

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 2 juin 2016 à Poitiers
par **Mademoiselle Laure Layrisse**

« Efficacité clinique des antispasmodiques musculotropes dans la douleur abdominale : revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais cliniques randomisés contre placebo. »

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur José Gomes Da Cunha

Membres : Madame le Professeur Marie-Christine Pérault
Madame le Professeur Christine Silvain
Monsieur le Docteur Rémy Bousageon

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Rémy Bousageon



Le Doyen,

Année universitaire 2015 - 2016

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (surnombre jusqu'en 08/2018)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- EUGENE Michel, physiologie (surnombre jusqu'en 08/2016)
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
- GUILLET Gérard, dermatologie
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (en détachement)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (surnombre jusqu'en 08/2018)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PAQUEREAU Joël, physiologie (jusqu'au 31/10/2015)
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- POURRAT Olivier, médecine interne (surnombre jusqu'en 08/2018)
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (surnombre jusqu'en 08/2017)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie (ex-CATEAU)
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

- BINDER Philippe
- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BOUSSAGEON Rémy
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- JORDAN Stephen, maître de langue étrangère
- SASU Elena, contractuelle enseignante

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2016)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMBERT Jacques, biochimie
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

À mon jury

A Monsieur le Professeur Gomes Da Cunha, merci de me faire l'honneur de présider ce jury et d'évaluer la qualité de mon travail, merci de votre disponibilité.

A Madame le Professeur Pérault et Madame le Professeur Silvain, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury afin d'évaluer la qualité de mon travail.

A Monsieur le Docteur Rémy Bousageon, merci d'avoir accepté de diriger ma thèse, merci de ton aide et tes conseils tout au long de ce travail, merci de ta disponibilité et de tes encouragements.

A ma famille

A mon Axel, ma merveille, ma fierté, mon plus bel amour.

A mon Sam chéri, mon amour. Merci d'être à mes côtés chaque jour depuis toutes ces années, merci de supporter mes doutes et de partager mes joies, tu es mon soleil !

A mes parents que j'admire et que j'aime ; c'est grâce à vous que je suis devenue celle que je suis aujourd'hui, portée par votre amour inconditionnel. Vous m'avez transmis vos valeurs et m'avez aidée à construire les fondations de ma vie, merci pour tout, merci. Merci aussi pour vos relectures.

A mes grand parents, ceux qui m'ont vue grandir et ceux qui sont partis trop tôt ; à Mamy qui est toujours si gentille et bienveillante.

A mon frère Damien et ma sœur Astrid, avoir grandi à vos côtés était un bonheur. Merci pour tous nos moments de complicité. Merci Astrid chérie pour nos joyeuses soeuritudes, nos confidences, et merci pour ta relecture attentive.

A Domino, mon adorable tante ; à Philippe et Isabelle. Merci pour vos encouragements !

A Florian et Anaïs, merci pour les bons moments passés ensemble.

A ma belle famille, pour son affection et son soutien : merci Mimi, David, Pascale, Pierre et Côme.

A mes amis

A Elise, mon amie de toujours. Merci pour ton soutien éternel et ton altruisme débordant, merci pour ton courage et ta persévérance. Tu es ma jumelle !

A Fanny, ma « blouse blanche » bien aimée. Merci pour ton amitié immuable, ta gentillesse à toute épreuve, tes rires et tes larmes, ton écoute attentionnée malgré la distance. Te retrouver est toujours un vrai bonheur !

A ma Laurane adorée. Merci pour tous ces moments partagés, merci pour ton optimisme permanent et ton humour inépuisable, merci pour ton amitié. T'avoir rencontré en début d'internat était un privilège, ne change pas !

A Anne-Laure et Audrey, vous êtes des amies en or, merci.

A Emma, merci pour cette année extraordinaire à Budapest avec Fanny, merci pour nos fous rires et nos voyages ; merci pour ton amitié.

A Emeline, Carole, Louise, Célia et Solenne, mes amies du Poitou-Charentes. Merci pour tous ces bons moments à vos côtés, merci pour vos sourires et vos attentions, vous êtes des filles exceptionnelles !

A Virginie, Martin et Alex, merci pour ces P1 inoubliables !

A Amélie et Benjamin, Nelly et Nicolas, Julia, Jessica, Jennifer, Julie : merci pour ces années d'amitié.

A Mathilde, Eve et Marion, vous tenez une place particulière dans mon cœur.

A mes maîtres de stages

A ceux qui ont consacré du temps à me transmettre leur savoir, leur vécu, leur passion : merci aux Docteurs Farnam Farnampour, Yannick Ruelle, Vincent Héris, Eloi Piketty, Eric Lecerf, Amélie Boureau-Voultoury, Yannick Colette...

Merci de m'avoir encouragée dans mon parcours d'interne, de m'avoir fait partager vos savoir faire et vos savoir être.

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION	7
II.	MATÉRIEL ET MÉTHODES	9
	A. Sources de données	9
	B. Sélection des études	9
	C. Evaluation du risque de biais des études	10
	D. Extraction des données	10
	E. Critère de jugement	11
	F. Analyse statistique	11
III.	RÉSULTATS.....	12
	A. Alvérine.....	12
	• Résultats de la recherche bibliographique.....	12
	• Analyse des études.....	13
	• Résultats de la méta-analyse	15
	B. Mébévérine	16
	• Résultats de la recherche bibliographique.....	16
	• Analyse des études.....	17
	• Résultats de la méta-analyse	20
	C. Papavérine.....	21
	• Résultats de la recherche bibliographique.....	21
	• Analyse des études.....	22
	D. Pinavérium.....	24
	• Résultats de la recherche bibliographique.....	24
	• Analyse des études.....	25
	• Résultats de la méta-analyse	28
	E. Phloroglucinol.....	29
	• Résultats de la recherche bibliographique.....	29
	• Analyse des études.....	30
	• Résultats de la méta-analyse	32
	F. Trimébutine	34
	• Résultats de la recherche bibliographique.....	34
	• Analyse des études.....	35
	• Résultats de la méta-analyse	38
IV.	DISCUSSION	39
V.	CONCLUSION	45
	BIBLIOGRAPHIE.....	46
	ANNEXES.....	50

I. INTRODUCTION

Les douleurs abdominales constituent un motif de consultation très fréquent en médecine générale. Une enquête réalisée par la DREES (Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques) en 2002-2003 auprès de 922 médecins généralistes libéraux, portant sur 50 000 consultations et visites, évalue à 3,8 le pourcentage de consultations pour cause de douleurs abdominales ⁽¹⁾. L'Observatoire de la Médecine Générale donne des chiffres comparables, avec plus de 4 % de « plaintes abdominales » parmi les résultats de consultation en 2009, sur environ 68180 résultats de consultation recensés ⁽²⁾.

Les étiologies des douleurs abdominales sont variées, et bien souvent difficiles à définir avec certitude lors des consultations de premier recours.

Les antispasmodiques sont souvent employés en médecine générale pour soulager les douleurs abdominales, quelle que soit leur étiologie et y compris en l'absence de diagnostic de certitude. La classe des antispasmodiques musculotropes définie par le Vidal regroupe 6 molécules : l'alvérine, la mébévérine, la papavérine, le pinavérium, le phloroglucinol ou le triméthylphloroglucinol, et la trimébutine.

En France, l'alvérine est commercialisée sous forme d'alvérine citrate en association avec la siméticone dans le Météospasmyl[®], ou en association avec diverses plantes dans des préparations de phytothérapie non soumises à prescription médicale (Schoum[®] et Hepatoum[®]). La mébévérine est vendue comme médicament générique ou sous le nom Duspatalin[®]. La papavérine est associée au charbon dans l'Acticarbine[®], et existe aussi sous forme liquide pour des injections intracaverneuses. Le pinavérium est commercialisé sous forme de bromure de pinavérium ; le princeps porte le nom de Dicetel[®]. Le phloroglucinol est associé à la siméticone dans le Météoxane[®], non associé dans le Spasfon[®] (lyophilisat) et le Spasmocalm[®], et sous forme de phloroglucinol/ triméthylphloroglucinol dans le Spasfon[®] (comprimé, suppositoire et solution injectable). Enfin, la trimébutine est connue sous le nom de Débridat[®], et il existe divers génériques dont le Débricalm[®] et le Transacalm[®].

Ces médicaments sont remboursés à 15% du fait d'un Service Médical Rendu (SMR) jugé faible par les Commissions de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS), à l'exception de la papavérine dont le SMR est jugé insuffisant, et de certains génériques non remboursés (Duspatalin[®], Débricalm[®], Spasmocalm[®]).

Le tableau 1 récapitule les principales indications pour lesquelles ces spécialités ont obtenu des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM), ainsi que les avis des dernières CT. La plupart de ces molécules ont également une AMM dans les douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires. Cependant le SMR est jugé insuffisant pour tous ces médicaments dans cette indication.

Molécule	Indications selon AMM	SMR/Taux de remboursement	Date avis CT
Alvérine	Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales notamment avec météorisme	Faible / 15%	2013
Papavérine		Insuffisant / NR	2005
Mébévérine	Traitement symptomatique des douleurs et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels du tube digestif	Faible / 15%	2015
Pinavérium	Traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux	Faible / 15%	2010
Trimébutine		Faible / 15%	2015
Phloroglucinol	Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif (Spasfon®) ; manifestations fonctionnelles intestinales avec météorisme (Météoxane®) Traitement des manifestations spasmodiques douloureuses en gynécologie, et coliques néphrétiques (Spasfon®)	Faible / 15% NR : Non Remboursé	2011

Tableau 1 : indications et taux de remboursement des antispasmodiques musculotropes.

L'Assurance Maladie a remboursé pour ces médicaments en 2015 la somme de 5 342 528 € sur une base de remboursement de 12 554 410 €, soit 5 271 602 boîtes vendues sur prescription médicale ⁽³⁾. Les montants par molécule sont récapitulés dans le tableau 2. Le phloroglucinol est la molécule la plus utilisée et représente plus de 60% du montant total remboursé en 2015.

Molécule	Nombre de boîtes	Base de remboursement	Montant remboursé
Alvérine	546 240	1 634 543 €	630 577 €
Mébévérine	44 508	119 399 €	45 172 €
Pinavérium	64 234	328 859 €	120 220 €
Phloroglucinol	3 929 257	7 457 100 €	3 355 312 €
Trimébutine	687 363	3 014 509 €	1 191 247 €

Tableau 2 : remboursement des antispasmodiques en France en 2015.

Aucune revue récente sur cette classe médicamenteuse précisément, ni sur la douleur abdominale de manière globale n'a été trouvée dans la littérature. Une méta-analyse Cochrane de 2011 ⁽⁴⁾ a évalué l'efficacité de certains antispasmodiques dans les troubles fonctionnels intestinaux et a conclu à une efficacité de la trimébutine et du pinavérium dans la douleur abdominale. Il n'y a pas d'effet démontré concernant l'alvérine et la mébévérine. Poynard *et al.* concluaient dans leur méta-analyse de 2001 ⁽⁵⁾ à l'efficacité globale des relaxants musculaires lisses dans le syndrome de l'intestin irritable, mais l'analyse incluait des molécules non disponibles en France et les résultats concernant la mébévérine, la trimébutine et le pinavérium n'étaient pas significatifs. Aucune méta-analyse étudiant le phloroglucinol ou la papavérine n'a été trouvée.

Etant donné les incertitudes sur l'efficacité des antispasmodiques musculotropes dans la douleur abdominale, le coût généré par ces prescriptions, et l'intérêt pour la pratique quotidienne en médecine générale, une revue de la littérature avec méta-analyse des essais cliniques randomisés contre placebo a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité spécifique de ces molécules sur la douleur abdominale.

II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

A. Sources de données

Une revue systématique de la littérature a été effectuée en recherchant les articles éligibles dans les principales bases de données numériques médicales gratuites que sont PubMed, Cochrane Library et Clinical Trials.

Pour chacune des molécules étudiées, les mots clés utilisés étaient le nom de la molécule en dénomination commune internationale pour les recherches sur Cochrane et Clinical Trials, c'est-à-dire « *alverine* », « *mebeverine* », « *papaverine* », « *phloroglucinol* », « *trimethylphloroglucinol* », « *pinaverium* », et « *trimebutine* ».

Sur Pub Med la procédure a été identique en rajoutant dans les mots clés « *randomized controlled trial* » et en sélectionnant d'emblée les méta-analyses et les essais cliniques randomisés.

La recherche a été clôturée le 13 novembre 2015.

B. Sélection des études

Les critères d'inclusion des études dans la revue systématique étaient les suivants :

- Essais cliniques randomisés, en double aveugle ;
- Comparaison des antispasmodiques seuls ou associés, contre placebo ;
- Rédaction en langue anglaise ou française ;
- Etude de l'efficacité de la molécule sur la douleur abdominale toutes causes confondues, à l'exclusion des causes obstétricales et chirurgicales. Le critère douleur abdominale devait apparaître dans les symptômes des patients inclus, et dans les critères de jugement.

Les articles absents des bases de données choisies, mais étudiés dans les méta-analyses issues de la recherche systématique ont été inclus s'ils satisfaisaient aux critères sus-cités.

Les études en « cross-over », c'est-à-dire dans lesquelles un seul groupe de patient reçoit successivement les différents traitements, ont été incluses seulement en cas de critère de jugement binaire (ou dichotomique) conformément à la méthodologie du « *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* »⁽⁶⁾.

Les études à effet « add-on » ont été incluses. Dans ce cas, les 2 groupes de patients reçoivent un médicament de référence (par exemple un anti-inflammatoire en cas de crise de colique néphrétique), auquel on ajoute la molécule étudiée ou un placebo selon le groupe.

Il n'y a pas eu de restriction quant à la durée du traitement, la posologie, le caractère aigu ou chronique des douleurs, ni quant à l'année de publication de l'étude.

La sélection des articles a comporté plusieurs étapes :

- D'abord une phase de repérage, où de nombreux articles sont ressortis de la recherche en ligne ;
- Ensuite une présélection sur la lecture des titres puis des résumés des articles ;
- La sélection des articles éligibles selon les critères de recherche, puis le regroupement des doublons ;
- Pour finir, une analyse plus fine des résultats des études permettant de décider de l'inclusion ou non de l'étude dans la méta-analyse.

C. Evaluation du risque de biais des études

La qualité méthodologique des articles inclus a été évaluée à l'aide de l'outil « *The Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias* »⁽⁶⁾, par 2 opérateurs indépendants.

Les points analysés étaient les suivants :

- La génération de la séquence de randomisation et l'allocation secrète des traitements, permettant d'obtenir des groupes comparables. Ceci vise à éviter le biais de sélection.
- Le maintien en aveugle des patients, du personnel et des évaluateurs, afin de minimiser les biais de suivi et d'évaluation.
- Le nombre de perdus de vue et les raisons d'exclusion ou d'abandon des patients en cours d'étude, ainsi que le type d'analyse (*per protocole* ou en intention de traiter). On pouvait ainsi évaluer le biais d'attrition.
- La retranscription fidèle et complète des résultats selon les critères de jugement annoncés, afin d'éviter le biais de publication.
- Les autres sources de biais potentiels.

Pour chaque item, le risque de biais a été noté comme étant « haut », « bas », ou « indéfini » dans le cas où les informations données dans l'article étaient insuffisantes pour prendre une décision éclairée. Une étude était classée à « faible risque » de biais si tous les items étaient à bas risque, et à « haut risque » de biais si au moins un des items était à haut risque. Dans les autres cas, le risque de biais de l'étude était défini comme « intermédiaire ».

D. Extraction des données

Les caractéristiques de chaque étude incluse dans l'analyse ont été recueillies et résumées dans des tableaux. Les informations majeures à extraire étaient le nom de l'auteur et l'année de publication, l'indication, la durée de traitement et la posologie, le nombre de patients par bras, le ou les critères de jugement, et les principaux résultats.

Les résultats présentés dans chaque essai, ainsi que les analyses des risques de biais ont été saisis manuellement par 2 opérateurs indépendants (Boussageon R. et Layrisse L.) dans le logiciel Review Manager 5.3. En cas de désaccord, un consensus a été recherché.

Les données ont été classées selon la présentation binaire ou continue du critère de jugement retenu pour la méta-analyse. Dans le cas où un essai présentait des résultats sous les 2 formes, les 2 analyses ont été réalisées.

Certaines études présentaient des résultats non exploitables (données incomplètes ou imprécises), ce qui engendrait une exclusion de l'étude de l'analyse finale. De même, quand les résultats d'une étude étaient uniques dans une catégorie, l'étude ne pouvait pas être méta-analysée.

Concernant les études en cross-over à critère dichotomique, les résultats de la première période ont été choisis dans les cas où ils étaient disponibles. Dans le cas contraire, les résultats globaux ont été inclus dans l'analyse.

