



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale  
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

**ANNÉE 2024**

**N° 5**

**EFFICACITÉ DES ANTISPASMODIQUES DANS LE SYNDROME DE L'INTESTIN**

**IRRITABLE : REVUE SYSTÉMATIQUE ET MÉTA-ANALYSE**

**DES ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS**

**THÈSE D'EXERCICE EN MÉDECINE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
Et soutenue publiquement le **25 janvier 2024**  
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

**Anne DILLIES**, Née le 08 août 1995 à Sèvres (92)

Et

**Lucie RICHAUD**, Née le 09 octobre 1996 à Poissy (78)

Sous la direction de  
**Monsieur le Professeur BOUSSAGEON Rémy**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle 2<sup>ème</sup> classe)**

<p>médicale,</p> <p>ADHAM Mustapha FOUQUE Denis GOLFIER François</p> <p>LAFRASSE RODRIGUEZ- Claire LINA Gérard PIRIOU Vincent SALLES Gilles THIVOLET Charles THOMAS Luc</p>	<p>Chirurgie Digestive, Néphrologie, Gynécologie Obstétrique ; gynécologie</p> <p>Biochimie et Biologie moléculaire, Bactériologie, Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, Hématologie ; Transfusion, Endocrinologie et Maladies métaboliques, Dermato –Vénérologie,</p>
---	--

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle 1<sup>ère</sup> classe)**

<p>ALLAOUCHICHE Bernard BONNEFOY- CUDRAZ Eric BOULETREAU Pierre BURILLON Carole CERUSE Philippe CHAPET Olivier FESSY Michel-Henri FREYER Gilles GEORGIEFF Nicolas GLEHEN Olivier LONG Anne MION François PICAUD Jean-Charles RUFFION Alain SALLE Bruno</p> <p>reproduction,</p> <p>SANLAVILLE Damien SAURIN Jean-Christophe SEVE Pascal TAZAROURTE Karim TRONC François</p>	<p>Anesthésie-Réanimation Urgence, Cardiologie, Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie, Ophtalmologie, O.R.L, Cancérologie, radiothérapie, Anatomie – Chirurgie Ortho, Cancérologie ; Radiothérapie, Pédopsychiatrie, Chirurgie Générale, Médecine vasculaire, Physiologie, Pédiatrie, Urologie, Biologie et Médecine du développement et de la</p> <p>Génétique, Hépatogastroentérologie, Médecine Interne, Gériatrique, Médecine Urgence, Chirurgie thoracique et cardio,</p>
---	--

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)**

<p>BARREY Cédric BERARD Frédéric CHOTEL Franck COTTE Eddy DES PORTES DE LA FOSSE Vincent DEVOUSSOUX Gilles DISSE Emmanuel DORET Muriel</p>	<p>Neurochirurgie, Immunologie, Chirurgie Infantile, Chirurgie générale, Pédiatrie, Pneumologie Endocrinologie diabète et maladies métaboliques, Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale,</p>
--	--

FEUGIER Patrick  
FRANCK Nicolas  
FRANCO Patricia

Chirurgie Vasculaire,  
Psychiatrie Adultes,  
Physiologie – Pédiatrie,

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)**

GILLET Pierre-Germain  
JOUANNEAU Emmanuel  
KASSAI KOUPAI Behrouz  
LANTELME Pierre  
LEBECQUE Serge  
LEGER FALANDRY Claire  
LIFANTE Jean-Christophe  
LUAUTE Jacques  
LUSTIG Sébastien  
MOJALLAL Alain-Ali  
NANCEY Stéphane  
PAPAREL Philippe  
PIALAT Jean-Baptiste  
REIX Philippe  
RIOUFOL Gilles  
SERVIEN Elvire  
THAI-VAN Hung  
THOBOIS Stéphane  
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra  
TRINGALI Stéphane  
WALLON Martine  
WALTER Thomas

Biologie Cellulaire,  
Neurochirurgie,  
Pharmacologie Fondamentale, Clinique,  
Cardiologie,  
Biologie Cellulaire,  
Médecine interne, gériatrie,  
Chirurgie Générale,  
Médecine physique et Réadaptation,  
Chirurgie. Orthopédique,  
Chirurgie. Plastique,  
Gastro Entérologie,  
Urologie,  
Radiologie. Imag. Méd.,  
Pédiatrie,  
Cardiologie,  
Chirurgie Orthopédique,  
Physiologies – ORL,  
Neurologie,  
Anatomie et cytologies pathologiques,  
O.R.L.  
Parasitologie mycologie,  
Gastroentérologie – Hépatologie,

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)**

BACHY Emmanuel  
BELOT Alexandre  
BLET Alice  
BOHE Julien  
BOLZE Pierre-Adrien  
BOSCHETTI Gilles  
CHO Tae-hee  
COURAND Pierre-Yves  
COURAUD Sébastien  
DALLE Stéphane  
DEMILY Caroline  
DESESTRET Virginie  
DUPUIS Olivier  
FASSIER Jean-Baptiste  
FRIGGERI Arnaud  
GHESQUIERES Hervé  
HAUMONT Thierry  
KOPPE Laetitia  
LASSET Christine  
LEGA Jean-Christophe  
LOPEZ Jonathan  
MARIGNIER Romain  
MAUCORT BOULCH Delphine  
MILOT Laurent

Hématologie,  
Pédiatrie,  
Anesthésie Réa.Méd,  
Réanimation urgence,  
Gynécologie Obstétrique,  
Gastro-entérologie Hépat.  
Neurologie,  
Cardiologie,  
Pneumologie,  
Dermatologie,  
Psy-Adultes,  
Histo.Embryo.Cytogénétique,  
Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale,  
Méd. Santé au travail,  
Anesthésie Réa.Méd.,  
Hématologie,  
Chirurgie Infantile,  
Néphrologie,  
Epidémiologie., éco. Santé,  
Thérapeutique – Médecine Interne,  
Biochimie Biologie Moléculaire,  
Neurologie,  
Biostat. Inf. Méd.  
Radiologie Imagerie Médicale,

PASSOT Guillaume Chirurgie Générale,  
**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)**

PERON Julien	Cancérologie ; radiothérapie,
PETER DEREK Laure	Physiologie,
PINKELE CAUSSY Cyrielle	Nutrition,
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie cellulaire,
RASIGADE J. Philippe	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
ROLLAND Benjamin	Addictologie,
ROSSIGNOL Audrey	Immunologie,
ROUSSET Pascal	Radiologie imagerie médicale,
SUJOBERT Pierre	Hématologie – Transfusion,
VALOUR Florent	Maladie Infect.,
VIEL Sébastien	Immunologie,
VISTE Anthony	Anatomie,
VOLA Marco	Chirurgie thoracique cardiologie vasculaire,
VUILLEROT Carole	Médecine Physique Réadaptation,
YOU Benoît	Cancérologie,

**PROFESSEUR ASSOCIE – Autre Discipline**

Pr PERCEAU-CHAMBARD,

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE (1ère Classe)**

ERPELDINGER Sylvie,

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE (2ème Classe)**

BOUSSAGEON Rémy,

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)**

CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion,
DECAUSSIN PETRUCCI	Anatomie et Cytologie pathologiques,
DIJOURD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques,
DUMISTRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie,
GISCARD D'ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la
reproduction,	
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire,
RABODONIRINA Meja	Parasitologie et Mycologie,
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale, Clinique,

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)**

BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hygiène hospitalière,
COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie,
HAFLOM DOMENECH Carine	Pédiatrie,
JAMILLOUX Yvan	Médecine Interne Gériatrie et Addictologie,
LE QUELLEC Sandra	Hémato. Transfusion,
MAUDUIT Claire	Cytologie – Histologie,
PERROT Xavier	Physiologie – Neurologie,
PUTOUX DETRE Audrey	Génétique,
SKANJETI Andréa	Biophysique Médecine nucléaire,

SUBTIL Fabien

Bio statistiques,

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)**

AUFFRET Marine	Pharm.fond.pharm clinique,
CHATRON Nicolas	Génétique,
DANANCHE Cédric	Epidémiologie. Économie de la santé,
DARGENT Auguste	Méd. Intens.réanim.,
GILBERT Thomas	Méd. Int. gériatrie,
HEIBLIG Maël	Hémato-transfusion
KEPENEKIAN Vahan	Chirurgie Viscérale et Digestive,
LEBOSSE Fanny	Gastro-Hépatologie,
RAMIERE Christophe	Bactériologie-virologie,
REY Romain	Psychiat. d'adultes,
TAUBER Marie	Immunologie,
WOZNY Anne-Sophie	Biochimie biologie moléculaire,

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS STAGIAIRES (2ème Classe)**

BENZERDJEB Nazim	Anat. Cytolo.path.,
BOCHATON Thomas	Physiologie,
DOUPLAT Marion	Méd. Urgence,

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE**

BENEDINI Elise,  
DEPLACE Sylvie,  
HERSAT DE LA VILLEMARQUE Anne,

**MAITRES DE CONFERENCES - MEDECINE GENERALE (2<sup>ème</sup> classe)**

MAYNIE-FRANCOIS Christine

**PROFESSEURS EMERITES**

*Les Professeurs émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.*

ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie,
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales,
ECOCHARD René	Biostatistiques,
FLANDROIS Jean-Pierre	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière,
GILLY François-Noël	Chirurgie générale,
LAVILLE Martine	Nutrition – Endocrinologie,
LAVILLE Maurice	Thérapeutique – Néphrologie,
MATILLON Yves	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention,
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile,
NICOLAS Jean-François	Immunologie,
SIMON Chantal	Nutrition
TEBIB Jacques	Rhumatologie,

## SERMENT 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 RESPECTERAI TOUTES LES PERSONNES, LEUR AUTONOMIE ET LEUR VOLONTÉ, SANS  
DISCRIMINATION. J'INTERVIENDRAI POUR LES PROTÉGER SI ELLES SONT VULNÉRABLES OU  
MENACÉES DANS LEUR INTÉGRITÉ OU LEUR DIGNITÉ. MÊME SOUS LA CONTRAINTE, JE NE  
FERAI PAS USAGE DE MES CONNAISSANCES CONTRE LES LOIS DE L'HUMANITÉ.

J'INFORMERAI LES PATIENTS DES DÉCISIONS ENVISAGÉES, DE LEURS RAISONS ET DE LEURS  
CONSÉQUENCES. JE NE TROMPERAI JAMAIS LEUR CONFIANCE.

JE DONNERAI MES SOINS À L'INDIGENT ET JE N'EXIGERAI PAS UN SALAIRE AU-DESSUS DE  
MON TRAVAIL. ADMIS DANS L'INTIMITÉ DES PERSONNES, JE TAIRAI LES SECRETS QUI ME  
SERONT CONFIÉS ET MA CONDUITE NE SERVIRA PAS À CORROMPRE LES MŒURS.

JE FERAI TOUT POUR SOULAGER LES SOUFFRANCES. JE NE PROLONGERAI PAS ABUSIVEMENT  
LA VIE NI NE PROVOQUERAI DÉLIBÉRÉMENT LA MORT.

JE PRÉSERVERAI L'INDÉPENDANCE NÉCESSAIRE ET JE N'ENTREPRENDRAI RIEN QUI DÉPASSE  
MES COMPÉTENCES. JE PERFECTIONNERAI MES CONNAISSANCES POUR ASSURER AU MIEUX  
MA MISSION. QUE LES HOMMES M'ACCORDENT LEUR ESTIME SI JE SUIS FIDÈLE À MES  
PROMESSES. QUE JE SOIS COUVERT D'OPPROBRE ET MÉPRISÉ SI J'Y MANQUE.

AUX MEMBRES DU JURY

**A Monsieur le Professeur François MION,**

Merci de nous faire l'honneur de présider cette thèse. Nous vous témoignons notre plus profonde gratitude pour la disponibilité que vous nous accordez.

**A Monsieur le Professeur Jean-Christophe LEGA,**

Nous vous exprimons nos remerciements les plus sincères pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

**A Monsieur le Professeur Rémy BOUSSAGEON,**

Merci pour le choix de ce sujet et pour les nombreux mails échangés sur ce projet. Nous vous en sommes extrêmement reconnaissantes. Nous espérons que notre travail soit à la hauteur de vos espérances.

**A Madame la Docteure Christine MAYNIÉ-FRANÇOIS,**

Merci de m'avoir guidée et épaulée lors de mon premier stage en cabinet de Médecine Générale en tant qu'interne. Tu as su me donner confiance en moi et m'accompagner dans mes premiers pas de Médecin Généraliste avec beaucoup d'humanité et de bienveillance. Ta manière d'appréhender la Médecine et notamment la santé de la femme est un modèle pour moi. Merci infiniment d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

## Liste des Abréviations

**AD** : Anne Dillies

**AS** : Antispasmodiques

**CDJ** : Critère de Jugement

**CJP** : Critère de Jugement Principal

**CJS** : Critère de Jugement Secondaire

**ECR** : Essai Clinique Randomisé

**EVA** : Échelle Visuelle Analogique

**ENMG** : Electroneuromyogramme

**IBS-QOL** : Irritable Bowel Syndrome Quality of Life Instrument

**IC95** : Intervalle de Confiance à 95%

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**ITT** : Intention de traiter

**LOCF** : Last Observation Carried Forward

**LR** : Lucie Richaud

**M** : Moyenne

**MD** : Différence de Moyenne

**MICI** : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

**PDV** : Perdus de Vue

**PO** : Per Os

**RB** : Rémy Bousageon

**RR** : Risque Relatif

**S/sem** : Semaine

**SD** : Ecart-type / Standard deviation

**SII** : Syndrome de l'Intestin Irritable

**SMD** : Différence de moyenne standardisée



## SOMMAIRE

<b>I.</b>	<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>11</b>
A.	RATIONNEL.....	11
B.	OBJECTIF.....	12
<b>II.</b>	<b>METHODES.....</b>	<b>12</b>
A.	PROTOCOLE ET ENREGISTREMENT.....	12
B.	CRITERES D'ELIGIBILITE.....	12
C.	METHODES DE RECHERCHE .....	13
D.	RISQUE DE BIAIS .....	14
E.	QUANTIFICATION ET SYNTHESE DES RESULTATS .....	14
F.	ÉVALUATION DU NIVEAU DE PREUVE .....	15
<b>III.</b>	<b>RESULTATS .....</b>	<b>16</b>
A.	SELECTION DES ESSAIS.....	16
B.	CARACTERISTIQUES DES ESSAIS SELECTIONNES .....	17
C.	META-ANALYSES DES CRITERES DE JUGEMENT ETUDIES .....	18
1.	<i>Analyse de tous les articles quel que soit le risque de biais .....</i>	<i>18</i>
a.	Amélioration de la douleur abdominale .....	18
b.	Bien-être global.....	19
c.	Qualité de vie.....	19
2.	<i>Analyse des articles à bas risque de biais.....</i>	<i>19</i>
a.	Amélioration de la douleur abdominale .....	19
b.	Bien-être global.....	20
c.	Qualité de vie.....	20
D.	ÉVALUATION SELON REB.....	21
1.	<i>Critère de jugement : douleur abdominale .....</i>	<i>21</i>
2.	<i>Critère de jugement : bien-être global .....</i>	<i>21</i>
3.	<i>Critère de jugement : qualité de vie .....</i>	<i>22</i>
E.	ÉVALUATION SELON GRADE.....	22
1.	<i>Critère de jugement : douleur abdominale .....</i>	<i>22</i>
2.	<i>Critère de jugement : bien-être global .....</i>	<i>23</i>
3.	<i>Critère de jugement : qualité de vie .....</i>	<i>23</i>
<b>IV.</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>23</b>
A.	RAPPEL ET INTERPRETATION DES RESULTATS .....	23
B.	POINTS FORTS DE L'ETUDE .....	25
C.	LIMITES DE L'ETUDE.....	25
D.	CONFRONTATION A LA LITTERATURE .....	25
E.	IMPLICATION POUR LA PRATIQUE.....	26
F.	IMPLICATION POUR LA RECHERCHE .....	26

## I. Introduction

### A. Rationnel

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est une pathologie chronique qui touche environ 5%<sup>(1,2)</sup> de la population en France. C'est un syndrome bénin mais qui affecte de manière importante la qualité de vie des patients<sup>(3)</sup>. Le SII associe des troubles intestinaux, se caractérisant par des douleurs abdominales et des troubles du transit (diarrhée, constipation ou une alternance des deux). Le diagnostic est clinique, et s'établit actuellement selon les critères de Rome IV<sup>(4,5)</sup> (*Annexe 1 – Critère de Rome IV*). On distingue trois sous-groupes, définis en se basant sur la fréquence et l'aspect des selles<sup>(6)</sup> (*Annexe 2 – Échelle de Bristol*) : constipation prédominante (SII-C), diarrhée prédominante (SII-D), mixte (alternance diarrhée et constipation ; SII-M). Bien que les ballonnements soient un symptôme très fréquent, et parfois même au premier plan, leur présence n'est pas nécessaire au diagnostic. Le diagnostic est fait habituellement entre 30 et 40 ans. Plus rarement, ce syndrome peut se manifester chez les enfants et adolescents. Les femmes sont deux fois plus touchées que les hommes<sup>(7)</sup>. L'origine du syndrome de l'intestin irritable est à ce jour encore mal connue, mais semble multifactorielle (troubles de la motilité et hypersensibilité intestinale, facteurs génétiques, environnementaux, propres à l'individu etc.)<sup>(8)</sup>. Par conséquent, la prise en charge est globale, et repose notamment sur la prise de médicaments antispasmodiques<sup>(8-10)</sup>.

Cette classe de médicaments est couramment prescrite en soins primaires. Selon un rapport de l'ANSM de 2011, le Phloroglucinol et la Trimébutine font partie des 30 médicaments les plus utilisés en ville en France<sup>(11)</sup>.

Une revue Cochrane réalisée en 2011<sup>(12)</sup> concluait à une faible preuve d'efficacité de la Trimébutine et du Pinavérium sur la douleur abdominale sans effet démontré des autres antispasmodiques. En effet, la multiplicité des molécules existantes conduit à un faible effectif d'études disponible pour chaque molécule.

Selon un article publié dans la revue *Exercer* en 2017<sup>(13)</sup>, aucun des six antispasmodiques commercialisés en France ne peut être considéré comme efficace sur la douleur abdominale avec un haut niveau de preuve. Cet article portait sur 26 ECR évaluant la douleur abdominale toutes causes confondues. Seul le Pinavérium pouvait être envisagé comme efficace dans le SII, en sachant que certains essais étudiés étaient à haut risque de biais. Cet article a été publié avant la parution de la méthode REB, c'est pourquoi nous avons décidé de réévaluer l'efficacité des antispasmodiques selon cette méthode.

## B. Objectif

Ainsi, l'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité des antispasmodiques dans la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable chez l'adulte, par une revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais cliniques randomisés (ECR) et selon la méthode REB<sup>(14)</sup>.

## II. Méthodes

### A. Protocole et enregistrement

Le protocole de recherche de cette revue de la littérature a été enregistré sur la plateforme PROSPERO le 31 janvier 2023 : [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?RecordID=387509](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=387509).

Pour la rédaction de cet article, les recommandations PRISMA<sup>(15)</sup> ont été suivies.

### B. Critères d'éligibilité

Les critères d'inclusion retenus pour cette étude étaient les suivants :

- Essais cliniques randomisés en double insu
- Incluant des hommes et femmes âgés d'au moins 16 ans
- Présentant un syndrome de l'intestin irritable
- Comparant un antispasmodique oral versus placebo
- Dont les critères de jugement sont cliniques.

Les essais présentant les critères suivants étaient exclus :

- Enfant et adolescent de moins de 16 ans
- Voie d'administration intraveineuse ou intramusculaire
- Expérimentation animale
- Critère de jugement paraclinique tel que l'ENMG.

La durée du traitement, la posologie du médicament, la date de publication de l'étude n'ont pas fait l'objet de restrictions.

Les molécules éligibles étaient tous les antispasmodiques ayant été ou étant utilisés dans les troubles fonctionnels intestinaux : Phloroglucinol, Alvérine citrate, Pinavérium, Otilonium bromide, Cimétropium bromide, Mébévérine, Drotavérine hydrochloride, Trimébutine, Papavérine, Dicyclomine hydrochloride, Prifinium bromide.

### C. Méthodes de recherche

La recherche des articles a été réalisée sur les bases de données suivantes : MEDLINE, ClinicalTrial.gov, et CENTRAL (Cochrane).

La recherche bibliographique s'est terminée en janvier 2023.

Pour construire notre équation de recherche, nous avons utilisé les noms des molécules ayant l'AMM en France : l'Alvérine, la Mébévérine, la Papavérine, le Pinavérium, le Phloroglucinol et la Trimébutine.

L'équation de recherche était alors la suivante :

(Antispasmodic\*) OR (Trimebutine) OR (Trimebutine Maleate) OR (debridat) OR (spasfon) OR (spasfon lyoc) OR (phloroglucinol) OR (1,3,5-trimethoxybenzene) OR (pinaverium) OR (dicetel) OR (mebeverine) OR (duspatalin) OR (association chlordiazépoxyde clidinium) OR (papaverine) OR (alverine) OR (4-hydroxyalverine)

AND (irritable bowel syndrome) OR (functional colonic disease\*) OR (irritable colon) OR (irritable colon)

AND (randomi\*)

Les articles issus de la recherche ont été transférés sur le logiciel ZOTERO ayant permis d'identifier la plupart des doublons.

Deux intervenantes (AD et LR) ont lu les titres et abstracts de ces articles afin d'identifier les essais éligibles.

Une fois sélectionnés, ceux-ci ont été récupérés et lus dans leur intégralité afin de décider de leur exclusion ou éligibilité finale. S'il existait un désaccord entre ces deux intervenantes, une troisième personne était sollicitée (RB). Cette étape a également permis d'identifier des doublons non repérés auparavant.

Ce travail a été complété par la lecture des méta-analyses existantes dans le but d'extraire les éventuels articles répondant aux critères d'étude mais n'ayant pas été repérés via les bases de données.

#### D. Risque de biais

Les risques de biais des essais retenus ont été évalués par la méthode « Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials » (RoB2)<sup>(16)</sup> (*Tableau 2 – Méthode RoB2*) par les deux intervenantes (AD et LR). En cas de désaccord, un troisième chercheur (RB) donnait son expertise et une décision était prise. Cette méthode évalue le risque de biais dans 5 domaines et les classe selon le niveau de risque : faible, élevé, intermédiaire (*Annexe 7 – Évaluation du risque de biais des essais inclus selon le RoB2*).

En complément, pour les essais présentant des critères de jugement multiples, des méthodes de contrôle de la multiplicité des tests statistiques permettant le contrôle de l'inflation du risque alpha global étaient recherchées (Analyse séquentielle hiérarchique, Méthode de Bonferroni, etc.). Dans le cas où il n'existait pas de méthode d'ajustement, les résultats de l'essai étaient considérés comme « exploratoires » (même dans le cas d'une différence statistique trouvée) du fait d'un risque élevé de faux positif lié à la multiplicité des tests statistiques<sup>(17)</sup>.

#### E. Quantification et synthèse des résultats

Les critères de jugement principaux (CJP) étudiés dans cette étude étaient l'amélioration de la douleur abdominale, la qualité de vie et le bien-être global.

La mesure de ces critères était subjective, rapportée par le patient ou évaluée par le soignant.

Une approche qualitative de tous les essais inclus a été réalisée, et notamment l'analyse du caractère confirmatoire ou exploratoire des résultats, permettant de les présenter sous forme de tableaux (*cf. Tableau 1 – Caractéristiques des essais, Tableau 3 – Résultats des essais*).

Lorsque cela était possible (assez de données disponibles dans les articles), ont été extraits les résultats relatifs aux critères de jugement d'intérêt cités ci-dessus. Nous avons utilisé le logiciel « Review Manager » version 5.4 (RevMan®) (*cf. Figures 2-9*).

Lorsque les données n'étaient pas disponibles dans les articles et lorsque cela était possible, nous avons contacté les auteurs dans l'intention de récupérer ces éléments manquants (*Annexes 10 à 16*).

Lorsque le critère de jugement (CDJ) était continu (échelle ou score), les valeurs de la moyenne (M) et de l'écart-type (SD) après traitement de chaque groupe ont été extraites ; si échelle différente, la SMD a été utilisée. Lorsque l'écart type n'était pas disponible, celui-ci a été calculé en utilisant l'outil RevMan® à partir des données trouvées dans l'article.

Lorsque le critère de jugement était dichotomique (amélioration ou non), la valeur de l'événement étudié par rapport à la population globale, après traitement de chaque groupe, a été extraite, et le risque relatif a été calculé.

Lorsque le critère de jugement d'intérêt était évalué à plusieurs temps, nous avons pris celui correspondant au critère de jugement principal décrit dans l'article. Lorsque les critères n'étaient pas hiérarchisés, nous avons pris la mesure effectuée à la fin du traitement.

La signification statistique a été fixée à 0,05.

Sous l'hypothèse d'une importante hétérogénéité des essais, l'analyse statistique a été faite avec un modèle d'effet aléatoire.

Des analyses en sous-groupes par molécule ont été faites.

Enfin, nous avons réalisé des analyses de sensibilité lorsqu'un article était classé à bas risque de biais à l'exception d'un seul domaine à risque intermédiaire selon le RoB2, afin d'étudier l'impact de ces résultats sur le résultat global.

## F. Évaluation du niveau de preuve

Le niveau de preuve global a été évalué selon deux méthodes.

Premièrement, l'utilisation de la méthode Rebuild the Evidence Base (REB) issue du Projet REB<sup>(14)</sup> comprenant quatre niveaux de preuve : Preuve solide / Résultat probant à confirmer / Résultats à confirmer ou « Signal » / Absence de preuve. (*cf. Annexe 8 – Algorithme d'évaluation par la méthode REB*).

Cette méthode tient compte du caractère confirmatoire des CDJ, des ECR à faible risque de biais, de l'hétérogénéité des résultats et du risque de biais de publication. Un CDJ est dit « confirmatoire » s'il est pré-spécifié au protocole et concerné directement par le risque alpha global (erreur de type 1), avec contrôle de la multiplicité des tests statistiques (« hypothesis testing »). Dans les autres situations, le critère est dit « exploratoire » (c'est-à-dire générateur d'hypothèse devant être confirmée dans un futur ECR : « hypothesis generating »). Un essai est considéré comme concluant si l'essai est à faible risque de biais, si le critère de jugement est confirmatoire et si les résultats sont statistiquement significatifs sur les critères prédéfinis en amont et après prise en compte du risque alpha global et de la multiplicité des tests.

Deuxièmement, le niveau de preuve a été évalué selon la méthode GRADE<sup>(18)</sup> qui prend en compte l'ensemble des essais quel que soit leur risque de biais. Elle comprend quatre niveaux de qualité des preuves : très faible, faible, modéré et élevé.

### **III. Résultats**

#### **A. Sélection des essais**

Le diagramme de flux présentant les étapes de sélection des essais est disponible en annexes (*Figure 1 – Diagramme de flux*).

La recherche bibliographique dans les 3 bases de données citées ci-dessus a permis d'identifier 445 articles.

Après suppression des doublons, il restait 315 essais. Suite à la lecture des titres et abstracts, 44 essais ont été retenus.

La recherche de ces articles en texte intégral n'a pas abouti pour 20 d'entre eux (*Annexe 3 – Études recherchées dans leur intégralité non retrouvées*). Les auteurs ont été contactés lorsque cela était possible (*Annexes 15 et 16*).

