



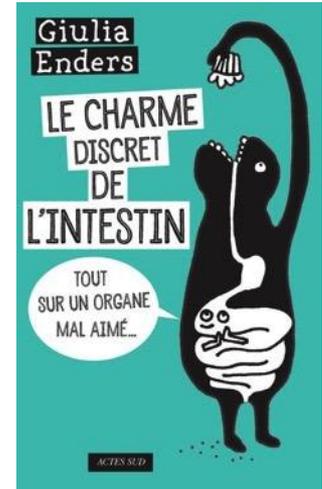
**MICROBIOTE ET SII :
DONNEES PHYSIOPATHOLOGIQUES ET
APPROCHES THERAPEUTIOQUES**

Dr FORTUNE Pierre

GASTROENTEROLOGUE

Définition TFI

- Symptômes chroniques et récurrents dont l'origine est attribuée au tube digestif mais pour lesquels aucune anomalie (biologique, morphologique) ne peut être mise en évidence lors des examens usuels.
- Source d'incompréhension entre le patient et son médecin.
 - Le patient : « Docteur, j'ai mal »
 - Le médecin : « Vous n'avez rien, les examens sont normaux ».
- Grand Intérêt du public (ou des malades...)
 - Succès de librairie inattendu !!



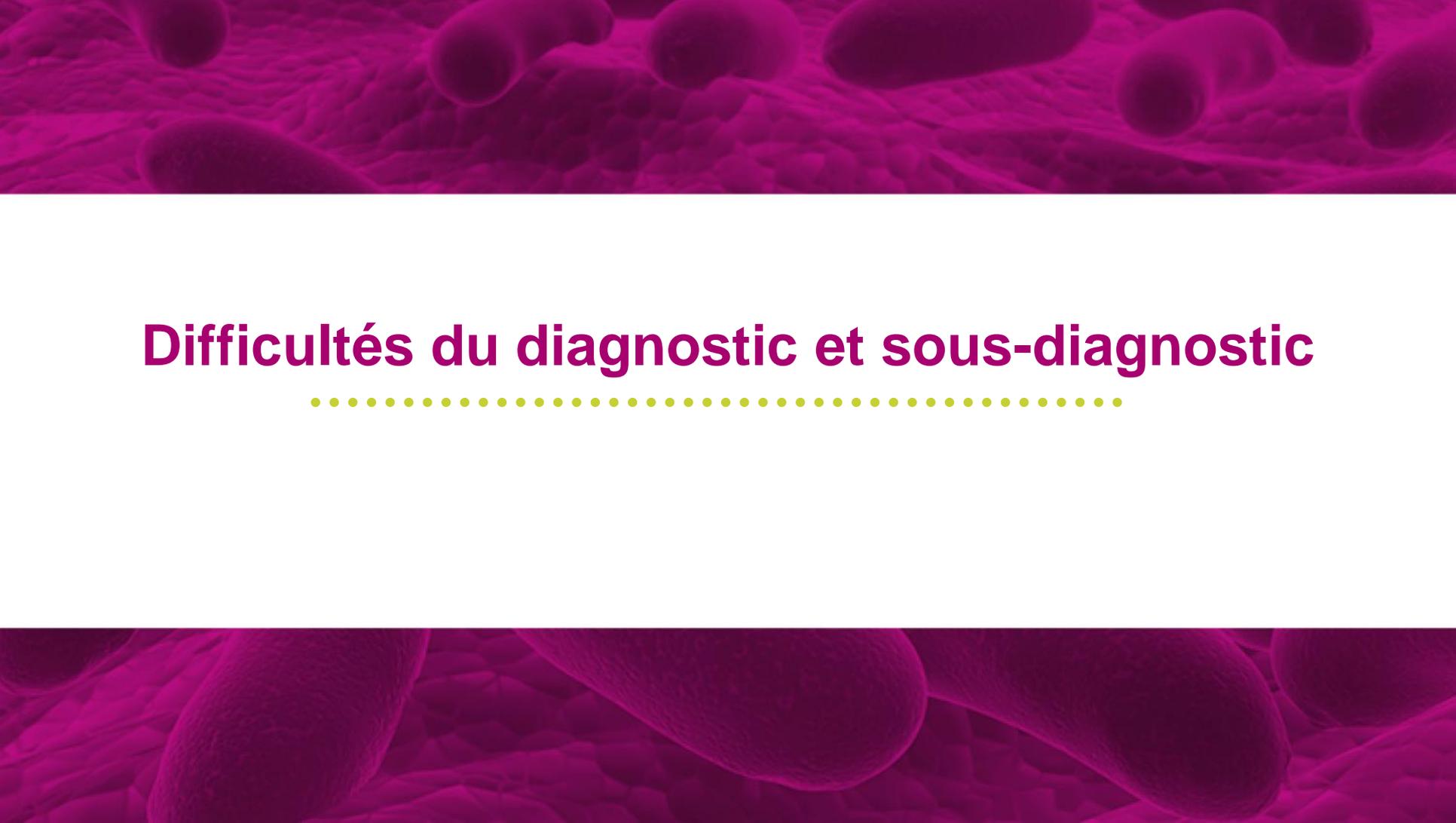
SII : classification basée sur les symptômes (Rome IV)

- **Douleur abdominale** chronique
- **1 jour par semaine** dans les 3 derniers mois associée avec au moins 2 des points suivants :
 1. En relation avec la défécation
 2. Associé avec une **modification**
 - De la **fréquence** des selles
 - De l'**aspect** (apparence) des selles
 3. **Sous type SII** : transit prédominant :
 - SII-C, SII-D, SII Mixte, SII non classé

1. Lacy et al. *Gastroenterology* 2016;150:1393–1407

Bristol stool form scale	
type de selles	description
1	 selles dures en forme de billes détachées (selles difficiles)
2	 selles en forme de billes collées
3	 selles en forme de boudin, structure friable
4	 selles en forme de boudin, structure douce et lisse
5	 selles molles avec contours clairement tranchés (selles faciles)
6	 selles molles à très molles aux contours imprécis
7	 selles aqueuses sans structure (totalement liquides)

Reproduced by kind permission of Dr V.P. Heaton, Reader in Medicine at the University of Bristol. ©2008 Published by Springer Limited, a member of the BMJ Group.

The background of the slide is a microscopic image of human skin, showing a dense network of cells and larger, rounded structures that could be hair follicles or sweat glands. The image is rendered in a monochromatic purple color scheme.

Difficultés du diagnostic et sous-diagnostic



Prévalence des symptômes SII

- Etude Europe, 8 pays 41984 personnes
- Prévalence SII : 11,5% ; 9,6% avec symptômes actuels ;

	Rome II (%)	Respondent classification (%)
Constipation-predominant	16	34
Diarrhoea-predominant	21	27
Alternating/both	63	21
Don't know		18

- 69% symptômes de durée 1 h, 2x/j,
- nb j/mois : 40% 1–3 j ; 29% for 4–9 j, 17% 10–20 j, 8% > 21 j ; moyenne 7j/mois

Sous diagnostic en Médecine Générale

- Etude anglaise (Manchester) en MG de 2002 à 2011 à partir des codages de motifs de consultation et diagnostic de SII, Douleurs abdominales (DA), MICI et des symptômes 1 an avant et après le diagnostic (Dg)
- Sur la période cas incidents: 8444 SII (0,6%/an), 42490 DA (3,6%/an) et 1510 MICI (0,14% an)
→ **Sous diagnostic SII et grand nombre DA non étiquetées**
- Le SII demeure l'une des principales causes de consultation en médecine générale
- Le SII est le premier motif de consultations chez les gastroentérologues

Recommandations Françaises 2016

Réalisation des examens



Conseil de pratique



La présence de signes cliniques d'alarme doit faire rechercher une pathologie organique :

- âge supérieur à 50 ans
- la présence de sang dans les selles ou d'anémie
- des symptômes nocturnes
- un amaigrissement
- une apparition/modification récente des symptômes.