E. Critère de jugement

Le critère de jugement principal était l'amélioration de la douleur abdominale en fin de traitement. Ce critère pouvait être présenté sous forme binaire (répondeurs/non répondeurs) ou continue (score sur une échelle de douleur). Les patients « répondeurs » sont ceux qui ont été améliorés par le traitement. La définition précise variait selon les études et est détaillée dans le chapitre « Résultats ».

F. Analyse statistique

Seules les études incluses dans la méta-analyse ont fait l'objet de l'analyse statistique, réalisée à l'aide du logiciel Review Manager 5.3. La méta-analyse a été réalisée en intention de traiter (ITT) pour les critères binaires, c'est-à-dire en incluant tous les patients randomisés y compris les sorties prématurées de l'étude, afin de minimiser le biais d'attrition. Pour les critères continus, l'analyse a été réalisée préférentiellement en *per protocole* afin de ne pas extrapoler factivement les résultats, sauf dans le cas où les auteurs fournissaient des résultats en ITT avec remplacement des données manquantes.

La signification statistique a été fixée pour un risque alpha à 0,05. Etant donné l'hétérogénéité présumée des données (ancienneté des études, indications différentes), toutes les analyses ont été effectuées en utilisant un modèle « effet aléatoire ».

Concernant les critères de jugement à variable qualitative binaire (répondeurs/non répondeurs), les analyses ont été réalisées selon la méthode statistique de Mantel-Haenszel. Les risques relatifs (RR) avec un intervalle de confiance (IC) à 95% ont été calculés à partir du nombre de patients définis comme répondeurs dans chaque groupe.

Concernant les critères de jugement à variable quantitative (continue), la méthode statistique de l'inverse de la variance a été utilisée. Les différences de moyennes standardisées (SMD) ont été calculées à partir des moyennes et écarts-types des scores de douleurs des patients de chaque groupe, toujours avec un IC à 95%.

Quand les pathologies traitées étaient très variées pour une même molécule, des analyses en sous-groupes ont été introduites.

III. RÉSULTATS

A. Alvérie

- **Résultats de la recherche bibliographique**

La figure 1 représente le diagramme de flux de la sélection des études.

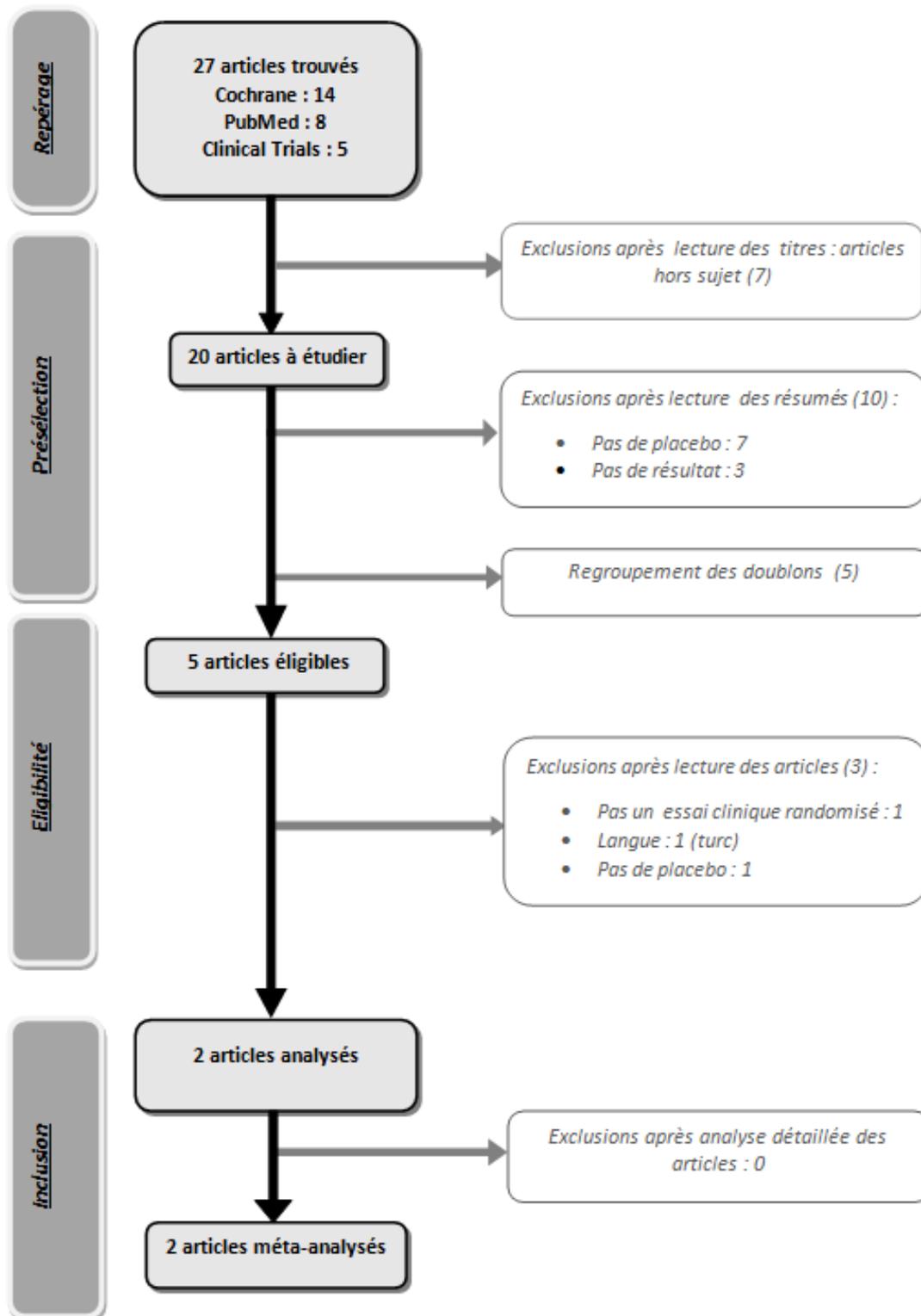


Figure 1 : diagramme de flux de la sélection des études pour l'alvérie.

- **Analyse des études**

Deux articles sont ressortis de la revue de la littérature. Leurs caractéristiques principales sont résumées dans le tableau 3. La population étudiée comprenait 519 patients, dont 260 traités par alvéridine et 259 par placebo.

Auteurs Année	Indication	Durée du traitement	Posologie	Nombre de participants par bras Alvéridine/Placebo	Critère de jugement principal	Résultats
Mitchell et <i>al.</i> ⁽⁷⁾ 2002	SII (Rome modifiés)	12 semaines	120 mg 3 fois par jour	53 54	Douleur abdominale (fréquence et intensité)	Pas de <u>différence</u> <u>significative</u>
Wittmann <i>et al.</i> ⁽⁸⁾ 2010	SII (Rome III)	4 semaines	60 mg 3 fois par jour (+ simeticone 300 mg = Météospasmyl®)	207 205	- Douleur/inconfort abdominal (EVA) - Répondeurs (baisse EVA d'au moins 50%)	<u>En faveur de</u> <u>l'alvéridine</u> : (p= 0.047 et 0,01)

Tableau 3 : caractéristiques principales des études incluses pour l'alvéridine.

L'étude de Mitchell *et al.* de 2002 ⁽⁷⁾ comparait l'efficacité de l'alvérine à celle d'un placebo chez 107 patients atteints du syndrome de l'intestin irritable (SII). Les résultats ne rapportent pas de différence entre l'alvérine et le placebo en ce qui concerne la sévérité et la fréquence des douleurs abdominales.

L'étude de Wittmann *et al.* de 2010 ⁽⁸⁾ comparait l'association alvérine/siméticone (Météospamyl®) à un placebo chez 412 patients, dans la même indication. L'efficacité de l'alvérine est significativement supérieure à celle du placebo dans le soulagement de la douleur et de l'inconfort abdominaux ($p = 0,047$).

Les figures 2 et 3 décrivent l'évaluation du risque de biais pour ces 2 études. Pour chacune de ces études, le risque de biais a été évalué comme étant intermédiaire.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Mitchell 2002	+	?	?	?	+	+	+
Wittmann 2010	+	+	+	?	+	+	+

Figure 2 : évaluation du risque de biais : avis des auteurs pour chaque item, pour les études incluses pour l'alvérine.

Légende pour les figures 2, 6, 10, 13, 17, 22 :

-  Risque de biais « bas »
-  Risque de biais « indéfini »
-  Risque de biais « haut »

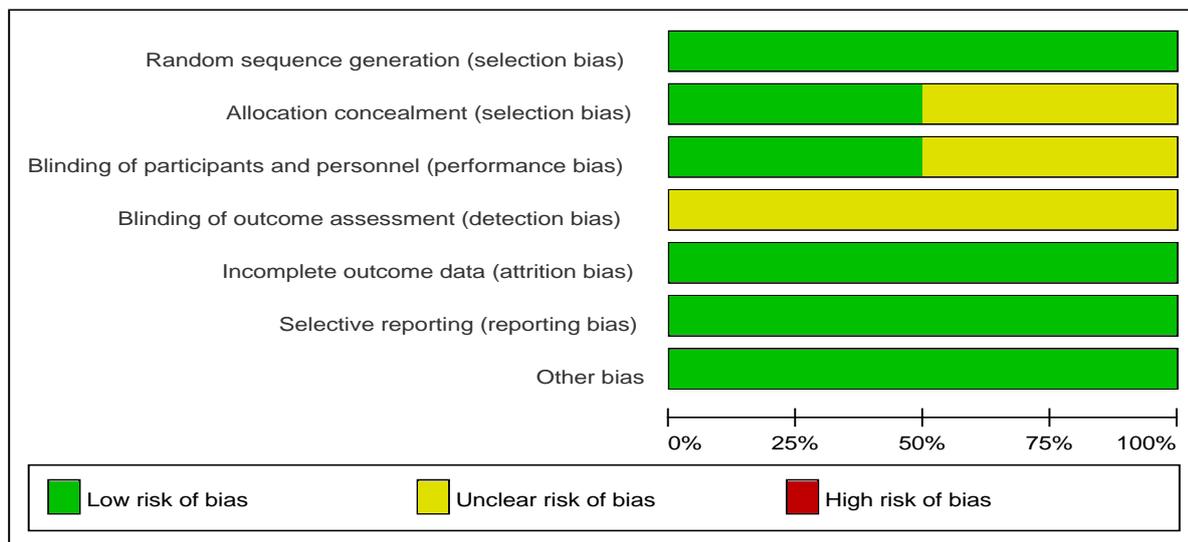


Figure 3 : graphique résumant les risques de biais des études incluses pour l'alvéridine.

- **Résultats de la méta-analyse**

Les 2 études issues de la revue de la littérature ont été méta-analysées, avec comme critère de jugement le nombre de répondeurs à la fin du traitement. Dans l'étude de Mitchell *et al.*, il s'agissait du nombre de patients qui se trouvaient améliorés pour l'intensité de la douleur ; dans l'étude de Wittmann *et al.*, on considérait le nombre de patients dont l'EVA baissait d'au moins 50% par rapport à l'EVA initiale. L'analyse a porté sur une population de 519 patients, dont 260 traités par alvéridine et 259 par placebo.

Le résultat, présenté dans la figure 4, est en faveur de la supériorité de l'alvéridine par rapport au placebo, avec un RR à 1,29 (IC 1,07-1,56) ; $p = 0,008$.

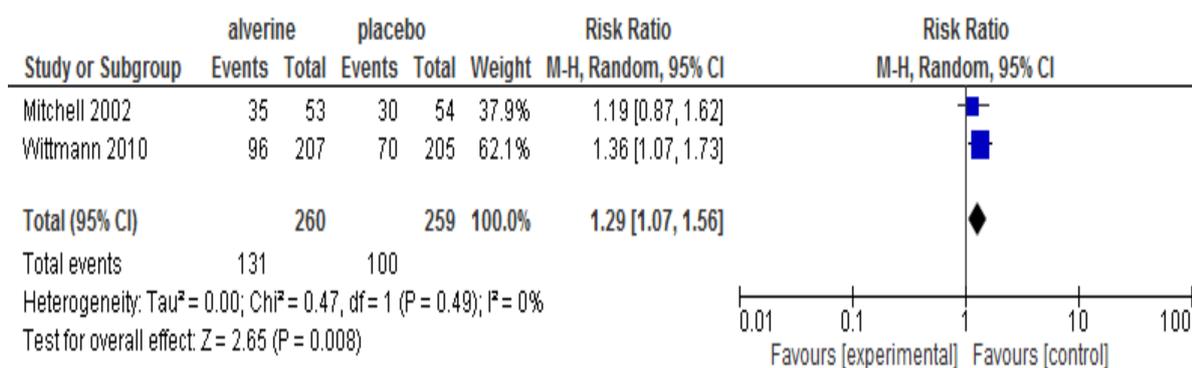


Figure 4 : forest plot de la comparaison alvéridine/placebo pour le nombre de répondeurs.

B. Mébévérine

- **Résultats de la recherche bibliographique**

La figure 5 représente le diagramme de flux de la sélection des études.

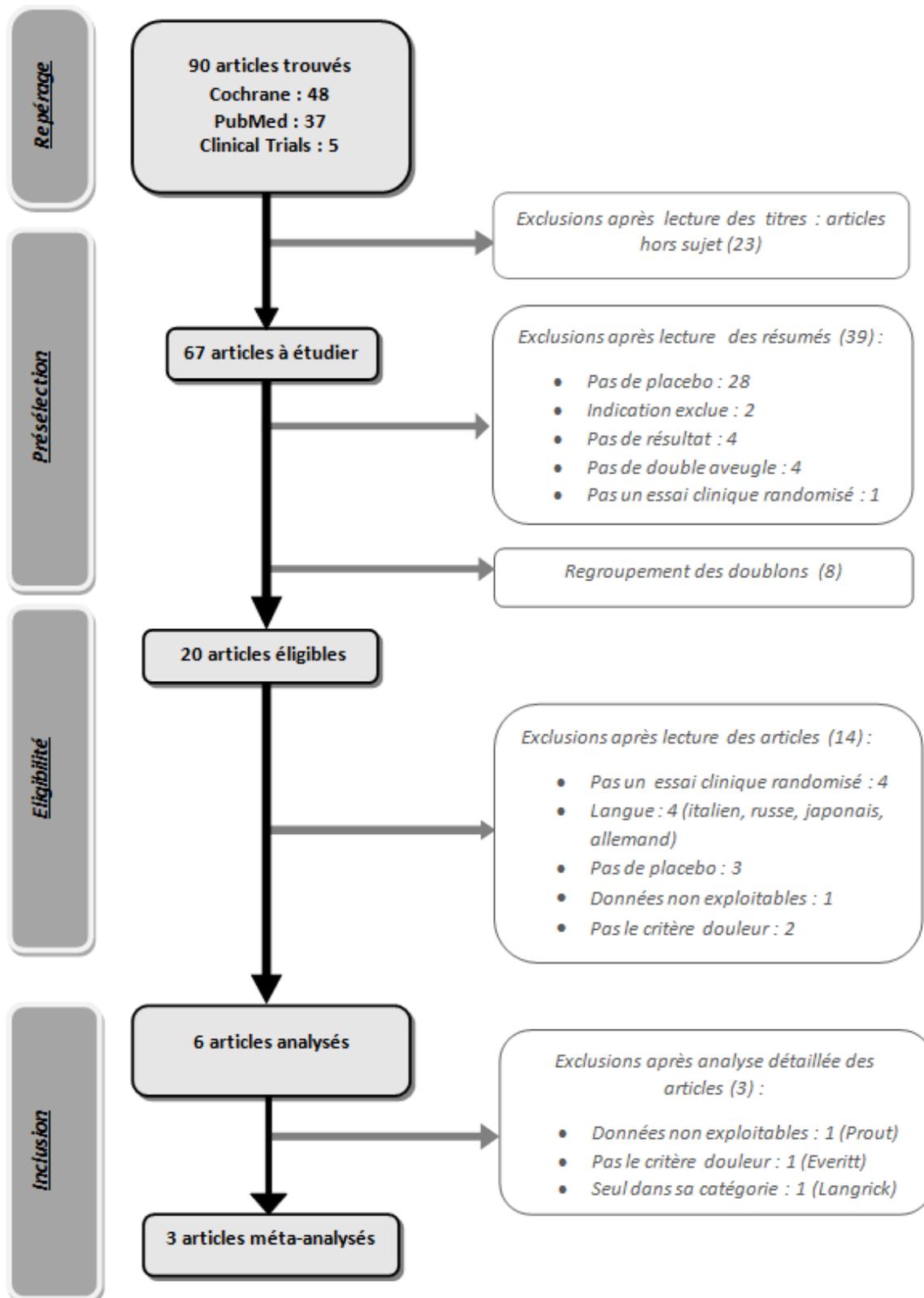


Figure 5 : diagramme de flux de la sélection des études pour la mébévérine.

