

**APPROCHE DU PATIENT AVEC UNE DIARRHÉE FONCTIONNELLE**

**Michel DELVAUX, Gérard GAY**

**TABLE DES MATIERES****Introduction****Définition des diarrhées fonctionnelles****Physiopathologie**

Accélération du transit et troubles moteurs

Troubles de la sensibilité

Diarrhées post-infectieuses

Facteurs psychologiques

**Approche diagnostique****Traitement**

Mesures hygiéno-diététiques

Antidiarrhéiques

Antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>

Autres traitements médicamenteux

Autres traitements

**Conclusion**

*RÉFÉRENCES*

Le terme « diarrhées fonctionnelles » recouvre un ensemble de situations cliniques hétérogènes qui posent souvent un difficile problème diagnostique et thérapeutique au médecin omnipraticien comme au gastro-entérologue. Un diagnostic précis et une compréhension claire du mécanisme de la diarrhée sont des étapes indispensables à la mise en oeuvre d'une thérapeutique adaptée. Cette approche rationnelle se heurte d'emblée à la difficulté de l'interrogatoire du patient, dont l'expression des symptômes peut désorienter le clinicien.

Le but de cette mise au point est de tenter de mieux définir le terme de diarrhées fonctionnelles et d'en décrire les principaux facteurs physiopathologiques, pour ensuite proposer une démarche diagnostique cohérente et évoquer enfin les possibilités de traitements disponibles actuellement.

## **Définition des diarrhées fonctionnelles**

La diarrhée fonctionnelle se définit comme l'émission de selles pâteuses ou liquides, de manière continue ou récidivante. Dans les Critères de Rome II, qui classifient les troubles fonctionnels digestifs (1), cette définition comprend des critères de chronicité (présence des symptômes au moins 12 semaines non consécutives au cours des 12 derniers mois) et dissocie la diarrhée fonctionnelle isolée du syndrome de l'intestin irritable en excluant l'association aux douleurs abdominales. La définition même de la diarrhée est difficile et souvent l'objet d'une incompréhension entre le médecin et le malade. Alors que le médecin considère la fréquence des selles comme le paramètre qui définit la diarrhée ou la constipation (un transit normal pourrait se situer entre plus de trois selles par semaine et moins de trois selles par jour), les patients intègrent dans la définition de la diarrhée d'autres paramètres, comme la consistance des selles et la notion de besoin impérieux. Plusieurs études ont montré de fait que la consistance des selles et leur forme étaient des paramètres plus fiable que la fréquence des selles pour définir la diarrhée (2-6). Le poids des selles n'est pas utilisé en pratique quotidienne, est influencé par les habitudes alimentaires et est en fait corrélé avec la consistance des selles (6).

La diarrhée fonctionnelle doit être distinguée du syndrome de l'intestin irritable à prédominance diarrhéique, en fonction des critères cliniques qui définissent les deux entités. Le critère qui marque la différence est la présence de douleurs abdominales qui apparaissent en même temps que les troubles du transit et sont soulagées par les selles (1). En pratique, cette distinction la plus souvent difficile à établir sur les données de l'anamnèse et d'une portée pratique limitée, la démarche diagnostique et les options thérapeutiques étant semblables dans les deux cas.

Plus importante est la distinction entre diarrhée fonctionnelle et fausses diarrhées. Les fausses diarrhées se définissent par des défécations anormalement fréquentes et des besoins impérieux alors que les selles sont solides. Ces symptômes sont fréquemment décrits par les patients ayant un syndrome de l'intestin irritable ou dans le cadre d'une constipation chronique avec abus de laxatifs. Les fausses diarrhées peuvent être associées à des épisodes d'incontinence fécale qui parfois constituent le motif principal de la consultation.

Environ 4 % de la population générale décrit avoir fréquemment des selles molles ou liquides (3,7). Dans une enquête américaine portant sur des sujets sains, 1,6 % étaient considérés comme présentant des diarrhées chroniques alors que 9,4 % avaient un syndrome de l'intestin irritable et 3,0 %, une constipation chronique (8).

## **Physiopathologie des diarrhées fonctionnelles**

La physiopathologie des diarrhées fonctionnelles est dans l'ensemble mal connue parce que multifactorielle chez de nombreux patients.

### **Accélération du transit et troubles moteurs**

Le temps de transit intestinal est le premier déterminant du volume des selles chez les volontaires sains (9) et toute diarrhée survenant sur un intestin sain s'accompagne d'une accélération du transit intestinal (10). Deux études ont montré des anomalies de la motricité colique chez les patients avec une

diarrhée fonctionnelle (11, 12), associant une augmentation des contractions propagées et une diminution de l'intensité des contractions stationnaires. De manière paradoxale, une diminution de l'activité contractile post-prandiale est mise en évidence, ce qui s'explique par le caractère largement non propulsif de cette activité (13, 14)

D'autres études ont mis en évidence une accélération de la vidange gastrique (15) ou de la motricité intestinale (16). Cette accélération du transit gastrique et intestinal entraînerait l'arrivée de quantités excessives d'aliments non digérés dans le côlon avec production d'acides gras à chaîne courte ou d'autres produits avec un effet laxatif et sécrétoire.

### **Troubles de la sensibilité**

L'hypersensibilité à la distension rectale, colique ou intestinale a été reconnue comme un facteur physiopathologique important du syndrome de l'intestin irritable (pour revue, cfr 17). Cette hypersensibilité a été retrouvée plus fréquemment chez les patients présentant des diarrhées, dans certaines études (18,19). Les anomalies de la sensibilité se traduisent également par une diminution de la compliance rectale (19). Par contre une étude récente n'a pas mis en évidence de différence des symptômes entre patients hypersensibles et non hypersensibles à la distension rectale (20). D'autre part, une réponse colique à l'alimentation d'intensité augmentée a été décrite chez les patients présentant un syndrome de l'intestin irritable avec diarrhées (21). L'exagération du réflexe gastro-colique qui détermine la réponse colique au repas pourrait d'ailleurs partiellement expliquer les anomalies motrices décrites plus haut.

### **Diarrhées post-infectieuses**

Le rôle d'un épisode infectieux à l'origine de troubles fonctionnels intestinaux qui évoluent vers la chronicité a été évoqué depuis de nombreuses années chez un certain nombre de patients. Dans leur description initiale du syndrome de l'intestin irritable, Chaudhary et Truelove décrivaient un tel épisode initial chez 25 % des patients (22). La sensibilité rectale est augmentée chez ces patients ainsi que différents marqueurs de l'inflammation qui restent élevés à distance de l'épisode initial (23, 24). L'hypersensibilité rectale est retrouvée plus fréquemment chez les patients avec des diarrhées ou une alternance de diarrhées et de constipation (25, 26). Environ 7 % des patients qui ont souffert de gastro-entérite pourraient développer un syndrome de l'intestin irritable et 18 % auraient des diarrhées chroniques non douloureuses (23, 24). Dans ce cas, l'hypersensibilité rectale serait devrait être considérée plutôt comme un effet que comme la cause de la diarrhée (27).

### **Facteurs psychologiques**

L'implication de facteurs psychologiques est fortement suggérée par l'intrication des diarrhées fonctionnelles et du syndrome de l'intestin irritable. Plusieurs études ont montré que le stress accélère le transit colique, chez l'homme (28) comme chez l'animal et stimule le transit intestinal (29). D'autre part, plusieurs études ont montré des résultats contradictoires quant aux effets du stress sur la perception viscérale (30). Certaines d'entre elles ont conclu à une augmentation de la sensibilité qui pourrait contribuer à l'hypersensibilité viscérale décrite chez ces patients.

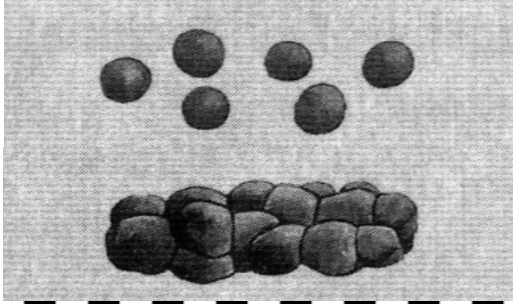




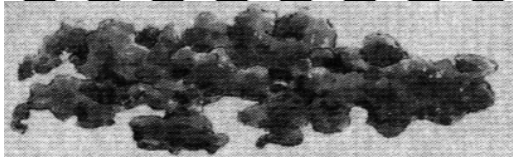
La plupart des effets du stress ont été étudiés sur des modèles de stress aigu et les résultats ne peuvent être transposés au stress chronique qui caractérise le plus souvent les patients présentant un syndrome de l'intestin irritable ou des diarrhées fonctionnelles. Les patients anxieux ont un transit intestinal et colique accéléré (31, 32) et une étude a montré que l'anxiété peut précéder l'apparition des symptômes du syndrome de l'intestin irritable chez patients avec une prédominance de diarrhées (33).

