence un ratio Firmicutes/Bacteroides deux fois plus élevé chez les patients atteints du SII. Étant donné que l'intestin des patients atteints du SII est caractérisé par une fonction de barrière altérée et une perméabilité anormale de l'épithélium, il est possible que les métabolites microbiens du Microbiote perturbé puissent déclencher des réponses qui conduisent à la pathologie du SII. L'abondance réduite de *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, et non de *B. catenulatum*, semble être un marqueur du SII. On a remarqué que tous les produits probiotiques qui réduisent efficacement les symptômes du SII contiennent des *Bifidobacterium* spp. On a constaté que les patients atteints du SII portaient en moyenne 2 fois moins de divers groupes appartenant aux Bacteroidetes que les sujets sains. Une analyse plus approfondie a confirmé que les patients atteints du SII étaient presque exclusivement porteurs de Microbiote appartenant à l'entérotipe 3 (98,4%). Comme il est peu probable qu'une transition entre les entérotypes puisse se produire, on peut supposer que les individus possédant un Microbiote ES3 ont une prédisposition à développer un SII. Si tel est le cas, cela pourrait améliorer considérablement le diagnostic précoce et éventuellement le traitement du SII. (56)

7. Effet du SII sur l'état psychologique du patient :

Dans le domaine de la médecine, on distingue la qualité de vie générale et la qualité de vie spécifique à une maladie. La qualité de vie générale est une mesure de la perception globale de la santé d'une personne. La qualité de vie générale représentative peut être évaluée à l'aide de l'enquête de santé abrégée en 36 points de la Medical Outcome Study (SF-36) ou de l'enquête EuroQOL. Le SF-36 est l'instrument le plus populaire pour évaluer le fonctionnement physique, le rôle physique, la douleur corporelle, la perception générale de la santé, la vitalité, le fonctionnement social, le rôle émotionnel et la santé mentale. La qualité de vie spécifique à une maladie est une mesure des perturbations de la vie qui sont spécifiquement causées par la maladie. (57)

L'étude de Paul Enck a montré que les personnes présentant des symptômes du SII qui répondent aux critères de Rome III ont une qualité de vie plus faible. La cohorte de personnes

étudiée souffrant du SII dans la communauté a obtenu un score moyen de 0,739 pour l'indice EQ5D (score de qualité de vie liée à la santé). Ce résultat est comparable aux patients qui souffrent d'autres maladies graves et débilitantes telles que les maladies cardiaques ischémiques chroniques, qui ont obtenu un score moyen de 0,738 dans une étude. Ces taux élevés et l'impact négatif important contribuent à une lourde charge de morbidité et à une augmentation des coûts des soins de santé pour la communauté. Les personnes interrogées étaient plus susceptibles d'avoir le SII lorsqu'elles avaient un degré d'anxiété ou de dépression plus élevé. Il est bien connu que les troubles psychologiques sont courants dans le SII et peuvent entraîner des changements dans la perception des sensations viscérales chez les patients atteints de cette pathologie. Il est recommandé d'explorer activement et de gérer les troubles psychologiques chez les patients atteints du SII. Des études asiatiques montrent que le SII est plus fréquent chez les personnes jeunes et plus instruites (58)

La qualité de vie des patients atteints du SII est très perturbée. Dans une étude, les patients atteints du SII ont présenté une altération générale de la qualité de vie, à l'exception du fonctionnement physique, ce qui montre que les témoins sont en bonne santé. Le degré de perturbation de la qualité de vie générale chez les patients atteints du SII s'est révélé pire que chez ceux atteints de reflux gastro-œsophagien, de diabète sucré ou de maladie rénale chronique grave. La qualité de vie spécifique à la maladie, telle que mesurée par le QOL (Quality of life) du SII chez les patients atteints de SII-D ou de SII-M, était pire que celle des patients atteints de SII-C dans une étude. Une autre étude a révélé que la qualité de vie des patients atteints du SII était davantage influencée par les symptômes extra-intestinaux - tels que la fatigue, le manque d'énergie, le sentiment que leur corps a un problème sérieux, la tension, la nervosité, le désespoir, la difficulté à dormir et un faible intérêt sexuel - que par les symptômes gastro-intestinaux. Les dimensions psychologiques et psychosociales de l'ingestion de nourriture pourraient également jouer un rôle. Manger avec sa famille et ses amis est probablement la forme d'interaction sociale la plus courante dans le monde. L'incapacité de participer à un élément aussi fondamental des relations sociales par crainte de la douleur, de l'urgence, de la diarrhée ou de la distension survenant pendant ou immédiatement après un repas peut être dévastatrice et peut entraîner un isolement social. Des

études systématiques ont précisé que l'amélioration de la douleur liée au SII par le traitement entraîne une meilleure qualité de vie chez les patients atteints de SII. (57)

Des recherches antérieures ont montré l'impact significatif du SII sur la qualité de vie au travail, la productivité du travail et les activités quotidiennes. Dans l'étude de Jessica L. Buono et al. les personnes interrogées souffrant du SII-D ont déclaré une qualité de vie liée à la santé (QVLS) nettement inférieure, notamment des niveaux de bien-être mental et physique à ceux des témoins. Les personnes interrogées employées souffrant de SII-D dans cette population ont signalé des niveaux d'absentéisme et de perte de productivité globale significativement plus élevés que les témoins, avec 3,9 jours de travail manqués de plus par an pour les personnes atteintes de SII-D. La perte de temps de travail s'est traduite par des coûts indirects de 2486 dollars de plus par an pour les répondants salariés atteints du SII-D dans cette population. Cela suggère que les patients peuvent être affectés par les symptômes chroniques associés au SII-D d'une manière qui entrave leur capacité à maintenir des niveaux élevés de productivité au sein de la main-d'œuvre. Cette perte de productivité et cette diminution de l'activité soulignent encore davantage l'impact significatif des symptômes du SII-D sur les patients et la société en général, en dehors des coûts médicaux directs qui peuvent également être subi en raison de ce trouble. (59)

Le SII est un trouble multifactoriel lié au stress qui a un impact négatif sur la qualité de vie des patients et qui ne fait pas l'objet d'interventions cliniques efficaces. Une approche personnalisée des patients atteints du SII peut permettre d'identifier les mécanismes étiologiques et de perpétuation derrière l'exacerbation des symptômes et aider à orienter les interventions médicales, nutritionnelles, psychologiques et/ou physiques afin d'optimiser les soins aux patients. (60)

8. Diagnostic :

Il est important d'établir un diagnostic du SII car des millions de patients sans diagnostic définitif présentent des symptômes qui peuvent être traités si le diagnostic approprié est posé. Des symptômes non traités réduisent la productivité en raison de l'absentéisme et l'absence de diagnostic peut entraîner des procédures et des opérations

chirurgicales inutiles. Le diagnostic du SII est difficile car les symptômes ne sont pas spécifiques et il n'y a pas de marqueur biologique pour détecter et diagnostiquer avec précision le SII. Il y'a une série d'autres maladies dont les symptômes peuvent imiter le SII. Les critères de Rome, y compris Rome III, encouragent les cliniciens à établir un diagnostic positif sur la base des symptômes et soulignent que le SII n'est pas un diagnostic d'exclusion malgré son large diagnostic différentiel. Le comité Rome III souligne que "le SII est souvent correctement diagnostiqué sans qu'il soit nécessaire de procéder à des tests". Les médecins ignorent systématiquement les critères publiés et la plupart d'entre eux continuent de croire que le SII est un diagnostic d'exclusion et non un diagnostic positif. (61) Afin d'éviter des investigations inutiles, coûteuses ou potentiellement dangereuses chez les patients suspectés d'être atteints du syndrome de l'intestin irritable, il est nécessaire d'inclure des essais thérapeutiques dans le processus de diagnostic et d'évaluer le symptôme prédominant et son mécanisme sous-jacent avec des outils de diagnostic cliniquement applicables et relativement peu coûteux. (62) Plusieurs critères cliniques ont été développés dans le but de standardiser le diagnostic du SII. Ces critères comprennent ceux de Manning en 1976, Rome I en 1990, Rome II en 1999 et Rome III en 2006. Les critères de références actuelles sont les critères de Rome III. (63) En 2013, Begtrup et al. ont rapporté les résultats d'une stratégie de diagnostic positif, basée sur les critères de Rome III sans signe d'alarme (NFS et CRP), par rapport à une stratégie de diagnostic d'exclusion (biologie, rectosigmoïdoscopie et biopsies) avec un suivi d'un an. Les deux stratégies étaient comparables en termes de rentabilité diagnostique, évolution des symptômes et qualité de vie. (64)

La prise en charge doit débuter par une anamnèse. (62) L'interrogatoire clinique est primordial et met en jeu d'une part l'identification de symptômes considérés comme typiques du SII et d'autre part l'identification de signes d'alarme que l'on nomme « red flags » qui eux, peuvent suggérer d'autres diagnostics. Pour cela, il faut interroger le patient sur les symptômes suivants (Tableau 7) :

Tableau 6 : Tableau représentant les différents points qu'il faut aborder avec le patient lors de l'anamnèse. (62)

Symptômes	Caractéristiques
Le type d'inconfort abdominal ou de douleurs abdominales	La chronicité des symptômes, le type de douleur : intermittente ou continue, les épisodes antérieurs de douleurs, la localisation de la douleur, soulagement de la douleur par la défécation ou le passage de gaz, la douleur nocturne est inhabituelle et doit être considérée comme un symptôme d'alarme
Autres symptômes abdominaux	Ballonnements, distension abdominale, borborygmes, flatulences. (*)
La nature des troubles intestinaux associés	Constipation, diarrhée, alternance de constipation et de diarrhée.
Troubles de la défécation	Diarrhée pendant >2 semaines, présence de mucus dans les selles, besoins impérieux, sensation d'évacuation incomplète.
Autres informations de l'anamnèse et symptômes d'alarme importants	- Présence de sang dans les selles - Antécédents familiaux de cancer colorectal, maladie cœliaque, maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). - Douleurs abdominales basses accompagnées de fièvre - Association des symptômes avec la menstruation - Association des symptômes avec la prise de médicaments, consommation de certains aliments (notamment le lait), édulcorants artificiels, produits diététiques, alcool, voyages sous les tropiques. - Habitudes alimentaires particulières tel que des repas inadéquats ou irréguliers, un apport liquidien insuffisant, une consommation excessive de fibres alimentaires, une obsession d'hygiène alimentaire. - Des antécédents familiaux de SII. Il existe clairement une histoire familiale de SII, même si les facteurs génétiques sont mal compris actuellement, le mode de début (un début brutal en relation avec une gastro-entérite suggère un SII post-infectieux (PI-SII)).

(*: La distension abdominale peut être quantifiée ; le ballonnement est un symptôme subjectif. En anglais, ballonnement et distension n'ont pas forcément la même physiopathologie et ne devraient pas être considérés comme des termes équivalents et interchangeables, même si dans d'autres langues ils peuvent signifier la même chose. En outre, les deux termes ne signifient pas forcément que la production de gaz intestinaux est augmentée.)

En plus de l'anamnèse, une évaluation psychologique pourrait aider pour une meilleure compréhension des symptômes. Les tests suivants peuvent être utiles pour effectuer une évaluation objective des facteurs psychologiques :

- Test d'anxiété-dépression (test de HAD ; Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): questionnaire simple comportant 14 questions visant à évaluer le niveau d'anxiété et de dépression.
- Test d'évaluation de la cohérence : test utilisé pour identifier les patients avec un niveau de cohérence bas et qui peuvent bénéficier d'une thérapie cognitive comportementale.
- Questionnaire de santé (PHQ-15) : questionnaire permettant d'évaluer la sévérité de 15 plaintes physiques ; permet d'identifier la présence de symptômes somatiques multiples (somatisation). Ce questionnaire devrait être validé dans chaque pays avant d'être utilisé dans la pratique.

Enfin, en plus de l'anamnèse et de l'examen psychologique, un examen clinique est de rigueur. Il comprend (figure 11) :

- Un examen physique afin de rassurer le patient. Cet examen permet parfois d'objectiver une cause organique à ses plaintes.
- Un examen général à la recherche de signes d'une maladie systémique.
- Un examen de l'abdomen :
 - Inspection
 - Auscultation
 - Palpation

- Un examen de la région péri-anale :
 - o Toucher rectal (62)

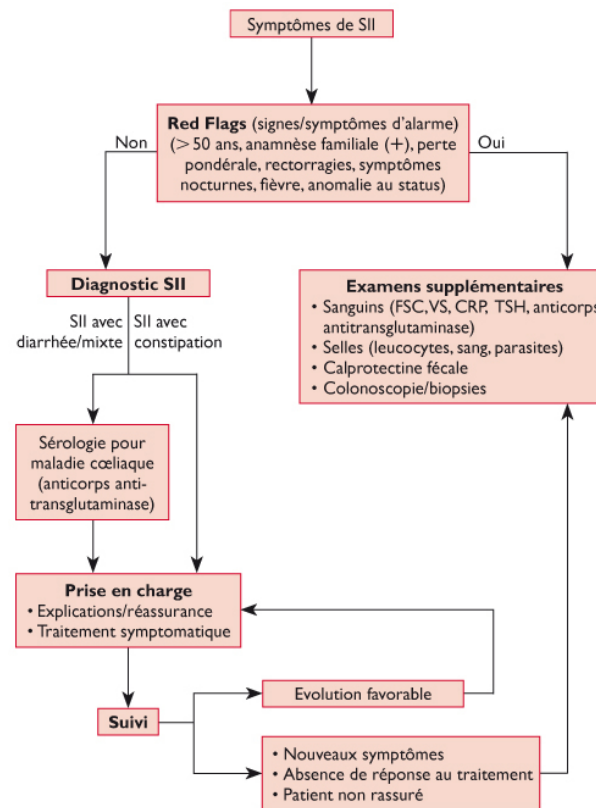


Figure 12 : Diagnostique du SII [63]

a) Signes d’alarmes :

On effectue une recherche des signes d’alarme pour identifier les patients présentant une probabilité augmentée de présenter un trouble organique. Chez les patients présentant des signes d’alarme, le choix des examens supplémentaires est déterminé par la nature et la sévérité de ces symptômes. Il est important de discuter, dans le cadre d’examens supplémentaires, le rôle de la calprotectine fécale chez un patient avec des signes d’alarmes compatibles avec une maladie inflammatoire chronique intestinale. Un taux de calprotectine fécale inférieur à 50 µg/g permet d’exclure une inflammation intestinale sans le recours à

l'endoscopie. Des valeurs supérieures à 300 µg/g sont associées à une inflammation intestinale active. Il peut y avoir des résultats faux positifs qui sont associés à la prise d'aspirine/d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ainsi qu'à la cirrhose hépatique. L'utilisation de ce marqueur biologique permet de réduire de 67% les coloscopies effectuées. Même en l'absence de signes d'alarme, si le patient remplit les critères cliniques, le diagnostic de SII peut raisonnablement être posé et un traitement symptomatique initié. Cette approche n'est possible que si le suivi du patient est régulier et adéquat. Ainsi, la réponse au traitement, ou la probabilité d'apparition de nouveaux symptômes qui évoqueraient l'existence d'une affection organique associée ainsi que les attentes du patient seront prises en considération.(63) Sachant que les symptômes digestifs en général ont un caractère peu spécifique, un des objectifs majeur de la prise en charge initiale est la recherche de signes d'alarmes qui peuvent orienter vers une pathologie organique et qui entraînent la réalisation d'examens complémentaires. En 1999, Vanner et al. ont identifié 6 signes cliniques d'alarmes (tableau 8). Certains signes cliniques d'alarme sont utiles pour décider ou non de réaliser des examens complémentaires. (64)

Tableau 7 : Signes cliniques d'alarme devant faire suspecter une pathologie organique d'après Vanner et al. [64]

Amaigrissement documenté
Symptômes nocturnes
Présence de sang mêlé aux selles
Prise récente d'antibiotiques
Antécédents familiaux de cancer colique
Anomalie lors de l'examen clinique

b) Symptômes :

Dans le cadre du SII, la douleur abdominale est par définition chronique, c'est-à-dire si elle est d'une durée de plus de trois mois, intermittente autrement dit survenant au moins trois jours par mois au cours des trois derniers mois et sa survenue est associée à une modification

de la fréquence ou de la consistance des selles. La douleur est une sensation de crampe d'intensité et de localisation variables, ressenti comme un inconfort abdominal, et est souvent soulagée par la défécation ou le passage de gaz. Un autre symptôme majeur du SII est le trouble du transit. On a donc distingué 3 sous types du SII :

- le SII avec diarrhée (selles défaites > 25% du temps et selles dures < 25% du temps), qui représente jusqu'à un tiers des cas, plus fréquent chez les hommes,
- le SII avec constipation (selles dures > 25% du temps et selles molles < 25% du temps), qui représente jusqu'à un tiers des cas, est plus fréquent chez les femmes
- le SII avec alternance de diarrhée et de constipation (selles dures et molles > 25% du temps), qui représente un tiers à la moitié des cas.

Le passage des patients d'un sous-groupe à l'autre est assez fréquent. La moitié des patients souffrant de SII décrivent aussi la présence de mucus dans les selles. Le tableau 9 nous présente les manifestations cliniques du SII ainsi que les critères cliniques mais aussi les signes d'alarme. (63)

Tableau 8 : Syndrome de l'intestin irritable (SII) : manifestations cliniques, critères cliniques élaborés pour le diagnostic et signes/symptômes d'alarme évoquant une pathologie organique sous-jacente [63]

Manifestations cliniques	Critères cliniques	Signes/symptômes d'alarme
Gastro-intestinales • Douleur abdominale chronique • Altérations du transit • Passage de mucus • Sensation d'évacuation incomplète • Ballonnement • Distension abdominale • Borborygmes • Flatulences	Manning • Douleur abdominale soulagée par la défécation • Selles défaites ou fréquentes • Distension abdominale • Mucus dans les selles • Sensation d'évacuation incomplète	• Age > 50 ans • Perte pondérale involontaire • Antécédents familiaux (maladie intestinale chronique inflammatoire, cancer colorectal, maladie coeliaque) • Rectorragies • Symptômes nocturnes • Fièvre • Anomalie à l'examen clinique (masse abdominale, signes d'anémie)
Extra-intestinales • Impuissance sexuelle • Dysménorrhée • Dyspareunie • Symptômes de fibromyalgie	Rome I > 12 semaines de douleurs ou inconfort abdominal continus ou récurrents : 1. soulagés par la défécation ou 2. associés à une modification de la fréquence ou de la consistance des selles Avec au moins deux des critères suivants : 1. modification de la fréquence des selles 2. modification de la consistance des selles 3. passage de mucus 4. ballonnement ou distension abdominale	
	Rome II • Inconfort ou douleur abdominale pendant > 12 semaines durant les douze mois précédents • Au moins deux des critères suivants : amélioration par la défécation, survenue associée à une modification de la fréquence des selles, survenue associée à une modification de la consistance des selles	
	Rome III Douleur ou inconfort abdominal survenant au moins trois jours/mois durant les trois derniers mois avec début des symptômes > 6 mois avant le diagnostic, associés avec au moins deux des critères suivants : • amélioration par la défécation • survenue associée à une modification de la fréquence des selles • survenue associée à une modification de la consistance des selles	

Les symptômes ressentis par les patients atteints du SII fluctuent dans le temps. Sur de courtes périodes de temps, alors que certains patients voient leurs symptômes disparaître, d'autres en développent de nouveaux, ce qui signifie que la prévalence du SII symptomatique reste stable sur une période de suivi de 1 à 2 ans. (19) Les patients ressentent généralement des douleurs en moyenne 3 jours par semaine. Il est notoire que le rappel des patients n'est pas fiable et qu'un journal du patient est utile pour obtenir une mesure plus objective de la gravité des symptômes. (28)

c) Diagnostic différentiel :

En Amérique du Nord, les patients répondant aux critères de Rome I sans symptômes d'alarme peuvent être diagnostiqués en toute confiance comme atteints du SII sans qu'il soit nécessaire de procéder à des investigations supplémentaires. Lorsque le symptôme prédominant est la constipation et que le patient est une jeune femme, aucune investigation supplémentaire n'est généralement justifiée. Toutefois, l'imagerie du côlon est généralement indiquée chez les personnes âgées de plus de 50 ans dont les habitudes intestinales ont considérablement changé en raison du risque accru de cancer du côlon dans cette tranche d'âge. Cependant, lorsque la diarrhée est le symptôme prédominant, le diagnostic différentiel est beaucoup plus large. L'intolérance au lactose peut provoquer des douleurs abdominales, des ballonnements et de la diarrhée. L'apparition aiguë de ces symptômes devrait suggérer aussi la possibilité d'une infection telle que la giardiose. La sprue tropicale, un syndrome diarrhéique chronique, est la cause la plus fréquente de malabsorption chronique dans de nombreuses régions du monde (Tableau 10). En outre, la malabsorption des acides biliaires (MAB) doit également être prise en considération, en particulier en cas de diarrhée nocturne, qui est typique de ces cas. Il faut aussi faire des examens de dépistage pour éliminer la maladie cœliaque. Chez les personnes âgées, la coloscopie est obligatoire pour exclure la colite microscopique, qui est courante et peut représenter jusqu'à 20 % des diarrhées inexplicables chez les patients âgés de plus de 70 ans. (28)

Tableau 9 : Diagnostic différentiel des SII-D [28]

1. Lactose intolerance
2. Giardiasis
3. Tropical sprue
4. Parasitic infections
5. Crohn's ileocolitis
6. Coeliac disease
7. Microscopic colitis
8. Bile salt malabsorption
9. Food allergy

Le SII peut être confondu avec de nombreuses autres pathologies. (Tableau 11) Voici ci-dessous le diagnostic différentiel avec les autres maladies :

Tableau 10 : Diagnostique différentiel du SII. [62]

Maladies	Symptômes principaux et/ou constatations
Maladie cœliaque/entéropathie au gluten	Diarrhée chronique, retard de croissance (chez les enfants), fatigue. La maladie cœliaque doit être prise en compte dans le diagnostic différentiel dans les régions de haute prévalence (régions où la prévalence est >1% dans la population générale). (*)
Intolérance au lactose	Symptômes (ballonnement, flatulences, diarrhée) en relation directe avec la consommation de produits laitiers, peut être diagnostiquée par un test au lactose avec dosage de l'hydrogène dans l'air expiré. Test à effectuer après une épreuve de consommation de lait positive.
Maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn, colite ulcéreuse)	Diarrhée persistante pendant >2 semaines, rectorragie, masse inflammatoire, perte de poids, lésion péri-anale, fièvre.
Cancer colorectal	Généralement chez les patients âgés qui développe une symptomatologie de SII pour la première fois, présence de sang dans les selles, perte de poids involontaire, douleur de type obstructif, pour les lésions du côlon gauche, anémie ou carence en fer,

	pour les lésions du côlon droit.
Colite lymphocytaire et colite collagène	Responsables de 20% des cas de diarrhée inexpliquée chez des patients de >70 ans, typiquement indolores, atteint le plus souvent les femmes d'âge mûr (rapport homme : femme = 1 :15), diagnostiquée sur la base de biopsies coliques.
Diarrhée aiguë due à des protozoaires ou des bactéries	Début aigu de la diarrhée, examen des selles ou biopsie duodénale.
Colonisation bactérienne de l'intestin grêle	Mal-digestion et malabsorption, ballonnement, diarrhée. La plus grande partie des données à disposition suggèrent cependant que la colonisation bactérienne du grêle n'est pas fréquente dans le SII.
Diverticulite	Douleurs abdominales du côté gauche, fièvre, une masse inflammatoire douloureuse dans le quadrant inférieur gauche.
Endométriose	Douleurs abdominales basses cycliques, ovaires augmentés de taille ou palpation de nodules au toucher vaginal, situées dorsalement par rapport au col utérin.
Maladie inflammatoire du petit-bassin	Douleurs abdominales basses non aiguës, fièvre, douleur à la palpation vers le haut ou sensibilité et tuméfaction des annexes au toucher vaginal.
Cancer ovarien	Dans le diagnostic différentiel, le cancer ovarien devrait être envisagé chez les femmes de >40 ans. Les symptômes les plus fréquents sont la distension abdominale, ballonnement, miction impérieuse, douleurs pelviennes.
Association avec d'autres affections	- Fibromyalgies – chez 20-50% des patients avec SII - Chez 51% des patients avec syndrome de fatigue chronique - Chez 64% des patients avec un trouble de l'articulé temporo-maxillaire - Chez 50% des patients avec douleurs pelviennes chroniques - Dyspepsie non ulcéreuse et dyskinésie biliaire.

(*Beaucoup de patients avec une maladie cœliaque ne présentent pas les symptômes classiques et peuvent se présenter avec des « symptômes de type SII », y compris la constipation) (62)

Chapitre II : Évolution de la prise en charge du SII :

1. Objectif :

Le syndrome de l'intestin irritable est un des troubles gastro-intestinaux les plus courants qui poussent les patients à se faire soigner.(65) Le SII génère une charge importante en matière de soins de santé avec des coûts économiques énormes.(66) En ce qui concerne le traitement du SII, l'accent a été mis sur une approche centrée sur le patient avec une communication forte et efficace entre les patients et les cliniciens afin d'augmenter la satisfaction du traitement (67) Plusieurs nouveaux médicaments ont récemment été examinés pour le SII en utilisant cette approche basée sur les symptômes. L'objectif est donc de fournir au clinicien des stratégies de pharmacothérapie pour le SII. (65)

2. Traitement de 1ere intention :

Antidiarrhéiques : Le lopéramide est un opioïde synthétique qui agit sur les muscles intestinaux pour prolonger le temps de transit et inhiber le péristaltisme. Bien que le lopéramide ait été étudié dans différents sous-types de SII, il pourrait être particulièrement efficace dans le SII-D en raison de sa capacité à diminuer le volume des selles et le temps de transit. C'est un agent efficace pour diminuer la fréquence des selles et améliorer leur consistance. Cependant, le lopéramide n'est pas particulièrement efficace pour réduire la douleur abdominale par rapport au placebo. En fait, certaines études montrent une augmentation de la douleur abdominale, en particulier lorsque le lopéramide est utilisé dans le SII-C. D'autres agents antidiarrhéiques courants, tels que le diphénoxylate avec l'atropine, sont probablement moins bien tolérés en raison de leurs effets anticholinergiques, tels que la sédation, la sécheresse de la bouche, la constipation et la rétention urinaire.

