
TROUBLES FONCTIONNELS INTESTINAUX

DE L'ENFANT À L'ADULTE

Les troubles fonctionnels intestinaux ont longtemps été peu reconnus, tant par les professionnels de santé que par les malades eux-mêmes.

Constitués d'un ensemble de pathologies diagnostiquées sur de seuls critères symptomatiques, ils sont détaillés dans la classification de la *Rome Foundation*¹. Sa mise à jour récente (Rome IV) favorise les études étiologiques et physiopathologiques ainsi que l'identification de marqueurs biologiques orientant le développement de nouvelles thérapies et une prise en charge personnalisée. Dans ce contexte, les populations bactériennes intestinales représentent un domaine de recherche active, dont les résultats – parfois controversés – sont évoqués ici.

¹ Organisation indépendante à but non-lucratif qui vise à produire et diffuser des connaissances scientifiques portant sur les TFI et à en classer les symptômes (theromefoundation.org)

SOMMAIRE



1

PHYSIOPATHOLOGIE

Les troubles fonctionnels intestinaux : un ensemble défini en lien avec le microbiote intestinal
P. 4

Focus : axe intestin-cerveau
P. 8



2

LES TFI : DU NOURRISSON À L'ADULTE

Chez le nouveau-né
P. 9

Chez l'enfant et
l'adolescent
P. 11

Chez l'adulte
P. 13



3

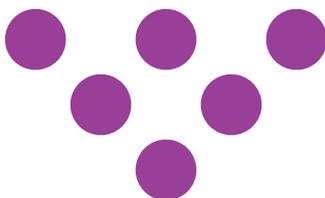
QUELLE PLACE POUR LA MODULATION DU MICROBIOTE ?

Modulation du microbiote par la FMT : des résultats controversés
P. 14

Régime sans FODMAPs : pas pour tous les patients
P. 15

Probiotiques : quels apports ?
P. 17

PAROLE D'EXPERT
Dr Marc Bellaïche P. 18



1

PHYSIOPATHOLOGIE

Le microbiote intestinal, facteur étiologique et voie de réponse thérapeutique des TFI ? Les deux hypothèses se confirment et se complètent au fur et à mesure des avancées scientifiques. Pour autant, le recours à la classification diagnostique connaît des limites dans la pratique clinique et conduit à un retard diagnostique fréquent. Les mécanismes en jeu dans la relation microbiote-TFI restent également à préciser, y compris les phénomènes neuro-endocriniens impliquant l'axe intestin-cerveau.

Les troubles fonctionnels intestinaux : un ensemble défini en lien avec le microbiote intestinal



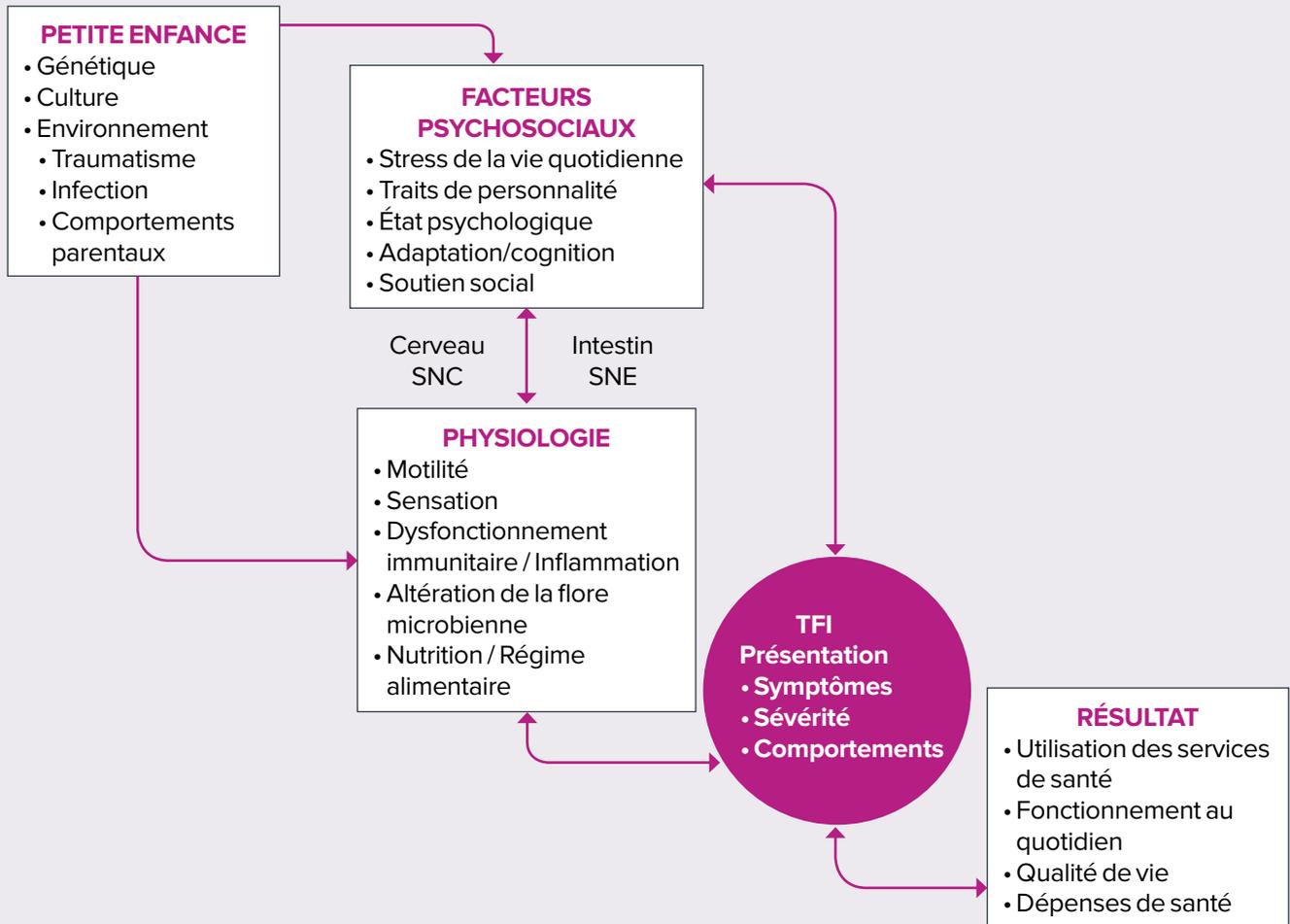
UNE ÉVOLUTION DE STATUT

Perçus comme honteux dans un grand nombre de cultures, les troubles fonctionnels intestinaux furent longtemps considérés comme relevant de la vie privée et corrélés au stress et aux émotions davantage qu'à un trouble organique facilement identifiable. Le regard a positivement évolué dans les années 1960 grâce aux progrès techniques et scientifiques : des travaux sur l'étiologie et la physiopathologie ont apporté les fondements d'une compréhension organique des TFI. Les décennies suivantes ont permis pour leur part de se détacher d'une vision « tout physiologique » et d'approfondir les processus psychosociaux connexes avant d'aboutir in fine au modèle biopsychosocial moderne de référence.

ROME, BERCEAU DE LA CLASSIFICATION

Dans la quatrième édition de son ouvrage de référence (Rome IV), la *Rome Foundation* propose une définition des TFI conçue collaborativement par un collège d'experts : il s'agit de troubles de l'interaction intestin-cerveau, à savoir un « groupe de troubles classés par symptômes gastro-intestinaux, liés à une combinaison de ce qui suit : perturbation de la motilité, hypersensibilité viscérale, altération de la fonction mu-

FIGURE 1:
CONCEPTUALISATION BIOPSYCHOSOCIALE DE LA PATHOGENÈSE, DE L'EXPÉRIENCE CLINIQUE ET DES EFFETS
DES TFI. UN MODÈLE COMBINANT PERTURBATIONS NEURO-GASTROENTÉROLOGIQUES
ET INTERACTIONS ENTRE LE CERVEAU ET LES INTESTINS²



queuse et immunitaire, modification du microbiote intestinal et altération des fonctions du système nerveux central (SNC) ». Le fruit de cette réflexion permet non seulement de proposer une catégorisation précise des TFI mais également d'en justifier l'étude et la prise en compte.