24 essais restaient donc éligibles à ce stade.

Suite à la lecture de ceux-ci, 5 essais ont été exclus pour absence de comparaison entre antispasmodique et placebo ; 1 pour critère de jugement inapproprié et 5 pour manque de données disponibles (*Annexe 4 – Raisons de l'exclusion des études évaluées pour éligibilité*). Les auteurs ont également été contactés lorsque cela était possible.

Par ailleurs, notre recherche bibliographique a permis l'identification de 21 méta-analyses, dont 19 ont été évaluées pour éligibilité. Deux études supplémentaires ont été incluses après lecture de celles-ci.

Finalement, 15 essais ont pu être inclus et étudiés. (*Mitchell et al*<sup>(19)</sup>, *Wittmann et al*<sup>(20)</sup>, *Chakraborty et al*<sup>(21)</sup>, *Passaretti et al*<sup>(22)</sup>, *Dobrilla et al*<sup>(23)</sup>, *Zheng et al 2015*<sup>(24)</sup>, *Zheng et al 2021*<sup>(25)</sup>, *Schmulson et al*<sup>(26)</sup>, *Chassany et al*<sup>(27)</sup>, *Shin et al*<sup>(28)</sup>, *Rai et al*<sup>(29)</sup>, *Xue et al*<sup>(30)</sup>, *Battaglia et al*<sup>(31)</sup>, *Clavé et al*<sup>(32)</sup>, *Page et al*<sup>(33)</sup>).

## B. Caractéristiques des essais sélectionnés

Le résumé, les caractéristiques et les résultats de chacun des 15 essais retenus sont détaillés en annexe (*Annexe 5 – Résumé des 15 essais inclus, Tableau 1 – Caractéristiques des essais, Tableau 3 – Résultats des essais*).

L'ensemble de ces essais étaient des ECR évaluant un antispasmodique versus placebo. Le design de chacun d'entre eux était en groupes parallèles.

Concernant les principes actifs évalués, deux essais étudiaient l'Alvérine citrate (*Mitchell et al*<sup>(19)</sup> et *Wittmann et al*<sup>(20)</sup>) ; un s'intéressait à la Mébévérine (*Chakraborty et al*<sup>(21)</sup>) ; deux concernaient le Cimétropium (*Passaretti et al*<sup>(22)</sup> et *Dobrilla et al*<sup>(23)</sup>) ; trois étaient sur le Pinavérium (*Zheng et al 2015*<sup>(24)</sup>, *Zheng et al 2021*<sup>(25)</sup> et *Schmulson et al*<sup>(26)</sup>) ; deux étudiaient le Phloroglucinol (*Chassany et al*<sup>(27)</sup> et *Shin et al*<sup>(28)</sup>) ; deux évaluaient la Drotavérine (*Rai et al*<sup>(29)</sup> et *Xue et al*<sup>(30)</sup>) ; deux estimaient l'Otilonium (*Battaglia et al*<sup>(31)</sup> et *Clavé et al*<sup>(32)</sup>) ; le dernier portait sur la Dicyclomine (*Page et al*<sup>(33)</sup>).

Aucun essai n'évaluait la Trimébutine dans notre étude car les articles portant sur cette molécule et présents dans la méta-analyse Cochrane n'ont pas été retrouvés en texte intégral.

La durée de traitement allait de une à quinze semaines.

Quatre essais (*Chassany et al*<sup>(27)</sup>, *Wittmann et al*<sup>(20)</sup>, *Xue et al*<sup>(30)</sup> et *Chakraborty et al*<sup>(21)</sup>) étaient à faible risque de biais selon l'analyse par le RoB2.

Quatre d'entre eux étaient à risque de biais intermédiaire ; et sept essais étaient à haut risque de biais (*Annexe 7 – Évaluation du risque de biais des essais inclus selon le RoB2*).

Dans les ECR de *Page et al*<sup>(33)</sup> et *Passaretti et al*<sup>(22)</sup>, il n'y a pas d'analyse en ITT et les données manquantes sont supérieurs à 15%, ils sont donc à haut risque de biais.

Dans l'essai de *Dobrilla et al*<sup>(23)</sup>, il n'y a pas de données numériques disponibles sur les perdus de vue et les patients analysés, il est donc à haut risque de biais.

Dans l'article de *Battaglia et al*<sup>(31)</sup>, il n'y a pas de données disponibles sur le nombre de patients analysés. De plus il y a plus de 15% de données manquantes, probablement liées à leur vraie valeur sans méthode de gestion de ces données ; cet article est donc à haut risque de biais.

Dans l'article de *Clave et al*<sup>(32)</sup> et *Schmulson et al*<sup>(26)</sup>, il n'y a pas de données numériques sur le nombre de patients analysés, ils sont donc à haut risque de biais.

Dans l'article de *Rai et al*<sup>(29)</sup> il n'y a pas de mention d'ITT ni de diagramme de flux disponible. De plus les critères de jugement pré-spécifiés sont différents de ceux présentés dans les résultats, il est donc à haut risque de biais.

Dans l'article de *Mitchell et al*<sup>(19)</sup>, il y a mention d'ITT dans l'article mais pas de diagramme de flux disponible ; les données manquantes sont supérieures à 15% et les méthodes de gestion de ces données ne sont pas décrites, il est donc à risque intermédiaire de biais.

Dans l'article de *Zheng et al 2015*<sup>(24)</sup> l'analyse est faite en ITT mais il y a 25% de données manquantes avec gestion par LOCF, il est donc à risque intermédiaire de biais.

Dans l'article de *Shin et al*<sup>(28)</sup> il n'y a pas de mention d'ITT, 7% de données manquantes avec notion d'imputation de ces données non décrite, il est donc à risque intermédiaire de biais.

Dans l'article de *Zheng et al 2021*<sup>(25)</sup>, l'analyse est faite en ITT mais il y a plus de 25% de données manquantes dont les raisons sont possiblement liées au traitement.

Sur tous ces essais, l'évaluation des critères de jugements (la douleur abdominale, le bien être global et la qualité de vie) était subjective, se basant sur des échelles ou des scores.

### C. Méta-analyses des critères de jugement étudiés

#### 1. Analyse de tous les articles quel que soit le risque de biais

##### a. *Amélioration de la douleur abdominale*

Ce critère de jugement a été analysé dans 13 essais <sup>(19–27,29–32)</sup> de manière dichotomique ou continue, mais a pu être extrait de 10 essais en raison de données manquantes.

En prenant en compte tous les antispasmodiques confondus, la méta-analyse réalisée sur le critère dichotomique montre une amélioration statistiquement significative en faveur des antispasmodiques (*cf. Figure 2*) : RR = 1.73 ; IC95 [1.19 , 2.52].

Une méta-analyse a été réalisée avec les critères continus et montre également une amélioration statistiquement significative en faveur des antispasmodiques (*cf. Figure 3*) : RR = -0.88 ; IC95 [-1.39 , -0.36].

### *b. Bien-être global*

Ce critère était évalué dans 3 articles <sup>(19,31,33)</sup>.

La méta-analyse réalisée sur les critères dichotomiques ne montre pas de différence statistiquement significative entre les groupes (*cf. Figure 4*) : RR = 1.37 ; IC95 [1.00 , 1.87].

### *c. Qualité de vie*

Ce critère était retrouvé dans 6 essais <sup>(20,21,26,28,30,32)</sup>.

Une méta-analyse a été réalisée sur l'ensemble de ces critères continus. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes concernant la qualité de vie (différence moyenne 0,29 ; IC95 [-0.12 , 0.69]) (*cf. Figure 5*).

## 2. Analyse des articles à bas risque de biais

### *a. Amélioration de la douleur abdominale*

Ce critère de jugement a pu être extrait de 4 essais <sup>(20,21,27,30)</sup> à bas risque de biais ; de manière dichotomique dans 1 essai<sup>(20)</sup> et de manière continue dans 3 d'entre eux <sup>(21,27,30)</sup>.

Une méta-analyse a pu être réalisée sur les critères continus (*cf. Figure 6*) et ne retrouve pas d'amélioration significative dans le groupe antispasmodique par rapport au groupe placebo (différence moyenne -0,95 ; IC95 [-2.23 , 0.32]).

L'essai de *Wittmann et al*<sup>(20)</sup> portant sur l'Alvérine citrate / Siméticone était à bas risque de biais mais le critère de douleur abdominale étant présenté de manière discontinu, nous n'avons donc pas pu réaliser de méta-analyse. Dans cet article la différence entre les groupes était significative (OR = 1,30 ; IC95 [1.06 -,1.59] ;  $p = 0,01$ ). Il s'agissait d'un critère confirmatoire.

Deux essais étaient à risque de biais intermédiaire sur un seul domaine du RoB2. Nous avons donc réalisé une analyse de sensibilité pour chacun de ces articles afin d'évaluer leur impact sur le résultat final.

En prenant en compte l'essai de *Zheng et al*<sup>(24)</sup> de 2015 évaluant le Pinavérium (dont le critère est évalué de façon discontinue), le résultat n'est pas influencé et retrouve une différence significative entre les groupes en faveur des antispasmodiques (*cf. Figure 7*).

L'analyse de sensibilité avec l'article de *Zheng et al*<sup>(25)</sup> de 2021 (dont le critère est évalué de façon continue) retrouve une différence significative entre les groupes en faveur de l'antispasmodique (différence moyenne -0,88 ; IC95 [-1.62 , -0.14]) (*cf. Figure 8*).

### *b. Bien-être global*

Aucun essai à bas risque de biais n'évaluait ce critère de jugement, il n'y a donc pas eu de méta-analyse réalisée.

### *c. Qualité de vie*

3 articles<sup>(20,21,30)</sup> à bas risque de biais ont évalué ce critère de jugement, dont 2 en critère continu<sup>(20,30)</sup>.

Une méta-analyse a pu être réalisée sur les critères continus (*cf. Figure 9*) et ne montre pas d'amélioration significative dans le groupe antispasmodique par rapport au groupe placebo (différence moyenne 0,07 ; IC95 [-0.24 , 0.37]).

Il s'agissait de critères exploratoires.

## D. Évaluation selon REB

### 1. Critère de jugement : douleur abdominale

Un seul ECR à bas risque de biais évaluait l'efficacité de l'Alvérine citrate / Siméticone (*Wittmann et al*<sup>(20)</sup>) sur ce critère de jugement. Il s'agit d'un critère confirmatoire, le résultat est statistiquement significatif ( $p = 0,01$ ) ; l'ECR est donc concluant. Il n'y a pas eu de méta-analyse réalisée. Il n'y a pas de biais de publication suspecté.

Au total, l'évaluation selon la méthode REB conclut à « résultat probant à confirmer ».

Un seul ECR à bas risque de biais évaluait l'efficacité de la Drotavérine (*Xue et al*<sup>(30)</sup>) sur ce critère de jugement. Il s'agit d'un critère confirmatoire, le résultat est statistiquement significatif ( $p < 0,01$ ) ; l'ECR est donc concluant. Il n'y a pas eu de méta-analyse réalisée. Il n'y a pas de biais de publication suspecté.

Au total, l'évaluation selon la méthode REB conclut à « résultat probant à confirmer ».

Un seul ECR à bas risque de biais évaluait l'efficacité de la Mébévérine (*Chakraborty et al*<sup>(21)</sup>) sur ce critère de jugement. Le résultat de l'étude est exploratoire et ne montre pas de différence statistiquement significative entre les groupes ( $p = 0,615$ ). Il n'y a pas de biais de publication suspecté.

Au total, l'évaluation selon la méthode REB conclut à l'absence de preuve.

Un seul ECR à bas risque de biais évaluait l'efficacité du Phloroglucinol (*Chassany et al*<sup>(27)</sup>). Il s'agit d'un critère confirmatoire, le résultat est statistiquement significatif ( $p = 0,0029$ ) ; l'ECR est donc concluant. Il n'y a pas eu de méta-analyse réalisée. Il n'y a pas de biais de publication suspecté.

Au total, l'évaluation selon la méthode REB conclut à « résultat probant à confirmer ».

Pour les autres molécules (Cimétropium, Pinavérium, Otilonium, Dicyclomine) selon REB, la conclusion est l'absence de preuve de leur efficacité.

### 2. Critère de jugement : bien-être global

Aucun essai évaluant ce critère de jugement étant à faible risque de biais, il n'y a pas de preuve d'efficacité selon la méthode REB. (cf. Annexe 8)

### 3. Critère de jugement : qualité de vie

Un seul ECR à bas risque de biais évaluait l'efficacité de la Drotavérine (*Xue et al<sup>(30)</sup>*) sur ce critère de jugement. Celui-ci était exploratoire et ne montrait pas de différence statistiquement significative entre les groupes ( $p = 0,46$ ). Il n'y a pas eu de méta-analyse réalisée. Il n'y a pas de biais de publication suspecté.

Au total, l'évaluation selon la méthode REB conclut à l'absence de preuve.

Un seul ECR à bas risque de biais évaluait l'efficacité de l'Alvéline citrate / Siméticone (*Wittmann et al<sup>(20)</sup>*) sur ce critère de jugement. Celui-ci était exploratoire et ne montrait pas de différence statistiquement significative entre les groupes ( $p = 0,08$ ). Il n'y a pas eu de méta-analyse réalisée. Il n'y a pas de biais de publication suspecté.

Au total, l'évaluation selon la méthode REB conclut à l'absence de preuve.

Un seul ECR à bas risque de biais évaluait l'efficacité de la Mébévérine (*Chakraborty et al<sup>(20)</sup>*) sur ce critère de jugement. Celui-ci était exploratoire et ne montrait pas de différence statistiquement significative entre les groupes (pas de  $p$  disponible). Il n'y a pas de biais de publication suspecté.

Au total, l'évaluation selon la méthode REB conclut à l'absence de preuve.

Pour les autres molécules (Pinavérium, Otilonium, Phloroglucinol) selon REB, la conclusion est l'absence de preuve de leur efficacité.

## E. Évaluation selon GRADE

### 1. Critère de jugement : douleur abdominale

Selon la méthode d'évaluation GRADE, le niveau de preuve du résultat concernant l'amélioration de la douleur abdominale est de faible qualité (*Annexe 9*).

La méta-analyse sur ce CDJ discontinu regroupe 4 essais (dont un seul à bas risque de biais). L'hétérogénéité était très forte  $I^2 = 88\%$ . 3 essais évaluaient la douleur abdominale en tant que critère de confirmation. Il n'existe pas d'imprécision des résultats en raison d'un grand nombre de participants (> 1000) et d'un IC95 [1.19 , 2.52]. Il n'y a pas de suspicion de biais de publication.

La méta-analyse sur ce CDJ continu regroupe 6 essais (dont 3 à bas risque de biais). L'hétérogénéité était très forte  $I^2 = 93\%$ . 4 essais évaluaient la douleur abdominale en tant que critère de confirmation. Il n'existe pas d'imprécision des résultats en raison d'un grand nombre de participants (> 1000) et d'un IC95 [-1.39 , -0.36]. Il n'y a pas de suspicion de biais de publication.

## 2. Critère de jugement : bien-être global

Selon la méthode d'évaluation GRADE, le niveau de preuve du résultat concernant le bien-être global est de très faible qualité (*Annexe 9*).

La méta-analyse sur ce CDJ discontinu regroupe 2 essais (aucun n'était à bas risque de biais). L'hétérogénéité était forte  $I^2 = 26\%$ . Ce critère était évalué en tant que critère exploratoire. Il existe une imprécision des résultats devant un nombre de participants faible (167). Il n'y a pas de suspicion de biais de publication.

## 3. Critère de jugement : qualité de vie

Selon la méthode d'évaluation GRADE, le niveau de preuve du résultat concernant la qualité de vie est de très faible qualité (*Annexe 9*).

La méta-analyse sur ce CDJ continu regroupe 5 essais (dont seulement 2 essais à bas risque de biais). L'hétérogénéité était très forte  $I^2 = 91\%$ . Ce critère était évalué en tant que critère exploratoire. Il n'existe pas d'imprécision des résultats en raison d'un grand nombre de participants (> 1000) et d'un IC95 étroit. Il n'y a pas de suspicion de biais de publication.

# IV. Discussion

## A. Rappel et interprétation des résultats

15 essais ont été retenus dans cette revue systématique ; 4 d'entre eux étaient à faible risque de biais <sup>(20,21,27,30)</sup> selon l'analyse par le RoB2.

La méta-analyse évaluant l'amélioration de la douleur abdominale en critère dichotomique après traitement par antispasmodiques incluait 4 articles <sup>(19,20,24,29)</sup>. Le résultat était statistiquement significatif en faveur du traitement par antispasmodiques (niveau de preuve de qualité faible selon GRADE).

La méta-analyse évaluant l'amélioration de la douleur abdominale en critère continu après traitement par antispasmodiques incluait 6 articles <sup>(21,22,25,27,30,32)</sup> (dont 3 essais à bas risque de biais <sup>(21,27,30)</sup>). Le résultat était également statistiquement significatif en faveur du traitement par antispasmodiques (niveau de preuve de qualité faible selon GRADE).

Cette significativité n'est pas retrouvée lors de la méta-analyse incluant uniquement les 3 essais à bas risque de biais.

De plus, nous avons réalisé deux analyses de sensibilité concernant les articles *Zheng et al 2015*<sup>(24)</sup> et *Zheng et al 2021*<sup>(25)</sup> portant sur le Pinavérium. Les méta-analyses réalisées en incluant ces articles sont statistiquement significatives en faveur des antispasmodiques, y compris pour la méta-analyse évaluant l'effet sur critère continu.

La méta-analyse évaluant le bien-être global après traitement par antispasmodiques incluait 2 articles <sup>(19,33)</sup> et n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les deux groupes (niveau de preuve de qualité très faible selon GRADE).

La méta-analyse évaluant la qualité de vie après traitement par antispasmodiques incluait 5 articles <sup>(20,26,28,30,32)</sup> et n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les deux groupes (niveau de preuve de qualité très faible selon GRADE).

Au total, cette étude a retrouvé une différence statistiquement significative en faveur des antispasmodiques seulement sur le critère de jugement amélioration de la douleur abdominale lors de l'analyse de toutes les études quel que soit leur risque de biais. Cependant le niveau de preuve est faible selon GRADE et cette différence n'est pas retrouvée lors de la méta-analyse des articles à bas risque de biais toutes molécules confondues.

L'analyse selon la méthode REB aboutit à « résultat probant à confirmer » pour l'Alvérine citrate, la Drotavérine et le Phloroglucinol dans le cadre de l'amélioration de la douleur abdominale.

L'évaluation selon la méthode REB conclut à l'absence de preuve d'efficacité des autres molécules étudiées sur la douleur abdominale ainsi que sur les autres critères de jugement évalués.

## B. Points forts de l'étude

Nous pouvons retenir 2 points forts de cette étude.

Tout d'abord, nous avons réalisé une recherche bibliographique exhaustive, complétée par une lecture des méta-analyses existantes afin de repérer des essais correspondants à nos critères d'études qui n'auraient pas été trouvés via la recherche dans les bases de données.

De plus, des analyses de sensibilité ont été effectuées sur les articles classés à risque de biais intermédiaire sur un seul critère du RoB2, afin d'étudier l'impact sur le résultat des méta-analyses concernées.

## C. Limites de l'étude

Quatre limites se dégagent de cet article.

Premièrement, beaucoup d'essais n'ont pas été retrouvés en texte intégral et n'ont donc pas pu être intégrés.

De plus, une part importante de ces essais comportait des données manquantes qui n'ont donc pas pu être exploitées dans notre étude.

D'autre part, peu d'articles étant classés à bas risque de biais selon la méthode du RoB2, nous n'avons pas pu réaliser de méta-analyse par molécule sur les articles à bas risque de biais.

Enfin, de par la multiplicité des molécules étudiées et du nombre d'articles publiés avant les années 2000, certaines molécules ne sont plus utilisées en pratique courante en France et n'ont pas l'AMM. Ceci peut aboutir à diminuer la validité externe de l'étude.

## D. Confrontation à la littérature

La méta-analyse Cochrane<sup>(12)</sup> réalisée en 2011, conclut à une efficacité de la Trimébutine et du Pinavérium mais les études incluses étaient à risque de biais.

Les analyses de sensibilité réalisées dans notre étude sont en faveur de l'efficacité du Pinavérium.

Aucun essai n'évaluait la Trimébutine dans notre étude car les articles portant sur cette molécule et présents dans la méta-analyse Cochrane n'ont pas été retrouvés en texte intégral.

Dans la méta-analyse publiée dans la revue *Exercer* en 2017<sup>(13)</sup>, 3 ECR de bonne qualité méthodologique ont été inclus. Seul le Pinavérium était considéré comme efficace sur le soulagement de la douleur abdominale dans le syndrome de l'intestin irritable sur la base de l'essai *Zheng et al*<sup>(24)</sup>.

Nous avons considéré que le nombre de données manquantes était problématique et que la méthode LOCF n'était pas suffisante pour considérer l'ECR comme protégé des biais. Il aurait fallu au minimum que les auteurs présentent une autre méthode d'imputabilité de données manquantes en montrant que leur résultat est robuste pour considérer que le Pinavérium a démontré une efficacité. Le RoB2<sup>(16)</sup> utilisé dans notre analyse a été créé en 2019 et est plus précis dans son évaluation que le RoB1. De plus, depuis 2017, 2 autres ECR de bonne qualité méthodologique (*Xue et al*<sup>(30)</sup> portant sur la Drotavérine et *Chakraborty et al*<sup>(21)</sup> portant sur la Mébévérine) ont été publiés permettant de les prendre en compte dans cette nouvelle étude.

#### E. Implication pour la pratique

Les antispasmodiques font partie des classes médicamenteuses actuellement recommandées dans la prise en charge du SII, bien que les preuves de leur efficacité restent à confirmer. Cependant, les antispasmodiques disponibles en France ayant des effets secondaires limités, ces molécules pourraient avoir un intérêt, en particulier pour le Phloroglucinol et l'Alvérine citrate / Siméticone (la Drotavérine n'étant pas commercialisée en France).

Enfin, la pertinence clinique de la taille d'effet mesurée dans ces essais est faible. Par exemple, pour le Phloroglucinol (*Chassany et al*<sup>(27)</sup>, la taille est de 7,9 mm sur 100 en moyenne) ce qui peut être considéré comme peu pertinent cliniquement<sup>(34)</sup>.

Il paraît donc nécessaire de se questionner sur leur prescription et d'impliquer le patient dans cette réflexion pour une prise de décision médicale partagée.

#### F. Implication pour la recherche

Ce travail met en évidence surtout le peu d'essais de bonne qualité disponibles en 2023 sur l'efficacité des antispasmodiques dans le syndrome de l'intestin irritable.

Comme cité précédemment, le Phloroglucinol et la Trimébutine font partie des médicaments les plus utilisés en France. Cependant les résultats des méta-analyses récemment parues suggèrent une efficacité du Pinavérium. Par conséquent, la réalisation d'études à grand effectif comportant peu de risques de biais portant sur ces molécules semblerait pertinente.



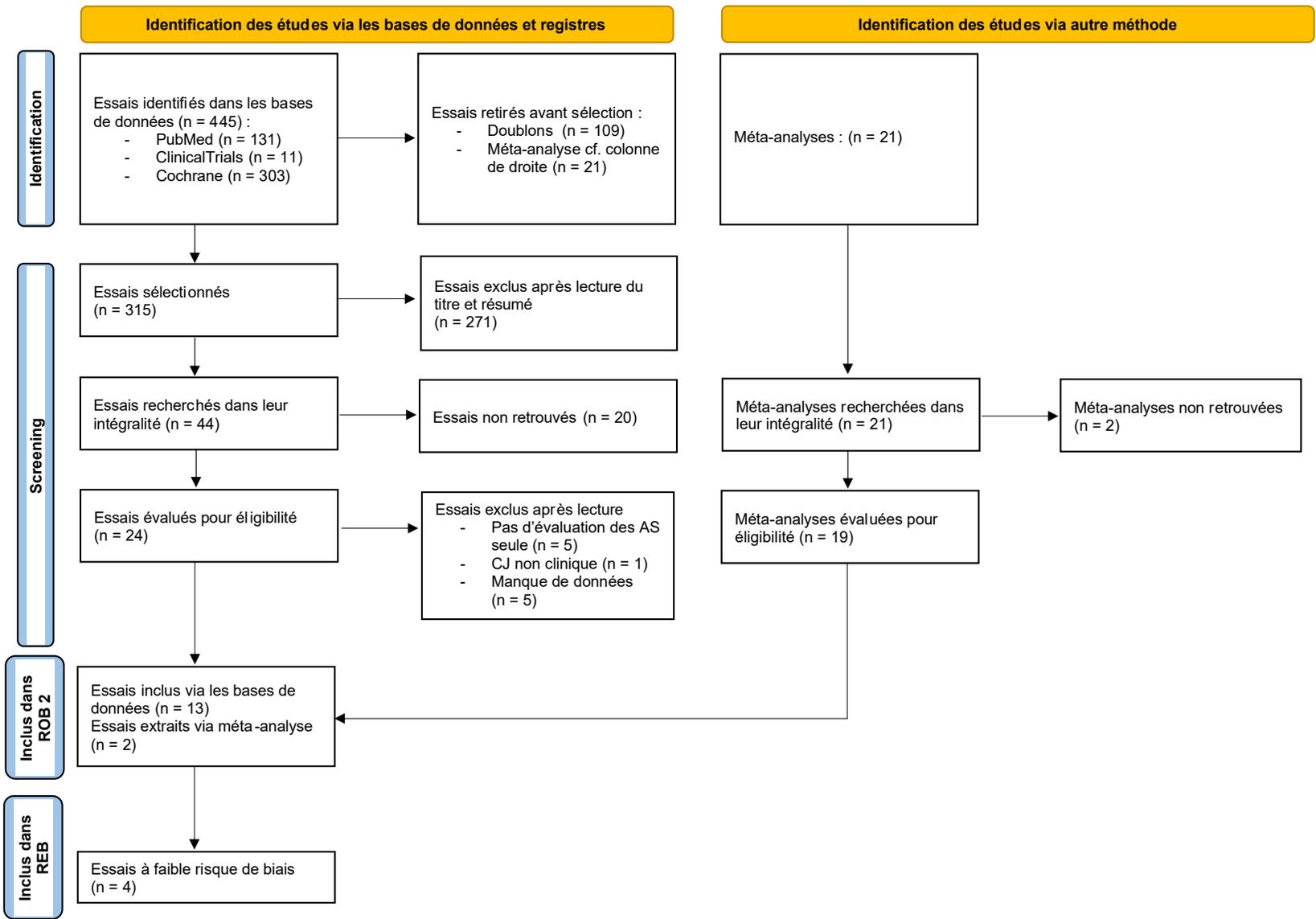
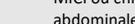


