

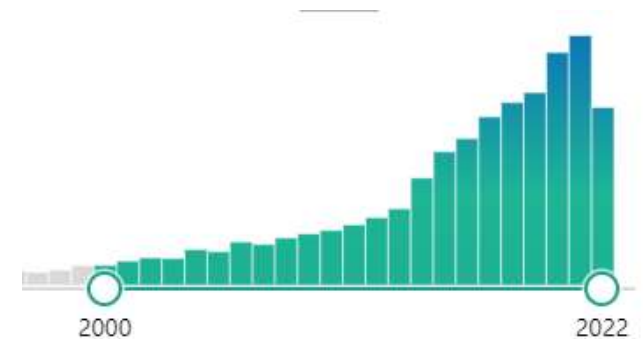
JOURNEE DE L'APSSII

QUOI DE NEUF dans le SII ?

7 octobre 2022

Dr Pauline Jouët

Hôpital Avicenne, Bobigny





Inserm



Institut national
de la santé et de la recherche médicale



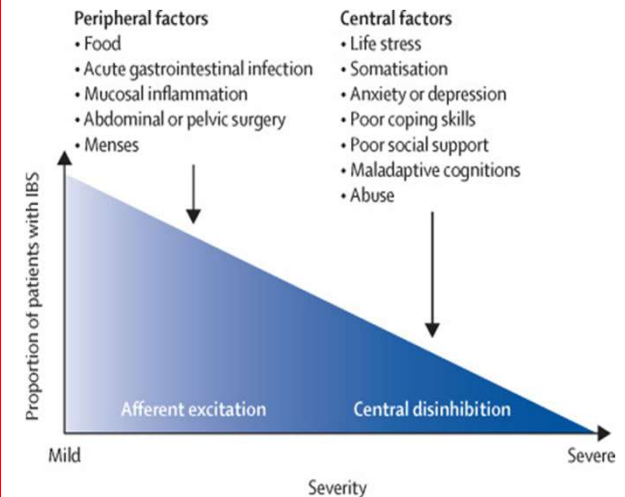
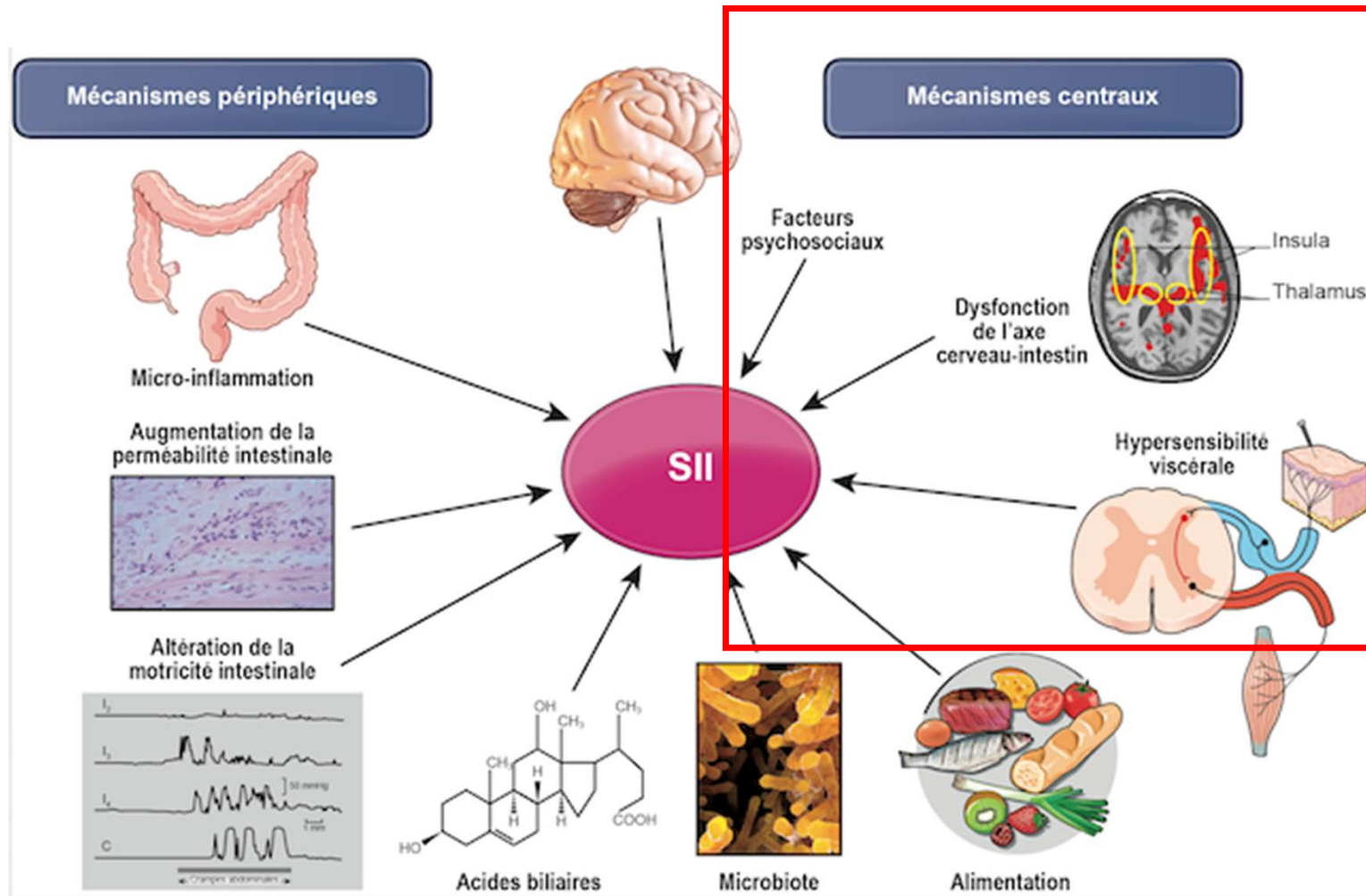
Laboratoire physiopathologie et pharmacologie clinique de la
douleur (LPPD): unité INSERM U987

Etude THERMAL GRILL

The thermal grill illusion of pain (TGIP) in chronic pain patients: a clinical marker of central sensitization?

Frédéric Adam^{1,2}, Pauline Jouët^{1,3}, Jean-Marc Sabaté^{1,3}, Serge Perrot^{1,4}, Nadine Attal¹ and Didier Bouhassira¹ Pain 2022.

SII et mécanismes physiopathologiques



Ford, Lancet 2020

Douleurs abdominales d'origine centrale ou nociplastiques

La douleur centrale : perturbation du traitement de la douleur par le système nerveux central qui produit

- une hyperalgésie (douleur amplifiée)
- une allodynie (douleur ressentie en réponse à des stimuli normalement non douloureux) diffuses.

