

Troubles gastro-intestinaux – maux de ventre et modification des selles

Le syndrome du côlon irritable – une mise à jour destinée au praticien

A part la météo, il n'existe aucun sujet qui est discuté d'une manière aussi ignorante, a constaté W. Grant, que les fonctions intestinales. Il est donc grand temps d'en parler de manière franche et d'éclaircir plusieurs points sur le sujet du côlon irritable. Chaque traitement commence par un bon diagnostic. Et pour celui-ci, nous avons besoin d'une définition.

Il existe enfin une définition adéquate du syndrome du côlon irritable (SCI). Pour la pratique clinique, cela signifie se séparer de Rome (les critères de Rome II ou III sont souvent difficiles à appliquer en pratique).

La maladie est confirmée lorsque trois points sont remplis:

1. Des symptômes persistants chroniques (pendant au moins 3 mois) sont présents (par exemple, une douleur abdominale, un ballonnement) et qui sont référés par le patient et par le médecin à l'intestin et généralement associés à une modification du rythme des selles et de leur consistance.
2. Les désagréments doivent justifier la raison pour laquelle le patient cherche de l'aide et / ou se soucie.
3. Et ils doivent être si importants que la qualité de vie est compromise d'une manière pertinente.
4. La condition préalable est qu'il n'y pas d'autres changements pathologiques caractéristiques d'autres maladies qui sont probablement responsables de ces symptômes.



Dr méd. Martin Geyer
Wettingen

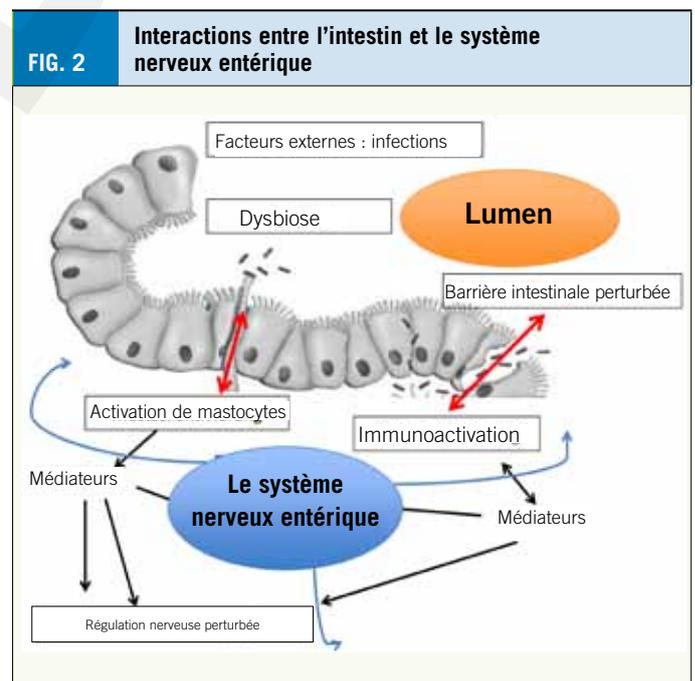
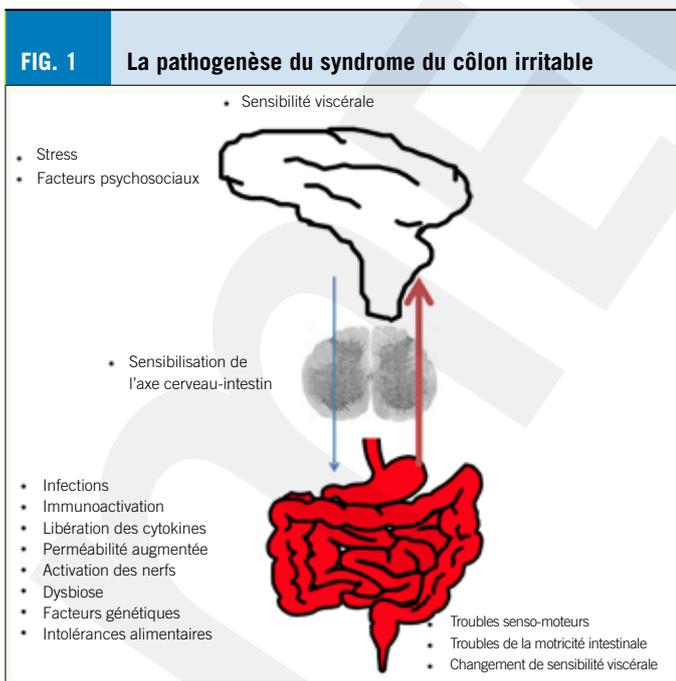
La maladie est fréquente

