

Une nouvelle entité clinique : le syndrome de l'intestin irritable post-infectieux

Meriem Serghini, Sami Karoui, Jalel Boubaker, Azza Filali

Service de Gastro-entérologie A. Hôpital la Rabta. Tunis
Faculté de Médecine de Tunis - Université Tunis El Manar

M. Serghini, S. Karoui, J. Boubaker, A. Filali

M. Serghini, S. Karoui, J. Boubaker, A. Filali

Une nouvelle entité clinique : le syndrome de l'intestin irritable post-infectieux

Post-infectious irritable bowel syndrome.

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°03) : 205 - 213

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°03) : 205 - 213

R É S U M É

Prérequis : La survenue de SII au décours d'infections intestinales a permis d'identifier une nouvelle entité: le SII post-infectieux.

But : Préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives du SII post-infectieux ainsi que ses bases physiopathologiques et leurs implications thérapeutiques.

Méthodes : Revue de la littérature.

Résultats : L'incidence du SII post-infectieux varie de 4 à 32 % avec une incidence moyenne de 10 %. Les infections d'origine bactérienne sont les plus incriminées. Dans la plupart des études, l'âge jeune, le sexe féminin, certains facteurs psycho-sociaux et la sévérité de l'épisode initial de gastroentérite étaient des facteurs de risque du SII post-infectieux. Sur le plan clinique, il s'agit essentiellement d'une forme de SII à diarrhée prédominante. Sur le plan physiopathologique, on a pu identifier une augmentation de la perméabilité paracellulaire et un état inflammatoire de la muqueuse intestinale avec une infiltration par des lymphocytes T, des mastocytes et des cellules entérochromaffines ainsi qu'une augmentation de la sécrétion de certains médiateurs et cytokines pro-inflammatoires. Le traitement repose encore sur certaines mesures diététiques, le soulagement des douleurs et le contrôle des troubles du transit.

Conclusion : Le SII post-infectieux représente une nouvelle entité clinique assez fréquente qui a été à l'origine d'une meilleure connaissance des facteurs impliqués dans la physiopathologie du SII.

S U M M A R Y

Background: Post-infectious irritable bowel syndrome (PI-IBS) is a disorder wherein symptoms of IBS begin after an episode of acute gastroenteritis.

Aims: To determine epidemiology, clinical features and prognosis of PI-IBS and to precise its physiopathology and treatment.

Methods: Literature review.

Results: Published studies have reported an incidence of PI-IBS ranging from 4 to 32 % with a mean of 10 %. Bacterial infections are the most responsible agents. Risk factors for PI-IBS include patient's demographics, psychological disorders and the severity of enteric illness. The most common symptoms are those of diarrhea-predominant IBS. The mechanisms underlying PI-IBS include especially changes in intestinal permeability and persistent mucosal inflammatory process. In fact, there is increase in lymphocytic, mast and enterochromaffin cells in the gut mucosa. Furthermore, increased inflammatory cytokines have been demonstrated. Treatment of PI-IBS is similar to that idiopathic IBS.

Conclusion: PI-IBS is a novel clinic entity that suggests a novel approaches to IBS.

M o t s - c l é s

Syndrome de l'intestin irritable, infections, gastroentérite, physiopathologie.

Key - w o r d s

Irritable bowel syndrome, infections, gastroenteritis, physiopathology.

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est une pathologie digestive fréquente qui touche 10 à 20 % de la population générale [1]. Les symptômes sont variables et peuvent altérer profondément la qualité de vie des malades. La définition et le diagnostic du SII repose sur des critères cliniques en l'absence de toute organicité [2]. Plusieurs moyens thérapeutiques sont utilisés mais sans véritable substratum physiopathologique. La survenue de SII au décours d'infections intestinales a permis d'identifier une nouvelle entité : le SII post-infectieux avec de nouvelles approches physiopathologiques et thérapeutiques. Nous nous proposons dans cette mise au point de passer en revue les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives du SII post-infectieux ainsi que les bases physiopathologiques et les implications thérapeutiques de ce syndrome.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons procédé à une revue de la littérature en utilisant les bases de données Medline et Cochrane Database, recherchant les articles originaux et les mises au point en langue anglaise et française. Les mots clés utilisés étaient « irritable bowel syndrome », « post-infectious irritable bowel syndrome », « infections », « gastroenteritis » et « physiopathology ». Une analyse critique des méta-analyses, des séries prospectives, des essais thérapeutiques et des séries rétrospectives a été menée afin de sélectionner les études les plus importantes sur le plan scientifique.

DEFINITION ET DIAGNOSTIC

Le SII post-infectieux est définie par la survenue, à distance d'un épisode d'infection intestinale ou de gastroentérite d'origine infectieuse, de symptômes digestifs compatibles avec un SII [3]. Le diagnostic de l'épisode infectieux initial est variable d'une étude à l'autre. Il pouvait être soit rapporté par le patient dans un contexte épidémiologique évocateur, soit suspecté sur des données cliniques, soit confirmé par un examen bactériologique ou parasitologique des selles [4-11]. Concernant le diagnostic du SII, le délai d'évaluation des symptômes digestifs était aussi variable selon les études allant de 3 mois à 6 ans [4-12]. Ce diagnostic est clinique et repose dans la majorité des études sur les différents critères diagnostiques cliniques (critères de Manning, critères de Rome I, II puis III) qui ont été développés puis modifiés au fil des années dans le but d'aboutir à une définition plus détaillée du SII. Ces critères sont globalement basés sur la douleur abdominale ou l'inconfort digestif et les troubles du transit. Les critères de Rome III, publiés en 2006, représentent la dernière version de ces critères diagnostiques (Tableau 1) [2]. L'identification des sous groupes se base sur la consistance des selles selon l'échelle de Bristol permettant d'identifier 4 sous groupes de patients : les patients avec un SII à diarrhée prédominante (D-SII), ceux à constipation prédominante (C-SII), les formes mixtes avec une alternance diarrhée – constipation (M-SII) et les formes non spécifiques n'ayant

aucun des critères suffisant pour entrer dans les trois groupes précédents (Tableau 1) [2].