- **Analyse des études**

Six études sont ressorties de la revue de la littérature. Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 4. L'ensemble de ces articles a permis une analyse des résultats sur une population de 341 patients dont 230 ont reçu de la mébévérine, et 228 un placebo (inclusion d'études en cross-over).

Quatre études ont porté sur l'efficacité de la mébévérine chez des adultes souffrant du SII: celles de Prout 1983 ⁽⁹⁾, Tasman-Jones 1973 ⁽¹⁰⁾, Everitt *et al.* 2013 ⁽¹¹⁾, et Kruis *et al.* 1986 ⁽¹²⁾. Les résultats sont en faveur de la mébévérine dans les 2 premières ($p < 0,05$). Dans les études d'Everitt *et al.* et Kruis *et al.*, il n'y avait pas de différence statistique entre la mébévérine et le placebo.

L'étude de Pourmoghaddas *et al.* de 2014 ⁽¹³⁾ intervenait chez des enfants de 6 à 18 ans ayant des douleurs abdominales fonctionnelles (SII). Il n'y a pas de différence significative entre les résultats du groupe mébévérine et ceux du groupe placebo.

Enfin, l'étude de Langrick *et al.* de 1989 ⁽¹⁴⁾ a été réalisée chez des femmes souffrant de dysménorrhée. Il en ressort une efficacité statistiquement meilleure de la mébévérine par rapport au placebo dans cette indication ($p < 0,01$).

Les figures 6 et 7 décrivent l'évaluation du risque de biais pour ces 6 études. Elles sont toutes à haut risque de biais, sauf celle d'Everitt *et al.* qui est à faible risque.

Auteurs Année	Indication	Durée du traitement	Posologie	Nombre de participants par bras Mébévérine/Placebo	Critère de jugement principal	Résultats
Everitt <i>et al.</i> ⁽¹¹⁾ 2013	SII (Rome III)	6 semaines (analyse à 12 semaines)	135 mg 3 fois par jour	14 15	Intensité des symptômes et qualité de vie	<u>Pas de différence significative</u>
Prout ⁽⁹⁾ 1983	SII	5 mois	405 ou 810 mg par jour selon la phase	41 participants Cross over	Douleur abdominale, distension abdominale, douleur à la défécation, gaz, anxiété, nausées	<u>En faveur de la mébévérine pour tous les critères (p < 0.05) sauf nausées à forte dose</u>
Langrick <i>et al.</i> ⁽¹⁴⁾ 1989	Dysménorrhée	3 cycles menstruels (1 à 4 jours par cycle)	2x135 mg 3 fois par jour	64 participants Cross over	- Douleur abdominale - Perturbation des activités quotidiennes	- <u>En faveur de la mébévérine pour douleur abdominale (p < 0.01)</u> - <u>Pas de différence pour perturbation des activités</u>
Pourmoghaadas <i>et al.</i> ⁽¹³⁾ 2014	SII (Rome III) Enfants 6-18 ans	4 semaines	135 mg 2 fois par jour	59 56	Douleur abdominale (échelle des visages)	<u>Pas de différence significative</u>
Tasman-Jones ⁽¹⁰⁾ 1973	SII	4 x 4 semaines	100 mg 4 fois par jour	12 participants Cross over	Troubles du transit, douleur ou inconfort abdominal, évaluation globale	<u>En faveur de la mébévérine pour tous les critères (p < 0.05)</u>
Kruis <i>et al.</i> ⁽¹²⁾ 1986	SII	16 semaines	100 mg 4 fois par jour	40 40	Douleur abdominale, transit et flatulences	<u>Pas de différence significative</u>

Tableau 4 : caractéristiques principales des études incluses pour la mébévérine.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Everitt 2013	+	+	+	+	+	+	+
Kruis 1986	?	?	?	?	-	-	+
Langrick 1989	?	?	?	?	-	-	+
Pourmoghaddas 2014	+	+	+	+	-	+	+
Prout 1983	?	?	?	?	-	-	+
Tasman Jones 1973	?	?	+	+	-	-	+

Figure 6 : évaluation du risque de biais : avis des auteurs pour chaque item, pour les études incluses pour la mébévérine.

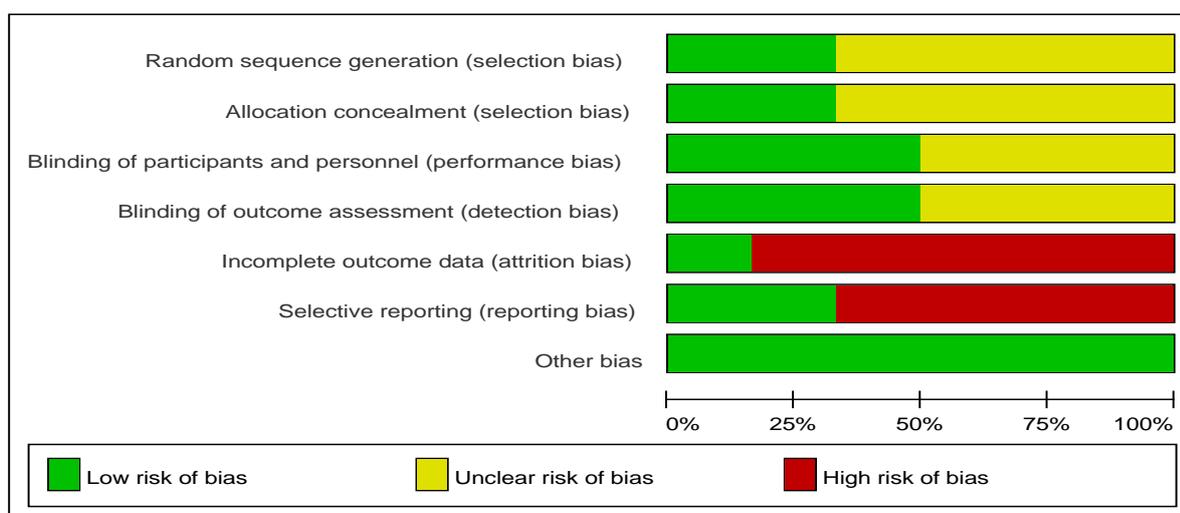


Figure 7 : graphique résumant les risques de biais des études incluses pour la mébévérine.

- **Résultats de la méta-analyse**

Seules les études de Kruis *et al.*, Pourmoghaddas *et al.* et Tasman-Jones ont pu être incluses dans la méta-analyse. Le critère de jugement utilisé était le nombre de répondeurs à la fin du traitement, défini chez Kruis *et al.* et Tasman-Jones par une amélioration ou disparition de la douleur, et chez Pourmoghaddas *et al.* par la baisse d'au moins 2 points sur l'échelle de douleur des visages de Wong-Baker, ou par l'absence de douleur après traitement. L'analyse a porté sur une population de 207 patients, dont 123 traités par mébévérine et 120 par placebo (inclusion d'études en cross-over).

Comme illustré sur la figure 8, il n'est pas mis en évidence de différence significative entre l'effet de la mébévérine et celui du placebo sur la douleur abdominale. Le RR est à 1,35 (IC 0,84-2,19) ; $p = 0,22$. L'analyse du sous-groupe « adultes » donne un résultat similaire avec un RR à 1,34 (IC 0,52-3,46) ; $p = 0,54$.

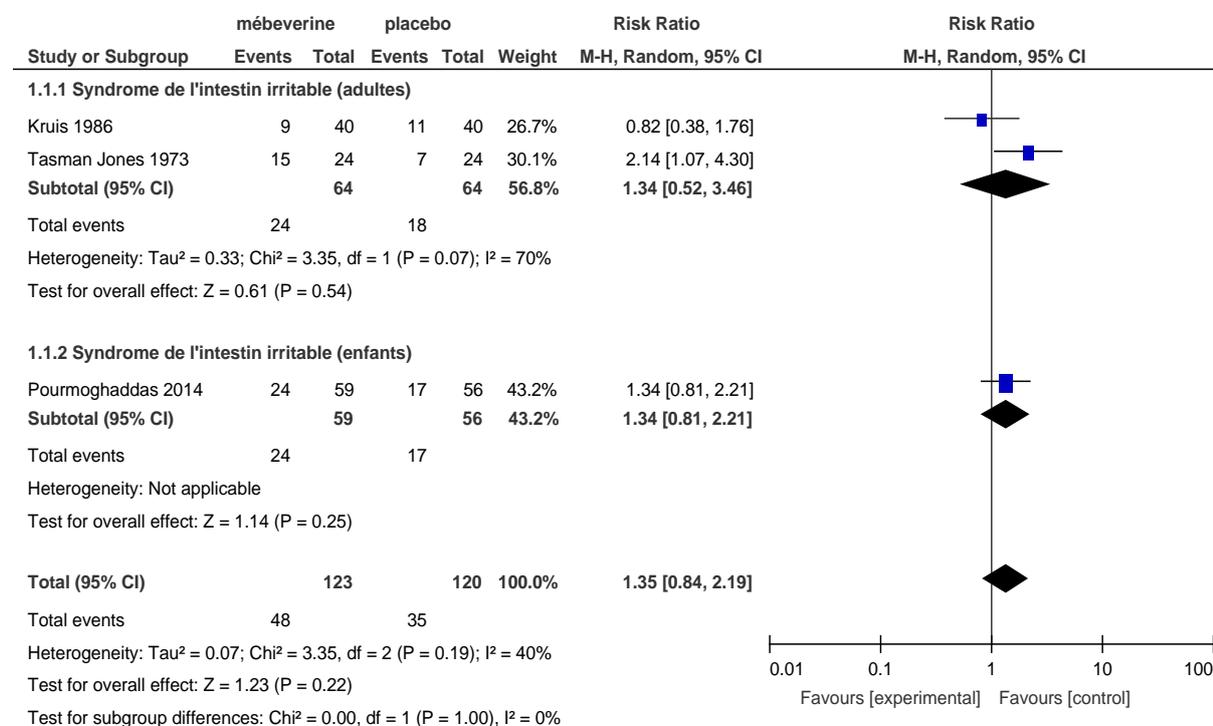


Figure 8 : forest plot de la comparaison mébévérine/placebo pour le nombre de répondeurs.

C. Papavérine

- **Résultats de la recherche bibliographique**

La figure 9 représente le diagramme de flux de la sélection des études.

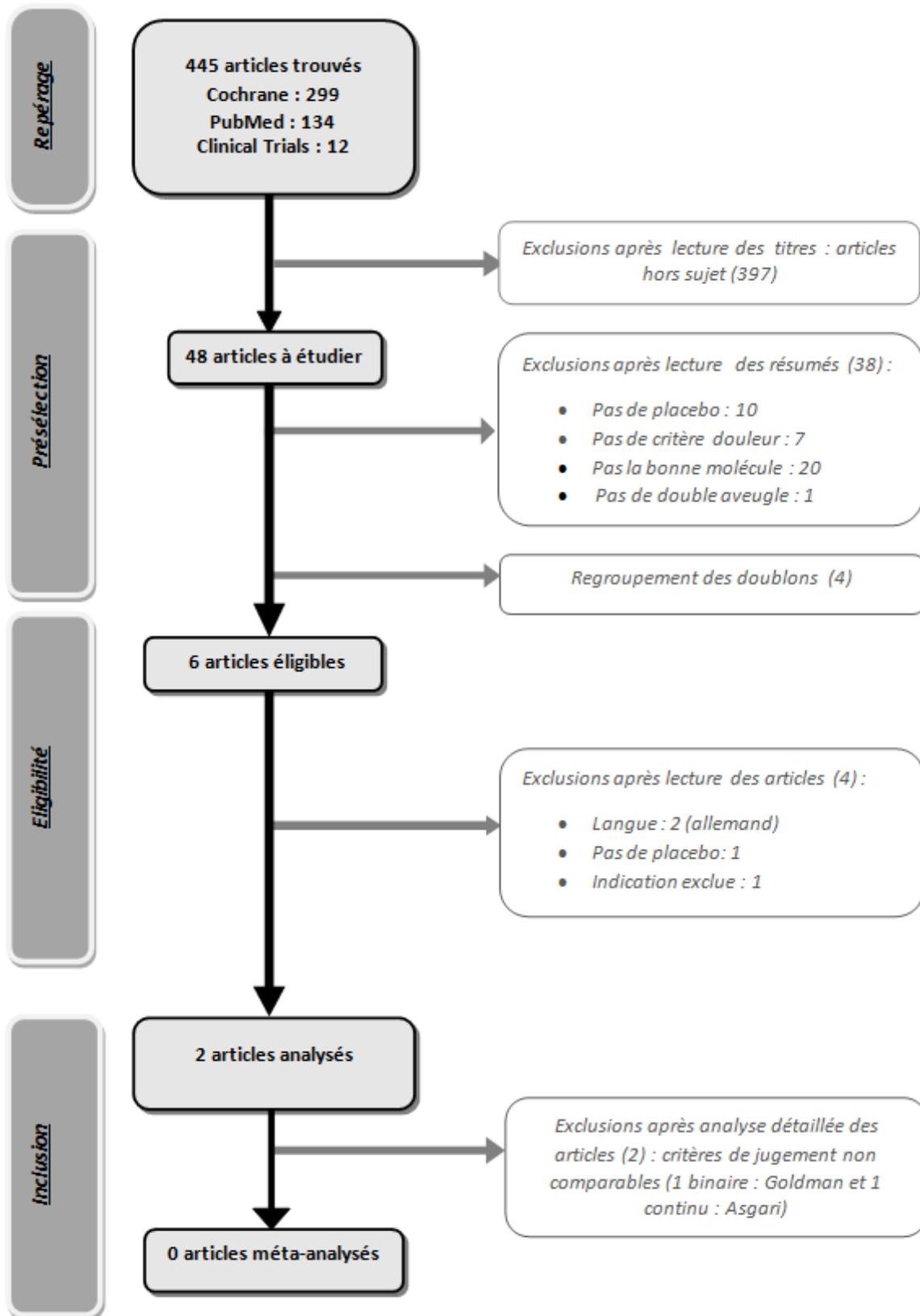


Figure 9 : diagramme de flux de la sélection des études pour la papavérine.

- **Analyse des études**

Deux articles sont ressortis de la revue de la littérature. Leurs caractéristiques principales sont résumées dans le tableau 5. La population étudiée incluait 590 patients dont 295 ayant reçu de la papavérine, et 295 un placebo.

Auteurs Année	Indication	Durée du traitement	Posologie	Nombre de participants par bras Papavérine/Placebo	Critère de jugement principal	Résultats
Asgari <i>et al.</i> ⁽¹⁵⁾ 2012	Crise de colique néphrétique	1 fois	1.5 mg/kg IV jusqu'à 120 mg	275 275	Douleur abdominale (EVA)	<u>En faveur de la papavérine</u> (à 20 min p <0,001 ; à 40 min p <0,001)
Goldman <i>et al.</i> ⁽¹⁶⁾ 1989	Cholécystite aiguë	1 fois	80 mg IM	20 20	Douleur abdominale	<u>Pas de différence significative</u>

Tableau 5 : caractéristiques principales des études incluses pour la papavérine.

L'étude d'Asgari *et al.* de 2012 ⁽¹⁵⁾ portait sur 550 patients souffrant d'une probable crise de colique néphrétique, qui recevaient un placebo ou de la papavérine par voie intraveineuse, en plus d'un suppositoire de diclofénac (effet « add-on »). Les résultats sont significativement meilleurs dans le groupe papavérine pour le soulagement de la douleur (diminution de l'EVA : p < 0,001).

Dans l'étude de Goldman *et al.* de 1989 ⁽¹⁶⁾, il s'agissait de 40 patients atteints de cholécystite aiguë qui étaient traités par placebo ou par une injection intramusculaire de papavérine. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes.

Les figures 10 et 11 décrivent l'évaluation du risque de biais pour ces 2 études. Elles sont toutes les deux à haut risque de biais.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Asgari	+	+	?	?	+	-	+
Goldman 1989	-	?	?	?	?	-	+

Figure 10 : évaluation du risque de biais : avis des auteurs pour chaque item, pour les études incluses pour la papavérine.