53 TFI

Le système de classification Rome IV est fondé sur des critères symptomatiques regroupés par région anatomi-

que (œsophagienne, gastroduodénale, intestinale, biliaire et ano-rectale). Cependant, la localisation symptomatologique à elle seule n'est pas suffisante, particulièrement pour le syndrome de l'intestin irritable (SII en Français, IBS en Anglais pour *Irritable Bowel Syndrome*), les dyspepsies fonctionnelles ou le syndrome de douleurs abdominales (difficiles à situer et influencées par des effets globaux résultant de la dérégulation des voies de signalisation entre les systèmes nerveux central et entérique)

medié par le système nerveux central. Ses 33 entrées pour les adultes et 20 pour les nourrissons, enfants et adolescents assurent un diagnostic précis et facilitent la mise en œuvre d'une prise en charge ciblée. À cet égard, la *Rome Foundation* insiste sur l'importance de ne pas limiter les approches thérapeutiques à la seule médication et préconise une approche biopsychosociale pour répondre à la variabilité des cas et aux attentes individuelles des patients souffrant de TFI.

² Drossman D. *Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV*. Gastroenterology. 2016 Feb 19

FIGURE 2 : LES TFI SELON ROME IV²

A. Troubles œsophagiens

- A1. Douleur thoracique fonctionnelle
- A2. Pyrosis fonctionnel
- A3. Hypersensibilité au reflux
- A4. Globus
- A5. Dysphagie fonctionnelle

B. Troubles gastroduodénaux

- B1. Dyspepsie fonctionnelle
 - B1a. Syndrome de dyspepsie postprandiale
 - B1b. Syndrome douloureux épigastrique
- B2. Troubles digestifs avec éructations
 - B2a. Éructations supragastriques excessives
 - B2b. Éructations gastriques excessives
- B3. Troubles digestifs avec nausées et vomissements
 - B3a. Syndrome des nausées et des vomissements chroniques
 - B3b. Syndrome des vomissements cycliques
 - B3c. Syndrome d'hyperémèse cannabinoïde
- B4. Mérycisme

C. Troubles intestinaux

- C1. Syndrome de l'intestin irritable (SII)
 - SII avec constipation prédominante (SII-C)
 - SII avec diarrhée prédominante (SII-D)
 - SII mixte (SSI-M)
 - SII indéterminé
- C2. Constipation fonctionnelle
- C3. Diarrhée fonctionnelle
- C4. Ballonnements/distension abdominale fonctionnelle
- C5. Trouble fonctionnel intestinal non spécifique
- C6. Constipation induite par les opioïdes

D. Troubles douloureux intestinaux médiés centralement

- D1. Syndrome douloureux abdominal médié centralement
- D2. Syndrome de l'intestin narcotique / hyperalgésie gastrointestinale induite par les opioïdes

E. Troubles de la vésicule biliaire et du sphincter d'Oddi

- E1. Douleur biliaire
 - E1a. Trouble fonctionnel de la vésicule biliaire
 - E1b. Trouble fonctionnel biliaire du sphincter d'Oddi
- E2. Trouble fonctionnel pancréatique du sphincter d'Oddi

F. Troubles anorectaux

- F1. Incontinence fécale
- F2. Douleur fonctionnelle anorectale
 - F2a. Syndrome du releveur de l'anوس
 - F2b. Douleur fonctionnelle anorectale non spécifique
 - F2c. Proctalgie fugace
- F3. Troubles fonctionnels de la défécation
 - F3a. Propulsion défécatoire inadéquate
 - F3b. Défécation dyssynergique

G. Troubles fonctionnels intestinaux pédiatriques : nouveau-né/jeune enfant

- G1. Régurgitation du nourrisson
- G2. Mérycisme
- G3. Syndrome des vomissements cycliques
- G4. Coliques du nourrisson
- G5. Diarrhée fonctionnelle
- G6. Dyschésie infantile
- G7. Constipation fonctionnelle

H. Troubles fonctionnels intestinaux pédiatriques : enfant/adolescent

- H1. Troubles fonctionnels avec nausées et vomissements
 - H1a. Syndrome des vomissements cycliques
 - H1b. Nausées fonctionnelles et vomissements fonctionnels
 - H1b1. Nausées fonctionnelles
 - H1b2. Vomissements fonctionnels
 - H1c. Mérycisme
 - H1d. Aérophagie
- H2. Troubles fonctionnels douloureux abdominaux
 - H2a. Dyspepsie fonctionnelle
 - H2a1. Syndrome de dyspepsie postprandiale
 - H2a2. Syndrome douloureux épigastrique
 - H2b. Syndrome de l'intestin irritable (SII)
 - H2c. Migraine abdominale
 - H2d. Douleur abdominale fonctionnelle non spécifique
- H3. Troubles fonctionnels de la défécation
 - H3a. Constipation fonctionnelle
 - H3b. Incontinence fécale non rétionnelle

LE MICROBIOTE, ACTEUR INTESTINAL MAJEUR^{3,4}

Le microbiote intestinal a une influence complexe sur le métabolisme, la nutrition et les fonctions immunitaires de l'hôte. Son altération joue un rôle central dans les TFI. La dysbiose a particulièrement été étudiée dans le SII et les études chez l'animal ont montré que ce déséquilibre serait impliqué dans l'hypersensibilité viscérale observée (*via* les acides biliaires endoluminaux), ainsi que dans les troubles moteurs intestinaux par l'expression d'enzymes impliquées dans la synthèse de neuromodulateurs (acide

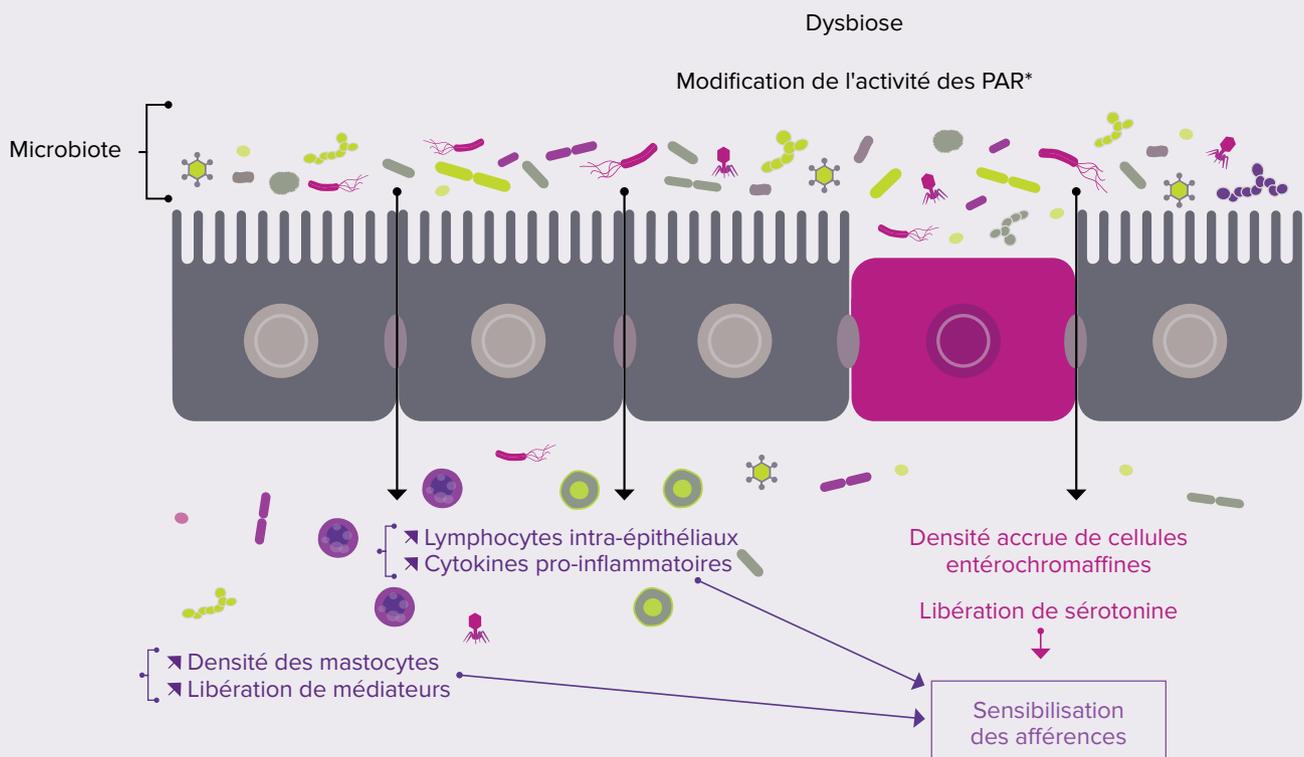
gamma aminobutyrique par exemple) et des produits de fermentation colique (gaz ou acides gras à courte chaîne AGCC). Enfin, la dysbiose favoriserait notamment l'altération de la barrière intestinale : une perméabilité intestinale accrue faciliterait ainsi le passage des antigènes bactériens à l'origine d'une inflammation de bas grade conduisant à une sensibilisation des afférences sensitives du système nerveux entérique.