Au cours du SII post-infectieux, les patients présentent essentiellement une forme à diarrhée prédominante observée chez 63 % des patients et 24 % avaient une forme mixte avec alternance diarrhée – constipation [13]. Même après un recul de 6 ans, le nombre de selles liquidiennes était significativement plus important chez les patients ayant développé un SII post-infectieux par rapport à ceux ayant un SII nouvellement diagnostiqué en dehors de tout épisode d'infection intestinale [12]. Par ailleurs, la présence de ballonnement abdominal a été rapportée par 60 % des patients [13].

Tableau 1 : Critères diagnostiques de Rome III

Critères de Rome III.

Douleur abdominale ou inconfort digestif (sensation abdominale désagréable non douloureuse) survenant au moins 3 jours par mois durant les 3 derniers mois associée avec au moins 2 des critères suivants :

- Amélioration à la défécation
- Survenue associée à une modification de la fréquence des selles
- Survenue associée à une modification de la consistance des selles

Les sous groupes se définissent en fonction de la consistance des selles selon l'échelle de Bristol (Figure 1).

- SII avec constipation prédominante (C-SII) : Bristol 1 – 2 > 25 % du temps et Bristol 6 – 7 < 25 % du temps.
- SII avec diarrhée prédominante (D-SII) : Bristol 6 – 7 > 25 % du temps et Bristol 1 – 2 < 25 % du temps.
- SII avec alternance diarrhée – constipation (M-SII) : Bristol 1 – 2 > 25 % du temps et Bristol 6 – 7 > 25 % du temps.
- SII non spécifié : absence de critères suffisants pour répondre aux critères du C-SII, D-SII ou M-SII.

EPIDEMIOLOGIE

EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

Le SII est une pathologie digestive fréquente qui touche 10 à 20% de la population générale [1]. Des symptômes digestifs compatibles avec un SII peuvent apparaître chez 4 à 32 % des malades dans les suites d'un épisode infectieux du tube digestif [5-11] (Tableau 2). Les relations entre les infections entériques et le SII ont été documentées depuis les années 1950 par Stewart qui a montré que des symptômes fonctionnels digestifs pouvaient apparaître et persister après une diarrhée infectieuse [4]. Plusieurs études prospectives ont par la suite essayé de confirmer ces données préliminaires avec des prévalences variables du SII post-infectieux d'une étude à l'autre du fait très

Tableau 2 : Prévalence du SII post-infectieux

	N	Critères diagnostiques de la gastroentérite	Critères diagnostiques du SII	Prévalence du SII post-infectieux (%)
McKendrick	38	<i>Salmonella</i>	12 mois Rome I	31,6
Neal	544	Bactérienne	6 mois Rome I modifiés	7
Gwee	94	Bactérienne	12 mois Rome I	20
Rodriguez	318 patients (Témoins)	Bactérienne	12 mois Évaluation clinique	4,4 (OR: 11,9) (0,3)
Parry	500 patients (705 témoins)	<i>Campylobacter, salmonella</i>	3 – 6 mois Rome II	16,7 (1,9)
Marshall	2069 patients (Témoins)	Auto rapporté ou Suspecté (clinique)	2 ans Rome I	31 (10,1)

probablement d'une méthodologie et de critères diagnostiques différents [5-11]. Dans le travail de McKendrick et al, à 1 an d'une toxi-infection alimentaire par *Salmonella enteritidis* confirmée par un examen des selles, 31,6 % des malades avaient des symptômes digestifs compatibles avec un SII défini selon les critères de Rome I [5]. Dans une cohorte plus importante incluant 544 malades 6 mois après la survenue d'un épisode de gastroentérite bactérienne, 25 % rapportaient des symptômes qui n'existaient pas avant l'infection et le diagnostic de SII post-infectieux, selon les critères de Rome modifiés, était retenu dans seulement 7 % des cas [6]. Dans les travaux de Gwee et al, la prévalence du SII post-infectieux était de 23 % à 3 mois et de 20 % à 12 mois [7, 8]. Dans le premier travail contrôlé et après une année de suivi, le diagnostic de SII a été retenu chez 4,4 % des patients ayant eu une gastroentérite contre seulement 0,3 % dans la population générale [9]. Après ajustement pour l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle, l'épisode de gastroentérite était un facteur de risque indépendant à l'origine du SII avec un risque relatif de 11,9 [9]. Dans une autre étude contrôlée, le diagnostic de SII a été retenu chez 16,7 % des patients infectés avec un risque multiplié par 10 par rapport aux témoins [10]. La plus grande étude contrôlée a été effectuée sur plus de 2000 habitants de la commune de Walkerton au Canada après une infection par *Escherichia coli* : H7 et *Campylobacter jejuni* dans les suites d'une contamination du réseau d'eau potable [11]. Le diagnostic de gastroentérite était soit auto-rapporté soit suspecté cliniquement d'après les rapports médicaux rédigés au cours des hospitalisations ou des consultations externes. Un SII survenait chez 31 % des sujets préalablement infectés contre 10,1 % chez les sujets qui n'avaient pas été contaminés avec une différence statistiquement significative [11]. Sur le plan évolutif, la prévalence du SII semble diminuer avec le temps et passe de 31 % à 2 ans d'évolution à 23 % à 4 ans et 17 % à 6 ans [12]. Cependant, dans cette cohorte, la prévalence du SII reste

