



Rémy Boussageon¹, Laure Layrisse¹,
Benoît Tudrej¹, Bernard Frèche¹,
Denis Pouchain², Cédric Rat³,
Caroline Huas⁴, Hélène Vaillant-Roussel^{5,6}

1. Département de médecine générale,
Université de Poitiers

2. Département de médecine générale,
Université de Tours

3. Département de médecine générale,
Université de Nantes

4. Département de médecine générale,
Université Paris-13

5. Département de médecine générale,
Université Clermont Auvergne

6. Centre d'investigation clinique,
INSERM CIC 1401, CHU,
Université Clermont-Auvergne

remy.boussageon2@wanadoo.fr

exercer 2017;136:358-67.

Efficacité clinique des antispasmodiques musculotropes sur la douleur abdominale

Revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais randomisés versus placebo

*Clinical efficacy of musculotropic antispasmodics
on abdominal pain: systematic review
of the literature and meta-analysis of randomized
trials vs placebo*

INTRODUCTION

La prévalence du motif de consultation « douleurs abdominales » était de 3,8 % selon une enquête réalisée par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) en 2002-2003¹. En 2009, l'Observatoire de la médecine générale donnait des chiffres similaires, avec plus de 4 % de « plaintes abdominales » parmi les résultats de consultation².

Les origines des douleurs abdominales sont variées, et souvent difficiles à diagnostiquer avec certitude lors des consultations de premier recours. Les antispasmodiques sont souvent prescrits pour soulager les douleurs abdominales, quelle que soit leur cause, y compris en l'absence de diagnostic certain. La classe des antispasmodiques musculotropes définie par le dictionnaire Vidal[®] regroupe 6 principes actifs : l'alvérine, la mébévérine, la papavérine, le pinavérium, le phloroglucinol (ou triméthyl-phloroglucinol) et la trimébutine.

Ces médicaments sont remboursés à 15 % car le service médical rendu (SMR) est considéré comme faible par la commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de santé (HAS), à l'exception de la papavérine dont le SMR a été considéré comme insuffisant, et

de certains génériques non remboursés (Duspatalin[®], Débricalm[®], Spasmocalm[®]).

Le **tableau 1** récapitule les principales indications dans lesquelles ces spécialités ont obtenu des autorisations de mise sur le marché (AMM), ainsi que les derniers SMR de la CT. La plupart de ces principes actifs ont également une AMM dans les douleurs liées aux troubles fonctionnels des voies biliaires. Cependant, le SMR de tous ces médicaments est insuffisant dans cette indication.

En 2015, l'Assurance maladie a remboursé la somme de 5 342 528 € pour ces médicaments sur un montant soumis au remboursement de 12 554 410 €, soit 5 271 602 boîtes vendues sur prescription médicale³. Les montants par principe actif sont récapitulés dans le **tableau 2**. Le phloroglucinol était le plus prescrit et comptait pour plus de 60 % du montant total remboursé.

Aucune revue récente sur cette classe thérapeutique ni dans la douleur abdominale globale n'a été identifiée dans la littérature. Une méta-analyse Cochrane⁴ a évalué l'efficacité de certains antispasmodiques dans les troubles fonctionnels intestinaux et a conclu à une efficacité de la trimébu-

tine et du pinavérium sur la douleur. Il n'y avait pas d'effet démontré avec l'alvérine et la mébévérine. Une autre méta-analyse⁵ concluait à l'efficacité globale des relaxants musculaires lisses dans le syndrome de l'intestin irritable (SII), mais elle incluait des principes actifs non disponibles en France, et les résultats sur l'efficacité de la mébévérine, de la trimébutine et du pinavérium n'étaient pas significatifs. Aucune méta-analyse étudiant le phloroglucinol ou la papavérine n'a été répertoriée.

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité des antispasmodiques musculotropes dans la douleur abdominale, de la dépense générée par ces prescriptions, et de l'intérêt pour la pratique en médecine générale, une revue de la littérature avec méta-analyse était nécessaire.

MÉTHODE

Une revue systématique de la littérature a été effectuée en recherchant les articles éligibles dans les principales bases de données numériques médicales d'accès gratuit : *Medline*, *Cochrane Library* et *Clinical Trials*. Pour chacun des principes actifs étudiés, les mots-clés utilisés étaient la dénomination

Principe actif (contenu dans)	Indications AMM	SMR (année)
Alvérine (Météospasmyl®)	Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme	Faible (2013)
Papavérine (Acticarbine®)		Insuffisant (2005)
Mébévérine (Duspatalin®, Colopriv®)	Traitement symptomatique des douleurs et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels du tube digestif	Faible (2015)
Pinavérium (Dicetel®)	Traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux	Faible (2010)
Trimébutine (Debridat®)		Faible (2015)
Phloroglucinol (Spasfon®, Météoxane®)	Traitement symptomatique des douleurs liées aux troubles fonctionnels du tube digestif (Spasfon®) ; manifestations fonctionnelles intestinales avec météorisme (Météoxane®)	Faible (2011)
	Traitement des manifestations spasmodiques douloureuses en gynécologie, et coliques néphrétiques (Spasfon®)	Insuffisant (2011)

Tableau 1 - Indications et service médical rendu (SMR) des antispasmodiques musculotropes
AMM : autorisation de mise sur le marché.

commune internationale (DCI) : « *alvé-rine* », « *mebeverine* », « *papaverine* », « *phloroglucinol* », « *triméthyl-phloro-glucinol* », « *pinaverium* », et « *trimebu-tine* ». La recherche a été clôturée le 13 novembre 2015 sans limite de date antérieure.

La présentation de la revue systématique suit les recommandations PRISMA⁶.

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

- essais cliniques randomisés en double insu ;
- comparaison des antispasmodiques seuls ou associés *versus* placebo ;
- publication en langue anglaise ou française ;
- évaluation de l'efficacité du principe actif 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 essais en « *cross-over* », c'est-à-dire dans lesquels un seul groupe de patients recevait successivement les différents médicaments, ont été inclus seulement en cas de critère de jugement binaire ou dichotomique (soulagé : oui/non) conformément à la méthode du *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*⁷.