UNE APPROCHE PROMETTEUSE

L'hétérogénéité des TFI et les résultats contradictoires en termes de compo-

sition bactérienne selon les études et les méthodologies employées ne permettent pas encore d'utiliser le microbiote et ses métabolites comme marqueur pertinent pour le diagnostic, le suivi de la progression de la maladie ou la réponse au traitement. La littérature confirme toutefois l'importance de la diversité et de la composition du microbiote intestinal dans la physiopathologie des TFI, et par conséquent l'impact potentiel d'approches liées à des modulations des populations bactériennes intestinales.

FIGURE 3 :
LIENS PHYSIOPATHOLOGIQUES ENTRE DYSBIOSE, PERMÉABILITÉ INTESTINALE ACCRUE ET HYPERSENSIBILITÉ⁴



* Protease-activated Receptors

³ Ringel Y. *The Gut Microbiome in Irritable Bowel Syndrome and Other Functional Bowel Disorders*. Gastroenterol Clin North Am. 2017 Mar.

⁴ Marteau P, Doré J. *Le microbiote intestinal, un organe à part entière*. John Libbey Eurotext. 2017

Focus : axe intestin-cerveau^{4,5,6}

Les troubles psychiques influent sur le développement des TFI – et réciproquement – *via* l'axe intestin-cerveau. Dans ce contexte, le microbiote intestinal pourrait avoir un impact sur l'expression des symptômes d'ordre psychiatrique.

INTESTIN-CERVEAU : UNE COMMUNICATION BIDIRECTIONNELLE

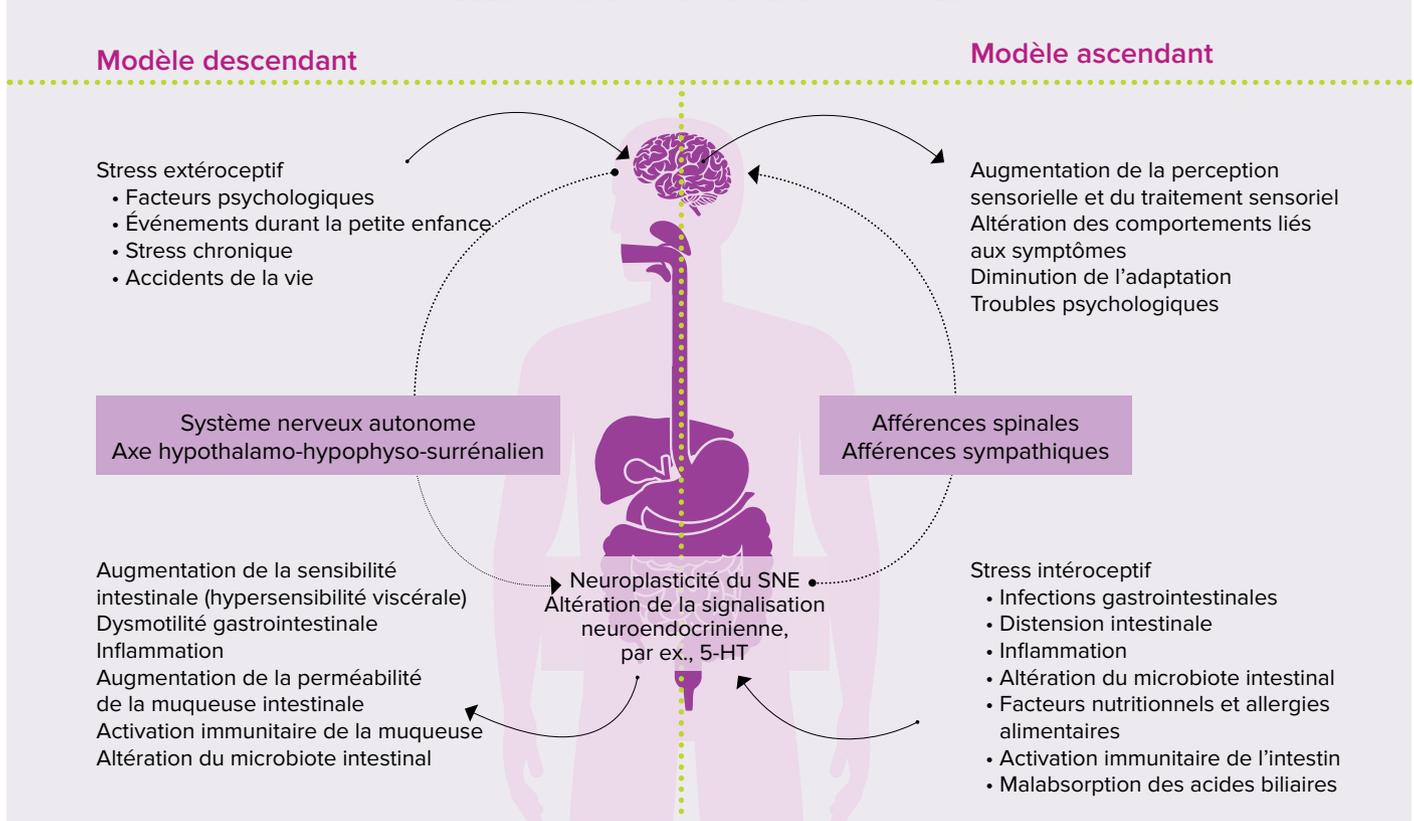
Les facteurs psychologiques et psychosociaux sont importants dans la compréhension de la physiopathologie des TFI. En effet, les troubles psychiques (anxiété, dépression, névrose...) sont des comorbidités fréquentes chez les patients atteints de TFI. Il est toutefois difficile de savoir si les premiers entraînent les seconds,

ou inversement. De fait, les études récentes concluent volontiers à une bidirectionnalité, et donc une influence réciproque. Au niveau viscéral, les échanges reposent sur le système nerveux entérique et les productions des bactéries intestinales (AGCC, métabolites...). Au niveau central, les structures impliquées seraient celles du système moteur émotionnel (cortex singulaire antérieur, hippocampe, hypothalamus...).

RÔLE DANS LE SII

Des modèles animaux ont mis en évidence que la communication bidirectionnelle était perturbée chez les sujets SII, bien que les mécanismes assurant le dialogue entre microbiote et cerveau n'aient pas encore été précisés. Néanmoins, plusieurs éléments semblant y contribuer ont été identifiés : le microbiote envoie des signaux vers le SNC *via* les cellules endocrines intestinales (libération de sérotonine), les cellules dendritiques et les lymphocytes B (libération de cytokines), les produits du métabolisme bactérien (AGCC, acide gamma-aminobutyrique, etc.) et la stimulation des afférences vagales. Dans l'autre sens, le stress et les émotions affectent la composition du microbiote *via* les hormones du stress et le système nerveux sympathique.