supérieure chez les malades infectés 6 ans auparavant par rapport aux habitants de la région n'ayant pas fait de gastroentérite aiguë lors de la contamination du réservoir d'eau de la ville. Deux méta-analyses récentes ont essayé de mieux préciser le risque de survenue d'un SII après un épisode de gastroentérite [14, 15]. L'incidence du SII post-infectieux était assez similaire dans les deux méta-analyses, estimée respectivement à 9,8 et 10 %, alors que l'incidence du SII dans les groupes contrôles était seulement de 0,35 et 1,2 % avec une différence statistiquement significative [14, 15]. Le risque de survenue d'un SII après un épisode de gastroentérite était multiplié par 6 par rapport à ceux n'ayant pas présenté une infection intestinale et demeurait significativement élevé jusqu'à 3 ans après l'épisode aigu avec un odds ratio de 3,85 [15].

EPIDEMIOLOGIE CAUSALE

- Nature de l'agent infectieux :

Plusieurs agents pathogènes ont été impliqués dans la survenue du SII post-infectieux. Les agents bactériens ont été les plus incriminés incluant *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella* et *Escherichia coli*. Il n'existe pas d'études ayant comparé le risque de survenue de SII post-infectieux en fonction de l'agent bactérien responsable mais ce risque semble être équivalent entre ces différents agents bactériens. Ces bactéries agissent essentiellement par un mécanisme entéro-invasif et sont responsables de gastroentérites se révélant par un tableau dysentérique. Cependant, les bactéries à mécanisme entéro-toxinogène semblent être moins impliquées dans la survenue de SII post-infectieux comme en atteste la faible incidence du SII après une infection symptomatique par *Clostridium difficile* et qui était de seulement 4,3 % [16]. Les agents parasitaires peuvent être aussi responsables de SII post-infectieux [4, 17]. En fait dès les premières observations du SII post-infectieux, les dysenteries ambiennes représentaient la cause prédominante de

l'épisode de gastroentérite précédant l'installation des TFI [4]. De même, parmi les patients ayant des symptômes digestifs persistants 12 à 30 mois après une infection à *Giardia lamblia*, et au moins 6 mois après l'éradication de ce protozoaire, 80,5 % répondaient aux critères de Rome II pour le SII [17]. Dans la seule étude réalisée après un épisode de gastroentérite d'origine virale, à 3 mois, 23,6 % des patients rapportaient des symptômes digestifs compatibles avec un SII selon les critères de Rome I contre seulement 3,4 % dans le groupe non contaminé [18]. Cependant, à 6, 12 et 24 mois de l'épisode aigu la prévalence du SII était similaire entre les deux groupes.

- Facteurs de risque du SII post-infectieux :

Plusieurs études ont essayé de rechercher l'existence d'éventuels facteurs pouvant favoriser la survenue de SII après un épisode d'infection intestinale. Les études épidémiologiques concordent pour suggérer que le terrain psychologique sur lequel survient l'infection joue un rôle prépondérant dans le développement du SII post-infectieux [7, 8, 19]. Dans l'étude de Gwee et al, la moitié des malades qui développaient des TFI avaient une anxiété importante contre seulement 9 % chez ceux qui restaient asymptomatiques à distance de la gastroentérite [8]. Ces mêmes auteurs ont également précisé que l'hypochondrie et un nombre important d'évènements stressants dans l'année précédant l'infection étaient plus souvent observés chez les malades atteints de SII post-infectieux [7]. L'existence d'un état dépressif était aussi un facteur de risque indépendant pour le développement de SII post-infectieux [19]. Ces données ont été confirmées par une méta-analyse récente qui retrouve un score d'anxiété significativement plus élevé chez les patients ayant développé un SII post-infectieux par rapport à ceux qui demeuraient asymptomatiques [15]. L'âge jeune et le sexe féminin sont aussi des facteurs de risque du SII post-infectieux [5, 6, 11, 16]. La sévérité du tableau clinique initial constitue aussi un facteur favorisant la survenue du SII post-infectieux. Divers marqueurs cliniques de sévérité ont été rapportés. Durant l'épisode infectieux initial, les vomissements, les douleurs abdominales, la présence de sang dans les selles, la perte de poids ainsi qu'une diarrhée prolongée étaient des facteurs de risque de SII post-infectieux [11,20]. Dans une méta-analyse récente, seule la durée prolongée de la fièvre au moment de l'épisode de gastroentérite était un facteur augmentant de façon significative le risque de développer un SII post-infectieux [15].

PHYSIOPATHOLOGIE

Le SII est une pathologie dont la définition repose sur des critères cliniques en l'absence de toute organicité [1, 2]. Sur le plan physiopathologique, et bien que la muqueuse digestive des malades atteints de SII soit normale en endoscopie, les travaux récents ont permis d'identifier des altérations complexes de la muqueuse intestinale. Ces travaux ont été réalisés en particulier chez les sujets ayant un SII survenant au décours d'un épisode d'infection intestinale. Ces anomalies touchent surtout l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale avec pour

conséquence une augmentation de la perméabilité paracellulaire pouvant favoriser l'exposition et le passage d'antigènes de la microflore ou d'origine alimentaire capables de stimuler l'immunité muqueuse intestinale et de maintenir une micro inflammation digestive. En effet, l'existence d'un état inflammatoire au niveau de la muqueuse intestinale a été aussi mise en évidence avec en particulier une infiltration par des lymphocytes T, des mastocytes et des cellules entérochromafines (EC). Ces anomalies seraient impliquées, au moyen d'une modulation neuromusculaire, dans la survenue des troubles de la motricité et de la sensibilité digestives et la genèse des symptômes des patients atteints de SII. Elles ont été à l'origine d'une meilleure approche et d'un nouveau modèle physiopathologiques du SII.