Principe actif	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

Les essais en « *add-on* » ont également été inclus. Dans ce cas, les 2 groupes recevaient un médicament de référence (par exemple un anti-inflammatoire en cas de crise de colique néphrétique), auquel le principe actif étudié était ajouté dans un groupe et un placebo dans l'autre.

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

La qualité méthodologique des articles inclus a été évaluée à l'aide de l'outil *The Cochrane collaboration tool for assessing risk of bias*⁷.

Les éléments analysés étaient les suivants :

- la génération de la séquence de randomisation et l'allocation en insu des médicaments pour obtenir des groupes comparables afin d'éviter le biais de sélection ;

- le maintien de l'insu 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 motifs d'exclusion ou d'abandon des patients en cours d'essai, ainsi que le type d'analyse en intention de traiter (ITT) ou *per protocol* pour 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 évalué comme « élevé », « incertain » ou « faible ». Il était « incertain » quand les informations étaient insuffisantes pour prendre une décision. Un essai était classé à « faible risque » de biais si tous les items étaient à faible risque, et à « haut risque » de biais si au moins un



des items était à risque élevé. Le risque de biais des résultats de la méta-analyse a été considéré comme « élevé » si un seul essai inclus était à risque élevé de biais. Les résultats présentés dans chaque essai, ainsi que les analyses des risques de biais ont été saisis

manuellement et indépendamment par 2 auteurs (RB et LL). En cas de désaccord, un consensus a été recherché.

Certains essais avaient des résultats non exploitables (données incomplètes ou imprécises). Dans ce cas, ils ont été écartés de l'analyse finale. De même,

quand un critère de jugement n'était rapporté que dans un seul essai, ce dernier ne pouvait pas être intégré dans l'analyse quantitative, il ne pouvait pas faire l'objet d'une méta-analyse.

Pour les essais en « *cross-over* » à critère dichotomique, les résultats de la première période ont été choisis quand ils étaient disponibles. Dans le cas contraire, les résultats globaux ont été inclus dans l'analyse.

Le critère de jugement principal était le patient « répondeur/non répondeur » de chaque essai, et sa définition pouvait varier : amélioration légère, importante, ou disparition de la douleur abdominale, parfois associée à d'autres symptômes (flatulences, trouble du transit). Parfois, il s'agissait de la « préférence pour le traitement » rapportée par les patients. Dans la plupart des essais, la douleur n'était pas évaluée par une échelle visuelle analogique.

L'analyse statistique a été 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 ceux prématurément sortis d'essai, afin de minimiser le biais d'attrition. En cas de données manquantes, l'hypothèse de biais maximum a été choisie, c'est-à-dire « l'échec du traitement »⁷.

La significativité statistique a été fixée pour un risque alpha à 0,05. Compte tenu de l'hétérogénéité présumée des données (ancienneté des essais, indications différentes), toutes les analyses ont été effectuées en utilisant un modèle à effet aléatoire.

Pour les critères de jugement à variable catégorielle binaire (répondeurs/non-répondeurs), les analyses statistiques ont été réalisées selon la méthode de Mantel-Haenszel. Les risques relatifs (RR) avec un intervalle de confiance à 95 % (IC95) ont été calculés à partir du nombre de patients définis comme répondeurs dans chaque groupe.

Les pathologies traitées pouvant être très variées pour un même principe actif, des analyses en sous-groupes ont été introduites selon la cause présumée des douleurs.