Appelée aussi [douleur nociplastique](#)

Cause : **réponse disproportionnée du système nerveux central** par rapport au niveau des stimulations nociceptives périphériques

Douleurs abdominales d'origine centrale ou nociplastiques

- Douleurs abdominales au premier plan:
 - **continues** ou quasi continues
 - Type de douleurs : spasmodique, diffuse, ou sensation de brûlures
- **Peu de lien entre la douleur et l'alimentation/transit/menstruations**
- Impact important sur la qualité de vie
- Apparues depuis au moins 6 mois, présente dans les 3 derniers mois
- Pas de cause organique

Douleurs abdominales d'origine centrale ou nociplastiques

- Plus fréquente si femmes, âge : 40 ans, anxiété - dépression
- Peut être associée à d'autres comorbidités (fibromyalgie, Sd de fatigue chronique...)
- Consultations et explorations répétées, interventions chirurgicales fréquentes
- Physiopathologie proche du SII

➔ **Forme plus sévère de SII ?**

La Grille Thermique



Création d'une **illusion de douleur** avec une sensation paradoxale de brûlures produite par l'application de stimulations simultanées inoffensives de chaleur et de froid via une grille d'électrodes (thermal grill)

Thermal grill: alternance de barres chaudes et de barres froides

TGIP: Thermal Grill Illusion of Pain

THERMAL GRILL : hypothèse

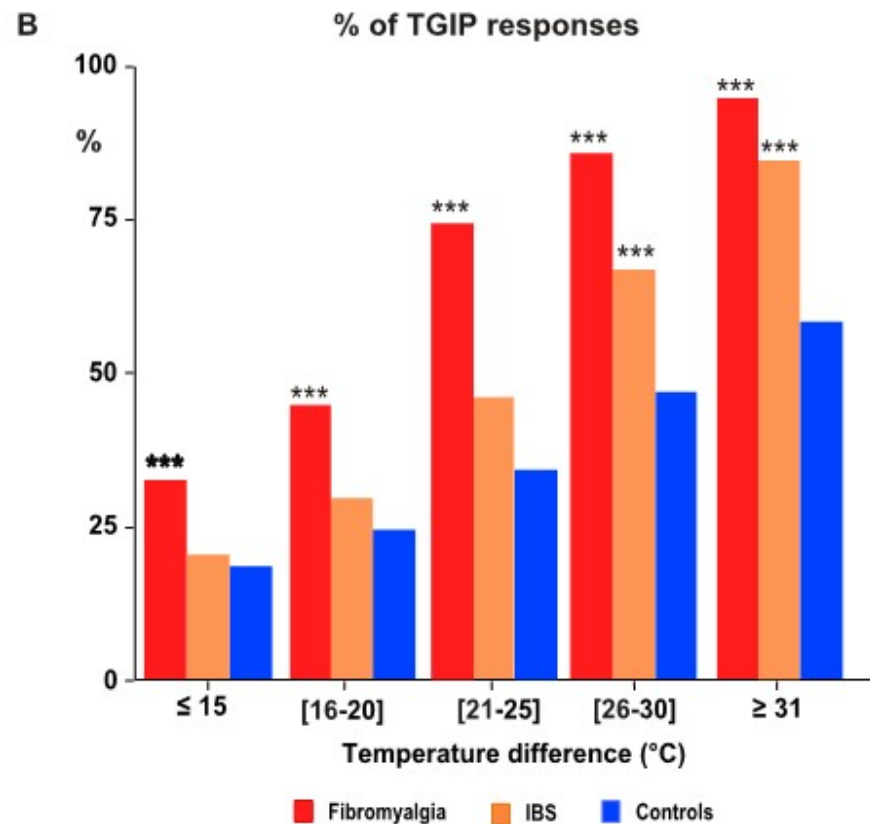
- Mécanismes de cette douleur provoquée inconnus
- Pourraient être proches de ceux des douleurs pathologiques, incluant les douleurs par sensibilisation d'origine centrale
- Hypothèse : les patients avec SII ou fibromyalgie pourraient avoir une douleur induite par la grille thermique (TGIP) plus importante en comparaison à des sujets sains

THERMAL GRILL: méthodes

- Méthodes:
 - large variété de combinaisons de stimulation par le chaud/froid via la grille thermique appliquée sur la main.
 - comparaison des sensations provoquées
- Nombre de patients inclus:
 - 30 patients avec fibromyalgie
 - 30 patients avec SII
 - 30 contrôles

THERMAL GRILL:

% de patients ayant une douleur provoquée par la grille thermique en fonction des différences de température



- Le % de réponse induite par la Grille thermique, l'intensité et le caractère désagréable de la TGIP étaient significativement plus important chez les patients que chez les contrôles
- Corrélation positive entre l'intensité de la TGIP et l'intensité de la douleur Clinique

THERMAL GRILL: conclusions

- La sensation de douleur induite par la grille thermique est plus importante chez les patients (SII , fibromyalgies) en comparaison à

**MERCI A TOUS LES MEMBRES DE L'APSSII
QUI
ONT PARTICIPE A CETTE ETUDE**

- La grille thermique pourrait être utilisée comme marqueur clinique de sensibilisation centrale chez ces patients

Efficacy of Tenapanor in Treating Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation: A 26-Week, Placebo-Controlled Phase 3 Trial (T3MPO-2)

William D. Chey, MD, AGAF, FACG, FACP, RFF¹, Anthony J. Lembo, MD², Yang Yang, PhD³ and David P. Rosenbaum, PhD³

Chey, Am J Gastroenterol 2021;116:1294–1303.

Mécanismes

- Approuvé par la FDA pour le traitement du SII-C en 2021
- Petite molécule peu absorbée inhibant la pompe à Na/H_2 isoforme 3 exprimée à la surface de l'intestin grêle et du colon proximal
- Diminue l'absorption de sodium et augmente l'excrétion de sodium et de liquide dans les selles

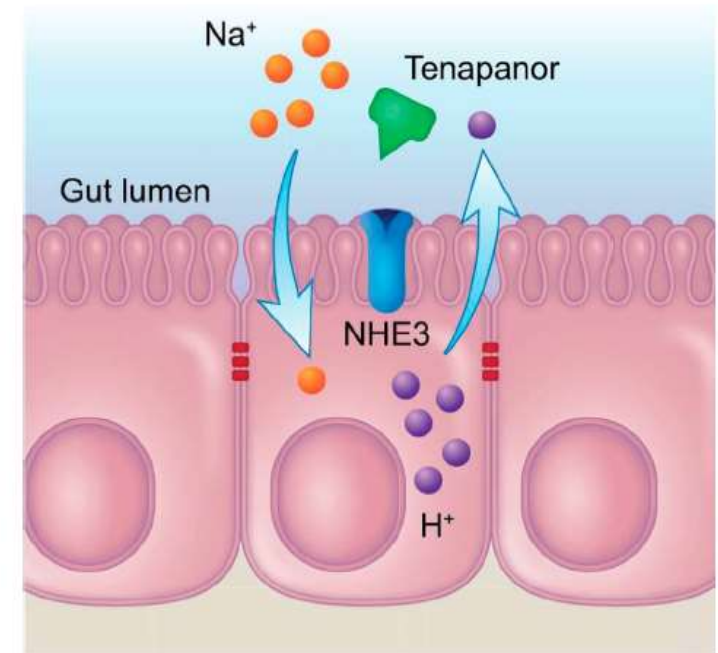


Figure 1. Mechanism of action. Tenapanor inhibits NHE3, which transports luminal sodium in exchange for cellular protons. NHE3, sodium/hydrogen exchanger isoform 3.

But de l'étude T3MPO-2

- Évaluer l'efficacité et la tolérance du tenapanor 50 mg matin et soir en comparaison au placebo pris pendant 26 semaines en cas de SII-C.
- Etude randomisée, en double aveugle, contrôlée vs placebo
- Inclusion par 92 centres aux USA entre Décembre 2015 and Aout 2017
- SII-C Rome III et ≤ 5 selles spontanées par semaine et < 3 selles complètes spontanées par semaine

Chey, Am J Gastroenterol 2021;116:1294–1303.