Antidépresseurs : Les antidépresseurs, tels que les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, ont été utilisés dans le traitement de divers troubles gastro-intestinaux fonctionnels. Les directives thérapeutiques actuelles approuvent l'utilisation des tricycliques ou des ISRS pour les patients atteints du SII. On pense que ces agents agissent

par des voies anti-nociceptives à médiation centrale pour réduire les douleurs abdominales associées au SII. Une revue de l'organisation Cochrane a regroupé 15 essais de tricycliques et d'ISRS. La douleur a été réduite de manière significative par l'ensemble de la classe des antidépresseurs. (Tableau 12). Une analyse de sous-groupe a révélé que seuls les antidépresseurs tricycliques restaient statistiquement significatifs pour la douleur abdominale et l'amélioration des scores de symptômes. Malgré les résultats prouvés, de nombreux cliniciens sont réticents à prescrire des tricycliques au lieu d'ISRS étant donné la faible tolérance de ces agents. Les antidépresseurs tricycliques à base d'amines secondaires sont généralement mieux tolérés que les amines tertiaires en raison de la diminution des effets indésirables anti-cholinergiques. De plus, il suffit de faibles doses de tricycliques, par rapport aux doses utilisées pour traiter la dépression, pour soulager les symptômes du SII. (65)

En plus de l'utilisation des antidépresseurs, la psychothérapie s'est avérée efficace dans les syndromes douloureux chroniques. Malgré le fait qu'il est difficile d'évaluer le bénéfice de ces techniques dans les essais cliniques, une méta-analyse a montré que les thérapies cognitives ou comportementales soulageaient les symptômes dans plusieurs syndromes douloureux chroniques. La thérapie cognitive ou comportementale s'avère plus efficace que les traitements proposés aux patients des groupes témoins dans 71% des études qui ont évalués son efficacité sur les symptômes physiques et 38 % des études sur la détresse psychologique (68)

Tableau 11 : Effets clinique des antidépresseurs dans la prise en charge du SII. [68]

Etude	Traitement	Nb de patients	Durée du traitement	Résultats
Alevizos, 1989	Amineptine	40	6 semaines	Effet sur la dépression et l'humeur ($P < 0.004$)
Barbier, 1989	Buzépid + Haloperidol	224	8 semaines	Effet sur la douleur abdominale ($P < 0.05$)
Greenbaum, 1987	Désipramine	41	3 × 6 sem. Cross-over	Effet sur la douleur abdominale, la diarrhée et la dépression
Tanum, 1996	Miansérine	49	7 semaines	Effet sur la douleur abdominale et la qualité de vie
Rajagopalan, 1998	Amitryptiline 25 et 75 mg/j	22	12 semaines	Effet sur la douleur abdominale
Vij, 1991	Doxépine	33	6 semaines	Effet sur la douleur abdominale

Antispasmodiques : Pour traiter le SII, on peut utiliser des médicaments qui détendent les muscles lisses par des mécanismes anti-cholinergiques ou par antagonisme des canaux calciques. En général, les antispasmodiques ont été utilisés pour leurs effets sur la motilité gastro-intestinale afin de réduire les douleurs abdominales associées au SII. (65) Poynard et al. ont pu démontrer dans une méta-analyse, un effet significatif de ces molécules sur un large spectre de symptômes. Cette méta-analyse a conclu l'efficacité de 5 médicaments pour soulager la douleur abdominale du SII. Par contre, aucune amélioration n'a été démontré avec ces médicaments pour la constipation ou le ballonnement intestinal. Les 5 médicaments reconnus efficaces dans cette méta-analyse sont : le bromure de cimétropium, le bromure de pinaverium, la trimébutine, le bromure d'otilinium et la mébévérine. (68) Les antispasmodiques peuvent également provoquer de la constipation, ils doivent donc être utilisés avec prudence chez les patients atteints du SII-C. Les prescripteurs doivent tenir compte des limites de ces médicaments lorsqu'ils les utilisent pour le SII.

Agents de charges : Plusieurs agents de charges ont été examinés dans le cadre du traitement du SII. Il s'agit notamment du psyllium, du polycarbophile de calcium et de l'enveloppe de l'ispaghula. Ces suppléments de fibres synthétiques et naturelles sont souvent utilisés pour leur capacité à augmenter la fréquence, la qualité et la durée de transit des selles. Par conséquent, ce sont souvent des options intéressantes en particulier dans le SII-C. Une première étude systématique a révélé qu'il pourrait y avoir une amélioration significative des symptômes globaux du SII avec des fibres solubles, mais une aggravation des symptômes avec des fibres insolubles.

Laxatifs osmotiques : Les laxatifs osmotiques sont souvent utilisés dans le traitement du SII-C en raison de leur efficacité dans la constipation idiopathique chronique. Le polyéthylène glycol 3350 agit en augmentant l'eau dans la lumière intestinale pour diminuer le temps de transit intestinal. Le PEG 3350 s'est avéré efficace pour soulager la constipation associée au SII, mais pas plus efficace qu'un placebo pour réduire les douleurs abdominales, les ballonnements ou d'autres symptômes associés au SII. (65)

Le régime : Comme énoncer précédemment, lors du SII, les symptômes sont souvent déclenchés ou aggravés par la prise alimentaire. De nombreuses catégories d'aliments sont concernées. Tout d'abord, les fibres. Dans le sous-groupe SII-C, il y a un bénéfice à leur consommation pour le transit. Réduire les fibres insolubles peut améliorer l'inconfort abdominal. Ensuite, les FODMAP. Cette catégorie d'aliments aggrave la distension intestinale par effet osmotique et par fermentation accompagné d'une production de gaz. Ces derniers étant mal absorbés, leur réduction semble donc bénéfique. Troisièmement, les lipides. Un régime riche en lipides diminue le seuil d'inconfort digestif colorectal à la distension et favorise la rétention jéjunale de gaz. Un régime d'exclusion serait intéressant mais il faut tout de même faire attention aux carences nutritionnelles. Ensuite, le gluten. Chez certains patients, la diminution voire l'exclusion des aliments contenant du gluten est utile. Il faut cependant faire la distinction entre l'intolérance vraie au gluten de celle aux fructanes contenus dans la farine. En effet, ce sont les sucres de la farine qui entraînent les symptômes digestifs. (69) Enfin, il y'a la curcumine qui est contenue dans le curcuma. Puissant immunomodulateur, elle présente des propriétés remarquables dans l'inflammation et le stress oxydatif. Il a été démontré que la curcumine est efficace dans la colite expérimentale ainsi que dans l'inflammation du côlon chez les souris multi-résistantes présentant un SII. Ainsi, utilisé à des doses modérées, la curcumine pourrait être un bon moyen pour améliorer le SII. Par contre, son efficacité thérapeutique pourrait être limitée car elle est rapidement éliminée et conjuguée. (70)

3. Traitement de deuxième intention :

Les probiotiques : Henry Tissier a isolé une bifidobactérie à partir d'un enfant nourri au sein. Il appela cette bifidobactérie *Bacillus bifidus communis*. Il affirma qu'elle remplacerait la bactérie protéolytique qui cause la diarrhée et il recommanda donc de l'administrer aux enfants souffrant de diarrhée. En 1965, le terme "probiotique" fut introduit pour la première fois par Lilly et Stillwell. Contrairement aux antibiotiques, les probiotiques sont définis comme des facteurs dérivés des micro-organismes qui stimulent la croissance des autres organismes. Roy Fuller à insister, en 1989, sur la nécessité de viabilité des

probiotiques et a introduit l'idée qu'ils avaient un effet bénéfique sur l'hôte. En 2001, la Food and Agriculture Organization (FAO) des Nations Unies et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ont établi la définition du terme « probiotique » : "micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte". (Tableau 13). Les probiotiques sont donc des organismes vivants. (70)

Tableau 12 : Sélection d'études cliniques concernant l'utilisation des probiotiques ou de mélanges de probiotiques dans le traitement du SII. [70]

Auteurs	Probiotiques	Effet symptomatiques
Halpern 1996	Lactobacillus acidophilus LB	Amélioration d'un score symptomatique
Nobaek 2000	Lactobacillus plantarum	Amélioration de la douleur abdominale et des flatulences
O'Sullivan 2000	Lactobacillus GG	Aucun effet symptomatique
Niedzielin 2001	Lactobacillus plantarum	Amélioration de la douleur abdominale
Sen 2002	Lactobacillus plantarum	Aucun effet symptomatique
Kim 2003	Mélange de probiotiques VSL#3 : B. longum, B. infantis, B. breve, L. acidophilus, L. casei, L. bulgaricus, L. plantarum et S. salivarius ssp thermophilus	Amélioration du ballonnement dans le sous-groupe SII diarrhéique
Kim 2005	Mélange de probiotiques VSL#3 : B. longum, B. infantis, B. breve, L. acidophilus, L. casei, L. bulgaricus, L. plantarum et S. salivarius ssp thermophilus	Amélioration du ballonnement

Kajander 2005	4 souches probiotiques	Amélioration de l'ensemble des symptômes
Niv 2005	<i>Lactobacillus reuterii</i>	Aucun effet symptomatique
O'Mahony 2006	<i>Bifidobacterium infantis</i> <i>Lactobacillus salivarius</i>	Amélioration de l'ensemble des symptômes. Aucun effet symptomatique
Whorwell 2006	<i>Bifidobacterium infantis</i>	Amélioration de l'ensemble des symptômes.
Guyonnet 2007	<i>Bifidobacterium animalis</i>	Amélioration de l'inconfort abdominal, du ballonnement et de la qualité de vie. Amélioration de la constipation dans le sous-groupe SII-C
Drouault-Holowacz 2008	4 souches probiotiques	Effet non différent du placebo
Kajander 2008	4 souches probiotiques	Amélioration symptomatique.
Ducrotté et al. 2012	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Diminution de la fréquence et de la sévérité des douleurs abdominales et des flatulences et amélioration du sentiment d'évacuation incomplet
Spiller et al. 2016	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Pas d'amélioration du confort intestinal, ni de la douleur abdominale et des ballonnements sauf chez les patients C-SII
Cayzeele-Decherf et al. 2017	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Amélioration de la douleur abdominale et des ballonnements dans le second mois de supplémentation

D'après les différentes études, *Bifidobacterium infantis* 35624 et *Lactobacillus plantarum* 299V sont les seules souches qui auraient réellement prouvé leur efficacité, dans le traitement du SII.

Montmorillonite beidellitique : La montmorillonite beidellitique (Bedelix®) est une argile naturelle. Cette dernière améliore la douleur abdominale et le confort digestif de façon significative chez les patients atteints du SII-C. (71)

Huile de menthe poivrée : L'huile de menthe poivrée est un antispasmodique disponible en vente libre aux États-Unis qui bloque les canaux calciques, ce qui entraîne une relaxation des muscles lisses gastro-intestinaux. Selon l'American College of Gastroenterology, l'huile de menthe poivrée peut soulager à court terme l'inconfort et les douleurs abdominales dans le SII et semble être supérieure au placebo. Mais, cette conclusion est basée sur un petit nombre d'études, et il n'existe pas d'études à long terme pour soutenir l'utilisation chronique. Une méta-analyse de 2008 comprenant 4 essais soutient l'utilisation de l'huile de menthe poivrée dans le SII. Dans cette étude, l'huile de menthe poivrée a permis de réduire le nombre de patients présentant des symptômes persistants par rapport au traitement par placebo pendant une durée d'un à trois mois. (65)

Approches psychiatriques : Les patients atteints de SII grave qui échouent à la thérapie conventionnelle peuvent envisager les approches psychiatriques telles que les agents anxiolytiques, la thérapie cognitivo-comportementale, la psychothérapie dynamique et l'hypnothérapie. Les antidépresseurs sont indiqués que lorsque les douleurs abdominales sont la principale préoccupation. (67)

Whorwell et al ont introduit en 1984 l'hypnothérapie qui a été utilisée chez les patients atteints du SII avec de bons résultats. Cette méthode a été utilisée principalement dans le cadre d'une thérapie dirigée vers l'intestin, individuelle. Cependant, selon Whorwell et al, cette méthode ne convient pas à tout le monde. Les symptômes sont améliorés grâce à l'hypnothérapie, malgré le fait que certains patients aient besoin de séances de complément pour consolider leur amélioration. Carolusson et son équipe ont également utilisé l'hypnothérapie dirigée vers l'intestin. Ils en ont conclu que le traitement par hypnose doit être conçu en fonction de la personnalité des patients ainsi que des ressources mentales et sociales des patients. Une alliance de travail entre le patient et le thérapeute est primordiale pour que le changement ait lieu. En les guidant avec soin, les patients apprendront à établir une relation

de confiance avec eux-mêmes et avec les autres, à maintenir une intégrité psychologique et physique et à trouver progressivement des mots pour décrire les signaux et les sensations du corps. Ainsi, en prenant conscience de leur corps, les patients apprennent à se stabiliser lorsque les systèmes émotionnels sont éveillés. Pour que le traitement soit efficace, il est essentiel de percevoir d'abord le corps, puis de relier les sensations du corps à un certain sens ou à une certaine émotion. (66)

Les études en imagerie cérébrale ont permis de décrire l'état hypnotique comme un état de conscience spécifique qui le différencie d'autres états de conscience tels que l'état de veille, les composantes du sommeil, la méditation, les hallucinations visuelles pathologiques de la schizophrénie. Une hypothèse repose sur le fait que l'hypnose est capable de moduler les phénomènes douloureux chez des sujets sains hautement hypnotisables, en diminuant l'activation du cortex cingulaire antérieur. Il a été montré que grâce à l'hypnose, la perception de la douleur diminue de 50 % environ. Sachant qu'au cours du SII les symptômes postprandiaux sont fréquents et qu'ils sont liés à une exagération de la composante sensitive et motrice de la réponse gastro-colique, il a été montré que l'hypnose diminue ces composantes du réflexe gastro-colique chez les patients atteints de cette pathologie. (72)

La thérapie de sensibilisation du corps appelé aussi thérapie de conscience corporelle consiste à faire des exercices simples qui visent à aider le corps à trouver sa posture naturelle, facilitant ainsi les systèmes circulatoire, musculaire, nerveux et respiratoire à retrouver leur fonction naturelle. (66)

Agents divers : Pendant les heures sombres de la nuit, l'intensité de la perception de la douleur est en général plus faible. C'est à ce moment que le taux de mélatonine dans le sang est plus élevé. Par conséquent, la mélatonine est considérée comme une substance antinociceptive. La douleur abdominale a été améliorée par un traitement oral de courte durée à la mélatonine, mais aussi la distension et la sensation anormale de défécation chez les femmes atteintes du SII. Par contre, la fréquence de défécation et la consistance des selles n'ont pas été affectées. La cholestyramine est recommandée pour le traitement des patients atteints de SII-D car la malabsorption des acides biliaries est fréquente chez les sujets atteints

de diarrhée chronique. Il a été observé que la mésalazine réduisait le nombre de mastocytes et la libération ultérieure de médiateurs et diminuait la perméabilité et la sensibilité intestinales chez les patients atteints de SII. La diosmectite est une argile de silicate aluminomagnésien inorganique pourvue d'une forte capacité d'adsorption. Dans certaines études cette argile a diminué les douleurs abdominales et l'intensité du ballonnement chez les patients atteints de SII-D, mais son effet sur la défécation perturbée n'a pas été observé (67). De plus, le charbon activé, prescrit comme adsorbant de gaz, soigne les ballonnements et peut-être utilisé aussi pour diminuer les flatulences.

Nouveaux traitements, où en est la recherche ?

Lubiprostone : C'est une molécule laxative qui active le canal chlorure gastro-intestinal et en augmentant la sécrétion de liquide intestinal elle permet une augmentation de la motilité intestinale et facilite le passage des selles. En 2008, son utilisation a été approuvée pour le traitement du SII chez les femmes de plus de 18 ans. Ce médicament est associé à des effets tératogènes chez les animaux. Il est donc recommandé d'utiliser une contraception pendant le traitement ainsi que de s'assurer d'un test de grossesse négatif avant le début du traitement.

Linacotide : Récemment approuvé pour le traitement du SII-C, le lincacotide est un agoniste de la guanylate cyclase. Ce médicament a des effets significatifs sur le temps de transit colique ascendant et sur les symptômes cliniques liés à la selle. Les résultats ont montré une amélioration de plus de 30% pour les douleurs abdominales par rapport à la moyenne des scores quotidiens. Cela montre qu'en plus d'agir comme un laxatif, ce médicament a des propriétés anti-nociceptives pour l'intestin. Par contre, la diarrhée est l'effet indésirable le plus signalé. Certains experts, au vu des données publiées, ont demandé qu'il soit placé en première ligne pour soigner le SII-C.

Rifaximine : La perturbation de la relation du microbiote avec l'intestin, lors d'un SII, peut-être due à la surcroissance bactérienne de l'intestin grêle. Une stratégie thérapeutique visant à traiter la surcroissance bactérienne de l'intestin grêle chez certains patients atteints du

SII-D peut être rationnelle. Pour cela, les experts ont pensé à utiliser la rifaximine, médicament chimiquement apparenté à la rifampicine qui a peu ou pas d'absorption systémique et qui est bien toléré. Actuellement, la rifaximine est approuvée aux États-Unis par la FDA pour le SII. Lors d'une étude effectuée par Pimentel et al, le résultat principal était que les patients ont rapporté un soulagement qualitatif de leurs symptômes globaux du SII. De plus, le ballonnement abdominal, était statistiquement meilleurs dans le groupe de traitement actif que dans le groupe placebo. Les auteurs ont conclu qu'un traitement de deux semaines de la rifaximine peut apporter une amélioration durable des symptômes chez les patients atteints du SII-D. (65)

Drogues ciblées sur les récepteurs : Depuis la fin du siècle dernier, de nouveaux médicaments ciblant des récepteurs connus pour leurs effets pharmacologiques sur le SII ont fait leur apparition. Par exemple, le SII-D peut être traité en utilisant l'Alosétron et le Cilansétron qui ont une activité antagoniste sur les récepteurs 5-HT₃ pour retarder le transit intestinal, réduire le tonus du côlon, amortir le réflexe gastrocolique et diminuer la sensation viscérale, en particulier avec un effet thérapeutique évident chez les femmes. Néanmoins, ce groupe doit être utilisé avec une grande prudence en raison de la possibilité d'effets secondaires graves, notamment une constipation sévère et une colite ischémique. Actuellement, ils sont uniquement réservés aux patientes atteintes de SII-D lorsque les thérapies conventionnelles ont échoué. Le Ramosétron est un autre antagoniste puissant et sélectif des récepteurs 5-HT₃ qui a des effets bénéfiques sur la douleur, la gêne abdominale et les habitudes intestinales chez les patients atteints de SII-D, hommes et femmes. En ce qui concerne le traitement du SII-C, le Tégaserod et le Prucalopride ont montré une activité agonistique sur la libération de 5-HT₄ médiée par le récepteur 5-HT des cellules entérochromaffines de la muqueuse. Sur le plan clinique, les agonistes 5-HT₄ diminuent les ballonnements et les douleurs abdominales avec une meilleure satisfaction des préoccupations liées à la défécation, telles que la consistance des selles. Malheureusement, le Tégaserod a été retiré en raison de graves problèmes cardiovasculaires. Il n'est pas certain que le Prucalopride

puisse traiter efficacement le SII-C comme le tégasérod, bien que son efficacité ait été confirmée chez des sujets souffrant de constipation fonctionnelle. (67)

La transplantation de Microbiote fécal : Cette méthode consiste en l'introduction d'un filtrat fécal d'un donneur sain dans le tube digestif d'un receveur malade pour rééquilibrer son Microbiote intestinal. Cette méthode est utilisée avec des résultats intéressants. Une étude a décidé d'étudier les patients qui ont développé des symptômes du SII après un épisode de diarrhée du voyageur ou un traitement antibiotique, en utilisant un Microbiote intestinal humain cultivé en anaérobiose (ACHIM), introduit par endoscopie, afin de rectifier une dysbiose intestinale suspectée. Une amélioration cliniquement significative des symptômes a été obtenue chez une majorité de patients après le traitement par ACHIM. Le IBS-SSS (IBS symptom severity scale) est un outil solide pour évaluer la gravité des symptômes. La réduction de 50 points du IBS-SSS a été considérée comme une amélioration clinique significative, mais un objectif plus précis de réduction de 100 points du SII-SSS a été suggéré. Ces objectifs de traitement ont été atteints chez une majorité des patients. (73)

Chapitre III : La transplantation de microbiote fécale :

1. Historique :

Dans les médecines traditionnelles, la transplantation de Microbiote fécal est réalisée depuis de nombreuses années. Au IV^{ème} siècle déjà, en chine, l'administration de suspensions de selles humaines par voie orale pour le traitement d'intoxications alimentaires ou de diarrhée sévère se faisait. Le manuel chinois de médecine d'urgence « Handy Therapy of Emergencies » a rapporté le premier enregistrement littéraire de l'application de la transplantation fécale. Plus tard, au XVI^{ème} siècle, Li Shizhen a décrit l'utilisation de selles sous plusieurs formes pour le traitement de diarrhée sévère, de fièvre, vomissements ou constipation. Ces préparations étaient nommées « Yellow dragon soup » par les docteurs de médecine alternative pour diminuer le rejet des patients. Ensuite au XVII^{ème} siècle, la transplantation fécale, aussi appelée « transfaunation » était utilisée par voie orale et rectale, en médecine vétérinaire, pour le traitement des acidoses de la panse et de la diarrhée, en particulier chez le cheval. En 1958, le professeur en chirurgie américain, Ben Eiseman rapporte l'efficacité de la TMF pour le traitement de la colite pseudomembraneuse chez 4 patients. (74) L'équipe de ce chirurgien a administré des fèces à leurs patients atteints d'entérocolite pseudomembraneuse fulminante et potentiellement mortelle. L'objectif de cette perfusion de fèces de donneurs était de "rétablir l'équilibre de la nature" au sein de la flore intestinale pour corriger la perturbation causée par un traitement antibiotique. Ils ont rapporté une réponse "immédiate et spectaculaire". (75) En 1983, la revue Lancet a rapporté un premier cas d'infection récidivante à *Clostridium difficile* documentée et traitée par TMF. Depuis cette publication, des centaines de cas décrivant l'efficacité de la TMF pour le traitement des infections à *C. difficile* récidivantes ont été rapportées. En 2013, les sociétés savantes européennes et américaines reconnaissent l'efficacité de la thérapeutique de *C. difficile*. En plus de ces infections, l'intérêt de la TMF et le rôle du Microbiote intestinal sont explorés dans d'autres pathologies humaines. (74) Malgré les résultats spectaculaire de cette méthode, on se demande alors pourquoi elle n'a pas été utilisé couramment ces 50 dernières années ? Il y a trois raisons principales à cela. Tout d'abord cette méthode est peu attrayante

sur le plan esthétique ensuite elle été difficilement applicable sur le plan logistique (en termes de récolte et de traitement), et enfin, il y avait un manque de données d'efficacité provenant d'essais randomisés et contrôlés. (75)

2. Définition et législation :

La transplantation de Microbiote fécal est l'administration d'une suspension de selles d'un donneur sain dans le tractus intestinal d'un receveur pour rééquilibrer la flore intestinale altérée (74). Le receveur peut souffrir d'une maladie du colique (76) ou d'une pathologie due à un Microbiote altéré. Aux États-Unis, l'encadrement réglementaire de la transplantation fécale a évolué ces dernières années, notamment suite à la publication en mars 2016 par la Food and Drug Administration (FDA) de recommandations pour l'utilisation de transplantation fécale pour traiter des infections à *C. difficile* réfractaires aux thérapies standard. Au début, ces recommandations autorisaient la transplantation de Microbiote fécale en l'absence d'autorisation IND (Investigational New Drug de la FDA) à condition que, tout d'abord, le praticien ait obtenu le consentement éclairé adéquat du patient ou de son représentant légal, ensuite, que le produit à transplanter ne provienne pas d'une banque et enfin, que le donneur de matériel fécal et le matériel lui-même aient été contrôlés de manière adéquate. Depuis 2013 une IND était nécessaire pour toutes les transplantations fécales pour éviter que des patients dans une situation désespérée fassent les préparations et administrations à domicile. (77)

Actuellement, le Code de la Santé Publique en France ne prévoit pas de statut particulier pour le Microbiote fécal. Le Microbiote transféré rentre dans la définition d'un médicament et doit être considéré comme tel. A ce jour, en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible et adaptée mise à disposition dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché, le Microbiote fécal peut être utilisé dans le cadre législatif et réglementaire applicable aux préparations magistrales et hospitalières, ou aux médicaments expérimentaux destinés à un essai clinique. La réglementation et la sécurité sont assurées par l'ANSM. Les préparations sont réalisées et délivrées sous la responsabilité d'un pharmacien et ne sont entreprises qu'après vérification par le pharmacien de leur conformité aux textes en

vigueur. Sur le plan international, il y a une certaine hétérogénéité sur le statut du Microbiote fécal. Considéré comme un médicament aux États-Unis, certains pays de l'Union Européenne (Royaume-Uni, Danemark, Pays-Bas), le considère comme un tissu. (74)

L'ANSM encourage la mise en place d'essais cliniques contrôlés pour mieux évaluer la balance bénéfice / risque. Cela permettra d'évaluer les effets recherchés mais également les risques immédiats tels qu'une infection ou une allergie mais aussi des risques à long terme plus méconnus, liés au remplacement d'un Microbiote par un autre. (78)

3. Rôle du Microbiote intestinal :

Le Microbiote est un écosystème complexe qui fonctionne comme un organe à part entière en étroite symbiose avec notre organisme et forme avec lui un supra-organisme. (79) Dans l'organisme, on retrouve plusieurs Microbiotes. L'être humain héberge des microorganismes au niveau de la peau, on parle de Microbiote cutané, dans les organes génitaux, Microbiote vaginal, mais aussi au niveau des voies respiratoires hautes, Microbiote respiratoire et enfin, au niveau digestif, Microbiote digestif. (Figure 12) (80)

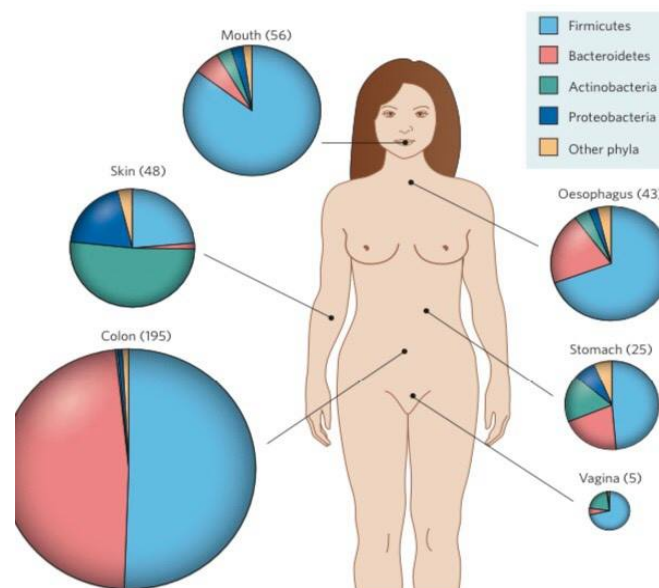


Figure 13 : Répartition des bactéries chez les humains en bonne santé. [80]

La zone du graphique pour chaque site représente le nombre moyen de phylotypes distincts par individu. (Le nombre moyen de phylotypes par individu est indiqué entre parenthèses) Plus de 50 bactéries phyla existent, mais les communautés microbiennes humaines sont massivement dominées par les 4 espèces : Firmicutes, Bacteroidetes, *Actinobacteria* et *Proteobacteria*. (80) Le phylum des *Firmicutes* (bactéries à Gram positif) est en général le phylum le plus représenté. Il réunit couramment plus de la moitié des bactéries présentes. Les Bacteroidetes sont également toujours présents et représentent 10 à 30 % des bactéries totales. Le phylum *Actinobacteria* est moins systématiquement détecté en dominance et représente en général moins de 10 % des bactéries totales. (81) Le phylum *Proteobacteria* sont généralement moins cités dans les phylums dominants.