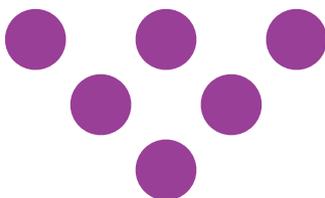
FIGURE 4 :
MODÈLES ASCENDANT ET DESCENDANT DANS LE SII⁷



⁵ G. De Palma, S. Collins, P. Bercik. *The microbiota-gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders*. Gut Microbes. 2014 May-Jun

⁶ Fukui H, Xu X, Miwa H. *Role of Gut Microbiota-Gut Hormone Axis in the Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders*. J Neurogastroenterol Motil. 2018 Jul 30

⁷ Devanarayana NM, Rajindrajith S. *Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities*. World J Gastroenterol. 2018 Jun 7



2

LES TFI : DU NOURRISSON À L'ADULTE

Les troubles fonctionnels intestinaux sont susceptibles de se manifester dès le début de la vie. Les pathologies prédominantes varient selon les âges, mais s'accompagnent d'une forte implication du microbiote intestinal.

Chez le nouveau-né

Principal TFI du nourrisson : la colique. Ce trouble à la physiopathologie mal comprise pourrait trouver son origine dans le microbiote et mériterait de nouvelles approches thérapeutiques, les traitements usuels se révélant d'efficacité variable d'un individu à l'autre.

UNE PATHOLOGIE AUX CONTOURS IMPRÉCIS

De prévalence estimée de 5 % à 28 % selon les études, la colique du nourrisson est un syndrome bénin caractérisé par des crises de pleurs récurrentes, souvent accompagné de symptômes corporels : poings serrés, jambes dressées et rougeur faciale. Se manifestant classiquement vers l'âge de deux semaines, il atteint un pic de sévérité entre 5 et 8 semaines et se résout spontanément vers l'âge de 4 mois. Sa pathogénie reste floue et le diagnostic actuel est basé sur les critères de Rome IV. Les causes organiques ne représenteraient qu'une faible partie des étiologies (5%). Des facteurs complémentaires tels qu'une allergie aux protéines du lait de vache, des tensions et anxiété familiales, etc. interviendraient probablement.

LES TRAITEMENTS ACTUELS

La diversité de causes rend la prise en charge complexe et incite à diversifier les options thérapeutiques, le traite-

ment étant alors non spécifique. Les principales approches actuelles ? La pharmacologie (pansement gastrique, antispasmodique...), la nutrition (régimes alimentaires modifiés, notamment les



formules à base d'hydrolysat de caséine, de lactosérum ou de lait de soja...), les techniques comportementales (chiropraxie, moindre stimulation de l'enfant...) ainsi que certains probiotiques.

DES HYPOTHÈSES ÉTIOLOGIQUES INNOVANTES AUTOUR DU MICROBIOTE⁸

Une équipe internationale propose en revanche trois hypothèses étiologiques qui pourraient mener à de nouvelles voies thérapeutiques : tout d'abord l'immaturation de la circulation entéro-hépatique et de l'action des acides biliaires qui entraînerait une malabsorption des graisses et autres nutriments, de même que des effets secondaires potentiels sur le microbiote intestinal. D'autre part, une dysbiose intestinale qui provoquerait une augmentation de la fermentation des nutriments et une réduction des taux d'acides biliaires déshydroxylés dans le côlon. Enfin, l'immaturation du système nerveux entérique qui conduirait à des fonctions motrices et sensorielles anormales au niveau de l'intestin et du côlon. La caractérisation future de ces trois mécanismes, lesquels présentent de nombreuses interactions potentielles, pourrait conduire à un diagnostic plus spécifique et une prise en charge personnalisée fondée sur des biomarqueurs ciblés.

⁸ Camilleri M, Park S, Scarpato E, et al. Exploring hypotheses and rationale for causes of infantile colic. *Neurogastroenterol Motil.* 2017 Feb

**TABLEAU 1 :
PRINCIPAUX TFI ET DYSBIOSES ASSOCIÉES**

| PATHOLOGIES ET SYMPTÔMES ASSOCIÉS | DYSBIOSE OBSERVÉE | |
|---|---|---|
| | PHYLUM/CLASSE/ORDRE/FAMILLE | GENRE |
| <p>Coliques du nourrisson⁸</p> <p>Pleurs, agitation ou irritabilité récurrentes ou prolongées, sans cause précise</p> | <p><i>Proteobacteria</i> ▲ <i>Bacteroidetes</i> ▼ <i>Firmicutes</i> ▼</p> | <p><i>Lactobacillus</i> ▼* <i>Bifidobacterium</i> ▼ Bactéries produisant du butyrate ▼ Bactéries coliformes ▲ <i>Klebsiella</i> ▲ <i>Serratia</i> ▲ <i>Vibrio</i> ▲ <i>Escherichia</i> ▲ <i>Enterobacter aerogenes</i> ▲ <i>Yersinia</i> ▲ <i>Pseudomonas</i> ▲</p> |
| <p>SII de l'enfant⁷</p> <p>Douleurs abdominales, soulagées par la défécation, accompagnées de modifications de la consistance des selles (soit diarrhée, soit constipation, soit encore l'association des 2) et de leur fréquence</p> | <p>Ratio <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> ▲ <i>Enterobacteriaceae</i> ▲ <i>Clostridiales</i> ▼</p> | <p><i>Veillonella</i> ▲ <i>Dorea</i> ▲ <i>Bifidobacterium</i> ▼ <i>Collinsella</i> ▼ <i>Haemophilus parainfluenzae</i> ▲</p> |
| <p>SII de l'adulte⁹</p> <p>Association de douleurs abdominales chroniques ou d'un inconfort abdominal, de ballonnements et de troubles du transit (soit diarrhée, soit constipation, soit encore l'association des 2)</p> | <p><i>Enterobacteriaceae</i> ▲ <i>Lactobacillales</i> ▲ Ratio <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> ▼ ou ▲** <i>Ruminococcaceae</i> ▲</p> | <p><i>Lactobacillus</i> ▼ ou ▲** <i>Bifidobacterium</i> ▼ <i>Ruminococcus</i> ▲ <i>Methanogens</i> ▼ <i>Veillonella</i> ▲ <i>Faecalibacterium</i> ▼</p> |
| <p>Constipation chronique de l'adulte¹⁰</p> <p>Insatisfaction lors de la défécation, due soit à des selles peu fréquentes, soit à une difficulté pour exonérer, soit les deux</p> | | <p><i>Bacteroides</i> ▲ <i>Bifidobacterium</i> ▲ <i>Clostridium difficile</i> ▲ <i>Lactobacillus</i> ▼ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ▼</p> |

* À noter qu'il existe des spécificités : certains Lactobacilles sont retrouvés uniquement chez l'enfant sain (*L. acidophilus*) et d'autres uniquement chez l'enfant souffrant de coliques (*L. brevis* et *L. lactis*)

** En fonction des études

⁹ Cited in Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, Pascua-García R, Santos J. A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. Adv Ther. 2018 Mar
¹⁰ Zhao Y, Yu YB. Intestinal microbiota and chronic constipation. Springerplus. 2016 Jul 19;5(1):1130. doi: 10.1186/s40064-016-2821-1. eCollection 2016. Review
 Parthasarathy G, Chen J, Chen X, Chia N, O'Connor HM, Wolf PG, Gaskins HR, Bharucha AE. Relationship Between Microbiota of the Colonic Mucosa vs Feces and Symptoms, Colonic Transit, and Methane Production in Female Patients With Chronic Constipation. Gastroenterology. 2016 Feb;150(2):367-79.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.10.005. Epub 2015 Oct 13.
 Cited in Cao H, Liu X, An Y. Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine. Sci Rep. 2017 Sep 4

Chez l'enfant et l'adolescent⁷

Parmi les TFI de l'enfant, les douleurs abdominales fonctionnelles revêtent diverses formes qu'il convient de bien identifier pour une prise en charge correcte. Elles sont provoquées par le syndrome de l'intestin irritable dans de nombreux cas.

