

Syndrome de l'intestin irritable

Ne pas multiplier les examens complémentaires

Jean-Marc Sabaté

Service de gastroentérologie, hôpital Avicenne, AP-HP, Bobigny, France ; Université Sorbonne Paris Nord et INSERM U-987, physiopathologie et pharmacologie clinique de la douleur ; hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt, France

jean-marc.sabate@aphp.fr

L'auteur déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour Biocodex, Norgine, Kyowa Kirin (essais cliniques et travaux scientifiques), pour Novozymes/Precision Biotics, Kyowa Kirin, Devintec, Reckitt (rapports d'expertise ou activités de conseil) et pour Mayoly Spindler, Biocodex, Servier, Tillotts, Norgine (conférences, colloques, actions de formation). Il déclare aussi avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacements pour congrès, par Biocodex, Merck et Viatris.

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est un trouble fonctionnel digestif fréquent qui touche environ 4,2 % de la population en France.¹ Bien qu'il s'agisse d'une pathologie bénigne, elle peut altérer la qualité de vie de manière importante, notamment dans les formes sévères. Sa prise en charge est souvent difficile, tant pour la démarche diagnostique que thérapeutique.

Prédominance féminine

Selon les sources et les critères utilisés, la prévalence du SII varie entre 4 et 10 % de la population dans les pays industrialisés, avec deux à trois fois plus de femmes que d'hommes.¹ La répartition entre les différents sous-types de transit serait assez équilibrée, chaque forme (diarrhée dominante, constipation dominante ou alternance de diarrhée et de constipation) représentant un tiers des cas. Néanmoins, sur la base des critères de Rome, il existe une plus grande proportion de patients (près des deux tiers) présentant une alternance de diarrhée et de constipation.^{2,3} Le SII apparaît plutôt chez les adultes jeunes entre 20 et 30 ans mais peut aussi débiter dans l'enfance ou à l'adolescence et concerner des personnes du troisième âge, qui sont cependant sous-représentées dans les études.

Signes digestifs variés

Le diagnostic repose sur l'interrogatoire et notamment sur l'association de douleurs abdominales chroniques et de troubles du transit. Les critères diagnostiques (critères de Rome IV, [tableau et figure](#)), utilisés surtout dans les études ont été actualisés en mai 2016.⁴ Le SII fait partie, dans la nouvelle classification de Rome, des « désordres des interactions de l'axe cerveau-intestin » (*disorders of gut-brain interaction* [DGBI]).⁵ Les symptômes doivent être présents depuis au moins six mois avec une fréquence minimale des douleurs abdominales (au moins un jour par semaine sur les trois derniers mois). Il existe différents sous-types de SII selon le type de trouble du transit défini en utilisant l'échelle de Bristol⁶ ([figure](#)) qui

distingue des formes avec diarrhée prédominante (SII-D), avec constipation prédominante (SII-C), avec alternance de diarrhée et constipation (formes mixtes, SII-M) et des formes inclassées (absence de critères suffisants pour répondre aux critères des autres formes). L'examen clinique est en général normal. Parfois, cependant, il est possible de reproduire les douleurs par une palpation douce ou plus appuyée sur différentes zones de l'abdomen, constater une distension abdominale, un tympanisme ou palper une « corde colique ». Le retard diagnostique est fréquent et dépasse les trois ans dans une étude française de 2020.⁷