### **Approche diagnostique**

Les diarrhées fonctionnelles sont souvent plus difficiles à distinguer des diarrhées symptomatiques d'une affection organique et des examens complémentaires sont nécessaires, les critères diagnostiques, par exemple les critères de Rome ne permettant pas cette distinction. Les investigations doivent être

guidées par l'anamnèse et l'examen clinique. Ceux-ci apporteront des arguments pour distinguer les diarrhées fonctionnelles des fausses diarrhées et d'autre part, rechercher des éléments en faveur d'une origine organique.

**Tableau 1 : Echelle de Bristol pour l'évaluation de la consistance des selles lors de la consultation**

Type de selles	Représentation	Transit
I – Boules dures séparées (scyballes), difficiles à expulser		Constipation
II – Selle moulée mais faite de grumeaux apparents		Constipation
III – Selle moulée et craquelée		Transit normal
IV – Selle moulée, lisse et molle		Transit normal
V – Morceaux solides mais mous, clairement séparés les uns des autres et faciles à expulser		Transit normal
VI – Selles pâteuses avec des morceaux solides non distincts les uns des autres		Diarrhées
VII – Selles liquides	Entièrement liquides	Diarrhées

Une alternance de diarrhées et de constipation, des habitudes de selles irrégulières et des selles fréquentes de faible volume sont des arguments en faveur d'une étiologie fonctionnelle. Un comptage du nombre de selles et l'évaluation quotidienne de leur consistance par l'échelle de Bristol (Tableau 1) est souvent utile pour objectiver l'importance des symptômes et exclure une fausse diarrhée (34). Les habitudes alimentaires et les addictions doivent être recherchées à ce stade précoce de la prise en charge, notamment l'usage d'alcool et de cannabis qui accélèrent le transit (35-37). Les antécédents chirurgicaux doivent être notés avec précision. Les signes d'alarme doivent d'autre part conduire à suspecter une étiologie organique : amaigrissement, symptômes nocturnes, ténesme, utilisation récente d'antibiotiques, rectorragies, volume de selles > 300 ml/jour, antécédents familiaux de cancer digestif ou de maladie coeliaque. Ces signes d'alarmes peuvent être recherchés par un questionnaire spécifique joint aux Critères de Rome (38).

L'examen clinique s'attachera à rechercher une masse abdominale ou des signes d'une maladie générale dont les diarrhées seraient l'expression.

Le bilan initial comprend habituellement une coloscopie, au cours de laquelle des biopsies doivent être réalisées de manière systématique, pour éliminer une colite microscopique. Un examen

parasitologique des selles et une recherche de giardiase sont utiles. Devant des signes d'alarme, ce bilan sera complété à la recherche d'indices d'une maladie coeliaque (tests sérologiques et biopsie duodénale), d'une intolérance au lactose ou d'une autre maladie de l'intestin grêle. Jusqu'à présent, l'exploration de l'intestin grêle se heurtait aux difficultés et au caractère incomplet des examens disponibles, entéroscopie poussée et transit baryté. Récemment, l'introduction de l'entéro-scanner et surtout la capsule endoscopique a permis une exploration plus aisée et complète de l'intestin grêle (39). La capsule endoscopique retrouve notamment des localisations intestinales de maladie de Crohn non diagnostiquées par d'autres méthodes. La place de la capsule endoscopique dans le bilan des diarrhées chroniques est actuellement en cours d'évaluation.

Le test au rouge carmin reste un moyen facile de rechercher une diarrhée motrice, dans la mesure où il peut démontrer une accélération globale du transit. Après une ingestion matinale de deux gélules contenant 0.5 g de colorant, celui-ci apparaît dans les selles 18 à 24 heures plus tard. Son apparition moins de 8 heures après l'ingestion est en faveur du diagnostic de diarrhée motrice. Ce diagnostic n'est pas un aboutissement des investigations puisqu'une diarrhée motrice peut avoir des causes multiples qui doivent être investiguées (Tableau 2).

## **Tableau 2 : Causes de diarrhée motrice**

### **Troubles Fonctionnels Intestinaux (Cause la plus fréquente)**

- Syndrome de l'intestin irritable
- Diarrhées fonctionnelles indolores

### **Causes humorales ou tumorales**

- Hyperthyroïdie
- Syndrome carcinoïde
- Carcinome médullaire de la thyroïde
- Syndrome de Zollinger – Ellison
- Syndrome de Werner – Morrisson
- Sympathoblastome

### **Causes neurologiques**

- Neuropathie diabétique
- Stress, anxiété
- Diarrhées post-vagotomie
- Diarrhées post-sympathectomie
- Affections dégénératives médullaires ou encéphaliques
  - Tabès
  - Sclérose latérale amyotrophique
  - Syringomyélie
- Syndrome de Shy-Drager (Hypotension orthostatique primitive)
- Amyloïdose

### **Causes médicamenteuses**

- Maladie des laxatifs
- Prostaglandines

Le bilan des fausses diarrhées doit être orienté par l'interrogatoire du patient qui doit permettre de comprendre leur mécanisme. La mesure du poids des selles de 24 heures peut aider à reconnaître une fausse diarrhée ou une diarrhée d'allure fonctionnelle. Plusieurs études ont montré que les patients qui ont un syndrome de l'intestin irritable ont un poids de selles quotidien inférieur à 250 g (40, 41). De telles données n'existent pas pour les diarrhées fonctionnelles. Souvent, ce bilan revient à démontrer l'existence d'une constipation chronique, justifiant l'utilisation ou l'abus de laxatifs. La mesure du temps de transit par la méthode des marqueurs radio-opaques peut objectiver un ralentissement du transit (42). Ce test ne peut par contre mettre en évidence une accélération du transit colique qui nécessite un examen scintigraphique qui seul permettra de mesurer celle-ci (43). La manométrie ano-rectale est utile pour rechercher des signes de dyschésie ano-rectale, d'hypersensibilité rectale, voire un anisme qui peuvent

expliquer des besoins impérieux, une sensation d'évacuation incomplète avec des selles répétées, sans véritable expulsion de matières.

Enfin, l'évaluation psychiatrique doit compléter le bilan car elle peut déboucher sur une prise en charge spécifique.

## Traitement

La proposition d'un traitement doit tenir compte de la physiopathologie multifactorielle des diarrhées fonctionnelles, être graduelle et adaptée à la plainte du patient car ce traitement sera le plus souvent symptomatique. L'explication du diagnostic et la confirmation que des pathologies graves ont été exclues peuvent rassurer le patient.

### Les mesures hygiéno-diététiques

Le rôle thérapeutique du régime n'a jamais été démontré de manière formelle. Certains patients sont améliorés par une diminution des apports de sucres moins bien absorbés par l'intestin, comme le fructose et le sorbitol (44). Les prescriptions de régimes pauvres en fibres ou sans résidus reposent essentiellement sur la rapprochement empirique avec l'effet laxatif de ces dernières. La plupart des données concernant les bénéfices des prescriptions diététiques proviennent d'études non contrôlées (45, 46).

### Les antidiarrhéiques

Les antidiarrhéiques opiacés constituent le traitement de référence des diarrhées fonctionnelles. Le loperamide est la molécule la mieux tolérée et dont l'efficacité a été démontrée sur les besoins impérieux et la fréquence des selles (47-49). Le « NNT » est proche de 1,2, témoignant de l'efficacité du traitement. Le loperamide est habituellement prescrit à la dose de 2mg après la première selle diarrhéique, jusqu'à 8mg/j, en dose maximale. Le loperamide réduit les besoins impérieux non seulement par l'effet antidiarrhéique mais également en augmentant le tonus du sphincter anal (50). Pour cette raison, le loperamide peut être prescrit à titre symptomatique pour aider à la continence des selles et au contrôle de leur fréquence lors des obligations sociales des patients.

### Les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>.

Développés dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable, les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine exercent un puissant effet anti-diarrhéique qui en limite l'utilisation aux patients présentant un syndrome de l'intestin irritable avec prédominance de diarrhées (51). L'alosétron ralentit le transit colique (52), diminue la réponse colique à l'alimentation (53) et modifie la réponse du côlon à la distension rectale (54). Le cilansétron exerce les mêmes propriétés pharmacologiques et thérapeutiques (55). Bien que l'effet des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine ait été évalué en termes d'amélioration globale des symptômes, une étude récente avec le Cilansétron montre clairement que le bénéfice thérapeutique porte davantage sur les diarrhées que sur les douleurs abdominales (56). L'utilisation des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine est actuellement limitée par leur tolérance. Les effets secondaires qui ont été décrits au cours du traitement comprennent des colites ischémiques et des obstructions intestinales nécessitant un traitement chirurgical. Après une phase initiale de prescription libre aux USA, l'alosétron a été retiré puis réintroduit avec des restrictions de prescription (57-59). Ni l'alosétron ni le cilansétron ne sont actuellement disponibles en Europe.