ANOMALIES DE LA BARRIERE EPITHELIALE INTESTINALE

La barrière épithéliale intestinale assure la fonction essentielle de défense de l'hôte vis-à-vis de son environnement extérieur [21]. Les moyens de défense de la barrière épithéliale intestinale incluent des mécanismes immunologiques comme les immunoglobulines et les lymphocytes intra épithéliaux, et des moyens non immunologiques reposant sur la perméabilité intestinale. Il s'agit d'un processus dynamique dans lequel l'entérocyte occupe une position centrale du fait essentiellement de la composition membranaire entérocytaire. L'intégrité de la barrière épithéliale intestinale est également maintenue par les complexes multiprotéiques des jonctions serrées permettant de moduler la perméabilité intestinale paracellulaire [21]. En utilisant le test lactulose/mannitol, une augmentation de la perméabilité intestinale a été documentée au cours du SII avec des données parfois contradictoires en fonction de l'origine infectieuse ou non du SII [22-24]. Au décours d'infections intestinales d'origine bactérienne, la perméabilité intestinale était significativement plus élevée dans le groupe ayant développé un SII par rapport aux sujets asymptomatiques [22,23]. Cette anomalie persistait jusqu'à 1 an après l'épisode infectieux initial. En analyse multi variée, le SII, indépendamment de l'épisode de gastroentérite, était un facteur prédictif de l'existence d'une altération de la perméabilité intestinale [23]. Chez les patients ayant un SII post-infectieux avec diarrhée prédominante, la perméabilité intestinale était significativement plus élevée par rapport au groupe contrôle mais était moins altérée par rapport à ceux ayant développé un SII en dehors de tout épisode d'infection intestinale [24]. Ainsi, les résultats des différentes études sont assez divergentes mais suggèrent globalement que l'altération de l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale intervient dans la physiopathologie du SII que l'origine soit infectieuse ou non. L'une des questions essentielles est de savoir si cette augmentation de la perméabilité intestinale est impliquée dans la survenue des symptômes du SII. Des données expérimentales suggèrent qu'une augmentation de la perméabilité intestinale para-cellulaire favoriserait le passage d'antigènes de la microflore ou d'origine alimentaire et faciliterait ainsi le recrutement muqueux de cellules immunocompétentes avec la libération de cytokines et de médiateurs de l'inflammation qui

peuvent à leur tour influencer la motricité et la sensibilité digestive [25].

L'altération de l'intégrité de la barrière épithéliale interviendrait ainsi dans l'initiation et l'entretien de l'état inflammatoire de la muqueuse intestinale retrouvé au cours du SII. Des études récentes ont permis de mettre en évidence l'existence d'une corrélation entre d'une part l'augmentation de la perméabilité intestinale ; et d'autre part l'hypersensibilité viscérale à la distension rectale et la sévérité des douleurs abdominales chez les patients atteints de SII [26, 27].

ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES DE LA MUQUEUSE INTESTINALE ET MICRO INFLAMMATION

L'existence d'un état inflammatoire de la muqueuse intestinale au cours du SII post-infectieux a été envisagée dès les premières études. A 3 – 6 mois de l'épisode de gastroentérite et en utilisant des méthodes de comptage cellulaire sur des biopsies rectales, on avait observé que la cellularité muqueuse rectale était significativement plus élevée chez les sujets ayant développé un SII que chez ceux qui demeuraient asymptomatiques après l'épisode infectieux [7]. Les études ultérieures ont essayé, au moyen de techniques d'immuno-histochimie, d'analyser la nature de l'infiltrat inflammatoire de la muqueuse colique. D'une manière générale, une infiltration muqueuse par des lymphocytes T, des mastocytes et des cellules entérochromaffines (EC) a été observée. De même, une augmentation de la sécrétion de certains médiateurs et cytokines pro-inflammatoires a été mise en évidence. A 3 mois d'un épisode de gastroentérite par *Campylobacter jejuni*, l'infiltration de la lamina propria par des lymphocytes T CD3, CD4 et CD8 ainsi que le nombre de lymphocytes T intra-épithéliaux (LIE) étaient significativement plus importants chez les patients ayant développé un SII par rapport au groupe contrôle [22]. Un nombre accru de mastocytes a été aussi mis en évidence dans la muqueuse recto-sigmoïdienne et iléale de patients ayant un SII post-infectieux avec une différence significative par rapport au groupe contrôle mais de façon comparable aux patients ayant un SII survenu en dehors de tout épisode d'infection intestinale [28-30]. Dans les deux types de SII, on a observé une augmentation significative de la densité des mastocytes au voisinage des fibres nerveuses entériques ainsi que celle de certains médiateurs : l'énolase neurone spécifique (NSE), la substance P et la 5-hydroxytryptamine (5-HT) [29]. Dans le même temps, Barbara et al. ont aussi démontré l'importance de ces interactions cellulaires entre mastocytes et fibres nerveuses entériques au cours du SII que l'origine soit infectieuse ou non [31]. Il s'agissait chez 77 % des patients de mastocytes activés avec une augmentation de la libération d'histamine et de tryptase. En comparant par rapport aux patients ayant un SII en dehors de tout épisode d'infection intestinale, seul le nombre des cellules EC était significativement plus élevé chez les patients ayant un SII post-infectieux [28]. L'hyperplasie des cellules EC a été aussi retrouvée, en analyse multi variée, comme facteur indépendant de développement du SII post-infectieux [19]. La sécrétion de ces cellules semble aussi être modifiée au cours du SII post-infectieux avec une sécrétion préférentielle de 5-HT avec une