Il y a déjà 3000 ans, Hippocrate a décrit la clinique classique du SCI avec des douleurs abdominales, des altérations des selles, des ballonnements et un besoin pressant d'aller à la selle. La nomenclature de cette maladie a évolué au fil du temps. En 1928, Ryle a inventé le terme syndrome du côlon irritable.

Le taux le plus élevé des SCI diagnostiqués se situe en Italie et aux États-Unis (jusqu'à 50%). Toutefois, l'incidence est très similaire dans de nombreux pays, entre 5 et 20%. Les femmes sont plus souvent concernées par le SCI; cette répartition des sexes est plus prononcée chez les patients de moins de 50 ans. Puisque 30 à 90% des patients ne consultent pas un médecin, il existe un grand nombre de cas non diagnostiqués.

Contexte et physiopathologie

15 à 48% des patients atteints du SCI remplissent les critères des troubles somatoformes (2). Il existe une forte corrélation avec d'autres syn-



dromes fonctionnels (fibromyalgie, syndrome de fatigue chronique). Entre la moitié et les 2/3 des patients ont des antécédents de troubles de la nutrition (3).

Des corrélations intéressantes au niveau cellulaire ont également été découvertes. Chez les patients SCI, une perméabilité intestinale augmentée est présente, et celle-ci est associée à une hypersensibilité viscérale (4, 5). Sur la muqueuse intestinale, on trouve des réactions neuro-immunologiques (troubles de l'équilibre immunitaire entérique) avec une augmentation de la réponse immunitaire (les mastocytes, les lymphocytes T) et / ou des cellules entérochromaffines. Au moins chez certains patients, (ainsi, aussi chez les patients présentant un syndrome de côlon irritable post-infectieux) une activation immunitaire avec une augmentation de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires est constatée. Le profil médiateur altéré de la muqueuse conduit, en cas de côlon irritable, à une activation du système nerveux entérique. Il existe également une augmentation de l'innervation de la muqueuse. Les patients atteints du SCI perçoivent un ballonnement dans l'intestin (par exemple le rectum) plus tôt et déjà à des volumes faibles. Ils ressentent également les dilatations comme douloureuses plus tôt. Chez les patients IBS (irritable bowl syndrome), les stimuli de douleur viscérale conduisent à l'activation de régions différentes et plus grandes du cerveau (6). La cause se situe donc à différents niveaux: muqueux, spinal et cérébral (7-9). De plus, des troubles de la motilité ont été observés. Ainsi, par exemple, le passage de gaz intestinaux est plus difficile chez les patients SCI (10). La flore intestinale est également altérée (dysbiose) (11) et une prédisposition génétique semble préexister (12) (fig. 1 et 2).

Évolution et pronostic

Chez 5% des patients qui ont initialement été diagnostiqués avec un SCI, une maladie organique a pu être décelée dans le court à moyen terme suivant le diagnostic (13). Chez les patients ayant un diagnostic initial du syndrome du côlon irritable, il existe un risque relatif (RR) de 16,3 (IC 95% 6,6 à 40,7) de développer une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) dans les 5 ans à venir (14). Une proportion importante des patients atteints d'une MICI se manifeste d'abord avec des symptômes classiques du côlon irritable.