Les co-morbidités associées au SII peuvent également orienter vers ce diagnostic :

- fibromyalgie
- cystite interstitielle
- syndrome de fatigue chronique
- ou de formes de chevauchement comme la dyspepsie

Recommandations Françaises 2016

Réalisation des examens

Examens complémentaires

Les examens complémentaires, biologiques et morphologiques, doivent être réalisés avec discernement, leur rentabilité diagnostique est faible chez des patients répondant aux critères de Rome.

- Aucun examen complémentaire ne permet d'affirmer la maladie
- Ils sont essentiellement réalisés pour éliminer une pathologie organique
- Ils ne doivent pas être répétés inutilement chez les patients.

Le bilan sanguin :

- Il est normal en cas de SII
- On peut réaliser pour éliminer une pathologie organique :
 - une NFS à la recherche d'une anémie
 - un dosage de la CRP à la recherche d'un syndrome inflammatoire
 - un dosage de la TSH (en cas de SII-D) pour éliminer une hyperthyroïdie
 - un dosage des AC anti-transglutaminases (en cas de SII-D) pour éliminer une maladie coeliaque (0 à 3%).

Recommandations Françaises 2016

Réalisation des examens

La coloscopie :

- Ses indications doivent suivre les recommandations actuelles des sociétés savantes.
- La mise en évidence d'un polype ou de diverticules non compliqués ne doit pas faire rejeter le diagnostic de SII.

- Dans les cas de SII-D, il faut réaliser des biopsies coliques étagées pour éliminer une colite microscopique.

La gastroscopie peut être réalisée :

- En cas de SII-D (avec la réalisation de biopsies duodénales pour éliminer une maladie coeliaque ou une lambliaose)
- En cas de dyspepsie associée.

Les examens radiologiques (échographie ou tomodensitométrie) n'ont pas d'intérêt dans les formes typiques.

The background of the slide is a microscopic view of skin, showing a grid of cells with various sized pores and openings. The color is a deep, vibrant purple.

Impact de la maladie



Douleurs abdominales



Etude USA-Europe chez patients douloureux > 3 crises DA/ mois (intensité DA 4-10) :

- 158 patients: F 84%, 41 ans, durée évo 5 ans
- 5,4 crises/mois ; durée: 2,8 h; intensité : 7
- Crises suivies de selles : 78%
- 63% crises interfèrent avec travail et activité quotidiennes
- Traitement utilisé par 44% patients, 29% des crises (mais utile dans 66% des crises!)
- Traitement insuffisamment utilisé !

6. Hellstrom et al. Am J Gastroenterol 2011

APSSII : Association des Patients Souffrant du Syndrome de l'Intestin Irritable



- 1^{ère} association française de patients avec SII
- Lancée en juin 2011: www.apssii.org

750 adhérents
(Mars 2017)

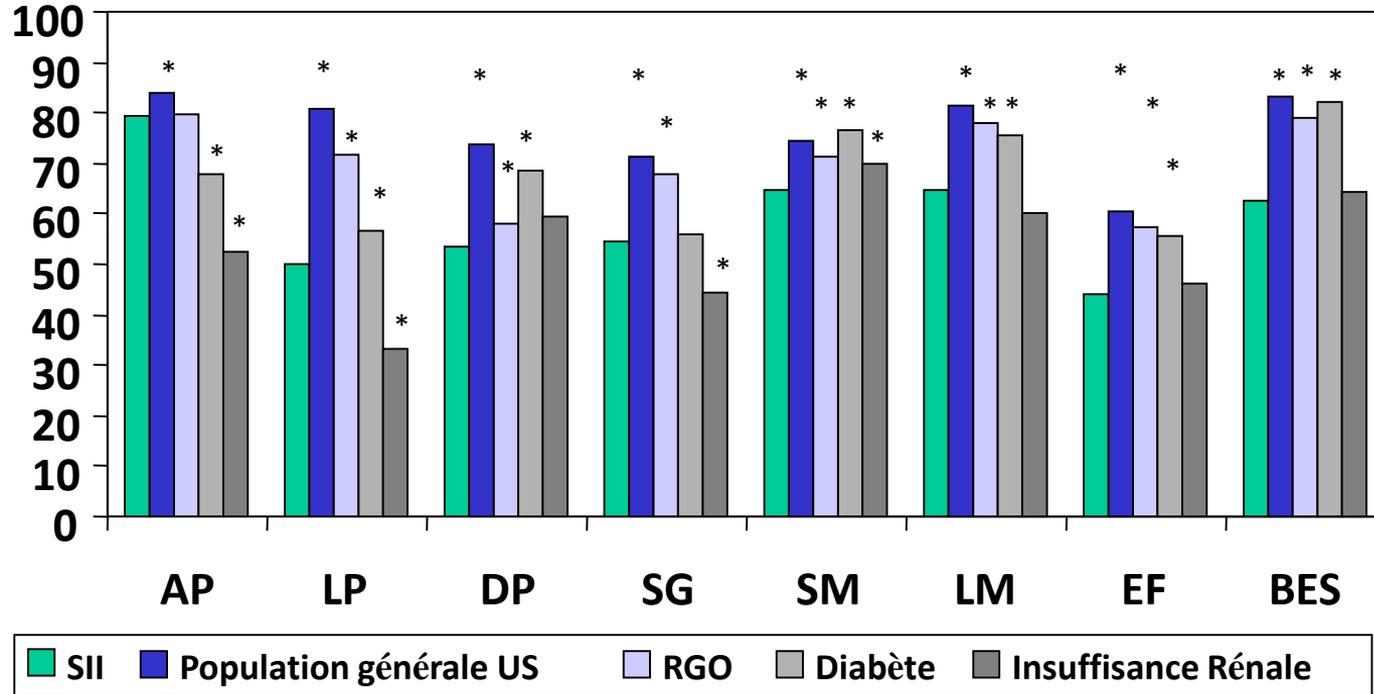
Lutte contre isolement
Information sur maladie,
Forum, T'chat, brochure,
Réunions patients
Recherche (Etudes QdV)
Représentation (HAS,
évaluation des médicaments)



Altération de la Qualité de Vie



N= 877



AP : activité physique, LP : limitations liées à la santé physique, DP : douleur physique, SG : santé générale, SM : santé mentale, LM : limitations liées à la santé mentale, EF : énergie fatiguée, FS : bien être social (* P < 0.05 versus SII).

8. Gralnek et al. *Gastroenterology* 2000

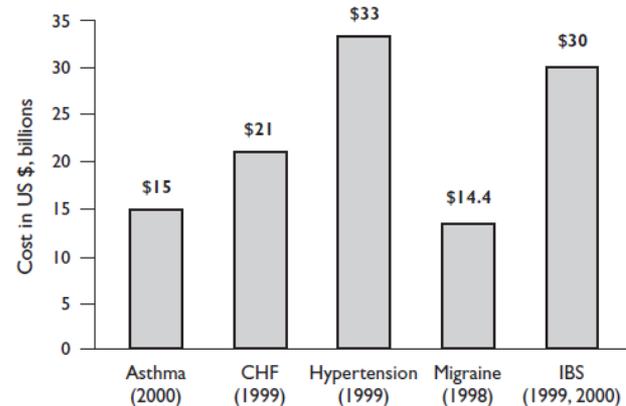
Coût du SII

- Dépenses :
 - Coûts directs/patient/an 756 € :
 - médicaments, consultations, examen
 - Coûts indirects :
 - absentéisme : 3,2j /patient/an, 15-50% europe
 - présentéisme France (?) mais 22-32% (USA)