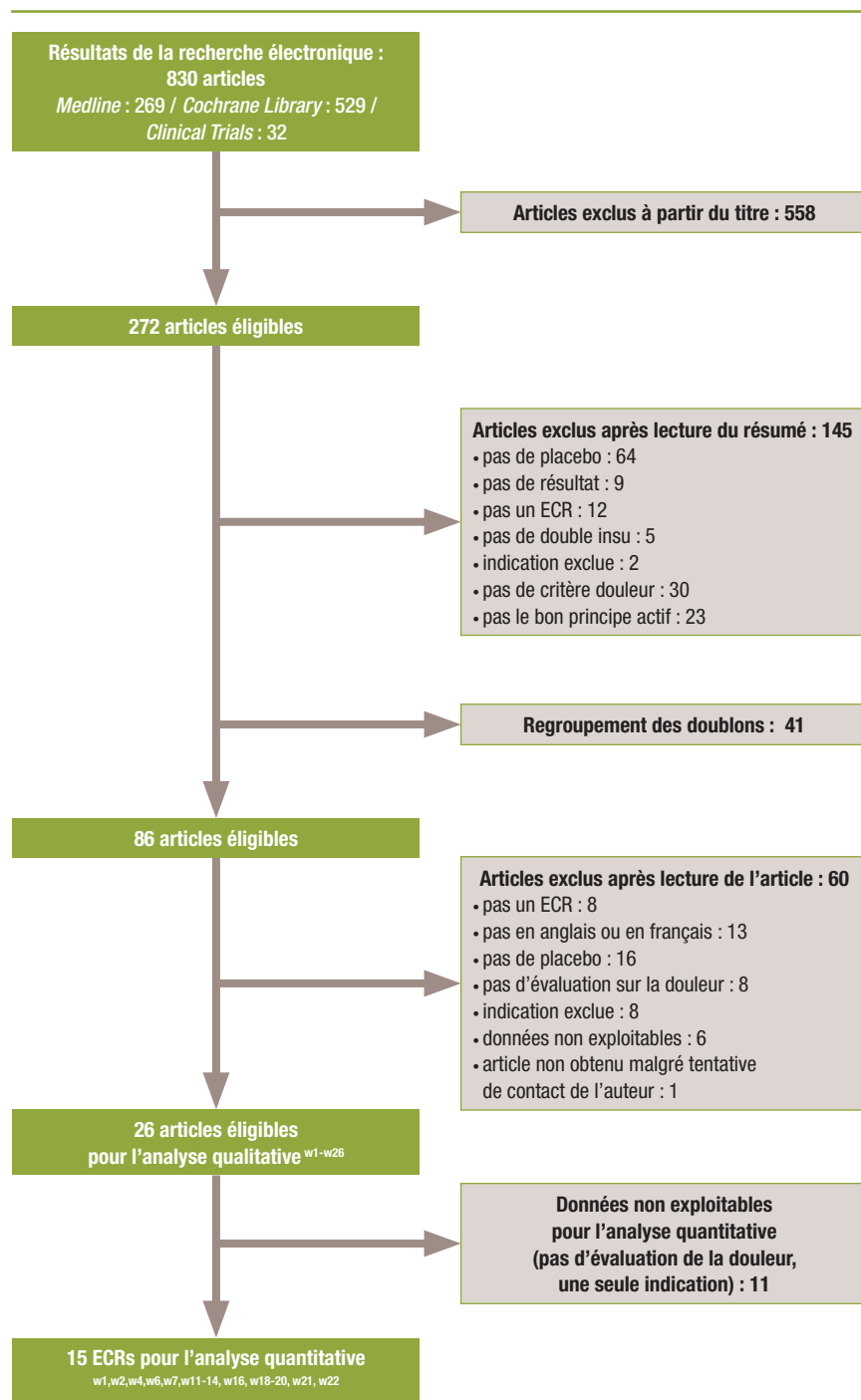


Figure - Diagramme de flux pour les 6 principes actifs

Un biais de publication a été recherché par la méthode du *funnel plot*⁷.

RÉSULTATS

Le diagramme de flux (**figure**) et les caractéristiques des essais inclus dans la revue de littérature sont présentés en **annexes**.

Pour les six principes actifs évalués, 26 essais contrôlés randomisés (ECR) ont été identifiés^{w1-w26}, dont 15 ont été inclus dans l'analyse quantitative. Sur les 26 ECR, 19 concernaient le SII, 3 la douleur de la colique néphrétique, et 4 d'autres causes de douleurs abdominales (dysménorrhée, cholécystite aiguë, dyskinésie biliaire, dyspepsie). Un seul essai concernait des enfants^{w7}. Tous les essais ont été réalisés en soins secondaires ou tertiaires.

La plupart des essais avaient un risque de biais élevé au moins sur l'un des critères. Trois essais étaient de bonne qualité méthodologique (risque de biais faible)^{w5, w16, w18}.

Seize ECR sur 26 ont été publiés avant les années 2000 et 13 avaient plus de 30 ans.

Les ECR anciens (certains évaluaient le pinavérium^{w11, w15} ou la trimébutine^{w21-w23, w25, w26}) ne décrivaient pas correctement la procédure de randomisation (centralisée ou non) ainsi que sa réalisation. Ces essais anciens avaient de nombreux patients « perdus de vue » et données manquantes, et l'analyse n'était pas faite en intention de traiter. De même, le critère de jugement principal n'était pas clairement présenté.

L'analyse quantitative a montré un effet significatif sur le soulagement de la douleur pour l'alvérine : RR = 1,29 ; IC95 = 1,07-1,56 ; le pinavérium : RR = 1,69 ; IC95 = 1,32-2,18, et la trimébutine : RR = 1,35 ; IC95 = 1,08-1,70. Le phloroglucinol n'a pas démontré d'efficacité sur les douleurs de la colique néphrétique. Un seul essai à haut risque de biais a démontré un bénéfice du phloroglucinol sur les exacerbations des douleurs du SII^{w20}. Associée au diclofénac, la papavérine administrée en intraveineux dans un service d'ur-

gences a montré une différence de 9,8 mm/100 mm *versus* comparateur ($p < 0,001$) sur la douleur évaluée par une EVA à 20 minutes dans les douleurs susceptibles d'être liées à une colique néphrétique^{w9}.

Seul un essai a évalué l'alvérine telle qu'elle est commercialisée en France, c'est-à-dire associée au siméticone (Météospasmyl®)^{w2}. Le pinavérium puis la trimébutine étaient les médicaments les plus évalués en termes de nombre d'ECR publiés.

Les résultats de l'analyse quantitative sont présentés dans le **tableau 3**.

DISCUSSION

Ce travail a montré la pauvreté de la littérature concernant l'évaluation des antispasmodiques musculotropes dans la douleur abdominale, et la faible qualité méthodologique des essais recensés. Les critères de jugement étaient hétérogènes et difficiles à regrouper. Cette hétérogénéité peut expliquer certaines différences entre plusieurs méta-analyses fondées sur les mêmes essais.

De ce fait, la confiance dans les résultats de cette revue systématique est très faible. Le risque de biais était élevé pour l'ensemble des principes actifs, sauf pour l'alvérine (risque intermédiaire), mais seulement 2 ECR ont été répertoriés.

Avec la réserve du haut risque de biais dans certains essais, 3 médicaments (alvérine, pinavérium, trimébutine) avaient un effet significativement supérieur au placebo dans les douleurs du SII. Aucun ECR évaluant la trimébutine n'était à bas risque de biais et 5 ECR sur les 6 avaient plus de 30 ans. Pour ce médicament, il y avait une différence de résultats entre cette méta-analyse et celle de Ford *et al.*⁸, qui ne montrait pas de différence significative entre la trimébutine et le placebo. Cette différence s'expliquait par les essais inclus (3 pour la méta-analyse de Ford *et al.*⁸ *versus* 2 pour la présente) et le choix du critère de jugement (« amélioration importante » pour Ford *et al.*⁸ *versus* « amélioration légère »). Le résultat de la présente méta-analyse

en faveur de la trimébutine doit donc être interprété avec prudence et il n'est pas possible de conclure formellement sur l'efficacité de ce principe actif. Un ECR de bonne qualité méthodologique devrait être réalisé pour lever le doute. Pour le phloroglucinol, médicament le plus prescrit en France, il n'a été recensé qu'un seul ECR publié dans le SII. Compte tenu de l'implication du fabricant dans cet essai et sa publication, ses résultats sont sujets à caution^{w20}. À cette réserve près, il a montré une certaine efficacité dans les douleurs abdominales du SII qui doit être confirmée au minimum par un deuxième ECR conduit dans cette indication uniquement.

Enfin, il n'y a aucune preuve de l'efficacité de la papavérine par absence de données, tout comme pour la mébévérine dont les essais n'étaient pas concluants.