### Autres traitements médicamenteux

La cholestyramine est une résine échangeuse d'ions qui inactive les sels biliaires en s'y liant. Les essais cliniques montrent une bonne efficacité avec un « NNT » égal à 1 chez les patients avec un test perturbé de rétention des acides biliaires (60, 61). Par contre, l'effet n'est différent du placebo chez les autres patients.

Aucun essai clinique n'a spécifiquement évalué l'effet des antidépresseurs chez les patients présentant des diarrhées fonctionnelles, en dehors du syndrome de l'intestin irritable. Outre l'effet constipant des antidépresseurs, on observe un effet bénéfique chez certains patients ayant un syndrome de l'intestin irritable, combinant une action centrale et périphérique (62).

Les pansements gastro-intestinaux sont largement utilisés mais peu d'études ont démontré leur efficacité avec une méthodologie satisfaisante. La diosmectite diminue le nombre de selles et en améliore la consistance plus fréquemment que le placebo (63).

### **Autres traitements**

La psychothérapie de soutien, la thérapie comportementale et l'hypnose peuvent offrir des possibilités thérapeutiques alternatives ou complémentaires du traitement médicamenteux. Leur efficacité a surtout été documentée chez les patients avec un syndrome de l'intestin irritable (62, 64, 65). Leur mise en œuvre doit tenir compte du diagnostic clinique et psychiatrique et des disponibilités locales.

Devant des anomalies de la motricité ano-rectale suggérant une dyschésie ou lorsque les diarrhées sont associées à une incontinence fécale, on peut proposer une rééducation par biofeedback recto-anal pour corriger la constipation responsable de fausses diarrhées ou traiter l'incontinence (66).

### **Conclusion**

L'approche du patient présentant des diarrhées fonctionnelles repose avant tout sur l'interrogatoire et l'examen clinique. Les examens complémentaires doivent être décidés en fonction des données de cet interrogatoire et de constatations objectives, comme la mesure du poids des selles et la tenue d'un agenda prospectif par le patient afin de différencier fausses et vraies diarrhées.

Tant les investigations que les traitements doivent ensuite être mis en œuvre de manière graduée et proportionnelle à l'intensité des symptômes.

### *RÉFÉRENCES*

1. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton K, Irvine EJ, Müller-Lissner S. Functional Bowel disorders and functional abdominal pain. In *The Functional Gastrointestinal Disorders*, Drossman DA ed, Degnon Ass., McLean VA, 2000, pp. 351-432.
2. O'Donnell LJD, Virjee J, Heaton KW. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. *Br Med J* 1990; 300: 439-440.
3. Heaton KW, Radvan J, Cripps H, Mountford RA, Braddon FEM, Hughes AO. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population – a prospective study. *Gut* 1992; 33: 818-824.
4. Heaton KW, O'Donnell LJD. An office guide to whole gut transit time: patient's recollection of their stool form. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 28-30.
5. Metcalf AM, Phillips SF, Zinsmeister AR, MacCarty RL, Beart RW, Wolff BG. Simplified assessment of segmental colonic transit. *Gastroenterology* 1987; 92: 40-47.
6. Davies GJ, Crowder M, Reid B, Dickerson JWT. Bowel function measurements of individuals with different eating patterns. *Gut* 1986; 27: 164-169.
7. Everhart JE, Go VL, Johannes RS, Fitzsimmons SC, Roth HP, White LR. A Longitudinal Survey of Self-Reported Bowel Habits in the United States. *Dig Dis Sci* 1989; 34,8: 1153-1162.
8. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple R, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Janssens J, Funch-Jensen P, Corazziari E, Richter JE, Koch GG. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders: prevalence, sociodemography and health impact. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1569-1580.
9. Cummings JH, Heaton KW, Eds. *Dietary fibers: Current developments of importance to health*. John Libbey, London 1978: pp. 83-95.
10. Read NW. Diarrhee motrice. *Clin. Gastroenterol.* 1986; 15: 657-686.

11. Bueno L, Fioramonti J, Ruckebusch Y, Frexinos J, Coulom P. Evaluation of colonic myoelectrical activity in health and functional disorders. *Gut* 1980; 21: 480-485.
12. Bazzocchi G, Ellis J, Villanueva-Meyer J, Reddy SN, Mena I, Snape WJ Jr. Effect of eating on colonic motility and transit in patients with functional diarrhea. Simultaneous scintigraphic and manometric evaluations. *Gastroenterology*. 1991; 101: 1298-1306.
13. Jian R, Najean Y, Bernier JJ. Measurement of intestinal progression of a meal and its residues in normal subjects and patients with functional diarrhea by a dual isotope technique. *Gut* 1984; 25: 728-731.
14. Steed KP, Bohemen EK, Lamont GM, Evans DF, Wilson CG, Spiller RC. Proximal colonic response and gastrointestinal transit after high and low fat meals. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1793-1800.
15. Charles F, Phillips SF, Camilleri M, Thomforde GM. Rapid gastric emptying in patients with functional diarrhea. *Mayo Clin Proc*. 1997; 72: 323-328.
16. Cann PA, Read NW, Brown C, Hobson N, Holdsworth CD. Irritable bowel syndrome: relationship of disorders in the transit of a single solid meal to symptom patterns. *Gut*. 1983; 24: 405-411.
17. Delvaux M. Alterations of sensori-motor functions of the digestive tract in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004; 18: 747-771.
18. Prior A, Sorial E, Sun WM, Read NW. Irritable bowel syndrome: differences between patients who show rectal sensitivity and those who do not. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 1993; 5: 343-349.
19. Distrutti E, Salvioli B, Azpiroz F, Malagelada JR. Rectal function and bowel habit in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 131-137.
20. Kuiken SD, Lindeboom R, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. Relationship between symptoms and hypersensitivity to rectal distension in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22: 157-164.
21. Simren M, Abrahamsson H, Bjornsson ES. An exaggerated sensory component of the gastrocolonic response in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2001; 48: 20-27.
22. Chaudhary NA, Truelove SC. The irritable bowel syndrome. *Quart. J. Med*. 1962; 31: 307-322.
23. Gwee KA, Leong YL, Graham C, McKendrick MW, Collins SM, Walters SJ, Underwood JE, Read NW. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut* 1999; 44: 400-406.
24. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark W, Meddings J, Collins SM; WEL Investigators. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after a waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20: 1317-1322
25. Steens J, van der Schaar PJ, Penning C, Brussee J, Masclee AA. Compliance, tone and sensitivity of the rectum in different subtypes of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2002; 14: 241-247.
26. Rey E, Diaz-Rubio M. Prevalence of rectal hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome and its clinical subgroups. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94: 247-258.
27. Houghton LA, Wych J, Whorwell PJ. Acute diarrhoea induces rectal sensitivity in women but not men. *Gut* 1995; 37: 270-273.
28. Rao SS, Hatfield RA, Suls JM, Chamberlain MJ. Psychological and physical stress induce differential effects on human colonic motility. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93: 985-990.
29. Cann PA, Read NW, Cammack J, Childs H, Holden S, Kashman R, Longmore J, Nix S, Simms N, Swallow K, Weller J. Psychological stress and the passage of a standard meal through the stomach and small intestine in man. *Gut* 1983; 24: 236-240.
30. Delvaux M. Stress and visceral perception. *Can J Gastroenterol*. 1999; 13 Suppl A: 32A-36A.
31. Chaudhary HR. Study of intestinal transit time in patient with anxiety and depression. *J Assoc Physicians India* 1989; 37: 156-157.
32. Gorard DA, Gamberone JE, Libby GW, Farthing MJG. Intestinal transit in anxiety and depression. *Gut* 1996; 39: 551-555.
33. Sykes MA, Blanchard EB, Lackner J, Keefer L, Krasner S. Psychopathology in irritable bowel syndrome: support for a psychophysiological model. *J Behav Med* 2003; 26: 361-372.
34. Heaton KW, O'Donnell LJD. An office guide to whole gut transit time: patient's recollection of their stool form. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 28-30.
35. Bode C, Bode JC. Effect of alcohol consumption on the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 575-592.