Différents facteurs exercent une influence sur la composition de la flore intestinale qui s'implante tel que l'âge gestationnel, le mode d'accouchement, par voie vaginale ou par césarienne mais aussi l'environnement du lieu de naissance. Il a été aussi démontré que le type d'alimentation du nouveau-né influence l'implantation de la flore intestinale. (82)

Pour le traitement du SII par la transplantation de matière fécale, on s'intéresse au Microbiote intestinal. De nombreuses bactéries présentes dans le côlon sont considérées comme des agents pathogènes dans d'autres contextes mais sont un composant normal du Microbiote du gros intestin. (83) Les fonctions du Microbiote intestinales sont diverses : métabolisme des glucides, des gaz, des protéines et des lipides. (84) Certains auteurs l'appellent espace métabolique intégré (79). De plus, le Microbiote intestinal constitue une défense naturelle vis-à-vis du monde extérieur. En étant en contact avec l'épithélium colique, il exerce de nombreux effets structuraux et métaboliques. (Figure 13). Le Microbiote intestinal permet aussi la maturation du système immunitaire. La stimulation permanente du système immunitaire par le Microbiote intestinal est nécessaire non seulement pour son développement et sa maturation, mais aussi pour le maintien de l'homéostasie intestinale, de la fonction de barrière de l'épithélium ou également de l'équilibre entre réponses pro et anti-inflammatoires. Le microbiote facilite le renouvellement de l'épithélium colique mais il a aussi été découvert qu'il est capable de modifier l'expression génique des cellules de l'hôte.

Les gènes dont l'expression est modulée sont impliqués dans des fonctions diverses incluant le transport de nutriments (lipides, glucides, fer...), le métabolisme énergétique cellulaire, la fonction de barrière de l'épithélium, la réponse aux hormones, la composition de la matrice extracellulaire ou les voies de transduction du signal. La composition du microbiote joue donc un rôle dans le type de réponses de l'intestin vis-à-vis des bactéries résidentes. Une autre étude utilisant des souris à la base axénique, a permis de mettre en évidence l'importance du microbiote intestinal dans l'angiogenèse intestinale. L'inoculation de *Bacteroides thetaiotaomicron*, bactérie commensale du tube digestif, permet à elle seule cette restauration de l'angiogenèse. (84)

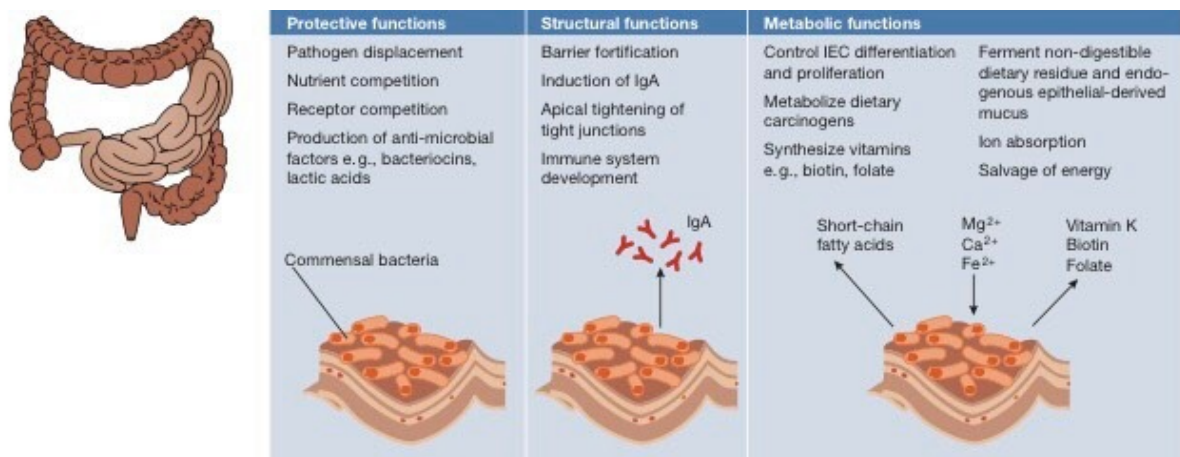


Figure 14 : Les bactéries commensales ont un effet protecteur, structurel et métabolique sur la muqueuse intestinale. [85]

4. Indication de la transplantation du microbiote fécale :

La transplantation de microbiote fécale est envisagée pour la prise en charge de :

- Une infection à *Clostridium difficile* :
 - Récurrente, résistant aux traitements par la vancomycine à posologie décroissante pendant 6 à 8 semaines associée ou non à un autre antibiotique
 - Récurrente avec au moins 2 épisodes de diarrhée grave ayant entraîné une hospitalisation et associé à une morbidité importante
 - Fulminante ou grave réfractaire au traitement standard après 48 heures
 - Une infection à *Clostridium difficile* modérée ne répondant pas au traitement standard par vancomycine pendant une semaine. (86)
- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (87)
- Syndrome de l'intestin irritable (88)
- Obésité et syndromes métaboliques
 - Diabète de type II (89)
- Désordres neuropsychiatriques
 - Maladie de Parkinson
 - Autisme
 - Maladie d'Alzheimer (90)
 - Troubles bipolaires
 - Sclérose en plaques
- Maladies auto-immunes
 - Purpura thrombopénique immunologique
 - La polyarthrite rhumatoïde
 - Le syndrome de Sjögren
 - Le lupus érythémateux systémique
 - La thyroïdite de Hashimoto (Il est nécessaire de faire des travaux supplémentaires pour tester l'hypothèse selon laquelle le microbiote intestinal est un facteur

épigénétique de déclenchement de l'HT, et ainsi déterminer si la FMT est favorable à la gestion de la maladie.)

- Troubles allergiques
- Rôle thérapeutique potentiel dans les tumeurs extra intestinales
 - o Tumeurs mammaires
 - o Adénocarcinome intestinal
 - o Hépatocarcinogénèse et carcinome hépatocellulaire
 - o Lymphomes

Il a été démontré que toutes ces tumeurs extra-intestinales avaient un lien avec le microbiote. Étant donné que le microbiote intestinal a un impact sur l'incidence et la latence des lymphomes, la transplantation de microbiote fécale est prometteuse pour réduire le risque de lymphome chez les personnes sensibles. (91)

La transplantation de microbiote fécale peut être utilisée dans plusieurs maladies dans lesquelles le microbiote intestinal est perturbé. (Tableau 14)

Tableau 13 : Troubles associés à une altération du microbiote intestinal. [88]

Table 1.
Disorders Associated with an Altered Intestinal Microbiota

Gastrointestinal	Non-gastrointestinal
Cholelithiasis	Arthritis
Colorectal cancer	Asthma
Hepatic encephalopathy ^{a)}	Atopy ^{a)}
Idiopathic constipation ^{b)}	Autism
Inflammatory bowel disease ^{a)}	Autoimmune disorder ^{a)}
Irritable bowel syndrome ^{a)}	Chronic fatigue syndrome ^{b)}
Familial Mediterranean fever	Diabetes mellitus and insulin resistance
Gastric carcinoma and lymphoma ^{b)}	Eczema ^{a)}
Recurrent <i>Clostridium difficile</i> infection ^{b)}	Fibromyalgia
	Hay fever
	Hypercholesterolemia
	Idiopathic thrombocytopenic purpura ^{a)}
	Ischemic heart disease ^{a)}
	Metabolic syndrome
	Mood disorders ^{a)}
	Multiple sclerosis ^{a)}
	Myoclonus dystonia ^{a)}
	Nonalcoholic fatty liver disease
	Obesity
	Oxalic acid kidney stones ^{a)}
	Parkinson's disease

^{a)}Beneficial effect fecal microbiota transplantation (FMT) in case series;
^{b)}Beneficial effect FMT in randomized clinical trials.

Sachant que le microbiote intestinal joue un rôle dans le système immunitaire par différents mécanismes comme la production de cytokines certaines études se sont penchées sur l'éventualité que la FMT pourrait être utilisée comme nouveau traitement du COVID-19. Des études précliniques et cliniques doivent être menées pour étudier l'innocuité, l'efficacité

de la FMT et d'autres mécanismes sous-jacents à cette technique chez les patients atteints de COVID-19. En outre, le développement d'indications pour suggérer la FMT pour les patients atteints du SRAS-CoV-2 devrait être envisagé dans d'autres études. [92]

5. Choix du donneur :

a) Généralités :

La transplantation de microbiote fécale comprend l'administration d'une solution fécale provenant d'un donneur dans le tractus intestinal d'un receveur. Les donneurs sains sont généralement recrutés parmi les membres de la famille ou les amis ainsi que par des annonces dans les journaux. Le risque de transmission d'agents pathogènes inconnus via la transplantation de matière fécale ne peut être exclu. Il est donc important de sélectionner soigneusement les donneurs, afin d'éviter de provoquer une nouvelle maladie chez le receveur. La sélection du donneur se fait sur la base du principe de précaution. Les donateurs potentiels doivent être interrogés sur leurs antécédents de voyage, le comportement sexuel, les opérations antérieures, les transfusions sanguines et d'autres facteurs qui augmentent le risque de maladie transmissible. Ils sont également soumis à un dépistage des antécédents familiaux de maladies auto-immunes et métaboliques, ainsi que de malignités (chez les membres de la famille au premier et au deuxième degré).(93) Dans le passé, le donneur de selles devait être une personne saine vivant à proximité du patient (conjoint ou proche parent), alors que récemment, surtout à partir de 2011, il est recommandé de prélever les selles dans une banque de selles où l'on fait appel à des donneurs fiables et sains et où l'on procède à des examens de santé fréquents . Les critères d'exclusion des donneurs sont l'utilisation d'antibiotiques au cours des trois derniers mois, la consommation de drogues par voie intraveineuse, les antécédents de relations sexuelles à haut risque, le tatouage ou le piercing, le fait d'être atteint d'une maladie infectieuse, néoplasique, métabolique, allergique ou auto-immune. (94) Une étude a noté un taux de réponse plus élevé à la transplantation de matière fécale en cas de sélection d'un donneur apparenté au receveur. (95) (Figure 14)

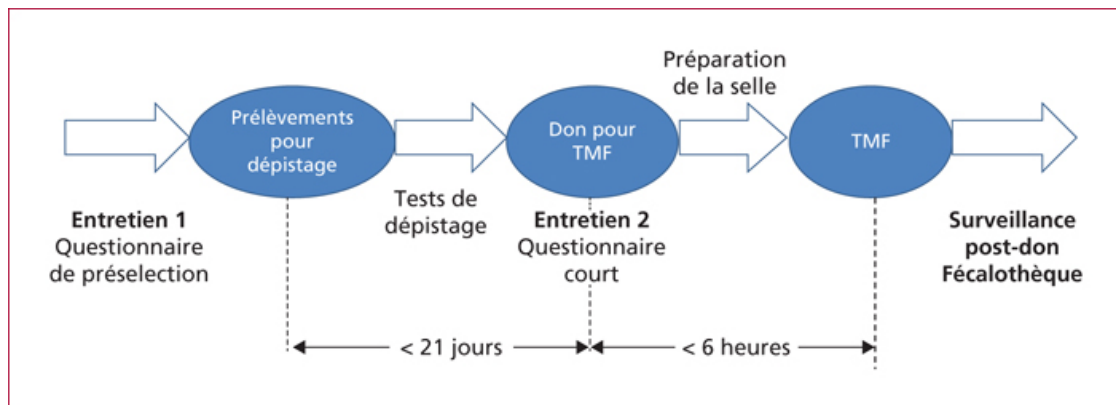


Figure 15 : Chronologie versant « donneur » de la TMF. (96)

b) Profil du donneur idéal :

À l'heure actuelle, il y'a peu ou pas de données pour suggérer que tout facteur autre que les critères d'exclusion spécifiques fondés sur les antécédents médicaux et les analyses de laboratoire permettrait de qualifier un donneur d'« idéal ». Les éléments suivants représentent des contre-indications absolues ou relatives à la transplantation de matière fécale. L'objectif premier de l'interrogatoire du donateur est de s'assurer que le donneur est en bonne santé.

1. Critères d'exclusion absolue :

a. Risque d'agent infectieux.

- Infections connues du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'hépatite B ou C
- Exposition connue au VIH ou à l'hépatite virale
- Comportements sexuels à haut risque
- Consommation de drogues illicites
- Tatouage ou perçage corporel dans les 6 mois
- Incarcération ou antécédents d'incarcération
- Maladies transmissibles actuelles connues
- Facteurs de risque pour la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

- Voyages (au cours des 6 derniers mois) dans des régions du monde où les maladies diarrhéiques sont endémiques ou que le risque de diarrhée du voyageur est élevé

b. Comorbidités gastro-intestinales.

- Historique des maladies inflammatoires de l'intestin
- Antécédents de SII, de constipation chronique idiopathique, ou diarrhée chronique
- Antécédents de malignité gastro-intestinale

c. Les facteurs qui peuvent ou qui affectent la composition du microbiote intestinal.

- Antibiotiques dans les 3 mois précédents
- Principaux médicaments immunosuppresseurs
- Agents antinéoplasiques systémiques

d. Autres considérations spécifiques au bénéficiaire.

- L'ingestion récente d'un allergène potentiel (par exemple, les noix)

2. Critères d'exclusion relatifs qu'il pourrait être approprié de prendre en considération.

- Antécédents de chirurgie gastro-intestinale majeure (par exemple pontage gastrique)
- Syndrome métabolique
- Auto-immunité systémique (par exemple sclérose en plaques)
- Les maladies atopiques, y compris l'asthme et l'eczéma, les troubles éosinophiliques du tractus gastro-intestinal
- Syndromes de douleur chronique (97)

Aujourd'hui, alors que la pandémie du COVID-19 sévit, les donneurs potentiels doivent être évalués cliniquement pour cette pathologie. Si le donneur potentiel présente des symptômes évocateurs du COVID-19, il devra alors être temporairement exclu de la prochaine étape du processus de dépistage et de don en laboratoire. Les tests spécifiques pour la détection de SARS-CoV-2 doit être ajouté au panel standard de donneurs. (98)

Le 23 mars 2020, les cliniciens ont été avertis par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis que le virus SRAS-CoV-2 pourrait être transmis par les échantillons fécaux lors de transplantations de microbiote fécal. Dans la mesure du possible, la FDA recommande d'utiliser des selles données avant le 1er décembre 2019. Néanmoins, si les selles données avant cette date ne sont pas disponibles, il faut alors que les cliniciens dépistent les donneurs pour COVID-19, tester les donneurs ou les selles pour COVID-19, et développer des formulaires de consentement éclairé qui avertissent d'une transmission potentielle. (99) Récemment, l'OMS a classé le risque de transmission de la Covid-19 par les selles comme « faible ». **Voir Annexe 1 et 2.**

c) Screening biologique :

La sélection des donneurs et les tests de dépistage des maladies transmissibles doivent être effectués (Tableau 15) :

Tableau 14 : Screening biologique pour la TMF (95)

Méthodes	Paramètres :
Analyses des selles :	- Toxine C difficile B par PCR ; si elle n'est pas disponible, évaluation des toxines A et B par dosage immuno-enzymatique, - Culture bactérienne de routine pour les agents pathogènes entériques - Antigène fécal de la Giardia - Antigène du Cryptosporidium fecal - Coloration résistante aux acides pour Cyclospora, Isospora et, si l'antigène test est non disponible, pour Cryptosporidium - Ovules et parasites - Antigène fécal d'<i>Helicobacter pylori</i>
Tests sérologiques (sauf indication contraire, tous les tests doivent être effectués en utilisant des méthodes d'essai approuvées par la Food and Drug Administration)	- VIH, type 1 et 2 - Immunoglobuline IgM du virus de l'hépatite A - Antigène de surface de l'hépatite B, anticorps central de l'hépatite B (à la fois IgG et IgM), et l'anticorps de surface de l'hépatite B - Anticorps du virus de l'hépatite C - Réagine plasmatique rapide et anticorps tréponémiques fluorescents absorbés

Des tests de confirmation sont effectués lorsqu'un test est positif ou la présence de résultats contradictoires. (100) Le donneur est validé pour 21j. Une fois ce délai dépassé, il faut refaire toutes les analyses. **Voir Annexe 3.**

6. Sécurité du receveur :

L'administration de la transplantation de microbiote fécale se fait, au receveur, sous contrôle médical, après signature d'un consentement éclairé dans le cadre d'une hospitalisation.

Il faut faire un bilan pré-TMF du receveur qui comprend :

- Analyse des selles
 - o Coproculture
 - o Parasitologie des selles
- Sang
 - o Syphilis
 - o VIH, VHB, VHC, VHE
 - o IgG cytomégalovirus (CMV)

Il y'a une surveillance clinique du receveur le jour de la TMF pendant 2 à 3 heures. Il peut y avoir des nausées, de la fièvre et des douleurs. La sortie au domicile est possible s'il y'a l'absence d'anomalie. Il faut informer le patient d'un possible état subfébrile. Ne pas oublier de remettre au patient les coordonnées du service (mail et téléphone). Si la transplantation a été par voie basse, le receveur doit faire un décubitus de 2 heures.

Une surveillance à distance doit être effectuée. Le suivi du receveur se fait par la Cohorte Cosmic et celui des TMF par le groupe français de transplantation fécale (GFTF). Les modalités et périodicité du suivi sont :

- Une visite à S10 +/- 2
- Appels téléphoniques au bout du 6, 12, 18, et 30^{ème} mois et au bout de 3 ans. (100)

Voir Annexe 4.

1. Effets indésirables de la TMF :

La technique de la TMF est sûre. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté sur des études portant sur plus de 3000 traitements. (95)

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Diarrhée
- Crampes abdominales
- Éructations
- Constipation
- Fièvre
- Bactériémie à BGN
- Perforation (101)
- Fausses routes (102)

7. Traçabilité:

Une traçabilité rigoureuse doit être mise en place afin d'identifier toutes les étapes de la TMF et de faire le lien entre le(s) donneur(s) et receveur(s). (100) (Figure 15) Il est nécessaire de constituer une coprothèque avec des échantillons de selles du donneur, du receveur et du transplant. (103) Il est préférable de ne pas faire de mélange de don pour assurer une bonne traçabilité.

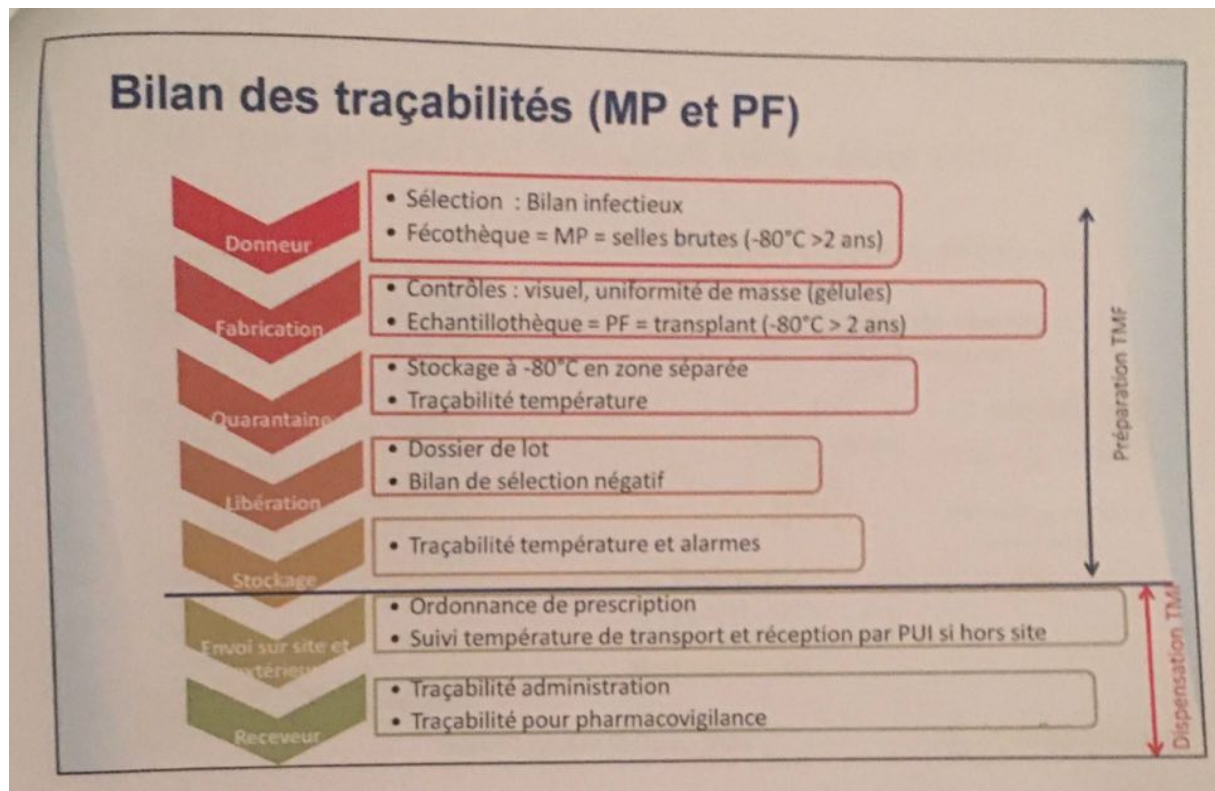


Figure 16 : Bilan des traçabilités (Matières premières et produit fini).[102]

Voir Annexe 5 et 6.

8. Limites de la TMF :

La transplantation de microbiote fécal présente des défis logistiques et est associée à plusieurs risques (par exemple, des infections), à des résultats indésirables (par exemple, un risque accru de maladies associées aux Microbiotes, comme l'obésité d'apparition récente) et au dégoût des receveurs et des médecins, le facteur dit "yuck". L'isolement de souches bactériennes spécifiques pour la production de nouveaux probiotiques pourrait être un traitement plus sûr et plus élégant. Ce processus soulève 2 défis majeurs qui empêchent une transposition rapide dans la pratique clinique. Tout d'abord, la réglementation de la transplantation de matière fécale peut constituer un obstacle majeur. La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a déterminé que la TMF constitue un produit et un médicament biologiques et a donc maintenu que le processus de TMF relève de la

compétence de la FDA. Étant donné que la sécurité et l'efficacité n'ont pas encore été prouvées par de vastes essais cliniques randomisés, une demande expérimentale de nouveau médicament est nécessaire pour la transplantation fécale aux États-Unis. En Europe cependant, la TMF n'a pas ce statut, ce qui facilite son utilisation dans les essais cliniques tout en étudiant les mécanismes physiopathologiques. Il est essentiel de caractériser les donneurs en détail, d'adapter constamment la sélection des donneurs aux connaissances les plus récentes et de suivre de près les effets à long terme chez les receveurs. De plus, cette technique n'est pas souvent utilisée pour le traitement du SII car le pronostic vital du malade n'est pas mis en jeu et les praticiens ne préfèrent pas la prescrire vu que de base c'est une méthode nouvelle. Cela implique qu'il n'y a pas beaucoup d'études sur la prise en charge de l'intestin irritable par la transplantation fécale.

De plus, pendant la pandémie de COVID-19, les centres de transplantation de matière fécale et les banques de selles doivent adopter un rythme de travail qui continue de garantir la fiabilité de la FMT tout en maintenant la sécurité et qualité des procédures. Cela ajoute un test supplémentaire à faire pour le donneur qui doit, pour les banques de selles en milieu hospitalier, signer un consentement éclairé, ou au moins être pleinement informé par les médecins d'accepter le potentiel risque d'être infecté par le COVID-19 lorsqu'ils viennent à l'hôpital pour les tests et les dons. Pour cela, malgré le fait que l'évaluation clinique ainsi que le questionnaire de l'administration se fait généralement en présentiel, en ces temps de COVID-19, ils peuvent se dérouler via la télémedecine pour éviter une exposition inutile des donneurs potentiels à l'hôpital. Le questionnaire sur la santé du donneur doit être envoyé plus tôt au candidat donateur par voie électronique, et l'entrevue peut être menée grâce à une consultation vidéo ou téléphonique. Cela implique une logistique supplémentaire qui peut entraver le bon déroulement de la procédure de transplantation de matière fécale. (104) Après l'identification des souches bénéfiques par la FMT, un autre obstacle est celui de la culture et le stockage de souches bactériennes thérapeutiquement intéressantes dans le respect des bonnes pratiques de fabrication. (105)



Partie II : Aspects pratiques:

Chapitre I : Objectif et méthodes :

1. Objectif :

La préparation des gélules et de la suspension de matière fécale a été effectuée au service de la Pharmacie du groupe hospitalier de la Pitié Salpêtrière en avril 2019. Différents modes d'administration sont effectués au sein de l'hôpital, tel que les gélules ou les suspensions, pour guérir en première intention les personnes atteintes de *Clostridium difficile*. En plus de la pathologie provoquée par cette maladie nosocomiale, d'autres pathologies peuvent être guéries par cette pratique, tel que le syndrome de l'intestin irritable.