En termes d'efficacité, le nombre de sujets à traiter (NST) pour une amélioration cliniquement pertinente de la douleur abdominale dans le SII par le pinavérium était de 3 pendant un mois dans l'essai de Zheng *et al.*^{w16} (résultat identique à celui de la méta-analyse de Ford *et al.*⁸), de 8 pendant un mois pour l'alvérine-siméticone^{w2}, de 6 à 7 pendant une semaine (exacerbation de douleur du SII) pour le phloroglucinol^{w20} ; et enfin de 4 pendant deux mois pour la trimébutine chez l'adulte^{w22}. Un seul ECR a testé la papavérine par voie intramusculaire dans la douleur de la colique néphrétique associée à un anti-inflammatoire non stéroïdien. Le haut risque de biais de cet ECR ne permet pas de conclure. Ce principe actif est le seul des 6 antispasmodiques à avoir un SMR insuffisant et déremboursé dans cette indication. Il n'a pas d'AMM dans les troubles des voies urinaires. Il n'y a pas d'effet indésirable recensé en dehors d'une coloration foncée des selles à dose élevée⁹, attribuable au charbon. Le phloroglucinol n'a pas non plus montré d'efficacité dans la colique néphrétique.

En termes d'effets indésirables rapportés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) disponible sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé



Principe actif	Nombre d'ECR inclus dans la méta-analyse	Indications	Risque de biais de la méta-analyse	Résultats sur le critère principal (« répondeurs ») [IC 95 %]
Alvérine	2	SII	Intermédiaire	RR = 1,29 [1,07-1,56]*
Mébévérine	3	SII	Élevé	RR = 1,35 [0,84-2,19]
Pinavérium	5	4 SII + 1 dyskinésie biliaire	Élevé	RR = 1,69 [1,32-2,18]*
Phloroglucinol	3	2 CN	Élevé	RR = 1,03 [0,94-1,13]
		1 SII	Élevé	Pas de MA possible
Trimébutine	2	SII	Élevé	RR = 1,35 [1,08-1,70]*

Tableau 3 - Méta-analyse de l'efficacité des antispasmodiques dans la douleur abdominale quelle que soit la cause

CA : cholécystite aiguë ; CN : colique néphrétique ; ECR : essai comparatif randomisé ; MA : méta-analyse ; SII : syndrome de l'intestin irritable ; RR : risque relatif ;

* : non significatif. « Répondeurs » : amélioration ou disparition de la douleur abdominale. Il n'a pas été possible de réaliser une méta-analyse des essais sur la papavérine étant donné le faible nombre d'ECR dans la même indication.

(ANSM)⁹, les principaux rapportés avec l'alvérine 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. Les bénéfices attendus doivent donc être mis en balance avec ces risques potentiels.

La mébévérine a de rares effets indésirables considérés comme bénins : nausées, céphalées et vertiges⁹. Cependant, en l'absence de preuve convaincante d'efficacité, sa balance bénéfices/risques est défavorable.

Les effets indésirables du pinavérium sont rares⁹. Il peut s'agir de réactions allergiques cutanées et de troubles digestifs mineurs. Des œsophagites, voire des ulcérations digestives hautes, évitables en respectant les recommandations d'administration peuvent également survenir.

Pour le phloroglucinol, les effets indésirables sont de type allergique : éruption, rarement urticaire, exceptionnellement œdème de Quincke, hypotension artérielle, choc anaphylactique. La revue *Prescrire* alertait les praticiens dans sa rubrique « Vigilance » sur ces effets indésirables potentiellement graves¹⁰. Compte tenu de l'absence de preuve d'efficacité de bonne qualité, il n'est pas certain que sa balance béné-

fices/risques soit favorable, et des alternatives sont disponibles (pinavérium en particulier).

Enfin, pour la trimébutine, les effets indésirables sont de rares cas de réaction allergique cutanée⁹. Cependant, il existerait des cas de toxicité neurologique et cardiaque chez des enfants de moins de 2 ans, ou en cas de surdosage. L'ANSM a considéré que la balance bénéfices/risques de Debridat® et de ses génériques était défavorable 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 santé¹¹. Les membres de cette commission ont souligné 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 celle de cette revue de la littérature car aucun essai chez les enfants n'a été répertorié.

Au total, des effets indésirables rares mais graves ont été recensés avec l'alvérine, la trimébutine et le phloroglucinol. Comme les troubles liés au SII sont bénins – bien qu'ils puissent altérer la qualité de vie des patients –, la balance bénéfices/risques de ces principes actifs semble pencher davantage vers les risques. Leur utilisation en

pratique clinique, et pas uniquement en médecine générale, notamment pour la trimébutine en pédiatrie, soulève des questions. Les prescriptions d'antispasmodiques à des nourrissons sont d'autant plus inadaptées que le diagnostic de troubles digestifs est souvent incertain. Il est raisonnable de proposer aux parents des alternatives thérapeutiques non médicamenteuses : positions antalgiques et massages de l'abdomen, par exemple.

Enfin, l'évaluation de ces médicaments n'a porté que sur les douleurs du SII et aucun d'eux n'a été fait en soins de première ligne. Il n'y a aucune preuve de leur efficacité sur des douleurs abdominales d'autres origines. Pourtant, les motifs de prescription d'antispasmodiques en soins premiers sont bien plus variés que les seules douleurs du SII (gastro-entérites et colites infectieuses, troubles du transit, diverticulite, lithiases ou infections urinaires, douleurs d'origine gynécologique pour certains antispasmodiques ou encore douleurs abdominales sans cause évidente). Selon les avis de la CT^{12,13}, sur les 2 antispasmodiques les plus prescrits en France, 38,1 % des prescriptions de Spasfon®, et 29,6 % de celles de Debridat® sont faites 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 Debridat®. Les troubles fonctionnels intestinaux étiquetés comme tels ne comptent finalement que pour 5,5 % des prescriptions de Debridat® et n'apparaissent pas dans les chiffres de Spasfon®. Ces médicaments sont donc majoritairement prescrits dans des indications non étudiées. L'extrapolation des résultats observés dans les essais pour soulager les symptômes du SII aux autres causes de douleurs abdominales n'est probablement pas légitime d'autant que le mécanisme des douleurs dans ces différentes maladies pourrait être différent.

Malgré l'addition d'essais supplémentaires, les résultats de cette méta-analyse rejoignent celles de la Cochrane⁴ dans le SII pour la mébévérine, le pinavérium et la trimébutine. Ils convergent avec la méta-analyse de Ford *et al.*⁸ seulement pour le pinavérium, ce dernier n'ayant pas montré de résultats significatifs pour la mébévérine et la trimébutine.