Figure 1 – Diagramme de flux

**Tableau 1 – Caractéristiques des essais**

	P.I.C.O				Évaluation					
	Inclusion	Population Exclusion	AS	Pbo	Intervention	Outcome CJP	CJS	Critère de jugement	Nature du critère	Comparaison avec Pbo
<b>PAGE</b>	Diagnostic clinique de SII Examens clinique, biologique et rectosigmoidoscopie normaux	Médicaments : sédatifs, hypnotiques, laxatifs, antiacides, anticholinergiques, antispasmodiques	48	49	DICYCLOMINE HYDROCHLORIDE 40 mg, 4 fois par jour pendant 2 semaines	Critères non hiérarchisés : - Amélioration du bien-être globale - Amélioration globale du patient		Bien être global	Exploratoire	$p = 0,006$
<b>PASSARETTI</b>	Symptômes > 3 fois par sem depuis plus de 6 mois	Pathologie organique	20	20	CIMETROPIUM BROMIDE 50 mg, 1 fois par jour pendant 4 semaines	Critères non hiérarchisés : - Temps de transit - Douleur abdominale		Douleur abdominale	Exploratoire	Constipation $p = N.S.$ Diarrhée $p = 0,073$
<b>DOBRILLA</b>	Douleurs abdominales > 2 mois Rectosigmoidoscopie normale	Pathologie organique	35	35	CIMETROPIUM BROMIDE 50 mg, 3 fois par jour pendant 3 mois	Critères non hiérarchisés : - Intensité de la douleur abdominale - Fréquence de la douleur abdominale - Météorisme abdominale - Trouble du transit		Douleur abdominale	Exploratoire	$p = 0,0005$
<b>BATTAGLIA</b>	A  SII selon critères de Drossman	Grossesse ou allaitement Intolérance alimentaire Toxicomanie ou alcoolisme Malabsorption intestinale Antécédent de chirurgie abdominale majeure Pathologie chronique Néoplasie Autre médicament à visée digestive	160	165	OTILONIUM BROMIDE 40 mg, 3 fois par jour pendant 15 semaines	Critères non hiérarchisés : - Douleur abdominale - Bien être global - Fréquence de la douleur abdominale - Nombre de selles par jour - Distension abdominale		Douleur abdominale	Exploratoires	Pas de donnée
<b>MITCHELL</b>	Age de 18 à 75 ans SII selon critère de Rome E  par rectosigmoidoscopie et par bilan biologique	Traitement pour SII dans les Alcoolisme Allaitement Dysménorrhée Pathologie organique Troubles endocriniens Chirurgie abdominale	53	54	ALVERINE CITRATE 120 mg, 3 fois par jour pendant 12 semaines	Amélioration de la douleur abdominale	Amélioration du bien-être global	Douleur abdominale	Confirmatoire	$p = 0,495$
							Ballonnements	Bien être global	Exploratoire	$p = 0,542$
<b>CHASSANY</b>	Age de 18 à 75 ans SII selon critère de Rome II Douleur abdominale au moins deux jours dans la semaine avant 	Anxiété SII depuis plus de 10 ans Troubles gastro-intestinal autre que SII Pathologie médicale décompensée Prise de Phloroglucinol dans 	155	152	PHLOROGLUCINOL 62,2 mg + TRIMETHYLPHLORO GLUCINOL 80 mg, 2 comprimés par jour pendant une semaine	Diminution relative de la douleur abdominale	Intensité Taux de répondeurs Comprimés supplémentaires et consommés Effets secondaires	Douleur abdominale	Confirmatoire	$p = 0,0029$
<b>WITTMANN</b>	Critère de Rome III Symptômes < 5 ans Douleur abdominale ou inconfort au moins 2j par semaine EN /10 dans les 7 jours avant la randomisation	Pathologie organique Antécédent de cancer ou de chirurgie gastro-intestinale Pathologie hépatique aiguë Intolérance à la molécule ou Ivérine Citrate dans les 6 derniers mois	207	205	ALVERINE CITRATE 60 mg + SIMETHICONE 300 mg, 3 fois par jour pendant 4 semaines	Amélioration de la douleur abdominale	Amélioration globale des symptômes	Douleur abdominale	Confirmatoire	$p = 0,01$
						Taux de répondeurs : moins 50% de 	Intensité de la douleur abdominale	Exploratoire	$p = 0,08$	

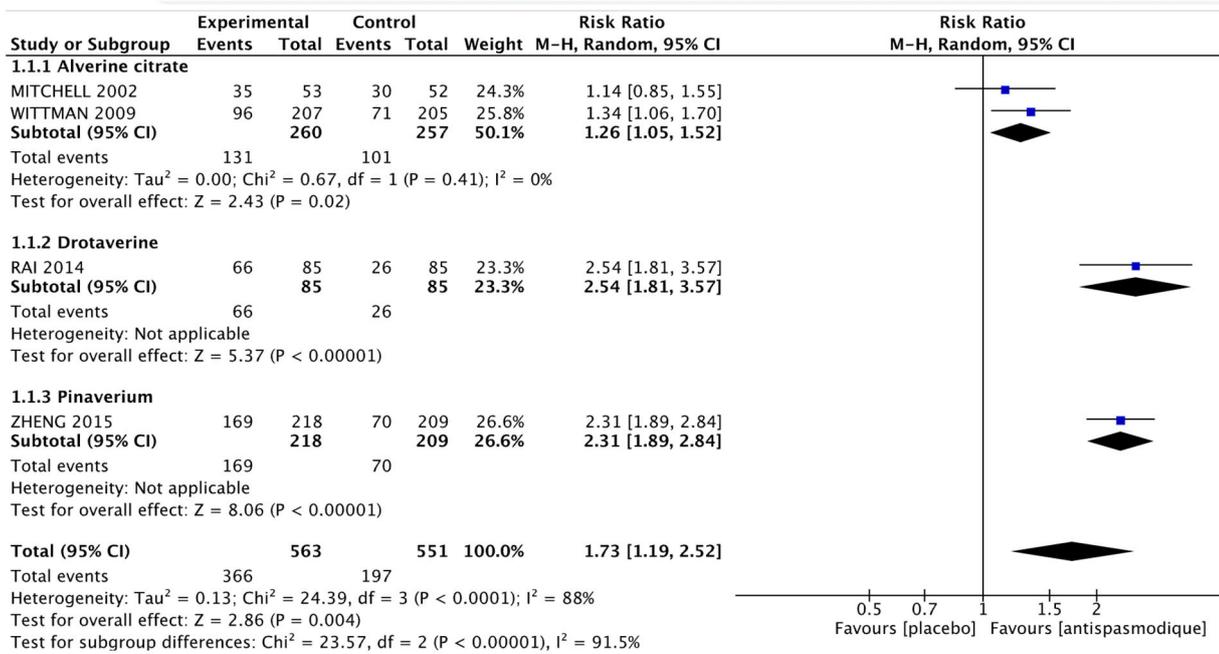
<b>CLAVE</b>	Age > 18 ans Critère de Rome II Clinique et biologie normaux Rectosigmoidoscopie si > 50 ans	Grossesse ou allaitement	179	177	OTILONIUM BROMIDE 40 mg, 3 fois par jour pendant 15 semaines	Amélioration de la douleur abdominale	Amélioration globale des symptômes	Douleur abdominale	Confirmatoire	$p = 0,038$
								Qualité de vie	Exploratoire	$p = 0,95$
<b>RAI</b>	Critère de Rome II Parasitologie des selles normale Absence de sang dans les selles Bilan hépatique normal	Grossesse Age < 18 ans ou  Fièvre Sang dans les selles Perte de poids Pathologie organique intestinale Autre antalgique Néoplasie ou maladie chronique	87	93	DROTAVERINE HYDROCHLORIDE 80 mg, 3 fois par jour pendant 4 semaines	Critères non hiérarchisés : - Amélioration de la douleur abdominale - Amélioration globale des symptômes - Fréquence des selles		Douleur abdominale	Exploratoire	Pas de donnée
<b>ZHENG 2015</b>	Age > 18 ans Critère de Rome III EN > 3/10 Bilan biologique normal Pas de modification du régime alimentaire	Grossesse ou allaitement Pathologie digestive aiguë dans les 3 derniers mois Prise de médicament pour le SII 	218	209	PINAVERIUM 50 mg, 3 fois par jour pendant 4 semaines	Douleur abdominale Taux de répondeurs :  moins 30% Score de Bristol	Fréquence de la douleur abdominale Selles, Inconfort Amélioration globale des symptômes Effet secondaire	Douleur abdominale	Confirmatoire	$p < 0,001$
<b>XUE</b>	Age entre 18 et 70 ans Critère de Rome II Parasitologie des selles et bilan biologique normal	Grossesse ou allaitement Fièvre Sang dans les selles Perte de poids récente Autre pathologie gastro-intestinale Traitement pour douleur abdominale	72	72	DROTAVERINE HYDROCHLORYDRATE 80 mg, 3 fois par jour pendant 4 semaines	Douleur abdominale	Échelle de Bristol	Douleur abdominale	Confirmatoire	$p < 0,01$
								Qualité de vie	Exploratoire	$p = 0,46$
<b>CHAKRABORTY</b>	> 18 ans Critère de Rome IV	Constipation Grossesse ou allaitement Maladies chroniques Prise récente de corticostéroïdes ou probiotiques	20	20	MEBEVERINE 200 mg, 2 fois par jour pendant 8 semaines	Nombres de selles par jour	Intensité de la douleur abdominale	Douleur abdominale	Exploratoires	$p = 0,615$
<b>SCHMULSON</b>	Critère Rome III Age > 18 ans IMC < 35 kg/m <sup>2</sup> Symptômes dans les 2 semaines 	Traitement du SII dans les 30 derniers jours Pathologie organique Grossesse ou allaitement MICI ou chirurgie abdominale	140	145	PINAVERIUM 100 mg + SIMETHICONE 300 mg 2 fois par jour pendant 12 sem	Amélioration globale des symptômes	Douleur abdominale	Douleur abdominale	Exploratoires	$p = 0,04$ (pas de donnée)
								Qualité de vie		$p = 0,270$
<b>SHIN</b>	Critères de Rome III Coloscopie normale dans les 5 dernières années	Grossesse ou allaitement Toxicomanie ou alcoolisme Pathologie organique Autre traitement	36	36	PHLOROGLUCINOL 80 mg 2 comprimés 3 fois par jour pendant 2 semaines	Proportion de répondeurs sur  globale des symptômes	Qualité de vie Fréquence des selles Amélioration des symptômes	Qualité de vie	Exploratoire	$p = 0,252$
<b>ZHENG 2021</b>	Age > 18 ans Critère de Rome III EN > 3/10 Bilan biologique normal Pas de modification du régime alimentaire	Grossesse ou allaitement Pathologie digestive aiguë dans les 3 derniers mois Prise de médicament pour le SII 	132	132	PINAVERIUM 50 mg, 3 fois par jour pendant 4 semaines	Douleur abdominale	Fréquence douleur abdominale et selles	Douleur abdominale	Confirmatoire	$p < 0,05$
						Consistance des selles	Amélioration globale des symptômes			

**Tableau 2 – Méthode RoB2**

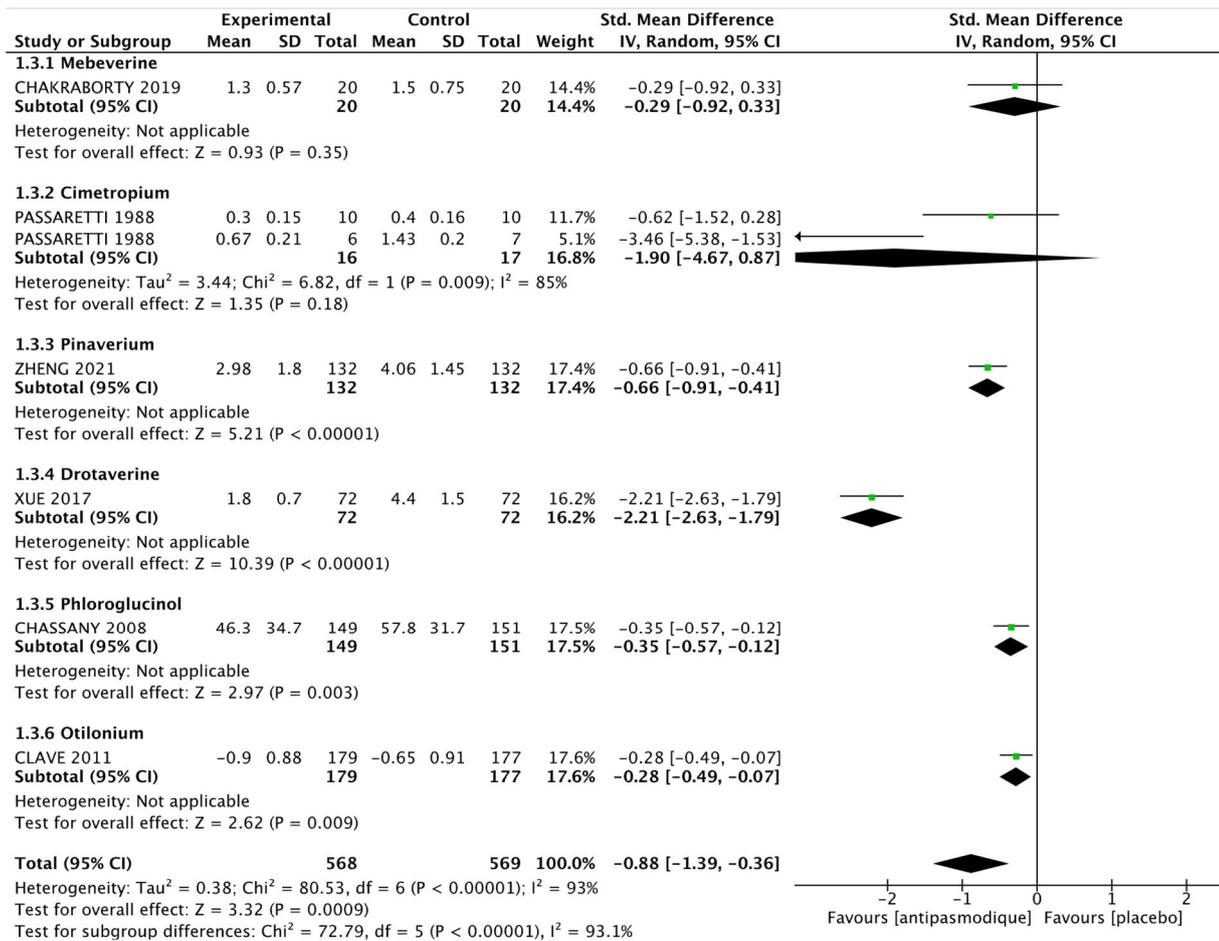
<b>Domaine 1: Risque de biais émergeant du processus de randomisation</b>					
1.1 La séquence d'allocation était-elle aléatoire ?	O	PO	PN	N	NI
1.2 La séquence d'allocation a-t-elle été dissimulée jusqu'au recrutement et à l'assignation des participants ?	O	PO	PN	N	NI
1.3 Les différences entre les groupes à l'état basal suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation ?	O	PO	PN	N	NI
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>		<b>ELEVE</b>		<b>INTERMEDIAIRE</b>
<b>Domaine 2: Risque de biais émergeant des déviations par rapport aux interventions prévues (effet de l'assignation à l'intervention)</b>					
2.1. Les participants étaient-ils au courant de leur affectation pendant l'essai clinique ?	O	PO	PN	N	NI
2.2. Les soignants et les personnes délivrant les interventions étaient-ils au courant de l'affectation des participants pendant l'essai ?	O	PO	PN	N	NI
2.3. Si O/PO/NI à la 2.1 ou 2.2: Y-a-t-il eu des déviations par rapport aux interventions prévues qui seraient survenues à cause du contexte de l'étude ?	NA	O	PO	PN	N
2.4 Si O/PO à la 2.3: Ces déviations étaient-elles susceptibles d'affecter le critère de jugement ?	NA	O	PO	PN	N
2.5. Si O/PO/NI à la 2.4: Ces déviations par rapport à l'intervention prévue sont-elles équilibrées entre les groupes ?	NA	O	PO	PN	N
2.6 Y-a-t-il eu une analyse appropriée pour estimer l'effet de l'assignation à l'intervention ?	O	PO	PN	N	NI
2.7 Si N/PN/NI à la 2.6: Existe-t-il un potentiel impact notable (sur le résultat) de l'échec à analyser les participants dans le groupe où ils avaient été randomisés ?	NA	O	PO	PN	N
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>		<b>ELEVE</b>		<b>INTERMEDIAIRE</b>
<b>Domaine 3: Risque de biais émergeant des données manquantes</b>					
3.1 Les données pour ce critère de jugement étaient-elles disponibles pour la totalité ou quasiment la totalité des participants randomisés ?	O	PO	PN	N	NI
3.2 Si N/PN/NI à la 3.1: Y a-t-il une preuve que le résultat n'était pas biaisé par les données manquantes ?	NA	O	PO	PN	N
3.3 Si N/PN à la 3.2: L'absence de donnée pour le critère de jugement pourrait-elle être liée à sa vraie valeur ?	NA	O	PO	PN	N
3.4 Si O/PO/NI à la 3.3: Est-il probable que l'absence de donnée pour le critère de jugement soit liée à sa vraie valeur ?	NA	O	PO	PN	N
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>		<b>ELEVE</b>		<b>INTERMEDIAIRE</b>
<b>Domaine 4: Risque de biais dû à la mesure du critère de jugement</b>					
4.1 La méthode de mesure du critère de jugement était-elle inappropriée ?	O	PO	PN	N	NI
4.2 La mesure ou l'évaluation du critère de jugement ont-elles pu différer entre les groupes ?	O	PO	PN	N	NI
4.3 Si N/PN/NI à la 4.1 et 4.2: Les évaluateurs étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants de l'étude ?	NA	O	PO	PN	N
4.4 Si O/PO/NI à la 4.3: L'évaluation du critère de jugement aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?	NA	O	PO	PN	N
4.5 Si O/PO/NI à la 4.4: Est-il probable que l'évaluation du critère de jugement ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?	NA	O	PO	PN	N
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>		<b>ELEVE</b>		<b>INTERMEDIAIRE</b>
<b>Domaine 5: Risque de biais dû à la sélection des résultats rapportés</b>					
5.1 Les données qui ont produit ces résultats ont-elle été analysées en accord avec un plan d'analyse pré-spécifié et finalisé avant que les données non masquées sur le critère de jugement soient disponibles pour l'analyse ?	O	PO	PN	N	NI
5.2. Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples mesures de critère de jugement éligibles (par exemple échelles, définitions, périodes données) au sein du critère de jugement ?	O	PO	PN	N	NI
5.3 Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples analyses de données éligibles ?	O	PO	PN	N	NI
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>		<b>ELEVE</b>		<b>INTERMEDIAIRE</b>
<b>EVALUATION DU RISQUE GLOBAL</b>					
<b>FAIBLE</b>		<b>ELEVE</b>		<b>INTERMEDIAIRE</b>	

**Tableau 3 – Résultats des essais**

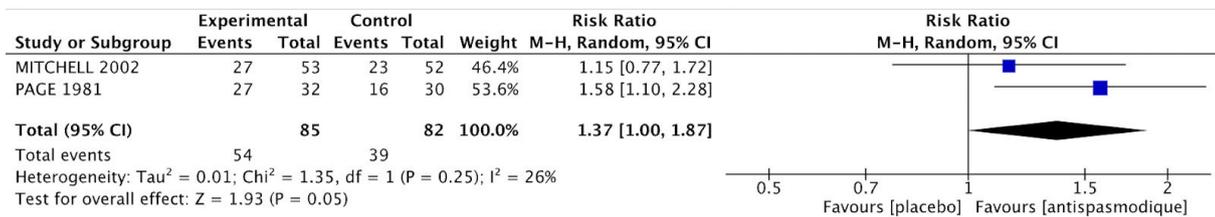
	<b>Critère de Jugement</b>	<b>Antispasmodiques</b>	<b>Placebo</b>	<b>Résultats</b>
<b>PAGE</b>	Bien-être global	27/32	16/30	$p = 0,006$
<b>PASSARETTI</b>	Douleur abdominale	Constipation : Mean $\pm$ SD = 0,3 $\pm$ 0,15 Diarrhée : Mean $\pm$ SD = 0,67 $\pm$ 0,21	Constipation : Mean $\pm$ SD = 0,4 $\pm$ 0,16 Diarrhée : Mean $\pm$ SD = 1,43 $\pm$ 0,20	Constipation : $p = N.S.$ Diarrhée : $p = 0,073$
<b>DOBRILLA</b>	Douleur abdominale	Diminution de 85%	Diminution de 52%	$p = 0,0005$
<b>BATTAGLIA</b>	Douleur abdominale Bien-être global	Diminution de 42,4% Mean $\pm$ SD = -2,41 $\pm$ 2,31	Diminution de 34% Mean $\pm$ SD = -1,97 $\pm$ 2,49	OR = 1,43 IC95 [0.91 , 2.25] $p < 0,05$
<b>MITCHELL</b>	Douleur abdominale Bien-être global	35/53 = 66% 27/53 = 50,9 %	30/52 = 57,7% 23/52 = 44,2%	$p = 0,495$ $p = 0,542$
<b>CHASSANY</b>	Douleur abdominale	Mean $\pm$ SD = 57,8 $\pm$ 31,7	Mean $\pm$ SD = 46,3 $\pm$ 34,7	IC95 [4.0 , 10.1] $p = 0,0029$
<b>WITTMANN</b>	Douleur abdominale Qualité de vie	46,8% Mean $\pm$ SD = 0,97 $\pm$ 1,09	34,3% Mean $\pm$ SD = 0,76 $\pm$ 1,94	OR = 1,30 IC95 [1.06 , 1.59] $p = 0,01$ $p = 0,08$
<b>CLAVE</b>	Douleur abdominale Qualité de vie	Mean $\pm$ SD = -0,90 $\pm$ 0,88 Mean $\pm$ SD = -15,1 $\pm$ 18,4	Mean $\pm$ SD = -0,65 $\pm$ 0,91 Mean $\pm$ SD = -15,8 $\pm$ 19,1	$p = 0,038$ $p = 0,95$
<b>RAI</b>	Douleur abdominale	66/85 (77.7%)	26/85 (30.6%)	$p < 0,01$
<b>ZHENG 2015</b>	Douleur abdominale	169/218 (77,5%)	70/209 (33,5%)	OR = 6,85 IC95 [4.19 , 10.50] $p < 0,001$
<b>XUE</b>	Douleur abdominale Qualité de vie	Mean $\pm$ SD = 1,8 $\pm$ 0,7 Mean $\pm$ SD = 46,8 $\pm$ 22,2	Mean $\pm$ SD = 4,4 $\pm$ 1,5 Mean $\pm$ SD = 49,6 $\pm$ 23,4	$p < 0,01$ $p = 0,46$
<b>CHAKRABORTY</b>	Douleur abdominale Qualité de vie	Mean $\pm$ SD = 1,3 $\pm$ 0,57 Aucune donnée numérique disponible	Mean $\pm$ SD = 1,5 $\pm$ 0,75 Aucune donnée numérique disponible	$p = 0,615$ Aucune donnée numérique disponible
<b>SCHMULSON</b>	Douleur abdominale Qualité de vie	Aucune donnée numérique disponible Mean $\pm$ SD = 81.7 $\pm$ 2	Aucune donnée numérique disponible Mean $\pm$ SD = 79.7 $\pm$ 1.90	$p = 0,04$ $p = 0,270$
<b>SHIN</b>	Qualité de vie	Mean $\pm$ SD = 17,03 $\pm$ 41,33	Mean $\pm$ SD 6,96 $\pm$ 26,45	$p = 0,252$
<b>ZHENG 2021</b>	Douleur abdominale	Mean $\pm$ SD = 2,98 $\pm$ 1,8	Mean $\pm$ SD = 4,06 $\pm$ 1,45	$p < 0,05$



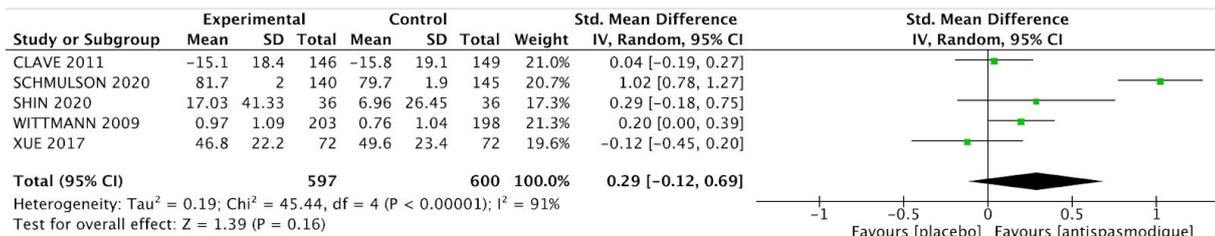
**Figure 2 : Forest plot de l'amélioration de la douleur abdominale en critère dichotomique**



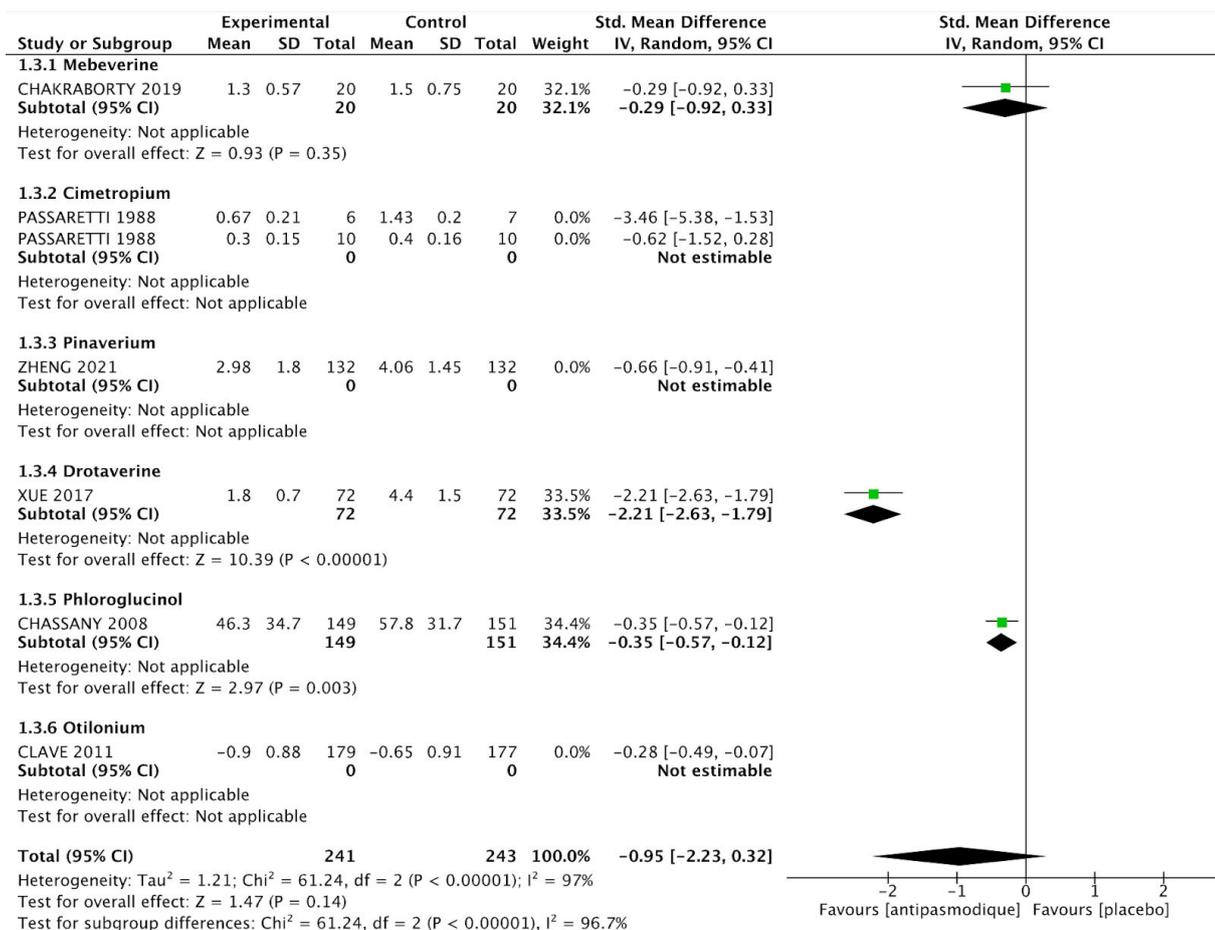
**Figure 3 : Forest plot de l'amélioration de la douleur abdominale en critère continu**