2. Méthodes pré- analytiques :

Les méthodes pré-analytiques sont les préparations de gélules et de suspension de matière fécale. Ces préparations sont effectuées après avoir fait les contrôles de don de selles.

a) Préparation des gélules :

Mode opératoire :

La veille de la préparation, une solution de glycérol préparée au laboratoire ainsi qu'un gélulier contenant des gélules de tailles 0 et des gélules de tailles 00 mis dans des boîtes de pétri sont placés dans le réfrigérateur.

Le jour même de la préparation, dès la réception du don, un contrôle préliminaire de la matière première est effectué. Une fois le contrôle effectué, la préparation peut commencer.

La première étape est la préparation de l'homogénat des selles avec du glycérol. Le glycérol permet de maintenir les bactéries en vie.

Il faut tout d'abord avant de commencer, allumer la sorbonne, remplir les différents registres et fiches de fabrications, se laver les mains, porter des gants, un masque et une casaque. Protéger la paillasse de la sorbonne par un champ stérile.

Avant de commencer la préparation, il faut noter l'heure où l'on commence. Ensuite, il faut en premier lieu, sur la paillasse, peser la quantité de selles reçue et la mettre dans un pot à coprologie à l'aide d'une abaisse langue. Récupérer un aliquot de 1g pour la fécalothèque.



Sous la sorbonne, il faut diluer la totalité de la selle restante avec la solution de glycérol de manière à ce la consistance des selles soit telle qu'elle soit facile à filtrer.

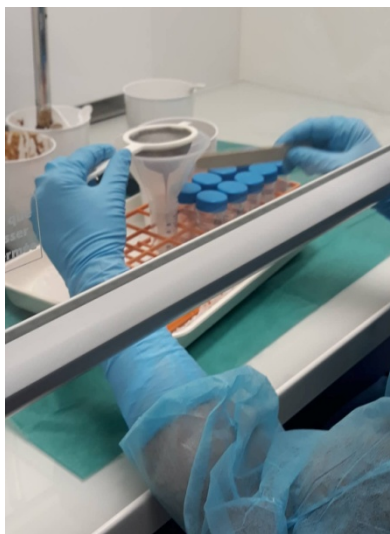
Homogénéiser le mélange grâce à un Ultraturax en évitant la formation de bulles d'air, jusqu'à l'obtention d'une solution homogène.



Une fois le mélange homogénéiser, réaliser une filtration de l'homogénat à travers une passoire à usage unique. Réaliser au moins deux filtrations successives en fonction de la consistance de l'homogénat et recueillir le filtrat dans un pot de coprologie.



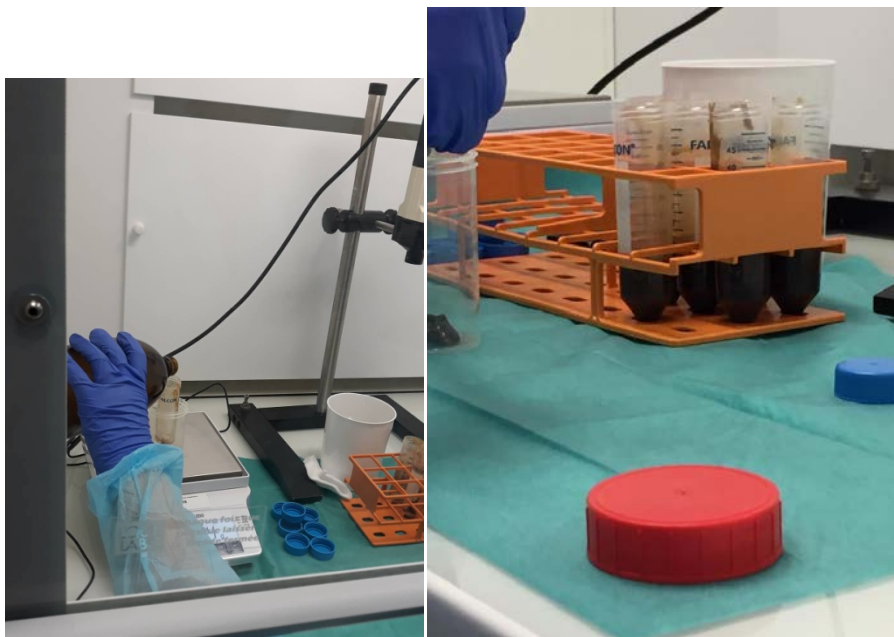
Une fois la dernière filtration effectuée, transférer le filtrat dans des tubes Falcon stériles.



En dehors de la sorbonne, centrifuger, retirer de la centrifugeuse et placer les tubes dans de la glace pilée. Éliminer le surnageant par simple retournement en le versant directement dans la poubelle.



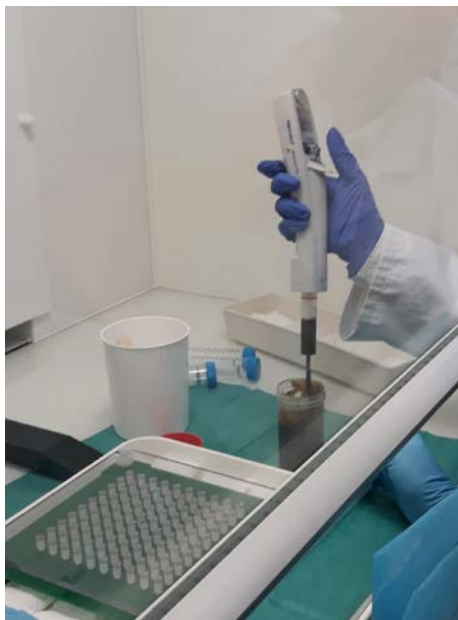
Sous la sorbonne casser les culots en vortexant si nécessaire, récupérer et transvaser dans un même tube Falcon puis remettre en suspension les culots avec du glycérol et homogénéiser. Placer les tubes Falcon dans de la glace pilée.



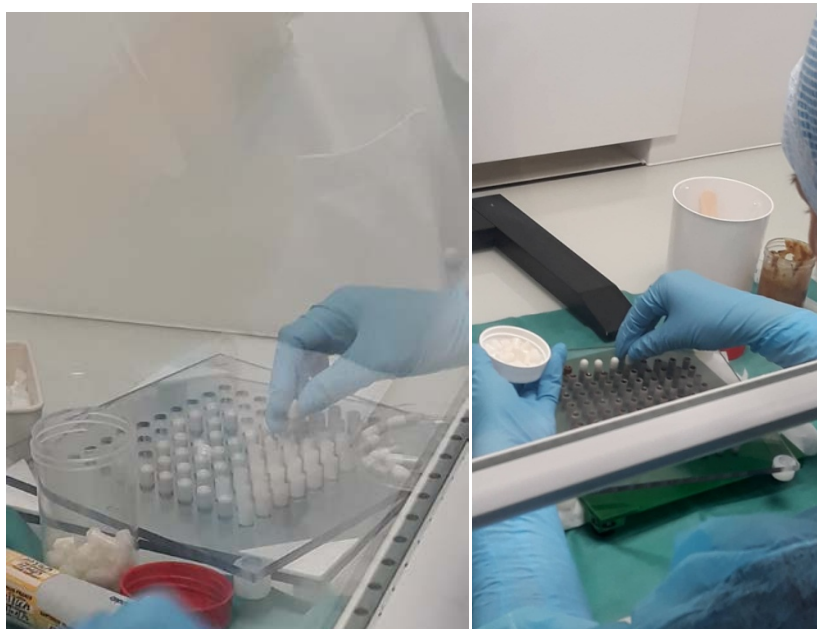


Sous la sorbonne, sortir le gélulier contenant les gélules de tailles 0. Mettre les gélules placées dans les boîtes de pétri sur de la glace sèche.

Couper l'extrémité d'un embout et l'emboîter sur la multi-pipette. Régler la multi-pipette et les repartir à l'aide de la pipette ependorf dans chacune des gélules.



Mettre à la main, et une à une, les gélules 0 à l'intérieur des capsules 00. Fermer les gélules 00. Disposer directement les gélules dans une boîte de pétri, elle-même posée sur de la glace sèche. Remplir la fiche de fabrication. Conserver 2-3 gélules dans un tube eppendorf étiqueté pour l'échantilloteque. La double encapsulation permet une résistance au niveau gastrique. Les deux capsules sont gastro-résistantes.



Noter l'heure de fin de la préparation.

Une fois la préparation terminée, il faut éliminer tous les déchets dans la poubelle et désinfecter l'Ultraturax et la sorbonne. Il faut ensuite, faire les contrôles des gélules, uniformité de masse et libération. La libération est réalisée au vu de la conformité de l'ensemble des items de la fiche de contrôle. Les gélules sont alors conditionnées dans des pots et étiquetés. Il faut évidemment faire un suivi de la bonne conservation des lots. Si la chaîne de froid ou de péremption est rompu, il faut remplir une fiche de traçabilité de destruction.

Le conditionnement se fait dans des boîtes de pétri. Fermer les boîtes de pétri avec du scotch, les étiqueter et les placer dans un sac zippé fermé. Placer ce dernier au congélateur à -80°C. Les boîtes peuvent être conservées 12 mois. Les gélules sont sorties du congélateur juste avant la dispensation.

b) Préparation de la suspension fécale :

La suspension pour transplantation de microbiote fécale est administrée par lavement, sonde nasogastrique et coloscopie.

La veille de la préparation, préparer une solution de glycérine dans un flacon en verre. Le jour même, dès la réception du don, réaliser un contrôle préliminaire de la matière première avant de passer à l'étape suivante et renseigner les items de la première partie de la fiche de contrôle.

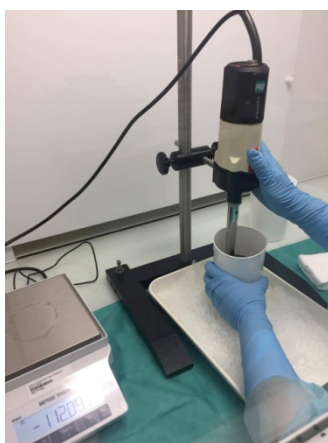
Avant le début de la préparation, allumer la sorbonne, remplir les différents registres et fiches de fabrication, préparer le matériel nécessaire, se laver les mains, mettre un masque, une casaque et des gants. Protéger la paillasse de la sorbonne par un champ stérile. Noter l'heure du début de la préparation.

Sur la paillasse, mettre dans un pot à coprologie la quantité de selles reçue à l'aide d'une abaisse langue. Récupérer un aliquot de 1g de selles pour la fécalotèque étiqueté et numéroté (à reporter sur la fiche de fabrication).

Diluer la totalité de la selle restante avec de la solution de glycérol. Cette dernière doit être telle qu'elle soit facile à filtrer.



Homogénéiser à l'aide d'un Ultraturax en évitant la formation de bulles d'air, et ce jusqu'à l'obtention d'une solution homogène.



Réaliser la filtration de l'homogénat à travers une passoire.



Réaliser au moins deux filtrations successives en fonction de la consistance de l'homogénat et recueillir le filtrat dans un pot de coprologie.

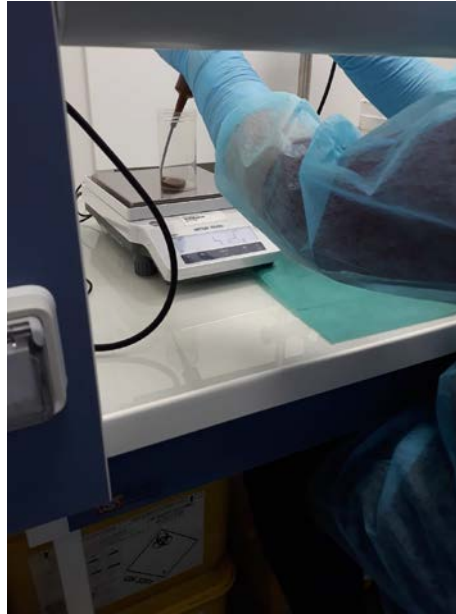
Prélever un aliquot pour l'échantillothèque et le reporter sur la fiche de fabrication.

Transférer le filtrat dans des pots à parasitologie.



Les étiqueter et les conserver à -80°C . Les selles sont mises dans des seringues à nutrition entérale, pour l'administration nasoduodénale qui sont aussi étiquetés et conservés à -80°C . Lors de l'utilisation des sondes nasogastriques, il y'a plus de risque de déglutition.





Noter l'heure de fin de la préparation sur la fiche de fabrication.

La durée de conservation des suspensions de matière fécale est de 12 mois. Les suspensions sont décongelées la veille de leur utilisation.

Une fois la préparation terminée, éliminé les déchets dans une poubelle et désinfecter la sorbonne. Les pots de préparation des selles pour la transplantation de matière fécale sont placés en quarantaine en attente de l'ensemble des résultats du dépistage des agents infectieux. La libération est réalisée au vu de la conformité de l'ensemble des items de la fiche de contrôle. En cas de rupture de chaîne du froid ou de péremption des préparations, une fiche de traçabilité de destruction est remplie. Il en est de même pour la fécalothèque et l'échantillothèque au bout de 5 ans.

3. Méthodes analytiques :

Une fois que les gélules et les suspensions ont été contrôlés et sont prêtes à être délivrés, il y'a différentes méthodes d'administration du transplant (Figure 16). Les gélules par voies orales et les suspensions sont destinées à l'administration par lavement, endoscopie œsogastrique, coloscopie ou sonde nasogastriques. Toutes ces méthodes sont effectuées après une préparation colique du patient. Le choix de la voie d'administration n'est pas vraiment

essentiel. Elle dépend du type d'indication, l'état du patient et de l'expérience des équipes hospitalières. Pour les gélules, les effets indésirables peuvent être des éructations ou une fausse route. La transplantation fécale doit être réalisée dans les 24 heures, de préférence dans les 6 heures. L'administration par voie basse (coloscopie ou lavement) permettrait de transplanter une quantité supérieure de matériel. (106)

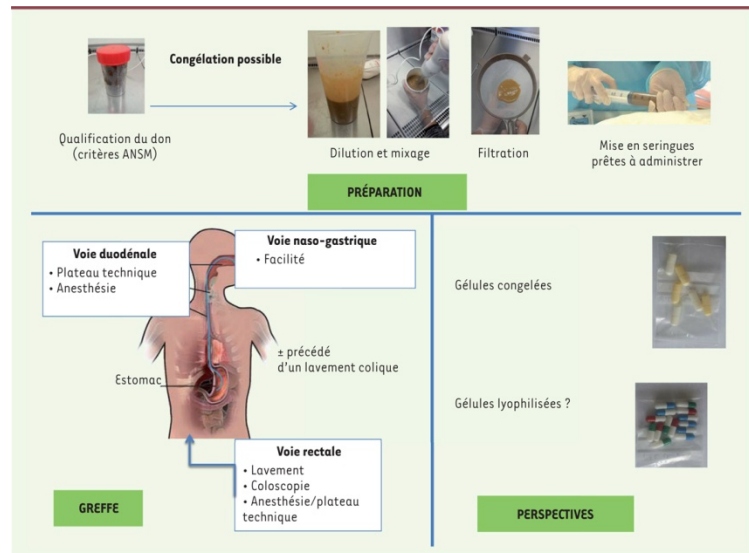


Figure 17 : Préparation, mode d'administration et perspective de la transplantation fécale. (107)

Le Groupe Français de Transplantation Fécale recommande une séquence thérapeutique avant la transplantation de microbiote fécale. Une antibiothérapie par vancomycine par voie orale pendant 4 jours, puis arrêt de l'antibiotique pendant 72 heures, ensuite une préparation colique par PEG, de préférence 3-4 litres la veille de la transplantation de microbiote fécale, peut être abaissé à 1L. (Figure 17) L'absence de PEG est seulement sur avis référent. Après le lavement par PEG, procéder à la TMF. (102)

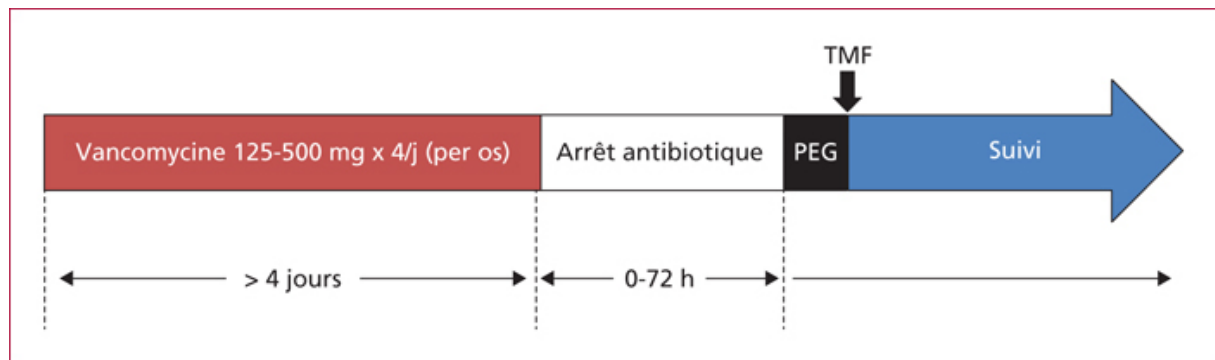


Figure 18 : Séquence thérapeutique avant la TMF. (96)

Les différentes procédures d'administration sont les suivantes :

Les gélules par voies orale peuvent être administrée en ambulatoire. Généralement, on administre 2 fois 15 gélules à 24 heures d'intervalle sous la surveillance d'un aide-soignant.

Par voie haute, on administre 250 à 300 ml d'une suspension par sonde nasogastrique ou nasojejunale. Cela équivaut à 4 à 6 seringues de gavage à administrer à raison de 50 ml en 2 min. On rince la sonde à l'eau et elle reste en place durant 30 min après.

Enfin, par voie basse, on effectue un lavement par voie rectale de 300 à 500 ml d'une suspension. Cela correspond à une poche à lavement, le patient doit rester allongé en décubitus latéral au minimum durant 2 heures. En ce qui concerne la coloscopie, on administre 250 à 300 ml de suspension, l'équivalent de 4 à 6 seringues avec embout adaptable sur un canal opérateur de coloscope. (100) De nombreuses études ont utilisé, pour le traitement du syndrome de l'intestin irritable, différentes méthodes de transplantation de microbiote fécal. (Tableau 16)

Tableau 15 : Liste de méthodes de transplantation de microbiote fécal, utilisé dans différentes études.

Référence :	Année :	Nombre de patients atteints du SII :	Méthode d'administration de la TMF:	Préparation de microbiote fécal :
Johnsen et al. (108)	2017	90	- Colonoscopie (60 patients) - Placebo (30 patients)	50-80g de selles mixés à 200 ml de solution saline isotonique et 50 ml de glycérol à 85 %. Le placebo contient les selles du patient lui-même.
El-Salhy et al. (109)	2019	10 patients qui n'avaient pas eu de résultats à une transplantation de 30g.	- Endoscopie	60g de selles. Chaque 30g de selles est mélangée à 40 ml de solution saline stérile puis filtré.
Halkjaer et al. (110)	2018	52 patients	-gélules	25 gélules par patients contenant 12g de selles. Les gélules placebo contiennent du glycérol à 30%.
Pinn et al.(111)	2014	13 patients	Esophagogastroduodénoscopie	Suspension fécale de 50-100 ml.
Mazzawi et al. (112)	2018	13 patients	Endoscopie	30g de selles mélangé à 60 ml de solution saline normale.
Holvoet et al. (113)	2017	12 patients	Colonoscopie	- Seringues de 60 ml contenant des selles mélanger à du NaCl 0.9%.
Aroniadis et al. (114)	2015-2017	48 patients	- 25 gélules de TMF (par patients) - 25 gélules placebo(par patients)	- gélules TMF : 50 mg de selles
Holster et al. (115)	2017	8 patients	- Colonoscopie	- 8 patients ont reçu une TMF

				- 8 autres patients ont reçu leurs propres selles par colonoscopie (placebo)
Mizuno et al. (116)	2014-2016	10 patients	- Colonoscopie	- 100g de selles dissout dans 200 ml de solution saline.

4. Méthodes post-analytique :

a) Suivi des patients :

Pour assurer une bonne traçabilité, il est préférable de ne pas faire de mélange de dons des donneurs. De plus, le microbiote du patient revient après 3 mois, la TMF permet d'éviter des rechutes. Si est un patient est sous chimiothérapie, il est préférable d'attendre la fin de son traitement pour réaliser une TMF car cette technique est plus efficace chez les immunocompétents que les immunodéprimés.

Le jour même de la TMF une surveillance clinique est nécessaire pendant 2 à 3 heures. La sortie du domicile est possible s'il y'a l'absence d'anomalies. Il faut informer le patient d'un possible état subfébrile. Les coordonnées du service sont remises au patient (mail et téléphone) et il faut effectuer un décubitus latéral de 2 heures si la TMF c'est effectué par voie basse. Le suivi du receveur se fait à distance. Elle est effectuée par la Cohorte Cosmic du suivie des TMF sous l'égide du Groupe Français de Transplantation Fécale. Un fichier Excel est rempli et leur est transmis. De plus, ils suivent les données cliniques, les absences de récurrences (surtout pour les infections à *Clostridium difficile*), se basent sur l'échelle de bristol, regardent le nombre de selles par jour et contrôlent les effets indésirables. Le patient doit faire une visite à l'hôpital à la 10^{ème} semaine (+/- 2 semaines) et le suivi est également fait par appels téléphoniques au 6^{ème}, 12^{ème}, 18^{ème} et 30^{ème} mois mais aussi au bout de 3 ans. (100) Lors des études de la TMF sur le syndrome de l'intestin irritable énoncé dans le tableau précédent, les suivis se sont faits sur différents durée. En effet, les résultats de chaque étude ont pris relativement plus ou moins de temps les unes par rapports aux autres. Par exemple,

dans l'étude de Holster et al. (115) les meilleurs résultats ont été obtenus après 8 semaines soit 2 mois. Dans celles de Johnsen et al (108), El Salhy et al (109), Halkjaer et al (110), Aroniadis et al (114), Mizuno et al (116) les meilleurs résultats ont été obtenus au bout de 3 mois. Pinn et al. (111) ont récoltés les résultats 11 mois après la TMF. Mazzawi et al (112). ont continués d'analyser les selles de leurs patients jusqu'à la 28 ème semaine après la TMF soit jusqu'au 7^{ème} mois. Holvoet et al. (113) ont récoltés les meilleurs résultats après 1 an.

Chapitre II : Sondages et méta-analyse :

1. Sondages :

J'ai réalisé deux sondages, le premier pour connaître la connaissance des personnes en général sur l'intestin irritable mais aussi sur la transplantation fécale ainsi que leurs avis sur cette méthode et le second destiné aux gastro-entérologues pour connaître leur disposition à prescrire cette pratique mais aussi leur avis sur la question.

a) Premier sondage :

Ce sondage a été réalisé sur un échantillon de 320 personnes. 202 d'entre elles sont des femmes soit 63.1% et 118 hommes soit 36.9%. Parmi ces 320 personnes, 1.6% ont moins que 18 ans, plus de la moitié (54.7%) ont entre 18 et 25 ans, 34.1% ont entre 26 et 50 ans et 9.7% ont plus que 50 ans.

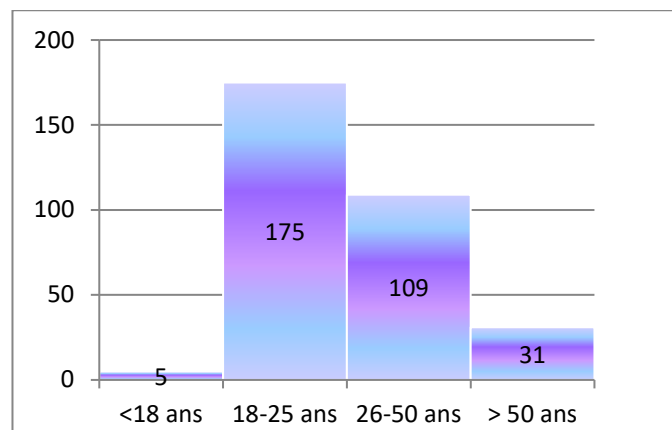


Figure 19 : Histogramme des âges.

J'ai divisé la population en « population générale » tous les domaines qui ne touchent pas au domaine médical, en pharmaciens, médecins, et corps paramédical qui contient les psychologues, orthophonistes, techniciens de laboratoires, vétérinaires et dentistes.

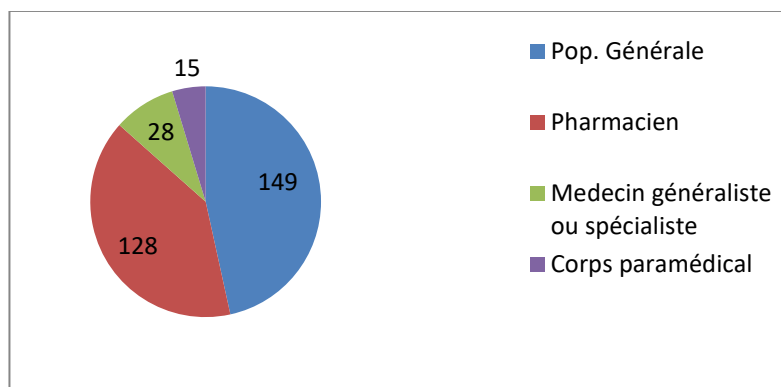


Figure 20 : Graphique représentant la répartition de la population en fonction des secteurs d'activité.

Presque la moitié des personnes (46.6%) qui ont répondu au questionnaire font partie de la population générale, incluant des professeurs universitaires, des personnes dans le domaine de l'économie, des statistiques et plusieurs autres domaines divers. 40% de l'échantillon sont des pharmaciens. Ensuite, il y'a 8.4% qui sont médecins et enfin 5% font partie du corps paramédical.