Douleurs abdominales

Les douleurs présentes dans 90 à 100 % des cas sont le « maître symptôme » de la maladie. On parle de « douleurs abdominales » ou d'« inconfort digestif » en fonction de l'intensité de la douleur, qui peut varier d'un jour à l'autre et au cours de la même journée. Dans une étude de 2011 réalisée aux États-Unis et en Europe, les patients présentaient en moyenne six épisodes douloureux par mois, d'une durée d'environ trois heures et d'une intensité moyenne évaluée à 7 sur 10.⁸ Dans la pratique, la fréquence des épisodes douloureux est très variable, certains patients souffrant de douleurs quotidiennes, d'autres souffrant quelques jours par semaine ou par mois. Le type de douleur fluctue selon les patients et n'est pas spécifique : le plus souvent, elle est décrite comme un spasme, mais peut parfois aussi évoquer des « coups de couteau », une « pesanteur », une « piqûre », une « torsion » ou encore une « brûlure ». La localisation de la douleur n'est pas non plus spécifique du SII : elle peut intéresser tous les quadrants de l'abdomen et peut se déplacer. On parle même de « douleur à bascule » quand elle se localise tantôt à droite, tantôt à gauche. Elle peut aussi se diffuser à tout l'abdomen ou suivre le parcours du côlon.

Troubles du transit

Dans le SII, le transit est modifié : le patient peut souffrir de constipation, de diarrhée, d'une alternance des deux, ou de formes difficiles à classer quand le transit

DOULEURS PELVI-PÉRINÉALES CHRONIQUES

TABLEAU. CRITÈRES DE ROME IV POUR LE DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE

Douleur abdominale récurrente survenant en moyenne au moins un jour par semaine dans les trois derniers mois avec au moins deux des critères suivants :

- associée à la défécation
- associée à une modification de la fréquence des selles
- associée à une modification de la consistance (aspect) des selles

Les sous-groupes se définissent en fonction de la consistance des selles selon l'échelle de Bristol* (figure)

SII avec constipation prédominante (SII-C) : Bristol 1-2 $\geq$ 25 % du temps et Bristol 6-7 $\leq$ 25 % du temps

SII avec diarrhée prédominante (SII-D) : Bristol 6-7 $\geq$ 25 % du temps et Bristol 1-2 $\leq$ 25 % du temps

SII avec alternance diarrhée-constipation (SII-M) : 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 SII-C, SII-D ou SII-M

Les critères doivent être remplis dans les trois derniers mois et le début des symptômes doit dater au moins de six mois.

* Sur les jours avec au moins une selle anormale en dehors d'un traitement.

En pratique clinique, les patients qui ont le plus souvent des selles Bristol 1-2 sont définis comme SII-C et ceux qui ont le plus souvent des selles Bristol 6-7 comme SII-D.