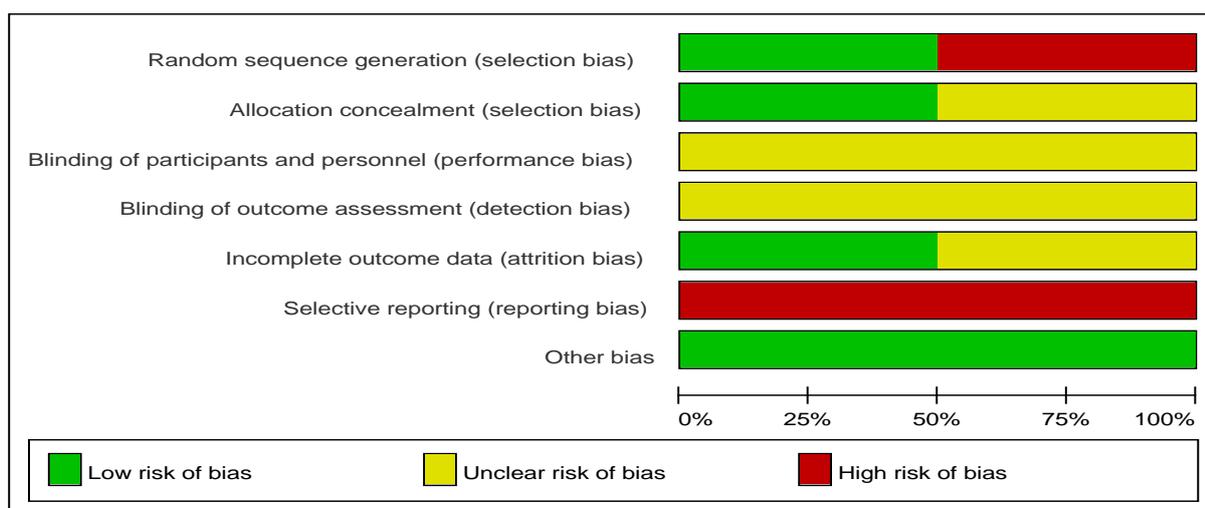


Figure 11 : graphique résumant les risques de biais des études incluses pour la papavérine.

Compte tenu des différences de présentation des résultats entre ces 2 études (un critère binaire et un critère continu), la méta-analyse n'a pas pu être effectuée.

D. Pinavérium

- **Résultats de la recherche bibliographique**

La figure 12 représente le diagramme de flux de la sélection des études.

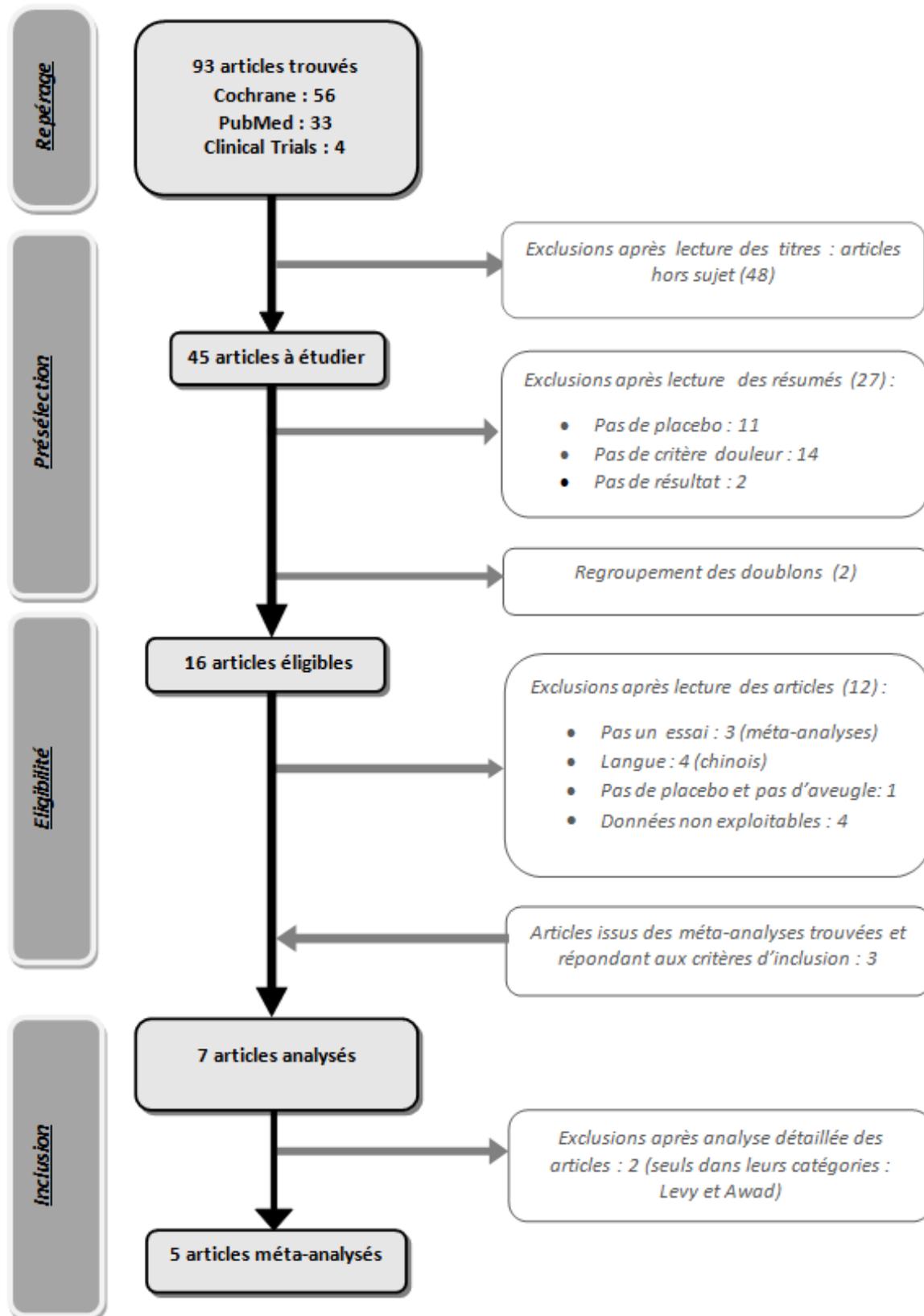


Figure 12 : diagramme de flux de la sélection des études pour le pinavérium.

- **Analyse des études**

Sept articles sont ressortis de la revue de la littérature. Leurs caractéristiques principales sont résumées dans le tableau 6. L'ensemble de ces articles a permis une analyse des résultats chez 755 patients dont 382 ont reçu du pinavérium, et 373 un placebo.

Un essai a été réalisé chez 40 patients souffrant de dyskinésie biliaire ; il s'agissait de l'essai de Darnis de 1977 ⁽¹⁷⁾. Les résultats sont significativement meilleurs dans le groupe pinavérium que dans le groupe placebo ($p < 0,05$).

L'étude de Dubarry *et al.* de 1977 ⁽¹⁸⁾ comparait l'efficacité du pinavérium à celle d'un placebo chez 60 patients, dont 20 atteints d'œsophagite, 20 de gastro-duodénite, et 20 du SII. Les résultats sont également meilleurs dans le groupe pinavérium, avec une signification statistique ($p < 0,01$).

Les 5 autres études ont été menées chez des patients chez lesquels un SII était diagnostiqué. Dans l'essai de Delmont de 1981 ⁽¹⁹⁾, les 60 patients se plaignaient en plus d'une constipation douloureuse. Les résultats montrent là encore la supériorité du pinavérium sur le placebo ($p < 0,05$).

Dans les études de Virat *et al.* 1987 (78 patients) ⁽²⁰⁾, Levy *et al.* 1977 (50 patients) ⁽²¹⁾ et Zheng *et al.* 2015 (427 patients) ⁽²²⁾, tous les résultats sont en faveur du groupe pinavérium avec une différence statistiquement significative par rapport au groupe placebo (respectivement : $p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,01$).

Enfin, l'étude d'Awad *et al.* de 1995 ⁽²³⁾, qui incluait 40 patients, rapporte également des résultats en faveur du pinavérium, mais les données chiffrées manquent de clarté et ne permettent pas d'affirmer avec certitude que la différence est statistiquement significative.

Les figures 13 et 14 décrivent l'évaluation du risque de biais pour ces 7 études.

L'étude de Dubarry *et al.* est à risque intermédiaire ; celle de Zheng *et al.* à faible risque de biais. Toutes les autres sont à haut risque de biais.

Auteurs Année	Indication	Durée du traitement	Posologie	Nombre de participants par bras Pinavérium/Placebo	Critère de jugement principal	Résultats
Awad <i>et al.</i> ⁽²³⁾ 1995	SII (Rome)	3 semaines	50 mg 3 fois par jour	20 20	Douleur abdominale, ballonnement, transit, autres symptômes	<u>En faveur du pinavérium sans résultats clairs</u>
Levy <i>et al.</i> ⁽²¹⁾ 1977	SII	15 jours	50 mg 3 fois par jour	25 25	Douleur abdominale, troubles du transit, météorisme	<u>En faveur du pinavérium pour tous les critères (p < 0.05)</u>
Darnis ⁽¹⁷⁾ 1977 (Phase 1 seulement)	Dyskinésies biliaires	4 à 7 jours	50 mg 3 fois par jour	20 20	Douleur abdominale et activité globale	<u>En faveur du pinavérium (p < 0.05)</u>
Zheng <i>et al.</i> ⁽²²⁾ 2015	SII (Rome III)	4 semaines	50 mg 3 fois par jour	218 209	Douleur abdominale et consistance des selles	<u>En faveur du pinavérium pour tous les critères (p < 0.01)</u>
Virat <i>et al.</i> ⁽²⁰⁾ 1987	SII	7 jours	50 mg 3 fois par jour	39 39	Douleur abdominale	<u>En faveur du pinavérium (p < 0.05)</u>
Delmont ⁽¹⁹⁾ 1981	SII avec constipation douloureuse	30 jours	1 gélule 3 fois par jour (<i>dosage non précisé</i>)	30 30	Douleur abdominale, troubles du transit, météorisme	<u>En faveur du pinavérium pour douleur et transit (p < 0.05) ; mitigé pour météorisme</u>
Dubarry <i>et al.</i> ⁽¹⁸⁾ 1977	SII, œsophagite et gastro-duodénite	6 jours	50 mg 3 fois par jour	30 30	Douleur abdominale	<u>En faveur du pinavérium (p < 0.01)</u>

Tableau 6 : caractéristiques principales des études incluses pour le pinavérium.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Awad 1995	?	?	+	+	+	-	+
Darnis 1977	-	-	?	?	+	+	+
Delmont 1981	+	?	?	?	+	-	+
Dubarry 1977	+	?	?	?	+	+	+
Lévy 1977	?	?	?	?	+	-	+
Virat 1987	+	?	?	?	?	-	+
Zheng 2015	+	+	+	+	+	+	+

Figure 13 : évaluation du risque de biais : avis des auteurs pour chaque item, pour les études incluses pour le pinavérium.

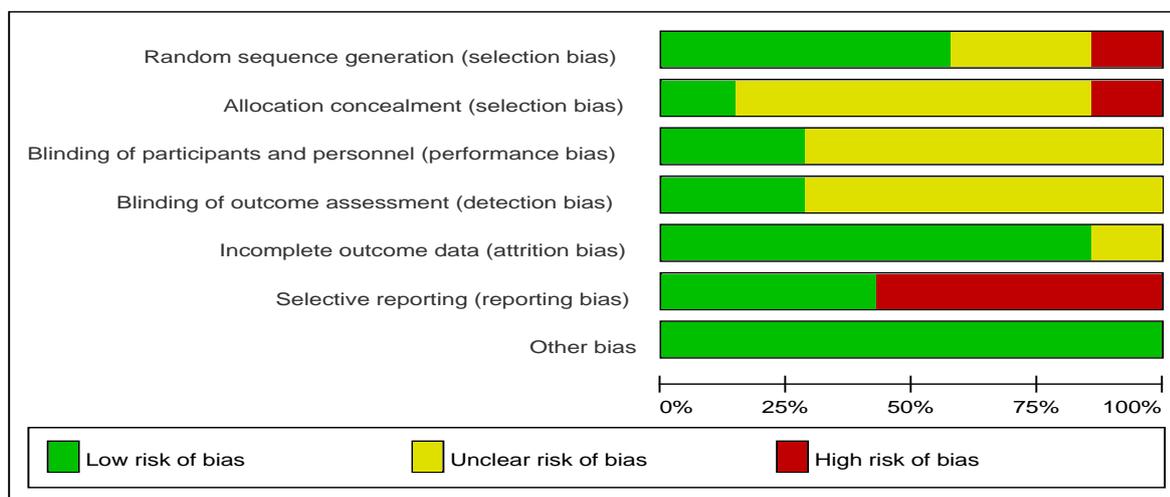


Figure 14 : graphique résumant les risques de biais des études incluses pour le pinavérium.

- **Résultats de la méta-analyse**

Cinq études ont été incluses dans la méta-analyse. Le critère de jugement utilisé était le nombre de répondeurs à la fin du traitement, défini chez Zheng *et al.* par une baisse d'au moins 30% par rapport à la douleur initiale, et chez Darnis par un traitement considéré comme efficace (inverse des échecs). Dans les études de Virat *et al.*, Delmont et Dubarry *et al.*, il s'agissait de l'amélioration ou de la disparition de la douleur. Les résultats sont reportés sur la figure 15. L'analyse globale a porté sur 665 patients, dont 337 traités par pinavérium et 328 par placebo.

L'analyse du sous-groupe « SII » aboutit à un résultat en faveur du pinavérium, avec un RR à 1,63 (IC 1,25-2,13) ; p = 0,003. En incluant l'étude unique sur la dyskinésie biliaire qui est en faveur du pinavérium, le résultat global donne un RR à 1,69 (IC 1,32-2,18) ; p < 0,0001. La figure 15 détaille ces résultats.

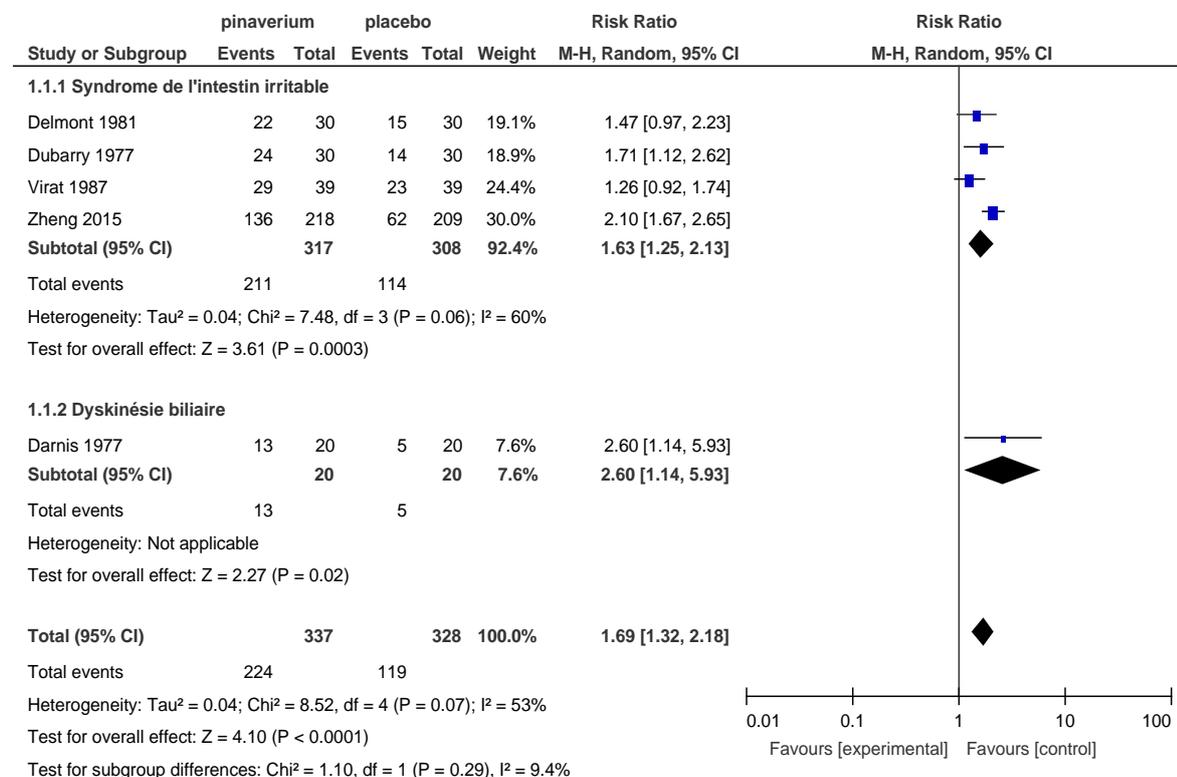


Figure 15 : forest plot de la comparaison pinavérium/placebo pour le nombre de répondeurs.

E. Phloroglucinol

- **Résultats de la recherche bibliographique**

La figure 16 représente le diagramme de flux de la sélection des études.