Après 7 ans, 55% des patients manifestent toujours un SCI, 13% ont montré une amélioration et 21% une réduction des symptômes. Le SCI n'est pas associé à une augmentation de la mortalité. Par contre, les patients atteints d'un SCI subissent plus souvent une intervention chirurgicale. Une partie des patients SCI a vécu un taux significativement plus grand d'événements stressants et douloureux que la population générale; des faits qu'ils ont aussi mentionnés dans l'anamnèse (15). Dans certains cas, le stress peut être admis en tant que co-facteur pour le développement ou la perpétuation du tableau clinique du côlon irritable. En particulier, l'anxiété et les troubles de panique (dans 40% des cas (16)) amenant leurs symptômes du système végétatif sont d'une importance particulière. En outre, la peur requiert régulièrement la volonté de clarification et l'assurance. La qualité de vie liée à la santé s'en retrouve souvent très limitée (17).

Diagnostic

Pour le diagnostic, une anamnèse typique, un profil et la gravité des symptômes, cohérents avec le syndrome du côlon irritable, sont importants. Une clarification spécifique liée aux symptômes est indispensable (tab. 1). Selon les caractéristiques des selles, 4 sous-types sont distingués: la diarrhée (IBS-D), la constipation (IBS-C), le type mixte (IBS-M) et le type alternant (IBS-A). Une confirmation du diagnostic

précoce ou, respectivement, l'exclusion fiable des diagnostics différentiels pertinents est recherchée.

Dans la période de suivi de 2-30 ans, il a pu être démontré que le diagnostic était exact dans 95% des cas et est resté inchangé (18, 19). Des symptômes d'alarme (comme du sang dans les selles, une perte de sang, une anémie, une perte de poids, des symptômes nocturnes, des symptômes progressifs) ont une haute spécificité pour une maladie sous-jacente inflammatoire ou maligne, mais en raison des conditions de très faible sensibilité ils ne jouent aucun rôle pour l'exclusion de ces maladies.

Comme mentionné précédemment, de temps en temps, les symptômes initiaux typiques d'un côlon irritable s'avèrent être, dans les étapes ultérieures, une MICI (14). Une méta-analyse a démontré que, chez plus de 4% des patients, les symptômes typiques d'IBS étaient à la base d'une maladie cœliaque non diagnostiquée (20, 21). Par conséquent, la MICI et la maladie cœliaque doivent être absolument exclues. Des symptômes du côlon irritable récents ou leur apparition après 50 ans, devraient, tout particulièrement, attirer notre attention. Lors d'une étude menée sur 3000 patients, l'incidence d'un carcinome du côlon dans la première année qui suit le diagnostic du syndrome du côlon irritable se situe à 1% et est donc nettement supérieure à celle de la population générale (RR 16! IC à 95% 17 à 41). Dans le suivi après une année, aucune différence n'a été remarquée (14). C'est la raison pour laquelle une coloscopie est indiquée pour les patients de SCI à partir de l'âge de 50 ans et, mieux encore, à partir de 40 ans. Chez les femmes, il est très important de penser au cancer de l'ovaire. Chez 85% des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, des symptômes typiques du côlon irritable se sont manifestés avant le diagnostic; la plupart comme des premiers signes et parfois plus de 6 mois avant le diagnostic (22).

TAB. 2 Traitement médicamenteux

Groupe de substance	Nombre d'études/ nombre de participants	Réponse et RR	Number needed to treat (95% CI)	Degré d'évidence ¹
Graines de psyllium (Metamucil®)	12/541	1.28 (1.04-1.54)	6 (3-50)	1a
Lubiprostone (Amitiza®)	2/1701	1.53 (1.25-1.79)	5 (4-14)	1b
Linacotide (Constella®)	4/2059	1.95 (1.3-2.9)	7 (5-11)	1b
Psychotropes Tricycliques ou des ISRS	9/575 5/230	1.47 (1.2-1.78) 1.6 (1.15-2.2)	4 (3-8) 3.5 (2-14)	1b
Spasmodolytiques	22/1778	1.34 (1.1-1.6)	3-7	1a
Huile de menthe (Colpermin®)	6/321	2.3 (1.69-3.13)	2.5 (2-3)	2b
Phytothérapeutique Iberogast-stw - 5	2/2756	1.68 (1.0-1.68)	2.2 (2-11)	1a
Probiotiques	10/981	1.41 (1.44-1.67)	4 (3-12.5)	2a
Rifaximine	5/1803	1.5 (1.2-2.0)	10 (3-12)	1b