36. Bouchoucha M, Nalpas B, Berger M, Cugnenc PH, Barbier JP. Recovery from disturbed colonic transit time after alcohol withdrawal. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 111-114.
37. Mallaret M, Dal'Bo-Rohrer D, Dematteis M. Effets somatiques liés à la consommation de cannabis. *Rev. Prat.* 2005; 55: 41-50.
38. Vanner SJ, Depew WT, Patterson WG, et al. Predictive values of the Rome criteria for diagnosing irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2912-2917.
39. Gay G, Delvaux M, Rey JF. The role of video capsule endoscopy in the diagnosis of digestive diseases: a review of current possibilities. *Endoscopy.* 2004; 36: 913-920.
40. Cann PA, Read NW, Holdsworth CD. What is the benefit of coarse wheat bran in patients with irritable bowel syndrome? *Gut* 1984; 25: 168-173.
41. Arffmann S, Andersen JR, Hegnhøj J, et al. The effect of coarse wheat bran in the irritable bowel syndrome. A double-blind, cross-over study. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 295-298.
42. Dorval ED, Barbieux JP, Picon L, Alison D, Codjovi Ph, Rouleau Ph. Mesure simplifiée du temps de transit colique par une seule radiographie de l'abdomen et un seul type de marqueur. *Gastroenterol Clin Biol.* 1994; 18: 141-144.
43. Picon L, Lemann M, Flourié B et al. Right and left colonic transit after eating assessed by a dual isotopic technique in healthy humans. *Gastroenterology* 1992; 103: 80-85.
44. Skoog SM, Bharucha AE. Dietary fructose and gastrointestinal symptoms: a review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2046-2050.
45. Nanda R, James R, Smith H, Dudley CRK, Jewell DP. Food intolerance and the irritable bowel syndrome. *Gut* 1989; 30: 1099-1104.
46. Parker T, Naylor S, Riordan A, Hunter J. Management of patients with food intolerance in irritable bowel syndrome: the development and use of an exclusion diet. *Journal of Human Nutrition & Dietetics* 1995; 8: 159-166.
47. Palmer KR, Corbett CL, Holdsworth CD. Double blind cross-over study comparing loperamide, codeine and diphenoxylate in chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1980; 79: 1272-1275.
48. Cann PA, Read NW, Holdsworth CD, Barends D. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 239-247.
49. Lavo B, Stenstam M, Nielsen A-L. Loperamide in treatment of IBS: a doubleblind placebo-controlled study. In: Read NW, ed. *Irritable bowel syndrome: pathogenesis and treatment.* 1ed. Sweden: Janssen Pharma AB, 1986, pp.77-80.
50. Sun WM, Read NW, Verlinden M. Effects of loperamide oxide on gastrointestinal transit time and anorectal function in patients with chronic diarrhoea and faecal incontinence. *Scand. J. Gastroenterol.* 1997; 32: 34-38.
51. Cremonini F, Delgado-Aros S, Camilleri M. Efficacy of alosetron in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 79-86.
52. Houghton LA, Foster JM, Whorwell PJ. Alosetron, a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist, delays colonic transit in patients with irritable bowel syndrome and healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14: 775-782.
53. Simren M, Simms L, D'Souza D, Abrahamsson H, Bjornsson ES. Lipid-induced colonic hypersensitivity in irritable bowel syndrome: the role of 5-HT<sub>3</sub> receptors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17: 279-287.
54. Delvaux M, Louvel D, Mamet JP, Campos-Oriola R, Frexinos J. Effect of alosetron on responses to colonic distension in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998; 12: 849-855.
55. Chey WD, Cash BD. Cilansetron: a new serotonergic agent for the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Expert Opin Investig Drugs.* 2005; 14: 185-193.
56. Owyang C, Kongara KR, Carter F, Krause G, Caras S, Steinborn C. Diarrheal symptoms in Irritable Bowel Syndrome with diarrhea predominance patients increases after blinded withdrawal of cilansetron. *Gastroenterology* 2005; 128: A461 (abstract).
57. Friedel D, Thomas R, Fischer RS. Ischemic colitis during treatment with alosetron. *Gastroenterology* 2001; 120: 557-560.
58. Henney JE. From the Food and Drug Administration.. *JAMA* 2000, 284: 1640.
59. Horton R. Lotronex and the FDA: a fatal erosion of integrity. *Lancet* 2001; 357: 1544-1545.

60. Sinha L, Liston R, Testa HJ, Moriarty KJ. Idiopathic bile acid malabsorption: qualitative and quantitative clinical features and response to cholestyramine. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 839-844.
61. Williams AJK, Merrick MV, Eastwood MA. Idiopathic bile salt malabsorption – a review of clinical presentation, diagnosis, and response to treatment. *Gut* 1991; 32: 1004-1006.
62. Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE, Diamant NE, Dalton CB, Duncan S, Emmott S, Proffitt V, Akman D, Frusciantie K, Le T, Meyer K, Bradshaw B, Mikula K, Morris CB, Blackman CJ, Hu Y, Jia H, Li JZ, Koch GG, Bangdiwala SI Cognitive-behavioral therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2003; 125: 19-31.
63. Yao-Zong Y, Shi-Rong L, Delvaux M. Comparative efficacy of dioctahedral smectite (Smecta) and a probiotic preparation in chronic functional diarrhoea *Dig Liver Dis*. 2004; 36: 824-828.
64. Keefer L, Blanchard EB. A one year follow-up of relaxation response meditation as a treatment for irritable bowel syndrome. *Behav Res Ther*. 2002; 40: 541-546.
65. Gonsalkorale WM, Houghton LA, Whorwell PJ. Hypnotherapy in irritable bowel syndrome: a large-scale audit of a clinical service with examination of factors influencing responsiveness. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 954-961.
66. Schwarz SP, Taylor AE, Scharff L, Blanchard EB Behaviorally treated irritable bowel syndrome patients: a four-year follow-up. *Behav Res Ther*. 1990; 28: 331-335.



**DOULEURS ABDOMINALES REBELLES**

**Benoît COFFIN (1, 2), Jean-Marc SABATÉ (1, 2), Pauline JOUËT (1)**

(1) Hépatogastro-entérologie – Hôpital Louis Mourier – 178 rue des Renouillers –  
92700 COLOMBES

(2) INSERM U 332 « Physiopathologie et pharmacologie de la douleur » - Hôpital Ambroise Paré –  
92100 BOULOGNE BILLANCOURT

**TABLE DES MATIERES****Introduction****Définition****Epidémiologie****Prise en charge initiale****Démarche diagnostique****Les douleurs « génétiques »**

Les porphyries aiguës

L'intoxication au plomb

L'œdème angioneurotique héréditaire

La fièvre méditerranéenne

**Les douleurs liées à une maladie digestive**

La maladie cœliaque de l'adulte (MCA)

Les gastro-entérites à éosinophiles

L'infection par *Helicobacter pylori* (HP)

**Les douleurs pariétales**

Les douleurs musculaires

Douleur pariétale due à une atteinte des nerfs cutanés abdominaux

Hernies pariétales

**Les douleurs projetées ostéo-articulaires**

Les douleurs d'origine vertébrale

Les douleurs d'origine costale

**Les adhérences post-opératoires****Quelle démarche du diagnostic différentiel****Traitement**

La relation patient médecin

Plan thérapeutique

Traitements médicaux

Soutien psychologique et relaxation

Prise en charge par un centre de traitement de la douleur

**Conclusion***RÉFÉRENCES*

## Introduction

La prise en charge diagnostique et thérapeutique de douleurs abdominales rebelles est une situation clinique fréquente, difficile à gérer par le clinicien vis à vis d'un patient ne comprenant pas que la médecine moderne ne puisse répondre à ses attentes. En pratique clinique, le terme de douleurs abdominales rebelles est assez flou. Il concernera les patients ayant un syndrome de douleurs abdominales rebelles dans le cadre de syndromes fonctionnels comme le syndrome des douleurs abdominales fonctionnelles (SDAF) ou le syndrome de l'intestin irritable (SII), deux entités globalement assez proches de part certains de leurs mécanismes physiopathologiques, mais aussi ceux ayant des douleurs répondant à un mécanisme bien précis comme les douleurs d'origine pariétale ou « génétiques ». Toute la difficulté de la prise en charge sera d'essayer de rechercher une cause organique peu fréquente, voire rare, qui pourrait être à l'origine des symptômes, permettant ainsi un traitement adapté, sans tomber dans un excès démesuré. Si finalement le diagnostic de SDAF ou de SII est retenu, la seconde difficulté sera de proposer une prise en charge thérapeutique adaptée.

Les douleurs abdominales rebelles liées à une pathologie cancéreuse, primitive ou secondaire, touchant la cavité abdominale et les douleurs abdominales rebelles secondaires à une pancréatite chronique relevant de traitements spécifiques, endoscopiques ou chirurgicaux, ne seront pas abordées dans cette mise au point. De même, ne seront pas abordées les douleurs abdominales rebelles chez l'enfant.

### Définition

Il n'y a aucune définition communément admise de la douleur abdominale rebelle dans la littérature médicale. La durée d'évolution de la douleur et l'absence de réponse aux traitements habituels (antispasmodiques, antalgiques de niveau 1 ou 2) du syndrome douloureux abdominal sont sans doute les deux éléments qui permettraient le mieux de définir une douleur abdominale rebelle.