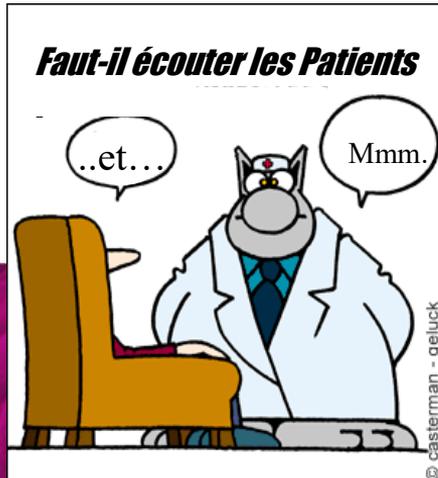
9. Brun-Strang et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007

- Aux USA : poids économique pour la société équivalent à celui de l'HTA

10. Cash et al. Am J Managed Care 2005

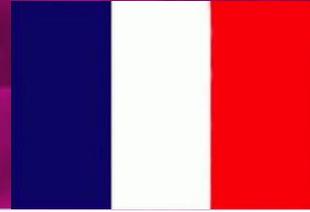


Difficulté de la relation patient-médecin



« Regards croisés » sur le SII

Enquête MG (n=93) et HGE (n=167)



- Prise en charge difficile (très) : 85,9% MG et 67,8% HGE
- Connaissance des critères de Rome : 25,7% MG et 87,1% HGE
- 1 à 3 traitements simultanément : 92,2% MG et 82,2% HGE
- Motifs de CS :
 - Inefficacité > mauvaise tolérance > Δ symptomatologie > demande du patient > arrivée nouvelles molécules
- Traitement les plus prescrits :
 - Antispasmodiques et adsorbants des gaz
- Selon médecin, % de patient satisfait de la prise en charge :
 - 42,5% pour MG et 47,3% pour HGE

The background of the slide is a microscopic image of skin, showing a grid of cells with various sized pores and hair follicles. The image is rendered in a monochromatic purple color scheme. The central text is white, and a horizontal line of small purple dots is positioned below it.

Diagnostic et prise en charge initiale



Chez le médecin prise en charge initiale

- Consultation initiale : élément clé
- Caractère de la douleur : aucun critère validé
 - Ancienneté et répétition des épisodes +++
 - Organique :
 - Crampes, brûlure, coup de couteau...
 - Intensité fluctuante
 - Fonctionnelle :
 - Termes sensoriels « nausée, invivable » ...
 - Intensité
 - Recherche éventuelle de facteur déclenchant :
 - Stress
 - Chirurgie
 - Abus sexuels (?) ≈20 % au cours des TFD
 - ATCD d'infection bactérienne intestinale aigüe

Objectifs et efficacité des traitements

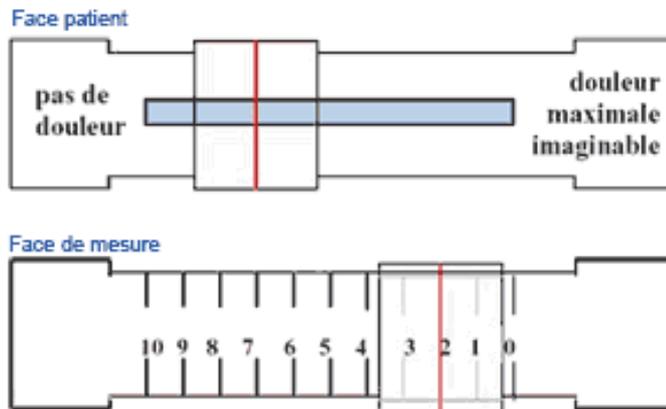
- Objectifs:

- Guérison : NON REALISTE
- Diminution de la douleur de 30 à 50 %
- Gestion des crises : traitement à la demande/continu

- Évaluation:

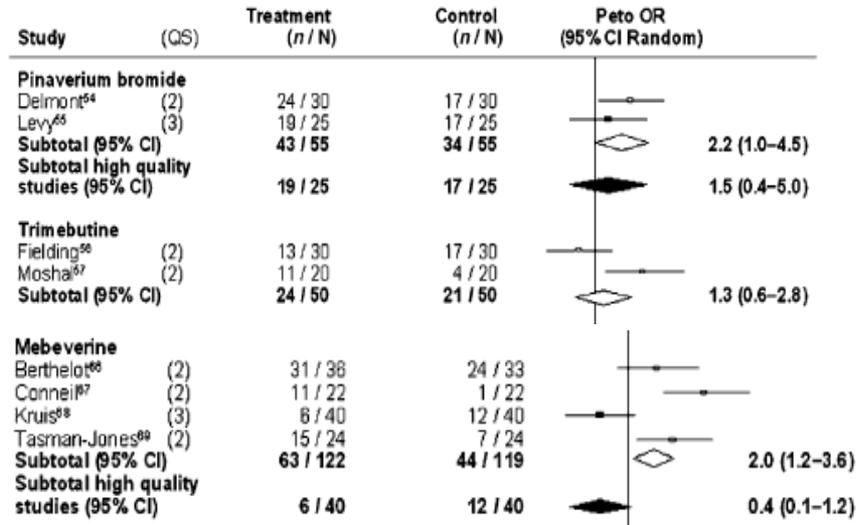
- Globale (tous les symptômes)
- Par symptôme (EVA)
- Qualité de vie

EVA : ECHELLE VISUELLE ANALOGIQUE



Les Anti-spasmodiques (Pinaverium, Trimébutine, Mébévérine)

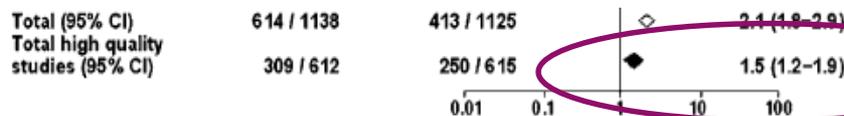
Méta-analyses : amélioration globale



MAIS : essais anciens, méthodologies non rigoureuses...

→ Efficacité controversée !!!

Global antispasmodique (24 études)



Tolérance des anti-spasmodiques

- Méta-analyses:
 - Pas de différence pour les événements indésirables entre antispasmodique et placebo
 - American College of Gastroenterology:
 - 14% antispasmodiques vs 9% placebo
 - Hétérogénéité significative entre les études
 - Liés à des traitements avec effet anticholinergique
- ➔ Effets modérés et acceptables

A microscopic view of the intestinal mucosa, showing the characteristic villi and crypts. Numerous rod-shaped bacteria are visible, some attached to the surface and others in the lumen. The overall color is a deep purple/magenta.

SII : rôle de la flore intestinale

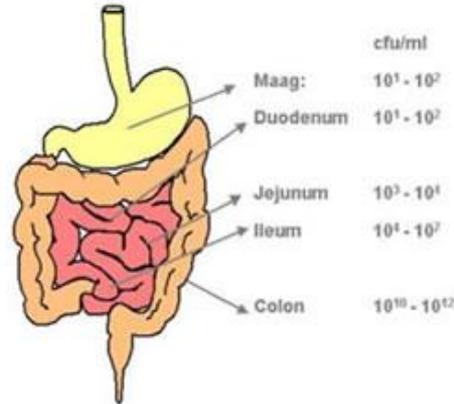


Flore Intestinale (Microbiote)



- **Biomasse** : 10^{14} bactéries (~1 Kg) vs 10^{13} cellules eucaryotes
- **Biodiversité** : surtout dans le colon: 500 \leftrightarrow 1000 différentes espèces / 3,3 M de gènes
- **Spécificité** : 2/3 des espèces spécifiques d'un sujet, 1/3 en commun
- **Stabilité** :
 - 3 Genres constants chez homme: Firmicutes, Bacteroidetes soit 90- 99% et Actinobacteria
 - Stabilité dans le temps chez un sujet malgré alimentation et antibiotiques, mais se modifie après 65 ans avec dim de la biodiversité