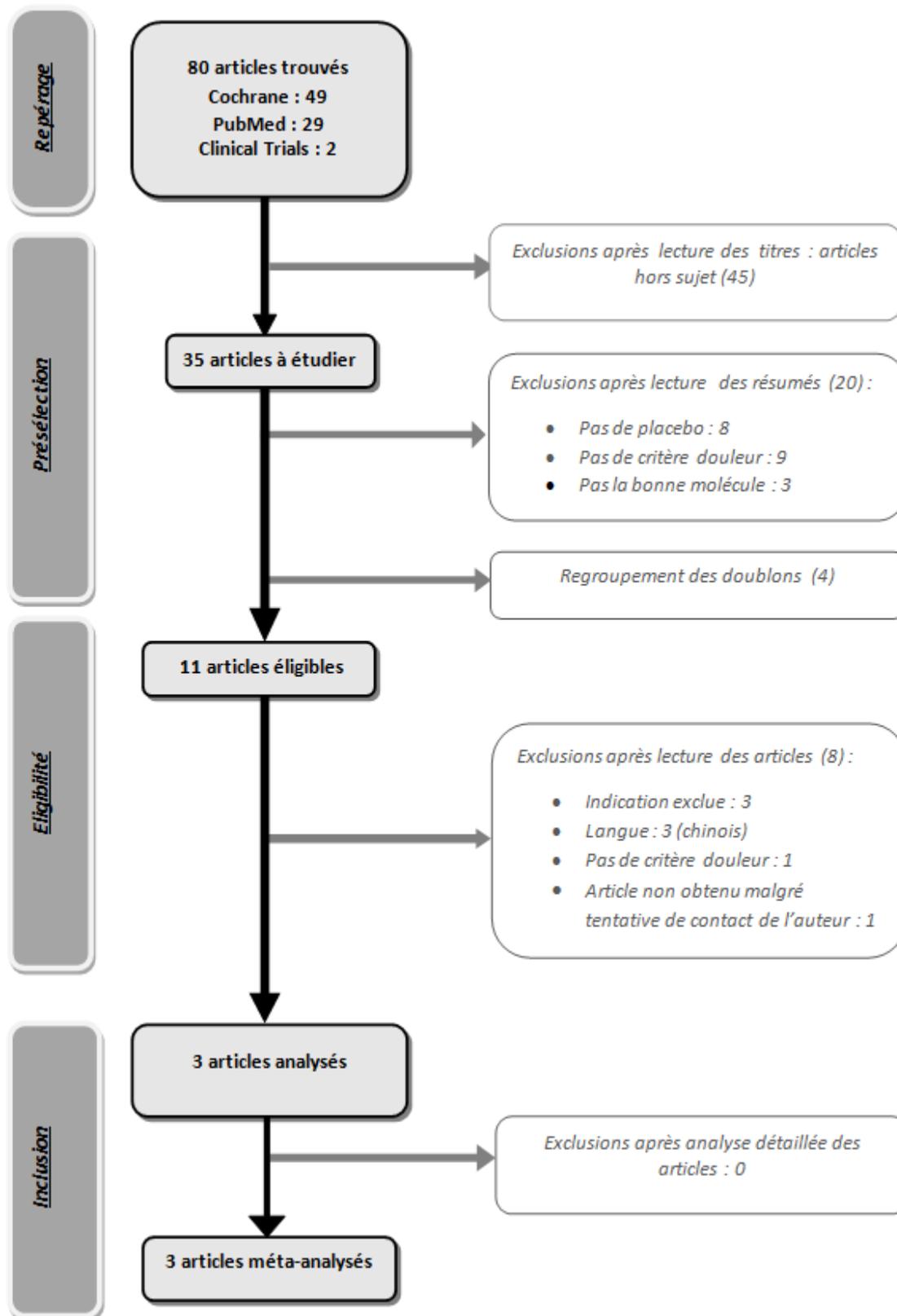


Figure 16 : diagramme de flux de la sélection des études pour le phloroglucinol.

- **Analyse des études**

Trois articles sont ressortis de la revue de la littérature. Leurs caractéristiques principales sont résumées dans le tableau 7. L'ensemble de ces articles a permis une analyse des résultats sur une population de 789 patients dont 392 ont reçu du phloroglucinol, et 397 un placebo.

Auteurs Année	Indication	Durée du traitement	Posologie	Nombre de participants par bras Phloroglucinol/ Placebo	Critère de jugement principal	Résultats
Fu <i>et al.</i> ⁽²⁴⁾ 2014	Colique néphrétique	1 fois	80 mg IV + AINS (effet add-on)	115 121	Douleur abdominale	<u>En faveur du phloroglucinol</u> à 15 et 30 minutes (p = 0.011 et 0.013) <u>Pas de différence</u> <u>significative pour les autres</u> <u>critères</u>
Boubaker <i>et al.</i> ⁽²⁵⁾ 2010	Colique néphrétique	1 fois	200 mg IV + AINS (effet add-on)	126 127	Douleur abdominale	<u>Pas de différence</u> <u>significative</u>
Chassany <i>et al.</i> ⁽²⁶⁾ 2007	Exacerbation aiguë de SII (Rome II)	7 jours	Phloroglucinol/ triméthylphloroglucinol 62.2 mg/ 80 mg 6 à 10 comprimés par jour	151 149	Douleur abdominale	<u>En faveur du phloroglucinol</u> pour tous les critères (p= 0.0078)

Tableau 7 : caractéristiques principales des études incluses pour le phloroglucinol.

L'étude de Fu *et al.* réalisée en 2014 ⁽²⁴⁾ étudiait l'effet sur la douleur du phloroglucinol par voie intraveineuse comparé à celui d'un placebo, en adjonction à un AINS (effet « add-on ») chez 236 patients souffrant de crise de colique néphrétique. Les résultats semblent globalement en faveur du phloroglucinol, avec une différence statistiquement significative à 15 et 30 minutes ($p = 0,011$ et $0,013$) mais pas aux autres temps. Le nombre de réponders à la fin du traitement ne différait pas de façon significative.

L'étude de Boubaker *et al.* de 2010 ⁽²⁵⁾ a été réalisée dans les conditions similaires, chez 253 personnes en crise de colique néphrétique, traitées par phloroglucinol intraveineux ou placebo en plus d'un AINS (effet « add-on »). Il n'y avait pas de différence d'efficacité entre les 2 groupes.

La troisième étude, réalisée par Chassany *et al.* en 2007 ⁽²⁶⁾, a eu lieu sur une population de 300 patients souffrant du SII qui recevaient par voie orale du phloroglucinol/triméthylphloroglucinol ou un placebo. Il ressort de cet essai une supériorité du phloroglucinol dans le soulagement de la douleur abdominale, avec une différence statistiquement significative ($p = 0,0078$).

Les figures 17 et 18 décrivent l'évaluation du risque de biais pour ces 3 études. L'étude de Fu *et al.* apparaît à faible risque de biais, celle de Boubaker *et al.* à risque intermédiaire, et l'essai de Chassany *et al.* est côté à haut risque de biais.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Boubaker 2010	+	+	?	?	+	+	+
Chassany 2007	?	?	+	+	+	+	-
Fu 2014	+	+	+	+	+	+	+

Figure 17 : évaluation du risque de biais : avis des auteurs pour chaque item, pour les études incluses pour le phloroglucinol.

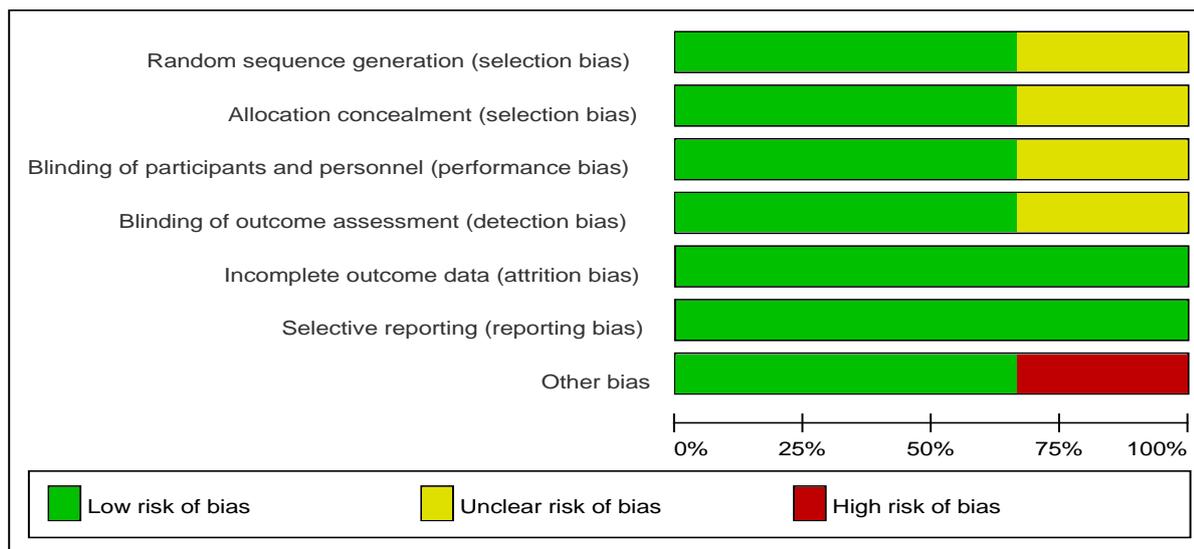


Figure 18 : graphique résumant les risques de biais des études incluses pour le phloroglucinol.

- **Résultats de la méta-analyse**

Les 3 études ont été incluses dans la méta-analyse, et chacune d'elles a été analysée avec 2 critères de jugement. Pour les critères dichotomiques, il s'agissait dans les 3 études du nombre de patients répondeurs, c'est-à-dire dont la douleur avait diminué d'au moins 50% à la fin du traitement par rapport au score initial sur l'EVA. Pour les critères continus, il s'agissait des scores moyens de douleur sur l'EVA à la fin du traitement.

Les résultats pour le critère dichotomique ne permettent pas de conclure à une efficacité du phloroglucinol puisque le RR est à 1,10 (IC 0,95-1,27) ; $p = 0,07$. Pour le critère continu, on aboutit à une SMD de $-0,20$ (IC $-0,38 - -0,03$) ; $p = 0,02$. Ces chiffres traduisent une baisse de douleur plus marquée dans le groupe phloroglucinol et donc une supériorité de cette molécule par rapport au placebo, avec une signification statistique.

La différence de résultats entre ces 2 critères ne permet donc pas de conclure de manière certaine. A noter, les analyses du sous groupe « colique néphrétique » aboutissent à des résultats non significatifs quel que soit le critère de jugement, et c'est l'étude de Chassany *et al.* dans la colique néphrétique qui permet de faire « basculer » le résultat en faveur du phloroglucinol pour le critère de jugement continu.

Les résultats sont illustrés dans les figures 19 et 20.

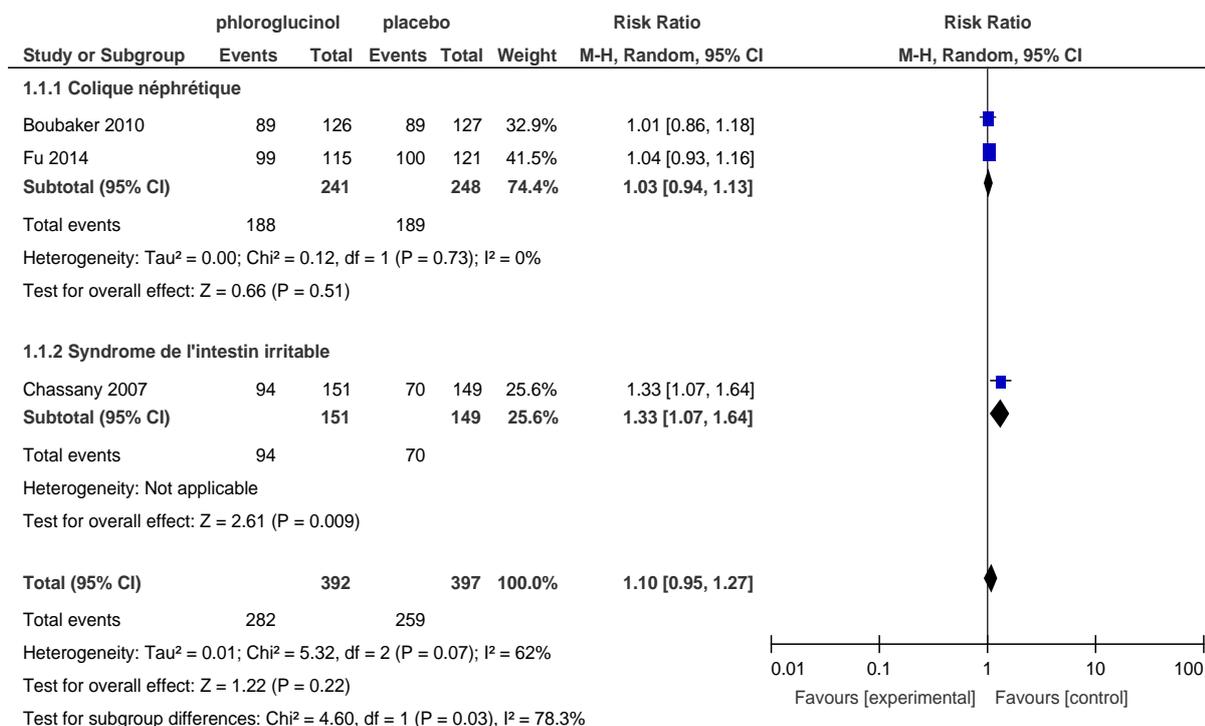


Figure 19 : forest plot de la comparaison phloroglucinol/placebo pour le nombre de répondeurs.

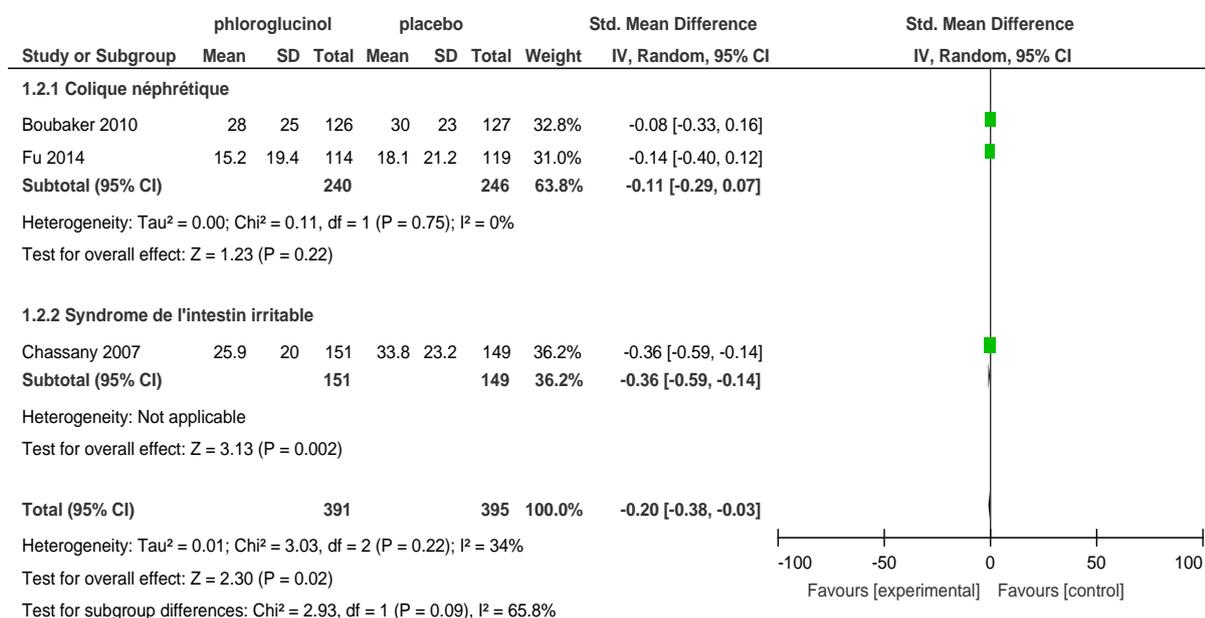


Figure 20 : forest plot de la comparaison phloroglucinol/placebo pour le score moyen de douleur.

F. Trimébutine

- **Résultats de la recherche bibliographique**

La figure 21 représente le diagramme de flux de la sélection des études.