#### Tableau 1 : Définition du Syndrome de douleur abdominale fonctionnelle (SDAF) selon les critères de Rome II

- Durée > 6 mois
- Douleur abdominale continue ou presque continue
- Douleur sans relations (ou occasionnellement) avec les événements physiologiques (alimentation, défécation, cycle menstruel)
- Douleur non feinte
- Absence des critères nécessaires pour le diagnostic des autres troubles fonctionnels qui pourraient expliquer la douleur

Les syndromes fonctionnels, sans doute responsables de la majorité de ces douleurs abdominales rebelles, sont définis par les critères de Rome II. Le SDAF est caractérisé par une douleur abdominale chronique continue ou presque, dont l'origine présumée est le tube digestif, non ou faiblement reliée aux différentes fonctions digestives (alimentation, transit) (1) (tableau 1). La définition du SII associe une douleur abdominale ou un inconfort digestif survenant au moins 12 semaines dans l'année écoulée et associée à des troubles du transit (1) (tableau 2). Enfin, la dyspepsie fonctionnelle est définie par une douleur ou un inconfort épigastrique associé à d'autres symptômes sans rapport avec le transit digestif survenant au moins 12 semaines dans les 12 mois écoulés (2).

#### Tableau 2 : Définition du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) selon les critères de Rome II

##### Critères principaux

##### Douleur abdominale (gêne, inconfort)

- présente au moins 12 semaines l'année précédant
- associée au moins à 2 des caractéristiques suivantes (2 critères sur 3):
  - amélioration par la défécation
  - survenue associée à une modification de la fréquence des selles et/ou

- survenue associée à une modification de la consistance des selles
- Critères annexes (permettant de classer en sous- type en fonction du transit)
- |  |                              |
|--|------------------------------|
| 1- < 3 selles/semaine                        | 2- > 3 selles/jour           |
| (3) Selles dures                             | 4- Selles molles ou diarrhée |
| 5- Efforts de poussée                        | 6- Impériosité               |
| 7- Sensation d'évacuation rectale incomplète | 8- Emission de mucus         |
| 9- Ballonnements, plénitude gaz              |                              |
- SII avec *diarrhée prédominante* :
    - S'il existe au moins un des critères N° 2, 4, 6
    - Avec absence des critères N° 1, 3 et 5
  - SII avec *constipation prédominante*
    - S'il existe au moins un des critères N° 1, 3, 5
    - Avec absence des critères N° 2, 4, 6
  - SII avec alternance diarrhée et constipation
    - Il n'y a pas de définition stricte

## Epidémiologie

La fréquence du SDAF dans la population générale est de l'ordre de 2 % (3) plus faible que celle du SII qui est comprise entre 5 et 8 % selon les dernières études épidémiologiques (4). Il semble exister une prédominance féminine, comme au cours du SII.

Quels que soient les syndromes fonctionnels définis, quelle que soient l'étiologie retenue si un diagnostic organique peut être retrouvé, ces douleurs abdominales rebelles sont la source de nombreuses consultations aussi bien auprès du généraliste que du spécialiste, d'une errance médicale, de dépenses de santé directes (hospitalisations, examens complémentaires, endoscopies, interventions inutiles) et de dépenses indirectes (arrêt de travail) importantes. Ainsi une étude anglaise menée chez 20 patientes atteintes de SDAF, sur une période de 7 ans a montré que le nombre moyen d'endoscopie ou d'examens radiologiques était de 6,4, que le nombre d'intervention chirurgicale (hystérectomie ou laparotomie) inutile était de 2,7, que 85 % des patientes avaient été prise en charge par un psychiatre, sans succès, et que 40 % des patients avaient essayé des traitements dits « alternatifs » (5).

## Prise en charge initiale

La consultation initiale d'un patient se plaignant de douleurs abdominales rebelles est un moment clé dans la relation médecin patient, élément pronostic probablement important.

Le recueil des éléments sémiologiques de la douleur abdominale aura pour but d'essayer d'identifier les éléments en faveur d'une origine organique, c'est à dire reposant une anomalie physiopathologique identifiée, ou d'un syndrome fonctionnel (5, 6). Au cours des douleurs organiques les patients décrivent souvent leur douleur en utilisant des termes « sensoriels » comme une crampe, une brûlure ou un coup de couteau alors que les patients atteints de syndromes fonctionnels vont utiliser des termes plus émotionnels (« mal jusqu'à la nausée »). Cependant, aucune étude ne peut confirmer cette impression. La douleur fonctionnelle sera plus diffuse alors que la douleur organique aura un territoire plus systématisé selon des territoires nerveux mieux définis. Egalement, cette dernière notion ne repose sur aucune étude descriptive. Cependant, compte tenu des données neurologiques et notamment des phénomènes de convergence des informations sensitives somatiques et viscérales sur les neurones de la corne postérieure de la moelle, certaines douleurs rebelles ayant une origine somatique peuvent avoir une très faible systématisation somatotopique (7). Au cours des douleurs fonctionnelles, l'intensité de la douleur sera souvent cotée comme maximale (10 sur une échelle visuelle analogique) et constante alors que la douleur organique sera plus fluctuante alternant des périodes de douleurs intenses et des périodes de relative accalmie. Là aussi, ces distinguos sont relativement théoriques, l'expérience clinique acquise au contact des patients ayant une porphyrie aiguë intermittente suivis par le centre français de référence montre clairement qu'une maladie reposant sur des anomalies génétiques et biochimiques clairement identifiées peut s'exprimer pendant longtemps par une douleur évoquant une origine fonctionnelle. Enfin, dans la mesure du possible, on cherchera à identifier un événement déclenchant, parfois difficile à retrouver lors du premier interrogatoire. Il peut s'agir d'un événement de vie mais aussi d'une

intervention chirurgicale. Une étude prospective a montré que des symptômes de SII apparaissent de novo chez environ 10 % des patientes ayant eu une hystérectomie (8).

La seconde partie de l'interrogatoire recherchera les différents examens complémentaires effectués (souvent multiples et redondants) depuis l'apparition des symptômes ainsi que les différents traitements entrepris (antalgiques, antispasmodiques etc..) avec une efficacité souvent nulle ou apportant un bénéfice clinique transitoire ou modéré. Les antécédents chirurgicaux digestifs sont primordiaux. Au cours du SII, mais probablement aussi au cours de toutes douleurs abdominales rebelles fonctionnelles, le risque que le patient subisse une intervention chirurgicale non justifiée est significativement augmenté. En analyse multivariée, par rapport à une population contrôle, les patients atteints de SII avaient plus souvent subi une cholécystectomie (Odd ratio : 2.09, IC 95 % : 1,89-2,31 ; P < 0,001), une appendicectomie (OR : 1,45, IC 95 % 1,33-1,56 ; P < 0,001), une hystérectomie (OR : 1,70, IC 95 % 1,55-1,87 ; P < 0,001) ou une chirurgie du rachis lombaire (OR : 1,22, IC 95 % 1,05-1,43 ; P < 0,001) (9). Effectuées à torts et sans effets sur les symptômes, les interventions abdominales peuvent même être la source de nouvelles interventions pour réséquer d'éventuelles brides.

Enfin l'interrogatoire recherchera des signes cliniques d'alarme, les « drapeaux rouges » de la littérature anglo-saxonne, dont la présence ou l'apparition devrait faire rechercher une pathologie organique. La valeur discriminante de ces signes cliniques a fait l'objet d'une littérature abondante (10). Hammer et al ont testé récemment la valeur discriminante de ces symptômes d'alarme sur une population relativement importante de patients ayant un SII prise en charge dans un centre universitaire (11). L'âge supérieur à 50 ans (OR : 2,96, IC 95 % : 1,47-5,94), la présence de sang rouge dans les selles (quel que soit le type de rectorragies) (OR : 2,19, IC 95 % : 1,06-4,52) et une diarrhée (OR : 2,69 ; IC 95 % : 1,03-7,02) étaient significativement associés à une pathologie organique. A l'inverse, le sexe féminin (OR : 0,43 ; IC 95 % : 0,22-0,86), une douleur répétée plus de 6 fois dans l'année écoulée (OR : 0,21, IC 95 % : 0,08-0,52) une douleur diffuse à tout l'abdomen (OR : 0,38, IC 95 % : 0,16-0,88), l'association de la survenue d'une douleur avec une diminution de la consistance des selles (OR : 0,47, IC 95 % : 0,23-0,96) et des signes de reflux gastro-oesophagien (OR : 0,36, IC 95 % : 0,13-0,98) étaient associés significativement à un diagnostic de SII. Ni l'intensité de la douleur, ni la présence de symptômes nocturnes notés par près de 44 % des patients ayant un SII, ni un amaigrissement, ni une anorexie n'étaient associés avec le diagnostic d'une pathologie digestive organique. Aucune étude n'a validé ces critères au cours du SDAF, il est probable que les résultats seraient assez proches.

Comme toujours l'examen clinique sera complet à la recherche d'une anomalie organique (hépatomégalie, adénopathies...) rarement retrouvée. L'examen appréciera les cicatrices abdominales et recherchera des arguments en faveur d'une atteinte organique ou fonctionnelle. Classiquement, lors de la palpation abdominale le patient ayant une douleur fonctionnelle grimace et ferme les yeux alors que celui ayant une atteinte organique reste attentif anticipant la réaction douloureuse (12). L'intérêt sémiologique de ce signe clinique n'a jamais été validé depuis sa description. En revanche, le test de Carnett permet de différencier les douleurs pariétales des douleurs somatiques profondes (13). Après avoir identifié la zone la plus sensible, souvent signalée comme limitée dans l'espace, il est demandé au patient de contracter la paroi abdominale (contraction volontaire, passage à la position assise). Une augmentation de la douleur est un argument en faveur d'une douleur pariétale, alors que l'absence de modification est en faveur d'une douleur profonde. Au cours du SDAF, Drossman signale que, dans son expérience personnelle, ce test est souvent positif remettant en cause sa nature discriminante (5).