augmentation significative de sa concentration sérique post-prandiale. L'interleukine 1 (IL-1) est une cytokine sécrétée principalement par les macrophages et qui joue un rôle prééminent dans la réponse inflammatoire aux infections en facilitant le recrutement des cellules immunocompétentes [32]. Grâce aux nouvelles techniques de biologie moléculaire, on a pu mettre en évidence une augmentation de l'expression de l'ARN messager de l'IL-1, au niveau des biopsies recto-sigmoïdiennes et iléales de patients ayant un SII post-infectieux avec une différence significative par rapport à ceux qui demeuraient asymptomatiques après l'épisode de gastroentérite et par rapport à ceux ayant un SII non post-infectieux [27, 33]. Le recrutement accru de macrophages dans la lamina propria des patients ayant un SII post-infectieux expliquerait ces résultats [22].

ANOMALIES DES RELATIONS NEURO-DIGESTIVES ET HYPERSENSIBILITE VISCERALE

Il existe une relation bidirectionnelle entre le système nerveux central et le tube digestif. De nombreuses données plaident en faveur du rôle d'une anomalie de ces relations neuro-digestives dans la physiopathologie du SII. L'hypersensibilité viscérale digestive, considérée aujourd'hui comme le marqueur biologique du SII, est sans doute le témoin de l'anomalie de ces relations neuro-digestives [34]. Cette hypersensibilité viscérale peut être d'origine centrale, due à une anomalie du traitement spinal et/ou supra-spinal du message nociceptif d'origine digestive ; et/ou d'origine périphérique attirant ainsi l'attention sur le rôle de l'inflammation et des infections digestives. Le SII post-infectieux représente de ce fait un modèle très intéressant pour comprendre ces différentes anomalies. Il est actuellement établi que les patients qui présentent des symptômes digestifs en rapport avec un SII à distance d'un épisode de gastroentérite conservent un certain degré d'inflammation digestive [7, 19, 22, 28, 29]. L'inflammation entraînerait des modifications de plasticité neuronale qui favoriseraient la transmission de l'influx nociceptif avec une sensibilisation des afférences sensitives primaires. En fait, les interrelations entre les fibres sensitives et l'inflammation sont complexes. Au sein de l'infiltrat inflammatoire, le mastocyte semble jouer un rôle central dans la survenue d'une hypersensibilité périphérique, notamment par le biais de ses interactions avec les afférences du système nerveux entérique [29, 31]. Barbara et al. ont déjà démontré l'existence d'une corrélation entre la sévérité des douleurs abdominales et la proximité entre les fibres nerveuses et les mastocytes au cours du SII [31]. Il s'agissait de mastocytes activés chez 77 % des patients avec une augmentation de la libération spontanée de tryptase et d'histamine. La même équipe a montré que l'histamine et les protéases libérées en excès dans le surnageant de cultures de biopsies coliques de patients ayant un SII pouvaient stimuler des fibres nerveuses afférentes d'intestin de rats [35]. Les mastocytes influencent également la plupart des fonctions de la barrière épithéliale intestinale. Une corrélation entre l'augmentation de la perméabilité intestinale, induite par les protéases, et la sévérité des douleurs abdominales a été retrouvée chez les patients ayant un SII [25].

ANOMALIES DU SYSTEME NERVEUX ENTERIQUE ET TROUBLES DE LA MOTRICITE

Le SII a été longtemps considéré comme un trouble moteur pur. En effet, plusieurs perturbations motrices avaient été mises en évidence intéressant aussi bien le colon que l'intestin grêle [1]. L'implication de la micro inflammation intestinale dans la genèse de ces troubles moteurs a été récemment suggérée notamment au cours du SII post-infectieux. Chez les malades ayant développé un SII à près une infection à *Campylobacter*, une forte infiltration lymphocytaire dans toute la paroi colique a été mise en évidence et sur les biopsies jéjunales profondes, les lymphocytes étaient essentiellement localisés près ou dans les ganglions constituant les plexus myentériques d'Auerbach [22]. Ces plexus sont situés entre les deux couches musculaires du tube digestif et contrôlent la motricité intestinale. Dans un modèle expérimental de rats infectés par *Campylobacter jejuni*, on a aussi observé des anomalies des cellules interstitielles de Cajal au niveau de ces plexus [36]. Au cours du SII post-infectieux, il existe aussi une augmentation de la sécrétion de sérotonine par les cellules EC avec une augmentation significative de sa densité au voisinage des fibres nerveuses entériques [29]. De façon paradoxale, le taux de l'acide 5-hydroxyndolacénique (5-HIAA), principal métabolite de la sérotonine, était diminué chez les sujets ayant un SII post-infectieux avec diarrhée prédominante suggérant l'existence aussi d'une anomalie de la recapture de la sérotonine par les cellules entérocytaires [37].

ANOMALIES DE LA FLORE INTESTINALE

L'épisode initial d'infection intestinale pourrait être impliqué dans la survenue d'altérations quantitatives et qualitatives de la flore intestinale au cours du SII post-infectieux. Les études expérimentales montrent l'existence d'une modification de la flore commensale lors d'infections intestinales d'origine bactérienne avec pour conséquence des anomalies de la fermentation colique en particulier une réduction des acides gras à chaîne courte et une augmentation de la production de gaz [38]. De même, dans un modèle expérimental, une infection intestinale à *Campylobacter jejuni* peut être à l'origine d'une pullulation bactérienne intestinale [39]. Ces différentes anomalies de la flore intestinale ont été aussi observées au cours du SII [40]. Chez l'homme, l'évaluation de la flore intestinale reste difficile et il n'existe pas d'études spécifiques réalisées chez les patients ayant un SII post-infectieux. Quoiqu'il en soit, il est certain que la flore intestinale joue un rôle dans la motricité et la sensibilité digestives ; mais il est difficile à ce jour d'affirmer si les altérations de la microflore sont primitives ou secondaires aux anomalies sensori-motrices observées au cours du SII.