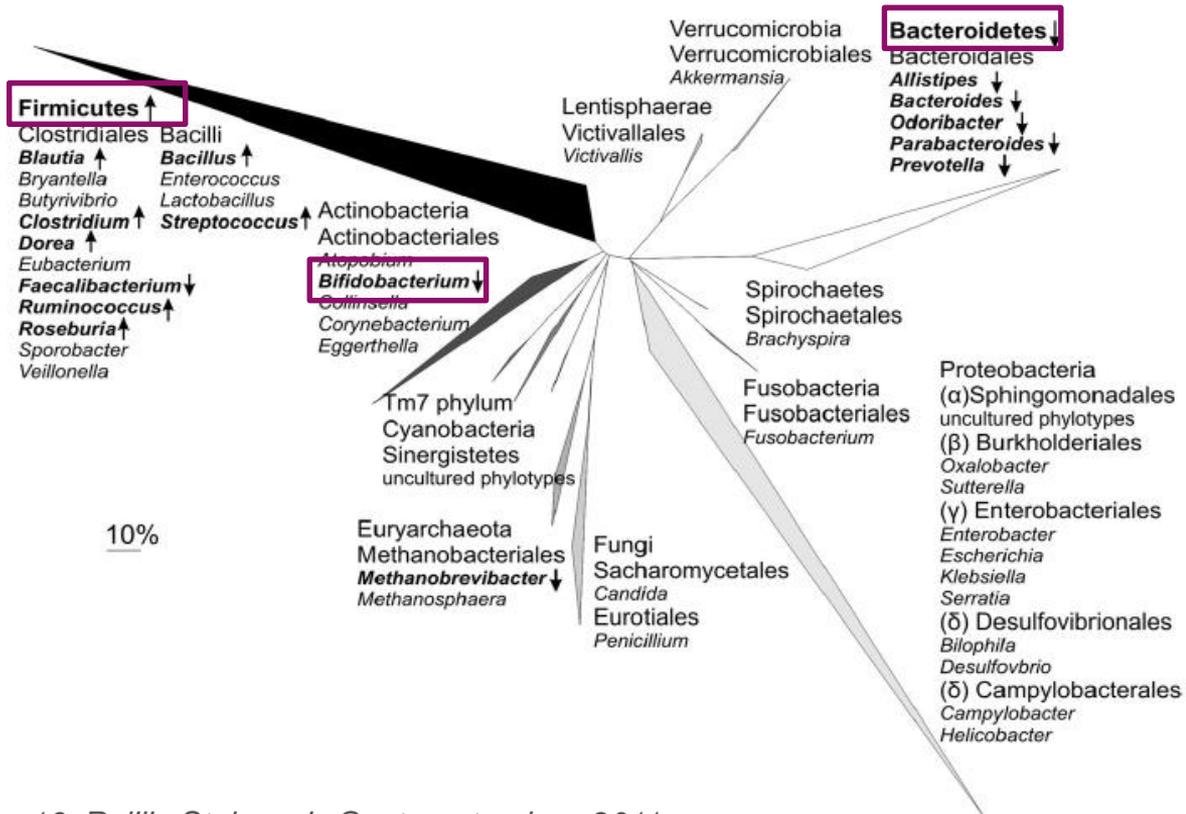
Acquisition à la naissance à partir de la flore maternelle et allaitement maternel et environnement



Rôle de la flore : arguments « POUR »

- Déclenchement d'un SII après une infection aiguë bactérienne 10 à 15 % : risque multiplié par 7, dépend de la durée de infection > 7 j, âge < à 60 ans et terrain anxio-dépressif
Spiller R et al Gastroenterol 2009
- Pullulation bactérienne au niveau du grêle chez certains patients, étude contestée
14. Pimentel AM J Gastroenterol 2000, 2003
- Etude avec approche moléculaire (ARN16s) différence entre flore SII et sujets sains
15. Kassinen et al. Gastroenterology 2007

Flore fécale SII vs sujets sains : analyse > 1000 phylotypes intestinaux (HIT chip)

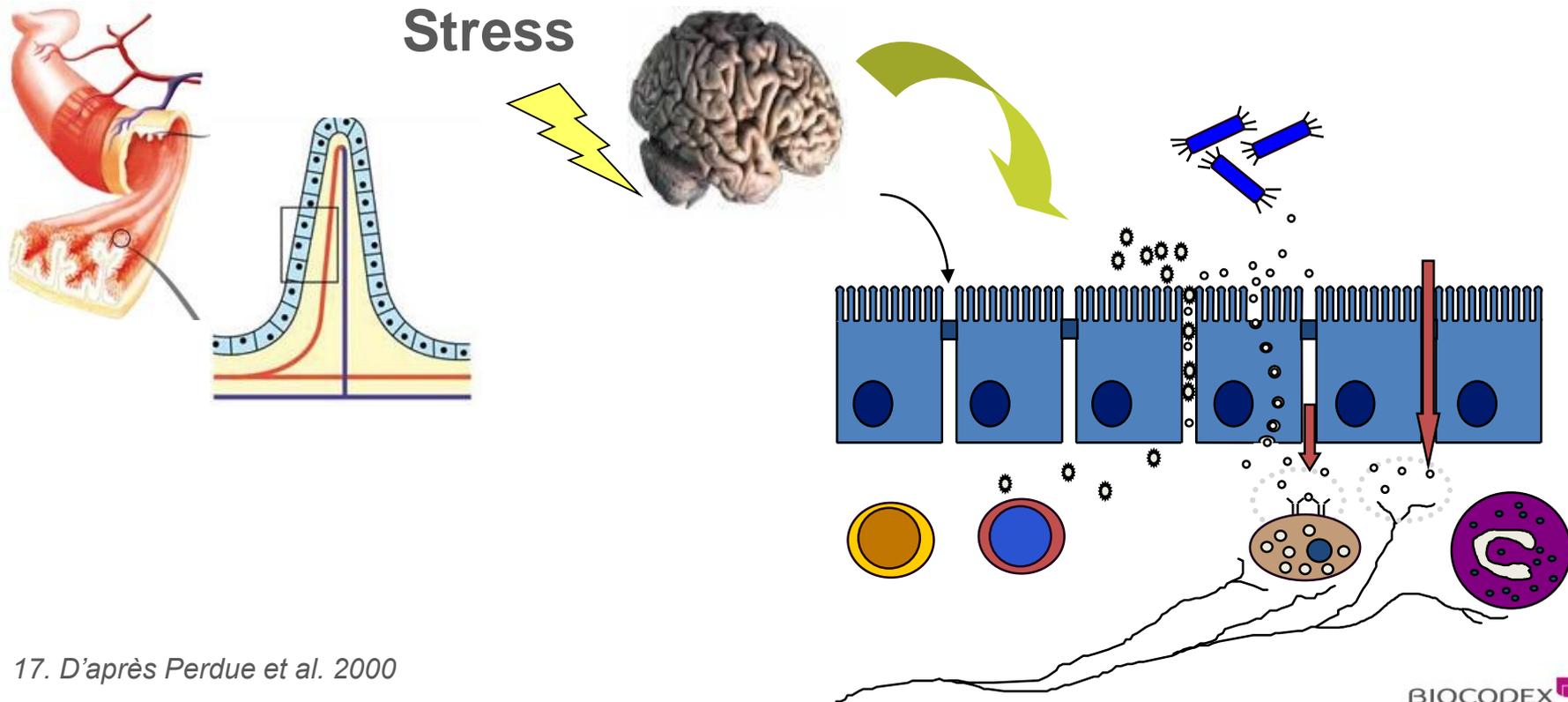


SII-D 25
SII-C 18
SII-A 19
VS 46



Vers un profil spécifique
de flore chez les SII ?