¹ ACG (American College of Gastroenterology) recommandations

L'exclusion d'autres maladies potentielles, renforce la relation de confiance entre le patient et le médecin (rassurance), ce qui peut contribuer à la réussite thérapeutique. Ainsi, des visites médicales ultérieures et des diagnostics inutiles peuvent être évités. Il peut être utile de procéder selon l'acronyme I (ideas) C (concerns) E (expectations). Si nous connaissons les idées du patient concernant la relation ou la cause de ses symptômes ainsi que ses craintes, alors nous pouvons peut-être l'examiner de façon plus ciblée et dissiper certaines craintes spécifiques. Nous allons ainsi mieux répondre aux attentes du patient et peut-être éviter des examens additionnels et le « shopping » de médecins. La figure 3 montre ce qui est commun. Le tableau 1 résume les étapes de l'examen selon les symptômes et les diagnostics différentiels importants.

La calprotéctine joue un rôle important dans les selles (stable dans les selles pour 6 jours, une protéine se liant au calcium et au zinc et principalement originaire des neutrophiles et des monocytes) puisque elle démontre une sensibilité de 93% et une spécificité de 96% pour le diagnostic de la MICI. En conséquence, dans l'éventail des examens des douleurs abdominales, ce marqueur est apte à exclure avec une probabilité très élevée une MICI si sa valeur est normale.

Une diarrhée pendant plus de 6 à 8 semaines doit être examinée plus en détail (cf. tab. 1).

En cas de diarrhée, une malabsorption d'acide biliaire devrait être considérée comme cause et cela en forme idiopathique et pas seulement chez les patients opérés (par exemple, après une résection iléo-cæcale). Le taux de réponse à la cholestyramine est élevé avec 70 à 90%. Par conséquent, un traitement exploratoire est justifié. Une réponse rapide à la cholestyramine permet de supposer une malabsorption d'acide biliaire.

Après un examen standard et sous observation, les patients peuvent être traités une fois d'une manière empirique, notamment dans le cas des patients plus jeunes (<40 ans). Lors de la non-réponse et d'aggravation ou de changement des symptômes, ou encore de l'apparition de symptômes d'alarme, des examens supplémentaires au moyen de l'endoscopie, de l'échographie ou d'une imagerie plus étendue (par exemple CT de l'abdomen) sont indiquées obligatoirement.

Des intolérances alimentaires non spécifiques sont fréquentes chez les patients SCI. Éviter certains aliments d'une manière ciblée peut induire une amélioration considérable. Le dépistage diagnostique d'IgG dirigé contre certains antigènes alimentaires n'est que rarement pertinent et ne suffit pas pour le diagnostic de l'allergie. Pour cette raison, il ne devrait pas être effectué.

Il faudrait renoncer à la détermination quantitative de la flore des selles.

Une valeur diagnostique n'est pas prouvée (la flore du côlon se compose à > 90% d'anaérobies qui ne peuvent pas être détectés de manière fiable lors des récoltes de selles de routine).

S'il n'y a pas de nouveaux symptômes ou d'aggravations dans l'évolution de la maladie à la suite d'un diagnostic initial soigné, un nouveau diagnostic devrait être évité.