Critères de réponse

- Définition de la Réponse combinée :
 - diminution de 30% du score de douleur abdo en basal
 - et augmentation du nombre de selles complètes spontanées d'au moins 1 par semaine
- Critère Principal: réponse combinée au moins 6/12 premières semaines de traitement
- Secondaires:
 - Réponse sur le score de douleur abdo 6/12 semaines de traitement
 - Réponse sur le nombre de selles complètes spontanées 6/12 semaines
 - Réponse combinée pour 9/12 semaines
 - Réponse combinée pour 13/26 semaines

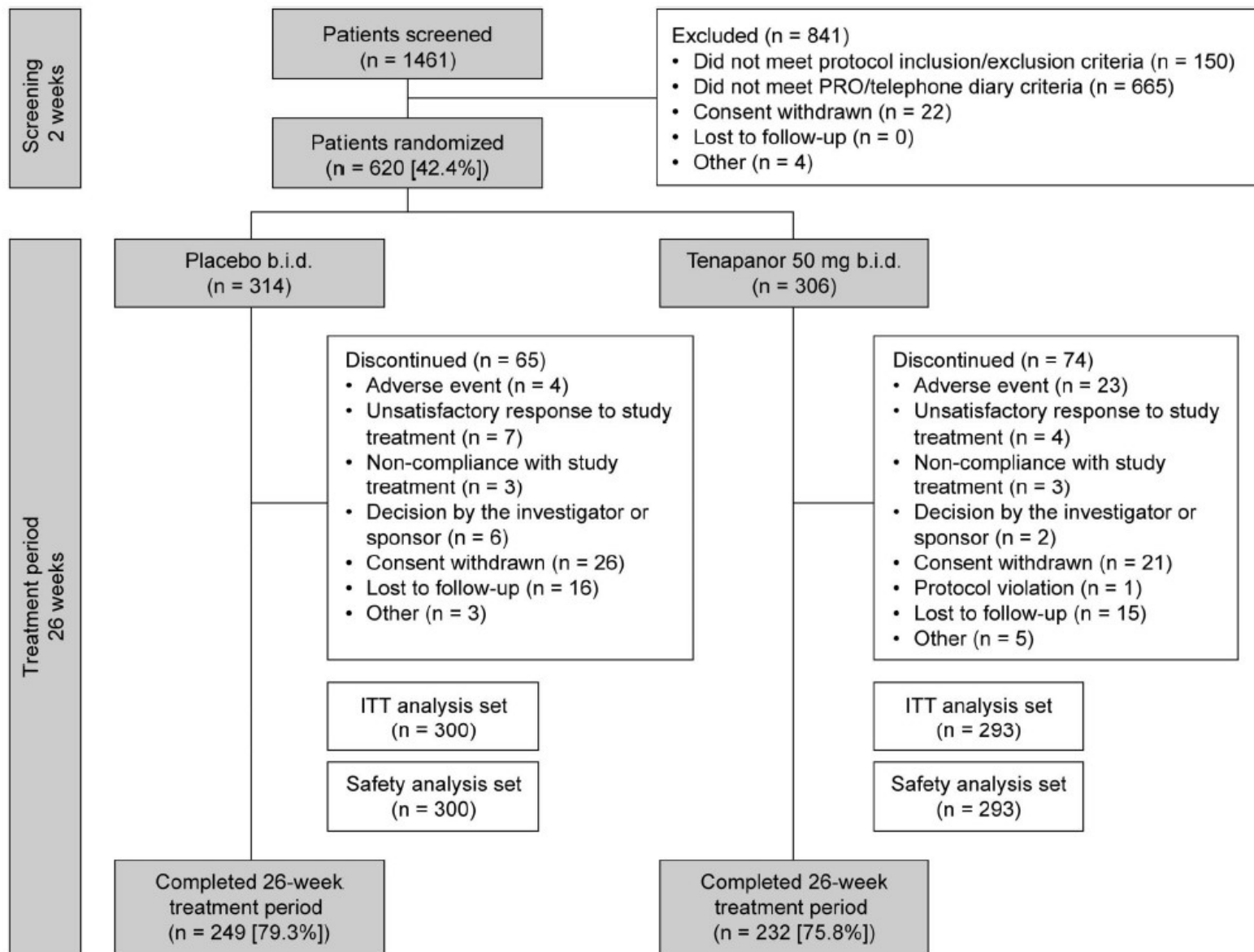


Table 1. Patient demographics and baseline IBS-related characteristics (ITT analysis set)

Demographic/characteristic	Placebo (n = 300)	Tenapanor 50 mg b.i.d. (n = 293)	Overall (N = 593)
Age, yr	44.8 (13.8)	46.1 (13.1)	45.4 (13.5)
Sex, n (%)			
Women	247 (82.3)	240 (81.9)	487 (82.1)
Race, n (%)			
White	192 (64.0)	185 (63.1)	377 (63.6)
Black or African American	92 (30.7)	92 (31.4)	184 (31.0)
Asian	9 (3.0)	12 (4.1)	21 (3.5)
Body mass index, kg/m ²	30.9 (7.3)	30.5 (7.2)	30.7 (7.2)
Duration of IBS symptoms before randomization, yr	11.1 (11.6)	11.1 (11.1)	11.1 (11.3)
Disease characteristic ^a			
Abdominal pain ^b	6.3 (1.7)	6.3 (1.7)	6.3
CSBMs per week	0.1 (0.3)	0.1 (0.3)	0.1
SBMs per week	1.7 (1.1)	1.6 (1.0)	1.6
Stool consistency ^c	0.5 (0.4)	0.5 (0.4)	0.5
Straining ^d	0.9 (0.6)	0.9 (0.6)	0.9
IBS severity ^e	3.9 (0.7)	3.9 (0.7)	3.9
Constipation severity ^e	4.0 (0.7)	4.1 (0.7)	4.0

b.i.d., twice daily; BSFS, Bristol Stool Form Scale; CSBM, complete spontaneous bowel movement; IBS, irritable bowel syndrome; ITT, intention-to-treat; SBM, spontaneous bowel movement.

Data are shown as mean (SD) unless otherwise stated.

^aData are shown as mean (SD) of the average of the weekly scores during the screening period for individual patients.

^bAssessed daily using a 0–10-point scale: 0 = none, 10 = very severe; the average weekly score was calculated from scores for all days during a valid week.