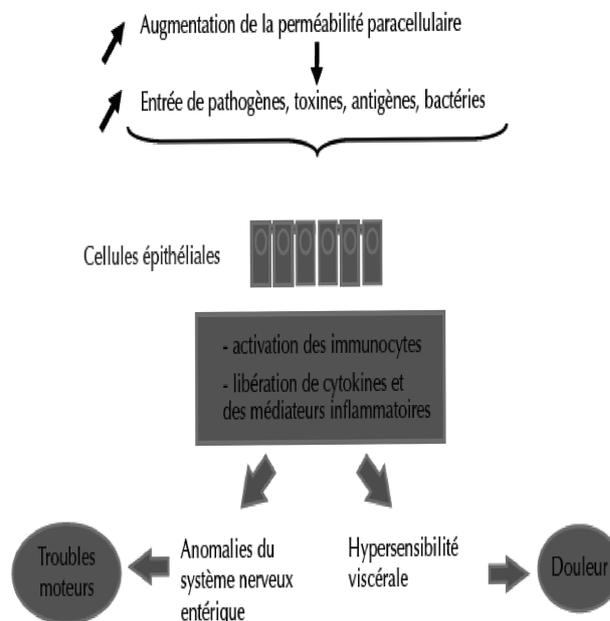
MODELE PHYSIOPATHOLOGIQUE

Ainsi, chez un sujet ayant certains facteurs de risque en particulier psychosociaux et probablement génétiquement prédisposé, la survenue d'une infection intestinale volontiers sévère pourrait favoriser le développement d'un SII : il s'agit du SII post-infectieux.

Une cascade d'évènements se produit, agissant de façon

synergique et complexe et reposant schématiquement sur une trilogie (Figure 1) :

Figure 1 : Modèle physiopathologique du SII post-infectieux



- une augmentation de la perméabilité intestinale para-cellulaire qui favorise le passage d'antigènes bactériens et alimentaires,
- une micro-inflammation muqueuse avec le recrutement de cellules immunocompétentes et la libération de médiateurs pro-inflammatoires,
- une modulation neuromusculaire par l'inflammation avec une modification de la fonction sensori-motrice du tube digestif expliquant en partie les troubles moteurs et l'hypersensibilité viscérale digestive impliqués dans la genèse des symptômes réputés fonctionnels du SII.

TRAITEMENT

L'approche thérapeutique du SII évolue actuellement sur la base d'une meilleure connaissance des facteurs impliqués dans la physiopathologie de ce syndrome.

L'approche traditionnelle visant seulement à atténuer les symptômes doit évoluer vers le contrôle des nouvelles cibles physiopathologiques (perméabilité intestinale, micro inflammation, mastocytes, sérotonine, hypersensibilité viscérale ...). Cette approche thérapeutique devra concerner en particulier les patients souffrant d'un SII post-infectieux. Cependant, les données de la littérature concernant un traitement spécifique au cours du SII post-infectieux restent insuffisantes et plusieurs nouvelles thérapeutiques sont encore au stade d'évaluation.

Nous nous proposons dans ce chapitre de la prise en charge thérapeutique d'aborder :

- 1- la prise en charge diététique
- 2- les traitements classiques
- 3- les nouvelles cibles thérapeutiques

MESURES HYGIENO-DIETETIQUES

Les malades atteints de SII décrivent souvent un lien chronologique entre la prise alimentaire et la survenue ou l'aggravation des symptômes. La question du régime alimentaire à adopter est donc récurrente et préoccupante chez les malades. L'apport en fibres alimentaires est un conseil habituel au cours du SII. Seul un bénéfice minime sur les symptômes a été démontré essentiellement dans le sous groupe SII-C [41]. Ce bénéfice concerne l'apport en fibres alimentaires solubles alors que les fibres insolubles, telles que le son de blé, peuvent même aggraver des symptômes comme l'inconfort abdominal ou le ballonnement [41]. Au cours du SII post-infectieux, il n'existe pas d'études ayant évalué de façon spécifique l'efficacité d'un régime riche en fibres alimentaires. Cependant, devant la prédominance du SII-D et du ballonnement abdominal au cours du SII post-infectieux, la prescription de ce conseil diététique doit être prudente. Par ailleurs, au cours du SII post-infectieux, l'existence d'une augmentation de la perméabilité intestinale pourrait favoriser la survenue d'allergie alimentaire en facilitant la pénétration d'antigènes alimentaires et leur contact avec les cellules immunocompétentes de la paroi intestinale [22-25]. La revue des données disponibles dans la littérature conclut au bénéfice possible de l'exclusion de certains aliments chez les rares malades qui décrivent des réactions d'intolérance caractérisée [42]. Mais pour la majorité des malades, aucune donnée robuste ne permet de recommander un régime d'exclusion.