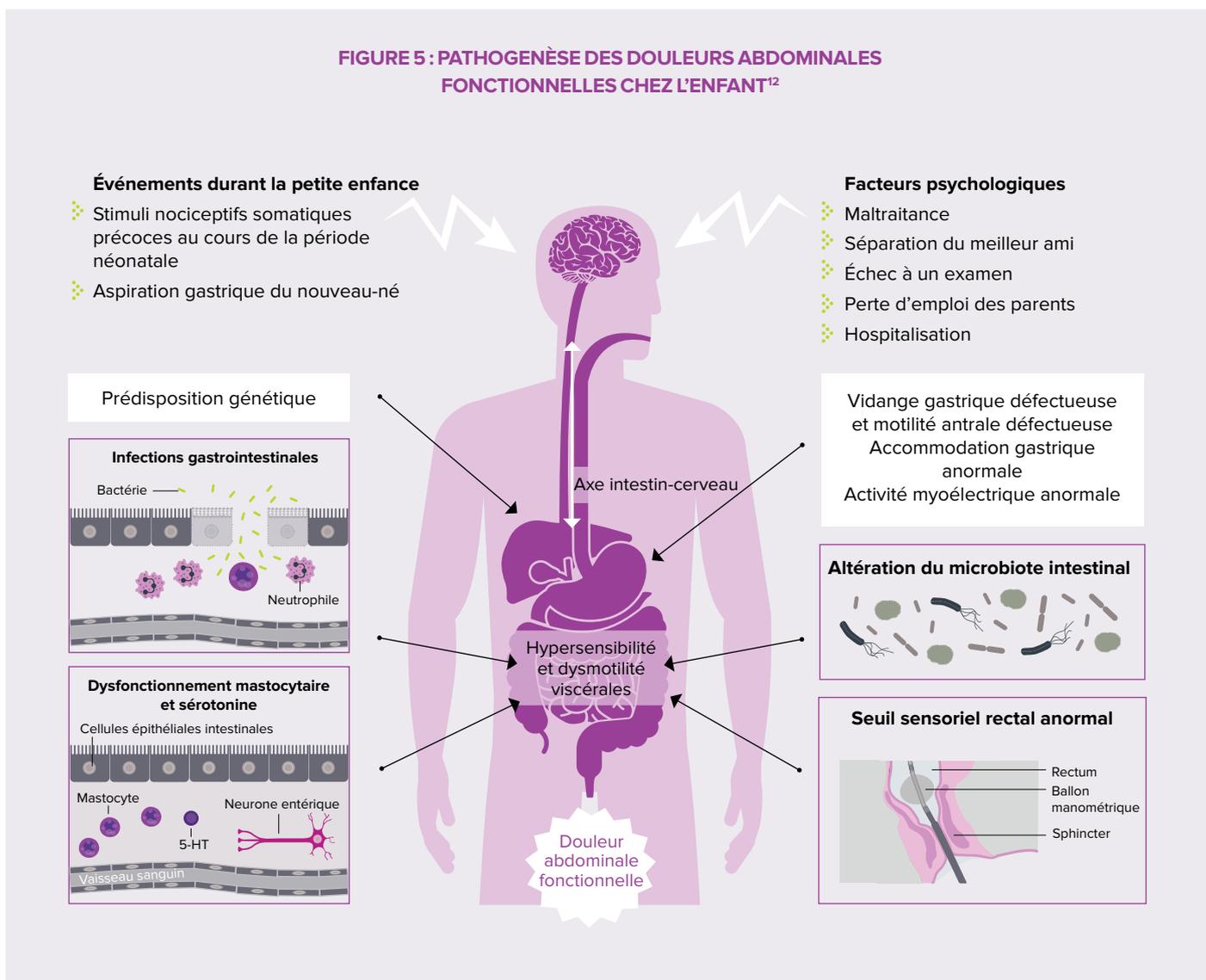
PHYSIOPATHOLOGIE DES DOULEURS ABDOMINALES FONCTIONNELLES¹¹

Les douleurs abdominales fonctionnelles sont l'un des syndromes les plus fréquents chez l'enfant, avec

une prévalence mondiale estimée à 13,5 % en 2014. La majorité des étiologies sont fonctionnelles et impliquent des changements dans les sensations viscérales (hyperalgie) et une motilité gastro-intestinale alté-

rée. Les premières se traduisent par de l'inconfort et des douleurs, les secondes par de la diarrhée ou de la constipation, des nausées, des ballonnements, des distensions...La diversité de symptômes observés a mené la Rome Foundation à distinguer quatre grandes catégories de douleurs abdominales fonctionnelles chez l'enfant : le syndrome de l'intestin irritable, la dyspepsie fonctionnelle, la migraine abdominale et les douleurs fonctionnelles abdominales n'entrant pas dans un des champs précédents.

FIGURE 5 : PATHOGENÈSE DES DOULEURS ABDOMINALES FONCTIONNELLES CHEZ L'ENFANT¹²



¹¹ Korterink JJ, Diederik K, Benninga MA, Tabbers MM. *Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis*. PLoS One. 2015 May 20;10(5):e0126982. doi: 10.1371/journal.pone.0126982. eCollection 2015

¹² Korterink J, Devanarayana NM, Rajindrajith S, Vlieger A, Benninga MA. *Childhood functional abdominal pain: mechanisms and management*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015 Mar

SII : UNE PERCEPTION CULTURELLE ?

TFI le plus fréquent chez l'enfant et véritable enjeu de santé publique au niveau mondial, le syndrome de l'intestin irritable n'en reste pas moins méconnu. De fait, sa seule perception semble varier significativement selon les pays et les études, puisque les prévalences varient de 5,1% aux États-Unis à 22,6% en Turquie en passant par une fourchette comprise entre 2,8% et 25,7% dans certains pays d'Asie. Des différences potentiellement imputables à des particularismes locaux, mais plus probablement à des interprétations variables des critères diagnostiques de Rome IV en fonction des cultures, du rapport à la douleur et à ce qui est considéré comme une pathologie véritable – et non une simple modification du transit intestinal.

SII PÉDIATRIQUE : UNE PRISE EN CHARGE HOLISTIQUE

Caractérisé par une moindre diversité du microbiote digestif (notamment au contact de la muqueuse), une augmentation de certaines *Clostridies* et *Firmicutes* (*Veillonella*) et une diminution des bifidobactéries (Tableau 1), le SII représente 40 à 45% des TFI chez l'enfant. Dans son traitement, l'éducation thérapeutique des parents occupe une place



centrale, leur anxiété pouvant avoir un impact important sur la sévérité des symptômes comme sur l'efficacité du traitement, qu'il soit pharmacologique ou non. Les médicaments usuels sont ceux du SII de l'adulte : stimulateurs de motilité intestinale, antispasmodiques, anti-acides, anti-histaminiques, anti-reflux... dont l'efficacité n'a pas été évaluée. Parmi les traitements non pharmacologiques, une revue de la littérature

suggère que certaines approches psychologiques (imagerie mentale, hypnose, thérapie cognitivo-comportementale, pratique du yoga) pourraient participer à un mieux-être de l'enfant. Compte tenu des perturbations du microbiote identifiées chez les jeunes patients atteints de SII, utiliser des probiotiques est également une option thérapeutique prometteuse.