## Démarche diagnostique

Actuellement, du moins en France, il est probable que tout patient consultant pour une douleur abdominale rebelle aura déjà « bénéficié » d'une exploration endoscopique haute et basse, d'un bilan biologique standard, d'une échographie abdominale et d'un scanner au minimum abdomino-pelvien. La pratique clinique dans un centre hospitalo-universitaire montre que, le plus souvent, ces examens ont été répétés au moins une fois par un ou plusieurs médecins. Une minorité de patients aura même eu une exploration de l'intestin par capsule vidéo bien que la rentabilité diagnostique de cet examen dans cette situation précise soit nulle ou au mieux médiocre (14-16). Bien que normaux, la majorité de ces examens doit cependant être effectuée au moins une fois afin d'éliminer les pathologies organiques les plus fréquentes, curables par un traitement adapté.

Une fois cette démarche initiale effectuée, quelques situations cliniques doivent être recherchées avant de retenir un diagnostic de douleur abdominale rebelle fonctionnelle. Les quelques diagnostics

différentiels énumérés ci-dessous ne représentent pas une liste exhaustive de toutes les maladies potentiellement responsables de douleurs abdominales rebelles mais seulement quelques-unes des situations, certaines rares ou mal connues, incriminées dans la genèse de ce symptôme.

### **Les douleurs « génétiques »**

#### Les porphyries aiguës (17)

Les porphyries hépatiques aiguës sont des maladies héréditaires autosomiques et dominantes potentiellement graves par leurs complications neurologiques. La prévalence du gène muté est d'environ 1/1000 pour la plus fréquente d'entre elles, la porphyrie aiguë intermittente. Elles sont caractérisées par l'accumulation et l'excrétion accrue de porphyrines et de leurs précurseurs [acide delta-aminolévulinique (ALA) et porphobilinogène (PBG)]. Les porphyries susceptibles de se révéler par des signes neuroviscéraux sont la porphyrie aiguë intermittente, liée à un déficit en PBG-désaminase, la coproporphyrine héréditaire, liée à un déficit en COPROgène-oxydase, et la porphyrie variegata, liée à un déficit en PROTOgène-oxydase. Il faut penser à une crise de porphyrie chez une femme jeune (bien que qu'il s'agisse d'une maladie autosomique, 80 % des malades sont des femmes âgées de 15 à 45 ans) présentant des douleurs abdominales très intenses, non localisées, associées à des douleurs lombaires irradiant parfois vers les membres inférieurs, des nausées et des vomissements et parfois une constipation. L'examen clinique retrouve un sujet irritable, anxieux, dépressif voire confus, l'examen abdominal est normal et il existe souvent des signes neurovégétatifs avec une tachycardie voire une hypertension. Typiquement, le diagnostic sera évoqué devant des urines se colorant en rouge après une exposition prolongée à la lumière, mais il faut bien admettre qu'au 21<sup>ème</sup> siècle ce signe classique est rarement noté compte tenu du développement de l'hygiène domestique. Il est important de rechercher des facteurs déclenchant comme la période menstruelle, des prises médicamenteuses susceptibles de déclencher la crise (liste des médicaments disponibles auprès du Centre Français des Porphyries, Hôpital Louis Mourier, 178 rue des Renouillers, 92700 Colombes), une infection ou un stress affectif et surtout une histoire familiale de porphyrie. Les examens complémentaires standards et les examens morphologiques sont négatifs. Mais, la faible spécificité des signes cliniques fait que le diagnostic est le plus souvent méconnu aboutissant à une errance médicale, à la prescription de traitements inadaptés pouvant majorer les symptômes et exposant à des complications. Le diagnostic repose sur l'élévation de l'ALA et du PBG dans les urines. Les risques d'une absence diagnostique sont de précipiter une atteinte neurologique grave soit par une chirurgie intempestive et dangereuse (en particulier en utilisant des agents anesthésiques contre-indiqués), soit par des traitements antalgiques inadaptés, soit de poser un diagnostic psychiatrique abusif.

#### L'intoxication au plomb

L'intoxication chronique au plomb a pour conséquences de bloquer la synthèse du glutathion ainsi que plusieurs enzymes impliquées dans la synthèse de l'hème aboutissant à l'accumulation de dérivés porphyriniques, expliquant les symptômes très proches de ceux notés au cours de la crise de porphyrie aiguë. Actuellement, la source de l'intoxication provient parfois de peintures contenant des sels de plomb (interdites depuis quelques années) mais surtout après absorption d'eau provenant de canalisations défectueuses. Le diagnostic sera confirmé par le dosage de la plombémie.

#### L'œdème angioneurotique héréditaire

Ce syndrome est lié à un déficit congénital, le plus fréquent, ou acquis, au cours de certaines pathologies auto-immunes ou de syndromes lymphoprolifératifs, en inhibiteur de la C1 estérase (18). Au cours des formes abdominales, les manifestations cliniques associent des douleurs abdominales souvent intenses, parfois associés à des épanchements séreux en particulier une ascite, pouvant à tort égarer vers une urgence chirurgicale. L'association à un œdème diffus ou laryngé, l'existence de crises antérieures similaires doivent faire évoquer le diagnostic par un dosage de l'inhibiteur en C1 estérase. Le principal piège diagnostique est de retenir à tort une manifestation allergique en présence de signes muqueux ou laryngés. L'évolution est le plus souvent spontanément favorable avec une disparition complète des symptômes en quelques jours.

## La fièvre méditerranéenne (19)

La fièvre méditerranéenne est une maladie héréditaire liée à la présence de mutations (40 mutations identifiées) sur le gène situé sur le chromosome 16. La manifestation clinique la plus fréquente est la survenue de douleurs abdominales, brutales, durant quelques jours, survenant dans un contexte fébrile. La douleur est souvent diffuse et très intense, parfois associée à une constipation. Elle disparaît en règle générale en quelques heures. Lors des crises, l'examen retrouve un abdomen sensible, météorisé avec parfois des signes cliniques et radiologiques d'occlusion incomplète. Le bilan biologique montre un syndrome inflammatoire. Très souvent, devant ce tableau pseudo-chirurgical les patients ont subi une ou plusieurs laparotomie blanche. Dans certains cas, il peut exister un syndrome occlusif voire une ascite ce qui renforce l'hypothèse diagnostique d'une urgence chirurgicale. Le diagnostic doit être évoqué devant l'origine ethnique du patient (essentiellement le pourtour méditerranéen) et sera confirmé par la recherche ultérieure des mutations. Le traitement de la crise est essentiellement symptomatique, le traitement préventif repose sur l'administration de colchicine.

### **Les douleurs liées à une maladie digestive**

#### La maladie cœliaque de l'adulte (MCA)

Plusieurs travaux ont montré que la prévalence de la maladie cœliaque de l'adulte était élevée chez des patients ayant un SII typique selon les critères de Rome I ou II. Selon les études, la fréquence de la maladie cœliaque, diagnostiquée sur des biopsies duodénales, était comprise entre 4,6 et 12 % des patients (20; 21), quel que soit le trouble du transit existant. Dans ces travaux, l'intensité des symptômes, notamment de la douleur, et leur mode évolutif n'était pas détaillée. Compte tenu du risque potentiel de laisser évoluer une maladie cœliaque, des différents modes de présentation de la maladie, de la simplicité du test, il paraît légitime de faire cette recherche chez des patients ayant une douleur abdominale rebelle bien que cette attitude n'ait jamais été évaluée dans ce cadre.

#### Les gastro-entérites à éosinophiles

Il s'agit également d'une entité rare (8 séries publiées regroupant seulement 357 patients) survenant dans la 3<sup>ème</sup> ou la 4<sup>ème</sup> décennie, touchant autant l'homme que la femme. Les signes cliniques révélateurs sont atypiques prenant le masque de douleurs abdominales d'allures fonctionnelles (78 %) avec souvent une diarrhée chronique (41 %) ou d'un syndrome dyspeptique avec nausées et vomissements. La biologie montre inconstamment une hyper-éosinophilie dans 75 % des cas et les biopsies endoscopiques un infiltrat à éosinophiles souvent intense (22).

#### L'infection par *Helicobacter pylori* (HP)

Le problème posé par HP dans les syndromes dyspeptiques rebelles est une question essentielle source d'une littérature abondante et conflictuelle (23). Les résultats des études randomisées montrent que, par rapport au placebo, l'éradication d'HP entraîne une amélioration modeste des symptômes le plus souvent non significatives. Reprenant les recommandations des sociétés savantes, il n'est pas utile de rechercher ni d'éradiquer HP dans le cadre de douleurs abdominales rebelles.