Pour l'alvérine, les résultats de la méta-analyse Cochrane ne montraient pas de supériorité *versus* placebo mais un seul essai avait été inclus. L'essai récent de Wittmann *et al.*^{w2} a permis d'augmenter les effectifs et a conduit à des résultats en faveur de l'alvérine dans la présente méta-analyse.

Jusqu'à présent, il n'y avait pas de méta-analyse sur la papavérine et le phloroglucinol. Il est étonnant que le phloroglucinol soit l'antispasmodique le plus prescrit en France alors qu'il n'y a pas de preuve formelle de son efficacité dans les douleurs abdominales, sauf peut-être pour celles du SII.

La mébévérine n'a pas démontré son efficacité mais garde un SMR faible lui donnant droit au remboursement à 15 %. Cela confirme que les avis de la CT ne sont pas nécessairement adaptés et justifie le projet « Reconstruire l'évidence base » (REB) porté par le CNGE¹⁴.

Limites

La recherche bibliographique limitée aux langues française et anglaise, ainsi qu'aux bases de données Medline, Cochrane Central et Clinical Trials.gov, n'est pas exhaustive, et un biais de sélection est possible. Des essais non publiés ou rapportés dans des congrès peuvent modifier les résultats de cette méta-analyse (biais de publication). Néanmoins, les essais non publiés sont généralement non concluants, donc en défaveur de l'efficacité des médicaments. Compte tenu du faible nombre d'essais, l'interprétation des « funnel plots » évaluant la possibilité d'un biais de publication était délicate et il n'était pas raisonnable de les analyser.

En pratique

Considérer que tous les antispasmodiques sont efficaces dans le SII¹⁵ n'est pas étayé par les résultats de cette méta-analyse, ni par d'autres^{4,8}.

Selon le niveau de preuve d'efficacité des médicaments évalués dans cette méta-analyse, il est légitime de privilégier la prescription de certains principes actifs pour soulager les douleurs abdominales dans le SII. Le pinavérium semble avoir l'efficacité la mieux validée (NST = 3 pendant un mois), et son effet a été confirmé par d'autres méta-analyses^{4,8}. Il est ensuite envisageable de se tourner vers l'alvérine-siméticone même si son efficacité semble moindre (NST = 8 pendant un mois) et la trimébutine chez l'adulte (NST = 4 pendant deux mois^{w22}) qui semblent efficaces, tout en restant vigilant sur les possibles (mais rares) effets indésirables et tout en soulignant que ce résultat n'a pas été observé dans une autre méta-analyse⁸. L'efficacité du phloroglucinol nécessite d'être confirmée par d'autres ECR. À ce jour, la papavérine et la mébévérine n'ont pas de place validée dans le traitement de la douleur abdominale, et il existe des alternatives médicamenteuses.

Dans les douleurs du SII, les bénéfices d'une écoute attentive associée à une attitude empathique du médecin ont été démontrés¹⁶. Il a également été montré qu'un placebo administré à des

patients informés donnait un score global d'amélioration des symptômes du SII significativement meilleur que l'absence de traitement, démontrant l'importance de l'effet placebo dans cette maladie¹⁷.

Enfin, la méta-analyse Cochrane⁴ et celle de Ford *et al.*⁸ soulignaient l'efficacité de l'huile de menthe poivrée dans le soulagement des symptômes du SII (NST = 3,5 pendant un mois)⁸. L'efficacité de la menthe poivrée serait donc équivalente à celle du pinavérium (NST = 3 pendant un mois).

CONCLUSION

Aucun des six antispasmodiques musculotropes disponibles en France ne peut être considéré comme ayant un haut niveau de preuve d'efficacité dans la douleur abdominale. En 2016, il n'y a que 3 ECR de bonne qualité méthodologique^{w2,w5,w16} ayant évalué l'efficacité de certains antispasmodiques dans la douleur abdominale du SII. Seul le pinavérium peut être considéré comme efficace dans cette indication sous réserve d'un risque de biais élevé de certains essais. L'alvérine, la trimébutine peuvent être considérées comme efficaces avec un faible niveau de preuve. Les autres principes actifs n'ont pas apporté la preuve formelle de leur efficacité. Les antispasmodiques n'ont pas été évalués correctement dans les autres causes de douleurs abdominales vues en soins primaires. Compte tenu du coût supporté par la collectivité pour rembourser ces médicaments, de nouveaux ECR dans ce contexte sont nécessaires pour établir leurs balances bénéfices-risques. Ce travail illustre la nécessité d'une évaluation rigoureuse de l'efficacité des médicaments et argumente le projet REB soutenu par le CNGE. ●

Liens d'intérêts :
les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts en relation avec le contenu de cet article.