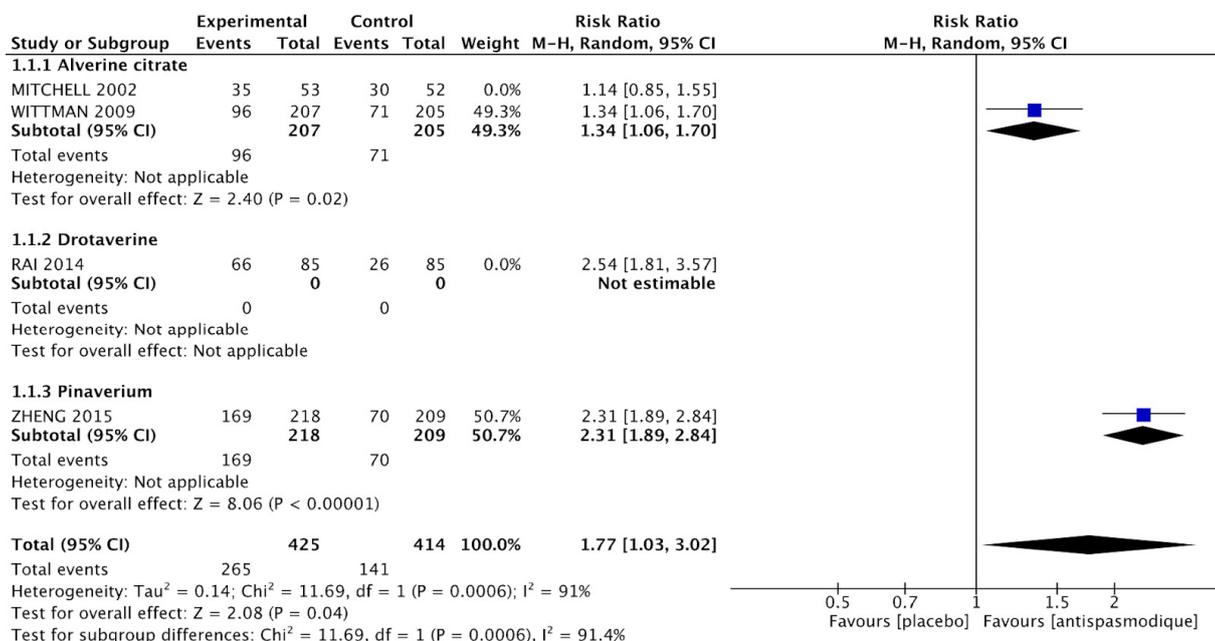
**Figure 4 : Forest plot de l'amélioration du bien-être global en critère dichotomique**



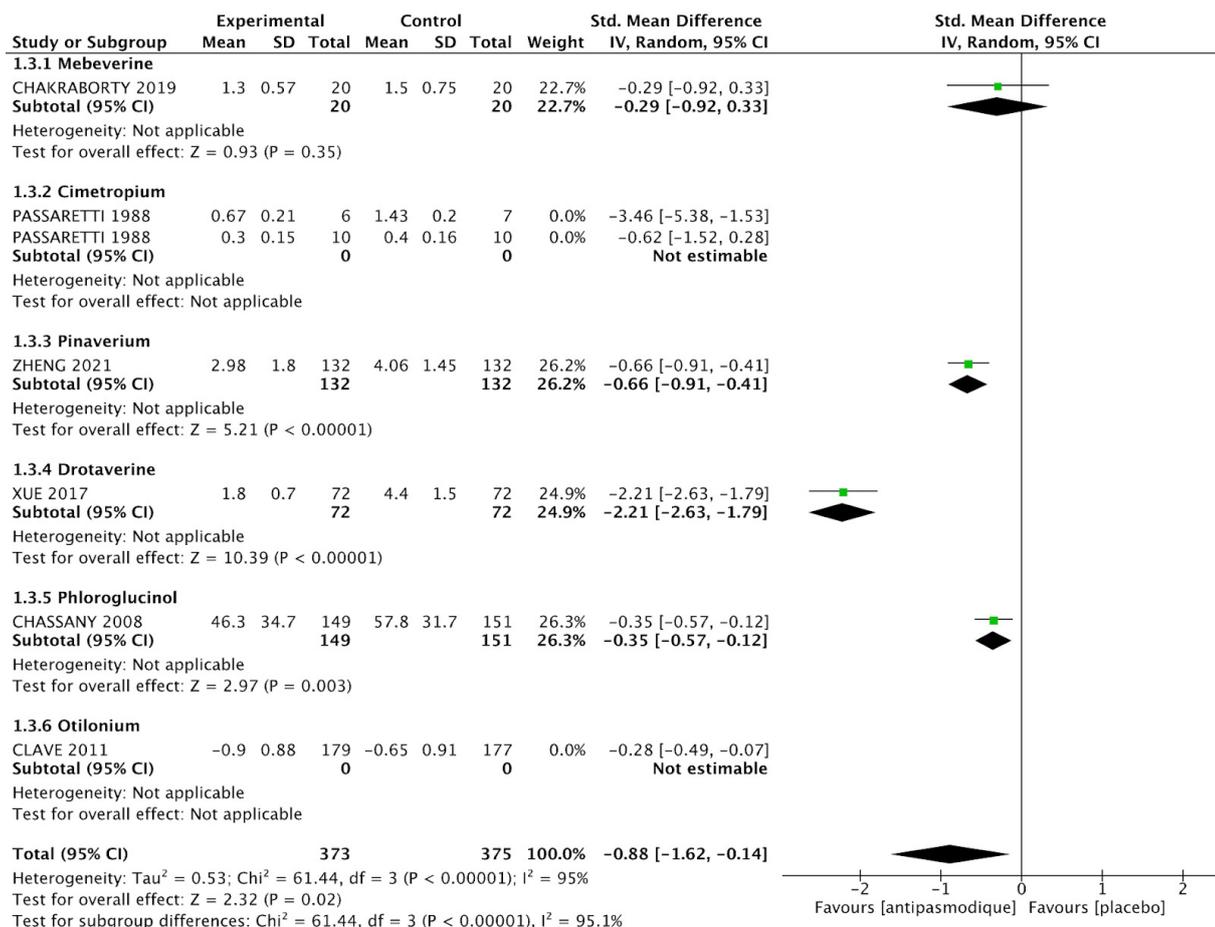
**Figure 5 : Forest plot de l'amélioration de la qualité de vie en critère continu**



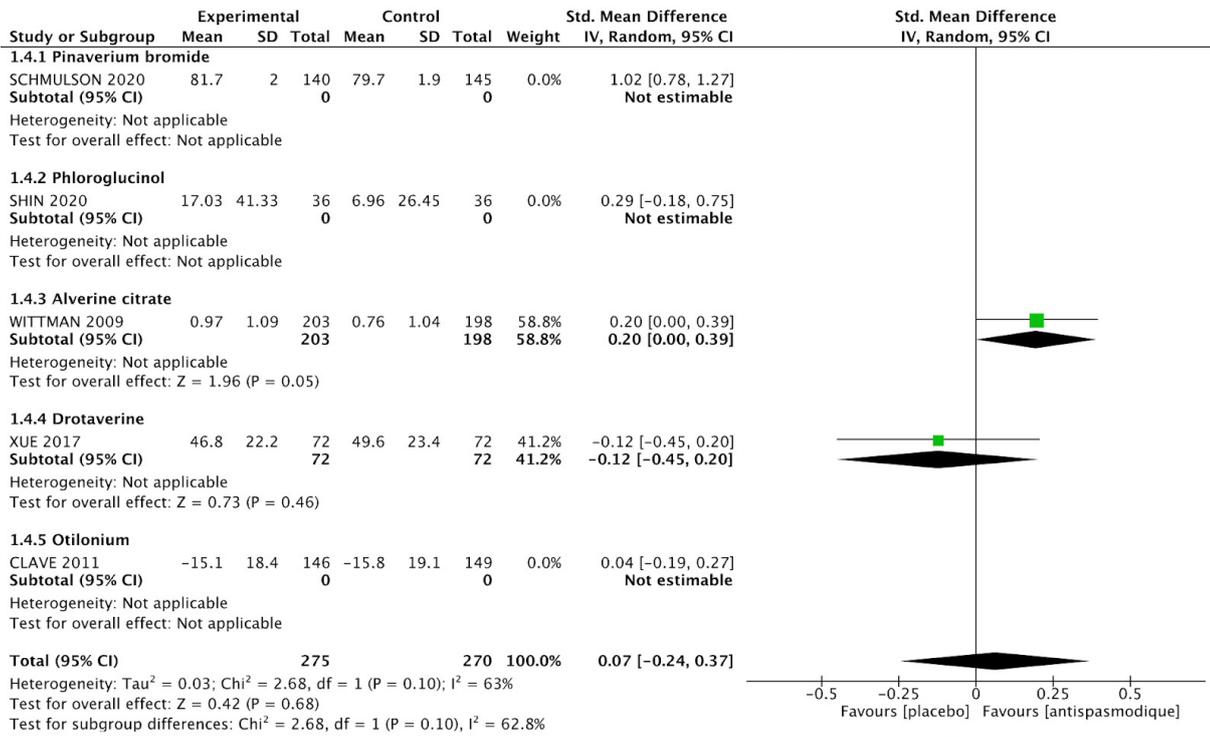
**Figure 6 : Forest plot de l'amélioration de la douleur abdominale (articles à bas risque de biais)**



**Figure 7 : Forest plot de l'amélioration de la douleur abdominale (articles à bas risque de biais) avec analyse de sensibilité sur ZHENG 2015**



**Figure 8 : Forest plot de l'amélioration de la douleur abdominale (articles à bas risque de biais) avec analyse de sensibilité sur ZHENG 2021**



**Figure 9 : Forest plot de l'amélioration de la qualité de vie (articles à bas risque de biais)**

## **Bibliographie**

1. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *The Lancet*. nov 2020;396(10263):1675-88.
2. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. janv 2021;160(1):99-114.e3.
3. Sabate JM. Recommandations sur la prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII).
4. Marx M, Maye H, Abdelrahman K, Hessler R, Moschouri E, Aslan N, et al. Maladies fonctionnelles digestives: mise au point concernant la classification Rome IV. *Rev Med Suisse*. 29 août 2018;616:1512-6.
5. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1 janv 2021;116(1):17-44.
6. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. sept 1997;32(9):920-4.
7. Syndrome de l'intestin irritable - CNPHGE
8. Camilleri M, Ford AC. Pharmacotherapy for Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med*. 27 oct 2017;6(11):101.
9. Sabaté JM, Jouët P. Prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII).
10. Tanaka Y, Kanazawa M, Fukudo S, Drossman DA. Biopsychosocial Model of Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. avr 2011;17(2):131-9.
11. Ventes de médicaments en France : le rapport d'analyse de l'année 2011 - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
12. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 10 août 2011;2011(8):CD003460.
13. La revue francophone de médecine générale
14. Bousageon R, Blanchard C, Charuel E, Menini T, Pereira B, Naudet F, et al. Project rebuild the evidence base (REB): A method to interpret randomised clinical trials and their meta-analysis to present solid benefit-risk assessments to patients. *Therapie*. 2023;78(4):353-65.
15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 mars 2021;372:n71.
16. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28 août 2019;366:l4898.
17. Dmitrienko A, D'Agostino RB. Multiplicity Considerations in Clinical Trials. *N Engl J Med*. 31 mai

2018;378(22):2115-22.

18. Cochrane Consumers and Communication La Trobe University, Ryan R, Hill S. How to GRADE. 25 juill 2018
19. 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.* juin 2002;16(6):1187-95.
20. Wittmann T, Paradowski L, Ducrotté P, Bueno L, Andro Delestrain M. 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(6):615-624.
21. Chakraborty DS, Hazra A, Sil A, Pain S. Will controlled release mebeverine be able to surpass placebo in treatment of diarrhoea predominant irritable bowel syndrome? *J Fam Med Prim Care.* oct 2019;8(10):3173-8.
22. Passaretti S, Guslandi M, Imbimbo B, Daniotti S, Tittobello A. Effects of cimetropium bromide on gastrointestinal transit time in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1989;3(3):267-276.
23. Dobrilla G, Imbimbo B, Piazzini L, Bensi G. Longterm treatment of irritable bowel syndrome with cimetropium bromide: a double blind placebo controlled clinical trial. *Gut.* 1990;31(3):355-358.
24. Zheng L, Lai Y, Lu W, Li B, Fan H, Yan Z, et al. Pinaverium Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in a Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* juill 2015;13(7):1285-1292.e1.
25. Zheng L, Lu W, Xiao Q, Lai Y, Fan H, Sun Y, et al. Assessing the post-treatment therapeutic effect of pinaverium in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 6 juill 2021;11(1):13894.
26. Schmulson MJ, Chiu-Ugalde J, Sáez-Ríos A, López-Colombo A, Mateos-Pérez GJ, Remes-Troche JM, et al. Efficacy of the Combination of Pinaverium Bromide 100 mg Plus Simethicone 300 mg in Abdominal Pain and Bloating in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Placebo-controlled Trial. *J Clin Gastroenterol.* avr 2020;54(4):e30-9.
27. Chassany O, Bonaz B, Bruley DES Varannes S, Bueno L, Cargill G, Coffin B, et 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(9):1115-1123.
28. Shin SY, Cha BK, Kim WS, Park JY, Kim JW, Choi CH. The Effect of Phloroglucinol in Patients With Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *J Neurogastroenterol Motil.* 30 janv 2020;26(1):117-27.
29. Rai R, Dwivedi M, Kumar N. Efficacy and safety of drotaverine hydrochloride in irritable bowel

syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Saudi J Gastroenterol.* 2014;20(6):378-382.

30. Xue XC, Qi XX, Wan XY. Randomized controlled study of efficacy and safety of drotaverine hydrochloride in patients with irritable bowel syndrome. *Medicine (Baltimore).* déc 2017;96(51):e9235.

31. Battaglia G, Morselli-Labate A, Camarri E, Francavilla A, De Marco F, Mastropaolo G, et al. Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12(10):1003-1010.

32. Clavé P, Acalovschi M, Triantafillidis JK, Uspensky YP, Kalayci C, Shee V, et al. Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* août 2011;34(4):432-42.

33. Page JG, Dirnberger GM. Treatment of the irritable bowel syndrome with Bentyl (dicyclomine hydrochloride). *J Clin Gastroenterol.* juin 1981;3(2):153-6.

34. Olsen MF, Bjerre E, Hansen MD, Hilden J, Landler NE, Tendal B, Hróbjartsson A. Pain relief that matters to patients: systematic review of empirical studies assessing the minimum clinically important difference in acute pain. *BMC Med.* 2017 Feb 20;15(1):35. doi: 10.1186/s12916-016-0775-3. PMID: 28215182; PMCID: PMC5317055.

# ANNEXES

### **Annexe 1 – Critère de Rome IV**

Douleur abdominale récurrente survenant au moins 1 jour par semaine durant les 3 derniers mois, associée à au moins 2 des critères suivants \* :

- La défécation
- Une modification de la fréquence des selles
- Une modification de la consistance (aspect) des selles

*\* Ces critères doivent être remplis dans les 3 derniers mois, avec début des symptômes au moins 6 mois avant le diagnostic*

### **Annexe 2 – Échelle de Bristol**

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

Lewis et Heaton, 1997

### **Annexe 3 – Études recherchées dans leur intégralité non retrouvées**

<b>Étude</b>	<b>Raison de l'exclusion</b>
Matts, 1967	Article non retrouvé
Nakagawa, 1968	Article non retrouvé
Tasman-Jones, 1973	Article non retrouvé
<i>No authors listed</i> , 1976	Article non retrouvé
Levy, 1977	Article non retrouvé
Eisenburg, 1978	Article non retrouvé
Moshal, 1979	Article non retrouvé
Fielding, 1980	Article non retrouvé
Capurso, 1984	Article non retrouvé
Ghidini, 1986	Article non retrouvé
Centonze, 1988	Article non retrouvé
Baldi, 1991	Article non retrouvé
Baldi, 1992	Doublon non détecté auparavant
Awad, 1995	Article non retrouvé
Dumitraşcu, 2000	Article non retrouvé
EUCTR2009-012393-12-FR, 2009	Article non retrouvé ( <i>cf. Annexe 15</i> )
Cha, 2011	Article non retrouvé
CTRI/2018/03/012897, 2018	Article non retrouvé ( <i>cf. Annexe 16</i> )
NCT02330029, 2014	Article non retrouvé
Nuria Lopez Perez, 2019	Article non retrouvé

#### **Annexe 4 – Raisons de l'exclusion des études évaluées pour éligibilité**

<b><i>Étude</i></b>	<b><i>Raison de l'exclusion</i></b>
Baume, 1972	Manque de données sur les résultats
Lüttecke, 1978	Manque de données sur la méthode et les résultats
Piai, 1979	Manque de données sur les résultats
Lüttecke, 1980	Manque de données sur la méthode et les résultats
Kruis, 1986	Manque de données sur les résultats
Schang, 1993	Critère de jugement non clinique
Everitt, 2013	Pas d'évaluation de Mébéverine seule (évaluation d'un site internet d'autogestion)
Wang, 2018	Pas d'évaluation du Pinavérium seul (évaluation de Tongxie)
Lee, 2019	Pas d'évaluation de l'Otilonium bromide seul (évaluation de Samryungbaekchul-san)
Barraza-Ortiz, 2021	Pas d'évaluation de Alvérine/Siméticone seule (évaluation des probiotiques)
Jamalizadeh, 2022	Pas d'évaluation Mébéverine seule (évaluation du Zataria)

## Annexe 5 – Résumé des 15 essais inclus

### PAGE, 1981

Méthode	Groupes parallèles Randomisé Double aveugle Traitement de 2 semaines (avec visite à S2)
Participants	97 patients inclus : 48 dans le groupe Dicyclomine Hydrochloride et 49 dans le groupe Placebo  Critères d'inclusion : diagnostic clinique de SII, examens clinique et biologique normaux, rectosigmoïdoscopie normale  Critères d'exclusion : médicaments sédatifs, hypnotiques, laxatifs, antiacides, anticholinergiques, antispasmodiques  Données manquantes différentes selon le critère de jugement : (cf. notes) <ul style="list-style-type: none"><li>- 35/97 patients soit 36% pour le critère de jugement évalué par le patient</li><li>- 26/97 patients soit 26,8% pour le critère de jugement évalué par l'investigateur</li></ul>
Intervention	DICYCLOMINE HYDROCHLORIDE 40 mg, 4 fois par jour pendant 2 semaines
Contrôle	Placebo
Critères de jugement non hiérarchisés	Évaluation par le patient à S2 : Amélioration du bien-être global selon une échelle de 0 à 3 (3 = largement amélioré, 2 = amélioré, 1 = identique, 0 = pire)  Évaluation par l'investigateur à S2 : amélioration globale du patient
Résultats	<b>Amélioration du bien-être global à S2 :</b> Groupe Dicyclomine : 27/32 Groupe Placebo : 16/30 $p = 0,006$
Nature des résultats	Exploratoire
Notes	Pour le critère de jugement évalué par le médecin : Données manquantes non détaillées noté dans l'article « la majorité a été exclu car ne présentait pas de douleur dans la période de baseline » Données manquantes supplémentaire pour le critère de jugement évalué par le patient : 9 perdus de vue Pas de gestion des données manquantes

**PASSARETTI, 1988**

Méthode	Groupes parallèles Randomisé Double aveugle Traitement de 4 semaines (avec visite à S4) Analyse per-protocole																																	
Participants	40 patients inclus divisés en 2 groupes : 25 dans le groupe constipation et 15 dans le groupe diarrhée. Dans le groupe Constipation : 20/25 patients ont été analysés : 10 ayant reçu le traitement et 10 ayant reçu le placebo Dans le groupe Diarrhée : 13/15 patients ont été analysés : 6 ayant reçu le traitement et 7 ayant reçu le placebo  Critères d'inclusion : symptômes présents au moins 3 fois par semaine depuis plus de 6 mois  Critères d'exclusion : pathologie organique (sur critère biologique et endoscopique)  Données manquantes : 7/40 patients soit 17,5% (cf. notes)																																	
Intervention	CIMETROPIUM BROMIDE 50 mg, 1 fois par jour pendant 4 semaines																																	
Contrôle	Placebo																																	
Critères de jugement (non hiérarchisés)	Temps de transit gastro-intestinal avec produit radio-opaque Douleur abdominale selon un score (0 = absente, 1 = légère, 2 = modérée, 3 = sévère)																																	
Résultats	<b>Douleur abdominale :</b>  <table><thead><tr><th></th><th>A l'inclusion →</th><th>A 4 sem</th></tr></thead><tbody><tr><td>Groupe CONSTIPATION : <math>p = N.S.</math></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Cimetropium : Mean ± SD</td><td>1,40 ± 0,22</td><td>0,3 ± 0,15 (total = 10)</td></tr><tr><td><math>p = 0,016</math></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Placebo : Mean ± SD</td><td>1,40 ± 0,22</td><td>0,4 ± 0,16 (total = 10)</td></tr><tr><td><math>p = N.S.</math></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Groupe DIARRHEE : <math>p = 0,073</math></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Cimetropium : Mean ± SD</td><td>1,17 ± 0,31</td><td>0,67 ± 0,21 (total = 6)</td></tr><tr><td><math>p = N.S.</math></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Placebo : Mean ± SD</td><td>1,71 ± 0,18</td><td>1,43 ± 0,20 (total = 7)</td></tr><tr><td><math>p = N.S.</math></td><td></td><td></td></tr></tbody></table>		A l'inclusion →	A 4 sem	Groupe CONSTIPATION : $p = N.S.$			Cimetropium : Mean ± SD	1,40 ± 0,22	0,3 ± 0,15 (total = 10)	$p = 0,016$			Placebo : Mean ± SD	1,40 ± 0,22	0,4 ± 0,16 (total = 10)	$p = N.S.$			Groupe DIARRHEE : $p = 0,073$			Cimetropium : Mean ± SD	1,17 ± 0,31	0,67 ± 0,21 (total = 6)	$p = N.S.$			Placebo : Mean ± SD	1,71 ± 0,18	1,43 ± 0,20 (total = 7)	$p = N.S.$		
	A l'inclusion →	A 4 sem																																
Groupe CONSTIPATION : $p = N.S.$																																		
Cimetropium : Mean ± SD	1,40 ± 0,22	0,3 ± 0,15 (total = 10)																																
$p = 0,016$																																		
Placebo : Mean ± SD	1,40 ± 0,22	0,4 ± 0,16 (total = 10)																																
$p = N.S.$																																		
Groupe DIARRHEE : $p = 0,073$																																		
Cimetropium : Mean ± SD	1,17 ± 0,31	0,67 ± 0,21 (total = 6)																																
$p = N.S.$																																		
Placebo : Mean ± SD	1,71 ± 0,18	1,43 ± 0,20 (total = 7)																																
$p = N.S.$																																		
Nature des résultats	Exploratoire																																	
Notes	7 données manquantes : <ul style="list-style-type: none"><li>- 4 pour échec de traitement (1 dans le groupe Cimetropium et 3 dans le groupe Placebo)</li><li>- 2 pour inobservance du traitement</li><li>- 1 pour effet secondaire à type de bouche sèche dans le groupe traitement</li></ul> <i>N.S. = non significatif supposé car pas de légende dans l'article</i>																																	

**DOBRILLA, 1989**

Méthode	Groupes parallèles Monocentrique en Italie Randomisé Double aveugle Traitement de 12 semaines (avec visites à S4, S8 et S12)
Participants	70 patients inclus : 35 dans chaque groupe  Critères d'inclusion : douleurs abdominales depuis au moins 2 mois, rectosigmoïdoscopie normale  Critères d'exclusion : pathologie organique diagnostiquée par examen clinique, biologique, ± endoscopique  Donnée manquante : 1 patient ? (cf. notes)
Intervention	CIMETROPIUM BROMIDE 50 mg, 3 fois par jour pendant 3 mois
Contrôle	Placebo
Critères de jugement (non hiérarchisés)	Intensité de la douleur abdominale évaluée par un score de 0 à 3 (0 = absence, 1 = léger, 2 = modérée, 3 = sévère) Fréquence de la douleur abdominale Météorisme abdominale Trouble du transit : constipation ou diarrhée
Résultats	<b>Intensité de la douleur abdominale à S12 :</b> (cf. notes) Groupe Cimétropium : diminution de 85% de la douleur abdominale Groupe Placebo : diminution de 52% de la douleur abdominale $p = 0,0005$
Nature des résultats	Exploratoire
Notes	Donnée manquante : notion de 1 patient qui a arrêté l'étude pour échec de traitement dans le groupe Placebo, et de plusieurs patients qui n'ont pas été observants sans données numériques. Pas de diagramme de flux.  Concernant les résultats : % de diminution de la douleur abdominale globale mais pas de donnée numérique (valeur absolue) concernant le nombre de patients soulagés. Pas de mail trouvé dans l'article pour pouvoir contacter les auteurs donc aucune donnée utilisée dans REVMAN.

**BATTAGLIA, 1998**

Méthode	Groupes parallèles Multicentrique, 23 centres en Italie Randomisation par blocs de 12 Double aveugle ITT (mais pas de diagramme de flux) Traitement de 15 semaines (avec visites à S5, S10, S15)
Participants	325 patients inclus : 160 dans le groupe Otilonium et 165 dans le groupe Placebo  Critères d'inclusion : âge ≥ 18 ans, SII selon critères de Drossman (34)  Critères d'exclusion : grossesse ou allaitement, intolérance alimentaire, toxicomanie ou alcoolisme, malabsorption intestinale, antécédent de chirurgie abdominale majeure, pathologie chronique, néoplasie, autre médicament à visée digestive  Données manquantes : 54/325 patients soit 16,6% (cf. notes)
Intervention	OTILONIUM BROMIDE 40 mg, 3 fois par jour pendant 15 semaines
Contrôle	Placebo identique en apparence
Critères de jugement (non hiérarchisés)	Douleur abdominale mesurée par une échelle d'intensité de 0 à 3 (0 = absence, 1 = modérée, 2 = sévère, 3 = extrêmement sévère) Bien être global évalué par une échelle visuelle analogique de 0 à 10 (0 = bien être complet à 10 = perturbation maximale) Fréquence de la douleur abdominale Nombre de selles par jour Distension abdominale
Résultats	<b>Intensité de la douleur abdominale évaluée :</b> (cf. notes) « L'amélioration de la douleur abdominale n'était pas significative entre les deux groupes (42,4% dans le groupe Otilonium vs 34% dans le groupe Placebo) avec OR = 1,43 IC95 [0.91 , 2.25] » <i>pas de valeur de p disponible</i>  <b>Bien être global à S15 :</b> (cf. notes) Groupe Otilonium : Mean ± SD = -2,41 ± 2,31 Groupe Placebo : Mean ± SD = -1,97 ± 2,49 $p < 0,05$
Nature des résultats	Exploratoires  54 données manquantes (22 dans le groupe Otilonium et 32 dans le Placebo) : - Groupe Otilonium : 2 pour effets secondaires, 3 pour inobservance, 6 pour manque d'efficacité, 11 perdus de vue - Groupe Placebo : 1 pour effets secondaires, 7 pour inobservance, 5 pour manque d'efficacité, 19 perdus de vue
Notes	Concernant les résultats : % de diminution de la douleur abdominale globale mais pas de donnée numérique (valeur absolue) concernant le nombre de patients soulagés. Pas de mail trouvé dans l'article pour pouvoir contacter les auteurs donc aucune donnée utilisée dans REVMAN. De plus, nous ne savons pas à quelle visite de l'étude, ces résultats ont été analysés.  Pour le critère de jugement bien être global, nous avons considéré le nombre de patients de l'ITT soit les 325 patients inclus dans notre analyse REVMAN car mention d'ITT dans l'article.