PRÉDISPOSITION ET PRÉVENTION

Il existe une multitude de facteurs de prédisposition au SII : sexe, âge, facteurs psychologiques, traumatismes néonataux, infections gastro-intestinales, asthme et affections atopiques, régime alimentaire, facteurs socio-économiques, familiaux et environnementaux... Quelques-uns peuvent constituer des axes potentiels pour la mise en place d'actions préventives qui viseraient à réduire la prévalence des troubles chez les enfants et les adultes fragilisés durant leur enfance, de même que les coûts de santé à l'échelle individuelle et sociétale. Charge aux différents systèmes sanitaires de prioriser leurs orientations et leurs actions en fonction des risques, des besoins et des possibilités.



Chez l'adulte^{13, 14, 15}

La diarrhée fonctionnelle, les ballonnements fonctionnels, et surtout le SII et la constipation fonctionnelle sont les TFI rencontrés chez l'adulte. Comme chez l'enfant, leur étiologie est mal comprise.

LES SOUS-TYPES D'IBS SELON ROME IV

- IBS-D (diarrhée prédominante)
- IBS-C (constipation prédominante)
- IBS-M (situations mixtes)
- IBS-U (non classifié)

Les mécanismes physiopathologiques relevant d'un sous-type plutôt que d'un autre restent obscurs, mais les différences cliniques laissent présager de l'existence de marqueurs biologiques spécifiques, susceptibles d'orienter le diagnostic et la prise en charge

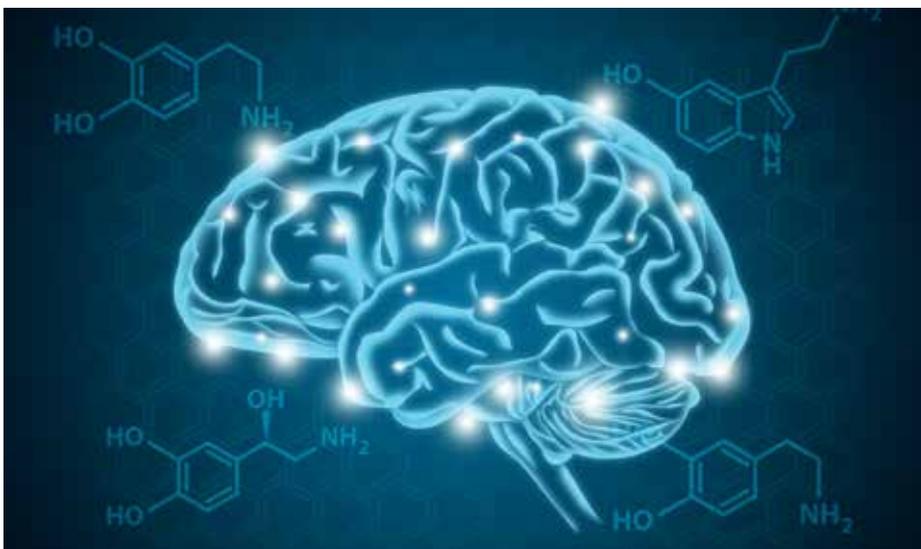
UNE SIGNATURE MICROBIENNE

Une équipe italienne a émis l'hypothèse que des marqueurs bactériens et biologiques (AGCC) pourraient être utilisés pour distinguer les différents sous-types de SII, trouble touchant de 7 % à 21 % la population générale selon les pays considérés. La caractérisation des échantillons fécaux de 40 patients souffrant d'IBS (cinq échantillons prélevés à quatre semaines d'intervalle) a mis en évidence que certaines espèces bactériennes permettaient de discriminer les différents sous type d'IBS : en particulier, un nombre prépondérant de bactéries appartenant aux familles *Ruminococcaceae* et *Lachnospiraceae* a été observé chez le sous type IBS-C comparativement au sous-type IBS-D. Les concentrations fécales d'AGCC sembleraient être également des marqueurs efficaces pour distinguer les différents sous types : entre autres, les concentrations fécales d'acétate, butyrate, propionate et valérate sont significativement

plus élevées chez les patients où la diarrhée prédomine comparativement aux patients à tendance constipée. Enfin, pour chaque sous-type pathologique, les signatures bactériennes identifiées pourraient être corrélées avec une concentration fécale d'AGCC spécifique, un niveau de cytokines fécales ainsi que la consistance des selles.

CONSTIPATION CHRONIQUE : LA VOIE DE LA SÉROTONINE (5-HT)

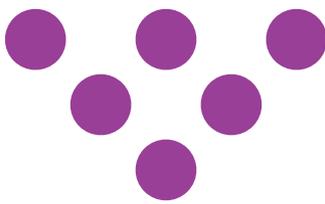
Moins souvent évoquée, la constipation chronique de l'adulte affecte également la qualité de vie. Le trouble touche entre 2 % et 20 % de la population selon les études ; il s'accompagne fréquemment d'une dysbiose intestinale et pourrait impliquer des interactions véhiculées par les hormones. Une équipe internationale s'est intéressée à la sérotonine, neurotransmetteur-clé de l'axe intestin-cerveau, qui serait impliquée dans la motilité gastrointestinale. Secrétée à 95 % par les cellules entérochromaffines, sa concentration pourrait être régulée par le microbiote intestinal *via* l'expression du transporteur de la sérotonine (SERT). Des transplantations fécales de sujets humains constipés chroniques et d'individus sains chez des souris au microbiote atténué par antibiothérapie ont permis de tester cette hypothèse. Les souris transplantées ont rapidement présenté une réduction du péristaltisme intestinal, des paramètres de défécation anormaux, une surexpression de SERT au niveau du côlon et une réduction de concentration en sérotonine. La caractérisation des populations bactériennes chez ces souris a montré un appauvrissement en genres *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Desulfovibrio* et *Methylobacterium* et un enrichissement en genres *Bacteroides* et *Akkermansia*. Une dysbiose prononcée qui, selon les chercheurs, pourrait déclencher une régulation positive de l'expression du SERT, et par conséquent une recapture accrue de la sérotonine responsable d'une diminution de la motilité intestinale.



¹³ Cao H, Liu X, An Y. Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine. *Sci Rep*. 2017 Sep 4

¹⁴ Gargari G, Taverniti V, Gardana C. Fecal Clostridiales distribution and short-chain fatty acids reflect bowel habits in irritable bowel syndrome. *Environ Microbiol*. 2018 May 11

¹⁵ Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA*. 2015 Mar 3;313(9):949-58. doi: 10.1001/jama.2015.0954



3



QUELLE PLACE POUR LA MODULATION DU MICROBIOTE ?

Transplantation fécale, régime alimentaire ciblé, supplémentation par des probiotiques... : si les perspectives sont prometteuses, les conclusions de certaines publications laissent entrevoir la complexité du sujet autant que ses limites.



EFFICACITÉ RÉELLE CONTRE LA DYSBIOSE

Une étude danoise de 2016 a mis en lumière l'efficacité de la transplantation fécale sur la dysbiose des patients SII et une amélioration significative de la diversité de leur microbiote digestif. Des collectes d'échantillons fécaux à chaque visite (inclusion, 1, 3 et 6 mois) ont permis une caractérisation des populations bactériennes par séquençage. L'analyse à 3 mois du microbiote des patients transplantés révèle la présence de 11 espèces d'intérêt. Deux espèces présentaient des corrélations faiblement négatives avec l'IBS-SSS – ou *Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System* – (toutes deux appartenant au genre *Blautia*, associé à un microbiome digestif sain) et trois modérément positives (deux appartenant au genre *Bacteroides* et une de la famille des *Ruminococaceae*). Pour l'heure, la transplantation fécale apparaît donc comme une technique de traitement de la dysbiose chez les patients SII, et potentiellement l'ensemble des TFI, même si elle nécessite des études à plus large échelle pour préciser son efficacité clinique.

Modulation du microbiote par la FMT : des résultats controversés^{16, 17}

L'efficacité de la transplantation fécale pour traiter la dysbiose semble prouvée, mais son impact sur les TFI est en revanche plus discutable.