SII : syndrome de l'intestin irritable

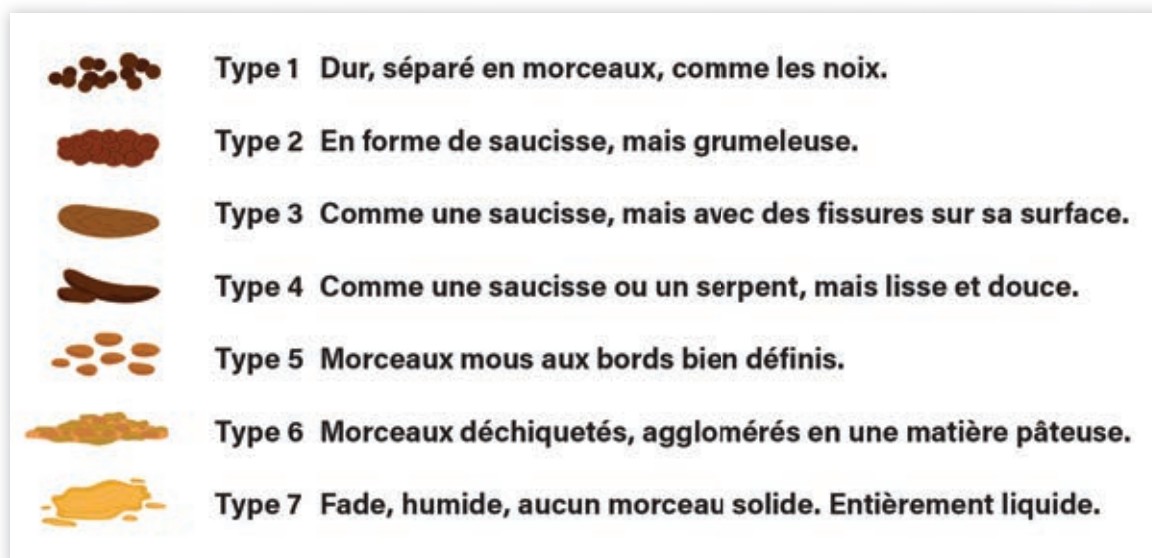


Figure. Échelle de consistance des selles de Bristol (Bristol Stool Form Scale).

se modifie trop souvent. D'autres éléments peuvent aussi permettre de définir un SII-C en dehors de l'échelle de Bristol : un nombre de selles inférieur à trois par semaine, des efforts importants de poussée lors des selles, une sensation d'évacuation incomplète après la selle. Des passages de mucus peuvent aussi traduire une constipation, et l'interrogatoire peut retrouver la notion de manœuvres digitales pour aider les selles à sortir, traduisant une dyschésie. Dans le SII-D, des selles trop fréquentes (plus de trois par jour) et/ou des selles urgentes ont aussi un impact important sur la qualité de vie. Lorsque la diarrhée suit les repas, on parle de diarrhée « post-prandiale ».

Ballonnements

Bien qu'ils ne soient pas inclus dans la définition actuelle du SII (selon Rome IV), les ballonnements sont présents chez plus de 90 % des patients.⁷ Ils sont pris en compte pour déterminer la sévérité de la maladie et peuvent être particulièrement gênants. Ils sont le plus souvent augmentés après les repas, mais peuvent aussi être présents à distance de ces derniers. Ils peuvent être visibles et obliger à desserrer une ceinture ou à porter des vêtements plus amples du fait d'une distension abdominale. Les ballonnements, qui accompagnent souvent les douleurs, peuvent être en partie soulagés par l'émission de gaz ou de selles.

DOULEURS PELVI-PÉRINÉALES CHRONIQUES

Flatulences

Les flatulences font également partie des symptômes fréquents et gênants, bien qu'elles ne soient pas non plus incluses dans la définition du SII. Lorsqu'elles sont importantes et fréquentes, elles peuvent limiter la vie sociale et entraîner une gêne dans la vie professionnelle ou personnelle.

Comorbidités

La présence de comorbidités digestives comme la dyspepsie est fréquente (retrouvée chez 7,2 % de la population selon les critères Rome IV)¹, et il n'est pas rare que des patients présentent simultanément ou successivement un SII et une dyspepsie (dans 26 % des cas de SII dans une étude française menée auprès de plus de 35 000 internautes de la cohorte NutriNet-Santé).⁹ L'association à des comorbidités non digestives (fibromyalgie, syndrome douloureux vésical, syndrome de fatigue chronique) peut également orienter vers le diagnostic de SII.

Les comorbidités psychologiques (anxiété, dépression, somatisation, stress perçu et anxiété spécifique aux symptômes gastro-intestinaux) sont fréquentes et sont associées à une augmentation de la sévérité et de la recherche de soins.¹⁰

Examens complémentaires pour éliminer les diagnostics différentiels

Le diagnostic de SII devrait être un diagnostic « positif » fondé sur l'association de certains symptômes. Les examens complémentaires, biologiques et morphologiques, doivent être réalisés avec discernement, leur rentabilité diagnostique étant faible chez des patients répondant aux critères de Rome.¹¹ Aucun examen complémentaire ne permet d'affirmer la maladie ; ils sont réalisés pour éliminer une pathologie organique (maladie de Crohn, colite microscopique, maladie cœliaque, dysfonctionnements de la thyroïde ou cancer du côlon...) et ne doivent pas être répétés inutilement. Une coloscopie (avec réalisation de biopsies en cas de diarrhée), un hémogramme, un dosage de la protéine C réactive (CRP), un bilan thyroïdien et un dosage d'anticorps anti-transglutaminase (type IgA, pour éliminer une maladie cœliaque en cas de diarrhée) sont normalement suffisants. La calprotectine fécale, qui n'est pas remboursée, peut aider à distinguer SII et maladie inflammatoire du tube digestif. Ni l'échographie abdominale ni le scanner abdominal n'ont d'utilité.