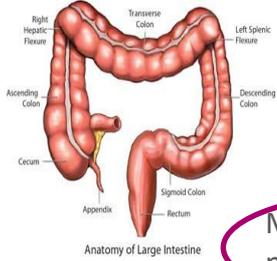
Micro-inflammation, stress, perméabilité intestinale



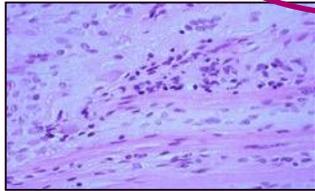
17. D'après Perdue et al. 2000

Implication du microbiote dans la physiopathologie du SII

Mécanismes Périphériques

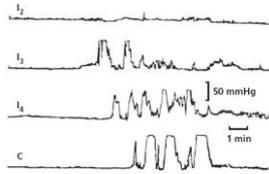


Anatomy of Large Intestine



Micro-inflammation
perméabilité

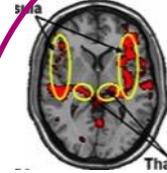
Trouble de la
motricité



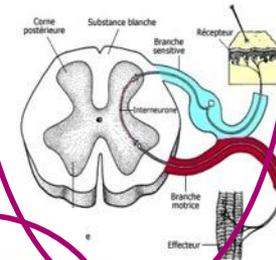
← Crampes abdominales →



Mécanismes Centraux



Facteurs psycho-sociaux
stress, dépression, anxiété
abus sexuels



Anomalie dans le contrôle
de la douleur



Hypersensibilité viscérale

Dysbiose, CBCG, acides biliaries

Probiotiques

- Microorganismes, bactéries ou levures, qui exercent après ingestion en quantité suffisante, un effet bénéfique sur la santé.

- L'efficacité est variable suivant :

- Le type de bactéries, la souche, la quantité
- Et le mode d'administration utilisé (gélule, lait, yaourt)



- Le plus souvent non disponibles sous la forme ayant démontré une (possible) efficacité (chez l'homme ou l'animal)

Méta-analyses : Probiotiques dans le SII

Auteur	Nb études	Études gardées	Résultat
Mc Farland 2008	38	20	En faveur des probiotiques RR de rester symptomatique : 0.77 (IC 95% = 0.62-0.99)
Hoveyda 2009	22	14	En faveur des probiotiques RR d'amélioration : 1.6 (IC 95% = 1.2-2.2)
Brenner 2009	16	16	<i>B.infantis</i> 35624 seul efficace Autres probiotiques : efficacité non démontrée
Moayyedi 2010	26	18	En faveur des probiotiques RR de rester symptomatique : 0.71 (IC95%= 0.57-0.88); NNT = 4

Bifidobacterium infantis 35624®

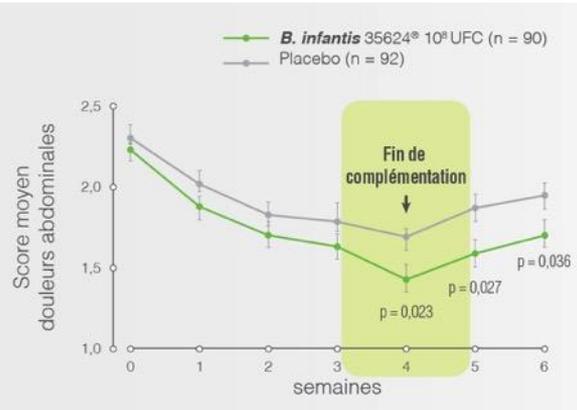
- ALFOREX® (France) - ALIGN® (USA)
- Souche d'origine humaine, restant active tout au long du tractus digestif
- Gélule dosée à 10^9 UFC, sans gluten ni lactose
- Efficacité documentée par des études contrôlées
- Seule souche citée dans les Recommandations du SII (SNFGE, WGO)

Bifidobacterium infantis 35624[®] : Étude Whorwell

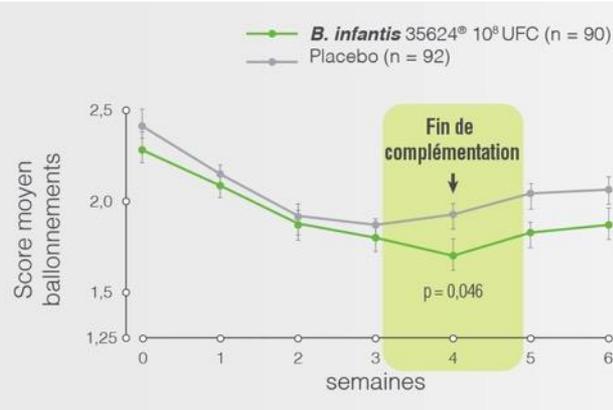
- Etude contrôlée, randomisée en double aveugle versus placebo, multicentrique
- 362 patients présentant un SII traités pendant 4 semaines
- Critère principal : évolution des scores de douleurs / inconfort abdominal
- Critères secondaires :
 - évolution du score de ballonnement,
 - évolution du score composite (douleur abdominale, météorisme, ..)

Bifidobacterium infantis 35624® : Étude Whorwell

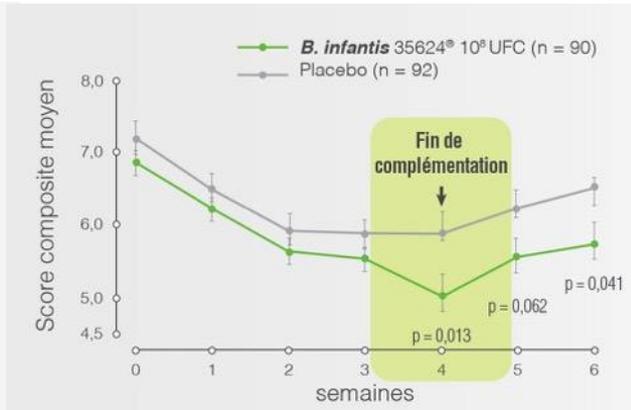
DOULEURS ABDOMINALES



BALLONNEMENTS

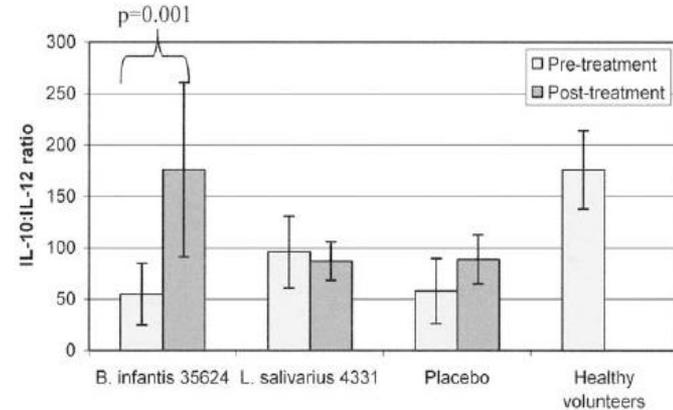
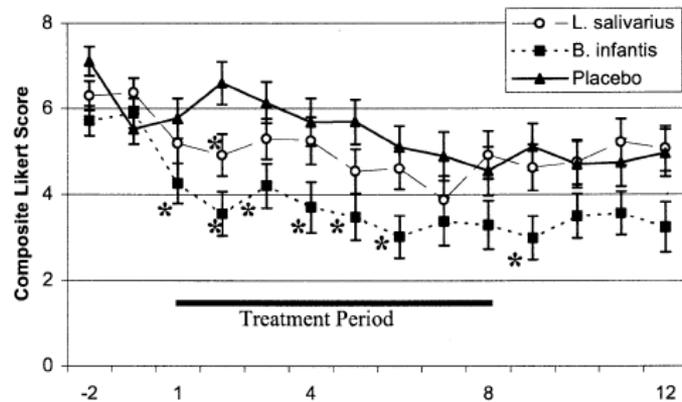