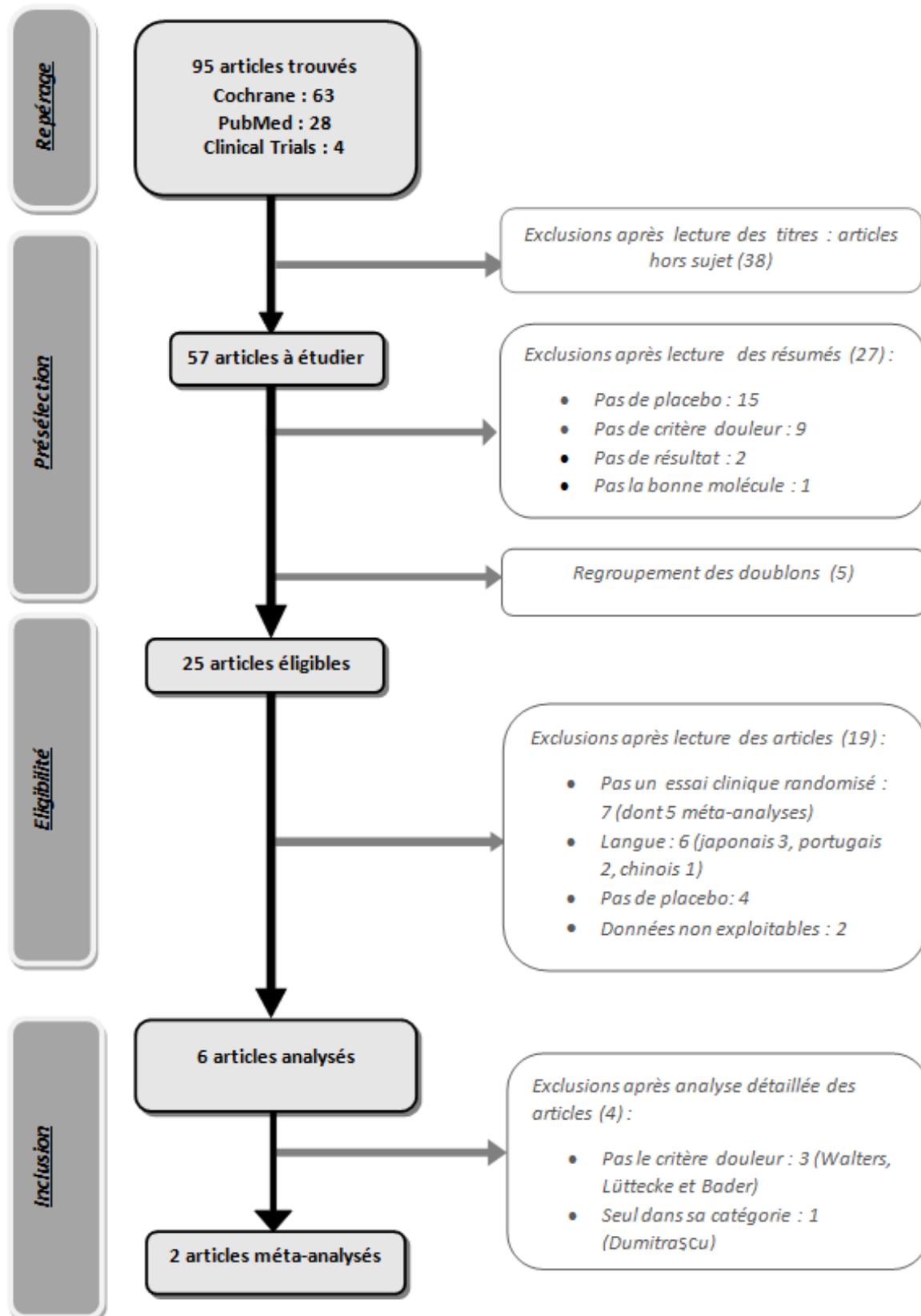


Figure 21 : diagramme de flux de la sélection des études pour la trimébutine.

- **Analyse des études**

Six articles sont ressortis de la revue de la littérature. Leurs caractéristiques principales sont résumées dans le tableau 8. La population étudiée incluait 235 patients dont 150 ayant reçu de la trimébutine et 155 un placebo (inclusion d'études en cross-over).

Quatre études ont comparé l'efficacité de la trimébutine à celle d'un placebo chez des patients ayant le SII. L'étude de Moshal *et al.* de 1979 ⁽²⁷⁾ a eu lieu chez 20 patients, et les résultats de la première période de cette étude en cross-over ne rapportent pas de différence entre les 2 groupes dans le soulagement de la douleur abdominale. L'étude de Ghidini *et al.* de 1986 ⁽²⁸⁾ menée chez 60 patients conclut à une efficacité de la trimébutine, mais les résultats multiples et peu clairs ne permettent pas d'affirmer que la différence est significative.

L'essai en cross-over de Lüttecke en 1978 ⁽²⁹⁾, mené chez 40 patients, donne des résultats largement en faveur de la supériorité de la trimébutine pour la préférence de traitement, avec une signification statistique ($p < 0,001$). Il s'agissait d'un avis global sur le traitement (douleur abdominale et autres symptômes).

La dernière étude réalisée chez des patients porteurs du SII a été menée par Dumitraşcu *et al.* en 2006 ⁽³⁰⁾ chez 50 patients ; elle montre une supériorité de la trimébutine sur le placebo pour soulager la douleur abdominale, avec une différence significative ($p < 0,05$).

L'étude de Walters *et al.* de 1980 ⁽³¹⁾ comparait l'efficacité de la trimébutine à celle d'un placebo chez des patients souffrant de dyspepsie ; les résultats ne différaient pas significativement entre les 2 groupes. Il s'agissait là aussi d'un avis global sur l'efficacité du traitement.

Enfin, Bader a mené un essai en 1986 ⁽³²⁾ avec 35 sujets atteints d'« affections chroniques gastro-intestinales avec spasmes », entité nosologique mal définie qui semble s'apparenter au SII. Les patients donnaient cette fois encore un avis global, et les résultats ne rapportaient pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes de traitement.

Les figures 22 et 23 illustrent l'évaluation du risque de biais pour ces 6 études. Seule l'étude de Lüttecke est à risque de biais intermédiaire, les autres sont à haut risque de biais.

Auteur, Année	Indication	Durée du traitement	Posologie	Nombre de participants par bras Trimébutine/ Placebo	Critère de jugement principal	Résultats
Walters <i>et al.</i> ⁽³¹⁾ 1980	Dyspepsie	2 fois 4 semaines	200 mg 3 fois par jour	30 participants Cross over	Préférence de traitement (avis global)	<u>Pas de différence significative</u>
Moshal <i>et al.</i> ⁽²⁷⁾ 1979	SII	2 fois 4 semaines	200 mg 3 fois par jour	10 Cross over (1 ^{ère} période)	Douleur abdominale, constipation	<u>Pas de différence significative</u>
Dumitrașcu <i>et al.</i> ⁽³⁰⁾ 2006	SII (Rome II)	14 jours	100 mg 3 fois par jour	25 25	Douleur, nausées, vomissements, anorexie, ballonnement, diarrhée, constipation, satisfaction de l'examineur, avis du patient, vécu psychosocial de la maladie	<u>En faveur de la trimébutine pour les 7 symptômes (tous les p < 0,05)</u>
Ghidini <i>et al.</i> ⁽²⁸⁾ 1986	SII	60 jours	100 mg 3 fois par jour	30 30	Douleur abdominale, tension abdominale, météorisme, transit, et avis global	<u>Pas de différence significative a priori (résultats multiples et peu clairs)</u>
Lüttecke ⁽²⁹⁾ 1978	SII	2 fois 3 jours	200 mg 3 fois par jour	40 participants Cross over	Préférence de traitement (avis global)	<u>En faveur de la trimébutine (p < 0.001)</u>
Bader ⁽³²⁾ 1986 (essai en double aveugle seulement)	« Affections chroniques gastro-intestinales avec spasmes »	Maximum 2 semaines	150 mg 3 fois par jour	15 20	Avis global	<u>Pas de différence significative</u>

Tableau 8 : caractéristiques principales des études incluses pour la trimébutine.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bader 1986	+	?	+	?	+	?	-
Dumitrascu 2006	?	?	?	?	+	-	+
Ghidini 1986	?	?	+	?	+	-	-
Lüttecke 1978	?	?	+	+	+	+	+
Moshal 1979	?	?	?	?	+	-	+
Walters 1980	?	?	?	?	-	+	+

Figure 22 : évaluation du risque de biais : avis des auteurs pour chaque item, pour les études incluses pour la trimébutine.

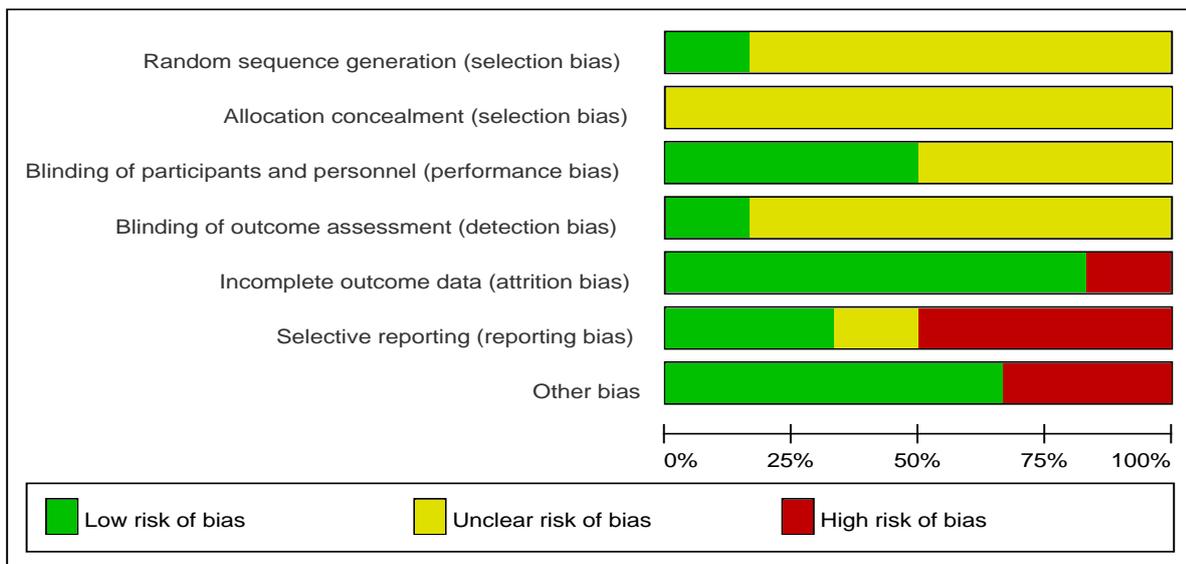


Figure 23 : graphique résumant les risques de biais des études incluses pour la trimébutine.

- **Résultats de la méta-analyse**

Seules 2 études ont pu être méta-analysées ; 80 patients dont 40 traités par trimébutine et 40 par un placebo ont été inclus. Le critère de jugement était le nombre de répondeurs à la fin du traitement, défini par une amélioration ou une disparition de la douleur abdominale. La trimébutine est apparue statistiquement supérieure au placebo avec un RR à 1,35 (IC 1,08-1,70) ; $p = 0,009$.

La figure 24 illustre ces résultats.

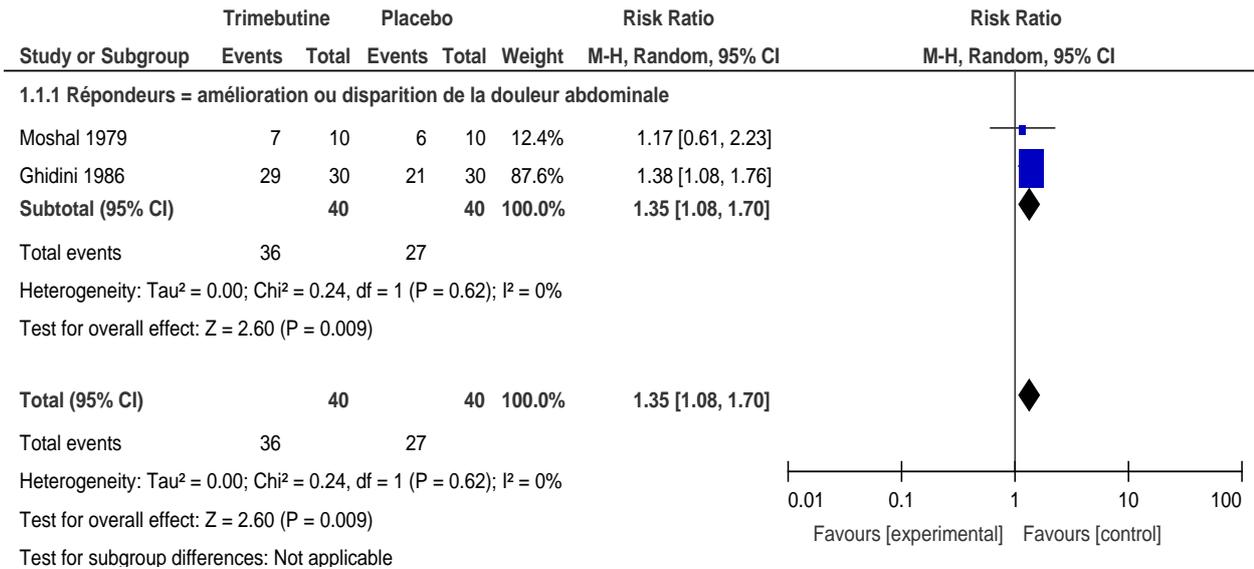


Figure 24 : forest plot de la comparaison trimébutine/placebo pour le nombre de répondeurs.

IV. DISCUSSION

Ce travail met en lumière en premier lieu la pauvreté de la littérature sur l'évaluation des antispasmodiques musculotropes dans la douleur abdominale, et la faible qualité méthodologique des études recensées. En effet, il a été constaté qu'il existe très peu d'essais cliniques randomisés versus placebo sur le sujet, et que la majorité des essais qui existent sont anciens (plus de 25 ans) et à haut risque de biais. De plus, les effectifs sont faibles dans la plupart des études, particulièrement les études anciennes.

- Concernant l'**alvérine**, seules 2 études ^(7, 8) ont satisfait aux critères d'inclusion. Elles sont récentes et de qualité méthodologique correcte (risque de biais intermédiaire). Seule l'étude de Mitchell *et al.* ⁽⁷⁾ étudiait l'alvérine telle qu'elle est commercialisée en France, c'est-à-dire associée au siméticone. Les résultats de la méta-analyse sont en faveur de la supériorité de l'alvérine par rapport au placebo dans le soulagement de la douleur abdominale, chez des patients souffrant du SII. Il est donc possible de conclure à une supériorité de l'alvérine dans cette pathologie, mais ces conclusions reposent sur des bases fragiles puisqu'elles émanent seulement de 2 études, sur une population de 519 patients. Par ailleurs, aucun renseignement n'est disponible sur l'utilisation de cette molécule dans d'autres indications comme par exemple les douleurs abdominales de la diverticulite ou de la gastro-entérite.

Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) disponible sur le site de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ⁽³³⁾, les principaux effets indésirables sont de très rares cas d'urticaire, avec parfois œdème laryngé et choc, et de très rares cas d'atteintes hépatiques régressives à l'arrêt du traitement.

- Pour la **mébévérine**, une seule étude de bonne qualité méthodologique (Everitt *et al.* ⁽¹¹⁾) est ressortie de la recherche et les résultats ne montrent pas de différence entre l'efficacité de la molécule et celle d'un placebo. Les autres études présentent des résultats hétérogènes, et sont à haut risque de biais. La méta-analyse n'a pu porter que sur 3 d'entre elles ^(10, 12, 13), chez seulement 207 adultes et enfants ayant un SII, et n'a pas mis en évidence de supériorité de la mébévérine sur le placebo. Il n'est donc pas possible de conclure à une efficacité de cette molécule dans le soulagement de la douleur abdominale dans le SII. L'étude de Langrick *et al.* ⁽¹⁴⁾, réalisée chez 64 patientes souffrant de dysménorrhée, concluait à une efficacité significativement supérieure de la mébévérine. La mébévérine est probablement efficace dans cette indication, mais une étude unique à effectif réduit et de faible qualité méthodologique ne permet nullement de conclure de façon fiable et définitive. Il est nécessaire que ce résultat soit confirmé par une seconde étude de bonne qualité méthodologique.

La mébévérine n'a donc jusqu'à présent pas fait la preuve de son efficacité pour soulager les douleurs abdominales. A noter, les rares effets indésirables recensés apparaissent bénins ; il s'agit de nausées, céphalées et vertiges ⁽³³⁾.