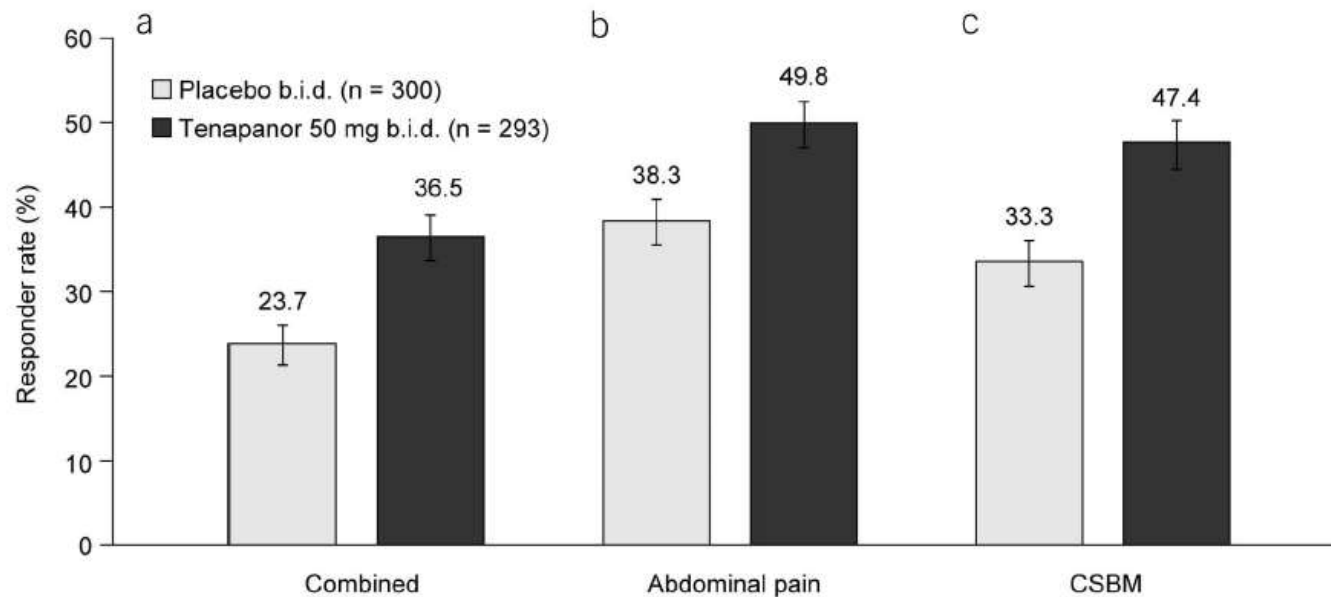
^cAssessed using the 7-point BSFS (17); the average weekly score calculated from scores for all valid SBMs during the week. For the purpose of calculating an average score, days with no stools were assigned a score of 0.

^dAssessed for each SBM using a 1–5-point scale: 1 = not at all, 5 = an extreme amount; the average weekly score was calculated from scores for all valid SBMs during the week.

^eAssessed weekly using a 1–5-point scale: 1 = none, 5 = very severe.

Chey, Am J Gastroenterol 2021;
116:1294–1303.

Réponse à 12 semaines

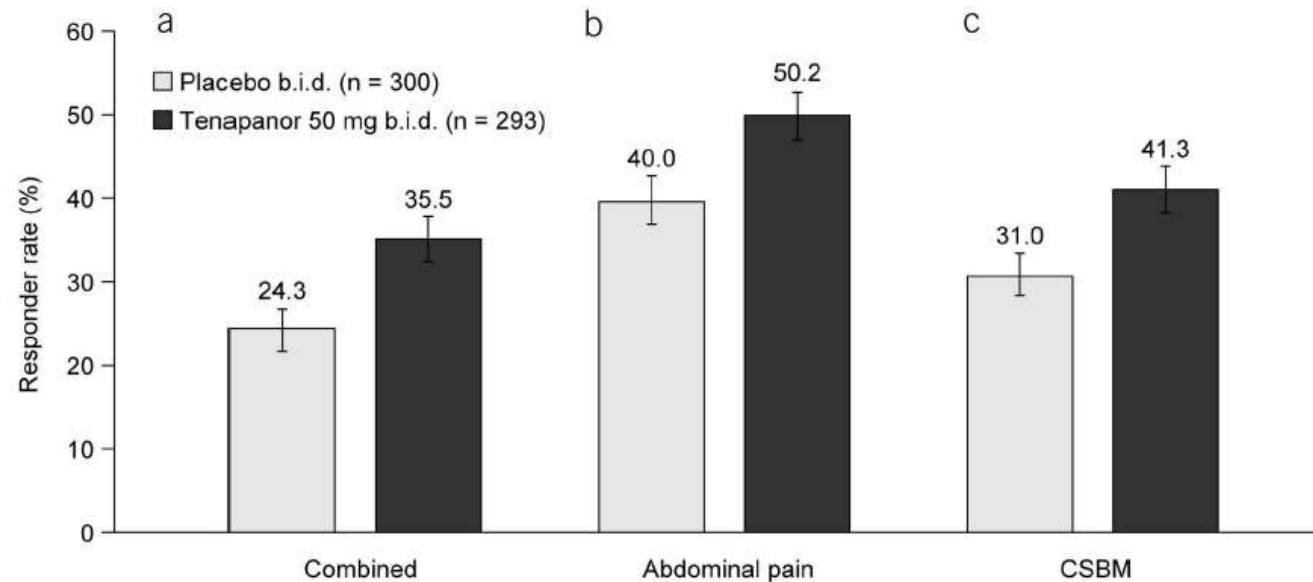


Responder rate, n (%)	71 (23.7)	107 (36.5)	115 (38.3)	146 (49.8)	100 (33.3)	139 (47.4)
Risk difference vs placebo, %	—	12.9	—	11.5	—	14.1
95% CI	—	(5.5–20.2)	—	(3.6–19.4)	—	(6.3–21.9)
Adjusted RR ^a	—	1.55	—	1.3	—	1.42
95% CI	—	(1.20–1.99)	—	(1.09–1.57)	—	(1.16–1.73)
CMH <i>P</i> value ^b	—	< 0.001	—	0.004	—	< 0.001

Figure 3. Six of 12-week responder rates (ITT analysis set): proportions of patients with (a) combined response for ≥ 6 of the first 12 treatment weeks (primary efficacy endpoint), (b) abdominal pain response for ≥ 6 of the first 12 treatment weeks (key secondary efficacy endpoint), and (c) CSBM response for ≥ 6 of the first 12 treatment weeks (key secondary efficacy endpoint). ^aThe adjusted RR was based on the ratio of responder rates for tenapanor 50 mg b.i.d. vs placebo b.i.d. stratified by pooled investigator sites using the Mantel–Haenszel method. ^bThe CMH *P* value was based on a 1 degree of freedom test for association between treatment (tenapanor and placebo), stratified by pooled investigator sites. b.i.d., twice daily; CI, confidence interval; CMH, Cochran–Mantel–Haenszel; CSBM, complete spontaneous bowel movement; ITT, intention-to-treat; RR, relative risk.

Chey, Am J Gastroenterol 2021;116:1294–1303.

Réponse à 26 semaines



Responder rate, n (%)	73 (24.3)	104 (35.5)	120 (40.0)	147 (50.2)	93 (31.0)	121 (41.3)
Risk difference vs placebo, %	–	11.2	–	10.2	–	10.3
95% CI	–	(3.8–18.5)	–	(2.2–18.1)	–	(2.6–18.0)
Adjusted RR ^a	–	1.46	–	1.25	–	1.33
95% CI	–	(1.13–1.88)	–	(1.05–1.50)	–	(1.07–1.65)
CMH <i>P</i> value ^b	–	0.003	–	0.013	–	0.010

Figure 5. Thirteen of 26-week responder rates (ITT analysis set; key secondary efficacy endpoint): Proportions of patients with (a) combined response for ≥ 13 of 26 treatment weeks, (b) abdominal pain response for ≥ 13 of 26 treatment weeks, and (c) CSBM response for ≥ 13 of 26 treatment weeks. ^aThe adjusted RR was based on the ratio of responder rates for tenapanor 50 mg b.i.d. vs placebo b.i.d., stratified by pooled investigator sites using the Mantel–Haenszel method. ^bThe CMH *P* value was based on a 1 degree of freedom test for association between treatment (tenapanor and placebo), stratified by pooled investigator sites. b.i.d., twice daily; CI, confidence interval; CMH, Cochran–Mantel–Haenszel; CSBM, complete spontaneous bowel movement; ITT, intention-to-treat; RR, relative risk.