### **Les douleurs pariétales**

Mal connues du gastro-entérologue, les douleurs pariétales sont souvent de diagnostic difficile. Ainsi parmi 43 patients adressés par des gastro-entérologues à un centre anti-douleur pour prise en charge thérapeutique, le diagnostic du spécialiste était une douleur abdominale fonctionnelle dans près de 55 % des cas alors que pour les algologues il s'agissait de douleurs pariétales près de 3 fois sur 4 (13). Cette constatation n'est pas univoque. Une douleur viscérale peut avoir une projection trompeuse dans un territoire cutané particulier et une douleur abdominale peut également avoir plusieurs composantes, viscérale et non viscérale, qui doivent être prises en charge parallèlement pour soulager le malade de façon efficace. Enfin, dans certaines situations, notamment lors de douleurs abdominales basses ou

pelviennes d'origine viscérale, la douleur viscérale peut être à l'origine d'une attitude antalgique générant dans un second temps une douleur musculaire.

#### Les douleurs musculaires

Tous les muscles de la paroi abdominale peuvent être douloureux lors de leur mise en tension. Ces problèmes musculo-squelettiques surviennent à la suite de micro-traumatismes ou de tensions répétées, d'attitudes vicieuses et sont favorisés par la sédentarité. Parfois, ils sont secondaires à une douleur viscérale initiale. L'examen doit rechercher un tonus musculaire anormal, l'existence de points précis douloureux, une asymétrie de tonus musculaire d'un côté par rapport à l'autre. Les muscles présentant des zones localisées d'hypertonie sont habituellement raccourcis de façon spontanée et le patient peut se plaindre d'une douleur en fin de course pour un mouvement donné. A l'examen, lorsque ces muscles sont atteints, il peut exister une posture antalgique, le patient étant penché du côté douloureux.

#### Douleur pariétale due à une atteinte des nerfs cutanés abdominaux

Une composante pariétale pourrait exister dans 10 à 15 % des douleurs abdominales. Une douleur d'origine pariétale est suspectée lorsque le malade indique avec son doigt une zone douloureuse bien localisée et décrit une majoration de la symptomatologie lors de la toux et/ou des mouvements. La douleur pariétale est due notamment à un conflit, au niveau des zones aponévrotiques, de la branche antérieure des nerfs cutanés abdominaux (24). Ce conflit a lieu avant tout au niveau des zones aponévrotiques, le bord externe des muscles droits de l'abdomen (90 % des cas) ou la ligne blanche (10 %). Le conflit peut être induit ou accru par une augmentation de la pression intra-abdominale qui survient notamment lors de l'exonération, source de confusion avec une douleur d'origine digestive. L'existence d'un signe de Carnett est un élément clé pour le diagnostic.

#### Hernies pariétales

Les hernies pariétales sont également une cause de douleur. Les hernies de Spiegel se développent à travers la ligne semi-lunaire, au bord externe du muscle grand droit, et se situent en général à mi-distance entre l'ombilic et le pubis. Le diagnostic est facile lorsqu'il existe à ce niveau une tuméfaction impulsive à la toux. L'examen peut être plus difficile, notamment en cas de surcharge pondérale. L'échographie pariétale est alors utile au diagnostic.

### **Les douleurs projetées ostéo-articulaires**

#### Douleurs d'origine vertébrale

Une douleur à projection abdominale peut être d'origine vertébrale, due à tous les types d'atteinte osseuse ou ostéo-articulaires (24). Les dérangements intervertébraux mineurs sont fréquemment responsables de douleurs projetées trompeuses via l'irritation de la branche antérieure du nerf vertébral. La symptomatologie peut être favorisée par une recrudescence de l'activité professionnelle ou physique. L'atteinte de la branche antérieure déclenche une gêne ou une véritable douleur, le plus souvent unilatérale, de topographie iliaque.

#### Douleur d'origine costale

Le syndrome du rebord costal douloureux (syndrome de Cyriax) est dû à une sub-luxation de l'extrémité antérieure d'une des 8<sup>e</sup>, 9<sup>e</sup> ou 10<sup>e</sup> côte qui aboutit à un traumatisme de l'articulation chondro-chondrale et à une compression du nerf intercostal correspondant. Pour certains, près de 3 % des nouveaux consultants en gastroentérologie pour douleur abdominale souffriraient d'un syndrome de Cyriax (25). La douleur aiguë initiale pose peu de problèmes diagnostiques du fait de sa topographie clairement costale. En cas de retard diagnostique, cas le plus fréquent, la douleur peut devenir chronique et revêtir une séméiologie plus trompeuse. Elle peut devenir une sensation de brûlure ou de gonflement localisé dans l'épigastre ou l'hypochondre. Le diagnostic du syndrome de Cyriax est clinique : le crochetaje du rebord costal vers le haut déclenche une douleur vive et élective qui reproduit la douleur

spontanée. Le réveil de la douleur est lié au pincement du nerf intercostal par la manœuvre. Un claquement perceptible est parfois le témoin du retour en place du cartilage luxé.

### **Les adhérences post-opératoires**

Comme nous l'avons vu, statistiquement les patients ayant des douleurs abdominales rebelles ont un risque plus élevé d'avoir eu une intervention chirurgicale, le plus souvent sans rapport avec la pathologie initiale et sans effets sur l'évolution des symptômes. Dans bon nombre de cas, patients et médecins pensent que des adhérences abdominales secondaires à des interventions chirurgicales antérieures pourraient être à l'origine de leur douleur abdominale. Cependant, une étude contrôlée multicentrique a montré que la levée des adhérences par voie coelioscopique était sans intérêt dans cette situation (26).

### **Quelle démarche du diagnostic différentiel ?**

Dans la mesure où les patients ayant une douleur abdominale rebelle ont déjà eu la quasi-totalité des examens complémentaires disponibles, la démarche diagnostique à mener dans cette situation, si elle doit être exhaustive et rigoureuse, fait essentiellement appel à un interrogatoire et un examen clinique soigneux, éventuellement répétés lors de consultations ultérieures et à quelques examens complémentaires ciblés. Dans tous les cas, il est inutile, voire dangereux de répéter des examens qui seront normaux et qui alourdiront le coût de la prise en charge, sans soulager le patient.

## **Traitement**

Par définition, le traitement des ces douleurs abdominales rebelles fonctionnelles sera difficile. La mise en place d'une relation patient médecin positive et établir des objectifs thérapeutiques raisonnables sont les clés d'une prise en charge efficace. La mise en évidence d'un support organique imposera un traitement spécifique qui ne sera pas détaillé. Le traitement des douleurs pariétales est assez mal codifié, sortant du domaine de la gastro-entérologie. Il repose sur des injections locales d'anesthésiques éventuellement associés à des anti-inflammatoires (26) voire à une kinésithérapie.

### **La relation patient médecin**

Une attitude empathique du médecin, c'est à dire acceptant la réalité de la plainte douloureuse et de ses retentissements multiples, tout en maintenant une distance objective doit être l'étape initiale (27). Il est probable que, comme au cours du SII, cette attitude améliore le pronostic à long terme de ces syndromes fonctionnels alors qu'une attitude négative remettant en cause la véracité de la plainte douloureuse, rejetant l'origine des symptômes sur le psychosomatique ou le stress, aggrave l'évolution des symptômes (28). Cette démarche doit être initiée lors de la consultation initiale mais sera reprise et développée lors de consultations ultérieures programmées à intervalles réguliers. Entre chaque consultation, le patient pourra tenir un carnet de symptômes y notant leur intensité, leur fréquence et les facteurs déclenchant éventuels. Bien que non validé de manière prospective, cela pourrait éventuellement guider la prise en charge ultérieure.

### **Plan thérapeutique**

Promettre au patient une guérison rapide et durable n'est pas un objectif thérapeutique raisonnable à proposer au patient qui ne l'attend pas, souvent lassé des promesses non tenues. En revanche, convenir d'une mise à plat progressive des symptômes, essayer différents traitements en expliquant clairement leurs modes d'actions, notamment pour les antidépresseurs, semblent permettre d'obtenir de meilleurs résultats.

### **Traitements médicaux**

Il est toujours nécessaire d'essayer de corriger un trouble du transit associé, le plus souvent une constipation, par les traitements adaptés.

Dans la situation des douleurs abdominales rebelles fonctionnelles les antalgiques simples de niveau 1 ou de niveau 2, ainsi que les anti-inflammatoires non stéroïdiens ne sont pas efficaces en règle générale. Les opiacés, antalgiques de niveau 3, ne doivent pas être utilisés compte tenu du risque potentiel de dépendance et surtout car ils induisent une constipation. Les antispasmodiques disponibles sur le marché français ne sont pas efficaces dans ces situations.