¹⁶ Halkjær S, Christensen A, Lo B, et al. *Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study.* Gut. 2018 Jul 6

¹⁷ Johnsen J, Hilpüsch F, Cavanagh J et al. *Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial.* Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 Jan; 2017 Nov 1

SCORE IBS-SSS

Fonctionnement

Le score IBS-SSS comprend 5 paramètres quantifiés sur une échelle analogique de 100 points.

Les cinq items cumulés donnent un score de sévérité compris entre 0 et 500.

- 0-75 > patient témoin ou en rémission
- 75-175 > forme bénigne
- 175-300 > sévérité modérée
- 300 et plus > forme sévère

Critères

- Gravité des douleurs abdominales
 - Fréquence des douleurs abdominales
 - Sévérité des ballonnements
 - Soulagement après défécation
 - Interférence avec la qualité de vie
-

DES RÉSULTATS DIVERGENTS

La question est toutefois posée : une transplantation fécale est-elle également à même de corriger les phénomènes pathologiques liés à la dysbiose ? La réponse est délicate à apporter pour les TFI, principalement du fait d'un nombre réduit d'études cliniques randomisées. Les rares essais issus de la littérature scientifique portent sur le SII et ne permettent pas encore de trancher en raison de conclusions divergentes.

« PRO » ET « CONTRA »

En Norvège en 2015, 83 participants âgés de 18 à 75 ans ont participé à une étude : après lavement intestinal, 2/3 d'entre eux ont reçu un greffon fécal et 1/3 un placebo (leur propres fèces) par voie colique, dans les deux cas. La réduction des symptômes à trois mois a été évaluée grâce au score IBS-SSS. La différence était significativement en faveur de la transplantation : 65 % d'amélioration contre 43 % pour le placebo – un écart non confirmé à 12 mois. La

« perte d'efficacité » pourrait s'expliquer par une forte action post-administration du microbiote transplanté, mais une difficulté à se greffer durablement chez son hôte sous l'effet de facteurs exogènes et/ou endogènes. Un an plus tard en 2016, une autre étude infirme pour sa part l'intérêt d'une transplantation fécale : après lavement intestinal, 52 patients modérément ou sévèrement atteints ont reçu un greffon (par voie orale) de donneurs sains (n=26) ou un placebo (n=26). Puis score IBS-SSS et qualité de vie ont été évalués. À trois mois, une amélioration significativement supérieure en matière de symptômes comme de qualité de vie était constatée... pour le bras sous placebo. Hypothèses évoquées : la transplantation fécale pourrait contre un effet positif du nettoyage intestinal ; certains micro-organismes pathogènes pourraient être évacués lors du lavage intestinal puis réintroduits par la transplantation ; la durée du traitement ou la quantité de bactéries fécales réimplantées seraient insuffisantes.

Régime sans FODMAPs : pas pour tous les patients^{18, 19}

Son utilisation reste sujette à caution dans les TFI, mais une possible corrélation entre populations bactériennes et réponse au régime sans FODMAPs pourrait affiner le choix thérapeutique.



TRAITEMENT DU SII

Le régime sans FODMAPs (*Fermentescibles Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides And Polyols*) apparaît comme une réponse thérapeutique appropriée pour le SII. Les aliments incriminés induisent en effet des perturbations intestinales lors de leur fermentation bactérienne *via* la production de gaz et d'acides gras à chaîne courte. En limiter les apports amène des bénéfices confirmés par la littérature, mais qui doivent être confrontés aux préjudices potentiels pour confirmer l'intérêt de ce type de régime comme option thérapeutique de première ligne. L'absence de FODMAPs peut en effet entraîner des troubles du comportement alimentaire, des carences et des perturbations biologiques, directement ou suite à une dysbiose du microbiote

¹⁸ Hill P, Muir J, Gibson P. *Controversies and Recent Developments of the Low-FODMAP Diet*. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2017 Jan

¹⁹ Valeur J, Småtuen M, Knudsen T, et al. *Exploring Gut Microbiota Composition as an Indicator of Clinical Response to Dietary FODMAP Restriction in Patients with Irritable Bowel Syndrome*. Dig Dis Sci. 2018 Feb



intestinal. Il convient également de ne pas les employer en tant que test diagnostique de SII en lieu et place des critères symptomatiques reconnus (ceux de Rome IV), relèvent les experts, lesquels rappellent également l'importance de la réintroduction progressive des aliments mis de côté, après vérification de la tolérance de l'organisme.

EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE ET PROFIL BACTÉRIEN

Le régime sans FODMAPs pourrait donc être adapté à certains types de troubles ou d'individus, mais pas à d'autres. Une voie de recherche explorée par une équipe norvégienne, qui a comparé la composition du microbiote intestinal de patients SII à la réponse au traitement. Dans cette étude, un patient était jugé répondant s'il montrait au moins 50% de réduction de symptômes à 4 se-

maines sur un score IBS-SSS. Sur 61 sujets, 32 (29 femmes, 3 hommes) ont été classés répondants et 29 (25 femmes, 4 hommes) non-répondants. L'analyse de 54 marqueurs bactériens au moyen d'un test spécifique a mis en évidence des disparités significatives entre les deux groupes pour 10 de ces marqueurs. À partir des données collectées, un index de réponse (RI) gradué de 0 à 10 et basé sur les valeurs médianes des 10 marqueurs bactériens des patients répondants a été créé. Résultat : les sujets avec un RI supérieur à trois sont cinq fois plus à même de répondre au traitement. Une éventuelle piste thérapeutique innovante pour traiter les TFI.

UNE THÉRAPIE ALTERNATIVE PARMIS D'AUTRES

Ces réserves amènent à se pencher sur d'autres alternatives non pharmaco-

logiques dans les TFI (hypnothérapie, régime sans gluten etc.). La littérature tend à démontrer un moindre intérêt des conseils alimentaires classiques par les professionnels de santé : liste de produits à éviter (aliments gras ou épicés, café, alcool, oignons...) et de comportements alimentaires à adopter (manger à intervalles régulier, en quantité raisonnable, en mâchant bien...). *A contrario*, l'hypnothérapie présenterait les mêmes avantages physiologiques que le régime pauvre en FODMAPs et un meilleur impact psychologique chez des patients souffrant de SII. Concernant le régime sans gluten, il n'existe pas d'étude comparative avec le régime pauvre en FODMAPs, mais une mise en parallèle de travaux similaires laisse envisager des résultats proches.

Probiotiques : quels apports ?

Destinés à moduler le microbiote intestinal, les probiotiques ont un degré d'efficacité qui reste à préciser, mais les données disponibles incitent à poursuivre les recherches pour identifier les souches les plus efficaces dans le traitement des TFI.

ACTION DANS LE SII

La définition des probiotiques, à savoir « un micro-organisme vivant qui, lorsqu'il est administré en quantité suffisante, exerce un effet bénéfique pour la santé de l'hôte²⁰ », renvoie concrètement à trois grandes familles employées dans la santé et l'agro-alimentaire pour des produits en libre accès : les *Lactobacillus*, les *Bifidobacterium* et les levures. L'effet des probiotiques sur les symptômes des TFI a été l'objet d'un nombre restreint de

publications²¹ et il est difficile d'identifier des bactéries commensales d'intérêt particulier dans les TFI. Dans le SII, une répercussion positive est cependant observée ; les résultats chez l'animal suggèrent par ailleurs que l'efficacité des probiotiques est liée aux effets concernant les voies d'actions sur la motilité et l'hypersensibilité viscérale, l'inflammation et l'activité immune locale, l'intégrité de la barrière intestinale, la composition du microbiote et l'axe intestin-cerveau.