Traitement

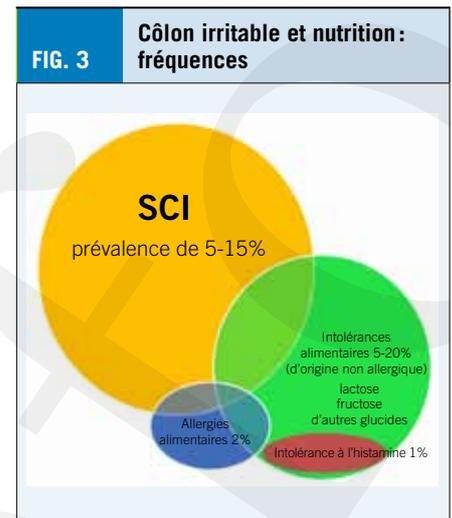
Il est important pour le traitement de transmettre un modèle individuel de la maladie plausible et un plan de traitement convenable. Des diagnostics différentiels potentiels et menaçants devraient être exclus d'une manière compréhensible pour le patient. Une relation positive médecin-patient est d'une signification importante et il est prouvé que cela conduit finalement à moins de consultations. L'expression ou l'attitude "Vous n'avez rien" montre un manque d'empathie et est un obstacle à la réponse thérapeutique.

Des problèmes psycho-sociaux et les conflits doivent être explorés, abordés et traités. Le traitement doit être orienté grâce aux symptômes (en cas de symptômes multiples, il est recommandé d'appliquer une thérapie combinée). Bien qu'utilisés par de nombreux patients, les traitements médicaux complémentaires ou alternatifs n'ont pas fait l'objet d'études suffisamment approfondies évaluant leur efficacité.

Concernant la thérapie nutritionnelle, les attentes des patients sont généralement excessives et dépassent les recommandations fondées sur l'évidence dans de nombreux cas. Mais il est également connu que l'effet placebo et la suggestion jouent un rôle important dans le traitement du syndrome du côlon irritable. Pour certains patients, en raison de l'hyperalgésie viscérale, le renoncement aux aliments provoquant des ballonnements est légitime, comme les légumineuses (pois, haricots, lentilles), les oignons, l'ail, le céleri, le chou (fleur, de Bruxelles) ainsi que les raisins, bananes, abricots, prunes, les bretzels et les bagels. Des patients SCI présentant une intolérance au lactose doivent suivre un régime sans lactose.

De temps en temps, des patients ont signalé des améliorations suite à un régime sans gluten. Le sujet de la sensibilité au gluten (Non-Celiac Gluten Intolerance) a fait l'objet d'une attention accrue au cours des dernières années et de diverses études ont été publiées (22-26). En outre, il n'est pas clair s'il s'agit d'une entité distincte. Biesiekierski (27) a démontré dans une étude randomisée double aveugle contre placebo sur des patients sans maladie coeliaque (biopsies duodénales normales, HLA-DQ2 et DQ8 négatifs) que les patients sans régime montraient plus souvent des symptômes que ceux suivant un régime sans gluten. Dans certains cas, il est donc légitime, après exclusion de la maladie coeliaque (par exemple des anticorps de transglutaminase négatifs et des anticorps totaux IgA normaux) de tester un régime de gluten réduit. Par expérience personnelle, certains patients y répondent.

Dans certaines études, il est soupçonné que certains symptômes sont au moins partiellement conditionnés par une détérioration de l'absorption des glucides. Les FODMAP (Fermentable, Oligo-, Di-, Monosaccharides And Polyols) transitent jusqu'à l'intestin grêle distal et le côlon où ils sont fermentés, et conduisent donc à des symptômes. Les FODMAP comprennent les fructanes (présent dans le blé, les oignons et les artichauts), les galactanes (légumes, choux, choux de Bruxelles), le lactose, le fructose, le sorbitol, le xylitol et le mannitol. Il est intéressant de remarquer que cette constatation est confirmée par l'observation de plusieurs patients, qui ont remarqué une amélioration des désagréments gastro-intestinaux en ôtant les produits de blé (Nota bene: Beaucoup de personnes en déduisent qu'elles ont la maladie coeliaque, ce qui est rarement le cas, mais celle-ci doit absolument être exclue). Chez des patients SCI, un régime sans FODMAP apporte un certain bénéfice clinique (28). Des patients avec côlon irritable avaient une augmentation des symptômes gastro-intestinaux et de la léthargie



en consommant des FODMAP (50 g/j) (29). Une autre petite étude a démontré une amélioration clinique chez les patients IBS-D sous un régime aux glucides restreints (20 g/j) (30).