Les antidépresseurs, notamment les antidépresseurs tricycliques, sont sans doute efficace. Au cours des formes rebelles du SII, une méta-analyse réalisée à partir des quelques essais publiés (29) puis une étude randomisée bien menée (30) ont montré que les antidépresseurs tricycliques étaient efficaces. Cet effet semble indépendant de la dose et de l'existence de troubles de l'humeur associés (31). Il y a peu de données concernant les inhibiteurs de recapture de la sérotonine. Dans une étude, Tabas et al ont montré que la paroxétine améliorait les symptômes de SII (32) alors que Kuiken et al ont montré que la fluoxétine était inefficace (33). Aucune étude randomisée n'a été publiée au cours de SDAF. Mais par analogie aux patients ayant des douleurs chroniques qualifiées de « psychogènes » (34), il est probable que les antidépresseurs sont efficaces dans ce cadre précis. En règle générale, l'acceptabilité des patients est médiocre si les bases du traitement antidépresseur ne sont pas expliquées. L'expérience acquise dans les centres anti-douleurs a montré, qu'à faible doses, les antidépresseurs ont un effet antalgique. En pratique quotidienne, l'utilisation de petites doses d'amitriptyline (5 à 10 mg/j) le soir sous forme de goutte et en augmentant progressivement la dose par palier tant que la tolérance est bonne, permet une amélioration au moins partielle des symptômes. L'association antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs de capture de la sérotonine n'a jamais été testée dans la littérature mais Drossman signale une « certaine » efficacité dans sa pratique clinique (5). Le délai d'action est variable, un effet retardé après quelques semaines est parfois noté ce qui impose de poursuivre le traitement de manière prolongé avant de conclure à un échec.

### **Soutien psychologique et relaxation**

La prise en charge psychologique a été assez peu évaluée au cours des SII rebelles et du SDAF. Les thérapies cognitivo-comportementales personnalisées ou lors de groupe de parole semblent permettre une amélioration des symptômes (5; 30). En dehors de quelques centres spécialisés, ces traitements sont peu développés. L'hypnose et les autres techniques de relaxation profonde dans la prise en charge des formes rebelles de SII ont été longtemps critiquées. Sur la base d'un essai randomisée publiée en 1984, montrant une efficacité de l'hypnose au cours du SII (35), l'équipe de Manchester a poursuivi le développement de cette méthode thérapeutique en montrant un effet bénéfique à court et à long terme (36). D'autres n'ont pas retrouvé cet effet bénéfique de la relaxation (37). Aucune étude n'a été rapportée sur l'efficacité de ces méthodes au cours du SDAF proprement dit. Compte tenu du délai d'attente, supérieur à 1 an, pour débiter un traitement par hypnose pour SII à Manchester (36), il est probable qu'une partie de ces patients avaient des douleurs abdominales rebelles.

### **Prise en charge par un centre de traitement de la douleur**

Une approche multidisciplinaire au sein d'un centre de traitement la douleur est sans doute une option à retenir pour certains patients. La vision globale des praticiens y exerçant permet souvent de revoir le diagnostic initial, notamment en ce qui concerne les douleurs pariétales, et permet près d'une fois sur deux d'obtenir un effet thérapeutique rapide et prolongé (13).

## **Conclusion**

Les douleurs abdominales rebelles représentent un véritable challenge pour le gastro-entérologue. Si dans quelques cas, une origine organique (métabolique ou pariétale) est retrouvée, chez la majorité des patients le diagnostic de syndrome de douleur abdominale fonctionnelle sera finalement retenu. La prise en charge thérapeutique est délicate et devrait dans l'idéal reposer sur une approche multidisciplinaire associant gastro-entérologue, psychologue, algologue voire kinésithérapeute ou hypnothérapeute. En France, seule une minorité de ces patients peut être prise en charge par les trop rares centre de traitement de la douleur. Le développement de structures de consultation adaptées devrait être un objectif à atteindre dans les années à venir.

## RÉFÉRENCES

1. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Muller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999;45 Suppl 2:II43-II47.
2. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45 Suppl 2:II37-II42.
3. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993;38:1569-1580.
4. Dapoigny M, Bellanger J, Bonaz B, Bruley des Varannes S, Bueno L, Coffin B et al. Irritable bowel syndrome in France: a common, debilitating and costly disorder. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:995-1001.
5. Drossman DA. Functional abdominal pain syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:353-365.
6. Adler RH, Zamboni P, Hofer T, Hemmeler W, Hurny C, Minder C et al. How not to miss a somatic needle in the haystack of chronic pain. *J Psychosom Res* 1997;42:499-505.
7. Mertz H. Visceral hypersensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:623-633.
8. Prior A, Stanley KM, Smith AR, Read NW. Relation between hysterectomy and the irritable bowel: a prospective study. *Gut* 1992;33:814-817.
9. Longstreth GF, Yao JF. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis. *Gastroenterology* 2004;126:1665-1673.
10. Cash BD, Schoenfeld P, Chey WD. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2812-2819.
11. Hammer J, Eslick GD, Howell SC, Altiparmak E, Talley NJ. Diagnostic yield of alarm features in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Gut* 2004;53:666-672.
12. Gray DW, Dixon JM, Collin J. The closed eyes sign: an aid to diagnosing non-specific abdominal pain. *BMJ* 1988;297:837.
13. McGarrity TJ, Peters DJ, Thompson C, McGarrity SJ. Outcome of patients with chronic abdominal pain referred to chronic pain clinic. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1812-1816.
14. Bardan E, Nadler M, Chowers Y, Fidler H, Bar-Meir S. Capsule endoscopy for the evaluation of patients with chronic abdominal pain. *Endoscopy* 2003;35:688-689.
15. Fireman Z, Eliakim R, Adler S, Scapa E. Capsule endoscopy in real life: a four-centre experience of 160 consecutive patients in Israel. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:927-931.
16. Keuchel M, Hagenmuller F. Video capsule endoscopy in the work-up of abdominal pain. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004;14:195-205.
17. Nordmann Y, Puy H. Human hereditary hepatic porphyrias. *Clin Chim Acta* 2002;325:17-37.
18. Carugati A, Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema. *Mol Immunol* 2001;38:161-173.
19. Mor A, Gal R, Livneh A. Abdominal and digestive system associations of familial Mediterranean fever. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2594-2604.
20. Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, Pearce A, Ward AM, McAlindon ME et al. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet* 2001;358:1504-1508.
21. Shahbazkhani B, Forootan M, Merat S, Akbari MR, Nasserimoghadam S, Vahedi H et al. Coeliac disease presenting with symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:231-235.
22. Khan S. Eosinophilic gastroenteritis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:177-198.
23. Jian R, Coffin B. Should we take into account *Helicobacter pylori* infection in a patient with dyspeptic symptoms?. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:432-439.
24. Srinivasan R, Greenbaum DS. Chronic abdominal wall pain: a frequently overlooked problem. Practical approach to diagnosis and management. *Am J Gastroenterol* 2002;97:824-830.
25. Barki J, Blanc P, Michel J, Pageaux GP, Hachemane-Aourag S, Carabalona JP et al. Painful rib syndrome (or Cyriax syndrome). Study of 100 patients. *Presse Med* 1996;25:973-976.
26. Swank DJ, Swank-Bordewijk SC, Hop WC, van Erp WF, Janssen IM, Bonjer Hjet al. Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomised controlled multi-centre trial. *Lancet* 2003;361:1247-1251.
27. Zinn W. The empathic physician. *Arch Intern Med* 1993;153:306-312.

28. Owens DM, Nelson DK, Talley NJ. The irritable bowel syndrome : long-term prognosis and the physician-patient interaction. *Ann Intern Med* 1995 ; 122, 107-112.
29. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Balden E, Santoro J, Kroenke K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am J Med* 2000;108:65-72.
30. Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE, Diamant NE, Dalton CB, Duncan S et al. Cognitive-behavioral therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2003;125:19-31.
31. Halpert A, Dalton CB, Diamant NE, Toner BB, Hu Y, Morris CB, Bangdiwala SI, Whitehead WE, Drossman DA. Clinical response to tricyclic antidepressants in functional bowel disorders is not related to dosage. *Am J Gastroenterol* 2005;100:664-671.
32. Tabas G, Beaves M, Wang J, Friday P, Mardini H, Arnold G. Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2004;99:914-920.
33. Kuiken SD, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine does not change rectal sensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:219-228.
34. Fishbain DA, Cutler RB, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Do antidepressants have an analgesic effect in psychogenic pain and somatoform pain disorder? A meta-analysis. *Psychosom Med* 1998;60:503-509.
35. Whorwell PJ, Prior A, Faragher EB. Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of severe refractory irritable-bowel syndrome. *Lancet* 1984;2:1232-1234.
36. Gonsalkorale WM, Miller V, Afzal A, Whorwell PJ. Long term benefits of hypnotherapy for irritable bowel syndrome. *Gut* 2003;52:1623-1629.
37. Boyce PM, Talley NJ, Balaam B, Koloski NA, Truman G. A randomized controlled trial of cognitive behavior therapy, relaxation training, and routine clinical care for the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2209-2218.