À CHAQUE SYMPTÔME SON/SES PROBIOTIQUE(S)

La controverse demeure concernant le rythme, l'urgence, les borborygmes et le sentiment d'évacuation incomplète : inefficacité des probiotiques pour certaines études, efficacité partielle pour d'autres (aucune action sur le rythme). Toutefois, dans la colique du nourrisson, le recours aux probiotiques à base de bifidobactéries pourrait aider à restaurer l'équilibre du microbiote digestif et agir de manière bénéfique sur les défenses immunitaires. Certaines études^{22, 23} ont montré que la supplémentation en *Lactobacillus reuteri* pourrait réduire les coliques. D'autres micro-organismes tels que *Bifidobacterium breve*, espèce dominante retrouvée chez les enfants nourris au lait maternel, seraient également des pistes à envisager²⁴. Chez les enfants souffrant de SII, *L. rhamnosus* et *L. reuteri* sembleraient diminuer la fréquence et la sévérité des douleurs abdominales^{25, 26}. Chez l'adulte, une méta-analyse²⁷ confirme, sans désigner de souche en particulier, l'efficacité des probiotiques sur les symptômes liés au SII (davantage pour les IBS-D qu'IBS-C). Pour réduire les douleurs abdominales, les ballonnements et normaliser le transit, la *World Gastroenterology Organisation*²⁸ recommande l'utilisation de *B. infantis*. Quant à la constipation fonctionnelle, elle serait améliorée grâce à une association Artichaut-*L. paracasei*²⁹. Un constat qui ouvre la voie à des recherches approfondies sur l'apport des symbiotiques (association de pré- et probiotiques).

²⁰ Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Acid Bacteria, 1-4 October 2001

²¹ Lee H, Choi J, Ryu H, et al. *Therapeutic Modulation of Gut Microbiota in Functional Bowel Disorders*. J Neurogastroenterol Motil. 2017 Jun

²² Indrio F et al. *Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial*. JAMA Pediatr. 2014; 168(3): 228-33

²³ Savino F et al. *Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomised, double blind, placebo-controlled trial*. Pediatrics 2010; 126: e526-e533

²⁴ Gigliano E, Prodam F, Bellone S, Monticone S, Beux S, Marolda A, Pagani A, Di Gioia D, Del Piano M, Mogna G, Bona G. *The Association of Bifidobacterium breve BR03 and B632 is Effective to Prevent Colics in Bottle-fed Infants: A Pilot, Controlled, Randomized, and Double-Blind Study*. Proceedings from the 8th Probiotics, Prebiotics & New Foods for Microbiota and Human Health meeting held in Rome, Italy on September 13-15, 2015: S164-S167. J Clin Gastroenterol. 2016 Nov/Dec;50 Suppl 2.

²⁵ Pediatrics. 2010 Dec; A randomized controlled trial of Lactobacillus GG in children with functional abdominal pain.

Francavilla R1, Miniello V, Magistà AM, De Canio A, Bucci N, Gagliardi F, Lionetti E, Castellana S, Polimeno L, Peccarisi L, Indrio F, Cavallo L.

²⁶ Jadrešin O, Hojsak I, Mišak Z, Kekez AJ, Trbojević T, Ivković L, Kolaček S. *Lactobacillus reuteri DSM 17938 in the Treatment of Functional Abdominal Pain in Children: RCT Study*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 Jun.

²⁷ Ford, A. C. et al. *Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis*. Am. J. Gastroenterol. 109, 1547-1561; quiz 1546 (2014).

Cited in Simrén M, Tack J. *New treatments and therapeutic targets for IBS and other functional bowel disorders*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018 Jun 21

²⁸ <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/irritable-bowel-syndrome-ibs/irritable-bowel-syndrome-ibs-french>

²⁹ Riezzo G, Orlando A, D'Attoma B, Guerra V, Valerio F, Lavermicocca P, De Candia S, Russo F. *Randomised clinical trial: efficacy of Lactobacillus paracasei-enriched artichokes in the treatment of patients with functional constipation—a double-blind, controlled, crossover study*. Aliment Pharmacol Ther. 2012 Feb.

Cited in Lee H, Choi J, Ryu H, et al. *Therapeutic Modulation of Gut Microbiota in Functional Bowel Disorders*. J Neurogastroenterol Motil. 2017 Jun

DR MARC BELLAICHE

Le Dr Marc Bellaiche est gastro-pédiatre à l'hôpital universitaire mère-enfant Robert-Debré (Paris, France). Son expertise sur les TFI de l'enfant permet de souligner la complexité diagnostique et d'évoquer les axes de prise en charge des pathologies concernées (pro et pré-biotiques ciblés), notamment lors des deux premières années de vie.

PRENDRE EN CHARGE LES TFI CHEZ L'ENFANT

À

quelles difficultés diagnostiques les professionnels de santé sont-ils confrontés ?

Pour mémoire, les critères de Rome IV renvoient à sept grands types de symptômes chez le nourrisson : la régurgitation, les vomissements cycliques, le mérycisme, la diarrhée fonctionnelle, la constipation fonctionnelle, la dyschésie et la colique - TFI le plus fréquent entre l'âge de 1 et 4 mois. Tous les professionnels de santé ont conscience de l'impact des TFI sur le bien-être des enfants et celui de leurs parents. Les médecins généralistes sont moins au fait de la classification de Rome IV. Résumer, clarifier et diffuser les critères de la *Rome Foundation* faciliterait l'application des outils diagnostiques actuels, en particulier pour la prise en charge (médicale ou médico-psychologique) du jeune enfant. Passé l'âge de deux ans, les TFI infantiles s'apparentent davantage à ceux de l'adulte et sont en général mieux appréhendés par les praticiens.

Prendre en compte le microbiote digestif a-t-il changé la donne ?

Je le pense. À titre d'exemple, la définition de la colique du nourrisson s'est élargie : les hypo-

thèses étiologiques reposent désormais également sur la composition du microbiote intestinal et plus exclusivement sur les données cliniques classiques. Mais la prise en charge des TFI demeure complexe chez le jeune enfant : lorsqu'il souffre de TFI, il présente plus volontiers une association de troubles plutôt qu'un seul, comme l'a montré une récente étude menée sur une

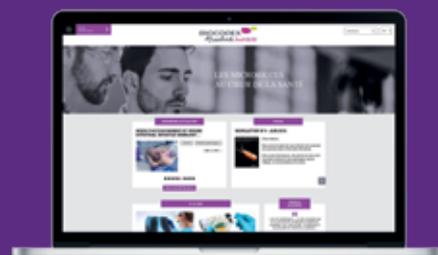
« Se référer systématiquement aux critères de Rome IV est primordial. »

³⁰ Bellaiche M, Oozer R, Gerardi-Temporel G, et al. *Multiple functional gastrointestinal disorders are frequent in formula-fed infants and decrease their quality of life.* Acta Paediatr. 2018 Jul;107(7):1276-1282. doi: 10.1111/apa.14348. Epub 2018 Apr 26

cohorte de 2 700 nourrissons³⁰. La multiplicité des désordres explique la détresse de certains parents et accentue les difficultés diagnostiques. Pour les praticiens, se référer systématiquement aux critères de Rome IV est primordial.

« L'apport de probiotiques est une piste thérapeutique prometteuse. »

Quels sont les axes thérapeutiques privilégiés ?
Au-delà de la prise en charge de la douleur, la régulation des dysbioses grâce à l'apport de probiotiques est une piste thérapeutique prometteuse. Les chercheurs suédois sont les premiers à avoir travaillé sur l'adjonction de souches particulières de *Lactobacillus* (*L. reuteri*) et plusieurs études et méta-analyses convergent vers une efficacité de ces lactobacilles. Selon une étude clinique récente, l'association de deux souches de *Bifidobacterium* breve présenterait un intérêt potentiel et diminuerait la durée des pleurs chez les nourrissons atteints de coliques et nourris au lait artificiel. Autre concept novateur : des formules avec adjonction de prébiotiques bifidogènes (fructo-oligosaccharides et galacto-oligosaccharides), qui semblent également réduire la durée des pleurs. ●



Retrouvez-nous
sur notre site
bmi-pro.com





BIOCODEX 
Microbiota Institute

biocodexmicrobiotainstitute.com/pro