TRAITEMENT CLASSIQUE

Les antispasmodiques constituent en pratique le traitement de 1ère intention au cours du SII. Ils ont un effet inhibiteur ou modulateur de la motricité en agissant directement sur la fibre musculaire (spasmodolytique musculotrope) ou sur l'innervation intrinsèque de l'intestin (spasmodolytique neurotrope). Leur efficacité sur le contrôle des symptômes est discutée. Seuls certains antispasmodiques (trimébutine, pinavérium, mébévérine) étaient supérieurs au placebo dans l'amélioration globale des patients et le soulagement de la douleur abdominale alors qu'ils étaient inefficaces pour corriger les troubles du transit [43]. Le citrate d'alvérine donne des résultats comparables [44]. Le phloroglucinol est efficace pour soulager rapidement la douleur des malades au cours d'une poussée de SII [45]. Concernant le traitement des troubles du transit, dans le SII-C, les laxatifs osmotiques ou à base de macrogol représentent les options thérapeutiques classiques alors que le lopéramide permet de réduire significativement le nombre des selles et d'améliorer leur consistance en cas de SII-D [1]. Les antidépresseurs constituent aussi une alternative thérapeutique pour agir sur l'hypersensibilité viscérale en agissant sur l'axe neuro-digestif. Les antidépresseurs tricycliques, utilisés à faible dose au cours du SII, permettent une amélioration des symptômes supérieure au placebo [46]. Cependant, il n'existe pas d'études ayant évalué de façon spécifique l'efficacité de ces

molécules au cours du SII post-infectieux. D'autres études sont nécessaires afin d'évaluer en particulier l'efficacité des antagonistes de la recapture de la sérotonine.

NOUVELLES CIBLES THERAPEUTIQUES :

Les médicaments agissant sur les récepteurs de la sérotonine

Les principaux récepteurs digestifs de la sérotonine sont 5-HT₃ et 5-HT₄. Les médicaments agissant sur ces récepteurs sont connus de longue date avec une efficacité discutée. Ces molécules devraient bénéficier d'un regain d'intérêt vu la forte implication de la sérotonine dans la physiopathologie du SII post-infectieux. Deux types de molécules sont développés :

- Les antagonistes 5-HT₃ : Leur efficacité a été notée seulement dans le sous groupe des femmes souffrant d'un SII-D [47]. Leur utilisation est limitée par le risque de survenue d'une colite ischémique ayant amené à retirer certains produits du marché. Dans une étude récente de faible effectif, ayant évalué l'effet de l'ondansétron au cours du SII post-infectieux, aucune amélioration significative des symptômes n'a été retrouvée par rapport au groupe contrôle [48]. De nouvelles molécules devraient être développées.
- Les agonistes 5-HT₄ : Ces substances sont considérées comme des prokinétiques et sont efficaces dans le SII-C. Cependant, ces produits ont été retirés du marché vu le risque de complications cardiovasculaires. D'autres agonistes sélectifs 5-HT₄ sont en cours d'évaluation.

Les médicaments agissant sur l'écosystème intestinal : probiotiques et antibiotiques :

Différents probiotiques ont été testés dans le SII. Les résultats sont encourageants en particulier pour l'amélioration du ballonnement abdominal [49]. L'identification des souches les plus intéressantes sur le plan thérapeutique demeure la question actuelle. En ce qui concerne le SII post-infectieux et malgré l'absence d'études ayant évalué de façon spécifique l'efficacité des probiotiques, ces agents représentent une piste thérapeutique intéressante en particulier pour la prévention du SII post-infectieux. En effet, l'administration de probiotiques lors d'un épisode de gastroentérite d'origine bactérienne a un effet protecteur de la barrière épithéliale intestinale [50]. Certains antibiotiques tels que la métronidazole, la rifaximine et la néomycine ont une efficacité symptomatique supérieure au placebo avec un effet significatif sur le ballonnement abdominal [51]. Ces résultats sont corrélés à une réduction significative de la production d'hydrogène laissant suggérer que l'efficacité symptomatique est liée à une action antibactérienne sur la flore intestinale. Ces résultats demandent à être confirmés au cours du SII post-infectieux.

Les anti-inflammatoires :

Dans une étude contrôlée, les patients ayant un SII post-infectieux ont été randomisés pour recevoir soit un traitement par corticothérapie orale à la dose de 30 mg par jour pendant 3 semaines soit du placebo [52]. Une diminution significative du nombre de lymphocyte T au niveau de lamina propria a été observée chez les patients traités par corticoïdes par rapport au groupe contrôle.

Cependant, le nombre de cellules EC était inchangé dans les deux groupes. Aucune amélioration significative de la douleur abdominale ou des troubles du transit n'a été notée. La mésalazine a été aussi proposée au cours du SII post-infectieux. Les résultats préliminaires montrent une amélioration de la douleur abdominale ainsi que de la fréquence et la consistance des selles [53].