- La **papavérine** a fait l'objet de peu d'études ; 2 seulement ont été recensées, avec des indications et des résultats hétérogènes. L'étude récente d'Asgari *et al.* ⁽¹⁵⁾ dans la colique néphrétique fait ressortir la supériorité de la papavérine intraveineuse sur le placebo, alors que

celle de Goldman *et al.* ⁽¹⁶⁾ dans la cholécystite aiguë n'a pas mis en évidence de différence significative. Ces 2 études sont à haut risque de biais, et les incompatibilités de présentation des critères de jugement n'ont pas permis la réalisation d'une méta-analyse. Dans ces conditions, il est impossible de statuer sur l'efficacité de la papavérine dans le soulagement des douleurs abdominales. L'existence d'un effet thérapeutique dans la colique néphrétique est néanmoins plausible ; cette hypothèse serait à étayer par d'autres essais de bonne qualité méthodologique. Pour rappel, cette molécule est la seule des 6 antispasmodiques musculotropes à avoir un SMR insuffisant et à avoir été déremboursée. Elle n'a pas d'AMM dans les troubles des voies urinaires.

Il n'y a pas d'effet indésirable recensé pour l'Acticarbine® en dehors d'une coloration foncée des selles à dose élevée ⁽³³⁾, attribuable au charbon.

- Nos recherches sur le **pinavérium** ont abouti à la sélection de 7 études, dont 5 réalisées chez des patients ayant un SII. Les 2 autres études ont réuni des patients atteints de dyskinésie biliaire, œsophagite et gastro-duodénite. Ces études ont été réalisées entre 1977 et 2015 ; seule l'étude la plus récente est de bonne qualité méthodologique (Zheng *et al.* ⁽²²⁾). Une des études avait un risque de biais intermédiaire ⁽¹⁸⁾, et toutes les autres un risque de biais important ^(17, 19, 20, 21, 23). Les résultats sont homogènes, et sont en faveur du pinavérium avec une différence significative dans les 7 études. Les résultats de la méta-analyse, qui inclut 5 études et 665 patients, sont également en faveur du pinavérium. Il est donc possible de conclure à une efficacité du pinavérium dans le soulagement des douleurs abdominales notamment dans le SII, mais avec un faible niveau de preuve compte tenu de la faible qualité méthodologique des études et des effectifs limités. Une fois encore, les données sont insuffisantes voire inexistantes dans les autres indications et ne permettent pas de tirer des conclusions.

Les effets indésirables connus recensés dans le RCP ⁽³³⁾ sont rares ; il peut s'agir de réactions allergiques cutanées et de troubles digestifs mineurs. Peuvent également survenir des œsophagites voire des ulcérations digestives hautes, évitables par le respect des recommandations de prise.

- Le **phloroglucinol**, bien qu'étant l'antispasmodique le plus prescrit en France, a fait l'objet de très peu d'études cliniques évaluant son efficacité. Trois essais récents ont été recensés, de qualité méthodologique variable : faible pour l'essai de Chassany *et al.* ⁽²⁶⁾ dans le SII, intermédiaire et bon pour les essais réalisés dans la colique néphrétique ^(24, 25). Seul l'essai de Chassany *et al.* donnait des résultats clairement en faveur du phloroglucinol. Il faut cependant souligner que les auteurs étaient tous membres du conseil consultatif ou employés du laboratoire commercialisant le Spasfon®. De plus c'est le laboratoire en question qui a parrainé et financé l'étude ainsi que l'écriture de l'article, ce qui pourrait laisser penser qu'il existait un conflit d'intérêts. Les résultats de la méta-analyse incluant les 3 études étaient en faveur du phloroglucinol pour un critère de jugement sur les 2 étudiés, ce qui ne permettait pas de conclure. L'analyse en fonction de l'étiologie de la douleur a permis de conclure à l'absence de preuve de l'efficacité du phloroglucinol dans la colique néphrétique, mais les doutes persistent

dans le SII. Au total, le phloroglucinol n'a pour l'instant pas apporté la preuve solide de son efficacité dans le traitement de la douleur abdominale.

Les effets indésirables mentionnés dans le RCP sont de type allergique : éruption, rarement urticaire, exceptionnellement œdème de Quincke, hypotension artérielle, choc anaphylactique. La revue *Prescrire* alertait d'ailleurs les praticiens dans sa rubrique « *Vigilance* » de février 2010 sur ces effets indésirables graves ⁽³⁴⁾.

Il faut souligner qu'il existe des articles récents en langue chinoise qui n'ont pas pu être inclus dans notre travail, ainsi qu'une étude de 2011 de Cha BK *et al.* ⁽³⁵⁾ dont les résultats n'ont pas pu être obtenus malgré une tentative de prise de contact avec l'auteur. Il serait intéressant d'en connaître le contenu.

- Parmi les résultats des 6 études sélectionnées pour la **trimébutine**, seuls 2 étaient en faveur de la molécule active : ceux de l'étude de Lüttecke ⁽²⁹⁾, à risque de biais intermédiaire, et ceux de l'étude de Dumitraşcu *et al.* ⁽³⁰⁾ qui était la plus récente mais à haut risque de biais. Les autres études ^(27, 28, 31, 32) étaient à haut risque de biais et ne faisaient pas ressortir de différence d'efficacité entre le placebo et la trimébutine. Néanmoins la méta-analyse, qui a inclus uniquement les essais de Moshal *et al.* ⁽²⁷⁾ et Ghidini *et al.* ⁽²⁸⁾, soit 80 patients, aboutit à un résultat en faveur de la trimébutine avec une différence statistiquement significative. La trimébutine peut donc être considérée comme efficace pour soulager les douleurs abdominales, mais ce résultat est à considérer avec prudence du fait du faible nombre d'essais et de la modeste taille de la population considérée.

Les effets indésirables notés dans le RCP ⁽³³⁾ sont de rares cas de réaction allergique cutanée. Cependant, il existerait des cas de toxicité neurologique et cardiaque chez des enfants de moins de 2 ans, ou en cas de surdosage. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament a jugé défavorable le rapport bénéfice/risque du Débridat® et de ses génériques chez l'enfant de moins de 2 ans, lors de la commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé du 5 avril 2016 ⁽³⁶⁾. Les membres de cette commission soulignent que « *chez l'enfant, le niveau de preuve est très faible et repose essentiellement sur une extrapolation des données disponibles chez l'adulte* ». Ces constatations rejoignent les nôtres puisque qu'aucune étude réalisée chez des enfants n'a été repérée.

Au total, des effets indésirables rares mais graves ont été recensés avec l'alvérine, la trimébutine et le phloroglucinol. Etant donné que les troubles liés au SII sont sans gravité - bien qu'ils puissent avoir un retentissement important sur la qualité de vie des malades - le rapport bénéfice/risque de ces molécules reste discutable. Cela implique des questionnements sur leur utilisation en pratique clinique quotidienne, notamment pour la trimébutine en pédiatrie. Est-on en droit de prescrire chez des enfants un médicament non évalué, qui pourrait engendrer des effets indésirables graves ? Pourquoi ce médicament a-t-il obtenu l'AMM chez les enfants, et notamment les moins de 2 ans ? Semble-t-il adapté de prescrire un antispasmodique à des nourrissons alors que le diagnostic de troubles digestifs est incertain ? Existe-t-il des alternatives thérapeutiques à proposer aux parents ?

Finalement, 3 situations sont à distinguer :

- celle de la papavérine, de la mébévérine et du phloroglucinol, qui n'ont pas fait la preuve formelle de leur efficacité dans les douleurs abdominales. La papavérine et le phloroglucinol ont été peu évalués et les résultats connus sont contradictoires. Il semblerait pertinent de procéder à d'autres études pour statuer sur leur efficacité. La mébévérine a fait l'objet d'un plus grand nombre d'études et ne semble pas efficace, sauf peut être dans la dysménorrhée où il serait intéressant de mener une étude de qualité sur des effectifs plus importants.

- celle de l'alvérine et de la trimébutine, qui semblent efficaces au vu de notre méta-analyse, mais pour lesquelles le faible nombre d'études et de patients conduit à mettre l'accent sur la fragilité des résultats obtenus. Des études de plus grande ampleur et de bonne qualité méthodologique sont nécessaires pour clarifier la situation.

- celle du pinavérium, qui apparaît comme le seul antispasmodique musculotrope à avoir prouvé son efficacité avec un nombre d'études correct. Cependant le niveau de preuve reste faible du fait de la basse qualité méthodologique des études existantes et des effectifs réduits.

Enfin, l'évaluation de ces médicaments n'a porté que sur le syndrome de l'intestin irritable et il n'existe aucune preuve de leur efficacité sur des douleurs abdominales d'autres étiologies. Or ce diagnostic n'est pas toujours posé et les raisons de prescription d'antispasmodiques en soins primaires sont bien plus variées. Il peut s'agir entre autres de gastro-entérites et colites infectieuses, troubles du transit, lithiases ou infections urinaires, douleurs d'origine gynécologique pour certains antispasmodiques ou encore de douleurs abdominales sans étiologie évidente.

Si l'on s'intéresse aux 2 antispasmodiques les plus prescrits en France, selon les avis des CT^(37, 38), on relève que 38,1% des prescriptions de Spasfon® et 29,6% des prescriptions de Débridat® ont lieu pour des maladies intestinales infectieuses. Les « autres maladies de l'intestin » et « symptômes de l'appareil digestif » justifient respectivement 9,1% et 18% des prescriptions de Spasfon®, et les « douleurs abdominales non précisées » sont mentionnées pour 23,8% des prescriptions de Débridat®. Les troubles fonctionnels intestinaux étiquetés ne représentent finalement que 5,5% des prescriptions de Débridat® et n'apparaissent pas dans les chiffres donnés pour le Spasfon®. Ces médicaments sont majoritairement prescrits dans des indications non étudiées. Est-on en droit d'extrapoler les résultats des études connues aux autres étiologies de douleurs abdominales ? Le mécanisme des douleurs dans ces différentes pathologies est-il similaire ?

Nos conclusions rejoignent celles de la méta-analyse Cochrane de 2011⁽⁴⁾ dans les troubles fonctionnels intestinaux pour la mébévérine, le pinavérium et la trimébutine, malgré le fait que nous n'avons pas inclus exactement les mêmes études. Le présent travail apporte en outre quelques études récentes supplémentaires.

Pour l'alvérine, les résultats de l'analyse Cochrane ne montraient pas de supériorité sur le placebo mais une seule étude avait été incluse, ce qui ne permet pas de réaliser une méta-

analyse. L'étude récente de Wittmann *et al.* ⁽⁸⁾ nous a permis d'augmenter les effectifs et a conduit à des résultats en faveur de l'alvérine dans notre analyse finale.

Jusqu'à présent, il n'existait pas à notre connaissance de méta-analyse sur la papavérine et le phloroglucinol. Ce travail met en exergue le faible nombre d'études sur ces molécules et l'absence de preuve de leur efficacité. La papavérine n'est pas remboursée du fait d'un SMR jugé insuffisant, ce qui paraît cohérent au vu des résultats sus-cités. Il est par contre étonnant de constater que le phloroglucinol soit l'antispasmodique le plus prescrit en France alors qu'il n'existe pas de preuve formelle de son efficacité dans les douleurs abdominales, et que la CT continue de renouveler son inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux. Il en est de même pour la mébévérine qui n'a pas prouvé son efficacité et est malgré tout remboursée.

Les limites de notre travail concernent en premier lieu la recherche d'articles qui s'est restreinte aux bases de données en accès libre sans explorer par exemple le site *Embase* du fait que la bibliothèque de l'université de Poitiers n'y est pas abonnée. Ceci a pu entraîner une perte d'information. Cependant, afin d'être le plus exhaustifs possible, 3 importantes bases de données ont été explorées. Ensuite, seuls les articles en langue française ou anglaise ont été inclus, ce qui a pu conduire à un biais de sélection et exclure des données potentiellement intéressantes. De plus, un biais de publication est suspecté : certains auteurs n'ont peut être pas publié leurs résultats s'ils n'étaient pas conformes à leur attentes. Les figures présentées en annexe 2 illustrent les risques de biais de publication par molécule pour les études méta-analysées (funnel plots, ou graphiques en entonnoir). Ces graphiques suggèrent que le biais de publication est limité pour les études sur l'alvérine, la mébévérine et le pinavérium. Le biais de publication semble plus douteux pour la publication des études sur le phloroglucinol et la trimébutine. Ces résultats sont à interpréter avec prudence du fait du faible nombre d'études.

Il paraît légitime de privilégier la prescription de certaines molécules dans notre pratique en soins primaires pour soulager les douleurs abdominales. C'est le cas en premier lieu du pinavérium qui est la molécule qui a apporté de plus d'arguments en faveur de son efficacité. Il est ensuite envisageable de se tourner vers l'alvérine et la trimébutine qui semblent efficaces, tout en restant vigilants quant aux possibles effets adverses. La papavérine, la mébévérine et le phloroglucinol ne semblent pas à ce jour avoir leur place parmi les médicaments efficaces utilisables par le médecin généraliste. Les employer reviendrait-il à utiliser des placebos impurs ? Dans ce cas, ne serait-il pas légitime d'utiliser des placebos purs afin de limiter les risques d'effets adverses ?

Dans le cas des troubles fonctionnels intestinaux, l'existence d'un effet placebo et le bénéfice d'une écoute attentionnée associée à une attitude empathique du médecin ont été démontrés par Kaptchuk *et al.* ⁽³⁹⁾. Dans une autre étude ⁽⁴⁰⁾, Kaptchuk *et al.* ont montré qu'un placebo administré à des patients informés donnait un score global d'amélioration des symptômes de l'intestin irritable significativement meilleur que l'absence de traitement. Cela peut expliquer

en partie pourquoi il est difficile de démontrer l'effet des antispasmodiques dans les douleurs fonctionnelles en réalisant des essais versus placebo. Il n'en demeure pas moins vrai que seuls des essais randomisés, en double aveugle et contre placebo peuvent apporter la solide preuve scientifique de l'efficacité d'un traitement.

L'analyse Cochrane de 2011 ⁽⁴⁾ soulignait l'efficacité de l'huile de menthe poivrée dans le soulagement des symptômes de l'intestin irritable, donnée également relayée par la revue *Prescrire* ⁽⁴¹⁾. Cette alternative thérapeutique semble intéressante et serait à explorer.

La finalité de notre travail est de soulever des interrogations et d'y apporter un début de réponse en dégagant des pistes de réflexion. Est-il acceptable de prescrire quotidiennement des médicaments peu et mal évalués, dont l'efficacité n'est pas prouvée, et qui peuvent entraîner des effets adverses ? Ne serait-il pas plus sûr d'avoir recours à des placebos ? Ne pourrait-on pas dans certains cas se tourner vers des thérapeutiques non médicamenteuses et des mesures hygiéno-diététiques ? Les bénéfices d'une consultation plus longue et d'une écoute empathique du patient ne seraient-ils pas suffisants ? La société, les patients et les médecins sont-ils prêts à renoncer à une partie de leur arsenal thérapeutique chimique ? Pourquoi ne pas mener des études indépendantes, de bonne qualité méthodologique et de grande ampleur pour les molécules mal évaluées ? Le coût supporté par la société pour le remboursement des spécialités qui n'ont pas fait la preuve de leur efficacité est-il justifié ? Quelle attitude adopter en tant que médecins dans notre pratique clinique ?

L'intérêt du patient prenant en compte la balance bénéfique/risque propre à chaque individu, et l'intérêt collectif doivent nous guider dans nos choix.