Sévérité et impact de la maladie variables

Le SII peut présenter un degré de sévérité variable avec un potentiel impact sur la qualité de vie et le recours aux soins.¹² La sévérité peut être évaluée par le score

IBS-SSS (*irritable bowel syndrome severity scoring system* ; de 0 à 500)¹³ qui évalue sur dix jours la douleur, les ballonnements ou la distension, la satisfaction concernant les selles et l'impact général des troubles digestifs sur la vie (sévérité minimale : de 75 à 175 ; sévérité moyenne : de 175 à 300 ; formes sévères : au-delà de 300 ; rémission : score inférieur à 75). Des variations du score de 50 points sont jugées cliniquement significatives. Le SII peut avoir un retentissement important et être responsable d'un sentiment d'isolement et d'une altération de la qualité de vie qui peut toucher tous les domaines (travail, relation avec les autres, sommeil, sexualité, alimentation), autant que d'autres maladies chroniques jugées plus sévères, comme le diabète insulino-requérant et l'insuffisance rénale au stade de la dialyse.¹⁴ Les troubles du sommeil, fréquents, peuvent aussi majorer les symptômes, notamment les douleurs du lendemain.¹⁵ Des idées suicidaires peuvent parfois exister, et le SII peut également impacter la scolarité, les études, la vie professionnelle, la sexualité et avoir un impact sur le conjoint. Le SII est aussi à l'origine d'un reste à charge souvent élevé pour le patient et d'un coût global important pour la société, du même ordre que celui de l'hypertension artérielle aux États-Unis,¹⁶ du fait de charges directes (examens réalisés, consultations, médicaments) mais aussi indirectes (arrêts de travail, moindre productivité au travail...).

Physiopathologie multifactorielle

La physiopathologie du SII est multifactorielle, avec des facteurs périphériques (troubles de la motricité digestive, micro-inflammation intestinale, troubles de la perméabilité intestinale, rôle du microbiote), centraux (hypersensibilité viscérale, anomalies dans les contrôles médullaires et corticaux de la douleur, facteurs psychologiques) et un rôle de l'alimentation.¹⁷ Les facteurs génétiques et environnementaux existent aussi mais sont moins importants.

Traitements

Traitements médicamenteux

Faute de disponibilité en France de nombreux nouveaux traitements disposant d'un agrément de la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine ou de l'Agence européenne du médicament (EMA), les recommandations françaises de traitement peuvent différer des recommandations américaines et utilisent parfois des traitements hors autorisation de mise sur le marché (AMM) sur la base d'études randomisées.

Action sur les troubles moteurs

Les antispasmodiques, au cours du SII, ont un effet sur le muscle lisse intestinal et sont recommandés en première intention en médecine de ville pour les formes douloureuses et/ou avec ballonnements.

DOULEURS PELVI-PÉRINÉALES CHRONIQUES

L'essence de menthe poivrée a aussi un effet antispasmodique en agissant notamment sur les canaux calciques.¹⁸

Des laxatifs osmotiques sont utilisés dans les formes avec constipation prédominante.¹⁹ Dans les formes avec diarrhées post-prandiales invalidantes, le lopéramide est préconisé (même à visée préventive à raison d'une ou deux gélules avant les repas)²⁰ ou la cholestyramine (un sachet, deux ou trois fois par jour, quarante-cinq minutes avant les principaux repas) peut être efficace si le mécanisme est une malabsorption des sels biliaires.²¹ L'ondansétron (antagoniste des récepteurs de la sérotonine) peut être utilisé après titration dans les formes avec diarrhée invalidantes, même s'il n'a pas d'AMM dans cette indication.²²

Action sur la micro-inflammation et la perméabilité intestinale

Les corticoïdes et les dérivés de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) n'ont pas montré d'efficacité clinique sur la micro-inflammation (présence de mastocytes au niveau de la lamina propria à proximité des terminaisons nerveuses corrélée au niveau de douleur).