**MITCHELL, 2002**

Méthode	Groupes parallèles Randomisation par blocs de 4 Allocation séquentielle par centre Double aveugle Traitement de 12 semaines (avec visites à S4, S6, S10, S12)
Participants	107 patients inclus : 53 dans le groupe Alvéline citrate et 54 dans le groupe Placebo  Critères d'inclusion : âge de 18 à 75 ans, SII selon critère de Rome, exclusion d'une cause organique par rectosigmoïdoscopie et par bilan biologique  Critères d'exclusion : traitement par anticholinergique ou autre traitement pour SII dans les 2 semaines avant l'inclusion, alcoolisme, allaitement, pathologie organique, dysménorrhée, troubles endocriniens, antécédent de chirurgie abdominale  Données manquantes : 20/107 patients soit 18,7% (cf. notes)
Intervention	ALVERINE CITRATE 120 mg, 3 fois par jour pendant 12 semaines
Contrôle	Placebo identique en apparence
Critère de jugement principal	Amélioration de la douleur abdominale à S12 évaluée par une échelle (aggravation, pas de changement, amélioration)
Critères de jugement secondaires	Amélioration du bien-être global à S12 évaluée par une échelle (aggravation, pas de changement, amélioration) Ballonnement
Résultats	Pas de donnée sur l'imputation des données manquantes : 20/107 Analyse en ITT modifiée, 105 patients analysés sur 107 patients inclus  <b>Amélioration de la douleur abdominale à S12 :</b> Groupe Alvéline citrate : 35/53 = 66% Groupe Placebo : 30/52 = 57,7% $p = 0,495$  <b>Amélioration du bien-être global à S12 :</b> Groupe Alvéline citrate : 27/53 = 50,9 % Groupe Placebo : 23/52 = 44,2% $p = 0,542$
Nature des résultats	Confirmatoire : Amélioration de la douleur abdominale Exploratoire : Amélioration du bien-être global
Notes	Données manquantes : 107 patients inclus mais 87 ont terminé l'étude soit 20 données manquantes : 3 pour inobservance, 3 pour absence de donnée en post-traitement, 3 sur les critères d'exclusion, 1 pour automédication, 6 perdus de vue, 4 pour retrait de consentement

**CHASSANY, 2008**

Méthode	Groupes parallèles Multicentrique Randomisé Double aveugle Analyse en ITT modifiée et gestion des données manquantes par LOCF Traitement de 1 semaine
Participants	307 patients inclus : 155 dans le groupe Phloroglucinol et 152 dans le groupe Placebo  Critères d'inclusion : âge de 18 à 75 ans, SII selon critère de Rome II, douleur abdominale au moins deux jours dans la semaine avant l'inclusion  Critères d'exclusion : anxiété, SII depuis plus de 10 ans, troubles gastro-intestinal autre que SII, pathologie médicale décompensée, prise de Phloroglucinol dans le mois avant l'étude  Données manquantes : 37/307 soit 12% (cf. notes)
Intervention	PHLOROGLUCINOL 62,2 mg + TRIMETHYLPHLOROGLUCINOL 80 mg, 2 comprimés par jour pendant 1 semaine ± 2 comprimés par jour
Contrôle	Placebo identique en apparence
Critère de jugement principal	Diminution relative (en %) de la douleur abdominale entre J0 et J7 mesurée par une échelle visuelle analogique de 0 (absence de douleur) à 100 mm (douleur maximale)
Critères de jugement secondaires	Intensité de la douleur abdominale évaluée quotidiennement Taux de répondeurs : diminution ≥ 50% de la douleur abdominale entre J0 et J7 Nombre de patients ayant recours à des comprimés supplémentaires Nombre total de comprimés consommés Effets secondaires
Résultats	Analyse en ITT modifiée, 300 patients analysés sur 307 patients inclus  <b>Diminution relative de la douleur abdominale entre J0 et J7 (%) :</b> Groupe Phloroglucinol : Mean ± SD = 57,8 ± 31,7 Groupe Placebo : Mean ± SD = 46,3 ± 34,7 IC95 [4.0 , 10.1] $p = 0,0029$
Nature des résultats	Confirmatoire : Diminution relative de la douleur abdominale
Notes	Données manquantes : 307 patients inclus mais 270 ont terminé l'étude soit 37 données manquantes : - Groupe Phloroglucinol : 20 données manquantes (1 pour absence de traitement, 2 pour levée d'aveugle, 1 perdu de vue, 1 pour non-respect des critères d'inclusion, 3 pour contre-indication au traitement, 11 pour inobservance, 1 pour manque d'évaluation de la douleur abdominale) - Groupe Placebo : 17 données manquantes (1 pour absence de traitement, 1 pour retrait de consentement, 1 pour levée d'aveugle, 2 pour contre-indication au traitement, 11 pour inobservance, 1 pour manque d'évaluation de la douleur abdominale)  Pertinence clinique de la taille d'effet mesurée est faible = 7,9 mm Jour 7 (mm) Phloroglucinol = 25,9 mm Placebo = 33,8 mm

Méthode	Groupes parallèles Multicentrique en Hongrie et en Pologne Stratification par pays Randomisation centralisée par un Système de Réponse Vocale Interactive indépendant Blocs de 4 et Allocation 1:1 Double aveugle Analyse en ITT modifiée et gestion des données manquantes par LOCF Traitement de 4 semaines (avec visites à S1,S2, S4)
Participants	412 patients inclus : 207 dans le groupe Alvéline citrate et 205 dans le groupe Placebo  Critères d'inclusion : SII selon critère de Rome III, symptômes évoluant depuis moins de 5 ans, douleur abdominale ou inconfort au moins 2 jours par semaine avant l'inclusion, intensité de la douleur abdominale $\geq 60$ mm sur une échelle visuelle analogique de 0 à 100 mm dans les 7 jours avant la randomisation  Critères d'exclusion : critères évoquant une pathologie organique, antécédent de cancer ou de chirurgie gastro-intestinale, pathologie hépatique aiguë ou incontrôlée, intolérance à la molécule ou utilisation d'Alvéline citrate dans les 6 derniers mois  Données manquantes : 13/412 soit 3,1% (cf. notes)
Intervention	ALVERINE CITRATE 60 mg + SIMETICONE 300 mg, 3 fois par jour pendant 4 semaines
Contrôle	Placebo identique en apparence
Critère de jugement principal	Amélioration de la douleur abdominale évaluée par une EVA de 0 à 100 mm entre S0 et S4 Taux de répondeurs : diminution d'au moins 50% de l'EVA à S4 par rapport à S0
Critères de jugement secondaires	Amélioration globale des symptômes à S4 évaluée par une échelle sur 5 (« le traitement m'aide à l'amélioration de mes troubles digestifs » : pas du tout d'accord, pas d'accord, ni d'accord ni pas d'accord, d'accord, complètement d'accord) Intensité de la douleur abdominale à S1 et S2 Qualité de vie évaluée entre S0 et S4 selon une échelle de 1 à 5 (« mes troubles digestifs limitent mes activités quotidiennes » 1 = extrêmement d'accord à 5 = pas du tout d'accord)
Résultats	Analyse en ITT modifiée, 409 analysés sur 412 patients inclus  <b>Taux de répondeurs sur l'amélioration de la douleur abdominale à S4 :</b> (cf. notes) Groupe Alvéline : 46,8% Groupe Placebo : 34,3% OR 1,30 IC95 [1.06 , 1.59] $p = 0,01$  <b>Qualité de vie à S4 :</b> Groupe Alvéline : Mean $\pm$ SD = 0,97 $\pm$ 1,09 (n = 203) Groupe Placebo : Mean $\pm$ SD = 0,76 $\pm$ 1,04 (n = 198) $p = 0,08$
Nature des résultats	Confirmatoire : Taux de répondeurs sur l'amélioration de la douleur abdominale Exploratoire : Qualité de vie
	Données manquantes : 412 patients inclus mais 399 ont terminé l'étude soit 13 perdus de vue - Groupe Alvéline citrate : 5 données manquantes (1 pour manque d'efficacité du traitement, 1 pour effets secondaires, 1 pour retrait de consentement, 1 perdu de vue, 1 pour inobservance)

---

Notes

- Groupe Placebo : 8 données manquantes (4 pour manque d'efficacité du traitement, 2 pour effets secondaires, 1 pour retrait de consentement, 1 pour perdus de vue)

Taux de répondeurs (CJP) :

Analyse en ITT avec gestion des données manquantes par la méthode du pire scénario dans REVMAN soit :

Groupe Alvéline : 96/207 soit 46,4%

Groupe placebo : 71/205 soit 34,6%

ITT modifiée : (cf. mail (*Annexe 10*) envoyé pour données des 3 manquantes)

**CLAVE, 2011**

Méthode	<p>Groupes parallèles  Multicentrique, 34 centres dans 8 pays européens  Randomisation par ordinateur, blocs de 4  Double aveugle  Analyse en ITT pour le CJP et Gestion des données manquantes par LOCF (cf. notes)  Traitement de 15 semaines (avec visites à S5, S10 et S15 + suivi à S25 pour les patients ayant été soulagés)</p>
Participants	<p>356 patients inclus : 179 dans le groupe Otilonium et 177 dans le groupe Placebo</p> <p>Critères d'inclusion : âge &gt; 18 ans, SII selon critères de Rome II , bilan clinique et biologique normal, ECG normal, rectosigmoïdoscopie normale si patient &gt; 50 ans</p> <p>Critères d'exclusion : grossesse ou allaitement</p> <p>Données manquantes : 61/356 patients soit 17,1% (cf. notes)</p>
Intervention	OTILONIUM BROMIDE 40 mg, 3 fois par jour pendant 15 semaines
Contrôle	Placebo identique en apparence
Critère de jugement principal	Amélioration de la douleur abdominale entre S0 et S15 selon une échelle de 0 à 3 (0 = 0 épisode de douleur abdominale par semaine, 1 = 1-3 épisode(s), 2 = 4-7 épisodes, 3 = ≥ 8 épisodes)
Critères de jugement secondaires (analyse per-protocole)	<p>Amélioration globale des symptômes évaluée par le patient par une échelle de 0 à 3 (0 = pas d'efficacité à 3 = excellente efficacité)</p> <p>Amélioration globale des symptômes évaluée par le médecin par la même échelle</p> <p>Efficacité sur les symptômes pris individuellement (intensité de la douleur, météorisme abdominale, consistance des selles, fréquences des selles)</p> <p>Qualité de vie selon score IBS-QOL</p>
Résultats	<p><b>Amélioration de la douleur abdominale :</b>  Groupe Otilonium : Mean ± SD = -0,90 ± 0,88  Groupe Placebo : Mean ± SD = -0,65 ± 0,91  <math>p = 0,038</math></p> <p><b>Qualité de vie :</b>  Groupe Otilonium : Mean ± SD = -15,1 ± 18,4  Groupe Placebo : Mean ± SD = -15,8 ± 19,1  <math>p = 0,95</math></p>
Nature des résultats	<p>Confirmatoire : Amélioration de la douleur abdominale  Exploratoires : Qualité de vie</p>
Notes	<p>61 données manquantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe Otilonium : 33/179 (1 violation de protocole, 4 inobservance, 1 effet secondaire, 12 retraits de consentement, 10 perdus de vue, 2 manque d'efficacité, 1 contre-indication au traitement, 2 autre raison)</li> <li>- Groupe Placebo : 28/177 (1 violation de protocole, 1 inobservance, 12 retraits de consentement, 6 perdus de vue, 5 manque d'efficacité, 1 grossesse, 2 autre raison)</li> </ul> <p>Notion d'ITT et gestion des données manquantes par LOCF dans les méthodes pour le CJP mais dans les résultats aucune donnée numérique sur le nombre de patients analysés (<i> dans REVMAN : nous avons considéré l'ITT pour le nombre total de patients</i>)</p>

Méthode	Groupes parallèles Multicentrique, 3 centres en Inde Randomisation par ordinateur Allocation par enveloppes scellées Double aveugle Traitement de 4 semaines (avec visites à S1, S2, S3, S4)
Participants	180 patients inclus : 87 dans le groupe Drotavérine et 93 dans le groupe Placebo  Critères d'inclusion : SII selon critère de Rome II, parasitologie des selles normale, absence de sang dans les selles, bilan hépatique normal  Critères d'exclusion : grossesse, âge < 18 ans, âge ≥ 90 ans, fièvre, sang dans les selles, perte de poids, pathologie organique intestinale, autre médicament antalgique, néoplasie ou maladie chronique  Données manquantes : 10/180 patients soit 5,55% (cf. notes)
Intervention	DROTAVERINE HYDROCHLORIDE 80 mg, 3 fois par jour pendant 4 semaines
Contrôle	Placebo
Critères de jugement (non hiérarchisés)	Amélioration de la douleur abdominale selon un score de sévérité de la douleur de 0 à 3 (0 = absence, 1 = légère, 2 = modérée, 3 = sévère) Fréquence des selles Amélioration globale des symptômes évaluée par un score de 0 à 2 (0 = pire, 1 = identique, 2 = mieux)
Résultats	<b>Amélioration de la douleur abdominale à S4 :</b> Groupe Drotavérine : 66/85 (77.7%) Groupe Placebo : 26/85 (30.6%) <i>p &lt; 0,01 (cf. Annexe 12 mail envoyé à l'auteur)</i>
Nature des résultats	Exploratoire
Notes	10 données manquantes : 2 dans le groupe Drotavérine et 8 dans le groupe Placebo. Ces patients ont été exclus de l'analyse finale car ils ne se sont pas présentés à la visite de S4. Les résultats ont donc été fait sur les 170 patients ayant terminé l'étude, donc non en ITT.

**ZHENG, 2015**

Méthode	Groupes parallèles Multicentrique, 4 centres en Chine Randomisé Double aveugle Analyse en ITT et Gestion des données manquantes par LOCF Traitement de 4 semaines (avec suivi à S2, S3 et S4)
Participants	427 patients inclus : 218 dans le groupe Pinavérium et 209 dans le groupe Placebo  Critères d'inclusion : âge > 18 ans, SII selon critère de Rome III, douleur moyenne hebdomadaire > 3/10 sur l'échelle numérique, bilan biologique hépatique et rénal normal, pas de modification du régime alimentaire  Critères d'exclusion : grossesse ou allaitement, pathologie digestive aiguë dans les 3 derniers mois, prise de médicament pour le SII, dysfonction d'organe  Données manquantes : 107/427 patients soit 25% (cf. notes)
Intervention	PINAVERIUM 50 mg, 3 fois par jour pendant 4 semaines
Contrôle	Placebo identique en apparence
Critère de jugement principal	Douleur abdominale Proportion de répondeurs sur l'amélioration de la douleur abdominale (échelle de sévérité de la douleur abdominale de 0 à 10, de 0 = absence à 10 = insupportable) <i>Répondeur = diminution de la douleur abdominale ≥ 30% par rapport à l'inclusion</i> Score de Bristol
Critères de jugement secondaires et tertiaires	Secondaires : Fréquence de la douleur abdominale, Fréquence des selles, Inconfort abdominal Tertiaires : Amélioration globale des symptômes, Effets secondaires
Résultats	<b>Taux de répondeurs sur l'amélioration de la douleur abdominale à S4 :</b> Groupe Pinavérium : 169/218 soit 77,5% Groupe Placebo : 70/209 soit 33,5% OR = 6,85 IC95 [4.19 , 10.50] $p < 0,001$
Nature des résultats	Confirmatoire : Taux de répondeurs sur l'amélioration de la douleur abdominale
Notes	107 données manquantes (49 dans le groupe Pinavérium et 58 dans le groupe Placebo) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe Pinavérium : 21 pour non soulagement des symptômes, 13 perdus de vue, 9 pour étude contraignante, 3 pour changement de traitement, 3 pour changement d'hôpital</li> <li>- Groupe Placebo : 30 pour non soulagement des symptômes, 9 perdus de vue, 2 pour étude contraignante, 17 pour changement de traitement</li> </ul> Gestion des données manquantes par LOCF  Une analyse de sensibilité a été effectuée pour cet essai

Méthode	Groupes parallèles Monocentrique Randomisation par ordinateur Allocation 1:1 Double aveugle Analyse en ITT Traitement de 4 semaines (avec visites à S4)
Participants	144 patients inclus : 72 dans chaque groupe  Critères d'inclusion : âge entre 18 et 70 ans, SII sur critère de Rome II, parasitologie des selles négative, bilan biologique normal  Critères d'exclusion : grossesse ou allaitement, fièvre, sang dans les selles, perte de poids récente, autre pathologie gastro-intestinale, autre traitement pour douleur abdominale  Données manquantes : 9/144 patients soit 6,25% (cf. notes)
Intervention	DROTAVERINE HYDROCHLORYDRATE 80 mg, 3 fois par jour pendant 4 semaines
Contrôle	Placebo identique en apparence
Critères de jugement principaux	Douleur abdominale mesurée par une échelle visuelle analogique (de 1 = léger à 10 = insupportable) Fréquence moyenne des selles par semaine
Critères de jugement secondaires	Échelle de Bristol Échelle de qualité de vie sur 36 items
Résultats	<b>Douleur abdominale à S4 :</b> Groupe Drotavérine : Mean ± SD = 1,8 ± 0,7 (total = 72) Groupe Placebo : Mean ± SD = 4,4 ± 1,5 (total = 72) $p < 0,01$  <b>Qualité de vie à S4 :</b> Groupe Drotavérine : Mean ± SD = 46,8 ± 22,2 Groupe Placebo : Mean ± SD = 49,6 ± 23,4 $p = 0,46$ (cf. notes)
Nature des résultats	Confirmatoire : Douleur abdominale Exploratoire : Qualité de vie
Notes	9 données manquantes (5 dans le groupe Drotavérine et 4 dans le groupe Placebo) : <ul style="list-style-type: none"><li>- Groupe Drotavérine : 1 pour effets secondaires, 2 pour retrait de consentement et 2 pour déménagement</li><li>- Groupe Placebo : 3 pour retrait de consentement et 1 pour déménagement</li></ul> Concernant le CJS portant sur la qualité de vie, nous n'avons pas de donnée numérique sur le score global mais uniquement sur les items indépendants. Aucun résultat n'est significatif. Nous avons choisi de prendre l'item qui nous semblait le plus pertinent qui est le « changement de santé globale"

**CHAKRABORTY, 2019**

Méthode	Groupes parallèles Monocentrique Randomisation par ordinateur Allocation par enveloppes opaques scellées Double aveugle Traitement de 8 semaines (avec visites à S4 et S8)
Participants	40 patients inclus : 20 dans chaque groupe  Critères d'inclusion : âge $\geq$ 18 ans, douleurs abdominales récurrentes ou inconfort pendant au moins 3 jours par mois dans les 3 derniers mois, avec un antécédent de selles liquides ou de diarrhées plus de 3 fois par jour (Rome IV)  Critères d'exclusion : moins de 3 selles par jour, selles dures ou exonération difficile, grossesse ou allaitement, pathologies chroniques, prise récente de corticostéroïdes ou probiotiques  Données manquantes : 0
Intervention	MEBEVERINE 200 mg, 2 fois par jour pendant 8 semaines
Contrôle	Placebo identique en apparence
Critère de jugement principal	Nombre de selles par jour sur les 7 derniers jours, reporté à l'inclusion, puis à S4 et S8 (critère confirmatoire non exploité dans notre étude)
Critères de jugement secondaires	Intensité de la douleur abdominale mesurée selon une échelle de 1 à 3 (1 = absence/faible, 2 = modérée, 3 = sévère) Qualité de vie selon score IBS-QOL
Résultats	<b>Intensité de la douleur abdominale à S8 :</b> Groupe Mébévérine : Mean $\pm$ SD = 1,3 $\pm$ 0,57 Groupe Placebo : Mean $\pm$ SD = 1,5 $\pm$ 0,75 $p = 0,615$  <b>Qualité de vie à S8 :</b> aucune donnée numérique disponible « pas de différence statistiquement significative retrouvée au cours du suivi » (cf. Annexe 13, mail envoyé à l'auteur)
Nature des résultats	Exploratoires

**SCHMULSON, 2020**

Méthode	Groupes parallèles Multicentrique au Mexique Randomisation par blocs de 4 Allocation 1:1 Double aveugle Traitement de 12 semaines (avec visites à S0, S4, S8 et S12)
Participants	285 patients inclus : 140 dans le groupe Pinavérium et 145 dans le groupe Placebo  Critères d'inclusion : Critère Rome III, âge $\geq$ 18 ans, IMC $<$ 35 kg/m <sup>2</sup> , douleur abdominale ou inconfort dans les 2 semaines avant l'inclusion  Critères d'exclusion : traitement du SII dans les 30 derniers jours, symptômes évoquant une pathologie organique, femme enceinte, allaitement, MICI, chirurgie abdominale, insuffisance d'organe, toxicomanie  Données manquantes : 30/285 patients soit 10,5% (cf. notes)
Intervention	PINAVERIUM 100 mg + SIMETICONE 300 mg, 2 fois par jour pendant 12 semaines
Contrôle	Placebo identique en apparence
Critère de jugement principal	Amélioration globale des symptômes évaluée par une échelle d'amélioration de 0 à 4 (de 0 = pas du tout d'accord à 4 = complètement d'accord) mesurée à S12
Critères de jugement secondaires	Douleur abdominale évaluée par échelle visuelle analogique de 0 à 10 Fréquence des selles selon leur consistance Qualité de vie selon score IBS-QOL
Résultats	<b>Douleur abdominale</b> améliorée de 30% dans le groupe expérimental par rapport au placebo ( $p = 0,04$ ) mais aucune autre donnée numérique disponible (cf. Annexe 14, mail envoyé à l'auteur)  <b>Qualité de vie :</b> Groupe Pinavérium : Mean $\pm$ SD = 81.7 $\pm$ 2 Groupe Placebo : Mean $\pm$ SD = 79.7 $\pm$ 1.90 $p = 0,270$
Nature des résultats	Exploratoires : Douleur abdominale et Qualité de vie
Notes	30 données manquantes : 3 pour effets secondaires, 4 pour manque d'efficacité, 4 pour retrait de consentement, 9 pour inobservance et 10 sans raison identifiée

**SHIN, 2020**

Méthode	Groupes parallèles Monocentrique Randomisation 1:1 Double aveugle Suivi de 3 semaines (2 semaines de traitement et jusqu'à une semaine après la fin du traitement avec visite à S1, S2, S3)
	72 patients randomisés : 36 dans chaque groupe
Participants	Critères d'inclusion : Critères de Rome III sur SII-D, coloscopie normale dans les 5 dernières années  Critères d'exclusion : hypersensibilité au Phloroglucinol, grossesse ou allaitement, toxicomanie, alcoolisme, anomalie biologique, dysfonction d'organe, pathologie organique gastro-intestinale, pathologie psychiatrique, antécédent de chirurgie abdominale sauf appendicetomie ou cure de hernie, consommation d'anti-inflammatoire ou de probiotiques avant l'inclusion et pendant l'étude  Données manquantes : 5/72 patients soit 6,9% (cf. notes)
Intervention	PHLOROGLUCINOL 80 mg, 2 comprimés 3 fois par jour pendant 2 semaines
Contrôle	Placebo identique en apparence
Critère de jugement principal	Proportion de répondeurs sur l'amélioration globale des symptômes (échelle de 1 à 5, de 1 = pas du tout à 5 = extrêmement) <i>Répondeur = <math>\geq 3</math> sur au moins une des deux semaines de traitement</i>
Critères de jugement secondaires	Qualité de vie IBS-QOL Fréquence des selles Amélioration des symptômes Proportion de patients ayant répondu $\geq 3$ sur l'échelle d'amélioration globale des symptômes sur au moins une semaines sur les 3 semaines de suivi
Résultats	<b>Qualité de vie</b> : (cf. Annexe 11, mail envoyé à l'auteur) Groupe Phloroglucinol : Mean $\pm$ SD = 17,03 $\pm$ 41,33 Groupe Placebo : Mean $\pm$ SD = 6,96 $\pm$ 26,45 $p = 0.252$
Nature des résultats	Exploratoire : Qualité de vie
Notes	Données manquantes : 5 dans le groupe Placebo (3 pour retrait de consentement et 2 pour effets secondaires)

Méthode	Groupes parallèles Multicentrique en Chine Randomisation par blocs de 6 Assignation secrète par enveloppes scellées Double aveugle Suivi de 57 semaines avec 4 semaines de traitement (avec visite à l'inclusion, puis à J1, J2, J3, S1, S4, et après la fin du traitement à J+1, J+2, J+3, S+4, S+9, S+17 S+25, S+33, S+45, S+57)
Participants	264 patients inclus : 132 patients dans chaque groupe  Critères d'inclusion : âge $\geq$ 18 ans, SII selon critère de Rome III, douleur moyenne hebdomadaire $>$ 3/10 sur l'échelle numérique, bilan biologique hépatique et rénal normal, pas de modification du régime alimentaire  Critères d'exclusion : grossesse ou allaitement, pathologie digestive aiguë dans les 3 derniers mois, prise de médicament pour le SII, dysfonction d'organe  Données manquantes : 71/264 patients soit 26,8% (cf. notes)
Intervention	PINAVERIUM 50 mg, 3 fois par jour pendant 4 semaines
Contrôle	Placebo identique en apparence
Critère de jugement principal	Intensité de la douleur abdominale (de 0 = absence à 10 = insupportable) Consistance des selles
Critères de jugement secondaires et tertiaire	Secondaire : Fréquence de la douleur abdominale et des selles Tertiaire : Amélioration globale des symptômes (« comment évaluez-vous vos symptômes aujourd'hui ? » de 0 : pas de symptômes à 4 : symptômes sévères)
Résultats	<b>Intensité de la douleur abdominale évaluée à S4 : <math>p &lt; 0,05</math></b> Groupe Pinavérium : Mean $\pm$ SD = 2,98 $\pm$ 1,8 avec IC95 [2.67 , 3.29] (n = 132) Groupe Placebo : Mean $\pm$ SD = 4,06 $\pm$ 1,45 avec IC95 [3.81 , 4.31] (n = 132)
Nature des résultats	Confirmatoire : Douleur abdominale
Notes	71 données manquantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 31 dans le groupe Pinavérium : 14 pour non amélioration des symptômes, 6 pour étude contraignante, 7 pour changement de traitement, 4 pour autres raisons</li> <li>- 40 dans le groupe Placebo : 19 pour non amélioration des symptômes, 9 pour étude contraignante, 6 pour changement de traitement, 6 pour autres raisons</li> </ul> Une analyse de sensibilité a été effectuée pour cet essai  Les écarts-types (SD) ont été calculés avec le logiciel RevMan® à partir des données de l'article