Selon les méta-analyses Cochrane de 2005 et 2011 (31), des fibres et des fruits ont souvent un effet défavorable chez les patients SCI. Les fibres augmentent le volume de gaz. Néanmoins, les patients constipés peuvent être traités avec des fibres mais l'augmentation de leurs doses doit être faite lentement. Les formes solubles comme le psyllium / ispaghula (par exemple, Metamucil®) sont à privilégier. En règle générale, ils sont inefficaces contre les douleurs du côlon irritable. Seulement les études menées avec l'ispaghula ont démontré des effets positifs (32). En cas de constipation, des solutions de PEG (Molaxole®, Movicol®, Transipeg®) montrent également un effet bénéfique.

Suite à l'absence d'agonistes de la sérotonine sur le marché suisse, le prucalopride (Resolor®) a été introduit en 2013. Il est efficace en cas de constipation sévère. Par contre, il n'existe aucune étude sur le côlon irritable. Tout comme le lubiprostone (Amitiza®) - un activateur des canaux chlorure -, il s'agit d'un médicament très coûteux pour un petit groupe de patients atteints de constipation les plus sévères et réfractaires au traitement. En outre, ils ont besoin d'une prescription particulière. Le lubiprostone provoque souvent des effets secondaires, en particulier des nausées. Pour un prix relativement élevé (1 capsule à 2.-CHF), l'effet n'est que modéré avec un taux de réponse proche de 18% contre 10% pour le placebo.

Le linaclotide (Constella®) - un agoniste de la guanylate cyclase C non-résorbable et ainsi avec un profil d'effets indésirables favorable - augmente la sécrétion de chlorure et est donc efficace contre la constipation. De plus, il agit sur la modulation des afférences liées à la douleur (33, 34) (tab. 2).

Pour la diarrhée, le loperamide est autorisé ; avec une augmentation des désagréments abdominaux nocturnes démontrés par quelques études. Principalement, il existe un risque d'induction d'une obstruction. Grâce à son dosage précis, le comprimé lingual Imodium est à préférer (par exemple ¼-½ d'un comprimé).

En présence d'une comorbidité psychique, comme la dépression ou l'anxiété, des antidépresseurs doivent être prescrits; en cas d'IBS-D, plutôt les antidépresseurs tricycliques (ATC) et en cas de constipation, des IRSR. Les antidépresseurs sont également efficaces dans le traitement général des symptômes gastro-intestinaux et de la douleur (évaluation globale améliorée de 59% vs 39% pour le groupe placebo; amélioration de la douleur 54 vs 37%) avec un NNT entre 4 et 5 (30). En doses élevées, les antidépresseurs ont aussi des effets secondaires pertinents, de nature gastro-intestinale. Les IRSN (par exemple, la venlafaxine 37,5 mg) ont également un effet analgésique et modifient la douleur et se montrent, ainsi, avantageux théoriquement.

Lors d'une méta-analyse de 22 études contrôlées randomisées (ECR) menées auprès de 1778 patients (32), ainsi que lors d'une méta-analyse Cochrane de 13 études menées auprès de 1392 patients (30), l'efficacité des spasmolytiques a été démontrée avec un NNT entre 3 et 7. Les substances disponibles en Suisse sont la scopolamine (Buscopan®), la pinavérine (Dicetel®), la trimébutine (Debridat®) et l'huile de menthe poivrée (Copermin®). Pour la mébévérine (Duspatalin®), seulement une très petite étude a été menée dans laquelle le médicament n'était pas plus efficace que le placebo.