Chez des patients avec SII-D post-infectieux et avec une perméabilité intestinale anormale, la L-glutamine pure (à la dose de 5 g trois fois par jour) s'est montrée très efficace, avec une diminution du score de sévérité chez plus de 80 % des patients (versus 6 % avec le placebo) et une amélioration du nombre et de la consistance des selles en lien avec une amélioration de la perméabilité intestinale.²³ Un dispositif médical associant xyloglucane (protéine du pois), tannins extraits des pépins de raisin et xylo-oligosaccharide (un prébiotique) cible aussi la perméabilité intestinale ; il a montré son efficacité en cas de SII-D sur la diarrhée, les douleurs abdominales et les ballonnements.²⁴

Action sur le microbiote

La description d'un SII post-infectieux chez 9 % des patients²⁵ et la constatation d'un effet favorable ou néfaste de la prise d'antibiotiques²⁶ ont suggéré un rôle possible du microbiote dans la physiopathologie. Des études récentes utilisant des méthodes moléculaires d'analyse de la flore intestinale ont mis en évidence des différences de composition dans le microbiote intestinal entre patients avec SII et sujets sains²⁷ dans deux tiers des cas²⁸ et un lien avec la sévérité du SII.²⁹

La rifaximine, un antibiotique non absorbable (à la dose de 550 mg trois fois par jour pendant deux semaines), a une efficacité supérieure à celle d'un placebo pour l'amélioration des symptômes sur un score global (40,7 % vs 31,7 %), pour les ballonnements (40,2 % vs 30,3 %) et pour les gaz chez des patients avec SII sans constipation prédominante³⁰ ; il n'est pas remboursé en France dans cette indication.

L'efficacité des probiotiques est variable selon le type de bactérie, la souche, la quantité et le mode

d'administration utilisés.³¹ Ces traitements ne sont pas remboursés et, le plus souvent, ne sont pas disponibles sous la forme qui a démontré une efficacité. Certains probiotiques disponibles en France comme *Bifidobacterium infantis* 35624,³² *Lactobacillus plantarum* v299,³³ et l'association de *Pediococcus acidilactici* CECT 7483, *Lactobacillus plantarum* CECT 7484 et *Lactobacillus plantarum* CECT 7485³⁴ ont montré une efficacité chez des patients avec SII tant sur un score global de symptômes que sur la douleur.

Les études publiées utilisant des prébiotiques sont peu convaincantes.³¹

Les résultats des études randomisées sur la transplantation de microbiote fécal sont pour l'instant discordantes, avec plus d'études négatives que positives³⁵ en dehors d'un travail réalisé avec un donneur unique qui montre de bons résultats à six mois et trois ans après une transplantation unique de 30 ou 60 g de selles.^{36,37}

Action sur la sensibilité viscérale

Des études récentes ont montré qu'un antihistaminique H1, l'ébastine, à la posologie de 20 mg/j, diminue l'hypersensibilité viscérale et améliore les symptômes.³⁸ La prégabaline, un $\alpha 2\delta$ ligand bloquant la neurotransmission, utilisée dans les douleurs neuropathiques, a également montré un intérêt chez les patients avec hypersensibilité rectale.³⁹

Antidépresseurs

En France, ils sont utilisés en deuxième intention, avec un effet sur l'hypersensibilité du tube digestif, en agissant sur le système nerveux au niveau du tube digestif, de la moelle épinière et/ou du cerveau. Leur action est lente et ils peuvent être prescrits à des doses progressives jusqu'à 25-30 mg pour l'amitriptyline, qui est plutôt utilisée dans le SII-D car elle constipe. Les antidépresseurs de classe thérapeutique plus récente (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine [IRS]) sont également utilisés dans le SII et notamment pour des patients constipés.⁴⁰