La question suivante, est sur ces 320 personnes, combien connaissent le syndrome de l'intestin irritable ? La grande majorité connaît ce syndrome mais 26.6% ne le connaît pas soit 85 personnes sur 320. J'ai demandé aux personnes qui connaissaient ce syndrome, comment ? Les réponses étaient assez diverses mais voici les résultats que j'ai obtenue :

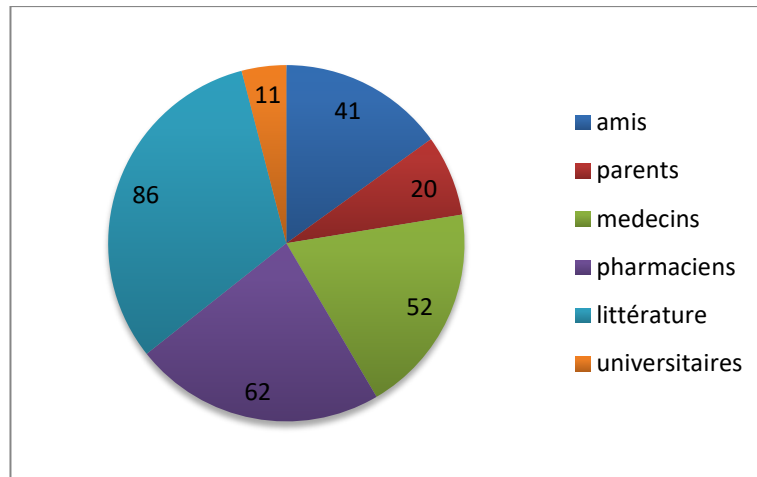


Figure 21 : Graphique représentant comment les personnes connaissent le syndrome de l'intestin irritable.

Après avoir eu une idée sur la connaissance des gens sur ce syndrome, j'ai donc demandé s'ils l'avaient déjà eu et si oui comment l'avaient-ils traité ? La grande majorité soit 78.8% des personnes ne l'ont jamais eu mais 21.3% ont répondu positif. Les modes de traitements sont les suivants :

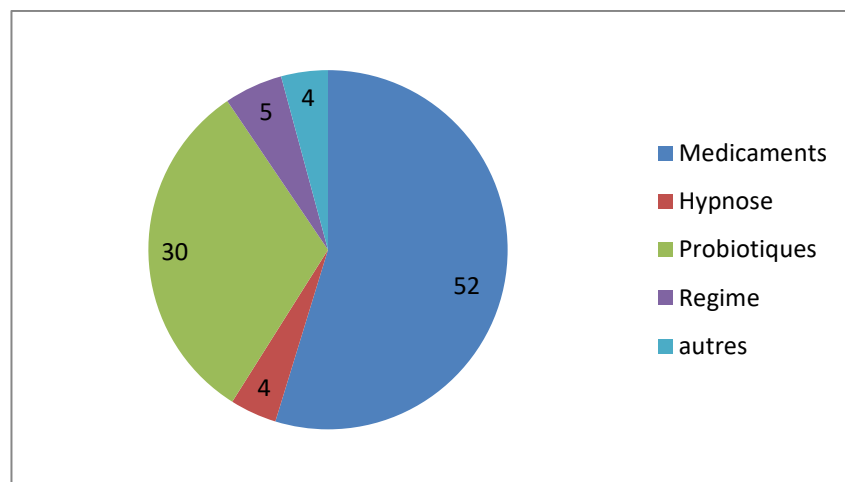


Figure 22 : Graphiques représentant le mode de traitement utilisé pour soigner le SII.

La catégorie autre contient la chirurgie, la gestion du stress, la médecine chinoise mais aussi aucun traitement.

Je passe ensuite à la Transplantation de Microbiote Fécal. Il y'a presque autant de gens qui en ont entendu parler que de gens qui n'en ont pas entendu parler (53.1% contre 46.9%). J'ai donc, tout comme pour le SII, demandé à ceux qui en ont entendu parler comment ? Les résultats étaient encore une fois assez diversifiés mais la majorité ont en entendu parler par leur pharmaciens (35.3%) ou par la littérature (37%).

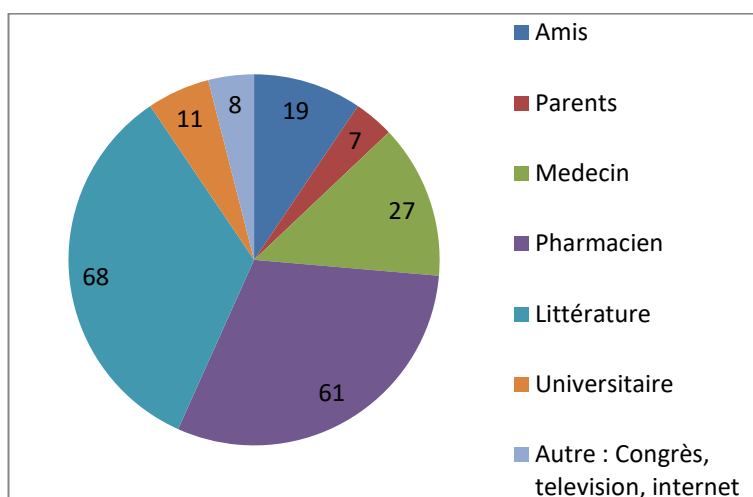


Figure 23 : Graphiques représentant comment les personnes connaissent la TMF.

7 personnes soit 2.18% des personnes qui ont répondu au questionnaire ont déjà eu recours à ce traitement alors que 97.82% des personnes n'y ont jamais eu recours. Après avoir expliqué brièvement ce qu'est la TMF pour les personnes qui ne connaissent pas et j'ai demandé s'ils voyaient un inconvénient à utiliser cette méthode ? 24.4% des personnes y voient un inconvénient. Pourquoi ces personnes y voient-elles un inconvénient ? Voilà les réponses que j'ai eues.

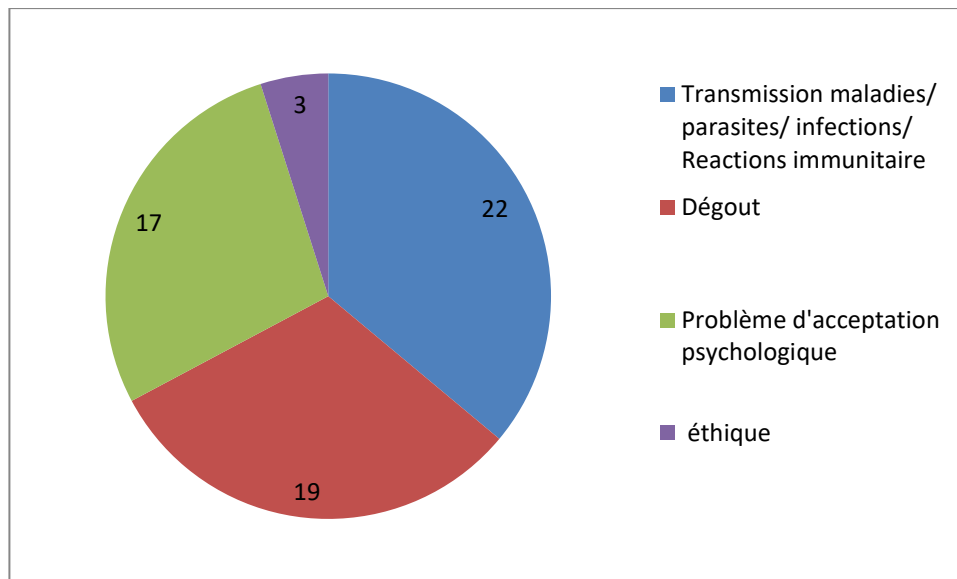


Figure 24 : Graphique représentant pourquoi les personnes voient un inconvénient à la TMF.

Une des personnes connaissant la méthode de la TMF, m’a répondu qu’elle pense que « l’obésité peut se transmettre du donneur sain obèse au receveur, vu que certaines études sur les souris ont démontré cela ». Pour cela, cette personne trouve un inconvénient à utiliser la TMF. Les problèmes d’acceptations psychologiques peuvent être dus à un manque d’informations sur les conséquences ou que certaines personnes trouvent que c’est une méthode peu courante ou encore qu’elle manque d’utilité. Le dégoût de sa part est sûrement dû au fait que les personnes pensent que les « selles sont le déchet du corps » ou que c’est une question « d’hygiène ».

Lors de la rédaction de mon questionnaire, je me suis dit que les personnes qui y voient un inconvénient ne connaissent sûrement pas très bien la technique et le processus etc. Pensent peut-être à d’autres alternatives mais que si elles n’avaient pas le choix peut-être qu’elles n’y verraient plus d’inconvénient. J’ai donc directement posé la question telle quelle : Et si vous n’aviez pas le choix ?

276 personnes soient 86,3 personnes utiliseraient la TMF. Mais sur les 320 réponses, 44 soit (13.7%) n'utiliserai quand même pas la TMF.

Pour finir, j'ai demandé ce qu'ils pensent de la TMF en tant que méthode thérapeutique. Les réponses étaient évidemment très diversifiées. J'ai les ait donc toutes regroupés en trois catégories : Bien, acceptable et immorale. Il y'a 6 réponses que je n'ai incluse dans aucune catégorie car les personnes n'avaient aucun avis sur la technique. Voici donc les résultats que j'ai obtenue sur les 314 réponses que j'ai comptabilisé :

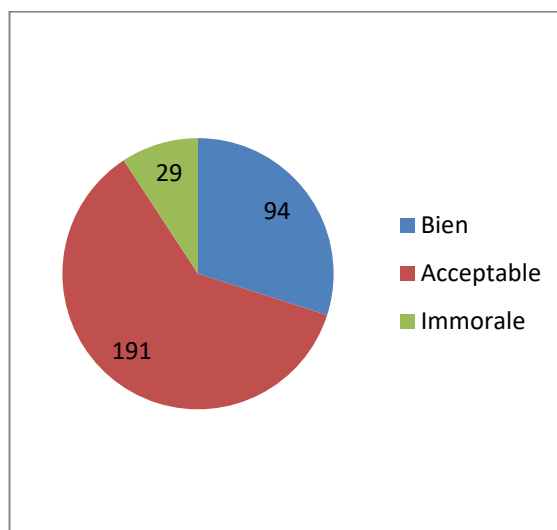


Figure 25 : Graphique représentant ce que pensent les personnes sur la TMF comme méthode thérapeutique.

La plus grande majorité (60.8%) pensent que c'est une méthode acceptable, en général mais aussi en cas d'urgence, en dernier recours ou après avoir étudié les risques. Ensuite, 29.9% soit le tiers des personnes pensent que c'est une bonne méthode. Dans cette catégorie, j'ai inclus la réponse d'une personne qui pense que c'est le « futur » mais aussi une personne qui m'a dit qu'elle été extrêmement concernée et qu'elle trouvait que cette méthode était miraculeuse. Enfin, il y'a ceux qui pensent que cette méthode est immorale (9.2%). Ils pensent que c'est immoral en général mais aussi que c'est une méthode dégoûtante ou non acceptable.

Une fois tous les résultats récolter, j'ai décidé de faire un tableau croisé pour voir les personnes qui l'utiliserait quand même s'ils n'avaient pas le choix malgré qu'ils trouvent que c'est une technique immorale ou encore ce qui ne l'utiliserait pas s'ils n'avaient pas le choix mais qui trouvent que c'est une technique bien ou acceptable. Voici les résultats.

Tableau 16 : Tableau croisé des questions « et si vous n’aviez pas le choix » avec « que pensez-vous de la TMF comme méthode thérapeutique (effectifs).

	Bien	Acceptable	Immorale	Total
Oui, je l'utiliserais si je n'avais pas d'autre choix.	89	175	9	273
Non, je ne l'utiliserai quand même pas.	5	16	20	41
Total	94	191	29	314

Tableau 17 : Tableau des profils représentant la répartition des oui et des non par rapport aux avis sur la TMF.

	Bien	Acceptable	Immorale	Total
Oui, je l'utiliserais si je n'avais pas d'autre choix.	32.6%	64.10%	3.30%	100%
Non, je ne l'utiliserai quand même pas.	12.20%	39.02%	48.78%	100%
Total	29.94%	60.83%	9.24%	100%

A partir de ce tableau, j'ai remarqué que de toutes les personnes qui ont répondu qu'elles n'utiliseraient pas la TMF même si elles n'ont pas le choix, presque la moitié a répondu qu'elles trouvent cette technique immorale. Plus du tiers la trouvent malgré tout une technique acceptable et un faible pourcentage la trouve bien. En ce qui concerne les personnes qui l'utiliseraient si elles n'ont pas le choix, un peu plus du tiers trouve que c'est une bonne technique et le double trouve que c'est une technique qui est acceptable. Un faible pourcentage l'utilisera s'ils n'ont pas le choix malgré le fait qu'ils trouvent que c'est une technique immorale.

Tableau 18 : Tableau croisé de la question « quel âge avez-vous » avec la question « trouvez-vous un inconvénient à l'utilisation de la TMF » (effectifs).

	<18	18-25	26-50	>50
Oui	0	38	32	8
Non	5	137	77	23
Total	5	175	109	31

Tableau 19 : Tableau des profils représentant la répartition des âges par rapport à si les personnes trouvent un inconvénient ou pas à la TMF.

	<18	18-25	26-50	>50
Oui	0,00%	21,71%	29,36%	25,81%
Non	100,00%	78,29%	70,64%	74,19%
Total	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Ce tableau des profils nous permet de voir quelle tranche d'âge est la plus réticente à l'utilisation de la TMF. Mis à part les moins de 18 ans, les autres tranches d'âges présentent des pourcentages du même ordre de grandeur. J'ai effectué le test du χ^2 (Khi-deux) (117), $0.250 < p < 0.500$. Au niveau de signification de 5% on considère l'indépendance de l'existence d'un inconvénient avec les tranches d'âges au-delà de 18 ans. **(Voir Annexe 7)**

Tableau 20 : Tableau croisé de la question « Quel est votre sexe » avec la question « trouvez-vous un inconvénient à l'utilisation de la TMF » (effectifs).

	Femmes	Hommes	Total
Oui	56	24	80
Non	146	94	240
Total	202	118	320

Tableau 21 : Tableau des profils représentant la répartition du sexe par rapport à si les personnes trouvent un inconvénient ou pas à la TMF.

	Femmes	Hommes	Total
Oui	27,72%	20,33%	25,00%
Non	72,28%	79,67%	75,00%
Total	100,00%	100,00%	100,00%

Parmi les personnes à qui l'utilisation de la TMF pose un problème, la proportion de femme est légèrement supérieure à celle des hommes.

Tableau 22 : Tableau croisé de la question « comment avez-vous traité le SII» avec la question « trouvez-vous un inconvénient à l'utilisation de la TMF » (effectifs).

	Médicaments	Hypnose	Probiotiques	Régime	Autre	Total
Oui	15	1	5	4	5	30
Non	30	3	25	4	3	65
Total	45	4	30	8	8	95

Tableau 23 : Tableau des profils représentant comment les personnes ont traité le SII par rapport à si les personnes trouvent un inconvénient ou pas à la TMF.

	Médicaments	hypnose	probiotiques	Régime	autre	Total
Non	46,15%	4,62%	38,46%	6,15%	4,62%	100,00%
Oui	50,00%	3,33%	16,67%	13,33%	16,67%	100,00%
Total	47,37%	4,21%	31,58%	8,42%	8,42%	100,00%

Parmi les personnes qui suivent un traitement et qui trouvent un inconvénient à utiliser la TMF, la moitié prend des médicaments et seulement 16,67% prend des probiotiques.

Tableau 24 : Tableau croisé de la question « comment avez-vous traité le SII» avec la question « que pensez-vous de la TMF comme méthode thérapeutique » (effectifs).

	Médicaments	Probiotiques	Hypnose	Régime	Autre	Total
Acceptable	28	18	1	5	3	55
Bien	9	12		3	4	28
Immorale	8		3		1	12
Total	45	30	4	8	8	95

Tableau 25 : Tableau des profils représentant comment les personnes ont traité le SII par rapport à ce que pensent les personnes sur la TMF comme méthode thérapeutique.

	Médicaments	probiotiques	hypnose	régime	autre
Acceptable	62,22%	60,00%	25,00%	62,50%	37,50%
Bien	20,00%	40,00%	0,00%	37,50%	50,00%
Immorale	17,78%	0,00%	75,00%	0,00%	12,50%
Total	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Dans cette même population de l'échantillon, 17,78% des personnes qui prennent des médicaments pensent que l'utilisation de la TMF est une méthode thérapeutique immorale contre 20% qui pensent qu'elle est bien et 62,22% qui trouvent qu'elle est acceptable. L'autre population que l'on peut étudier est celle des personnes qui prennent des probiotiques. Aucun d'entre eux ne pense que la TMF est une méthode thérapeutique immorale, 40 % d'entre eux

pensent que la TMF est une bonne méthode et 60% la trouvent acceptable. Les autres ratios sont issus d'effectifs trop faibles, il est donc inutile de les commenter, le résultat ne sera pas significatif.

b) Deuxième sondage :

Ce sondage a été réalisé sur un échantillon de 30 médecins gastro-entérologues. 19 d'entre elles sont des femmes soit 63% et 11 hommes soit 37%. Parmi ces 30 personnes, 57% ont entre 30 et 40 ans, 20% ont entre 41 et 50 ans et le reste (23%) ont plus que 50 ans.

Les gastro-entérologues participants au sondage sont à 70% Marocains, 27% Algériens et 3% Guinéens.

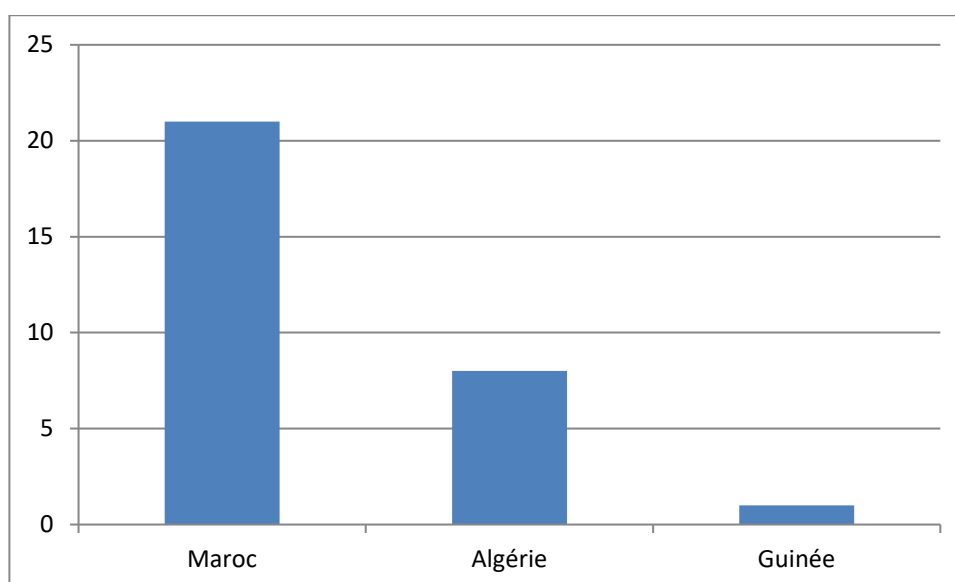


Figure 26 : Graphique représentant la nationalité des participants.

Parmi ces 30 médecins, 19 d'entre eux soit 63% travaillent dans le secteur privé et 11 soit 37% dans le milieu hospitalier.

D'après ce sondage, en 2019-2020, 43% des gastro-entérologues n'ont reçu que 20 à 30 patients atteints du SII, 17% ont reçu entre 40 et 100 malades et 40% des médecins ont reçu plus que 100 patients.

Les traitements prescrits dans les diverses ordonnances sont :

En première intention :

- Anti diarrhéique
- Antidépresseur
- Antispasmodique
- Laxatif
- Régime

En deuxième intention :

- Probiotiques

Approches nouvelles :

- Rifaximine

Divers autres traitements sont prescrits tel que :

- Magnésium
- Neuroleptiques
- Phytothérapie
- Adsorbants de gaz

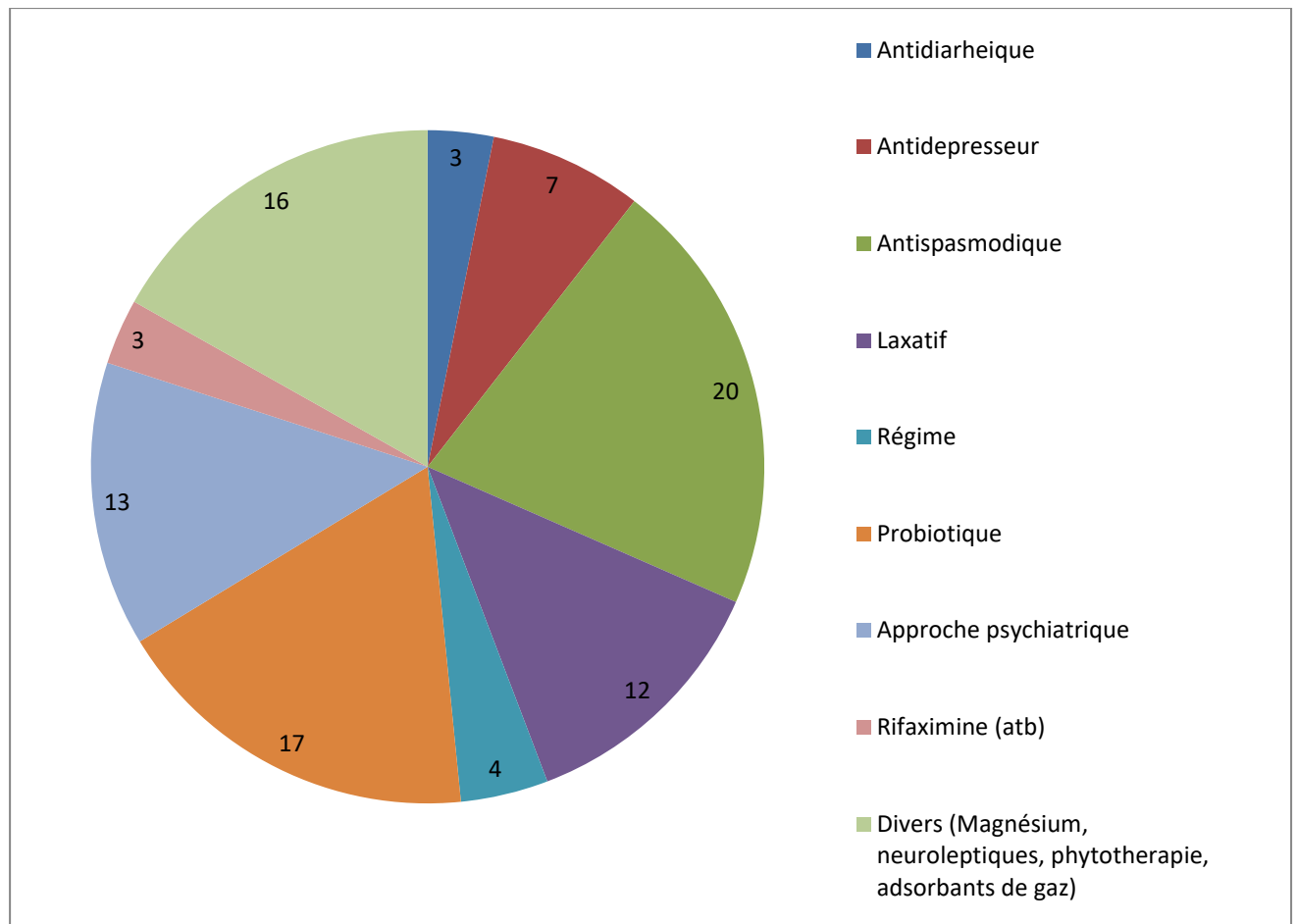


Figure 27 : Graphique représentant les différents traitements proposés pour le SII.

Malgré le fait que 97% des praticiens participants à notre sondage connaissent la transplantation de matière fécale aucun d'entre eux ne l'a déjà prescrite. Cependant, les 2/3 sont favorable à sa prescription car ils jugent que c'est une méthode prometteuse, efficace ou qui peut être utile pour les formes sévères. Et 1/3 ne la prescriraient pas pour le moment pour cause de problème logistique ou d'acceptabilité du patient vis-à-vis de la méthode. Toutefois tous les médecins questionnés souhaitent qu'il y'ai plus de recul sur la pratique de cette méthode et attendent plus d'études à ce sujet.

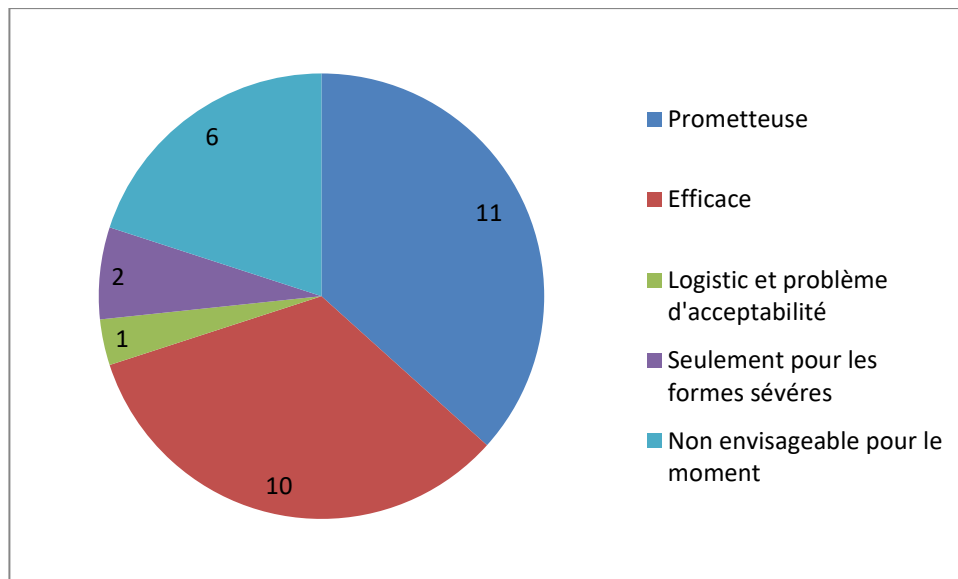


Figure 28 : Graphique représentant les avis des praticiens gastro-entérologues sur la TMF.

2. Méta-analyse:

J'ai réalisé une méta-analyse de la littérature en utilisant principalement Pubmed, Google scholar, Elsevier, Science direct, Scopus ainsi que d'autres plateformes. Le tableau ci-dessous présente pour chaque référence (classées par dates) les principaux résultats obtenus pour la prise en charge de l'intestin irritable par la transplantation fécale et leurs conclusions.

Tableau 26 : Méta-analyse de la prise en charge de l'intestin irritable par la transplantation fécale.