SCORE COMPOSITE



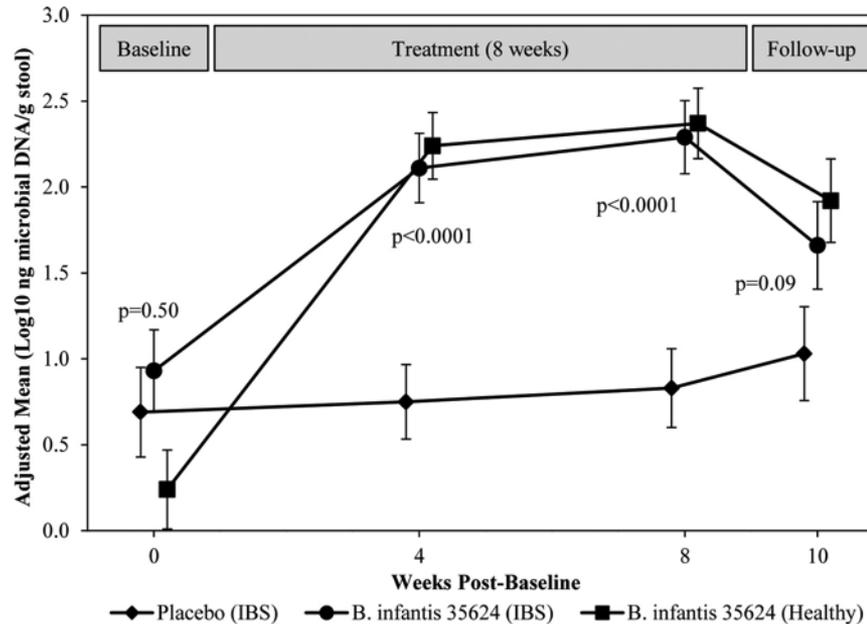
Bifidobacterium infantis 35624® : Étude O'Mahonny

- Etude sur 77 patients pendant 8 semaines. Diminution des symptômes chez les patients prenant Bifidobacterium infantis 35624 par rapport au groupe placebo et au groupe Lactobacillus salivarius UCC4331.



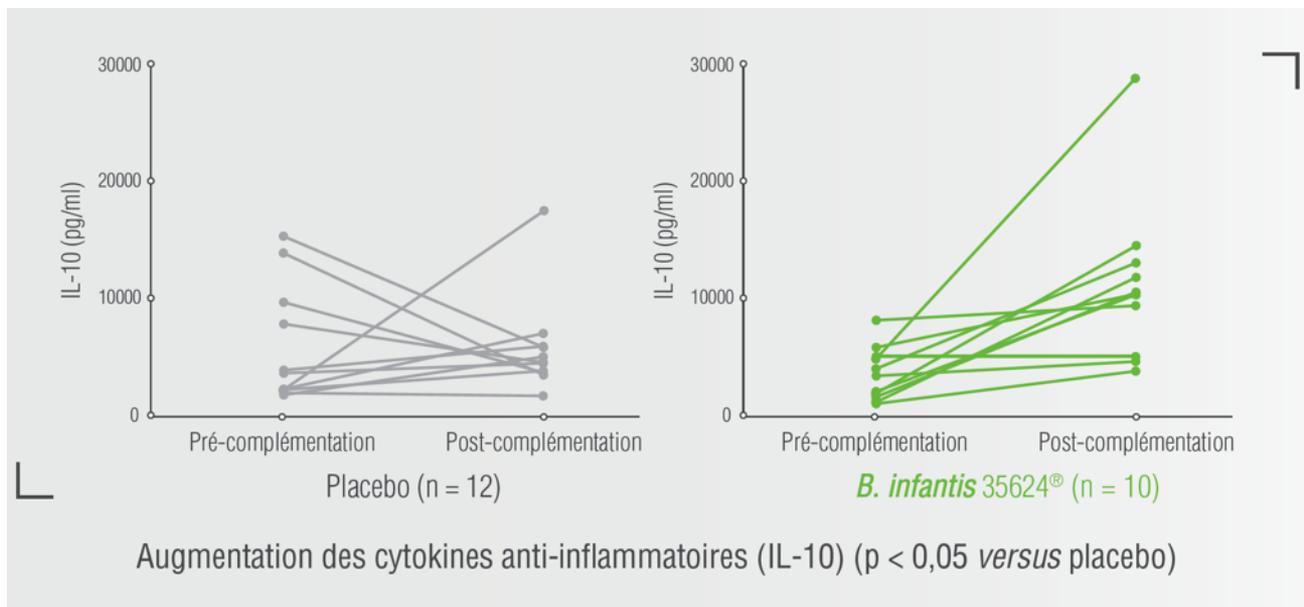
Bifidobacterium infantis 35624[®] : mécanismes d'action

- Impact positif sur le microbiote intestinal



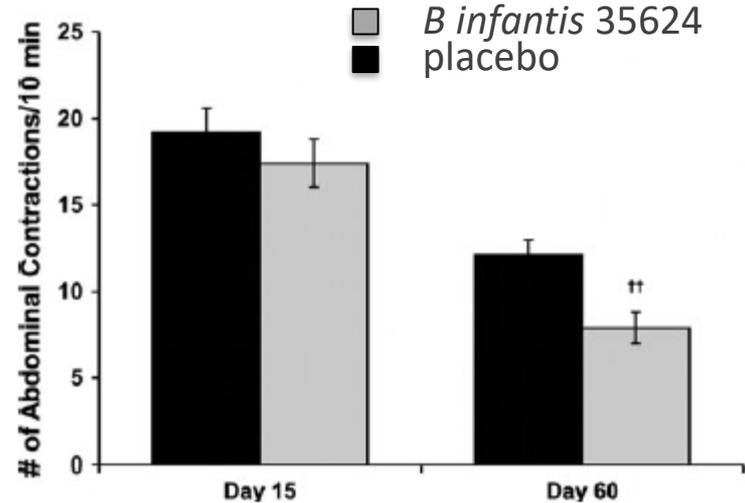
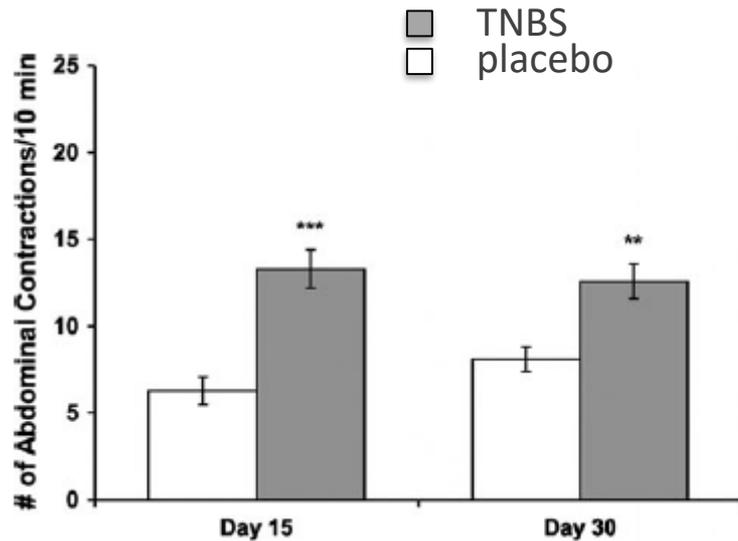
Bifidobacterium infantis 35624® : mécanismes d'action

- Réduction de la micro-inflammation intestinale



Bifidobacterium infantis 35624[®] : mécanismes d'action

- Réduction de la sensibilité viscérale post-inflammatoire chez le rat



Traitements non médicamenteux



Régime et SII



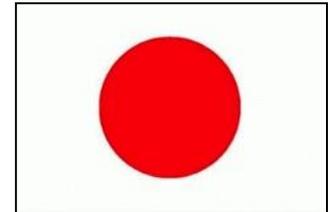
Lien alimentation et symptômes



- Etude : 330 patients (243 F)
- 64% des patients déclarent que leurs symptômes sont en relation avec alimentation
 - 28% des symptômes dans les 15 min suivant le repas
 - 93% des symptômes dans les 3 heures suivant le repas
- 51% identifient un aliment responsable