Règles hygiéno-diététiques

Deux tiers des patients font un lien entre leurs symptômes et leur alimentation (lien temporel ou exacerbation des symptômes).⁴¹ Les patients sont très demandeurs de conseils diététiques, avec un risque de régime d'exclusion restrictif pouvant parfois être à l'origine de carences. L'allergie alimentaire vraie est rare, et un aliment unique est rarement désigné. Des tests d'exclusion transitoire des aliments incriminés peuvent être réalisés, mais en l'absence d'amélioration clinique nette et prolongée (plus de quatre semaines), les aliments exclus doivent être réintroduits (lactose ou autres). Il n'existe pas un niveau de preuve suffisant pour choisir l'exclusion des aliments sur la seule réalisation de tests d'allergie alimentaire (IgG ou autres).

DOULEURS PELVI-PÉRINÉALES CHRONIQUES

Il n'y a pas d'utilité à augmenter les fibres et notamment les fibres insolubles, qui peuvent même majorer les symptômes.

Des études ont montré l'intérêt de diminuer la part des FODMAP (*fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols* ; hydrates de carbone qui peuvent être malabsorbés et entraîner des phénomènes de fermentation)⁴² dans l'alimentation, mais ce type de régime est complexe et difficile à suivre au long cours. Des recommandations diététiques « standard » anglaises ont montré une efficacité similaire sur un mois au régime pauvre en FODMAP et sont plus simples à suivre et moins coûteuses.^{43,44} Le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recommande, pour le SII, de prendre des repas réguliers, de bien mâcher, dans le calme, tout en limitant certains aliments comme les graisses, les fibres insolubles, les édulcorants de type -ol, et en contrôlant les quantités de café, alcool, fruits et aliments fermentescibles. Il suggère également d'ajuster l'apport en fibres (favoriser les fibres solubles), d'éviter les repas trop copieux ou espacés et d'introduire éventuellement avoine et graines de lin en cas de ballonnements.

Il n'existe aucun intérêt à proposer un régime sans gluten aux patients en l'absence de maladie cœliaque avérée, même si une sensibilité au gluten sans maladie cœliaque a été décrite.⁴⁵

Il a été démontré que la pratique d'une activité physique peut permettre une diminution de la sévérité de la maladie ; cet effet semble se maintenir à cinq ans.^{46,47}

Traitements alternatifs

L'hypnose a montré son efficacité au cours d'études cliniques de bonne qualité et une action sur l'intégration corticale des sensations viscérales.^{48,49}

La méditation de pleine conscience semble aussi efficace.⁵⁰

D'autres types de traitement sont encore à l'étude (ostéopathie, par exemple) et certains sont jugés inefficaces comme l'acupuncture.

Les thérapies cognitivo-comportementales, peu utilisées en France, peuvent aussi avoir une efficacité.⁴⁰

Éducation thérapeutique, relation médecin-patient et associations de patients

Le fait d'informer les patients -qui ont souvent des idées fausses- sur les causes de la maladie et sa bénignité diminue le recours aux soins et la sévérité du SII.⁵¹

L'éducation thérapeutique peut être réalisée grâce à l'aide des associations de patients comme l'Association française des patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable (APSSII, www.apssii.org).