Auteurs/Année	Traitement	Indication	Durée du traitement	Posologie	
Mitchell et al. (1) 2002	Alvérine	SII (Rome modifiés)	12 semaines	120 mg 3 fois par jour	5
Wittmann et al. (2) 2010	Alvérine	SII (Rome III)	4 semaines	60 mg 3 fois par jour (+siméticone 300 mg = Météospasmyl®)	2
Everitt et al. (5) 2013	Mébévérine	SII (Rome III)	6 semaines (analyse à 12 semaines)	135 mg 3 fois par jour	1
Prout (3) 1983	Mébévérine	SII	5 mois	405 à 810 mg par jour selon la phase	4
Langrick et al. (8) 1989	Mébévérine	Dysménorrhée	3 cycles menstruels (1 à 4 jours par cycle)	2 fois 135 mg 2 fois par jour	6
Pourmoghaddas et al. (7) 2014	Mébévérine	SII (Rome III) Enfants 6-18 ans	4 semaines	135 mg 2 fois par jour	5
Tasman-Jones (4) 1973	Mébévérine	SII	4 fois 4 semaines	100 mg 4 fois par jour	1
Asgari et al. (9) 2012	Papavérine	Crise de colique néphrétique	1 fois	1,5 mg/kg IV jusqu'à 120 mg	2
Goldman et al. (10) 1989	Papavérine	Cholécystite aiguë	1 fois	80 mg IM	2
Awad et al. (17) 1995	Pinavérium	SII (Rome)	3 semaines	50 mg 3 fois par jour	2
Levy et al. (15) 1977	Pinavérium	SII	15 jours	50 mg 3 fois par jour	2
Darnis et al. (11) (phase 1 seulement) 1977	Pinavérium	Dyskinésies biliaires	4 à 7 jours	50 mg 3 fois par jour	2
Zheng et al. (16) 2015	Pinavérium	SII (Rome III)	4 semaines	50 mg 3 fois par jour	2
Virat et al. (14) 1987	Pinavérium	SII	7 jours	50 mg 3 fois par jour	3
Delmont et al. (13) 1981	Pinavérium	SII avec constipation douloureuse	30 jours	1 gélule 3 fois par jour (dosage non précisé)	3
Dubarry et al. (12) 1977	Pinavérium	SII, œsophagite et gastro-duodénite	6 jours	50 mg 3 fois par jour	3
Fu et al. (18) 2014	Phloroglucinol	SII	1 fois	80 mg IV + AINS (effet add-on)	1
Boubaker et al. (19) 2010	Phloroglucinol	Colique néphrétique	1 fois	200 mg IV + AINS (effet add-on)	1
Chassany et al. (20) 2007	Phloroglucinol	Exacerbation aiguë de SII (Rome II)	7 jours	Phloroglucinol-triméthyl- phloroglucinol 62,2 mg/ 80 mg 6 à 10 comprimés par jour	1
Walters et al. (31) 1980	Trimébutine	Dyspepsie	2 fois 4 semaines	200 mg 3 fois par jour	3
Moshal et al. (27) 1979	Trimébutine	SII	2 fois 4 semaines	200 mg 3 fois par jour	1 (
Dumitrascu et al. (30) 2006	Trimébutine	SII (Rome II)	14 jours	100 mg 3 fois par jour	2
Ghidini et al. (28) 1986	Trimébutine	SII	60 jours	100 mg 3 fois par jour	3
Lüttecke et al. (29) 1978	Trimébutine	SII	2 fois 3 jours	200 mg 3 fois par jour	4
Bader et al. (32) 1986 (essai en double aveugle seulement)	Trimébutine	« Affections chroniques gastro-intestinales avec spasmes »	Maximum 2 semaines	150 mg 3 fois par jour	1

Annexe 1 - Caractéristiques des études. AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; EVA : échelle visuelle analogique ; IM : intra-musculaire ; IV : intra-veineux.

	Nombre de participants par bras (traitement /placebo)	Critère de jugement principal	Résultats
	53 / 54	Douleur abdominale (fréquence et intensité)	Pas de différence significative
	207 / 205	Douleur inconfort abdominal (EVA) Répondeurs (baisse EVA d'au moins 50 %)	En faveur de l'alvéine ($p = 0,047$ et $0,01$)
	14 / 15	Intensité des symptômes et qualité de vie	Pas de différence significative
	41 participants Cross over	Douleur abdominale, distension abdominale, douleur à la défécation, gaz, anxiété, nausées	En faveur de la mébévéline pour tous les critères ($p < 0,05$) sauf nausées à forte dose
	64 participants Cross over	Douleur abdominale, perturbation des activités quotidiennes	En faveur de la mébévéline pour douleur abdominale ($p < 0,01$) Pas de différence pour perturbation d'activité
	59 / 56	Douleur abdominale (échelle des visages)	Pas de différence significative
	12 participants Cross over	Troubles du transit, douleur ou inconfort abdominal, évaluation globale	En faveur de la mébévéline pour tous les critères ($p < 0,05$)
	275 / 275	Douleur abdominale (EVA)	En faveur de la papavérine (à 20 min $p < 0,001$; à 40 min $p < 0,001$)
	20 / 20	Douleur abdominale	Pas de différence significative
	20 / 20	Douleur abdominale, ballonnement, transit, autres symptômes	En faveur du pinavérium sans résultats clairs
	25 / 25	Douleur abdominale, troubles du transit, météorisme	En faveur du pinavérium pour tous les critères ($p < 0,05$)
	20 / 20	Douleur abdominale et activité globale	En faveur du pinavérium ($p < 0,05$)
	218 / 209	Douleur abdominale et consistance des selles	En faveur du pinavérium pour tous les critères ($p < 0,01$)
	39 / 39	Douleur abdominale	En faveur du pinavérium ($p < 0,05$)
	30 / 30	Douleur abdominale, troubles du transit, météorisme	En faveur du pinavérium pour douleur et transit ($p < 0,05$) mitigé pour météorisme)
	30 / 30	Douleur abdominale	En faveur du pinavérium ($p < 0,01$)
	115 / 121	Douleur abdominale	En faveur du phloroglucinol à 15 et 30 minutes ($p = 0,011$ et $0,013$) Pas de différence significative pour les autres critères
	126 / 127	Douleur abdominale	Pas de différence significative
	151 / 149	Douleur abdominale	En faveur du phloroglucinol pour tous les critères ($p = 0,0078$)
	30 participants Cross over	Préférence du traitement (avis global)	Pas de différence significative
	10 / 10 Cross over (1 ^{re} période)	Douleur abdominale, constipation	Pas de différence significative
	25 / 25	Douleur, nausées, vomissements, anorexie, ballonnement, diarrhée, constipation, satisfaction de l'examineur, avis du patient, vécu psychosocial de la maladie	En faveur de la trimébutine pour les 7 symptômes (tous les $p < 0,05$)
	30 / 30	Douleur abdominale, tension abdominale, météorisme, transit, et avis global	Pas de différence significative <i>a priori</i> (résultats multiples et peu clairs)
	40 participants Cross over	Préférence de traitement (avis global)	En faveur de la trimébutine ($p < 0,001$)
	15 / 20	Avis global	Pas de différence significative