Référence	Résultats	Conclusion
Pinn et al (2013) (118)	Onze patients (79%) ont eu des douleurs abdominales avant la FMT, après la FMT : - Résolution chez trois patients (27%) - une amélioration chez 5 patients (46%) - aucun changement chez trois patients (27%) Douze patients (80%) se sont plaints de ballonnement avant la FMT, après la FMT : - Résolution chez 2 patients (17%) - Amélioration chez 4 patients (33%) - Aucun changement chez 6 patients (50%) Avant la FMT, 12 patients (92 %) avaient des flatuosités, et après la FMT : - Résolution chez un patient (8%) - Amélioration chez 4 patients (33%) - Absence de changement chez 6 patients (50%) - Aggravation des flatuosités chez un patient (8%). Six patients (43 %) souffraient de dyspepsie avant la FMT, et après la FMT : - Résolution chez deux patients (33,3 %) - Amélioration chez deux patients (33,3 %) - Absence de changement chez deux (33,3 %). Chez neuf patients atteints de SII-D, le score avant la TMF était de 1,89 et le score moyen après la TMF était de 0,78. Sur les trois patients atteints d'SII-C, le score moyen pré-FMT était de 1,33 et le score moyen post-FMT était de 0,33. Un patient a présenté un SII-M et a vu sa diarrhée et sa constipation s'améliorer après la FMT. Les autres patients (23 %) n'ont signalé aucune amélioration. Avant la FMT, le bien-être global était : - "bon" chez aucun patient - "acceptable" chez quatre patients (30 %) - "mauvais" chez neuf patients (69 %) Après la FMT, le bien-être global était : - "bon" chez trois patients (23 %) - "acceptable" chez six (46 %) - "mauvais" chez quatre (30 %).	La FMT a résolu ou amélioré les symptômes chez 70% des patients atteints de SII réfractaire, notamment les douleurs abdominales (72%), l'habitude intestinale (69%), la dyspepsie (67%), les ballonnements (50%) et la grippe (42%). La FMT a également entraîné une amélioration de la qualité de vie (46 %).
Pinn et al. (2014)	Dans notre étude, 70 % des patients ont vu leurs symptômes disparaître ou s'améliorer après la TMF, en	Cette étude pilote suggère que la FMT

(111)	particulier ceux souffrant de douleurs abdominales (72 %), de dyspepsie (67 %), de ballonnements (50 %) et de flatuosités (45 %). Un objectif de traitement à long terme chez les patients atteints du SII est l'amélioration du bien-être général, qui a été atteint chez près de la moitié des patients (46 %).	pourrait être bénéfique pour le traitement du SII.
Borody et al. (2014) (119)	Borody et al. (1989) ont d'abord documenté que la FMT pouvait guérir la constipation. Une série de cas a ensuite été publiée concernant 45 patients atteints de SII-C qui ont été traités par FMT transcoloscopique suivie de perfusions de lavement FMT de 17 composants du microbiote gastro-intestinal cultivés. Immédiatement après l'intervention, 40 des 45 patients (89 %) ont signalé un soulagement de la défécation, des ballonnements et des douleurs abdominales. La défécation normale, sans utilisation de laxatif, a persisté chez 18 des 30 patients (60 %) contactés 9 à 19 mois plus tard.	La TMF est une véritable option thérapeutique. Son efficacité dans l'infection du <i>Clostridium difficile</i> clair. De nombreuses études montrent qu'elle peut être une option thérapeutique dans d'autres pathologie. Les preuves montrent les avantages de la TMF dans certaines maladies chroniques et les indications peuvent s'élargir aux pathologies où la manipulation du microbiote gastro-intestinal pourrait jouer un rôle. Il faut. Cependant rester vigilant quant aux problèmes de sécurité à long terme qui peuvent provenir de la modification du microbiote intestinal au fur et à mesure que les indications de la TMF s'élargissent.
Mizuno et al. (2014-2016)	Sur les 10 patients, 6 patients ont obtenu une réponse clinique. La diversité des patients 4 semaines après la FMT a augmenté de manière significative par rapport aux	La FMT pour les patients atteints du SII est sûre et

(116)	patients avant la FMT, et celle des patients ayant répondu était significativement plus élevée que celle des patients n'ayant pas répondu. L'abondance de <i>Bifidobacterium</i> chez les donneurs efficaces était significativement plus élevée que chez les donneurs et les patients inefficaces. L'état psychologique de tous les patients s'est amélioré de manière significative après la FMT.	relativement efficace. Un donneur fécal riche en <i>Bifidobacterium</i> peut être un prédicteur positif de réussite de la FMT.
Arionadis et al (2015-2017) (114)	De 2015 à 2017, 48 sujets ont été inscrits dans 3 sites et affectés de manière aléatoire à la FMTc suivie de Pc (n=24) ou à Pc suivie de FMTc (n=24). Les sujets de chaque groupe ont connu une amélioration significative des scores IBS-SSS, IBS-QOL et BSS entre la ligne de base et 12 semaines. Toutefois, les taux de réponse clinique ne différaient pas de manière significative entre les groupes FMT et placebo à 12 semaines (48 % contre 63 %, $p=0,32$), pas plus que les scores IBS-SSS, IBS-QOL, HADS et BSS après ajustement pour les scores de base. L'analyse des sous-groupes a montré que chez les sujets ayant des antécédents déclarés de SII post-infection (PI-IBS), une plus grande amélioration des scores SII-SSS à 12 semaines a été observée chez ceux traités par FMTc par rapport à Pc ($p=0,09$; tableau 1c). Les sujets ayant reçu un placebo suivi d'une TMF ont continué à s'améliorer entre 12 et 24 semaines et ont affiché des scores SSI-SSS significativement plus faibles à 24 semaines après ajustement des scores de base par rapport aux sujets ayant reçu une TMF suivie d'un placebo. Les analyses microbiologiques préliminaires effectuées au départ chez 12 des 48 sujets ont permis de distinguer les personnes ayant répondu à la FMT des non-répondants en fonction de l'abondance des espèces bactériennes, notamment <i>V. dispar</i> , <i>B. eggerthii</i> , <i>B. uniformis</i> , <i>E. dolichum</i> , <i>B. acidifaciens</i> .	La FMT n'a pas induit de soulagement significatif des symptômes à 12 semaines par rapport au placebo. Une analyse de sous-groupe a suggéré que la FMT pourrait être plus efficace chez les patients atteints de SII-PI.
Holvoet (2017) (113)	Il a été observé une tendance à un nombre plus élevé de streptocoques chez les donneurs par rapport aux patients ($p=0,011$ non corrigé) et les donneurs ayant réussi ont eu tendance à avoir un nombre plus élevé de streptocoques au départ par rapport aux donneurs n'ayant pas réussi. De plus, on a observé une tendance à un potentiel d'enrichissement plus élevé chez les répondeurs par rapport aux non-répondants. Le nombre médian de phylotypes transférés avec succès était également plus	Cette étude suggère la FMT comme une option de traitement possible pour le SII et soutient les corrélations entre les anomalies du microbiote intestinal et le SII.

	élevé chez les répondeurs (n=6) que chez les non-répondants (n=2,5) (non significatif). Le taux de réponse de la FMT et celui du régime alimentaire à faible FODMAP été similaire. Les effets positifs sur les symptômes liés au SII semblent être liés aux modifications du microbiote intestinal dues à la FMT.	
Johnsen et al. (2017) (108)	Entre le 1er janvier et le 30 octobre 2015, 83 personnes ont participé à l'analyse (55 dans le groupe de traitement actif et 28 dans le groupe placebo). 36 (65%) des 55 participants recevant le traitement actif contre 12 (43%) des 28 recevant le placebo ont montré une réponse à 3 mois (p=0-049).	La FMT a induit un soulagement significatif des symptômes chez les patients atteints du SII.
Holster et al. (2017) (115)	Les scores IBS-SSS des patients recevant des matières fécales de donneurs ont diminué de manière significative 4 semaines et 8 semaines après la FMT par rapport au niveau de référence. Le score total GSRS-IBS (Gastrointestinal Symptom Rating Score) a diminué de manière significative pour le traitement et le placebo. 2 semaines après le TMF et 4 semaines après le TMF par rapport au niveau de référence. Le score total IBS-QoL a augmenté de manière significative au cours du traitement, mais pas dans le groupe placebo à 8 semaines. Le score du SF-36 a montré une augmentation significative du traitement par rapport au groupe placebo 8 semaines après la TMF.	
Halkjaer et al. (2017) (120)	Le traitement a révélé une amélioration dans 58 % des cas.	
Tian et al. (2017) (121)	Résultat principal : Dans le groupe FMT, le taux de guérison était significativement meilleur que dans le groupe témoin. (36,7% contre 13,3%, P = 0,04) Résultats secondaires : Cinq résultats cliniques secondaires ont été significativement améliorés dans le groupe FMT par rapport au groupe de contrôle. Ces résultats comprenaient le taux d'amélioration clinique (53,3% contre 20,0%, P = 0,009), le nombre de défécation spontanées et complètes par semaine (CSBM) ($3,2 \pm 1,4$ contre $2,1 \pm 1,2$, P = 0,001), le score de consistance des selles ($3,9 \pm 1,3$ contre $2,4 \pm 1,1$, P < 0,00001), le score de constipation de Wexner ($8,6 \pm 1,5$ contre $12,7 \pm 2,5$ h, P < 0,00001), temps de transit du côlon (CTT) ($58,5 \pm 9,8$ contre $73,6 \pm 8,7$ h, P < 0,00001).	Chez les adultes atteints de constipation à transit lent (CST), 6 jours de TMF augmentent les CSBM par semaine, ramollissent les selles, accélèrent le transit et améliorent les symptômes de la constipation, avec un taux de guérison de 30 % supérieur à celui du traitement conventionnel. La

		FMT est une cure prometteuse chez 1/3 des patients adultes atteints de CST. L'optimisation du traitement pourrait entraîner une amélioration supplémentaire.
Halkjaer (2018) (110)	Une différence significative dans l'amélioration du score IBS-SSS a été observée 3 mois après le traitement ($p=0,012$) en faveur du placebo. Cette différence était similaire pour les données IBS-QoL après 3 mois ($p=0,003$) en faveur du placebo. Les patients recevant des capsules de FMT ont connu une augmentation de la biodiversité microbienne fécale alors que les placebos n'en ont pas eu.	Dans cette étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, nous avons découvert que la FMT modifiait le microbiote intestinal chez les patients atteints du SII. Mais les patients du groupe placebo ont connu un plus grand soulagement des symptômes que ceux du groupe FMT après 3 mois.
Mazzawi (2018) (112)	Les donneurs et les patients atteints du SII avaient des signaux de souches bactériennes significativement différents avant la FMT (<i>Ruminococcus gnavus</i> , Actinobactéries et Bifidobactéries) qui sont devenus non significatifs après 3 semaines suivant la FMT. A 20/28 semaines après la FMT, les profils microbiotiques des patients sont devenus plus ou moins similaires à ceux des donneurs. Les scores de tous les questionnaires ont été significativement améliorés à tous les points de temps après la FMT.	La FMT a été associée à une modification du microbiote intestinal et à une amélioration des symptômes du SII et de la qualité de vie pendant une période pouvant aller jusqu'à 28 semaines.
Wenting Wen et al. (2018) (122)	Les études publiées confirment une association entre le SII et les troubles de la flore intestinale. La composition du microbiote fécal chez les patients atteints du SII diffère sensiblement de celle des témoins sains, plusieurs différences dans les espèces bactériennes ayant été identifiées. La FMT a un grand potentiel pour devenir un traitement très efficace et peu coûteux du SII.	
El Salhy	Sept des dix patients ont répondu à la greffe de 60 g (70	

(2019) (109)	%). Les symptômes abdominaux tels qu'évalués par les questionnaires sur les symptômes du SII-SSS et du SII de Birmingham ont été réduits de manière significative à la suite de la FMT avec la greffe de 60 g, tout comme le score de fatigue. La qualité de vie des patients s'est améliorée après la transplantation de 60 g.	
Myneedu et al. (2019) (123)	Dans les essais à un seul bras (SATs), 59,5 % (intervalle de confiance à 95 %) des patients atteints de SII ont montré une amélioration significative. Dans les essais contrôlés randomisés (RCTs), il n'y a pas eu de différences entre la FMT et le contrôle en termes d'amélioration (Intervalle de confiance 95%) ou de changements dans le IBS-SSS et le IBS-Qol.	La FMT n'a pas été efficace dans le SII. Les variations des méthodes de FMT et des facteurs des patients peuvent contribuer à l'hétérogénéité des résultats des essais

Chapitre III : Discussion

Dans cette discussion, je vais parler des résultats de mes sondages ainsi que de la méta-analyse.

1. Les sondages :

Premier sondage :

Le but du sondage destiné aux personnes en général était de connaître les connaissances de la population sur le SII, la TMF mais aussi leur avis sur la question. Les premières questions concernent les caractéristiques de l'échantillon de 320 personnes : l'âge variait des moins de 18 ans jusqu'au plus de 50 ans avec une majorité entre 18 et 25 ans. 40% des répondants sont des pharmaciens. 73.4% des personnes qui ont répondu au sondage connaissent le syndrome de l'intestin irritable et la majorité le connaît grâce à la littérature. 21.3% de l'échantillon ont déjà eu le syndrome de l'intestin irritable et l'ont traité pour la plupart grâce aux médicaments. Un peu plus de la moitié des interviewers ont déjà entendu parler de la TMF et pour la plupart, tout comme le SII, par la littérature.

Presque le ¼ de l'échantillon (24.4%) trouve un inconvénient à utiliser la TMF. Les causes sont diverses tels que la transmission de maladies, parasites..., dégoût, problème d'acceptation psychologique ou encore l'éthique. Sur 320 personnes, 13.7% n'utiliseraient pas la TMF même s'ils n'avaient pas le choix. Malgré cela, la majorité (60.8%) des répondants trouvent que la TMF est une méthode thérapeutique « acceptable », le tiers trouve qu'elle est « bien » et une minorité trouve qu'elle est « immorale ».

Il s'est avéré que la majorité des personnes qui refusent la TMF catégoriquement, trouvent que c'est une méthode immorale. En effet, en faisant un tableau croisé représentant la répartition des oui et des non par rapport aux avis sur la TMF, 48.78% des personnes qui n'utiliseraient pas la TMF même s'ils n'avaient pas le choix trouvent que c'est une méthode thérapeutique « immorale ». Il y'a quand même aussi des personnes qui ne l'utiliseraient pas s'ils n'avaient pas le choix malgré le fait qu'elles trouvent que c'est une méthode « acceptable » (39.02 %) ou « bien » (12.20 %).

Par ailleurs, en s'intéressant à l'acceptabilité de l'utilisation de la TMF en fonction de l'âge, on s'aperçoit que les plus jeunes (moins de 18 ans) l'acceptent à l'unanimité. En revanche, pour les autres tranches d'âge, le pourcentage de ceux qui l'acceptent est de l'ordre 24,7%. Grâce au tableau des profils représentant la répartition des âges par rapport à « si les personnes trouvent un inconvénient ou pas à la TMF », le test du Khi-Deux (χ^2 , $p=5\%$) conduit à la conclusion que le choix est indépendant des âges au-delà de 18 ans.

En fonction du genre, la réticence des femmes est deux fois plus marquée que celle des hommes. En effet, dans le tableau croisé « genre » x « inconvénient à l'utilisation de la TMF ou non », parmi les personnes à qui l'utilisation de la TMF pose un problème, la proportion de femmes est légèrement supérieure à celle des hommes.

De plus, la population qui prend des médicaments est la plus réticente à s'ouvrir à un nouveau traitement même si 62% de cette population trouve que c'est une méthode « acceptable ».

Deuxième sondage :

En ce qui concerne le sondage destiné aux praticiens gastro-entérologues, le but principal est de connaître leur disposition à prescrire la TMF. Le sondage a par ailleurs permis de connaître les divers traitements prescrits usuellement ainsi que l'importance de la maladie durant les deux dernières années.

Les conclusions de ce sondage montrent que la fréquence de consultation pour le Syndrome de l'Intestin Irritable est très variable entre les différents médecins : la moitié n'a pas dépassé 50 consultations pour le SII sur les deux ans (2019-2020) tandis que l'autre moitié a eu plus que 100 consultations pour le SII sur ces deux dernières années. Cependant, il n'y a pas de différence significative entre le nombre de consultations en cabinet privé et en milieu hospitalier.

Dans les ordonnances établies pour traiter le SII, on retrouve en général les traitements de première et de deuxième intention. Par contre, peu de médecins (3%) prescrivent la

phytothérapie ou des antibiotiques tel que la Rifaximine qui sont encore considérées comme des approches nouvelles dont l'efficacité n'est pas encore entièrement prouvée.

La disponibilité des praticiens à prescrire la TMF est confirmée par 66% d'entre eux qui la trouvent prometteuse et la jugent utile pour les formes sévères contre 34% qui ne la prescriraient pas pour le moment car ils trouvent que la logistique de cette méthode est compliquée à mettre en place et appréhendent aussi l'acceptabilité du patient.

Toutefois, avec plus de recul et plus d'études sur l'efficacité de la TMF cette dernière sera plus acceptée et aura toute sa place parmi les traitements proposés.

2. La méta-analyse :

La méta-analyse regroupe un ensemble d'articles qui montrent les résultats obtenus lors de l'utilisation de la TMF comparés ou non à des patients sous placebo. Elle s'étend de 2013 à 2019.

La littérature rapporte que de nombreux symptômes du SII sont soignés par la TMF notamment : les symptômes abdominaux, la consistance des selles, la constipation, le nombre de CSBM/semaine, la dyspepsie, les ballonnements, les flatuosités et le soulagement à la défécation. De plus, les scores de fatigue, IBS-Qol, GSRS-IBS et SF-36 ont été améliorés. Il a été montré que la TMF augmente la biodiversité microbienne ainsi qu'il y'a une meilleure amélioration chez les patients atteints de SII-PI, chez les SII-D et SII-C mais aussi que la TMF était équivalente à un régime pauvre en FODMAPs. Finalement, il été aussi constaté qu'un nombre plus élevé de streptocoques ou de bifidobacterium chez le donneur la rendait plus efficace.

Examinons plus en détail les études de la littérature. Sur les quinze (15) études que j'ai analysées, douze (12) sont en faveur de la TMF

[108,109,111,112,113,115,116,118,119,120,121,122] et trois (3) n'ont pas été concluant pour soigner le SII ou ont trouvé des résultats en faveur du placebo **[110,114,123]**.

Quatre (4) études montrent qu'il y'a eu un soulagement des symptômes abdominaux [109,111,118,119]. Parmi celles-ci, l'étude de El Salhy en 2019 [109] montre une diminution du score de fatigue et une amélioration du questionnaire IBS-Qol. Ce dernier critère est retrouvé dans cinq (5) autres études [111,112,114,115,116].

Deux études de Pinn el al. montrent une amélioration de la dyspepsie et des flatuosités, des différents sous-types de SII ainsi que l'amélioration des ballonnements [111,118]. Ce dernier résultat est également constaté par Borody et al. en 2014 [119], qui ont également montré la même année le soulagement de la défécation grâce à la TMF et l'amélioration de la constipation. En 2015-2016, Tian et al. [121] montrent que la TMF améliore le nombre de CSBM/ semaine mais aussi la consistance des selles, la constipation et le CTT. En 2017, Holster et al. montrent que grâce à la TMF, le score GSRS-IBS diminue et le score SF-36 augmente mais aussi que la FMT est équivalente à un régime pauvre en FODMAPs. [115]

De nombreux auteurs ont montré une augmentation de la biodiversité microbienne chez le receveur [110,112,113,116] et un d'entre eux a même montré que les bactéries du donneur et du receveur devenaient similaires [112]. Holvoet et al. ont montré que plus le nombre de streptocoques est élevés chez un donneur plus ce dernier est efficace [113] tout comme l'étude de Mizuno et al. qui montre qu'un nombre de bifidobacterium plus élevé chez un donneur implique un donneur efficace et donc une TMF plus réussie [116].

Arionadis et al. montre que la TMF induit une meilleure amélioration chez les patients atteints de SII-PI par rapport aux autres sous-types de SII [114].

Enfin, Myneedu et al. malgré le fait qu'ils pensent que la transplantation de matière fécale n'est pas un traitement efficace pour le syndrome de l'intestin irritable, leur étude indique que la voie d'administration joue un rôle dans l'efficacité de la TMF, d'après leur analyse, la colonoscopie ou la voie naso-jéjunale serait plus efficace que l'administration de gélules. [123]. Cependant il faudrait plus d'études pour confirmer cette théorie. De plus, ils n'ont trouvé aucune différence entre les selles fraîches et les selles congelés.



Conclusion :

Le syndrome de l'intestin irritable est une maladie lourde psychologiquement et physiquement pour les patients. De nombreux paramètres influencent les symptômes et la gravité de la maladie. Les traitements sont nombreux et la transplantation de matière fécale est une des approches nouvelles qui a fait ses preuves dans de nombreuses études. La majorité des personnes ainsi que des gastro-entérologues trouvent que c'est une méthode acceptable et une thérapie d'avenir. Néanmoins, une minorité de personnes la trouvent immorale et certains gastro-entérologues ne la prescriraient pas. La méta-analyse effectuée dans ce travail regroupe un ensemble d'articles qui montrent les résultats obtenus lors de l'utilisation de la transplantation de microbiote fécal comparés ou non à des patients sous placebo. Elle montre que de nombreux symptômes ont été soignés par cette technique. Sur toutes les études la majorité sont en faveur de la transplantation de microbiote fécal. Malgré tout, cette méthode connaît quelques limites surtout qu'elle n'est pas encore utilisée systématiquement pour le traitement du syndrome de l'intestin irritable car le pronostic vital du malade n'est pas mis en jeu. Cette méthode en pleine expansion soigne de nombreuses pathologies et il serait légitime de réfléchir à la logistique adéquate pour qu'elle soit disponible pour le patient marocain malgré les réticences culturelles.



Annexes :

1-Auto-questionnaire « donneur de microbiote » (100)



Groupe Hospitalier
Pitié-Salpêtrière – Charles Foix
47-83 boulevard de l'hôpital
75651 PARIS Cedex 13

Identification du patient

Etiquette GILDA

AUTO-QUESTIONNAIRE "DONNEUR DE MICROBIOTE"

Nom :	Prénom :	Né(e) le :	
Taille :	Poids :		RAC calculé par le médecin
Questions générales		oui	non
Vous sentez-vous en forme ?			
Avez-vous eu un arrêt de travail dans l'année écoulée ?			
Avez-vous déjà donné votre sang ?			
Pensez-vous avoir besoin vous-même d'un test de dépistage viral ?			
Vous ou votre partenaire, êtes-vous porteur du VIH, de l'hépatite B, de l'hépatite C, ou du HTLV ?			
Y a-t-il une personne souffrant d'hépatite B dans votre entourage ?			
Avez-vous durant votre vie eu une maladie nécessitant un suivi médical régulier ?			
Avez-vous durant votre vie été hospitalisé(e) ?			
Avez-vous déjà été opéré(e) ?			
Avez-vous déjà eu un diagnostic de cancer ou de maladie maligne ?			
Un de vos parent ou frère et sœur a-t-il eu un cancer du colon ou du rectum ?			
Avez-vous vous-même ou un membre de votre famille une maladie de l'intestin			
Avez-vous un diabète ?			
Êtes-vous soumis à un traitement médicamenteux régulier ?			
Avez-vous eu un membre de votre famille atteint de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ?			
Avez-vous déjà reçu de l'hormone de croissance ?			
Avez-vous eu une ou des crises de paludisme (malaria), une maladie de Chagas ?			
Avez-vous un métier pouvant présenter un risque de transmission de maladie ?			
Avez-vous des tatouages, piercing (y compris boucles d'oreilles) ?			
Avez-vous une maladie du sang, une tendance anormale aux saignements ?			
Avez-vous eu une maladie pulmonaire : tuberculose, autre ?			
Avez-vous eu une anémie, un manque de globule rouge ou de fer ?			
Avez-vous eu une greffe d'organe ou de tissu (cornée, cheveux, os) ?			
Avez-vous déjà eu du sang dans les selles ?			
Combien de fois allez-vous à la selle par jour ou par semaine ?			
Avez-vous des hémorroïdes ?			
Avez-vous déjà pris des médicaments laxatifs ou anti-diarrhéiques ?			
Avez-vous déjà eu une maladie sexuellement transmissible ?			
Avez-vous des condylomes (papillomavirus) ?			
Avez-vous des vésicules (herpès virus) ?			
Avez-vous consommé du gibier ?			
Risques liés aux voyages :			
Avez-vous voyagé depuis moins de 3 ans hors du continent européen ?			
Avez-vous séjourné plus d'un mois en Afrique ? Asie ? Amérique Latine ?			
Avez-vous séjourné au Royaume Uni entre 1980 et 1996 ?			
Avez-vous séjourné ou voyagé dans un pays tropical depuis moins de 3 mois ?			
Dans les trois derniers mois, avez-vous :			
Consulté un médecin ?			
Pris des médicaments ? Si oui, indiquez-les au médecin			



HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
PITIÉ SALPÊTRIÈRE
CHARLES FOIX

ASSISTANCE
PUBLIQUE



HÔPITAUX
DE PARIS




Été opéré(e) au cours d'une hospitalisation et/ou subi une anesthésie générale ?		
Été en contact avec une personne ayant une maladie infectieuse ou contagieuse ?		
Été vacciné(e) ?		
Eu une gastro-entérite fébrile (diarrhée avec fièvre) ?		
Eu une infection urinaire ?		
Eu une ou des hémorragies mineures ? C'est-à-dire un saignement anormalement prolongé.		
Eu une plaie cutanée importante (ulcère variqueux, plaie infectée...) ?		
Eu une endoscopie (fibroscopie, gastroscopie, coloscopie...) ?		
Été en contact avec du sang humain par piqûre, plaie, projection ?		
Eu un tatouage ou un piercing (y compris boucles d'oreilles) ?		
Eu de la fièvre (> 38°C), un problème infectieux ?		
Pris des antibiotiques ?		
Eu des troubles digestifs ?		
Pris des médicaments inhibiteurs de la pompe à protons ? Oméprazole (Mopral®, Losec®, Logastric®, Mopralpro®), Esoméprazole (Inexium®, Nexium®) Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®, Dakar®, Prevacid®, Iposec®) ; Pantoprazole (Pantoloc®, Inipomp®, Eupanto®) ; Rabéprazole (Pariet®) ;		
Etes-vous allé(e) chez le dentiste ?		
Pour les femmes :		
Etes-vous enceinte ?		
Avez-vous accouché ou eu une interruption de grossesse depuis moins de 6 mois ?		
Pratiques à risque		
Avez-vous déjà consommé de l'héroïne ?		
Avez-vous déjà consommé de la cocaïne ?		
Avez-vous changé de partenaire sexuel dans les 3 derniers mois ?		
Avez-vous eu plus d'un(e) partenaire sexuel(le) dans les 3 derniers mois ?		
Avez-vous une relation sexuelle occasionnelle dans les 3 derniers mois ?		
Avez-vous eu une infection sexuellement transmissible dans les 3 derniers mois ?		
Signature du donneur précédée de la mention : lu et approuvé. Votre signature vaut pour consentement		
Date :		
Partie réservée à la validation médicale, biologique du don		
	oui	non
Validation clinique du DON		
Date :		
Signature du médecin :	oui	non
Validation biologique du DON		
Date :		
Signature du médecin :		



HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
PITIÉ SALPÊTRIÈRE
CHARLES FOIX

ASSISTANCE
PUBLIQUE



HÔPITAUX
DE PARIS

2-Questionnaire clinique pré-don (100)



**Groupe Hospitalier
Pitié-Salpêtrière – Charles Foix**
47-53 boulevard de l'hôpital
75651 PARIS Cedex 13



Identification du patient

 Etiquette GILDA

Questionnaire clinique pré-don de selles pour la préparation de TMF

DATE : / /

Depuis le dernier screening...	OUI	NON
Etes-vous actuellement en bonne santé?	☐	☐
Si non, précisez:		
Etes-vous actuellement en arrêt de travail?	☐	☐
Avez-vous récemment eu un ou des épisodes de diarrhée?	☐	☐
Si oui:		
- Quand? - Combien de fois par jour? - Pendant combien de jours? - Autres symptômes (fièvre, nausée, vomissements)? - Pouvez-vous donner une explication à ces symptômes (autres personnes malades etc.)?		
Avez-vous été malade récemment?	☐	☐
Si oui, quels en étaient les symptômes:		
- Fièvre? - Jaunisse? - Ganglions lymphatiques gonflés?		
Avez-vous pris des antibiotiques récemment?	☐	☐
Avez-vous voyagé hors de la France?	☐	☐
Si oui, dans quel pays?		
Depuis quand êtes-vous de retour?		
Avez-vous changé récemment de partenaire sexuel?	☐	☐
Avez-vous pris des médicaments (même sans prescription médicale)?	☐	☐
Avez-vous reçu des soins médicaux?	☐	☐
Si oui, précisez :		
Avez-vous eu des soins dentaires ?	☐	☐
Si oui, précisez		
Avez-vous récemment été vacciné?	☐	☐
Quelle vaccination ou quel rappel? Quand?		
Avez-vous consommé des drogues?	☐	☐
Avez-vous consommé des coquillages ou crustacés récemment ?	☐	☐
Avez-vous dernièrement côtoyé une personne présentant une maladie infectieuse ou contagieuse ?	☐	☐
Si oui, de quelle maladie s'agit-il, et quand a eu lieu le contact ?		
Avez-vous été en contact avec du sang humain par piqure, plaie ou projection ?	☐	☐
Avez-vous fait un tatouage ou un piercing (y compris boucles d'oreilles) ?	☐	☐
CONCLUSION	OUI	NON
Avez-vous bien pris connaissance des informations et des questions précédentes?	☐	☐
Avez-vous des points à éclaircir?	☐	☐
Avez-vous des questions à poser?	☐	☐

Votre signature vaut pour consentement :





3-Fiche screening biologique (100)




**Groupe Hospitalier
Pitié-Salpêtrière – Charles Foix**
47-83 boulevard de l'hôpital
75651 PARIS Cedex 13

Screening Biologique

Identification du patient

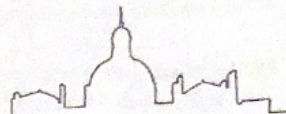
 Etiquette GILDA

Site de prélèvement	Microorganisme	Labo	Positif	Négatif
Sang				
	VDRL (RPR)	Parasito PSL		
	TPHA	Parasito PSL		
	VIH-1 et 2	Viro PSL		
	HTLV-1 et 2	Viro PSL		
	VHA (IgG)	Viro PSL		
	AgHbS	Viro PSL		
	Ac anti-HbS	Viro PSL		
	Ac anti-HbC	Viro PSL		
	VHC	Viro PSL		
	VHE	Viro PSL		
	IgG CMV	Viro PSL		
	IgM CMV	Viro PSL		
	Anguillulose (<i>S.stercoralis</i>)	Parasito PSL		
	Amibiase	Parasito PSL		
	<i>Trichinella sp.</i>	Parasito PSL		
Selles				
	<i>C. difficile</i>	Bacterio PSL		
	Coproculture standard (SYSC)	Bacterio PSL		
	BMR	Bacterio PSL		
	Norovirus	Viro A. Trousseau		
	Parasito des selles 1	Parasito PSL		
	Parasito des selles 2	Parasito PSL		
	Parasito des selles 3	Parasito PSL		
	Calprotectine	Copro F ^{elle} PSL		
	Sang dans les selles	Copro F ^{elle} PSL		
			oui	non
Validation médicale du screening biologique du DON				
Date :				
Signature du médecin :				
Validation pharmaceutique du screening biologique du DON			oui	non
Date :				
Signature du pharmacien :				





4-Consentement éclairé (100)



ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière – Charles Foix
47-83 boulevard de l'hôpital
75651 PARIS Cedex 13

Consentement éclairé pour être receveur d'une transplantation de microbiote fécal

Je soussigné(e).....(nom du receveur)

Atteste que mes médecins m'ont expliqué :

1. que je souffre d'une infection intestinale dont le traitement par antibiotiques n'était plus ou pas efficace.
2. Qu'il s'agit d'une infection par une bactérie dénommée *Clostridium difficile*.

Autorise les services compétents du Centre Hospitalier à effectuer sur ma personne une **transplantation de microbiote fécal (TMF)**, c'est-à-dire l'administration d'une préparation pharmaceutique à base de selles prélevées chez un individu sain (dénommé le donneur*). **Je comprends :**

1. que tout retard à cette transplantation de microbiote fécal est de nature à compromettre mes chances de guérison.
2. qu'aucun praticien ne procédera à des soins qu'il considérerait comme dépassant ses capacités et ses compétences.
3. que cette TMF peut être réalisée par l'administration, soit de 30 gélules par voie orale, soit d'une préparation au moyen d'un lavement par voie rectale, d'une coloscopie ou d'une sonde naso-duodénale.
4. que les médecins ne peuvent pas garantir la réussite absolue de cette tentative de traitement, mais je sais qu'en cas d'échec d'autres tentatives thérapeutiques pourront être effectuées, soit au moyen d'un autre TMF, soit au moyen des traitements antibiotiques conventionnels.
5. qu'il me sera demandé de revenir en consultation dans le centre hospitalier afin de vérifier à des temps réguliers que mon état de santé s'est amélioré ou qu'il ne s'est pas amélioré.
6. qu'une autre possibilité de traitement consisterait à reprendre une cure prolongée d'antibiotiques dont je sais qu'elle peut également être accompagnée de certains risques.

***Le donneur**

On m'a informé

- que ce donneur n'est pas porteur des signes cliniques et biologiques d'une maladie inflammatoire chronique au moment du don des selles
- que cette préparation est constituée de selles
- que le donneur a été sélectionné sur la base d'analyses biologiques permettant d'éliminer le risque de transmission :
 - o des virus suivants : VIH1, VIH2, Hépatite A, Hépatite B, Hépatite C, Hépatite E, CMV
 - o des bactéries suivantes : *Treponema pallidum*, *Clostridium difficile*, Bactéries multirésistantes aux antibiotiques, Bactéries entéropathogènes, en particulier *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Salmonella*
 - o des parasites entéropathogènes : *Strongyloides stercoralis*, *Entamoeba histolytica*, *Cyclospora*, *Isospora*, *Cryptosporidium*, *microsporidies*, *Giardia intestinalis*.

☐ Je connais le donneur des selles qui feront l'objet de cette préparation et j'approuve ce choix

☐ Je ne connais pas le donneur de selles, mais je consens à ce que cette TMF soit effectuée avec un donneur anonyme dès lors que toutes les précautions à l'égard du risque de transmission de maladies infectieuses ont été prises.

Recul et risques liés à la technique

Cette procédure de transplantation de microbiote fécal est actuellement recommandée avec le plus haut niveau de preuve (niveau de recommandation A) par les sociétés européennes et américaines de maladies infectieuses comme une option thérapeutique importante pour la maladie dont je suis porteur (se).

Cette procédure de TMF est réalisée au plan international depuis plusieurs années (des centaines de malades en ont bénéficié) et, si actuellement elle est considérée comme incapable de transmettre certaines maladies, ce risque ne peut être totalement exclu, qu'il s'agisse d'une maladie infectieuse ou d'une autre maladie.

En ce sens, si les données scientifiques entourant les TMF, sont, dans l'état actuel de nos connaissances, parfaitement rassurantes, il n'est pas possible d'exclure un risque de complication infectieuse ou immunitaire.

En signant le présent document ci-dessous, je certifie être majeur et avoir compris le projet thérapeutique de TMF et je consens à ce qu'il soit effectué sur ma personne.

Je reconnais qu'il m'a été possible de poser toutes les questions sur ce sujet.

Dans le cadre de cette procédure, une analyse des données recueillies sera réalisée. Un traitement informatique des données nominatives sera effectué en conformité avec les dispositions de la loi 78-17 "Informatique et Liberté" du 06 janvier 1978 modifiée par la loi 2004-801 du 06 août 2004. Conformément aux dispositions de cette loi, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette étude et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du Code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité

Signature du patient :

A le

Signature du médecin :

Je soussigné, Docteur reconnais avoir expliqué à M..... l'organisation du traitement qui lui était proposé et en particulier la TMF à laquelle nous envisageons de procéder. J'en ai expliqué les risques potentiels, les complications éventuelles y compris en cas d'absence de traitement et le patient m'a indiqué qu'il avait compris l'ensemble des informations que je lui avais communiquées.

Signature du médecin :

A le

5-Tracabilité gélules (100)



Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière – Charles Foix
47-83 boulevard de l'hôpital
75651 PARIS Cedex 13

ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS

**FICHE DE TRACABILITE DU TRANSPORT ET DE L'ADMINISTRATION DES GELULES DE MICROBIOTE POUR
TRANSPLANTATION FECALE : DE LA FABRICATION A L'ADMINISTRATION**
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière – Charles Foix

FABRICATION ET LIBERATION PHARMACEUTIQUE DE LA TMF : PUI PITIE SALPETRIERE –CHARLES FOIX

☐ GELULES

Identification de la TMF : N°du lot : - Date limite d'utilisation : heure h

N° d'ordonnancier : Nom du patient receveur :

Date : Nom et signature du pharmacien :

ACHEMINEMENT AU SERVICE :

Date et heure de départ de la TMF de la PUI: Date :; heure h

Boite de transport isotherme + notice d'utilisation: ☐ Oui ☐ non

Nom et signature du transporteur :

ADMINISTRATION : SERVICE

Respect de l'heure limite d'administration : voir heure limite d'utilisation plus haut

Date et heure de réception de la TMF: Date : heure h

-Administration du médicament : patient receveur

Etiquette Identification
du patient

❖ J1 - Réception du médicament à température ambiante Nbre gélules : ☐ 15 gélules
Le à h Nom infirmière : Signature :

-Administration du médicament : patient receveur : Nbre gélules administrées : ☐ 15
Le Début : h Fin : h
Nom infirmière : Signature :

❖ J2 - Réception du médicament à température ambiante Nbre gélules : ☐ 15 gélules
Le à h Nom infirmière : Signature :

-Administration du médicament : patient receveur : Nbre gélules administrées : ☐ 15
Le Début : h Fin : h
Nom infirmière : Signature :

DESTRUCTION LE CAS ECHEANT: PHARMACIE DE L'HÔPITAL BENEFICIAIRE DE LA PRESTATION /

Suivi de la destruction en cas de non administration partielle ou totale des gélules

J1gélules détruites pour le motif suivant : J2gélules détruites pour le motif suivant :

Le Nom pharmacien : Signature :

Une copie de ce document est renvoyée à la PUI par Fax : 78517

6-Tracabilité suspensions (96)




Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière – Charles Foix
47-83 boulevard de l'hôpital
75651 PARIS Cedex 13

**FICHE DE TRACABILITE DU TRANSPORT ET DE L'ADMINISTRATION DE SUSPENSION DE MICROBIOTE POUR
TRANSPLANTATION FCALE : DE LA FABRICATION A L'ADMINISTRATION**
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière – Charles Foix

FABRICATION ET LIBERATION PHARMACEUTIQUE DE LA TMF : PUI PITIE SALPETRIERE –CHARLES FOIX

☐ **SUSPENSION**
 Identification de la TMF : N° du lot : - Date limite d'utilisation : heure
 N° d'ordonnancier : Nom du patient receveur.....
 Date : Nom et signature du pharmacien :

ACHEMINEMENT AU SERVICE :
 Date et heure de départ de la TMF de la PUI: Date : ; heure
 Présence d'une boîte de transport isotherme + notice d'utilisation: ☐ Oui ☐ non
 Nom et signature du transporteur :

ADMINISTRATION : SERVICE DE L'HÔPITAL BENEFICIAIRE DE LA PRESTATION /

Respect de l'heure limite d'administration : ☐ Oui
 voir heure limite d'utilisation plus haut
 -Administration du médicament : patient receveur

Etiquette d'identification du patient

Le à Nom infirmière ou médecin:..... Signature :

☐ **Par voie nasogastrique : 250 à 300 mL de suspension (sonde entérale)**
 → 4 à 6 seringues de gavage à administrer à raison de 50mL en 2 min (rinçage de la sonde à l'eau et sonde restée en place durant 30 min après)

☐ **Par voie rectale : 300 à 500 mL d'une suspension (lavement)**
 → 1poche de lavement (le patient doit rester allongé en décubitus latéral au minimum durant 2 heures)

☐ **Par coloscopie : 250 à 300 mL de suspension**
 → 4 à 6 seringues avec embout adaptable sur un canal opérateur de coloscope.
 Surveillance du patient pendant 2 – 4h heures après l'administration

DESTRUCTION LE CAS ECHEANT: PUI –UPM Pitié Salpêtrière
 Suivi de la destruction en cas de non administration partielle ou totale de la TMFsuspension
 TMF détruite pour le motif suivant :
 Le Nom pharmacien : Signature :

Une copie de ce document est renvoyée à la PUI par Fax : 78517

7- Tests statistiques :

Dans cette annexe nous allons présenter le Test du Khi-Deux utilisé dans l'analyse des résultats du sondage effectué. Ensuite, nous allons présenter la notion de significativité d'un test statistique qui est utilisé pour l'étude du Khi-Deux mais aussi pour l'analyse des résultats de la littérature. (117)

1- Test d'indépendance du Khi-Deux (χ^2) :

- Définition :

Ce test permet de vérifier l'absence de lien statistique entre deux variables X et Y dont les résultats sont présentés dans un tableau croisé. Les deux sont dites indépendantes lorsqu'il n'existe aucun lien statistique entre elles, dit autrement, la connaissance de X ne permet en aucune manière de se prononcer sur Y. L'hypothèse nulle (H_0) de ce test est la suivante : les deux variables X et Y sont indépendantes.

- Illustration :

Dans notre sondage, on a utilisé le test d'indépendance du Khi-Deux pour savoir si les personnes ont un inconvénient à utiliser la TMF en fonction de leur âge au-delà de 18 ans (les proportions des trois tranches montrent des profils semblables qui laissent penser à une indépendance).

	18-25	26-50	>50	Total
Oui	38	32	8	78 (O_{1+})
Non	137	77	23	237(O_{2+})
Total	175(O_{+1})	109 (O_{+2})	31 (O_{+3})	315

X et Y sont censées prendre un nombre fini de valeurs, I pour X, J pour Y. Dans notre cas, X est l'âge des patients au-delà de 18 ans et I=3, Y est l'existence ou non d'inconvénient à l'utilisation de la TMF et J=2. On dispose d'un échantillonnage de N données. Ici, N= 315. Notons O_{ij} l'effectif observé de données pour lesquelles X prend la valeur i et Y la valeur j. Sous l'hypothèse d'indépendance, on s'attend à une valeur espérée E_{ij} définie comme suit :

$$E_{ij} = \frac{O_{i+} \times O_{+j}}{N}$$

où

$$O_{i+} = \sum_{j=1}^J O_{ij} \text{ (nombre de données pour lesquel} \\ \text{les X = i)}$$

et

$$O_{+j} = \sum_{i=1}^I O_{ij} \text{ (nombre de données pour lesquel} \\ \text{les Y = j)}$$

On calcule la distance entre les valeurs observées O_{ij} (ou valeurs empiriques) et les valeurs attendues s'il y avait indépendance E_{ij} (ou valeurs théoriques) au moyen de la formule :

$$T = \sum_{i,j} \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

On montre que la loi de T suit asymptotiquement une loi du χ^2 à $(I - 1)(J - 1)$ degrés de liberté. (116)

Dans notre cas, T=2.12.

On reporte ensuite, la valeur du T sur la table du Khi-Deux. La valeur du χ^2 à 2 degrés de liberté $((I-1)(J-1)=2)$, au niveau de signification de 5% est égale à 5,99. La valeur observée de T est inférieure à 5.99 avec $0.250 < p < 0.500$. Cela nous conduit à l'indépendance de l'existence d'un inconvénient avec les tranches d'âges au-delà de 18 ans.

2- Significativité d'un test statistique :

Le test statistique de l'hypothèse nulle H_0 contre l'hypothèse alternative H_1 présente le risque de rejeter l'hypothèse H_0 alors qu'elle est vraie. Dans notre cas, ce risque se situe entre 25% et 50%.

On appelle niveau de signification d'un test le risque maximal fixé pour le rejet de l'hypothèse H_0 alors qu'elle est vraie. Dans les tests biologiques, cette valeur notée « p » est généralement égale à 5%.

On dit qu'un test est significatif si « p » est inférieur à 5%.



Résumé :

Titre : Transplantation fécale et intestin irritable:mise en place d'un centre de transplantation fécale

Auteur : EL KETTANI Yasmine

Rapporteur : Pr B. Lmimouni

Mots clés : Transplantation de microbiote fécale, Syndrome de l'intestin irritable, Critères de Rome, FODMAP, Gélules de matière fécale.

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) ou syndrome du côlon irritable est une pathologie qui associe un ensemble de symptômes à une douleur ou un inconfort abdominal. De manière générale, cela implique une douleur abdominale discontinue qui s'accompagne de constipation, diarrhée ou une alternance des deux. Une dilatation de l'abdomen ou des ballonnements sont assez communs lors d'un SII mais d'autres symptômes peuvent être présents aussi. L'axe intestin-cerveau est impliqué dans cette pathologie qui a été classée selon différents critères tout au long de l'histoire. Aujourd'hui le syndrome de l'intestin irritable est classé selon les critères de Rome. Cette pathologie, qui touche plus les femmes que les hommes, peut aussi être due à des facteurs génétiques ou physiopathologiques tel que les troubles de la motilité intestinale, l'hypersensibilité viscérale, le stress, un trouble de l'immunité, une inflammation intestinale ou une anomalie de la muqueuse. La bile aussi peut jouer un rôle dans le syndrome de l'intestin irritable, mais aussi l'alimentation et le microbiote intestinal. Cette lourde maladie joue un rôle sur l'état psychologique du patient. Il faut absolument la diagnostiquer pour faciliter la vie des malades, en suivant les signes d'alarmes, les symptômes et en prenant en compte le diagnostic différentiel. La prise en charge du syndrome de l'intestin irritable peut être faite par un traitement de première intention tel que les antidiarrhéiques, les antidépresseurs, les antispasmodiques, les agents de charges, les laxatifs et le régime. Ensuite, on peut se pencher sur les traitements de deuxième intention et les approches nouvelles dont la transplantation de microbiote fécal. Le sujet principal de notre thèse est la prise en charge de l'intestin irritable par la transplantation fécale. Cette méthode qui consiste à introduire des selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur pour rééquilibrer sa flore intestinale qui a été altérée est réglementée par la FDA et l'ANSM. Cette technique est indiquée dans de nombreuses pathologies. Le choix du donneur et la sécurité du receveur sont primordiaux d'où l'importance de la traçabilité. Cette méthode peut avoir quelques légers effets indésirables et quelques limites. Après une partie théorique, notre thèse comporte une partie pratique, avec les objectifs de la préparation, les méthodes pré-analytiques de la préparation des gélules et de la suspension ainsi que les méthodes analytiques et post-analytiques. Nous avons ensuite réalisé deux sondages : un pour le grand public et un pour les gastro-entérologues ainsi qu'une méta-analyse. Enfin, cette thèse sera terminée par une discussion des résultats obtenus.



Summary:

Title: Fecal transplantation and irritable :establishment of a fecal transplant center

Author: EL KETTANI Yasmine

Rapporteur: Pr B. Lmimouni

Keywords: Fecal microbiota transplantation, Irritable bowel syndrome, Rome criteria, FODMAPs, Fecal capsules.

Irritable bowel syndrome (IBS) is a condition that associates a range of symptoms with abdominal pain or discomfort. Generally, it involves discontinuous abdominal pain accompanied by constipation, diarrhea or an alternation of both. A distended abdomen or bloating is quite common with IBS, but other symptoms may be present as well. The gut-brain axis is involved in this condition which has been classified according to different criteria throughout history. Today, irritable bowel syndrome is classified according to the Rome criteria. This pathology, which affects more women than men, can also be due to genetic or pathophysiological factors such as intestinal motility disorders, visceral hypersensitivity, stress, an immunity disorder, intestinal inflammation or a mucosal anomaly. Bile can also play a role in irritable bowel syndrome, but so can diet and the gut microbiota. This serious disease plays a role in the psychological state of the patient. It is essential to diagnose it in order to facilitate the life of the patients, by following the alarm signs, the symptoms and by taking into account the differential diagnosis. The management of irritable bowel syndrome can be done by first-line treatment such as antidiarrheal, antidepressants, antispasmodics, diverse agents, laxatives and diet. Then, we can look at second-line treatments and new approaches including fecal microbiota transplantation. The main topic of our thesis is the management of irritable bowel through fecal transplantation. This method, which consists of introducing stool from a healthy donor into the digestive tract of a recipient patient to rebalance his or her intestinal flora that has been altered, is regulated by the FDA and the ANSM. This technique is indicated in a lot of pathology. The choice of the donor and the safety of the recipient are of primary importance, hence the importance of traceability. This method may have some slight side effects and some limitations. After a theoretical part, our thesis includes a practical part, with the objectives of the preparation, the pre-analytical methods of the preparation of the capsules and the suspension as well as the analytical and post-analytical methods. We then conducted two surveys: one for the general public and one for gastroenterologists, as well as a meta-analysis. Finally, this thesis will be closed with a discussion of the results obtained.



ملخص :

العنوان: زرع البراز و القولون العصبي :انشاء مركز زراعة البراز

المؤلف: الكتاني ياسمين

المقرر الدكتور الاستاد الميموني بدر الدين

الكلمات المفتاحية: زرع جراثيم البراز ، متلازمة القولون العصبي ، معايير روما ، فودماب ، كبسولات برازية ،

متلازمة القولون العصبي هي حالة تربط مجموعة من الأعراض بألم في البطن أو عدم الراحة. عادةً ما يتضمن ذلك ألمًا متقطعًا في البطن مصحوبًا بالإمساك أو الإسهال أو مزيج من الاثنين. يعد تورم البطن أو الانتفاخ شائعًا جدًا مع متلازمة القولون العصبي ، ولكن قد تظهر أعراض أخرى أيضًا. يشارك محور القناة الهضمية في هذه الحالة المرضية التي تم تصنيفها وفقًا لمعايير مختلفة عبر التاريخ. يتم تصنيف متلازمة القولون العصبي اليوم وفقًا لمعايير روما. يمكن أن يكون هذا المرض ، الذي يصيب النساء أكثر من الرجال ، ناتجًا أيضًا عن عوامل وراثية أو فيزيولوجية مرضية مثل اضطرابات حركية الأمعاء أو فرط الحساسية الحشوية أو الإجهاد أو اضطراب المناعة أو التهاب الأمعاء أو شذوذ الغشاء المخاطي. يمكن أن تلعب الصفراء أيضًا دورًا في متلازمة القولون العصبي ، وأيضًا دور الغذاء وميكروبات الأمعاء. يلعب هذا المرض المفرط دورًا في الحالة النفسية للمريض. من الضروري تشخيصه لتسهيل الحياة على المرضى ، من خلال اتباع العلامات التحذيرية والأعراض ومراعاة التشخيص التفريقي.

يمكن إدارة متلازمة القولون العصبي من خلال علاجات الخط الأول مثل مضادات الإسهال ومضادات الاكتئاب ومضادات التشنج والعوامل المنتفخة والملينات والنظام الغذائي. بعد ذلك ، يمكننا أن ننظر إلى علاجات الخط الثاني والأساليب الجديدة ، بما في ذلك زرع جراثيم البراز. الموضوع الرئيسي لأطروحتنا هو إدارة القولون العصبي عن طريق زرع البراز. يتم تنظيم هذه الطريقة لإدخال البراز من متبرع سليم إلى الجهاز الهضمي للمريض المتلقي لإعادة التوازن إلى الفلورا المعوية المتغيرة. يشار إلى هذه التقنية في العديد من الأمراض وقد تشرف على تنظيمها إدارة الغذاء والدواء والوكالة الوطنية لسلامة الأدوية.

إن اختيار المتبرع وسلامة المتلقي لهما أهمية قصوى ، ومن هنا تأتي أهمية التتبع. يمكن أن يكون لهذه الطريقة بعض التأثيرات غير المرغوب فيها الطفيفة وبعض القيود. بعد الجزء النظري ، تتضمن أطروحتنا جزءًا عمليًا ، مع أهداف التحضير ، والطرق التحليلية السابقة لتحضير الكبسولات والمعلق بالإضافة إلى الطرق التحليلية وما بعد التحليلية. ثم أجرينا مسحًا: أحدهما لعامة الناس والآخر لأخصائي أمراض الجهاز الهضمي بالإضافة إلى التحليل التلوي. أخيرًا ، سيتم إغلاق هذه الرسالة بمناقشة النتائج التي تم الحصول عليها



Bibliographie :

[1] International Foundation of Gastrointestinal Disorders<https://www.iffgd.org/lower-gi-disorders/irritable-bowel-syndrome.html>

[2] **Ian B Jeffery, Paul W O'Toole, Lena Öhman, Marcus et al.** An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. Gut 2012 61: 997-1006 originally published online December 16, 2011 Disponible sur :<https://scihub.tw/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22180058>.