Tester les différentes stratégies thérapeutiques pour chaque patient

Le SII est un trouble fonctionnel digestif fréquent qui, bien que bénin, peut parfois considérablement altérer la qualité de vie, notamment en cas de forme sévère. Son diagnostic est essentiellement clinique et fondé sur les données de l'interrogatoire, avec des examens complémentaires qui doivent rester limités et sont réalisés à seul but de diagnostic différentiel. Une meilleure connaissance des mécanismes de la maladie a permis le développement de différentes stratégies thérapeutiques dont il est toutefois difficile de définir chez un patient donné lesquelles pourraient être utiles sans les tester. ●

RÉSUMÉ SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE

Le syndrome de l'intestin irritable est un trouble fonctionnel digestif fréquent touchant 4 à 10 % de la population, avec une prédominance féminine qui, bien que bénin, peut parfois considérablement altérer la qualité de vie, notamment en cas de forme sévère. Son diagnostic est essentiellement clinique et fondé sur les données de l'interrogatoire avec des examens complémentaires qui doivent rester limités et à seul but de diagnostic différentiel. Une meilleure connaissance des mécanismes de la maladie a permis le développement de différentes stratégies thérapeutiques. Les antispasmodiques et les modificateurs du transit sont les traitements les plus utilisés. La prise en charge diététique avec des régimes, la prise de probiotiques, l'activité physique, des traitements complémentaires, comme notamment l'hypnose et l'éducation thérapeutique, peuvent aussi diminuer les symptômes de la maladie et réduire sa sévérité.

SUMMARY IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional digestive disorder affecting 4 to 10% of the population, with a female gender predominance. Although it is a benign disease, it can sometimes considerably impair quality of life particularly in severe cases. Diagnosis should be clinical based on symptoms, with limited complementary examinations for the sole purpose of differential diagnosis elimination. A better understanding of IBS mechanisms has led to the development of various therapeutic strategies. Antispasmodics and transit modifiers are the most commonly strategies used. Dietary management with diets, probiotics, physical activity, alternative treatments such as hypnosis and therapeutic education can also improve IBS symptoms and reduce severity.