Références

1. Horowitz BJ, Fisher RS. The irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2001;344:1846-50
2. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130: 1377-90
3. DuPont AW. Post-infectious irritable bowel syndrome. *Current Gastroenterol Reports* 2007;9:378-84
4. Stewart GT. Post-dysenteric colitis. *Br Med J* 1950; 18: 405-9.
5. McKendrick MW, Read NW. Irritable bowel syndrome-post Salmonella infection. *J Infect* 1994; 39: 1-3.
6. Neal KR, Hebden J, Spiller J. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome : postal survey of patients. *Br Med J* 1997; 314: 779-82.
7. Gwee KA, Leong YL, Graham C. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut* 1999;44:400-6
8. Gwee KA, Graham JC, McKendrick MW. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after infectious diarrhea. *Lancet* 1996; 347: 150-3.
9. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A. Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis. *Br Med J* 1999; 318: 565-6.
10. Parry SD, Stanfield R, Jelley D. Does bacterial gastroenteritis predispose people to functional gastrointestinal disorders? A prospective, community-based, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1970-5.
11. Marshall JK, Thabane M, Garg AX. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology* 2006; 131:445-50.
12. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Collins SM. Prognosis in post-infectious irritable bowel syndrome: a six year follow up after the Walkerton waterborne outbreak of gastroenteritis. *Gastroenterology* 2007; 132:A66.
13. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Spiller RC. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology* 2003; 125: 1651-9.
14. Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1894-9
15. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:535-44
16. Piche T, Vanbiervliet G, Pipeau FG, Dainese R. Low risk of irritable bowel syndrome after Clostridium difficile infection. *Can J Gastroenterol* 2007 ;21 :727-31
17. Hanevik K, Dizdar V, Langeland N, Hausken T. Development of functional gastrointestinal disorders after Giardia lamblia infection. *BMC Gastroenterology* 2009;9:27-31
18. Marshall JK, Thabane M, Borgaonkar MR, James C. Postinfectious irritable bowel syndrome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:457-60
19. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Spiller RC. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology* 2003; 125: 1651-9.
20. Ji S, Park H, Lee D, Song YK, Choi JP, Lee SI. Post-infectious irritable bowel syndrome in patients with Shigella infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:381-6
21. Arrieta MC, Bistriz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. *Gut* 2006;55:1512-20
22. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000;47:804-11.
23. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark W, Meddings J, Collins SM. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1317-22.
24. Dunlop SP, Hebden J, Campbell E. Abnormal intestinal permeability in subgroups of diarrhea-predominant irritable bowel syndromes. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1288-94.
25. Piche T, Collins SM, Rampal P. Role of enteric infections and inflammation in functional bowel disorders. *Gastroenterol Clin*

CONCLUSION

L'association entre infections intestinales et la survenue de SII est actuellement bien établie et a permis d'identifier une nouvelle entité clinique : le syndrome de l'intestin irritable post-infectieux. Ce syndrome présente certaines particularités épidémiologiques, cliniques et évolutives et constitue surtout un modèle très intéressant pour comprendre la physiopathologie des troubles fonctionnels intestinaux. Sur le plan thérapeutique et malgré l'absence jusqu'à ce jour de traitement spécifique et efficace du SII post-infectieux, ces avancées physiopathologiques ouvrent la voie vers la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques. De plus, la prévention du SII pourrait être possible par le contrôle précoce des infections intestinales.

- Biol 2002; 26: 624-9.
26. Piche T, Barbara G, Aubert P. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut* 2009; 58:196-201.
 27. Zhou Q, Zhang B, Verne GN. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain* 2009; 146:41-6.
 28. Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC. Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1578-83.
 29. Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004; 53:1096-101.
 30. Lee KJ, Kim YB, Kim JH, Know HC, Kim DK, Cho SW. The alteration of enterochromaffin cell, mast cell and lamina propria T lymphocyte numbers in irritable bowel syndrome and its relationship with psychological factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1689-94
 31. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Di Nardo G. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126:693-702
 32. Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6:232-41.
 33. Gwee KA, Collin SM, Read NW. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1, in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52:523-6.
 34. Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:40-52.
 35. Barbara G, Wang B, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Di Nardo G. Mast cell-dependent excitation of visceral nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132:26-37.
 36. Jee SR, Morales W, Low K. ICC density predicts bacterial overgrowth in a rat model of post-infectious IBS. *World J Gastroenterol* 2010;16: 3680-6.
 37. Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E, Perkins AC, Singh G, Marsden CA. abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:349-57.
 38. Barman M, Unold D, Shifley K, et al. Enteric salmonellosis disrupts the microbial ecology of the murine gastrointestinal tract. *Infect Immun* 2008; 76: 907-15.
 39. Pimentel M, Chatterjee S, Chang C, et al. A new rat model links two contemporary theories in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2007; 53:982-9.
 40. Collins SM, Denou E, Verdu EF, Bercik P. The putative role of the intestinal microbiota in the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2009; 41:850-3.
 41. Bijkerk CJ, Muris JWM, Knottnerus JA, Hoes AW, De Wit NJ. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 245-51.
 42. Park MI, Camilleri M. Is there a role of food allergy in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia? A systematic review. *Neurogastroenterol Motil* 2006 ; 18 : 595-607.
 43. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:355-61
 44. Wittmann T, Paradowski L, Ducrotte P, Bueno L, Andro Delestrain MC. Clinical trial: efficacy of alverine citrate / simeticone combination on abdominal pain / discomfort in irritable bowel syndrome – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 615-24.
 45. Chassamy O, Bonaz B, Bruley des Varannes S, Bueno L, Cargill, G, Coffin B. Acute exacerbation of pain in irritable bowel syndrome: efficacy of phloroglucinol/trimethyl-phloroglucinol. A randomized double blind, placebo controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:1115-23.
 46. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Efficacy of tricyclic antidepressants in irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2009 ;15:1548-53.
 47. Cremonini F, Delgado-Aros S, Camilleri M. Efficacy of alosetron in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Neurogastroenterol Motil* 2003;15:79-86
 48. Dizdar V, Gilja OH, Hausken T. Increased visceral sensitivity in Giardia-induced postinfectious irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. Effect of the 5HT3-antagonist ondansetron. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19:977-82.
 49. Aragon G, Graham DB, Borum M, Doman DB. Probiotic therapy for irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol* 2010 ;6:39-44.
 50. Resta-Lenert S, Barrett KE. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive Escheria coli (EIEC). *Gut* 2003; 52:988-97.
 51. Frisora CL, Cash BD. Review article: the role of antibiotics vs. conventional pharmacotherapy in treating symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:1271-81.
 52. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of prednisolone in post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:77-84.
 53. Barbara G, Stanghellini V, Cremon C. Aminosalicylates and other anti-inflammatory compounds for irritable bowel syndrome. *Dig Dis* 2009;27 (Suppl 1):115-21.