Chey, Am J Gastroenterol 2021;
116:1294–1303.

Effet sur le nombre de selles spontanées et complètes par semaine

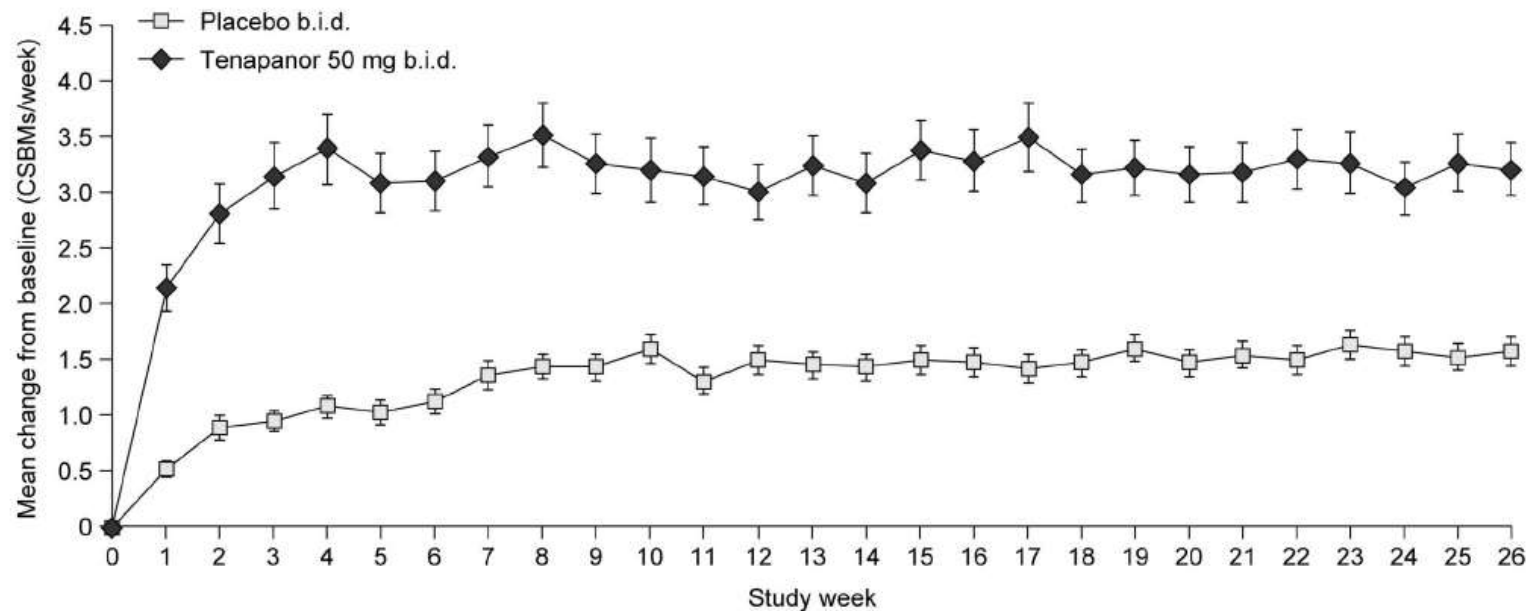


Figure 7. Mean change from baseline in the average weekly number of CSBMs over time (ITT analysis set). $P < 0.001$ vs placebo for all time points. P values were based on an ANCOVA model with treatment and pooled investigator site as factors and baseline value as a covariate. ANCOVA, analysis of covariance; b.i.d., twice daily; CSBM, complete spontaneous bowel movement; ITT, intention-to-treat.

Effet sur les douleurs abdominales: changement du score moyen par rapport à la basale

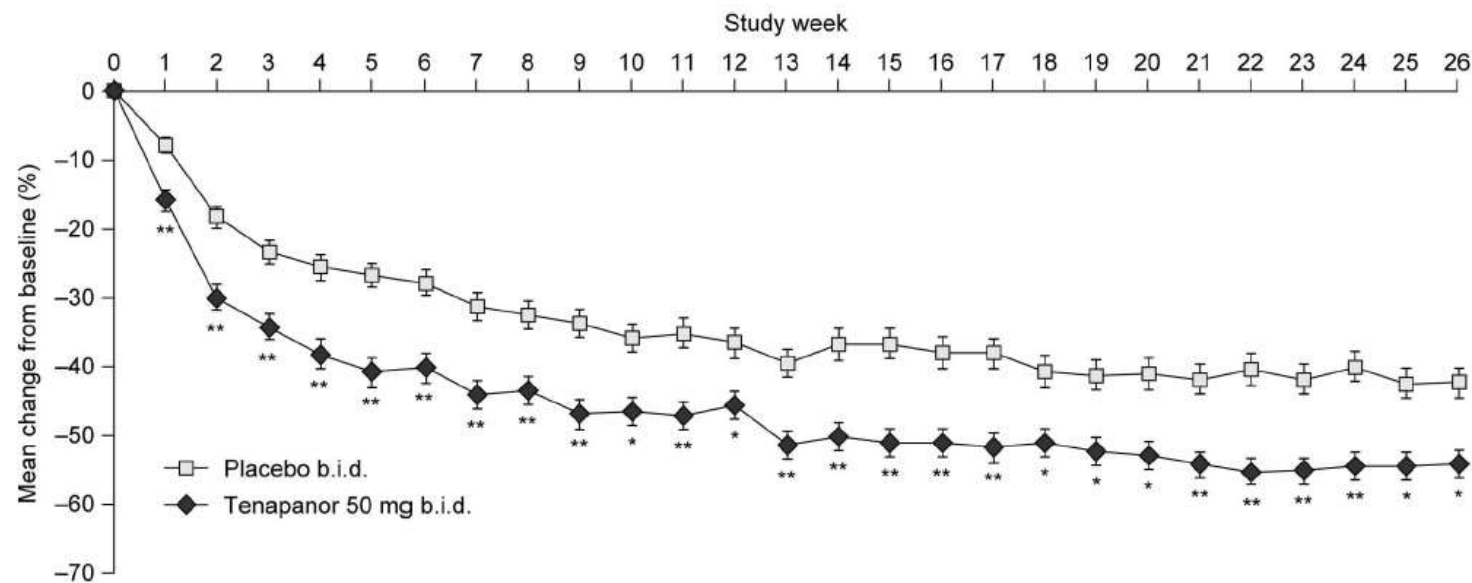


Figure 8. Mean change from baseline in the average weekly abdominal pain score over time (ITT analysis set). * $P < 0.01$, ** $P < 0.001$ vs placebo. *P* values were based on an ANCOVA model with treatment and pooled investigator site as factors and baseline value as a covariate. ANCOVA, analysis of covariance; b.i.d., twice daily; ITT, intention-to-treat.