DOULEURS PELVI-PÉRINÉALES CHRONIQUES

RÉFÉRENCES

1. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome foundation global study. *Gastroenterology* 2021;160(1):99-114.
2. Hungin APS, Whorwell PJ, Tack J, et al. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: An international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:643-50.
3. Hungin APS, Chang L, Locke GR, et al. Irritable bowel syndrome in the United States: Prevalence, symptom patterns and impact. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1365-75.
4. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-407.
5. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology* 2016;150:1257-61.
6. Heaton KW, Radvan J, Cripps H, et al. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: A prospective study. *Gut* 1992;33:818-24.
7. Sabaté JM, Ducrotte P, Piche T, et al. Expectations of IBS patients concerning disease and healthcare providers: Results of a prospective survey among members of a French patients' association. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020;44:961-7.
8. Hellstrom PM, Saito YA, Bytzer P, et al. Characteristics of acute pain attacks in patients with irritable bowel syndrome meeting Rome III criteria. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1299-307.
9. Le Puat D, Sabaté JM, Bouchoucha M, et al. Functional gastrointestinal disorders in 35,447 adults and their association with body mass index. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:758-67.
10. Goodoory VC, Mickoka-Walus A, Yiannakou Y, et al. Impact of psychological comorbidity on the prognosis of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2021;116(7):1485-94.
11. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, et al. ACG clinical guideline: Management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2021;116:17-44.
12. Drossman DA, Chang L, Bellamy N, et al. Severity in irritable bowel syndrome: A Rome Foundation Working Team report. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1749-59; quiz 1760.
13. Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: A simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:395-402.
14. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, et al. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology* 2000;119:654-60.
15. Buchanan DT, Cain K, Heitkemper M, Burr R, et al. Sleep measures predict next-day symptoms in women with irritable bowel syndrome. *J Clin Sleep Med* 2014;10:1003-9.
16. Cash B, Sullivan S, Barghout V. Total costs of IBS: Employer and managed care perspective. *Am J Manag Care* 2005;11:57-16.
17. Ford AC, Talley NJ. IBS in 2010: Advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:76-8.
18. Chumritazi BP, Kearns GL, Shulman RJ. Review article: The physiological effects and safety of peppermint oil and its efficacy in irritable bowel syndrome and other functional disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:738-52.
19. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M, et al. Randomized clinical trial: Macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1508-15.
20. Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:463-8.
21. Fernández-Bañares F, Rosinach M, Piqueras M, et al. Randomised clinical trial: Colestyramine vs hydroxypropyl cellulose in patients with functional chronic watery diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1132-40.
22. Garsed K, Chernova J, Hastings M, et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut* 2014;63:1617-25.
23. Zhou Q, Verne ML, Fields JZ, et al. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2019;68:996-1002.
24. Trifan A, Burta O, Tiucu N, et al. Efficacy and safety of Gelsectan for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: A randomised, crossover clinical trial. *United European Gastroenterol J* 2019;7(8):1093-101.
25. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;152:1042-54.e1.
26. Villarreal AA, Abergel FJ, Benrud R, et al. Use of broad-spectrum antibiotics and the development of irritable bowel syndrome. *WJM* 2012;111:17-20.
27. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Makivuokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007;133:24-33.
28. Jeffery IB, O'Toole PW, Ohman L, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut* 2012;61:997-1006.
29. Tap J, Derrien M, Törnblom H, et al. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2017;152:111-23.e8.
30. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011;364:22-32.
31. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, et al. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:1044-60.
32. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1581-90.
33. Ducrotte P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2012;18:4012-8.
34. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, et al. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol* 2014;20:8709-16.
35. Xu D, Chen VL, Steiner CA, et al. Efficacy of fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1043-50.
36. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, et al. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut* 2020;69:859-67.
37. El-Salhy M, Kristoffersen AB, Valeur J, et al. Long-term effects of fecal microbiota transplantation (FMT) in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2022;34:e14200.
38. Wouters MM, Balemans D, Van Wanrooy S, et al. Histamine receptor H1-mediated sensitization of TRPV1 mediates visceral hypersensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2016;150:875-87.e9.
39. Houghton LA, Fell C, Whorwell PJ, et al. Effect of a second-generation alpha2delta ligand (pregabalin) on visceral sensation in hypersensitive patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2007;56:1218-25.
40. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, et al. Effect of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: An updated systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:21-39.
41. Moayyedi P, Simrén M, Bercik P. Evidence-based and mechanistic insights into exclusion diets for IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:406-13.
42. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;146:67-75.e5.
43. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;149:1399-1407.e2.
44. Rej A, Sanders DS, Shaw CC, et al. Efficacy and acceptability of dietary therapies in non-constipated irritable bowel syndrome: A randomized trial of traditional dietary advice, the low FODMAP diet, and the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;S1542-3565(22)00202-6.
45. Elli L, Tomba C, Branchi F, et al. Evidence for the presence of non-celiac gluten sensitivity in patients with functional gastrointestinal symptoms: Results from a multicenter randomized double-blind placebo-controlled gluten challenge. *Nutrients* 2016;8:84.
46. Johannesson E, Simrén M, Strid H, et al. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:915-22.
47. Johannesson E, Ringström G, Abrahamsson H, et al. Intervention to increase physical activity in irritable bowel syndrome shows long-term positive effects. *World J Gastroenterol* 2015;21:600-8.
48. Lowen MBO, Mayer EA, Sjoberg M, et al. Effect of hypnotherapy and educational intervention on brain response to visceral stimulus in 49. Whorwell PJ. Hypnotherapy in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1989;1:622.
50. Aucoin M, Lalonde-Parsi MJ, Cooley K. Mindfulness-based therapies in the treatment of functional gastrointestinal disorders: A meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014;2014:140724.
51. Hakanson C, Sahlberg-Blom E, Ternstedt BM, et al. Learning to live with irritable bowel syndrome. The influence of a group-based patient education programme on peoples' ability to manage illness in everyday life. *Scand J Caring Sci* 2011;25:491-8.