V. CONCLUSION

Aucun des six antispasmodiques musculotropes existant en France ne peut être considéré comme ayant un haut niveau de preuve d'efficacité dans la douleur abdominale. Au vu des données disponibles à ce jour dans la littérature internationale et des résultats de notre méta-analyse, seul le pinavérium peut être considéré comme efficace dans cette indication avec un niveau de preuve correct. L'alvérine et la trimébutine peuvent être considérées comme efficaces avec un faible niveau de preuve. Les autres molécules n'ont pas apporté la preuve de leur efficacité. Compte tenu des coûts supportés par la société pour le remboursement de ces médicaments et l'existence d'effets indésirables parfois graves, une réflexion s'impose aux autorités de santé quant à la réalisation d'études cliniques de bonne qualité afin de clarifier la situation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Labarthe G. *Les consultations et visites des médecins généralistes : un essai de typologie*. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Etudes et Résultats [en ligne]. Juin 2004, N°315, [consulté le 12/03/2016]. Disponibilité sur internet : <onala.free.fr/drees315.pdf >
2. Observatoire de la Médecine Générale. [page consultée le 12/03/2016]. *Top 25/ Les diagnostics les plus fréquents*, [en ligne]. <http://www.omg.sfm.org>
3. Ameli.fr. [page consultée le 12/04/2016]. *Données statistiques sur les médicaments remboursés par l'Assurance Maladie*, [en ligne]. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/index.php>
4. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JWM. *Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 8. Art. No.: CD003460. DOI: 10.1002/14651858.CD003460.pub3.
5. Poynard T, Requimbeau C, Benhamou Y. *Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome*. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(3):355-61.
6. Higgins JPT, Green S (éditeurs). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [Mise à jour Mars 2011]. [en ligne]. The Cochrane Collaboration, 2011. [page consultée le 02/04/2016]. Disponibilité sur internet : www.cochrane-handbook.org.
7. Mitchell SA, Mee AS, Smith GD, Palmer KR, Chapman RW. *Alverine citrate fails to relieve the symptoms of irritable bowel syndrome: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Jun;16(6):1187-95.
8. Wittmann T, Paradowski L, Ducrotté P, Bueno L, Andro Delestrain MC. *Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome-a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Mar;31(6):615-24. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04216.x. Epub 2009 Dec 10.
9. Prout BJ. *The treatment of irritable bowel syndrome. Two doses of mebeverine compared*. *Practitioner*, 1983, 227(1384), 1607.
10. Tasman-Jones C. *Mebeverine in patients with the irritable colon syndrome: double blind study*. *New Zealand medical journal*, 1973, 77(491), 232.
11. Everitt H, Moss-Morris R, Sibelli A, Tapp L, Coleman N, Yardley L, Smith P and Little P. *Management of irritable bowel syndrome in primary care: The results of an exploratory randomised controlled trial of mebeverine, methylcellulose, placebo and a self-management website*. *BMC gastroenterology*, 2013, 13(1).
12. Kruis W, Weinzierl M, Schüssler P and Holl J. *Comparison of the therapeutic effect of wheat bran, mebeverine and placebo in patients with the irritable bowel syndrome*. *Digestion*, 1986, 34(3), 196

13. Pourmoghaddas Z, Saneian H , Roohafza H and Gholamrezaei A. *Mebeverine for pediatric functional abdominal pain: A randomized, placebo-controlled trial*. BioMed Research International, 2014
14. Langrick AF, Gunn AD , Livesey H and Whitehead AM. *A double-blind placebo-controlled crossover study of mebeverine and mefenamic acid in the treatment of primary dysmenorrhoea*. British journal of clinical practice, 1989, 43(9), 317
15. Asgari SA, Asli MM, Madani AH, Maghsoudi PA, Ghanaei MM , Shakiba M , Aval HB , Enshaei A , Farzan A and Esmaeili. *Treatment of loin pain suspected to be renal colic with papaverine hydrochloride: a prospective double-blind randomised study*. BJU international, 2012, 110(3), 449
16. Goldman G, Kahn PJ, Alon R and Wiznitzer T. *Biliary colic treatment and acute cholecystitis prevention by prostaglandin inhibitor*. Digestive diseases and sciences, 1989, 34(6), 809
17. Darnis F. *Controlled study of pinaverium bromide for bile dyskinesias*. Annales de gastroentérologie et d'hépatologie, 1977, 13(2), 177
18. Dubarry JJ, Quinton A. *Effet à court terme du bromure de pinaverium dans les oesophagites, gastro-duodenites et colopathies fonctionnelles*. Bordeaux Medical 1977;10(21): 1457–9.
19. Delmont J. *The value of adding an antispasmodic musculotropic agent in the treatment of painful constipation in functional colopathies with bran. Double-blind study [Intérêt de l'adjonction d'un antispasmodique musculotrope au traitement des constipations douloureuses des colopathies fonctionnelles par le son. Essai en double insu]*. Med Chir Dig 1981;10(4):365–70.
20. Virat J, Hueber D. *Colopathy pain and dicetel*. Prat Med 1987;43:32–4.
21. Levy C, Charbonnier A and Cachin M. *Pinaverium bromide and functional colonic disease (double-blind study)*. Semaine des hôpitaux. Thérapeutique, 1977, 53(7-8), 372
22. Zheng L, Lai Y, Lu W, Li B, Fan H, Yan Z, Gong C, Wan X, Wu J, Huang D, Wang Y, Mei Y, Li Z, Jiang Z, Liu X, Ye J, Yang Y, Huang H and Xiao J. *Pinaverium reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a multicenter, randomized, controlled trial*. Clinical gastroenterology and hepatology, 2015, 13(7):1285-1292
23. Awad R, Dibildox M and Ortiz F. *Irritable bowel syndrome treatment using pinaverium bromide as a calcium channel blocker. A randomized double-blind placebo-controlled trial*. Acta gastroenterologica Latinoamericana, 1995, 25(3), 137
24. Fu W, Yao J, Li Q, Wang Y, Wu X, Zhou Z, Li WB and Yan JA. *Efficacy and safety of parecoxib/phloroglucinol combination therapy versus parecoxib monotherapy for acute renal colic: a randomized, double-blind clinical trial*. Cell Biochem Biophys, 2014, 69(1), 157

25. Boubaker H, Boukef R, Claessens YE, Bouida W, Grissa MH, Beltaief K, Trimech MN, Kerkeni W, Boudhib L and Noura S. *Phloroglucinol as an adjuvant analgesic to treat renal colic*. American journal of emergency medicine, 2010, 28(6), 720
26. Chassany O, Bonaz B, Bruley DES Varannes S, Bueno L, Cargill G, Coffin B, Ducrotté P and Grangé V. *Acute exacerbation of pain in irritable bowel syndrome: efficacy of phloroglucinol/trimethylphloroglucinol. A randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2007, 25(9), 1115
27. Moshal MG and Herron M. *A clinical trial of trimebutine (Mebutin) in spastic colon*. Journal of international medical research, 1979, 7(3), 231
28. Ghidini O, Saponati G and Intriери L. *Single drug treatment for irritable colon: Rociverine versus trimebutine maleate*. CURR. THER. RES., CLIN. EXP., 1986, 39(4), 541
29. Lüttecke K. *A trial of trimebutine in spastic colon*. Journal of international medical research, 1978, 6(2), 86
30. Dumitraşcu DL and Stănculete M. *The effect of trimebutine on the psychosocial adjustment to illness in the irritable bowel syndrome*. Romanian journal of internal medicine [Revue roumaine de médecine interne], 2006, 44(3), 273
31. Walters JM, Crean P and McCarthy CF. *Trimebutine, a new antispasmodic in the treatment of dyspepsia*. Irish medical journal, 1980, 73(10), 380
32. Bader F. *Fenoverine: a two-step, double-blind and open clinical assessments of its smooth muscle synchronizing effects*. Pharmatherapeutica. 1986;4(7):422-8.
33. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. [page consultée le 09/05/2016]. *Répertoire des médicaments*, [en ligne]. <http://ansm.sante.fr/Services/Repertoire-des-medicaments>
34. La revue Prescrire. [page consultée le 05/04/2016]. *Vigilance. Phloroglucinol : réactions allergiques graves*. Février 2010/ Tome 30, N°316, [en ligne]. www.prescrire.org
35. Cha BK, Choi CH, Yang SY, Song ID, Kim SW, Huh C, Kim BJ, Do JH, Kim JG and Chang SK. *The effect of phloroglucinol in diarrheadominant irritable bowel syndrome: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2011, 26, 10
36. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. [page consultée le 19/04/2016]. *Retour sur la séance du 5 avril 2016 de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices/risques des produits de santé*, [en ligne]. <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Commissions-consultatives/Commission-de-suivi-du-rapport-benefice-risque-des-produits-de-sante/%28offset%29/2>

37. Haute Autorité de Santé. [page consultée le 08/03/2016]. *Commission de la Transparence, avis du 6 février 2008*, [en ligne]. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4950_spasfon_.pdf
38. Haute Autorité de Santé. [page consultée le 11/03/2016]. *Commission de la Transparence, avis du 21 janvier 2015*, [en ligne]. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2009483/fr/debridat
39. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, et al. (2008) *Components of the placebo effect: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome*. *BMJ* 336: 999–1003.
40. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, Sanchez MN, Kokkotou E, et al. (2010) *Placebos without Deception: A Randomized Controlled Trial in Irritable Bowel Syndrome*. *PLoS ONE* 5(12): e15591. doi:10.1371/journal.pone.0015591
41. La revue Prescrire. [page consultée le 10/03/2016]. Premiers choix Prescrire. *Troubles intestinaux bénins récurrents. L'essentiel sur les soins de premier choix*. Actualisation juillet 2015. [en ligne]. www.prescrire.org

ANNEXES

Annexe 1 : critères de Rome III pour le diagnostic du syndrome de l'intestin irritable

Douleurs ou gêne abdominales présentes au moins trois jours par mois pendant au moins trois mois au cours des six derniers mois et associées à au moins deux des signes suivants :

- Amélioration après la défécation.
- Survenue associée à une modification de la fréquence des selles.
- Survenue associée à une modification de la consistance et de l'aspect des selles.

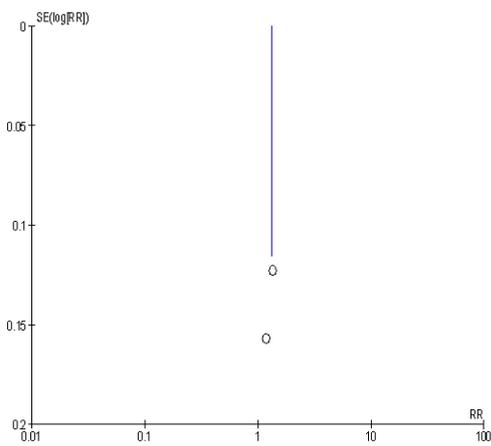
Des sous-groupes sont définis en fonction de la consistance des selles sur l'échelle de Bristol :

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

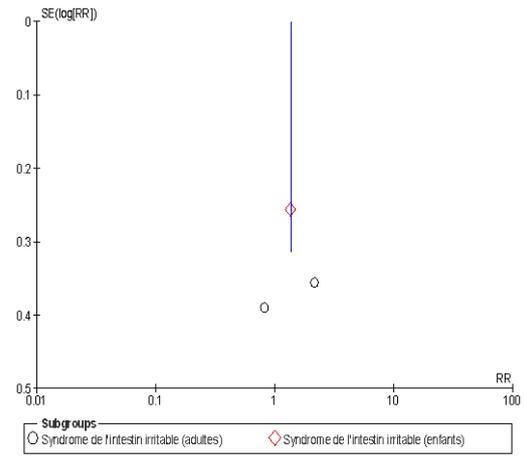
Type 1		Selles dures et morcelées (en billes) d'évacuation difficile
Type 2		Selles dures, moulées en saucisse et bosselées
Type 3		Selles dures, moulées en saucisse, à surface craquelée
Type 4		Selles molles mais moulées, en saucisse (ou serpentín)
Type 5		Selles molles morcelées, à bords nets et d'évacuation facile
Type 6		Selles molles morcelées, à bords déchiquetés
Type 7		Selles totalement liquides

Consistance des selles sur l'échelle de Bristol.

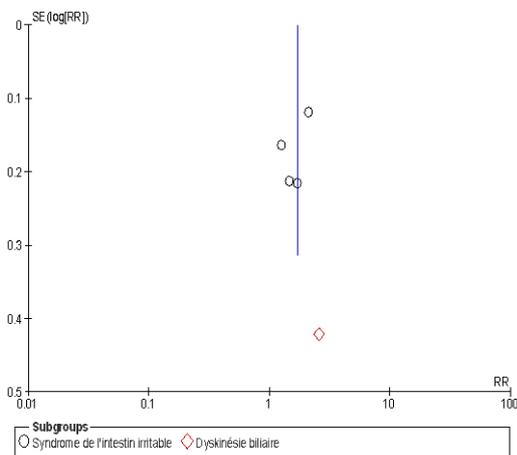
Annexe 2 : funnel plot pour chaque molécule ayant fait l'objet d'une méta-analyse



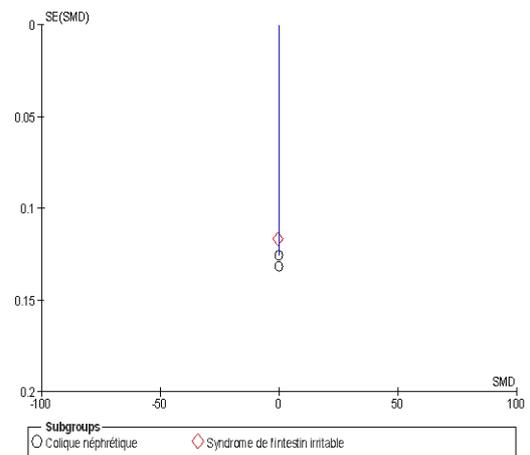
Alvérine



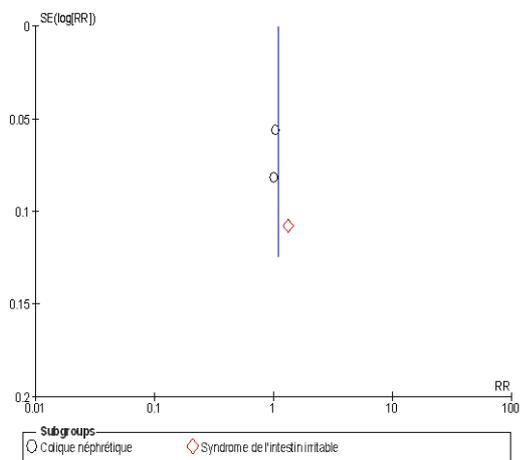
Mébévérine



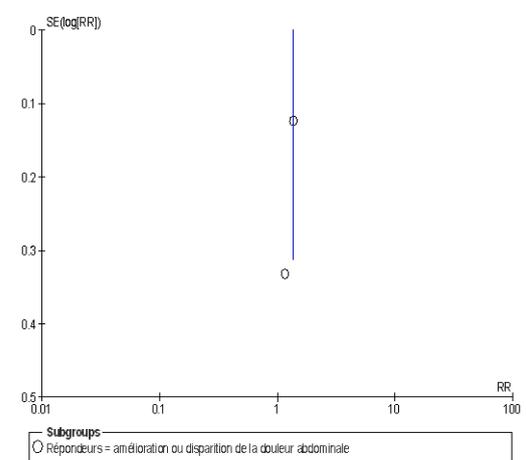
Pinavérium



Phloroglucinol (critère continu)



Phloroglucinol (critère binaire)



Trimébutine

**« Efficacité clinique des antispasmodiques musculotropes dans la douleur abdominale :
revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais cliniques randomisés
contre placebo. »**

Résumé :

Introduction : les douleurs abdominales représentent un motif de consultation fréquent en médecine générale, et leur cause n'est pas toujours identifiée. Les antispasmodiques musculotropes sont souvent employés pour soulager ces douleurs, mais il existe des incertitudes sur leur efficacité. Etant donné le coût généré par ces prescriptions et l'intérêt pour la pratique en médecine générale, une revue de la littérature a été effectuée afin d'évaluer l'efficacité spécifique de ces molécules sur la douleur abdominale.

Méthodes : les bases PubMed, Clinical Trials et Cochrane Library ont été explorées jusqu'au 13 novembre 2015 avec les mots « *alverine* », « *mebeverine* », « *papaverine* », « *phloroglucinol* », « *triméthylphloroglucinol* », « *pinaverium* », et « *trimebutine* », associés à « *randomized controlled trial* » sur Cochrane. Les essais cliniques randomisés en double aveugle contre placebo, en anglais ou en français, évaluant l'efficacité des antispasmodiques sur la douleur abdominale ont été inclus. Les critères de jugement pour la méta-analyse étaient le nombre de réponders ou le score de douleur. La signification statistique a été fixée pour un risque alpha à 0,05.

Résultats : au total, 26 études sont ressorties de la littérature. Le pinavérium est clairement plus efficace que le placebo (RR: 1,69 (IC 1,32-2,18) ; $p < 0,0001$) avec 5 études méta-analysées. L'alvérine et la trimébutine sont plus efficaces que le placebo (respectivement RR : 1,29 (IC 1,07-1,56) ; $p = 0,008$ et RR : 1,35 (IC 1,08-1,70) ; $p = 0,009$) avec seulement 2 études méta-analysées pour chaque molécule. La papavérine, la mébévérine et le phloroglucinol n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. La plupart des essais ont eu lieu dans le syndrome de l'intestin irritable.

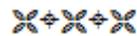
Conclusion : seul le pinavérium a prouvé son efficacité dans le soulagement des douleurs abdominales avec un niveau de preuve correct. L'alvérine et la trimébutine semblent efficaces mais peuvent provoquer des effets indésirables graves. Les résultats sont à interpréter avec prudence du fait du petit nombre d'études recensées, de leur faible qualité méthodologique et de la modeste taille des échantillons. Afin de lever les incertitudes concernant ces thérapeutiques courantes, de nouveaux essais cliniques doivent être réalisés.

Mots clés :

Alvérine, mébévérine, papavérine, phloroglucinol, triméthylphloroglucinol, pinavérium, trimébutine, essai clinique randomisé, douleur abdominale, revue de la littérature, méta-analyse.



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