Auteurs/Année	Traitement	1	2	3	4	5	6	7
Mitchell et al. (1) 2002	Alvérine							
Wittmann et al. (2) 2010	Alvérine							
Everitt et al. (5) 2013	Mébévérine							
Prout (3) 1983	Mébévérine							
Kruis (6) 1986	Mébévérine							
Langrick et al. (8) 1989	Mébévérine							
Pourmoghaddas et al. (7) 2014	Mébévérine							
Tasman-Jones (10) 1973	Mébévérine							
Asgari et al. (9) 2012	Papavérine							
Goldman et al. (10) 1989	Papavérine							
Awad et al. (17) 1995	Pinavérium							
Levy et al. (15) 1977	Pinavérium							
Darnis et al. (11) 1977	Pinavérium							
Zheng et al. (16) 2015	Pinavérium							
Virat et al. (14) 1987	Pinavérium							
Delmont et al. (13) 1981	Pinavérium							
Dubarry et al. (12) 1977	Pinavérium							
Fu et al. (18) 2014	Phloroglucinol							
Boubaker et al. (19) 2010	Phloroglucinol							
Chassany et al. (20) 2007	Phloroglucinol							
Walters et al. (25) 1980	Trimébutine							
Moshal et al. (21) 1979	Trimébutine							
Dumitrascu et al. (24) 2006	Trimébutine							
Ghidini et al. (22) 1986	Trimébutine							
Lüttecke et al. (23) 1978	Trimébutine							
Bader et al. (26) 1986	Trimébutine							

Annexe 2 - Risques de biais

1 : risque de biais de sélection en raison d'une description insuffisante de la séquence de randomisation aléatoire ;
 2 : risque de biais de sélection en raison de la dissimulation d'une allocation inadéquate avant affection ;
 3 : risque de biais de performance en raison de la connaissance par les participants et/ou les investigateurs des interventions allouées lors de l'étude ; 4 : risque de biais de détection en raison de la connaissance des interventions allouées par les évaluateurs des résultats ; 5 : risque de biais d'attrition en raison de la manipulation de valeur ou de nature de données incomplètes ; 6 : risque de biais de report en raison d'une sélection des résultats reportés ; 7 : autres risques de biais ; ■ : faible ; ■ : incertain ; ■ : élevé.

Résumé

Contexte. Les antispasmodiques sont souvent utilisés en médecine générale pour soulager les douleurs abdominales, quelle que soit leur cause, y compris en l'absence de diagnostic de certitude. Cependant, des doutes persistent sur leur réelle efficacité clinique.

Méthode. Une revue systématique de la littérature avec méta-analyse des essais rando-

misés versus placebo a été réalisée jusqu'en novembre 2015. Les bases de données *Medline*, *Cochrane Central* et *Clinical Trials* ont été interrogées. Le critère de jugement principal était l'amélioration de la douleur abdominale exprimée sur un critère dichotomique (répondeur/non-répondeur), estimée par une mesure du risque relatif (RR) avec un intervalle de confiance à 95 % (IC95).

Résultats. Pour les 6 principes actifs évalués, 26 essais comparatifs randomisés (ECR) ont été identifiés dont 15 ont été quantitativement méta-analysés. Sur les 26 ECR, 19 concernaient le syndrome de l'intestin irritable (SII). La plupart des essais avaient un risque de biais élevé, au moins sur l'un des critères d'évaluation des biais. La méta-analyse des 15 ECR a montré un effet significatif sur la douleur abdominale pour l'alvérine : RR = 1,29 ; IC95 = 1,07-1,56 ; pour le pinavérium : RR = 1,69 ; IC95 = 1,32-2,18 ; et pour la trimébutine : RR = 1,35 ; IC95 = 1,08-1,70. Le phloroglucinol n'a pas démontré d'efficacité sur les douleurs de la colique néphrétique. Un seul essai à haut risque de biais a montré un bénéfice du phloroglucinol dans le SII.

Conclusion. En 2016, il n'y avait que 3 ECR de bonne qualité méthodologique ayant évalué l'efficacité de certains antispasmodiques dans la douleur abdominale du SII. Sous réserve d'un risque de biais important, le pinavérium est le médicament qui semble le mieux évalué et le plus efficace. Les antispasmodiques n'ont pas été évalués correctement dans les autres causes de douleurs abdominales en soins primaires et chez les enfants.

→ **Mots-clés :** antispasmodiques ; méta-analyse ; douleur abdominale.

Summary

Context. Antispasmodics are frequently used in general practice. They are used to relieve abdominal pains of whatever cause, even without clear diagnosis. However, some doubts remain about their actual clinical efficiency.

Methods. This study is a systematic literature review with meta-analysis of all randomized trials versus placebo up to November 2015. Medline, Cochrane Central and Clinical Trials databases were used. The main outcome was abdominal pain relief on a binary criterion (improvement/no improvement), estimated with relative risk (RR) and a 95% confidence interval (95CI).

Results. For the 6 active substances assessed, 26 comparative randomized trials (CRT), of which 15 had been quantitatively analysed (meta-analysis), were found. Out of the 26 CRT, 19 involved irritable bowel syndrome (IBS). Most had a high risk of bias for at least one criterion. The meta-analysis of the 15 CRT showed a significant improvement on abdominal pain for alverine: RR=1,29; 95CI=1,07-1,56 ; for pinaverium: RR=1,69; 95CI=1,32-2,18 ; and for trimebutine: RR=1,35; 95CI=1,08-1,70. Phloroglucinol did not conclusively show any efficacy on renal colic pains. Only one trial with a high risk of bias demonstrated the efficacy of phloroglucinol in IBS.

Conclusion. In 2016, only 3 CRT of good methodological quality had assessed the efficacy of some antispasmodics in IBS abdominal pain. Despite a high risk of bias, pinaverium was the most favorably assessed and effective antispasmodic treatment. Antispasmodics have yet to be adequately assessed in primary care for abdominal pains with other causes.

→ **Key words :** spasmolytics; meta-analysis; abdominal pain.