Tolérance du traitement

Table 2. Overview of AEs (safety analysis set)

AEs, n (%)	Placebo (n = 300)	Tenapanor 50 mg b.i.d. (n = 293)
Any AE	124 (41.3)	143 (48.8)
Treatment-related AEs	28 (9.3)	64 (21.8)
Serious AEs	6 (2.0)	4 (1.4)
Deaths	0	0
AEs leading to study drug discontinuation	3 (1.0)	23 (7.8)
AEs by preferred term ^a		
Diarrhea	11 (3.7)	47 (16.0)
Abdominal distension	1 (0.3)	10 (3.4)
Flatulence	3 (1.0)	9 (3.1)
Nasopharyngitis	11 (3.7)	13 (4.4)

AE, adverse event; b.i.d., twice daily.

^aAEs by the preferred term occurring in $\geq 3.0\%$ of patients in the tenapanor treatment group and at a higher incidence than in the placebo group.

CONCLUSIONS

- Le ténapanor est un nouveau traitement efficace et bien toléré du SII-C
- Efficace sur le transit et sur les douleurs
- Approuvé par la FDA commercialisé sous le nom de IBSRELA® (labo Ardelyx)
- Pas d'autorisation de mise sur le marché européen.

Traitement du SII

Médicaments

Aliments
+ activité
physique

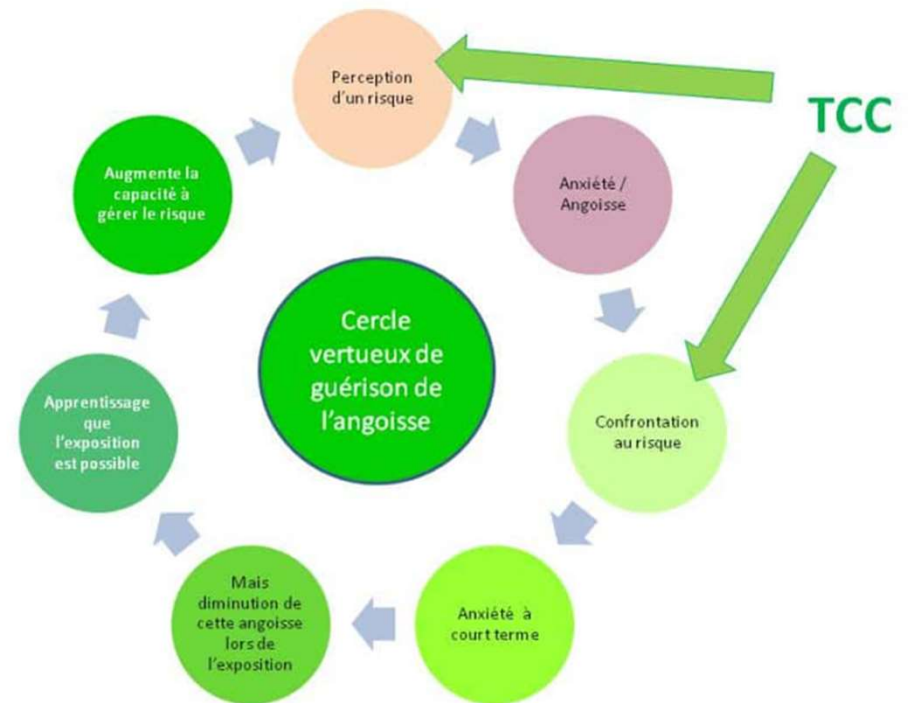
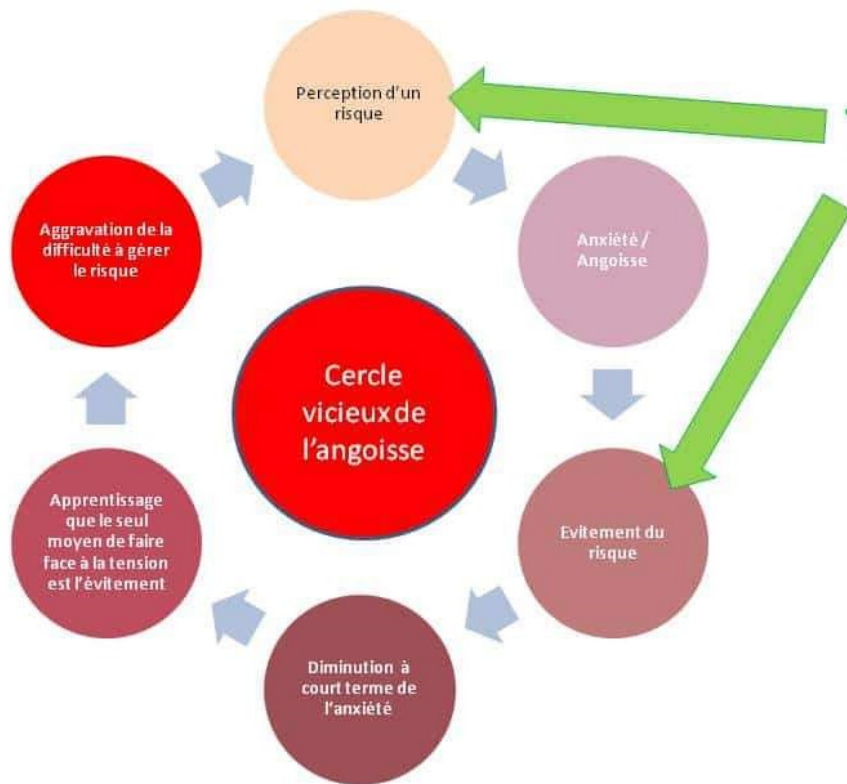


Traitements
alternatifs

Group Cognitive-Behavioral Therapy With Interoceptive Exposure for Drug-Refractory Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial

Shino Kikuchi, MD^{1,2}, Yuki Oe, MA^{3,4}, Yuri Ito, MA⁵, Takashi Sozu, PhD⁶, Yohei Sasaki, MA⁷, Masatsugu Sakata, MA², Yan Luo, MD², Ethan Sahker, PhD^{2,8}, Masaru Horikoshi, PhD⁴, Hiroshi Seno, MD, PhD¹ and Toshi A. Furukawa, MD, PhD²

Am J Gastro 2022



www.e-psychiatrie.fr

En cas de SII

L'anxiété spécifique aux symptômes GI peut:

Augmenter la sensibilité au symptôme

Augmenter l'hypervigilance

Diminuer la capacité à s'adapter aux symptômes

Principes des TCC en cas de SII

- Les professionnels exerçant les TCC sont principalement:
 - psychologues
 - psychiatres
 - psychothérapeutes
 - Médecins
- But:
 - Aider le patient à accepter les symptômes et les pensées/émotions associées à leur symptôme et à mieux les gérer
 - Exposer le patient à des situations qu'il cherche à éviter (interoceptive)
 - ➔ diminuer l'anxiété générée par les symptômes
- Utile en cas de SII mais peu d'études et de petites tailles ; Accès limité (thérapeutes formés)

Sessions de TCC

1. Explication sur l'effet de l'anxiété sur les fonctions digestives
2. Aide à détourner l'attention des stimulations susceptibles de provoquer des troubles digestifs
3. Rôle des pensées négatives pouvant exacerber les symptômes
4. Explication sur l'impact des conduites d'évitement entretenant l'angoisse liée aux symptômes
5. Mise en situations susceptibles de provoquer les symptômes
Ex Port d'habits serrés, retarder l'arrivée aux toilettes, ingérer des aliments susceptibles de provoquer des symptômes
6. Diminution des conduites visant à éviter les symptômes (aliments, prise de médicaments)
7. Aide à la gestion des symptômes