## Annexe 6 – Évaluation du risque de biais des essais inclus selon le RoB2

<b>Domaine 1: Risque de biais émergeant du processus de randomisation</b>		
1.1 La séquence d'allocation était-elle aléatoire ?	O	Randomisé
1.2 La séquence d'allocation a-t-elle été dissimulée jusqu'au recrutement et à l'assignation des participants ?	O	
1.3 Les différences entre les groupes à l'état basal suggèrent -elles un problème avec le processus de randomisation ?	N	Pas de différence significative entre les 2 groupes
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>	
<b>Domaine 2: Risque de biais émergeant des déviations par rapport aux interventions prévues (effet de l'assignation à l'intervention)</b>		
2.1. Les participants étaient-ils au courant de leur affectation pendant l'essai clinique ?	N	Essai en double insu
2.2. Les soignants et les personnes délivrant les interventions étaient-ils au courant de l'affectation des participants pendant l'essai ?	N	
2.3. Si O/PO/NI à la 2.1 ou 2.2: Y-a-t-il eu des déviations par rapport aux interventions prévues qui seraient survenues à cause du contexte de l'étude ?		
2.4 Si O/PO à la 2.3: Ces déviations étaient-elles susceptibles d'affecter le critère de jugement ?		
2.5. Si O/PO/NI à la 2.4: Ces déviations par rapport à l'intervention prévue sont-elles équilibrées entre les groupes ?		
2.6 Y-a-t-il eu une analyse appropriée pour estimer l'effet de l'assignation à l'intervention?	N	Pas d'analyse en ITT
2.7 Si N/PN/NI à la 2.6: Existe-t-il un potentiel impact notable (sur le résultat) de l'échec à analyser les participants dans le groupe où ils avaient été randomisés ?	O	
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>ELEVE</b>	
<b>Domaine 3: Risque de biais émergeant des données manquantes</b>		
3.1 Les données pour ce critère de jugement étaient-elles disponibles pour la totalité ou quasiment la totalité des participants randomisés ?	N	Données manquantes > 20%
3.2 Si N/PN/NI à la 3.1: Y a-t-il une preuve que le résultat n'était pas biaisé par les données manquantes ?	N	
3.3 Si N/PN à la 3.2: L'absence de donnée pour le critère de jugement pourrait-elle être liée à sa vraie valeur ?	O	
3.4 Si O/PO/NI à la 3.3: Est-il probable que l'absence de donnée pour le critère de jugement soit liée à sa vraie valeur ?	O	
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>ELEVE</b>	
<b>Domaine 4: Risque de biais dû à la mesure du critère de jugement</b>		
4.1 La méthode de mesure du critère de jugement était-elle inappropriée ?	O	Critère de jugement évalué par l'investigateur
4.2 La mesure ou l'évaluation du critère de jugement ont-t-elles pu différer entre les groupes ?	PN	
4.3 Si N/PN/NI à la 4.1 et 4.2: Les évaluateurs étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants de l'étude ?		
4.4 Si O/PO/NI à la 4.3: L'évaluation du critère de jugement aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
4.5 Si O/PO/NI à la 4.4: Est-il probable que l'évaluation du critère de jugement ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>ELEVE</b>	
<b>Domaine 5: Risque de biais dû à la sélection des résultats rapportés</b>		
5.1 Les données qui ont produit ces résultats ont-elles été analysées en accord avec un plan d'analyse pré-spécifié et finalisé avant que les données non masquées sur le critère de jugement soient disponibles pour l'analyse?	O	
5.2. Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples mesures de critère de jugement éligibles (par exemple échelles, définitions, périodes données) au sein du critère de jugement ?	N	
5.3 Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples analyses de données éligibles ?	N	
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>	
<b>EVALUATION DU RISQUE GLOBAL</b>		
<b>ELEVE</b>		

<b>Domaine 1: Risque de biais émergeant du processus de randomisation</b>		
1.1 La séquence d'allocation était-elle aléatoire ?	O	Randomisé
1.2 La séquence d'allocation a-t-elle été dissimulée jusqu'au recrutement et à l'assignation des participants ?	O	
1.3 Les différences entre les groupes à l'état basal suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation ?	NI	Aucune information sur les caractéristiques des patients inclus dans chaque groupe
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>	
<b>Domaine 2: Risque de biais émergeant des déviations par rapport aux interventions prévues (effet de l'assignation à l'intervention)</b>		
2.1. Les participants étaient-ils au courant de leur affectation pendant l'essai clinique ?	PN	Essai en double insu
2.2. Les soignants et les personnes délivrant les interventions étaient-ils au courant de l'affectation des participants pendant l'essai ?	PN	
2.3. Si O/PO/NI à la 2.1 ou 2.2: Y-a-t-il eu des déviations par rapport aux interventions prévues qui seraient survenues à cause du contexte de l'étude ?		
2.4 Si O/PO à la 2.3: Ces déviations étaient-elles susceptibles d'affecter le critère de jugement ?		
2.5. Si O/PO/NI à la 2.4: Ces déviations par rapport à l'intervention prévue sont-elles équilibrées entre les groupes ?		
2.6 Y-a-t-il eu une analyse appropriée pour estimer l'effet de l'assignation à l'intervention?	N	Pas d'analyse en ITT, uniquement per-protocole
2.7 Si N/PN/NI à la 2.6: Existe-t-il un potentiel impact notable (sur le résultat) de l'échec à analyser les participants dans le groupe où ils avaient été randomisés ?	O	40 patients inclus et seulement 33 analysés soit 7/40 = 17% de données manquantes
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>ELEVE</b>	
<b>Domaine 3: Risque de biais émergeant des données manquantes</b>		
3.1 Les données pour ce critère de jugement étaient-elles disponibles pour la totalité ou quasiment la totalité des participants randomisés ?	N	p.270 « les analyses ont été faites considérant uniquement les patients qui ont terminés le traitement » et 17% de données manquantes
3.2 Si N/PN/NI à la 3.1: Y a-t-il une preuve que le résultat n'était pas biaisé par les données manquantes ?	N	
3.3 Si N/PN à la 3.2: L'absence de donnée pour le critère de jugement pourrait-elle être liée à sa vraie valeur ?	O	
3.4 Si O/PO/NI à la 3.3: Est-il probable que l'absence de donnée pour le critère de jugement soit liée à sa vraie valeur ?	O	
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>ELEVE</b>	
<b>Domaine 4: Risque de biais dû à la mesure du critère de jugement</b>		
4.1 La méthode de mesure du critère de jugement était-elle inappropriée ?	N	Évaluation subjective de la douleur abdominale par les patients
4.2 La mesure ou l'évaluation du critère de jugement ont-t-elles pu différer entre les groupes ?	PN	Méthode de mesure identique dans les 2 groupes
4.3 Si N/PN/NI à la 4.1 et 4.2: Les évaluateurs étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants de l'étude ?	N	Essai en double insu
4.4 Si O/PO/NI à la 4.3: L'évaluation du critère de jugement aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
4.5 Si O/PO/NI à la 4.4: Est-il probable que l'évaluation du critère de jugement ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>	
<b>Domaine 5: Risque de biais dû à la sélection des résultats rapportés</b>		
5.1 Les données qui ont produit ces résultats ont-elles été analysées en accord avec un plan d'analyse pré-spécifié et finalisé avant que les données non masquées sur le critère de jugement soient disponibles pour l'analyse?	O	Douleur abdominale évaluée selon un score de 0 à 3, évaluation du critère de jugement à l'inclusion et à la fin du traitement à S4
5.2. Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples mesures de critère de jugement éligibles (par exemple échelles, définitions, périodes données) au sein du critère de jugement ?	N	
5.3 Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples analyses de données éligibles ?	N	
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>	
<b>EVALUATION DU RISQUE GLOBAL</b>		
<b>ELEVE</b>		

PASSARETTI, 1988

<b>Domaine 1: Risque de biais émergeant du processus de randomisation</b>		
1.1 La séquence d'allocation était-elle aléatoire ?	O	Randomisation
1.2 La séquence d'allocation a-t-elle été dissimulée jusqu'au recrutement et à l'assignation des participants ?	O	
1.3 Les différences entre les groupes à l'état basal suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation ?	N	Pas de différence significative entre les 2 groupes
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>	
<b>Domaine 2: Risque de biais émergeant des déviations par rapport aux interventions prévues (effet de l'assignation à l'intervention)</b>		
2.1. Les participants étaient-ils au courant de leur affectation pendant l'essai clinique ?	PN	Essai en double insu
2.2. Les soignants et les personnes délivrant les interventions étaient-ils au courant de l'affectation des participants pendant l'essai ?	PN	
2.3. Si O/PO/NI à la 2.1 ou 2.2: Y-a-t-il eu des déviations par rapport aux interventions prévues qui seraient survenues à cause du contexte de l'étude ?		
2.4 Si O/PO à la 2.3: Ces déviations étaient-elles susceptibles d'affecter le critère de jugement ?		
2.5. Si O/PO/NI à la 2.4: Ces déviations par rapport à l'intervention prévue sont-elles équilibrées entre les groupes ?		
2.6 Y-a-t-il eu une analyse appropriée pour estimer l'effet de l'assignation à l'intervention ?	NI	Écrit ITT dans l'article mais pas de diagramme de flux et aucune donnée numérique sur le nombre de patients analysés
2.7 Si N/PN/NI à la 2.6: Existe-t-il un potentiel impact notable (sur le résultat) de l'échec à analyser les participants dans le groupe où ils avaient été randomisés ?	O	Notion de 1 patient qui a arrêté l'étude pour échec de traitement dans le groupe Placebo, et de plusieurs patients qui n'ont pas été observés sans données numériques
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>ELEVE</b>	
<b>Domaine 3: Risque de biais émergeant des données manquantes</b>		
3.1 Les données pour ce critère de jugement étaient-elles disponibles pour la totalité ou quasiment la totalité des participants randomisés ?	N	1 perdu de vue minimum, pas de donnée numérique sur le nombre de patients analysés
3.2 Si N/PN/NI à la 3.1: Y a-t-il une preuve que le résultat n'était pas biaisé par les données manquantes ?	N	
3.3 Si N/PN à la 3.2: L'absence de donnée pour le critère de jugement pourrait-elle être liée à sa vraie valeur ?	O	
3.4 Si O/PO/NI à la 3.3: Est-il probable que l'absence de donnée pour le critère de jugement soit liée à sa vraie valeur ?	N	
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>INTERMEDIAIRE</b>	
<b>Domaine 4: Risque de biais dû à la mesure du critère de jugement</b>		
4.1 La méthode de mesure du critère de jugement était-elle inappropriée ?	N	Évaluation subjective des symptômes par les patients
4.2 La mesure ou l'évaluation du critère de jugement ont-t-elles pu différer entre les groupes ?	PN	Méthode de mesure identique dans les 2 groupes
4.3 Si N/PN/NI à la 4.1 et 4.2: Les évaluateurs étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants de l'étude ?	PN	Essai en double insu
4.4 Si O/PO/NI à la 4.3: L'évaluation du critère de jugement aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
4.5 Si O/PO/NI à la 4.4: Est-il probable que l'évaluation du critère de jugement ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>	
<b>Domaine 5: Risque de biais dû à la sélection des résultats rapportés</b>		
5.1 Les données qui ont produit ces résultats ont-elles été analysées en accord avec un plan d'analyse pré-spécifié et finalisé avant que les données non masquées sur le critère de jugement soient disponibles pour l'analyse ?	NI	
5.2. Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples mesures de critère de jugement éligibles (par exemple échelles, définitions, périodes données) au sein du critère de jugement ?	NI	
5.3 Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples analyses de données éligibles ?	NI	
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>INTERMEDIAIRE</b>	
<b>EVALUATION DU RISQUE GLOBAL</b>		
<b>ELEVE</b>		

DOBRILLA, 1989

<b>Domaine 1: Risque de biais émergeant du processus de randomisation</b>		
1.1 La séquence d'allocation était-elle aléatoire ?	O	Randomisation par blocs de 12
1.2 La séquence d'allocation a-t-elle été dissimulée jusqu'au recrutement et à l'assignation des participants ?	O	
1.3 Les différences entre les groupes à l'état basal suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation ?	N	Pas de différence significative entre les 2 groupes
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>	
<b>Domaine 2: Risque de biais émergeant des déviations par rapport aux interventions prévues (effet de l'assignation à l'intervention)</b>		
2.1. Les participants étaient-ils au courant de leur affectation pendant l'essai clinique ?	N	Essai en double insu
2.2. Les soignants et les personnes délivrant les interventions étaient-ils au courant de l'affectation des participants pendant l'essai ?	N	
2.3. Si O/PO/NI à la 2.1 ou 2.2: Y-a-t-il eu des déviations par rapport aux interventions prévues qui seraient survenues à cause du contexte de l'étude ?		
2.4 Si O/PO à la 2.3: Ces déviations étaient-elles susceptibles d'affecter le critère de jugement ?		
2.5 Si O/PO/NI à la 2.4: Ces déviations par rapport à l'intervention prévue sont-elles équilibrées entre les groupes ?		
2.6 Y-a-t-il eu une analyse appropriée pour estimer l'effet de l'assignation à l'intervention ?	NI	Écrit ITT dans l'article mais pas de diagramme de flux et aucune donnée numérique sur le nombre de patients analysés
2.7 Si N/PN/NI à la 2.6: Existe-t-il un potentiel impact notable (sur le résultat) de l'échec à analyser les participants dans le groupe où ils avaient été randomisés ?	O	Données manquantes = 54/325 soit 16,6%
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>ELEVE</b>	
<b>Domaine 3: Risque de biais émergeant des données manquantes</b>		
3.1 Les données pour ce critère de jugement étaient-elles disponibles pour la totalité ou quasiment la totalité des participants randomisés ?	N	54 données manquantes sans méthode d'imputabilité des données manquantes
3.2 Si N/PN/NI à la 3.1: Y a-t-il une preuve que le résultat n'était pas biaisé par les données manquantes ?	N	
3.3 Si N/PN à la 3.2: L'absence de donnée pour le critère de jugement pourrait-elle être liée à sa vraie valeur ?	O	Données manquantes pour manque d'efficacité, effets secondaires, inobservance et d'autres sans raison identifiée
3.4 Si O/PO/NI à la 3.3: Est-il probable que l'absence de donnée pour le critère de jugement soit liée à sa vraie valeur ?	NI	
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>ELEVE</b>	
<b>Domaine 4: Risque de biais dû à la mesure du critère de jugement</b>		
4.1 La méthode de mesure du critère de jugement était-elle inappropriée ?	N	Évaluation subjective des symptômes par les patients
4.2 La mesure ou l'évaluation du critère de jugement ont-t-elles pu différer entre les groupes ?	N	Méthode de mesure identique dans les 2 groupes
4.3 Si N/PN/NI à la 4.1 et 4.2: Les évaluateurs étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants de l'étude ?	PN	Essai en double insu
4.4 Si O/PO/NI à la 4.3: L'évaluation du critère de jugement aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
4.5 Si O/PO/NI à la 4.4: Est-il probable que l'évaluation du critère de jugement ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>	
<b>Domaine 5: Risque de biais dû à la sélection des résultats rapportés</b>		
5.1 Les données qui ont produit ces résultats ont-elles été analysées en accord avec un plan d'analyse pré-spécifié et finalisé avant que les données non masquées sur le critère de jugement soient disponibles pour l'analyse ?	O	
5.2. Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples mesures de critère de jugement éligibles (par exemple échelles, définitions, périodes données) au sein du critère de jugement ?	PO	Beaucoup de critères de jugement non hiérarchisés, analyses à plusieurs endpoint
5.3 Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples analyses de données éligibles ?	PN	
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>ELEVE</b>	
<b>EVALUATION DU RISQUE GLOBAL</b>		
<b>ELEVE</b>		

BATTAGLIA, 1998

<b>Domaine 1: Risque de biais émergeant du processus de randomisation</b>		
1.1 La séquence d'allocation était-elle aléatoire ?	O	Randomisation par blocs de 4 Allocation séquentielle par centre
1.2 La séquence d'allocation a-t-elle été dissimulée jusqu'au recrutement et à l'assignation des participants ?	PO	
1.3 Les différences entre les groupes à l'état basal suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation ?	N	Pas de différence significative entre les 2 groupes
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>	
<b>Domaine 2: Risque de biais émergeant des déviations par rapport aux interventions prévues (effet de l'assignation à l'intervention)</b>		
2.1. Les participants étaient-ils au courant de leur affectation pendant l'essai clinique ?	N	Essai en double insu
2.2. Les soignants et les personnes délivrant les interventions étaient-ils au courant de l'affectation des participants pendant l'essai ?	PN	
2.3. Si O/PO/NI à la 2.1 ou 2.2: Y-a-t-il eu des déviations par rapport aux interventions prévues qui seraient survenues à cause du contexte de l'étude ?		
2.4 Si O/PO à la 2.3: Ces déviations étaient-elles susceptibles d'affecter le critère de jugement ?		
2.5. Si O/PO/NI à la 2.4: Ces déviations par rapport à l'intervention prévue sont-elles équilibrées entre les groupes ?		
2.6 Y-a-t-il eu une analyse appropriée pour estimer l'effet de l'assignation à l'intervention?	NI	Mention d'analyse en ITT dans le texte Aucun diagramme de flux 105 patients analysés sur 107 randomisés
2.7 Si N/PN/NI à la 2.6: Existe-t-il un potentiel impact notable (sur le résultat) de l'échec à analyser les participants dans le groupe où ils avaient été randomisés ?	N	
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>INTERMEDIAIRE</b>	
<b>Domaine 3: Risque de biais émergeant des données manquantes</b>		
3.1 Les données pour ce critère de jugement étaient-elles disponibles pour la totalité ou quasiment la totalité des participants randomisés ?	N	87 patients qui ont fini l'étude sur 107 randomisés soit 20/107 = 18,7 % de données manquantes
3.2 Si N/PN/NI à la 3.1: Y a-t-il une preuve que le résultat n'était pas biaisé par les données manquantes ?	N	Pas de données sur la gestion des données manquantes
3.3 Si N/PN à la 3.2: L'absence de donnée pour le critère de jugement pourrait-elle être liée à sa vraie valeur ?	O	
3.4 Si O/PO/NI à la 3.3: Est-il probable que l'absence de donnée pour le critère de jugement soit liée à sa vraie valeur ?	N	
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>INTERMEDIAIRE</b>	
<b>Domaine 4: Risque de biais dû à la mesure du critère de jugement</b>		
4.1 La méthode de mesure du critère de jugement était-elle inappropriée ?	N	Évaluation subjective de la douleur abdominale par les patients
4.2 La mesure ou l'évaluation du critère de jugement ont-t-elles pu différer entre les groupes ?	N	Méthode de mesure identique dans les 2 groupes
4.3 Si N/PN/NI à la 4.1 et 4.2: Les évaluateurs étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants de l'étude ?	N	Essai en double insu
4.4 Si O/PO/NI à la 4.3: L'évaluation du critère de jugement aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
4.5 Si O/PO/NI à la 4.4: Est-il probable que l'évaluation du critère de jugement ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>	
<b>Domaine 5: Risque de biais dû à la sélection des résultats rapportés</b>		
5.1 Les données qui ont produit ces résultats ont-elles été analysées en accord avec un plan d'analyse pré-spécifié et finalisé avant que les données non masquées sur le critère de jugement soient disponibles pour l'analyse?	O	
5.2. Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples mesures de critère de jugement éligibles (par exemple échelles, définitions, périodes données) au sein du critère de jugement ?	PN	
5.3 Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples analyses de données éligibles ?	N	
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>	
<b>EVALUATION DU RISQUE GLOBAL</b>		
<b>INTERMEDIAIRE</b>		

MITCHELL, 2002

<b>Domaine 1: Risque de biais émergeant du processus de randomisation</b>		
1.1 La séquence d'allocation était-elle aléatoire ?	O	Randomisé
1.2 La séquence d'allocation a-t-elle été dissimulée jusqu'au recrutement et à l'assignation des participants ?	O	
1.3 Les différences entre les groupes à l'état basal suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation ?	N	Pas de différence significative entre les 2 groupes
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>Domaine 2: Risque de biais émergeant des déviations par rapport aux interventions prévues (effet de l'assignation à l'intervention)</b>		
2.1. Les participants étaient-ils au courant de leur affectation pendant l'essai clinique ?	N	Essai en double insu
2.2. Les soignants et les personnes délivrant les interventions étaient-ils au courant de l'affectation des participants pendant l'essai ?	N	
2.3. Si O/PO/NI à la 2.1 ou 2.2: Y-a-t-il eu des déviations par rapport aux interventions prévues qui seraient survenues à cause du contexte de l'étude ?		
2.4 Si O/PO à la 2.3: Ces déviations étaient-elles susceptibles d'affecter le critère de jugement ?		
2.5. Si O/PO/NI à la 2.4: Ces déviations par rapport à l'intervention prévue sont-elles équilibrées entre les groupes ?		
2.6 Y-a-t-il eu une analyse appropriée pour estimer l'effet de l'assignation à l'intervention?	O	Analyse en ITTm 300 analysés sur 307 patients inclus
2.7 Si N/PN/NI à la 2.6: Existe-t-il un potentiel impact notable (sur le résultat) de l'échec à analyser les participants dans le groupe où ils avaient été randomisés ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>Domaine 3: Risque de biais émergeant des données manquantes</b>		
3.1 Les données pour ce critère de jugement étaient-elles disponibles pour la totalité ou quasiment la totalité des participants randomisés ?	O	Données manquantes : 37/307 soit 12% Gestion par LOCF
3.2 Si N/PN/NI à la 3.1: Y a t-il une preuve que le résultat n'était pas biaisé par les données manquantes ?		
3.3 Si N/PN à la 3.2: L'absence de donnée pour le critère de jugement pourrait-elle être liée à sa vraie valeur ?		
3.4 Si O/PO/NI à la 3.3: Est-il probable que l'absence de donnée pour le critère de jugement soit liée à sa vraie valeur ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FABILE</b>
<b>Domaine 4: Risque de biais dû à la mesure du critère de jugement</b>		
4.1 La méthode de mesure du critère de jugement était-elle inappropriée ?	N	Évaluation subjective des symptômes par les patients
4.2 La mesure ou l'évaluation du critère de jugement ont-t-elles pu différer entre les groupes ?	N	Méthode de mesure identique dans les 2 groupes
4.3 Si N/PN/NI à la 4.1 et 4.2: Les évaluateurs étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants de l'étude ?	PN	Essai en double insu
4.4 Si O/PO/NI à la 4.3: L'évaluation du critère de jugement aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
4.5 Si O/PO/NI à la 4.4: Est-il probable que l'évaluation du critère de jugement ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>Domaine 5: Risque de biais dû à la sélection des résultats rapportés</b>		
5.1 Les données qui ont produit ces résultats ont-elles été analysées en accord avec un plan d'analyse pré-spécifié et finalisé avant que les données non masquées sur le critère de jugement soient disponibles pour l'analyse?	O	
5.2. Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples mesures de critère de jugement éligibles (par exemple échelles, définitions, périodes données) au sein du critère de jugement ?	N	
5.3 Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples analyses de données éligibles ?	N	
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FABILE</b>
<b>EVALUATION DU RISQUE GLOBAL</b>		
<b>FAIBLE</b>		

CHASSANY, 2008

<b>Domaine 1: Risque de biais émergeant du processus de randomisation</b>		
1.1 La séquence d'allocation était-elle aléatoire ?	O	<i>Randomisation centralisée par un système de réponse vocale interactive Blocs de 4, Allocation 1:1</i>
1.2 La séquence d'allocation a-t-elle été dissimulée jusqu'au recrutement et à l'assignation des participants ?	O	
1.3 Les différences entre les groupes à l'état basal suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation ?	N	<i>Pas de différence significative entre les 2 groupes</i>
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>	
<b>Domaine 2: Risque de biais émergeant des déviations par rapport aux interventions prévues (effet de l'assignation à l'intervention)</b>		
2.1. Les participants étaient-ils au courant de leur affectation pendant l'essai clinique ?	N	<i>Essai en double insu</i>
2.2. Les soignants et les personnes délivrant les interventions étaient-ils au courant de l'affectation des participants pendant l'essai ?	N	
2.3. Si O/PO/NI à la 2.1 ou 2.2: Y-a-t-il eu des déviations par rapport aux interventions prévues qui seraient survenues à cause du contexte de l'étude ?		
2.4 Si O/PO à la 2.3: Ces déviations étaient-elles susceptibles d'affecter le critère de jugement ?		
2.5. Si O/PO/NI à la 2.4: Ces déviations par rapport à l'intervention prévue sont-elles équilibrées entre les groupes ?		
2.6 Y-a-t-il eu une analyse appropriée pour estimer l'effet de l'assignation à l'intervention?	O	<i>Analyse en ITT modifiée 409 analysés pour 412 patients inclus</i>
2.7 Si N/PN/NI à la 2.6: Existe-t-il un potentiel impact notable (sur le résultat) de l'échec à analyser les participants dans le groupe où ils avaient été randomisés ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>	
<b>Domaine 3: Risque de biais émergeant des données manquantes</b>		
3.1 Les données pour ce critère de jugement étaient-elles disponibles pour la totalité ou quasiment la totalité des participants randomisés ?	O	<i>Données manquantes : 13/412 soit 3,1%</i>
3.2 Si N/PN/NI à la 3.1: Y a-t-il une preuve que le résultat n'était pas biaisé par les données manquantes ?		
3.3 Si N/PN à la 3.2: L'absence de donnée pour le critère de jugement pourrait-elle être liée à sa vraie valeur ?		
3.4 Si O/PO/NI à la 3.3: Est-il probable que l'absence de donnée pour le critère de jugement soit liée à sa vraie valeur ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>	
<b>Domaine 4: Risque de biais dû à la mesure du critère de jugement</b>		
4.1 La méthode de mesure du critère de jugement était-elle inappropriée ?	N	<i>Évaluation subjective des symptômes par les patients</i>
4.2 La mesure ou l'évaluation du critère de jugement ont-t-elles pu différer entre les groupes ?	N	<i>Méthode de mesure identique dans les 2 groupes</i>
4.3 Si N/PN/NI à la 4.1 et 4.2: Les évaluateurs étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants de l'étude ?	N	<i>Essai en double insu</i>
4.4 Si O/PO/NI à la 4.3: L'évaluation du critère de jugement aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
4.5 Si O/PO/NI à la 4.4: Est-il probable que l'évaluation du critère de jugement ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>	
<b>Domaine 5: Risque de biais dû à la sélection des résultats rapportés</b>		
5.1 Les données qui ont produit ces résultats ont-elles été analysées en accord avec un plan d'analyse pré-spécifié et finalisé avant que les données non masquées sur le critère de jugement soient disponibles pour l'analyse?	O	
5.2. Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples mesures de critère de jugement éligibles (par exemple échelles, définitions, périodes données) au sein du critère de jugement ?	N	
5.3 Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples analyses de données éligibles ?	N	
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>	
<b>EVALUATION DU RISQUE GLOBAL</b>		
<b>FAIBLE</b>		