Pour la phytothérapeutique STW-5 (Iberogast®), un mélange de 9 extraits de plantes, l'évidence de son efficacité a pu être montrée (35), elle est particulièrement efficace contre les ballonnements. Sur la base de l'expérience pratique, un essai d'un mois de traitement est justifié,

puisque l'effet se montre souvent au fil du temps. Il est moins approprié dans la phase aiguë.

Pour les carminatives comme le siméticone (Flatulex®, Dysflatyl®, Aero OM®), aucune étude chez les patients SCI a été menée. Dans la pratique, l'effet est souvent modeste.

Les probiotiques sont un énorme marché (pour 2014, un chiffre d'affaires mondial de € 23.1 milliards est attendu), auxquels les patients donnent beaucoup d'attention et d'argent. En ce qui concerne le soulagement de la douleur, il existe trois études positives; deux avec le Bifidobacterium infantis (36, 37) (sur le marché suisse Infloran® en préparation avec Lactobacillus) et la troisième avec le Lactobacillus plantarum (38).

Les antibiotiques non absorbables montrent un effet positif dans plusieurs études (39, 40). Dans l'étude de Sharara, la rifaximine a amélioré les désagréments de 41,3% des patients contre 23% pour le placebo. Cependant, l'amélioration continue a été trouvée seulement dans 28,6% des cas contre 11,5% (placebo). Une colonisation bactérienne n'est pas un prérequis pour l'efficacité. La rifaximine est le mieux décrite pour un dosage de deux à trois fois par jour avec 200 à 400 mg pour 1 à 2 semaines. Actuellement, le Xifaxan® doit encore être acheminé depuis l'Allemagne (3 paquets pour le traitement avec 200 mg 2-0-2 pour 9 jours coûtent environ 120 euros). Par contre, l'autorisation de mise sur le marché pour la rifaximine en Suisse est attendue pour cette année.

En cas de ballonnements sévères et après l'exclusion d'une intolérance au lactose ou au fructose, un tel traitement peut être essayé. Principalement, un traitement antibiotique doit être appliqué d'une manière prudente.

(Article mis à jour et traduit de l'allemand)

Dr méd. Martin Geyer

Gastroentérologie Wettingen

Rosengartenstrasse 2

5430 Wettingen

geyer@gastroenterologie-wettingen.ch

+ **Conflit d'intérêts:** L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

+ **Références:**

sur notre site internet: www.medinfo-verlag.ch

Message à retenir

- ◆ Le côlon irritable est fréquent et touche plus de 10% de la population adulte
- ◆ Un diagnostic sûr est l'objectif initial. Le diagnostic dépend des symptômes et doit inclure tous les diagnostics différentiels importants. Il s'agit principalement de: la maladie cœliaque, la maladie intestinale inflammatoire chronique (confirmation chez les patients jeunes avec le test de calprotéctine dans les selles), le carcinome de l'ovaire (clarification gynécologique obligatoire) et le carcinome du côlon (en particulier à l'âge > 40). A partir de 40, au plus tard à 50 ans une coloscopie est indispensable
- ◆ Le diagnostic confirmé est suivi par une thérapie multimodale orientée vers les symptômes qui comprend un traitement médicamenteux, peut-être diététique et du coaching
- ◆ Des procédures diagnostiques répétées doivent être évitées. La surveillance par le médecin avec une bonne relation médecin-patient est très importante

Littérature :