25. Simren Digestion 2001

- Effet du jeûn
- 58 patients : jeûn (10 jours puis réalimentation 5 j)
- Amélioration sur tous les symptômes et QdV > à ttt standard



26.b Kanazawa M Int J Behav med 2006

- Similarité de symptômes du SII et de la maladie coeliaque

- 20% des MC remplissent les critères de Rome

27.a O'Leary Am J gastro 2002

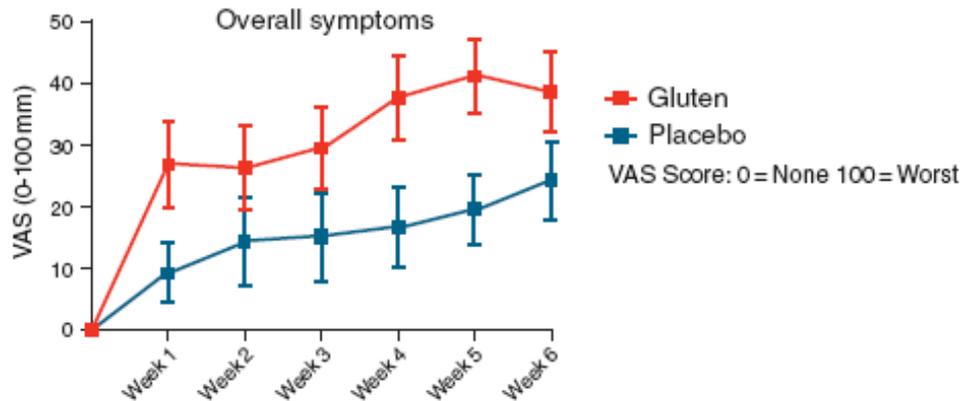
- Maladie coeliaque chez les patients SII: 0-32%
- 0% dans une étude française

28. Sabate JFHOD 2010

SII : sensibilité au gluten non colique



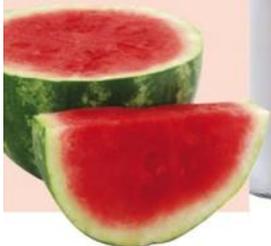
- SII (34 patients) sans MC et soulagés par régime sans gluten.
 - Gluten vs placebo (randomisé double aveugle)
 - Durée 6 semaines



- Pas de signes indirects d'inflammation, de lésion intestinale, de maladie coeliaque latente
→ Mécanismes ?

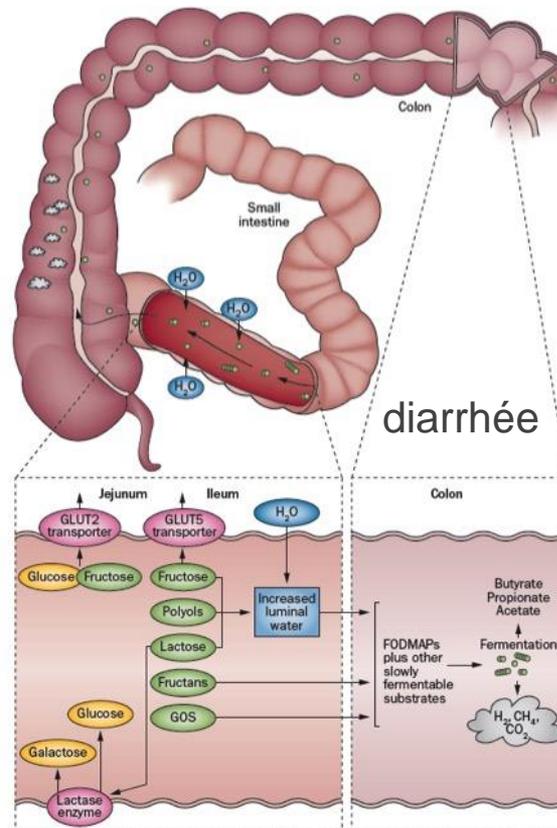
« FODMAPs »

Fermentable : Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols

excess fructose	lactose	fructans	galactans	polyols
<p>fruit apple, mango, nashi, pear, tinned fruit in natural juice, watermelon</p> <p>sweeteners fructose, high fructose corn syrup</p> <p>large total fructose dose concentrated fruit sources, large serves of fruit, dried fruit, fruit juice</p> <p>honey corn syrup, fruisana</p> 	<p>milk milk from cows, goats or sheep, custard, ice cream, yoghurt</p> <p>cheeses soft unripened cheeses eg. cottage, cream, mascarpone, ricotta</p> 	<p>vegetables artichoke, asparagus, beetroot, broccoli, brussels sprouts, cabbage, fennel, garlic, leek, okra, onion (all), shallots, spring onion</p> <p>cereals wheat and rye, in large amounts eg. bread, crackers, cookies, couscous, pasta</p> <p>fruit custard apple, persimmon, watermelon</p> <p>miscellaneous chicory, dandelion, inulin, pistachio</p>	<p>legumes baked beans, chickpeas, kidney beans, lentils, soy beans</p> 	<p>fruit apple, apricot, avocado, blackberry, cherry, longan, lychee, nashi, nectarine, peach, pear, plum, prune, watermelon</p> <p>vegetables cauliflower, green capsicum (bell pepper), mushroom, sweet corn</p> <p>sweeteners sorbitol (420) mannitol (421) isomalt (953) maltitol (965) xylitol (967)</p> 

FODMAPs : mécanisme des symptômes

Ballonnement
Douleurs abdominales
Flatulences



Etude randomisée régime pauvre en FODMAPs vs alimentation normale

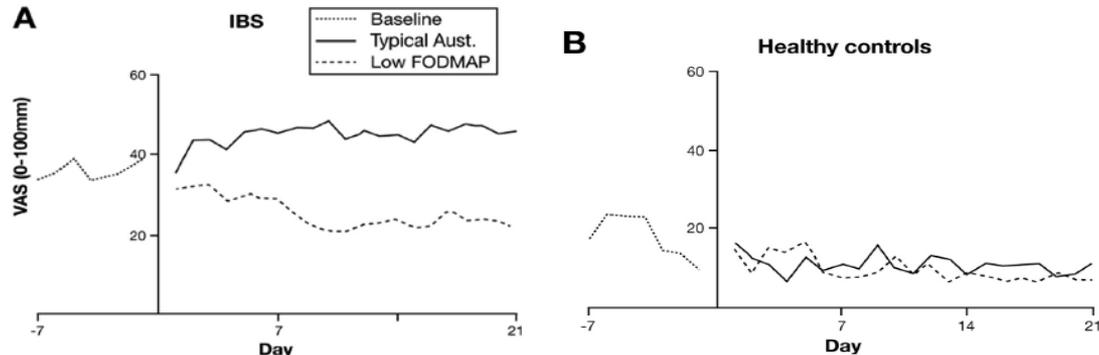


- 30 patients SII (13 SII-C); 8 sujets sains
- Appariés sur données démographiques et alimentation (FODMAPs \approx 16 g/j)

Après 1 semaine : étude alimentation

Randomisation : Low FODMAP diet (<0.5 g/repas) vs Alimentation australienne normale

Symptômes digestifs (EVA)