WITTMANN, 2009

<b>Domaine 1: Risque de biais émergeant du processus de randomisation</b>		
1.1 La séquence d'allocation était-elle aléatoire ?	O	Randomisation par ordinateur Blocs de 4
1.2 La séquence d'allocation a-t-elle été dissimulée jusqu'au recrutement et à l'assignation des participants ?	O	
1.3 Les différences entre les groupes à l'état basal suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation ?	N	Pas de différence significative entre les 2 groupes
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>Domaine 2: Risque de biais émergeant des déviations par rapport aux interventions prévues (effet de l'assignation à l'intervention)</b>		
2.1. Les participants étaient-ils au courant de leur affectation pendant l'essai clinique ?	N	Essai en double insu
2.2. Les soignants et les personnes délivrant les interventions étaient-ils au courant de l'affectation des participants pendant l'essai ?	N	
2.3. Si O/PO/NI à la 2.1 ou 2.2: Y-a-t-il eu des déviations par rapport aux interventions prévues qui seraient survenues à cause du contexte de l'étude ?		
2.4 Si O/PO à la 2.3: Ces déviations étaient-elles susceptibles d'affecter le critère de jugement ?		
2.5. Si O/PO/NI à la 2.4: Ces déviations par rapport à l'intervention prévue sont-elles équilibrées entre les groupes ?		
2.6 Y-a-t-il eu une analyse appropriée pour estimer l'effet de l'assignation à l'intervention?	PN	Mention d'ITT dans le texte mais non mentionnée dans le diagramme de flux. Pas de données numériques sur le nombre de patients analysés dans les résultats
2.7 Si N/PN/NI à la 2.6: Existe-t-il un potentiel impact notable (sur le résultat) de l'échec à analyser les participants dans le groupe où ils avaient été randomisés ?	PO	
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>ELEVE</b>
<b>Domaine 3: Risque de biais émergeant des données manquantes</b>		
3.1 Les données pour ce critère de jugement étaient-elles disponibles pour la totalité ou quasiment la totalité des participants randomisés ?	N	Données manquantes : 61/356 soit 17,1%
3.2 Si N/PN/NI à la 3.1: Y a t-il une preuve que le résultat n'était pas biaisé par les données manquantes ?	N	
3.3 Si N/PN à la 3.2: L'absence de donnée pour le critère de jugement pourrait-elle être liée à sa vraie valeur ?	NI	Mention de gestion des données manquantes par LOCF mais aucune donnée numérique sur le nombre de patients analysés
3.4 Si O/PO/NI à la 3.3: Est-il probable que l'absence de donnée pour le critère de jugement soit liée à sa vraie valeur ?	N	
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>INTERMEDIAIRE</b>
<b>Domaine 4: Risque de biais dû à la mesure du critère de jugement</b>		
4.1 La méthode de mesure du critère de jugement était-elle inappropriée ?	N	Évaluation subjective des symptômes par les patients
4.2 La mesure ou l'évaluation du critère de jugement ont-t-elles pu différer entre les groupes ?	N	Méthode de mesure identique dans les 2 groupes
4.3 Si N/PN/NI à la 4.1 et 4.2: Les évaluateurs étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants de l'étude ?	N	Essai en double insu
4.4 Si O/PO/NI à la 4.3: L'évaluation du critère de jugement aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
4.5 Si O/PO/NI à la 4.4: Est-il probable que l'évaluation du critère de jugement ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>Domaine 5: Risque de biais dû à la sélection des résultats rapportés</b>		
5.1 Les données qui ont produit ces résultats ont-elles été analysées en accord avec un plan d'analyse pré-spécifié et finalisé avant que les données non masquées sur le critère de jugement soient disponibles pour l'analyse?	O	
5.2. Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples mesures de critère de jugement éligibles (par exemple échelles, définitions, périodes données) au sein du critère de jugement ?	N	
5.3 Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples analyses de données éligibles ?	N	
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>EVALUATION DU RISQUE GLOBAL</b>		
<b>ELEVE</b>		

CLAVE, 2011

<b>Domaine 1: Risque de biais émergeant du processus de randomisation</b>		
1.1 La séquence d'allocation était-elle aléatoire ?	O	Randomisation par ordinateur Allocation par enveloppes scellées
1.2 La séquence d'allocation a-t-elle été dissimulée jusqu'au recrutement et à l'assignation des participants ?	O	
1.3 Les différences entre les groupes à l'état basal suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation ?	PN	Pas de différence significative entre les 2 groupes
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>Domaine 2: Risque de biais émergeant des déviations par rapport aux interventions prévues (effet de l'assignation à l'intervention)</b>		
2.1. Les participants étaient-ils au courant de leur affectation pendant l'essai clinique ?	N	Essai en double insu
2.2. Les soignants et les personnes délivrant les interventions étaient-ils au courant de l'affectation des participants pendant l'essai ?	N	
2.3. Si O/PO/NI à la 2.1 ou 2.2: Y-a-t-il eu des déviations par rapport aux interventions prévues qui seraient survenues à cause du contexte de l'étude ?		
2.4 Si O/PO à la 2.3: Ces déviations étaient-elles susceptibles d'affecter le critère de jugement ?		
2.5. Si O/PO/NI à la 2.4: Ces déviations par rapport à l'intervention prévue sont-elles équilibrées entre les groupes ?		
2.6 Y-a-t-il eu une analyse appropriée pour estimer l'effet de l'assignation à l'intervention?	N	Pas de mention d'ITT, pas de diagramme de flux
2.7 Si N/PN/NI à la 2.6: Existe-t-il un potentiel impact notable (sur le résultat) de l'échec à analyser les participants dans le groupe où ils avaient été randomisés ?	O	Données manquantes = 10/180 soit 5,55% 2 perdus de vue dans le groupe Drotavérine et 8 dans le groupe Placebo
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>ELEVE</b>
<b>Domaine 3: Risque de biais émergeant des données manquantes</b>		
3.1 Les données pour ce critère de jugement étaient-elles disponibles pour la totalité ou quasiment la totalité des participants randomisés ?	N	Données manquantes = 10/180 soit 5,55%
3.2 Si N/PN/NI à la 3.1: Y a-t-il une preuve que le résultat n'était pas biaisé par les données manquantes ?	N	
3.3 Si N/PN à la 3.2: L'absence de donnée pour le critère de jugement pourrait-elle être liée à sa vraie valeur ?	O	
3.4 Si O/PO/NI à la 3.3: Est-il probable que l'absence de donnée pour le critère de jugement soit liée à sa vraie valeur ?	O	
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>ELEVE</b>
<b>Domaine 4: Risque de biais dû à la mesure du critère de jugement</b>		
4.1 La méthode de mesure du critère de jugement était-elle inappropriée ?	N	Évaluation subjective des symptômes par les patients
4.2 La mesure ou l'évaluation du critère de jugement ont-elles pu différer entre les groupes ?	N	Méthode de mesure identique dans les 2 groupes
4.3 Si N/PN/NI à la 4.1 et 4.2: Les évaluateurs étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants de l'étude ?	N	Essai en double insu
4.4 Si O/PO/NI à la 4.3: L'évaluation du critère de jugement aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
4.5 Si O/PO/NI à la 4.4: Est-il probable que l'évaluation du critère de jugement ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>Domaine 5: Risque de biais dû à la sélection des résultats rapportés</b>		
5.1 Les données qui ont produit ces résultats ont-elles été analysées en accord avec un plan d'analyse pré-spécifié et finalisé avant que les données non masquées sur le critère de jugement soient disponibles pour l'analyse?	N	Critères de jugement pré-spécifiés différents de ceux présents dans les résultats (exemple : fréquence de la douleur abdominale non pré-spécifiée et présentée comme statistiquement significatif)
5.2. Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples mesures de critère de jugement éligibles (par exemple échelles, définitions, périodes données) au sein du critère de jugement ?	N	
5.3 Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples analyses de données éligibles ?	N	
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>INTERMEDIAIRE</b>
<b>EVALUATION DU RISQUE GLOBAL</b>		
<b>ELEVE</b>		

RAI, 2014

<b>Domaine 1: Risque de biais émergeant du processus de randomisation</b>		
1.1 La séquence d'allocation était-elle aléatoire ?	O	Randomisé
1.2 La séquence d'allocation a-t-elle été dissimulée jusqu'au recrutement et à l'assignation des participants ?	O	
1.3 Les différences entre les groupes à l'état basal suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation ?	N	Pas de différence significative entre les 2 groupes
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>Domaine 2: Risque de biais émergeant des déviations par rapport aux interventions prévues (effet de l'assignation à l'intervention)</b>		
2.1. Les participants étaient-ils au courant de leur affectation pendant l'essai clinique ?	N	Essai en double insu
2.2. Les soignants et les personnes délivrant les interventions étaient-ils au courant de l'affectation des participants pendant l'essai ?	N	
2.3. Si O/PO/NI à la 2.1 ou 2.2: Y-a-t-il eu des déviations par rapport aux interventions prévues qui seraient survenues à cause du contexte de l'étude ?		
2.4 Si O/PO à la 2.3: Ces déviations étaient-elles susceptibles d'affecter le critère de jugement ?		
2.5. Si O/PO/NI à la 2.4: Ces déviations par rapport à l'intervention prévue sont-elles équilibrées entre les groupes ?		
2.6 Y-a-t-il eu une analyse appropriée pour estimer l'effet de l'assignation à l'intervention?	O	Analyse en ITT
2.7 Si N/PN/NI à la 2.6: Existe-t-il un potentiel impact notable (sur le résultat) de l'échec à analyser les participants dans le groupe où ils avaient été randomisés ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>Domaine 3: Risque de biais émergeant des données manquantes</b>		
3.1 Les données pour ce critère de jugement étaient-elles disponibles pour la totalité ou quasiment la totalité des participants randomisés ?	N	Données manquantes = 107/427 soit 25% 58 dans le groupe Placebo et 49 dans le groupe Pinavérium
3.2 Si N/PN/NI à la 3.1: Y a-t-il une preuve que le résultat n'était pas biaisé par les données manquantes ?	N	
3.3 Si N/PN à la 3.2: L'absence de donnée pour le critère de jugement pourrait-elle être liée à sa vraie valeur ?	O	Gestion des données manquantes par LOCF
3.4 Si O/PO/NI à la 3.3: Est-il probable que l'absence de donnée pour le critère de jugement soit liée à sa vraie valeur ?	N	
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>INTERMEDIAIRE</b>
<b>Domaine 4: Risque de biais dû à la mesure du critère de jugement</b>		
4.1 La méthode de mesure du critère de jugement était-elle inappropriée ?	N	Évaluation subjective des symptômes par les patients
4.2 La mesure ou l'évaluation du critère de jugement ont-t-elles pu différer entre les groupes ?	N	Méthode de mesure identique dans les 2 groupes
4.3 Si N/PN/NI à la 4.1 et 4.2: Les évaluateurs étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants de l'étude ?	N	Essai en double insu
4.4 Si O/PO/NI à la 4.3: L'évaluation du critère de jugement aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
4.5 Si O/PO/NI à la 4.4: Est-il probable que l'évaluation du critère de jugement ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>Domaine 5: Risque de biais dû à la sélection des résultats rapportés</b>		
5.1 Les données qui ont produit ces résultats ont-elles été analysées en accord avec un plan d'analyse pré-spécifié et finalisé avant que les données non masquées sur le critère de jugement soient disponibles pour l'analyse?	O	
5.2. Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples mesures de critère de jugement éligibles (par exemple échelles, définitions, périodes données) au sein du critère de jugement ?	N	
5.3 Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples analyses de données éligibles ?	N	
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>EVALUATION DU RISQUE GLOBAL</b>		
<b>INTERMEDIAIRE</b>		

ZHENG, 2015

<b>Domaine 1: Risque de biais émergeant du processus de randomisation</b>		
1.1 La séquence d'allocation était-elle aléatoire ?	O	Randomisation par ordinateur Allocation 1:1
1.2 La séquence d'allocation a-t-elle été dissimulée jusqu'au recrutement et à l'assignation des participants ?	O	
1.3 Les différences entre les groupes à l'état basal suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation ?	N	Pas de différence significative entre les 2 groupes
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>	
<b>Domaine 2: Risque de biais émergeant des déviations par rapport aux interventions prévues (effet de l'assignation à l'intervention)</b>		
2.1. Les participants étaient-ils au courant de leur affectation pendant l'essai clinique ?	N	Essai en double insu
2.2. Les soignants et les personnes délivrant les interventions étaient-ils au courant de l'affectation des participants pendant l'essai ?	N	
2.3. Si O/PO/NI à la 2.1 ou 2.2: Y-a-t-il eu des déviations par rapport aux interventions prévues qui seraient survenues à cause du contexte de l'étude ?		
2.4 Si O/PO à la 2.3: Ces déviations étaient-elles susceptibles d'affecter le critère de jugement ?		
2.5. Si O/PO/NI à la 2.4: Ces déviations par rapport à l'intervention prévue sont-elles équilibrées entre les groupes ?		
2.6 Y-a-t-il eu une analyse appropriée pour estimer l'effet de l'assignation à l'intervention?	O	Analyse en ITT
2.7 Si N/PN/NI à la 2.6: Existe-t-il un potentiel impact notable (sur le résultat) de l'échec à analyser les participants dans le groupe où ils avaient été randomisés ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>	
<b>Domaine 3: Risque de biais émergeant des données manquantes</b>		
3.1 Les données pour ce critère de jugement étaient-elles disponibles pour la totalité ou quasiment la totalité des participants randomisés ?	N	135 patients qui ont terminé l'étude sur 144 patients randomisés soit 9/144 = 6,25% de données manquantes
3.2 Si N/PN/NI à la 3.1: Y a-t-il une preuve que le résultat n'était pas biaisé par les données manquantes ?	N	
3.3 Si N/PN à la 3.2: L'absence de donnée pour le critère de jugement pourrait-elle être liée à sa vraie valeur ?	N	1 seul perdu de vue pour effets secondaires dans le groupe traitement
3.4 Si O/PO/NI à la 3.3: Est-il probable que l'absence de donnée pour le critère de jugement soit liée à sa vraie valeur ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>	
<b>Domaine 4: Risque de biais dû à la mesure du critère de jugement</b>		
4.1 La méthode de mesure du critère de jugement était-elle inappropriée ?	N	Évaluation subjective des symptômes par les patients
4.2 La mesure ou l'évaluation du critère de jugement ont-t-elles pu différer entre les groupes ?	N	Méthode de mesure identique dans les 2 groupes
4.3 Si N/PN/NI à la 4.1 et 4.2: Les évaluateurs étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants de l'étude ?	N	Essai en double insu
4.4 Si O/PO/NI à la 4.3: L'évaluation du critère de jugement aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
4.5 Si O/PO/NI à la 4.4: Est-il probable que l'évaluation du critère de jugement ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FAIBLE</b>	
<b>Domaine 5: Risque de biais dû à la sélection des résultats rapportés</b>		
5.1 Les données qui ont produit ces résultats ont-elles été analysées en accord avec un plan d'analyse pré-spécifié et finalisé avant que les données non masquées sur le critère de jugement soient disponibles pour l'analyse?	O	
5.2. Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples mesures de critère de jugement éligibles (par exemple échelles, définitions, périodes données) au sein du critère de jugement ?	N	
5.3 Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples analyses de données éligibles ?	N	
<b>Évaluation du risque de biais</b>	<b>FABILE</b>	
<b>EVALUATION DU RISQUE GLOBAL</b>		
<b>FABILE</b>		

XUE, 2017

<b>Domaine 1: Risque de biais émergeant du processus de randomisation</b>		
1.1 La séquence d'allocation était-elle aléatoire ?	O	<i>Randomisation par ordinateur Utilisation d'enveloppes scellées</i>
1.2 La séquence d'allocation a-t-elle été dissimulée jusqu'au recrutement et à l'assignation des participants ?	O	
1.3 Les différences entre les groupes à l'état basal suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation ?	N	<i>Pas de différence significative entre les 2 groupes (hormis sur le sexe mais lié au faible échantillon)</i>
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>Domaine 2: Risque de biais émergeant des déviations par rapport aux interventions prévues (effet de l'assignation à l'intervention)</b>		
2.1. Les participants étaient-ils au courant de leur affectation pendant l'essai clinique ?	N	<i>Essai en double insu</i>
2.2. Les soignants et les personnes délivrant les interventions étaient-ils au courant de l'affectation des participants pendant l'essai ?	N	
2.3. Si O/PO/NI à la 2.1 ou 2.2: Y-a-t-il eu des déviations par rapport aux interventions prévues qui seraient survenues à cause du contexte de l'étude ?		
2.4 Si O/PO à la 2.3: Ces déviations étaient-elles susceptibles d'affecter le critère de jugement ?		
2.5. Si O/PO/NI à la 2.4: Ces déviations par rapport à l'intervention prévue sont-elles équilibrées entre les groupes ?		
2.6 Y-a-t-il eu une analyse appropriée pour estimer l'effet de l'assignation à l'intervention?	O	<i>Analyse en ITT</i>
2.7 Si N/PN/NI à la 2.6: Existe-t-il un potentiel impact notable (sur le résultat) de l'échec à analyser les participants dans le groupe où ils avaient été randomisés ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>Domaine 3: Risque de biais émergeant des données manquantes</b>		
3.1 Les données pour ce critère de jugement étaient-elles disponibles pour la totalité ou quasiment la totalité des participants randomisés ?	O	<i>Analyse de 40 patients sur 40 randomisés</i>
3.2 Si N/PN/NI à la 3.1: Y a-t-il une preuve que le résultat n'était pas biaisé par les données manquantes ?		
3.3 Si N/PN à la 3.2: L'absence de donnée pour le critère de jugement pourrait-elle être liée à sa vraie valeur ?		
3.4 Si O/PO/NI à la 3.3: Est-il probable que l'absence de donnée pour le critère de jugement soit liée à sa vraie valeur ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>Domaine 4: Risque de biais dû à la mesure du critère de jugement</b>		
4.1 La méthode de mesure du critère de jugement était-elle inappropriée ?	N	<i>Évaluation subjective de la douleur abdominale par les patients</i>
4.2 La mesure ou l'évaluation du critère de jugement ont-t-elles pu différer entre les groupes ?	N	<i>Méthode de mesure identique dans les 2 groupes</i>
4.3 Si N/PN/NI à la 4.1 et 4.2: Les évaluateurs étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants de l'étude ?	N	<i>Essai en double insu</i>
4.4 Si O/PO/NI à la 4.3: L'évaluation du critère de jugement aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
4.5 Si O/PO/NI à la 4.4: Est-il probable que l'évaluation du critère de jugement ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>Domaine 5: Risque de biais dû à la sélection des résultats rapportés</b>		
5.1 Les données qui ont produit ces résultats ont-elles été analysées en accord avec un plan d'analyse pré-spécifié et finalisé avant que les données non masquées sur le critère de jugement soient disponibles pour l'analyse?	O	
5.2. Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples mesures de critère de jugement éligibles (par exemple échelles, définitions, périodes données) au sein du critère de jugement ?	N	
5.3 Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples analyses de données éligibles ?	N	
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>EVALUATION DU RISQUE GLOBAL</b>		
<b>FAIBLE</b>		

CHAKRABORTY, 2019

<b>Domaine 1: Risque de biais émergeant du processus de randomisation</b>		
1.1 La séquence d'allocation était-elle aléatoire ?	O	Randomisation par blocs de 4
1.2 La séquence d'allocation a-t-elle été dissimulée jusqu'au recrutement et à l'assignation des participants ?	O	
1.3 Les différences entre les groupes à l'état basal suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation ?	N	Pas de différence significative entre les 2 groupes
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>Domaine 2: Risque de biais émergeant des déviations par rapport aux interventions prévues (effet de l'assignation à l'intervention)</b>		
2.1. Les participants étaient-ils au courant de leur affectation pendant l'essai clinique ?	N	Essai en double insu
2.2. Les soignants et les personnes délivrant les interventions étaient-ils au courant de l'affectation des participants pendant l'essai ?	N	
2.3. Si O/PO/NI à la 2.1 ou 2.2: Y-a-t-il eu des déviations par rapport aux interventions prévues qui seraient survenues à cause du contexte de l'étude ?		
2.4 Si O/PO à la 2.3: Ces déviations étaient-elles susceptibles d'affecter le critère de jugement ?		
2.5. Si O/PO/NI à la 2.4: Ces déviations par rapport à l'intervention prévue sont-elles équilibrées entre les groupes ?		
2.6 Y-a-t-il eu une analyse appropriée pour estimer l'effet de l'assignation à l'intervention ?	NI	Écrit ITT dans l'article mais pas de diagramme de flux et aucune donnée numérique sur le nombre de patients analysés
2.7 Si N/PN/NI à la 2.6: Existe-t-il un potentiel impact notable (sur le résultat) de l'échec à analyser les participants dans le groupe où ils avaient été randomisés ?	O	
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>ELEVE</b>
<b>Domaine 3: Risque de biais émergeant des données manquantes</b>		
3.1 Les données pour ce critère de jugement étaient-elles disponibles pour la totalité ou quasiment la totalité des participants randomisés ?	PO	Imputation des données manquantes par estimation de la vraisemblance ou par la dernière mesurée observée
3.2 Si N/PN/NI à la 3.1: Y a-t-il une preuve que le résultat n'était pas biaisé par les données manquantes ?		
3.3 Si N/PN à la 3.2: L'absence de donnée pour le critère de jugement pourrait-elle être liée à sa vraie valeur ?		
3.4 Si O/PO/NI à la 3.3: Est-il probable que l'absence de donnée pour le critère de jugement soit liée à sa vraie valeur ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>Domaine 4: Risque de biais dû à la mesure du critère de jugement</b>		
4.1 La méthode de mesure du critère de jugement était-elle inappropriée ?	N	Évaluation subjective des symptômes par les patients
4.2 La mesure ou l'évaluation du critère de jugement ont-t-elles pu différer entre les groupes ?	N	Méthode de mesure identique dans les 2 groupes
4.3 Si N/PN/NI à la 4.1 et 4.2: Les évaluateurs étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants de l'étude ?	N	Essai en double insu
4.4 Si O/PO/NI à la 4.3: L'évaluation du critère de jugement aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
4.5 Si O/PO/NI à la 4.4: Est-il probable que l'évaluation du critère de jugement ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>Domaine 5: Risque de biais dû à la sélection des résultats rapportés</b>		
5.1 Les données qui ont produit ces résultats ont-elles été analysées en accord avec un plan d'analyse pré-spécifié et finalisé avant que les données non masquées sur le critère de jugement soient disponibles pour l'analyse ?	O	
5.2. Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples mesures de critère de jugement éligibles (par exemple échelles, définitions, périodes données) au sein du critère de jugement ?	N	
5.3 Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples analyses de données éligibles ?	PN	
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>EVALUATION DU RISQUE GLOBAL</b>		
<b>ELEVE</b>		

SCHMULSON, 2020

<b>Domaine 1: Risque de biais émergeant du processus de randomisation</b>		
1.1 La séquence d'allocation était-elle aléatoire ?	O	Randomisé
1.2 La séquence d'allocation a-t-elle été dissimulée jusqu'au recrutement et à l'assignation des participants ?	O	
1.3 Les différences entre les groupes à l'état basal suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation ?	N	Pas de différence significative entre les 2 groupes
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>Domaine 2: Risque de biais émergeant des déviations par rapport aux interventions prévues (effet de l'assignation à l'intervention)</b>		
2.1. Les participants étaient-ils au courant de leur affectation pendant l'essai clinique ?	N	Essai en double insu
2.2. Les soignants et les personnes délivrant les interventions étaient-ils au courant de l'affectation des participants pendant l'essai ?	N	
2.3. Si O/PO/NI à la 2.1 ou 2.2: Y-a-t-il eu des déviations par rapport aux interventions prévues qui seraient survenues à cause du contexte de l'étude ?		
2.4 Si O/PO à la 2.3: Ces déviations étaient-elles susceptibles d'affecter le critère de jugement ?		
2.5 Si O/PO/NI à la 2.4: Ces déviations par rapport à l'intervention prévue sont-elles équilibrées entre les groupes ?		
2.6 Y-a-t-il eu une analyse appropriée pour estimer l'effet de l'assignation à l'intervention?	NI	Pas de mention d'ITT dans l'article
2.7 Si N/PN/NI à la 2.6: Existe-t-il un potentiel impact notable (sur le résultat) de l'échec à analyser les participants dans le groupe où ils avaient été randomisés ?	PN	72 patients inclus, 67 qui ont terminé l'étude soit 5/72 = 6,9% de données manquantes
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>INTERMEDIAIRE</b>
<b>Domaine 3: Risque de biais émergeant des données manquantes</b>		
3.1 Les données pour ce critère de jugement étaient-elles disponibles pour la totalité ou quasiment la totalité des participants randomisés ?	N	5 données manquantes, seulement mentionné « imputation method was applied »
3.2 Si N/PN/NI à la 3.1: Y a-t-il une preuve que le résultat n'était pas biaisé par les données manquantes ?	N	
3.3 Si N/PN à la 3.2: L'absence de donnée pour le critère de jugement pourrait-elle être liée à sa vraie valeur ?	PO	5 données manquantes dont 3 pour retrait de consentement, et 2 pour effets secondaires
3.4 Si O/PO/NI à la 3.3: Est-il probable que l'absence de donnée pour le critère de jugement soit liée à sa vraie valeur ?	PN	
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>INTERMEDIAIRE</b>
<b>Domaine 4: Risque de biais dû à la mesure du critère de jugement</b>		
4.1 La méthode de mesure du critère de jugement était-elle inappropriée ?	N	Évaluation subjective des symptômes par les patients
4.2 La mesure ou l'évaluation du critère de jugement ont-t-elles pu différer entre les groupes ?	N	Méthode de mesure identique dans les 2 groupes
4.3 Si N/PN/NI à la 4.1 et 4.2: Les évaluateurs étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants de l'étude ?	N	Essai en double insu
4.4 Si O/PO/NI à la 4.3: L'évaluation du critère de jugement aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
4.5 Si O/PO/NI à la 4.4: Est-il probable que l'évaluation du critère de jugement ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>Domaine 5: Risque de biais dû à la sélection des résultats rapportés</b>		
5.1 Les données qui ont produit ces résultats ont-elles été analysées en accord avec un plan d'analyse pré-spécifié et finalisé avant que les données non masquées sur le critère de jugement soient disponibles pour l'analyse?	O	
5.2. Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples mesures de critère de jugement éligibles (par exemple échelles, définitions, périodes données) au sein du critère de jugement ?	N	
5.3 Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples analyses de données éligibles ?	N	
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>EVALUATION DU RISQUE GLOBAL</b>		
<b>INTERMEDIAIRE</b>		