1. Layer P, Andresen V, Pehl H et al. S3 Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). *Gastroenterol* 2011; 49: 237-293.
2. North CS, Downs D, Clouse RE et al. The presentation of irritable bowel syndrome in the context of somatization disorder. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 787-95.
3. Perkins SJ, Keville S, Schmidt U et al. Eating disorders and irritable bowel syndrome: is there a link? *J Psychosom Res* 2005; 59: 57-64.
4. Zhou Q, Zhang B, Verne GN. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain* 2009; 146: 41-6.
5. Coeffier M, Gloro R, Boukhettala N et al. Increased proteasome-mediated degradation of occludin in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1181-8.
6. Lawal A, Kern M, Sidhu H et al. Novel evidence for hypersensitivity of visceral sensory neural circuitry in irritable bowel syndrome patients. *Gastroenterology* 2006; 130: 26-33.
7. Bradette M, Delvaux M, Stumont G et al. Octreotide increases thresholds of colonic visceral perception in IBS patients without modifying muscle tone. *Dig Dis Sci* 12994; 39: 1171-8.
8. Bouin M, Poularde V, Baivin M et al. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology* 2002; 122: 1771-7.
9. Naliboff Bd, Muinakata J, Fullerton S et al. Evidence for two distinct perceptual alterations in irritable bowel syndrome. *Gut* 1997; 41: 505-12.
10. Serra J, Villoria A, Azpiroz F et al. Impaired intestinal gas propulsion in manometrically proven dysmotility and in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 293- e82.
11. Kassinen A, Krogus-Kurikka L, Makivuokkon H et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007; 133: 24-33.
12. Levy RL, Johns KR, Whitehead WE et al. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* 2001; 121: 799-804.
13. El-Serag HB, Pilgrim P, Schoenfeld P. Systemic review: Natural history of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 861-70.
14. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Wallander MA et al. Detection of colorectal tumor and inflammatory bowel disease during follow-up of patients with initial diagnosis of irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 306-11.
15. Drossman DA. Chronic functional abdominal pain. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2270-81.
16. Lydiard RB. Increased prevalence of functional gastrointestinal disorders in panic disorder: clinical and theoretical implications. *CNS Spectr* 2005; 10: 899-908.
17. Whitehead WE, Burnett CK, Cook RD et al. Impact of irritable bowel syndrome on quality of life. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2248-53.
18. Costanza CD, Longstreth GF, Liu AL. Chronic abdominal wall pain: clinical features, health care costs, and long-term outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 208: 395-9.
19. Holmes KM, Salter RH. Irritable bowel syndrome – a safe diagnosis? *Br Med J* 1982; 285: 1533-4.
20. Ford AC, Chey WD, Talley NJ et al. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 651-8.
21. Zipsper RD, Patel S, Yahaya KZ et al. Presentations of adult celiac disease in a nationwide patient support group. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 761-4.
22. Hamilton W, Peters TJ, Bankhead C et al. Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based-case-control study. *BMJ* 2009; 339: b2998.
23. Verdu EF, Armstrong D, Murray JA. Between celiac disease and irritable bowel syndrome the „no man’s land“ of gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1587.
24. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* 2013; 144: 903.
25. Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R et al. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology* 1980; 79: 801.
26. Kaukinen K, Turjanmaa K, Mäki M et al. Intolerance to cereals is not specific for celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 942.
27. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 508.
28. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG et al. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 765.
29. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1366.
30. Austin GL, Dalton CB, Hu Y et al. A very low-carbohydrate diet improves symptoms and quality of life in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 706.
31. Ruepert L, Quatero AO, deWit NJ et al. Bulking agents, antispasmodics and antidiarrheals for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (8): CD003460.
32. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM et al. Effect of fibre, antispasmodics and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a2313.
33. Lembo AJ, Harvey A, Schneier A et al. Two randomized trials of Linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med* 2011; 365: 527-36.
34. Johnston JM, Kurtz CB, MacDougall JE et al. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology* 2010; 139: 1877-86.
35. Madisch A, Holtmann G, Plewin K et al. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 271-9.
36. Mahony L, Mc Carthy J, Kelly P et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom response and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128: 541-51.
37. Wharwell 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.
38. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1143-7.
39. Sharara AI, Aoun E, Abdul-Baki H et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 326-33.
40. Pimentel M, Park S, Mirocha J et al. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 557-63.