- Étude ouverte randomisée:
- TCC vs liste d'attente
- TCC: diminuer l'anxiété déclenchée par les sensations viscérales
 - 10 séances hebdomadaires (90 min) en groupe et une séance suppl à un mois + travail personnel à la maison
 - Une partie en ligne (covid).
 - Thérapeutes peu expérimentés
- Liste d'attente: éducation thérapeutique de 30 min en groupe
- Suivi à 27 semaines
- Réponse:
 - SII: diminution de 50 points du score de Francis (0-500)
 - QOL: augmentation de 14 points du score (0-100)

	GCBT-IE (n = 54)	Waiting list (n = 60)
Age, yr	41.9 (14.3)	37.4 (14.7)
Sex		
Women	35 (64.8)	37 (61.7)
Men	19 (35.2)	23 (38.3)
Duration of IBS		
0.5–2 yr	7 (13.0)	4 (6.7)
2–5 yr	10 (18.5)	7 (11.7)
5–10 yr	13 (24.1)	12 (20.0)
≥10 yr	24 (44.4)	37 (61.7)
IBS-SSS score, range 0–500	302.7 (70.6)	301.8 (66.3)
IBS-QOL total score, range 0–100	56.5 (18.6)	53.9 (20.3)
IBS subtype		
IBS diarrhea	33 (61.1)	34 (56.7)
IBS constipation	2 (3.7)	3 (5.0)
IBS alternating	9 (16.7)	10 (16.7)
IBS unclassified	10 (18.5)	13 (21.7)
Comorbid mental disorders	25 (46.3)	33 (55.0)
Psychotropic medications ^b	23 (42.6)	32 (53.3)
Smoking		

Patients SII en échec d'un traitement médicamenteux d'au moins 3 mois

Kikuchi, Am J Gastro 2022

Group cognitive behavioral therapy with interoceptive exposure (GCBT-IE) for drug-refractory irritable bowel syndrome (IBS): **A Randomized Controlled Trial**

PARTICIPANTS

Age 18-75
Medication
(≥3 months)



Moderate-to-severe IBS

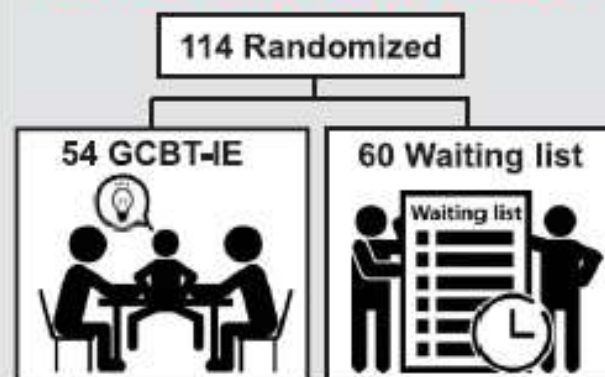
114 participants recruited
Age mean (SD): 39.5 (14.6)
Women: 72 (63.2%)

SETTING

Self-referral
or
Referral from
178 primary care
12 secondary care
2 tertiary care
Kyoto University Hospital



INTERVENTION & COMPARISON



Both arms completed self-monitoring diaries and continued treatment as usual.

PRIMARY OUTCOMES

IBS-SSS (IBS symptom severity)
IBS-QOL (IBS specific quality of life)
Time: at week 13 after randomization

RESULTS

	Difference in LS means changes (95% CI)
IBS-SSS	
4 weeks	-9.7 (-38.8 to 19.4)
9 weeks	-40.7 (-73.0 to -8.4)
13 weeks	-86.1 (-117.3 to -55.0)
IBS-QOL	
4 weeks	3.3 (-1.3 to 7.9)
9 weeks	13.3 (8.4 to 18.2)
13 weeks	20.3 (15.2 to 25.3)

This study supports **GCBT-IE** as an **efficacious treatment for people with drug-refractory IBS.**

Kikuchi et al. *Am J Gastroenterol.* [2022]. [doi:10.14309/ajg.0000000000001664]

All icons above are from [https://www.ae-illustr.com and https://pictogram-free.com/index.html].

AIG The American Journal of
GASTROENTEROLOGY

TCC vs liste d'attente: effet sur le score de SII et la QoL

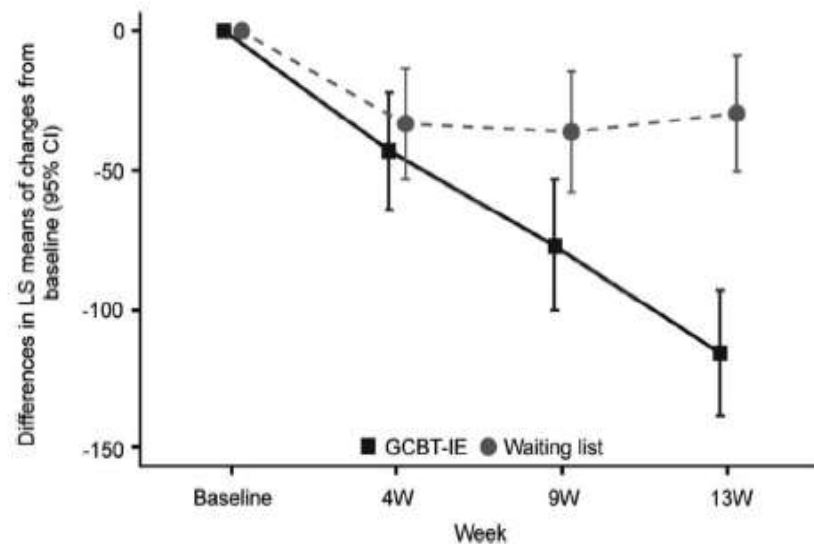


Figure 2. LS mean changes in IBS-SSS up to week 13 in the GCBT-IE and WL arms. CI, confidence interval; GCBT-IE, group cognitive-behavioral therapy with interoceptive exposure; IBS-SSS, Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Score; LS, least squares; WL, waiting list.

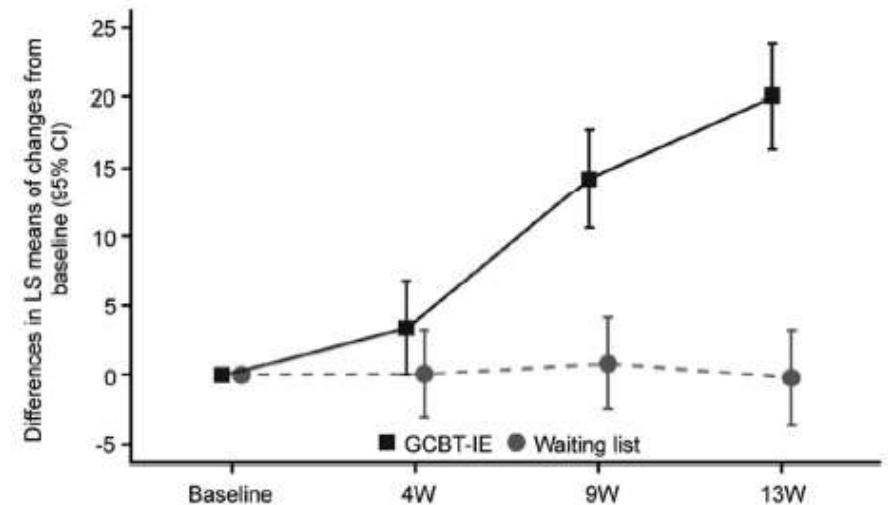


Figure 3. LS mean changes in the IBS-QOL up to week 13 in the GCBT-IE and WL arms. CI, confidence interval; GCBT-IE, group cognitive-behavioral therapy with interoceptive exposure; IBS-QOL, Irritable Bowel Syndrome Quality of Life Measure; LS, least squares; WL, waiting list.