[3] **Robin C. Spiller.**Irritable Bowel Syndrome. British Medical Bulletin, 2004;72 :

20

[4] **Kay L, Jorgensen T, Lanng C.** Irritable bowel syndrome: which definitions are consistent? Journal of Internal Medicine, 1998; 244:489-494.

[5] **Duboc H,Dior M,Coffin B.** Le syndrome de l'intestin irritable: nouvelles pistes physiopathologiques et conséquences pratiques. La revue de Médecine Interne, Août 2016 ; 37(8) : 536-543.

[6] **Lacy Brian E, Patel Nihal K.** Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. Journal of Clinical Medicine, 2017; 6 : 99.doi:10.3390/jcm6110099.

[7] **Manning A. P, Thompson W. G, Heaton K. W, Morris A. F.** Towards positif diagnosis of the irritable bowel. British medical journal, septembre 1978 : 653-654.

[8] **Hyeok Jeong, Hyo Rang Lee, Byoung Chul Yoo, Sill Moo Park.** Manning Criteria in Irritable Bowel Syndrome : Its diagnostic significance. The Korean journal of internal Medicine, Janvier 1993; 8(1).

[9] **Camilleri M, Choi M.-G.** Review article: irritable bowel syndrome. Alimentary Pharmacology &Therapeutics, 1997 ; 11 : 3-5.

[10] **Kruis W, Thieme CH, Weinzierl M, Schüssler P.**A Diagnostic Score for the Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology, 1984; 87:1-7.

- [11] **Saito A. Y, Talley N. J, Melton III L. J, Fett S. et al.** The effect of new diagnostic criteria for irritable bowel syndrome on community prevalence estimates. *Neurogastroenterology and Motility*, 2003 ; 15 : 687–694.
- [12] **Coffin B.** Syndrome de l'intestin irritable : diagnostic chez l'adulte. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2009 ; 33(1) : S9-S16.
- [13] **Ford A.C, Bercik P, Morgan D. G, Bolino C, Pintos-Sanchez M. I. et al.** Validation of the Rome III criteria for the Diagnosis of Irritable bowel syndrome in secondary care. *Gastroenterology*, décembre 2013; 145(6): 1262-70. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.048.
- [14] <https://m.pharmacie-principale.ch/themes-sante/divers/la-forme-et-la-texture-de-nos-selles-nous-parlent-de-notre-sante>
- [15] **Rabot S.** Axe intestin-cerveau : comment le microbiote intestinal influence la réponse au stress. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*, 2015 ; 168 (3).
- [16] **Yale S. H, Musana A. K, Kieke A, Hayes J. et al.** Applying Case definition criteria to irritable bowel syndrome. *Clinical medicine & research*, mai 2008, 6 (1); 9-16, DOI:10.3121/cmr.2008.788
- [17] **Saito Y. A, Locke G. R, Talley N. J, Zinsmeister A. R. et al.** A comparison of the Rome and Manning criteria for case identification in epidemiological investigations of Irritable Bowel Syndrome. *The American Journal of Gastroenterology*, Octobre 2000; 95(10):2816-2824.
- [18] **Bommelaer G, Poynard T, Le pen C, Gaudin A.F. et al.** Prevalence of irritable bowel syndrome (IBS) and variability of diagnostic criteria. *Gastroenterologie Clinique et biologique*, 2004; 28:554-561.
- [19] **Canavan C, West J, Card T.** The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clinical Epidemiology*, 2014; 6 :71-80. Publié le 4 février 2014, DOI: 10.2147/CLEP.S40245
- [20] **Farthing M. J.G.** Irritable bowel, irritable body, or irritable brain ? *The BMJ*, janvier 1995, volume 310.

- [21] <https://www.drshaer.com/fr/institute/a/prevalence-intestin-irritable>
- [22] **Mach T.** The brain-gut axis in irritable bowel syndrome- clinical aspects. *Med Sci Monit*, 2004; 10(6): RA 125-131.
- [23] **Lovell R. M., Ford A. C.** Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2012;10: 712–721. doi:10.1016/j.cgh.2012.02.029.
- [24] **Stephen M.Collins, Michael Surette, Premysl Bercik.** The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature Reviews Microbiology*, 2012. Disponible sur: <https://sci-hub.tw/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23000955>
- [25] **Ducrotté P.** De la colopathie fonctionnelle à la neurogastroentérologie. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, Août 2009 ;33(8-9) : pages 703-712.
- [26] **Bonaz B.** Communication entre cerveau et intestin. *La revue de Médecine Interne*, 2010 ;31:581-585.
- [27] **Mayer Emeran A, Savidge T, Shulman Robert J.** Brain-Gut Microbiome Interactions and Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2014; 146:1500-1512.
- [28] **Spiller R. C.** Irritable bowel syndrome. *British Medical Bulletin*, 2004; 72: 15–29. doi:10.1093/bmb/ldh039. Publié en ligne en Mars 2005: <https://sci-hub.tw/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15767561>
- [29] **Adam B, Liebrechts T, Holtmann G.** Mechanisms of Disease: genetics of functional gastrointestinal disorders—searching the genes that matter. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 2007; 4(2),102-110. Doi:10.1038/ncpgasthep0717
- [30] **Hotoleanu C, Popp R, Trifa A. P, Nedelcu L, Dumitrascu D. L.** Genetic determination of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*. 2008;14(43):6636–6640. doi:10.3748/wjg.14.6636.
- [31] **Jouet P.** Physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable (SII). *Côlon & Rectum*, 2013 ;7(2) : 75–80. doi:10.1007/s11725-013-0456-8

- [32] **Ropert A, Bouguen G.** Troubles de la motricité intestinale et hypersensibilité viscérale dans le syndrome de l'intestin irritable. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 33, suppl.1 : S35-S39.
- [33] <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/syndrome-de-lintestin-irritable-de-la-physiopathologie-au-traitement/>
- [34] <https://gut.bmj.com/content/gutjnl/24/5/405.full.pdf>
- [35] **McKee D. P, Quigley E. M. M.** Intestinal motility in irritable bowel syndrome: Is IBS a motility disorder? *Digestive Diseases and Sciences*, 1993;38(10): 1761–1772. doi:10.1007/bf01296097.
- [36] **Schaub Nora, Schaub Niklaus.** Syndrôme du côlon irritable. *Forum Medical Suisse*, 2012 ; 12(25) :505-513.
- [37] **Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C. et al.** New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2004; 20(2): 1-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02036.x>
- [38] **Mayer A. E, Naliboff B.D, Chang L, Coutinho S.V.** Stress and irritable bowel syndrome. *The American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2001; 280(4): G519-G524. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2001.280.4.G519>
- [39] **Qin HY, Cheng CW, Tang XD, Bian ZX.** Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 2014;20(39):14126–14131. doi:10.3748/wjg.v20.i39.14126.
- [40] **Matricon J, Meleine M, Gelot A, Piche T. et al.** Review article : associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, Décembre 2012; 36(11-12):1009-1031. <https://doi.org/10.1111/apt.12080>
- [41] **Buéno, L.** Syndrome de l'intestin irritable (SII): nouvelles pistes physiopathologiques. *Côlon & Rectum*, 2007 ; 1(4) : 230–235. doi:10.1007/s11725-007-0061-9

- [42] **Spiller R, Garsed K.** Infection, inflammation, and the irritable bowel syndrome. *Digestive and Liver Disease*, 2009; 41(12): 844–849. doi:10.1016/j.dld.2009.07.007
- [43] **Melchior Chloé,** Rôle du fructose dans la physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable **[en ligne]**Thèse de doctorat en sciences de la vie et de la santé. Rouen Normandie : Université de Rouen Normandie, Juin 2019, 172p. Disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02155830v1/document>
- [44] **Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C. et al.** A role for inflammation in irritable bowel syndrome ? *Gut*, Juillet 2002; 51 (suppl1) : i41-i44.
doi: 10.1136/gut.51.suppl_1.i41
- [45] **Mayer E.A, Savidge T, Shulman R.J.** Brain gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*, Mai 2014; 146(6): 1500–1512. Published online 2014 Feb 28. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.037
- [46] **Camilleri M.** Bile acid Diarrhea : prevalence, pathogenesis, and therapy. *Gut Liver*, Mai 2015; 9(3): 332–339. Publié en ligne en mai 2015. doi: 10.5009/gnl14397
- [47] **Camilleri M, Lasch K, Zhou W.** Irritable Bowel Syndrome: Methods, Mechanisms, and Pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *American journal of physiology-Gastrointestinal and liver physiology*, October 2012; 303 (7): G775-G785. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00155.2012>
- [48] **Wong B. S, Camilleri M, Carlson P, McKinzie S, Busciglio I. et al.** Increased Bile Acid Biosynthesis Is Associated With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2012; 10(9): 1009–1015. doi:10.1016/j.cgh.2012.05.006
- [49] **Bajor A, Törnblom H, Rudling M, Ung K-A, Simrén M.** Increased colonic bile acid exposure: a relevant factor for symptoms and treatment in IBS. *Gut*, 2014; 64(1): 84–92. doi:10.1136/gutjnl-2013-305965
- [50] **Slattery S.A, Niaz O, Aziz Q, Ford A.C, Farmer A. D.** Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with

diarrhea. *Alimentary pharmacology and therapeutics*, Avril 2015; 42(1):3-11.
<https://doi.org/10.1111/apt.13227>

[51] **Rajilić-Stojanović M, Jonkers D.M, Salonen A, Hanevik K. MD, Raes J.** Intestinal Microbiota And Diet in IBS: Causes, Consequences, or Epiphenomena? *The American journal of gastroenterology*. Février 2015; 110(2): 278–287. Publié en ligne en Janvier 2015. doi: 10.1038/ajg.2014.427

[52] **Manning L. P, Biesiekierski J. R.** Use of dietary interventions for functional gastrointestinal disorders. *Current Opinion in Pharmacology*, 2018; 43: 132–138. doi:10.1016/j.coph.2018.09.003

[53] **Hajiani E, Masjedizadeh A, Shayesteh A.A, Babazadeh S, Seyedian S.S.** Comparison between gluten-free regime and regime with gluten in symptoms of patients with irritable bowel syndrome (IBS). *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 2019; 8(5):1691,1695.

[54] **Ducrotté, P.** Flore et syndrome de l'intestin irritable. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2010 ; 34(4) :56–60. doi:10.1016/s0399-8320(10)70008-7

[55] **Lee K. N, Lee Y.O.** Intestinal Microbiota in Pathophysiology and Management of Irritable Bowel Syndrome. *World Journal Gastroenterologie*, Juillet 2014; 20(27): 8886-8897. DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8886

[56] **Rajilić–Stojanović M, Biagi E, Heilig H. G. H. J., Kajander K, Kekkonen R. A. et al.** Global and Deep Molecular Analysis of Microbiota Signatures in Fecal Samples From Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, 2011; 141(5): 1792–1801. doi:10.1053/j.gastro.2011.07.043

[57] **Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer A.D. et al.** Irritable bowel syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 2016 ; 2. doi:10.1038/nrdp.2016.14

[58] **Wang Y. T, Lim H. Y, Tai D, Krishnamoorthy T. L, Tan T. et al.** The impact of Irritable Bowel Syndrome on health-related quality of life: a Singapore perspective. *BMC Gastroenterology*, 2012; 12(1).doi:10.1186/1471-230x-12-104

- [59] **Buono J. L, Carson R. T, Flores N. M.** Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2017; 15(1).doi:10.1186/s12955-017-0611-2
- [60] **Weaver K. R, Melkus G. D, Fletcher J, Henderson W. A.** Perceived Stress, Its Physiological Correlates, and Quality of Life in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Biological Research For Nursing*, 2018; 20(3): 312–320. doi:10.1177/1099800418756733
- [61] **Mearin F, Lacy B. E.** Diagnostic criteria in IBS: useful or not? *Neurogastroenterology & Motility*, 2012; 24(9): 791–801. doi:10.1111/j.1365-2982.2012.01992.x
- [62] **Quigley E, Fried M, Gwee K.A, Olano C. et al.** Syndrome de l'intestin irritable : une approche globale. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*, Juin 2009.
- [63] **Zisimopoulou S, Guessous I.** Syndrome de l'intestin irritable : un diagnostic d'exclusion? *Revue médicale suisse*, 2012 ; 8 : 1821-1825.
- [64] **Coffin B.** Est-il possible de faire un diagnostic positif du syndrome de l'intestin irritable ? *Côlon & Rectum*, 2013 ; 7(2) : 67–74. doi:10.1007/s11725-013-0450-1
- [65] **Wall G.C, Bryant G.A, Bottenberg M.M, Maki E.D, Miesner A.R.** Irritable bowel syndrome: a concise review of current treatment concepts. *World Journal Gastroenterology*, 2014;20(27):8796–8806. doi:10.3748/wjg.v20.i27.8796
- [66] **Eriksson E.M, Andrén K.I, Kurlberg G.K, Eriksson H.T.** Aspects of the non-pharmacological treatment of irritable bowel syndrome. *World Journal Gastroenterology*, 2015;21(40):11439–11449. doi:10.3748/wjg.v21.i40.11439
- [67] **Chang FY.** Irritable bowel syndrome: the evolution of multi-dimensional looking and multidisciplinary treatments. *World Journal Gastroenterology*, 2014; 20(10):2499–2514. doi:10.3748/wjg.v20.i10.2499
- [68] **Delvaux M, Gay G.** Stratégie thérapeutique chez les patients atteints du syndrome de l'intestin irritable. *Acta Endoscopica*, 2005 ; 35(4) : 649–661. doi:10.1007/bf03003922

- [69] **Céline Delbour.** Le vécu des patients atteints du syndrome de l'intestin irritable et leurs attentes. [En ligne] Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Université Lille 2 de santé : Faculté de Médecine Henri Warembourg, 2016, 149p. Disponible sur : <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/adc5fbf9-9f8d-4891-a583-e1a40b8e7775>
- [70] **Hugues G.** Le Syndrome de l'intestin irritable : intérêt du microbiote intestinal et place du pharmacien d'officine dans le parcours de soin du patient. [En ligne] Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Bordeaux : U.F.R. des sciences pharmaceutiques, 2017, 165p. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01552088/document>
- [71] **Ducrotté P.** Syndrome de l'intestin irritable: options thérapeutiques actuelles. La Presse Médicale, 2007 ; 36(11):1619–1626. doi:10.1016/j.lpm.2007.03.008
- [72] **Deleplancque J.** L'hypnose dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable : évaluation de l'amélioration de l'état général, du stress perçu, et des stratégies de coping : étude de terrain grenobloise. [En ligne] Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Médecine. Faculté de médecine de Grenoble : Université Joseph Fourier, 2013, 93p. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01103942/document>
- [73] **Benno P, Norin E, Midtvedt T, Hellström P.M.** Therapeutic potential of an anaerobic cultured human intestinal microbiota, ACHIM, for treatment of IBS. Best Practice and research clinical gastroenterology, juin-août 2019; 40-41. doi:10.1016/j.bpg.2019.03.003
- [74] **Batiste Martel.** Mise en place d'une activité de transplantation de microbiote fécal dans un centre hospitalier universitaire et suivi des patients traités. [En ligne] Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. Université de Caen Normandie : U.F.R. santé, 2018, 109p. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02176782/document>
- [75] **Kelly C. P.** Fecal Microbiota Transplantation — An Old Therapy Comes of Age. New England Journal of Medicine, 2013; 368(5) :474-475. doi:10.1056/nejme1214816 7

- [76] **Grehan M. J, Borody T. J, Leis S. M, Campbell J. et al.** Durable Alteration of the Colonic Microbiota by the Administration of Donor Fecal Flora. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2010; 44(8): 551–561. doi:10.1097/mcg.0b013e3181e5d06b
- [77] **Vicari A.** Congrès de l'AGA 2017 : Le point sur la transplantation fécale. *Hegel*, 2017 ; 7 (3) : 225-227.
- [78] **Jihane Talha.** Transplantation fécale : intérêts, techniques et applications. [En ligne] Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, 2018, 102p. Disponible sur : <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/17061/P%20150%202018.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [79] https://www.acadpharm.org/dos_public/Transfert_de_Flore_-_P._BOURLIOUX_05.06.2013.pdf
- [80] **Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman D. A.** An ecological and evolutionary perspective on human–microbe mutualism and disease. *Nature*, 2007; 449(7164): 811–818. doi:10.1038/nature06245
- [81] **Gérard, P.** Le microbiote intestinal: composition et fonctions. *Phytothérapie*, 2011 ; 9(2) : 72–75. doi:10.1007/s10298-011-0615-8
- [82] **Goulet O.** La flore intestinale : un monde vivant à préserver. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 2009 ; 22(3) : 102-106. <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2009.03.007>
- [83] **Austin M, Mellow M, Tierney W. M.** Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Clostridium difficile Infections. *The American Journal of Medicine*, 2014; 127(6): 479-483. doi:10.1016/j.amjmed.2014.02.017
- [84] **Gérard P, Bernalier-Donadille A.** Les fonctions majeures du microbiote intestinal. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2007 ; 42 : 28-36. doi:10.1016/s0007-9960(07)91318-8
- [85] **O'Hara A. M, Shanahan F.** The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Reports*, 2006;7(7): 688-693. doi:10.1038/sj.embor.7400731

- [86] **Detail Faustine.** La transplantation de microbiote fécal : une nouvelle stratégie thérapeutique dans la prise en charge des infections à *Clostridium difficile* [En ligne] Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. Université de Picardie Jules Verne : U.F.R. de Pharmacie, 2018, 63p. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02017504/document>
- [87] **Borody T. J, Campbell J.** Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterology Clinics of North America*, 2012; 41(4) : 781–803. doi:10.1016/j.gtc.2012.08.008
- [88] **Choi H.H, Cho Y.S.** Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. *Clinical Endoscopy*, 2016;49(3):257–265. doi:10.5946/ce.2015.117
- [89] **Staley C, Khoruts A, Sadowsky M.J.** Contemporary applications of fecal microbiota transplantation to treat intestinal diseases in humans. *Archives of Medical Research*, 2017; 48(8): 766-773. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.11.006>
- [90] **Xu H-M, Huang H-L, Zhou Y-L et al.** Fecal microbiota transplantation : A new therapeutic attempt from gut to brain. *Gastroenterology Research and Practice*, Janvier 2021; 16:6699268. doi: 10.1155/2021/6699268.
- [91] **Xu M-Q, Cao H-L, Wang B.M. et al.** Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World Journal of Gastroenterology*, 2015; 21(1): 102-111.
- [92] **Nejadghaderi Seyed A, Nazemalhosseini-Mojarad E, Asadzadeh Aghdaeid H.** Fecal microbiota transplantation for COVID-19; a potential emerging treatment strategy. *Elsevier Public Health Emergency Collection*, Février 2021; 147: 110476. doi:10.1016/j.mehy.2020.110476
- [93] **Smits L. P, Bouter K. E. C, de Vos W. M, Borody T. J, Nieuwdorp M.** Therapeutic Potential of Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterology*, 2013; 145(5) : 946–953. doi:10.1053/j.gastro.2013.08.058

- [94] **Evrensel A, Ceylan M.E.** Fecal Microbiota Transplantation and Its Usage in Neuropsychiatric Disorders. *Clinical Psychopharmacology Neuroscience*, 2016;14(3):231-237. doi:10.9758/cpn.2016.14.3.231
- [95] **Varvricka S, Biedermann L, Wilhelmi M.** Transplantation fécale. *Forum Médical Suisse*, 2015; 15(49): 1147-1154.
- [96] **Sokol H, Kapel N, Galperine T, Bourlioux P, et al.** Transplantation de microbiote fécal dans le cadre des infections à *Clostridium difficile* récidivantes : recommandations pour la pratique clinique courante. *Hépatogastro et Oncologie Digestive*, avril 2015 ;4(22).
- [97] **Bakken J. S, Borody T, Brandt L. J, Brill J V, Demarco D C. et al.** Treating *Clostridium difficile* Infection With Fecal Microbiota Transplantation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2011; 9(12) : 1044–1049. doi:10.1016/j.cgh.2011.08.014
- [98] **Ianiro, G., Mullish, B. H., Kelly, C. R., Kassam, Z., Kuijper et al.** Reorganisation of faecal microbiota transplant services during the COVID-19 pandemic. *Gut journal*, 2020; 321829. doi:10.1136/gutjnl-2020-321829
- [99] **Nicco C, Paule A, Konturek P, Edeas M.** From Donor to Patient: Collection, Preparation and Cryopreservation of Fecal Samples for Fecal Microbiota Transplantation. *Diseases*, 2020; 8(2) : 9. doi:10.3390/diseases8020009
- [100] Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière – Charles Foix, APHP.
- [101] **Bellanger A, Bleibtreu A, Kapel N.** Transplantation de Microbiote Fécal (TMF) pour infection à *C. difficile*. Hôpitaux universitaires Pitié Salpêtrière – Charles Foix, APHP.
- [102] **Bellanger A, Kapel N.** La transplantation de microbiote fécal : une thérapeutique d'avenir ? *DU microbiote et santé*, 8 avril 2019.
- [103] **Batista R, Kapel N, Megerlin F, Chaumeil J-C, Barbut F, Bourlioux P, Chast F.** Le transfert de microbiote fécal lors d'infections récidivantes à *Clostridium difficile*. Cadre et aspects pharmacotechniques. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2015 ; 73(5), 323–331. doi:10.1016/j.pharma.2015.02.004

- [104] **Galperine T, Lannoy D.** La transplantation de microbiote fécale en France en 2015. *Alin et as*, mars 2015 ; 1 : 1-2.
- [105] **de Groot P.F, Frissen M.N, de Clercq N.C, Nieuwdorp M.** Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. *Gut Microbes*. 2017;8(3):253–267. doi:10.1080/19490976.2017.1293224
- [106] **Fumery M, Corcos O, Kapel N, Stefanescu C, Thomas M, Joly F.** Intérêt et technique de la transplantation fécale. *Journal Des Anti-Infectieux*. 2013 ; 15(4), 187–192. doi:10.1016/j.antinf.2013.10.002
- [107] https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2016/11/medsci20163211p991/F2.html
- [108] **Johnsen P.H, Hilpüsch F, Cavanagh J.P, Leikanger I.S. et al.** Faecal Microbiota Transplantation Versus Placebo for Moderate-To-Severe Irritable Bowel Syndrome: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Single-Centre Trial. *The lancet gastroenterology et hepatology*. Janvier 2018; 3 (1):17-24. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30338-2
- [109] **El-Salhy M, Hausken T, Hatlebakk J.G.** Increasing the Dose and/or Repeating Faecal Microbiota Transplantation (FMT) Increases the Response in Patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Nutrients*. Juin 2019; 11 (6): 1415. doi:10.3390/nu11061415
- [110] **Halkjær S.I, Christensen A.H, Sheng Lo B.Z, Browne P.D,** Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Gut microbiota*. 2018;67:2107-2115.
- [111] **Pinn D. M, Aroniadis O. C, Brandt L. J.** Is Fecal Microbiota Transplantation the Answer for Irritable Bowel Syndrome? A Single-Center Experience. *The American Journal of Gastroenterology*. 2014; 109(11):1831–1832. doi:10.1038/ajg.2014.295

- [112] **Mazzawi T, Lied G. A, Sangnes D. A, et al.** The kinetics of gut microbial community composition in patients with irritable bowel syndrome following fecal microbiota transplantation. *PLoS One*. 2018;13(11):e0194904. doi:10.1371/journal.pone.0194904
- [113] **Holvoet T, Joossens M, Wang J, et al.** Assessment of faecal microbial transfer in irritable bowel syndrome with severe bloating. *Gut*. 2017;66(5):980–982. doi:10.1136/gutjnl-2016-312513
- [114] **Aroniadis O. C, Brandt L. J, Oneto C, Feuerstadt P, et al.** 742 - A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Fecal Microbiota Transplantation Capsules (FMT) for the Treatment of Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome (IBS-D). *Gastroenterology*. 2018; 154(6): S154–S155. doi:10.1016/s0016-5085(18)30932-6
- [115] **Holster S, Brummer R. J, Repsilber D, König J.** Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome and a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2017; 152(5): S101–S102. doi:10.1016/s0016-5085(17)30679-0
- [116] **Mizuno S, Masaoka T, Naganuma M, et al.** Bifidobacterium-Rich Fecal Donor May Be a Positive Predictor for Successful Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Digestion*. 2017;96(1):29–38. doi:10.1159/000471919
- [117] https://fr.wikipedia.org/wiki/Test_du_%CF%87%C2%B2#Exemple
- [118] **Pinn D, Aroniadis O, & Brandt L.** Follow-up Study of Fecal Microbiota Transplantation (FMT) for the Treatment of Refractory Irritable Bowel Syndrome (IBS). *American Journal of Gastroenterology*. (2013). 108, S563. doi:10.14309/00000434-201310001-01862
- [119] **Borody TJ, Brandt LJ, Paramsothy S.** Therapeutic faecal microbiota transplantation: current status and future developments. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(1):97-105. doi:10.1097/MOG.0000000000000027

- [120] **Halkjær SI, Boolsen AW, Günther S, Christensen AH, Petersen AM.** Can fecal microbiota transplantation cure irritable bowel syndrome?. *World J Gastroenterol.* 2017;23(22):4112-4120. doi:10.3748/wjg.v23.i22.4112
- [121] **Tian H, Ge X, Nie Y, et al.** Fecal microbiota transplantation in patients with slow-transit constipation: A randomized, clinical trial. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171308. Published 2017 Feb 3. doi:10.1371/journal.pone.0171308
- [122] **Wen W, Zhang H, Shen J, Wei L, Shen S.** Fecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome: A meta-analysis protocol. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(40):e12661. doi:10.1097/MD.00000000000012661
- [123] **Myneedu K, Deoker A, Schmulson M. J, Bashashati M.** Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterology Journal.* 2019; 7(8): 1033-1041. doi:10.1177/2050640619866990



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة



رقم الأطروحة: 2022 / 21

سنة: 2022

زراعة البراز و القولون العصبي : انشاء مركز زراعة البراز

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف:

السيدة ياسمين الكتاني

المزودة في 07 غشت 1994 بسلا

صيدلاني داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: زراعة البراز و القولون العصبي : انشاء مركز زراعة البراز

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد الميموني بدر الدين

أستاذ طب الطفيليات

مشرف

السيد الرحالي يونس

أستاذ صيدلة جالينيك

عضو

السيدة رويبة فدوى

أستاذة أمراض الجهاز الهضمي

عضو

السيدة ناوي حفيظة

أستاذ علم الطفيليات