Annexe 3 - Bibliographie des études incluses dans la revue systématique

- W1.** 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 ;16:1187-95.
- W2.** 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;31:615-24.
- W3.** Prout BJ. The treatment of irritable bowel syndrome. Two doses of mebeverine compared. *Practitioner* 1983;227:1607.
- W4.** Tasman-Jones C. Mebeverine in patients with the irritable colon syndrome: double blind study. *N Z Med J* 1973;77:232.
- W5.** Everitt H, Moss-Morris R, Sibelli A, et al. 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;13:68.
- W6.** Kruis W, Weinzierl M, Schüssler P, Holl J. Comparison of the therapeutic effect of wheat bran, mebeverine and placebo in patients with the irritable bowel syndrome. *Digestion* 1986;34:196.
- W7.** Pourmoghadass Z, Saneian H, Roohafza H, Gholamrezaei A. Mebeverine for pediatric functional abdominal pain: A randomized, placebo-controlled trial. *Res Int* 2014;2014:191026.
- W8.** Langrick AF, Gunn AD, Livesey H, Whitehead AM. A double-blind placebo-controlled crossover study of mebeverine and mefenamic acid in the treatment of primary dysmenorrhoea. *Br J Clin Pract* 1989;43:317.
- W9.** Asgari SA, Asli MM, Madani AH, et al. Treatment of loin pain suspected to be renal colic with papaverine hydrochloride: a prospective double-blind randomised study. *BJU Int* 2012;110:449.
- W10.** Goldman G, Kahn PJ, Alon R, Wiznitzer T. Biliary colic treatment and acute cholecystitis prevention by prostaglandin inhibitor. *Dig Dis Sci* 1989;34: 809-11.
- W11.** Darnis F. Controlled study of pinaverium bromide for bile dyskinesias. *Annales de gastroentérologie et d'hépatologie* 1977;13:177.
- W12.** Dubarry JJ, Quinton A. Effet à court terme du bromure de pinavérium dans les œsophagites, gastro-duodénites et colopathies fonctionnelles. *Bordeaux Médical* 1977;10:1457-9.

Références

1. Labarthe G. Les consultations et visites des médecins généralistes : un essai de typologie. Direction de la recherche et des études de l'évaluation et des statistiques. *Études et Résultats* 2004;315:1-8.
2. Observatoire de la médecine générale. Top 25/ Les diagnostics les plus fréquents. Disponible sur : <http://omg.sfm.org/content/donnees/top25.php> [consulté le 15 août 2017]
3. L'assurance maladie. Données statistiques sur les médicaments remboursés par l'assurance maladie. Disponible sur : <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/index.php> [consulté le 15 août 2017].
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 Syst Rev* 2011;8:CD003460.
5. Poynard T, Requimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:355-61.
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
7. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, version 5.1.0. London: The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible sur : <http://handbook-5-1.cochrane.org/> [consulté le 15 août 2017].
8. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a2313.
9. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Répertoire des médicaments. Saint-Denis : Ansm, 2017. Disponible sur :

- <http://ansm.sante.fr/Services/Repertoire-des-medicaments> <http://ansm.sante.fr/Services/Repertoire-des-medicaments> [consulté le 15 août 2017].
- W13.** Delmont J. The value of adding an antispasmodic muscolotropic agent in the treatment of painful constipation in functional colopathies with bran. Double-blind study. *Med Chir Dig* 1981;10:365-70.
- W14.** Virat J, Hueber D. Colopathy pain and dicetel. *Prat Med* 1987;43:32-4.
- W15.** Levy C, Charbonnier A and Cachin M. Pinaverium bromide and functional colonic disease (double-blind study). *Semaine des hôpitaux. Thérapeutique* 1977;53:372.
- W16.** Zheng L, Lai Y, Lu W, et al. Pinaverium reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a multicenter, randomized, controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1285-92.
- W17.** Awad R, Dibildox M, Ortiz F. Irritable bowel syndrome treatment using pinaverium bromide as a calcium channel blocker. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1995;25:137-44.
- W18.** Fu W, Yao J, Li Q, et al. 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;69:157-61.
- W19.** Boubaker H, Boukef R, Claessens YE et al. Phloroglucinol as an adjuvant analgesic to treat renal colic. *Am J Emerg Med* 2010;28:720-3.
- W20.** Chassany O, Bonaz B, Bruley DES Varannes Set al. Acute exacerbation of pain in irritable bowel syndrome: efficacy of phloroglucinol/trimethylphloroglucinol. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1115-23.
- W21.** Moshal MG, Herron M. A clinical trial of trimebutine (Mebutin) in spastic colon. *J Int Med Res* 1979;7:231.
- W22.** Ghidini O, Saponati G, Intrieri L. Single drug treatment for irritable colon: Rociverine versus trimebutine maleate. *Curr Ther Res* 1986;39:541.
- W23.** Lüttecke K. A trial of trimebutine in spastic colon. *J Int Med Res* 1978;6:86.
- W24.** Dumitraşcu DL, Stănculete M. The effect of trimebutine on the psychosocial adjustment to illness in the irritable bowel syndrome. *Rom J Intern Med* 2006;44:273.
- W25.** Walters JM, Crean P, McCarthy CF. Trimebutine, a new antispasmodic in the treatment of dyspepsia. *Ir Med J* 1980;73:380.
- W26.** Bader F. Fenoverine: a two-step, double-blind and open clinical assessments of its smooth muscle synchronizing effects. *Pharmatherapeutica* 1986;4: 422-8.

<http://ansm.sante.fr/Services/Repertoire-des-medicaments> <http://ansm.sante.fr/Services/Repertoire-des-medicaments> [consulté le 15 août 2017].

10. Prescrire Rédaction. Vigilance. Phloroglucinol : réactions allergiques graves. *Rev Prescr* 2010;316:114.
11. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Retour sur la séance du 5 avril 2016 de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices-risques des produits de santé. Saint-Denis : Ansm, 2017. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Contre-indication-chez-l-enfant-de-moins-de-2-ans-des-specialites-a-base-de-trimebutine-Debridat-et-generiques-Point-d-Information> [consulté le 15 août 2017].
12. Haute Autorité de santé. Commission de la Transparence, avis du 6 février 2008. Saint-Denis : HAS, 2008. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4950_spasfon_.pdf [consulté le 15 août 2017].
13. Haute Autorité de santé. [page consultée le 11/03/2016]. Commission de la Transparence, avis du 21 janvier 2015. Saint-Denis : HAS, 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13368_DEBRI-DAT_PIS_RI_Avis2_CT13368.pdf [consulté le 15 août 2017].
14. Boussageon R, Huas C, Rat C, et al. Reconstruire l'evidence base pour une décision médicale partagée. *exercer* 2017;130:90-4.
15. Ducrotté P. Traiter le syndrome de l'intestin irritable. *La Rev Prat Med Gen* 2013;27:725-30.
16. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, et al. Components of the placebo effect: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *BMJ* 2008;336:999-1003.
17. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, et al. Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2010;5:e15591.