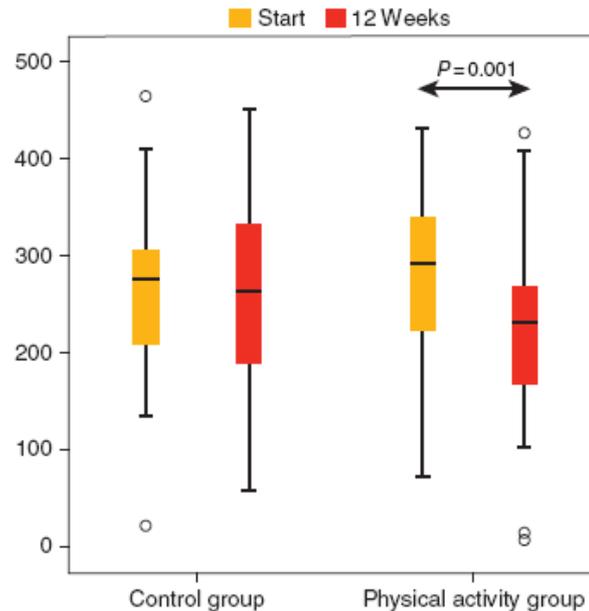
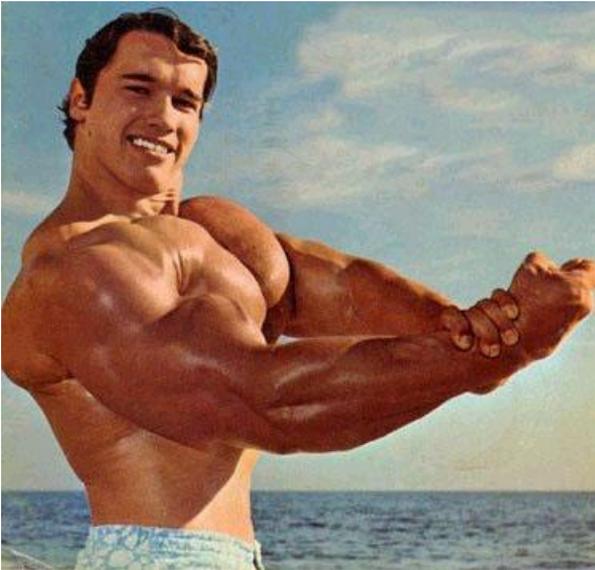
The background of the slide is a microscopic view of skin, showing a grid of cells with various sized pores and openings. The color is a deep magenta or purple.

Autres traitements non médicamenteux



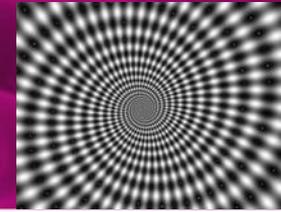
Exercice physique

- Effet de l'activité physique sur la **sévérité** du SII (score IBS-SSS; n=102) :
 - Groupe contrôle « sans activité physique » (maintien mode de vie)
 - Groupe : ↑ activité physique avec physiothérapeute



32. Johannesson et al. Am J Gastroenterol 2011

Hypnose et SII



Douleurs (SII sévères)

33. Whorwell PJ et al. Lancet 1984

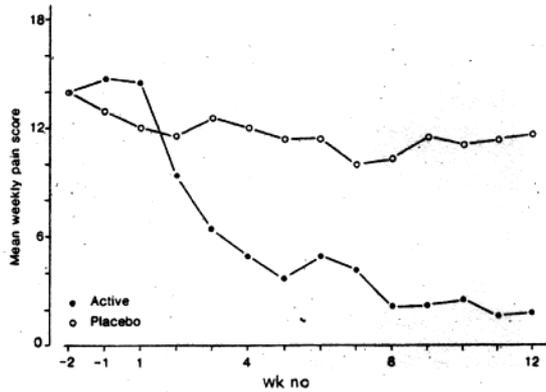
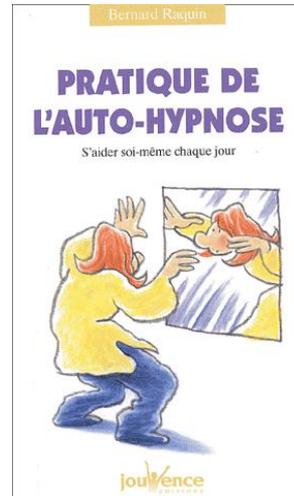


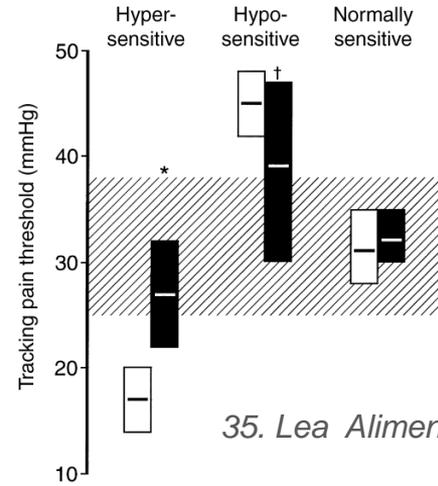
Fig 1—Change in mean weekly scores for abdominal pain during trial.

Effets à long terme

34. Whorwell PJ et al. Gut 1987



Sensibilité rectale



35. Lea Aliment Pharmacol Ther 2003

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



38. Lacy BE. *Aliment Pharmacol Ther* 2007

39. Ringstrom. *BMC Gastroenterol* 2009

Traitements du SII

Traitements « classiques »

Education thérapeutique →

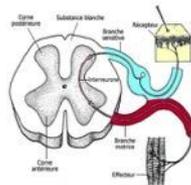


Mesures hygiéno-diététiques

Antispasmodiques →

Régulateurs transit

Probiotiques →



Traitements alternatifs

← Hypnose ? Thérapie
Cognitivo-comportementales ?

~~Acupuncture~~

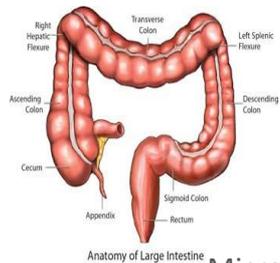
← Ostéopathie ?

~~Phytothérapie~~

~~Homéopathie~~

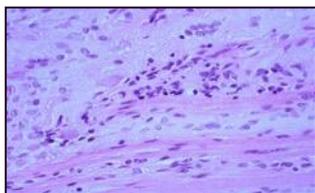
Traitements à impact sur le microbiote

Mécanismes Périphériques

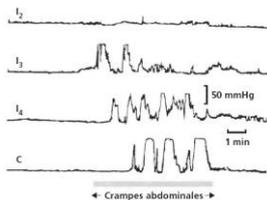


Anatomy of Large Intestine

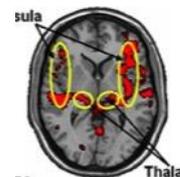
Micro-inflammation



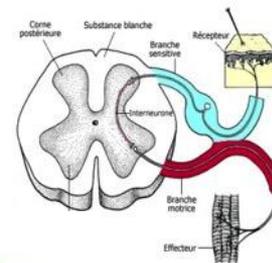
Trouble de la motricité



Mécanismes Centraux



Facteurs psycho-sociaux
stress, dépression, anxiété
abus sexuels



Anomalie dans le contrôle
de la douleur

Douleur

PROBIOTIQUES



Flore

RIFAXIMINE



Hypersensibilité viscérale

Régime pauvre
FODMAPs



Conseil de pratique



Prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII)

Probiotiques

- L'efficacité de ce traitement dépend de la souche testée, de la dose et de la forme utilisée et ne peut être extrapolée à d'autres circonstances.
- Certaines souches de bactéries (ex : **Bifidobacterium infantis 35624**) ont montré une efficacité modérée dans des études. Les probiotiques achetés par les patients n'ont pas parfois pas été testés dans des études concernant le SII et/ou sont disponibles sous une forme ou dosage différent de celui testé.

Conclusions

- Le SII concerne environ 5 millions de patients en France
- Impact important sur :
 - Les patients : symptômes, altération de qualité de vie,
 - La société: poids économique (coûts directs et indirects)
- Patients souvent insatisfaits avec les traitements conventionnels
- Physiopathologie : rôle du microbiote : importance de préserver cet écosystème
attitude raisonnée dans la prescription d'antibiotiques surtout dans l'enfance
- Probiotiques:
 - Rationnel pour la prescription
 - Efficacité dépend des souches bactériennes
 - Attitude pragmatique : ils sont pris par 1/3 de vos patients !!
 - HGE : Rôle de conseil ? Souches, durée du traitement, sélection des patients
 - Efficacité dans les études de *Bifidobacterium Infantis* 35624