Kikuchi, Am J Gastro 2022

Les effets bénéfiques étaient maintenus à 27 semaines.

CONCLUSIONS

- La Thérapie Cognitive et Comportementale peut diminuer les symptômes de SII et améliorer la qualité de vie de patients SII réfractaires aux traitements médicaux.
- Cet effet a été démontré alors que la TCC était effectuée en partie en ligne, en groupe et par des thérapeutes peu expérimentés (un gastroentérologue et un psychologue avec peu d'expérience des TCC).

Gastrointestinal post-acute COVID-19 syndrome

Hadar Meringer^{1,2} and Saurabh Mehandru^{1,2}✉

Quelques chiffres sur le SARS-CoV-2

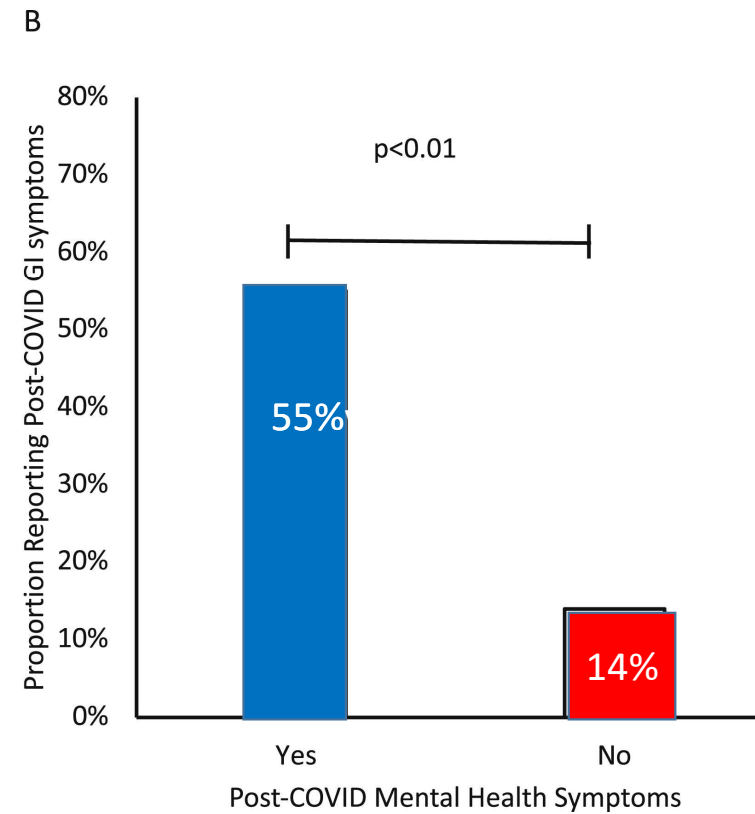
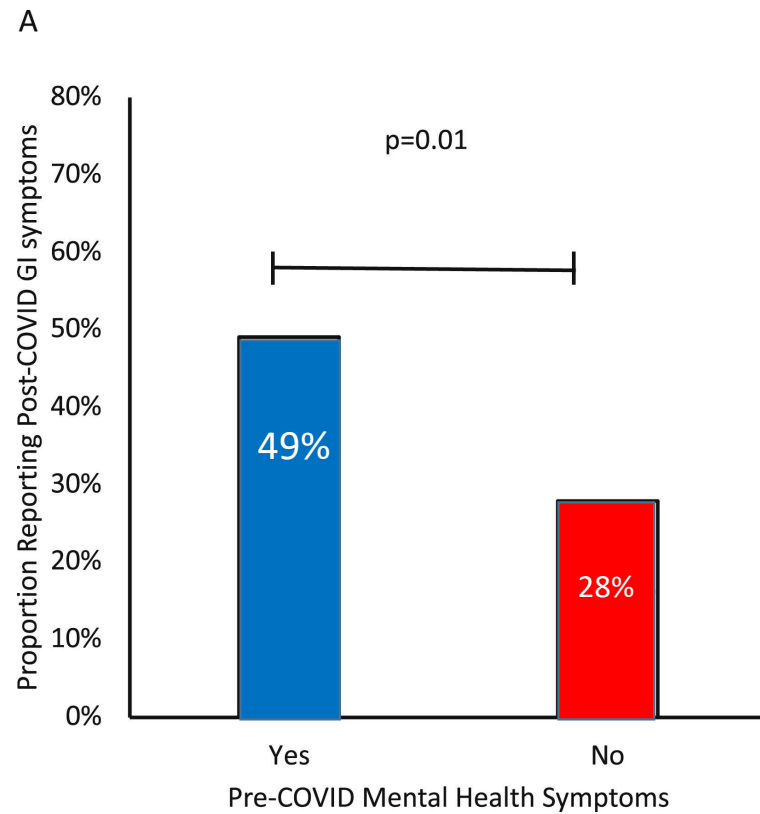
- 447 millions de cas, 6 millions de décès
- COVID aigu:
 - associé à des nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales
 - Prévalence ? 10 à 60%
- COVID long ou état post-covid: état associé à des symptômes
 - Systémiques (fatigue)
 - Neuropsychiques (anxiété, dépression)
 - Cardio-respiratoires
 - Gastro-intestinaux
- COVID long digestif: perte d'appétit, nausées, perte de poids, douleurs abdo, reflux gastro-oesophagien, dysphagie, troubles de la motricité digestive, SII

Fréquence des signes digestifs de COVID long ?

- Sur 1783 COVID: 749 ont répondu à un questionnaire
 - 29% de troubles digestifs à 6 mois
 - Symptômes: diarrhée 10%, constipation 11%, douleurs abdo 9%, nausées/vomissements 7%, RGO 16%
- Causes ?

Blackett, Gastroenterology 2022;

 - Persistance prolongée du virus dans de nombreux organes comme le tube digestif et le système nerveux central
Mais pas de lien évident entre la persistance du virus et les symptômes
 - Etat inflammatoire chronique
 - Influence du microbiote sur le risque de développer des symptômes post covid.
 - Augmentation du risque si symptômes type anxiété ou tristesse (avant et après COVID)



Blackett, Gastroenterology 2022;

A RETENIR

- La grille thermique (provoquant une illusion de douleur) peut constituer un outil intéressant pour l'étude de la douleur abdominale d'origine centrale.
- Le tenapanor est un nouveau traitement du SII-C disponible aux USA .
- L'utilisation des thérapies cognitives et comportementales peuvent être utiles dans la prise en charge du SII réfractaire aux traitements médicamenteux.
- Au décours d'une infection aigue au COVID-19, des symptômes digestifs peuvent persister avec parfois un SII post-infectieux, surtout chez les patients ayant des symptômes anxio-dépressifs .