SHIN, 2020

<b>Domaine 1: Risque de biais émergeant du processus de randomisation</b>		
1.1 La séquence d'allocation était-elle aléatoire ?	O	Randomisation par ordinateur par blocs de 6 Enveloppes opaques
1.2 La séquence d'allocation a-t-elle été dissimulée jusqu'au recrutement et à l'assignation des participants ?	O	
1.3 Les différences entre les groupes à l'état basal suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation ?	N	Pas de différence significative entre les 2 groupes
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>Domaine 2: Risque de biais émergeant des déviations par rapport aux interventions prévues (effet de l'assignation à l'intervention)</b>		
2.1. Les participants étaient-ils au courant de leur affectation pendant l'essai clinique ?	N	Essai en double insu
2.2. Les soignants et les personnes délivrant les interventions étaient-ils au courant de l'affectation des participants pendant l'essai ?	N	
2.3. Si O/PO/NI à la 2.1 ou 2.2: Y-a-t-il eu des déviations par rapport aux interventions prévues qui seraient survenues à cause du contexte de l'étude ?		
2.4 Si O/PO à la 2.3: Ces déviations étaient-elles susceptibles d'affecter le critère de jugement ?		
2.5. Si O/PO/NI à la 2.4: Ces déviations par rapport à l'intervention prévue sont-elles équilibrées entre les groupes ?		
2.6 Y-a-t-il eu une analyse appropriée pour estimer l'effet de l'assignation à l'intervention?	O	Analyse en ITT
2.7 Si N/PN/NI à la 2.6: Existe-t-il un potentiel impact notable (sur le résultat) de l'échec à analyser les participants dans le groupe où ils avaient été randomisés ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>Domaine 3: Risque de biais émergeant des données manquantes</b>		
3.1 Les données pour ce critère de jugement étaient-elles disponibles pour la totalité ou quasiment la totalité des participants randomisés ?	N	71 données manquantes soit 26,9%
3.2 Si N/PN/NI à la 3.1: Y a-t-il une preuve que le résultat n'était pas biaisé par les données manquantes ?	N	Pas d'indication sur imputation des données manquantes
3.3 Si N/PN à la 3.2: L'absence de donnée pour le critère de jugement pourrait-elle être liée à sa vraie valeur ?	O	33 patients ont arrêté l'étude pour non amélioration des symptômes soit 12,5%
3.4 Si O/PO/NI à la 3.3: Est-il probable que l'absence de donnée pour le critère de jugement soit liée à sa vraie valeur ?	NI	
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>INTERMEDIAIRE</b>
<b>Domaine 4: Risque de biais dû à la mesure du critère de jugement</b>		
4.1 La méthode de mesure du critère de jugement était-elle inappropriée ?	N	Évaluation subjective des symptômes par les patients
4.2 La mesure ou l'évaluation du critère de jugement ont-t-elles pu différer entre les groupes ?	N	Méthode de mesure identique dans les 2 groupes
4.3 Si N/PN/NI à la 4.1 et 4.2: Les évaluateurs étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants de l'étude ?	N	Essai en double insu
4.4 Si O/PO/NI à la 4.3: L'évaluation du critère de jugement aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
4.5 Si O/PO/NI à la 4.4: Est-il probable que l'évaluation du critère de jugement ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>Domaine 5: Risque de biais dû à la sélection des résultats rapportés</b>		
5.1 Les données qui ont produit ces résultats ont-elles été analysées en accord avec un plan d'analyse pré-spécifié et finalisé avant que les données non masquées sur le critère de jugement soient disponibles pour l'analyse?	O	
5.2. Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples mesures de critère de jugement éligibles (par exemple échelles, définitions, périodes données) au sein du critère de jugement ?	N	
5.3 Est-il probable que le résultat numérique évalué ait été sélectionné sur la base des résultats, parmi de multiples analyses de données éligibles ?	N	
<b>Évaluation du risque de biais</b>		<b>FAIBLE</b>
<b>EVALUATION DU RISQUE GLOBAL</b>		
<b>INTERMEDIAIRE</b>		

ZHENG, 2021

***Annexe 7 – Évaluation du risque de biais des essais inclus selon le RoB2***

ARTICLE	Molécule	D1	D2	D3	D4	D5	GLOBAL
PAGE, 1981	Dicyclomine						
PASSARETTI, 1988	Cimétropium						
DOBRILLA, 1989	Cimétropium						
BATTAGLIA, 1998	Otilonium						
MITCHELL, 2002	Alvérine Citrate						
CHASSANY, 2008	Phloroglucinol						
WITTMANN, 2009	Alvérine Citrate						
CLAVE, 2011	Otilonium						
RAI, 2014	Drotavérine						
ZHENG, 2015	Pinavérium						
XUE, 2017	Drotavérine						
CHAKRABORTY, 2019	Mébévérine						
SCHMULSON, 2020	Pinavérium						
SHIN, 2020	Phloroglucinol						
ZHENG, 2021	Pinavérium						

Légende



Risque faible



Risque intermédiaire



Risque élevé

D1 Processus de randomisation

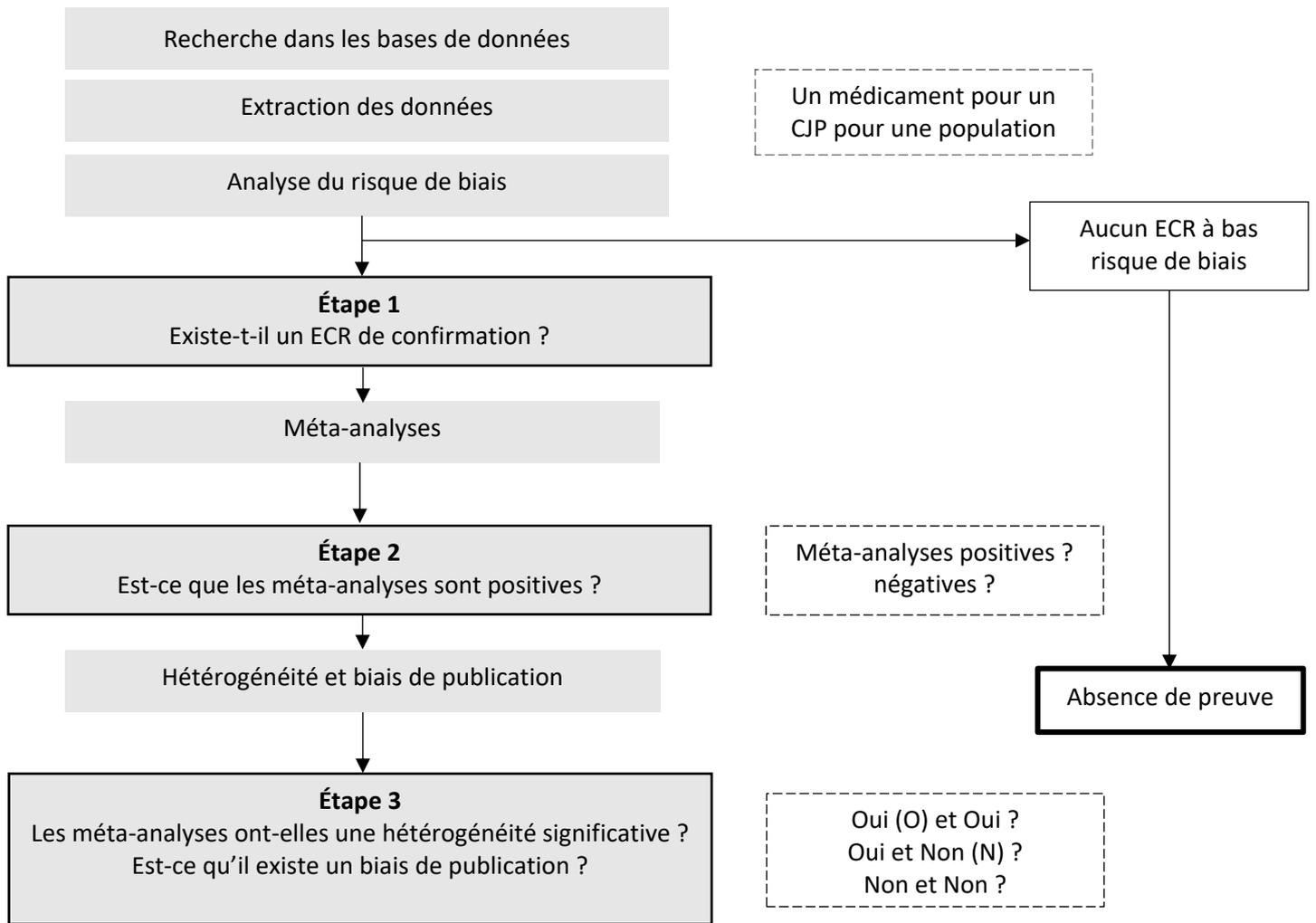
D2 Déviations par rapport aux interventions prévues

D3 Données manquantes

D4 Mesure du critère de jugement

D5 Sélection des résultats reportés

**Annexe 8 – Algorithme d'évaluation par la méthode REB**



Étape 1	Au moins 2 ECR de confirmation					Un seul ECR de confirmation					Aucun ECR de confirmation			0 ECR inclus
Étape 2	Positifs			Non positifs		Positif			Non positif		Positif		Non positif	NA
Étape 3	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N ou O/O ou O/N	NA
Interprétation	Preuve solide	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Preuve à confirmer	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve

**Annexe 9 – Évaluation GRADE des méta-analyses**

GRADE Criteria	Rating	Footnotes	Quality of the evidence
<b>Outcome</b>	<b>Amélioration de la douleur abdominale (critère dichotomique)</b>		
<b>Study Design</b>	<i>RCT (High quality)</i>		<i>Les 4 essais sont des essais cliniques randomisés</i>
	<i>Non-RCT (Low quality)</i>		
<b>Risk of Bias</b>	<i>No</i>		<i>1 essai est à bas risque de biais 2 essais à risque intermédiaire 1 essai à haut risque de biais</i>
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very serious (-2)</i>		
<b>Inconsistency</b>	<i>No</i>		<i>I<sup>2</sup> = 88% Très forte hétérogénéité statistique</i>
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very serious (-2)</i>		
<b>Indirectness</b>	<i>No</i>		<i>L'amélioration de la douleur abdominale est un critère confirmatoire dans 3 essais sur 4</i>
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very serious (-2)</i>		
<b>Imprecision</b>	<i>No</i>		<i>Grand nombre de patients (&gt; 1000) RR = 1,73 IC95 [1.19 , 2.52]</i>
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very serious (-2)</i>		
<b>Publication Bias</b>	<i>Undetected</i>		<i>Pas de biais de publication suspecté</i>
	<i>Strongly suspected</i>		
<b>Other</b>	<i>Large effect (+1 or +2)</i>		<i>Aucun point bonus n'a pu être attribué</i>
	<i>Dose response (+1 or +2)</i>		
	<i>No plausible confounding (+1 or +2)</i>		

**LOW QUALITY**

GRADE Criteria	Rating	Footnotes	Quality of the evidence
<b>Outcome</b>	<b>Amélioration de la douleur abdominale (critère continu)</b>		
<b>Study Design</b>	<i>RCT (High quality)</i>		<i>Les 6 essais sont des essais cliniques randomisés</i>
	<i>Non-RCT (Low quality)</i>		
<b>Risk of Bias</b>	<i>No</i>		<i>3 essais sont à bas risque de biais 1 essai à risque intermédiaire 2 essais à haut risque de biais</i>
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very serious (-2)</i>		
<b>Inconsistency</b>	<i>No</i>		<i>I<sup>2</sup> = 93% Très forte hétérogénéité statistique</i>
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very serious (-2)</i>		
<b>Indirectness</b>	<i>No</i>		<i>L'amélioration de la douleur abdominale est un critère confirmatoire dans 4 essais sur 6</i>
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very serious (-2)</i>		
<b>Imprecision</b>	<i>No</i>		<i>Grand nombre de patients (&gt; 1000) MD = - 0,88 IC95 [-1.39 , - 0.36]</i>
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very serious (-2)</i>		
<b>Publication Bias</b>	<i>Undetected</i>		<i>Un biais de publication est suspecté (2 études)</i>
	<i>Strongly suspected</i>		
<b>Other</b>	<i>Large effect (+1 or +2)</i>		<i>Aucun point bonus n'a pu être attribué</i>
	<i>Dose response (+1 or +2)</i>		
	<i>No plausible confounding (+1 or +2)</i>		

**LOW QUALITY**

GRADE Criteria	Rating	Footnotes	Quality of the evidence
<b>Outcome</b>	<b>Bien-être global</b>		
<b>Study Design</b>	<i>RCT (High quality)</i>	X	<i>Les 2 essais sont des essais cliniques randomisés</i>
	<i>Non-RCT (Low quality)</i>		
<b>Risk of Bias</b>	<i>No</i>		<i>Aucun des 2 essais n'est à bas risque de biais (un à risque intermédiaire et l'autre haut risque)</i>
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very serious (-2)</i>	X	
<b>Inconsistency</b>	<i>No</i>		<i>I<sup>2</sup> = 26% forte hétérogénéité statistique</i>
	<i>Serious (-1)</i>	X	
	<i>Very serious (-2)</i>		
<b>Indirectness</b>	<i>No</i>		<i>Le bien-être global est un critère exploratoire dans chacun des 2 essais</i>
	<i>Serious (-1)</i>	X	
	<i>Very serious (-2)</i>		
<b>Imprecision</b>	<i>No</i>		<i>Faible nombre de patients (167) RR = 1,37 IC95 étroit [1, 1.87]</i>
	<i>Serious (-1)</i>	X	
	<i>Very serious (-2)</i>		
<b>Publication Bias</b>	<i>Undetected</i>	X	<i>Un biais de publication est suspecté (2 études)</i>
	<i>Strongly suspected</i>		
<b>Other</b>	<i>Large effect (+1 or +2)</i>		<i>Aucun point bonus n'a pu être attribué</i>
	<i>Dose response (+1 or +2)</i>		
	<i>No plausible confounding (+1 or +2)</i>		

**VERY LOW QUALITY**

GRADE Criteria	Rating	Footnotes	Quality of the evidence
<b>Outcome</b>	<b>Qualité de vie</b>		
<b>Study Design</b>	<i>RCT (High quality)</i>		<i>Les 5 essais sont des essais cliniques randomisés</i>
	<i>Non-RCT (Low quality)</i>		
<b>Risk of Bias</b>	<i>No</i>		<i>2 essais sont à bas risque de biais 1 essai à risque intermédiaire 2 essais à haut risque de biais</i>
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very serious (-2)</i>		
<b>Inconsistency</b>	<i>No</i>		<i>I<sup>2</sup> = 91% Très forte hétérogénéité statistique</i>
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very serious (-2)</i>		
<b>Indirectness</b>	<i>No</i>		<i>La qualité de vie est un critère exploratoire dans chacun des 5 essais</i>
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very serious (-2)</i>		
<b>Imprecision</b>	<i>No</i>		<i>Grand nombre de patients (&gt; 1000) MD = 0,29 IC95 [-0.12 , - 0.69] donc IC étroit</i>
	<i>Serious (-1)</i>		
	<i>Very serious (-2)</i>		
<b>Publication Bias</b>	<i>Undetected</i>		
	<i>Strongly suspected</i>		
<b>Other</b>	<i>Large effect (+1 or +2)</i>		
	<i>Dose response (+1 or +2)</i>		
	<i>No plausible confounding (+1 or +2)</i>		

**VERY LOW QUALITY**

### **Annexe 10 – Auteur contacté au sujet de l'article Wittmann et al, 2009**



DILLIES ANNE p2024206

ven. 30/06, 20:20

witt@in1st.szote.u-szeged.hu

🔗 Répondre à tous | ▼

Dear Dr,

We are French medicine students and we are currently conducting a meta analysis about the efficacy of antispasmodics in irritable bowel syndrome.

We would like to include your article "Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome--a randomized, double-blind, placebo-controlled study" in our study, but some datas are missing.

Is it possible to send us the absolute datas (raw datas) from the figure 3 and the table 3?

Furthermore, could you explain how were managed the missing values? It's written ITT in the article but the ITT population does not include all the patients (412 patients included in the study and 399 completed the study)

Thank you in advance for your answer,

Lucie Richaud, Anne Dillies  
Director: Pr Remy Boussageon  
Collège Universitaire de Médecine Générale, UCBL, Lyon 1, France

### **Annexe 11 – Auteur contacté au sujet de l'article Shin et al, 2020**



DILLIES ANNE p2024206

jeu. 22/06/2023 19:35

À : gicch@cau.ac.kr

🔗 Répondre à tous | ▼

Dear Dr,

We are French medicine students and we are currently conducting a meta analysis about the efficacy of antispasmodics in irritable bowel syndrome.

We would like to include your article "The Effect of Phloroglucinol in Patients With Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial"

Is it possible to send us the absolute datas (raw datas) from :

- the figure 3A about the proportion of responders for 2 weeks ? we don't have informations about the number of patients in each group analyzed
- the table 3 about the IBS-QOL. we only have mean and SD

Thank you in advance for your answer,

Lucie Richaud, Anne Dillies

**Annexe 12 – Auteur contacté au sujet de l'article Rai et al, 2014**



DILLIES ANNE p2024206

mar. 27/06, 20:11

rameshroop@gmail.com; RICHAUD LUCIE p2116092

↳ Répondre à tous | v

Dear Dr,

We are French medicine students and we are currently conducting a meta analysis about the efficacy of antispasmodics in irritable bowel syndrome.

We would like to include your article "Efficacy and safety of drotaverine hydrochloride in irritable bowel syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study" in our study, but some datas are missing.

Is it possible to send us the absolute datas (raw datas) from the figure 1 about the pain severity and from the figure 2 about the global assessment of relief?

Thank you in advance for your answer,

Lucie Richaud, Anne Dillies

Director: Pr Remy Bousageon

Collège Universitaire de Médecine Générale, UCBL, Lyon 1, France



Ramesh Roop Rai <rameshroop@gmail.com>

ven. 30/06/2023 04:22

À : DILLIES ANNE p2024206

↳ Répc

Vous avez transféré ce message le 30/06/2023 20:08.

Dear sir

Thanks for for your kind consideration

I am sorry that as my hard disc got crashed , I will not be able to retrieve the raw data

Kindly excuse me

If I could be of any help in other ways to clarify

I am always ready

Thanks

Regards

Dr Rai

### **Annexe 13 – Auteur contacté au sujet de l'article Chakraborty et al, 2019**



DILLIES ANNE p2024206

jeu. 08/06, 18:22

drsilamrita@gmail.com; RICHAUD LUCIE p2116092 ↕

↻ Répondre à tous | ▼

Dear Dr,

We are French medicine students and we are currently conducting a meta analysis about the efficacy of antispasmodics in irritable bowel syndrome.

We would like to include your article "Will controlled release mebeverine be able to surpass placebo in treatment of diarrhea predominant irritable bowel syndrome" in our study, but some datas are missing.

Is it possible to send us the absolute datas from figure 2 about IBS-QoL between the mebeverine and placebo groups ?

You mentioned a modest increased in IBS-QoL in the mebeverine arm but we can't find the raw datas.

Thank you in advance for your answer,

Lucie Richaud, Anne Dillies

### **Annexe 14 – Auteur contacté au sujet de l'article Schmulson et al, 2020**



DILLIES ANNE p2024206

lun. 12/06, 20:33

maxjulio@prodigy.net.mx ↕

↻ Répondre à tous | ▼

Dear Dr,

We are French medicine students and we are currently conducting a meta analysis about the efficacy of antispasmodics in irritable bowel syndrome.

We would like to include your article "About the article "Efficacy of the Combination of Pinaverium Bromide 100 mg Plus Simethicone 300 mg in Abdominal Pain and Bloating in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Placebo-controlled Trial"" in our study, but some datas are missing.

Is it possible to send us the absolute datas (number of patients analyzed, ...)

- figure 2 about overall symptom score at week 12
- figure 3A about abdominal pain at week 12
- table 3 about ils-qol

Thank you in advance for your answer,

Lucie Richaud, Anne Dillies

**Annexe 15 – Auteur contacté au sujet de l'article recherché non retrouvé (EUCTR 2009-012393-12)**

---

**De :** ICTRP Help <ictrphelp@gmail.com>

**Envoyé :** lundi 4 septembre 2023 08:01

**À :** RICHAUD LUCIE p2116092

**Objet :** Duplicate copy of the email sent to ICTRP: General Question Feedback form

From: Lucie Richaud

Email: lucie.richaud@etu.univ-lyon1.fr

Subject: General Question

Comments:

We are medecine student and we are working on a meta analysis. Is it possible to send us your full article "Essai comparatif, multicentrique, prospectif, randomisé, en double insu, d'efficacité et de tolérance de Météoxane® versus placebo dans la poussée douloureuse du syndrome de l'intestin irritable" Thank you

-----

Note: The sender agreed to the disclaimer and understands that ICTRP doesn't provide medical advice.

**Annexe 16 – Auteur contacté au sujet de l'article recherché non retrouvé (CTRI/2018/03/012897)**

---

**De :** ICTRP Help <ictrphelp@gmail.com>

**Envoyé :** lundi 4 septembre 2023 08:01

**À :** RICHAUD LUCIE p2116092

**Objet :** Duplicate copy of the email sent to ICTRP: General Question Feedback form

From: Lucie Richaud

Email: lucie.richaud@etu.univ-lyon1.fr

Subject: General Question

Comments:

We are medecine student and we are working on a meta analysis. Is it possible to send us your full article "Study of controlled release mebeverine in irritable bowel syndrome in comparison to placebo" Thank you

-----

Note: The sender agreed to the disclaimer and understands that ICTRP doesn't provide medical advice.



**EFFICACITÉ DES ANTISPASMODIQUES DANS LE SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE : REVUE  
SYSTÉMATIQUE ET META-ANALYSE DES ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS**

---

**Clinical efficacy of oral antispasmodics in irritable bowel syndrome : a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials.**

Auteurs correspondants : Remy BOUSSAGEON, Anne DILLIES, Lucie RICHAUD

MESH Terms : syndrome de l'intestin irritable / irritable bowel syndrome ; antispasmodiques / antispasmodics ; phloroglucinol, alverine citrate, cimetropium, drotaverine, otilonium, pinaverium, dicyclomine, mebeverine ; revue systématique / systematic review ; essais randomisés / randomized controlled trials

## **RÉSUMÉ**

**Introduction :** Le syndrome de l'intestin irritable est une pathologie chronique qui touche environ 5% de la population en France. C'est un syndrome bénin qui associe des douleurs abdominales et des troubles du transit, et qui affecte de manière importante la qualité de vie des patients. L'origine de ce syndrome est à ce jour encore mal connue, mais semble multifactorielle. Par conséquent, la prise en charge est globale, et repose notamment sur la prise de médicaments antispasmodiques. Cette classe de médicaments est couramment prescrite en soins primaires.

**Objectif :** L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité des antispasmodiques dans le syndrome de l'intestin irritable chez l'adulte, par une revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais contrôlés randomisés.

**Méthode :** Une recherche bibliographique a été réalisée sur les bases de données MEDLINE, Clinicaltrial.gov et CENTRAL (Cochrane). Le risque de biais a été évalué grâce à l'outil RoB2. Les critères de jugement évalués étaient l'amélioration de douleur abdominale, l'amélioration de la qualité de vie et l'amélioration du bien-être global. Des analyses en sous-groupe par molécule ont été effectuées. La méthode REB a été utilisée pour évaluer le niveau de preuve global de l'efficacité.

**Résultats :** Au total, 15 essais ont été inclus avec 3126 patients au total. Seuls 4 d'entre eux étaient à faible risque de biais selon le RoB2, portant sur l'Alvérine citrate, la Mébévérine, le Phloroglucinol et la Drotavérine. Les études évaluant les autres antispasmodiques étaient à risque de biais intermédiaire ou élevé. L'évaluation par la méthode REB aboutit à « résultat probant à confirmer » pour l'Alvérine citrate, la Drotavérine et le Phloroglucinol dans le cadre de l'amélioration de la douleur abdominale. L'évaluation selon cette même méthode conclut à l'absence de preuve d'efficacité des autres molécules étudiées sur la douleur abdominale ainsi que sur les autres critères de jugement évalués.

**Conclusion :** Les antispasmodiques n'ont pas prouvé leur efficacité sur des critères cliniquement pertinents dans le syndrome de l'intestin irritable. Il paraît donc nécessaire de se questionner sur leur prescription et d'impliquer le patient dans cette réflexion pour une prise de décision médicale partagée.

---

## **ABSTRACT**

**Introduction :** Irritable bowel syndrome is a chronic condition affecting around 5% of the French population. It is a benign syndrome that combines abdominal pain and transit disorders, and has a major impact on patients' quality of life. The origin of this syndrome is still poorly understood, but appears to be multifactorial. As a result, treatment is comprehensive and poorly codified, and relies heavily on antispasmodic medication. This class of drugs is commonly prescribed in primary care, although there is no solid evidence of its efficacy.

**Objective :** The aim of this study was to evaluate the efficacy of antispasmodics in irritable bowel syndrome in adults, by means of a systematic review of the literature and meta-analysis of randomised controlled trials.

**Method :** A literature search was carried out using the MEDLINE, Clinicaltrial.gov and CENTRAL (Cochrane) databases. The risk of bias was assessed using the RoB2 tool. The evaluation criteria were improvement in abdominal pain, improvement in quality of life and improvement in overall well-being. Subgroup analyses by molecule were performed. The REB method was used to assess the overall level of evidence of efficacy.

**Results :** A total of 15 trials were included, involving a total of 3126 patients. Only 4 were at low risk of bias according to RoB2, involving Alverine citrate, Mebeverine, Phloroglucinol and Drotaverine. Studies evaluating other antispasmodics were at intermediate or high risk of bias. The REB assessment resulted in "convincing result to be confirmed" for Alverine citrate, Drotaverine and Phloroglucinol for the improvement of abdominal pain. Evaluation using the same method concluded that there was no evidence of efficacy for the other compounds studied in terms of abdominal pain or the other endpoints assessed.

**Conclusion :** Antispasmodics have not proved their efficacy on clinically relevant criteria in irritable bowel syndrome. It therefore seems necessary to question their prescription and to involve the patient in this process of reflection in order to reach a shared medical decision.

## Introduction

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est une pathologie chronique qui touche environ 5% <sup>(1,2)</sup> de la population en France. C'est un syndrome bénin mais qui affecte de manière importante la qualité de vie des patients <sup>(3)</sup>. Le SII associe des troubles intestinaux, se caractérisant par des douleurs abdominales et des troubles du transit (diarrhée, constipation ou une alternance des deux). Le diagnostic est clinique, et s'établit actuellement selon les critères de Rome IV <sup>(4,5)</sup>. Bien que les ballonnements soient un symptôme très fréquent, et parfois même au premier plan, leur présence n'est pas nécessaire au diagnostic. L'origine du syndrome de l'intestin irritable est à ce jour encore mal connue, mais semble multifactorielle (troubles de la motilité et hypersensibilité intestinale, facteurs génétiques, environnementaux, propres à l'individu etc.) <sup>(6)</sup>.

Par conséquent, la prise en charge est globale, mal codifiée, et repose notamment sur la prise de médicaments antispasmodiques <sup>(6-8)</sup>.

Cette classe de médicaments est couramment prescrite en soins primaires. Selon un rapport de l'ANSM de 2011, le Phloroglucinol et la Trimébutine font partie des 30 médicaments les plus utilisés en ville en France <sup>(9)</sup>.

Ainsi, l'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité des antispasmodiques dans la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable chez l'adulte, par une revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais cliniques randomisés (ECR) et selon la méthode REB <sup>(10)</sup>.

## Matériels et Méthodes

Le protocole de recherche de cette revue de la littérature a été enregistré sur la plateforme PROSPERO le 31 janvier 2023 : [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?RecordID=387509](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=387509).

Pour la rédaction de cet article, les recommandations PRISMA <sup>(11)</sup> ont été suivies.

### Critères d'éligibilité

Les essais cliniques devaient être randomisés. Les antispasmodiques administrés par voie orale étaient comparés au placebo dans des groupes incluant des hommes et des femmes âgés d'au moins 16 ans présentant un syndrome de l'intestin irritable. Les critères de jugement devaient être cliniques.

Ont été exclus, les essais portant sur des patients âgés de moins de 16 ans, les essais dont la voie d'administration était intraveineuse ou intramusculaire ainsi que lorsque le critère de jugement était paraclinique.

La durée du traitement, la posologie du médicament, la date de publication de l'étude n'ont pas fait l'objet de restrictions.

Les molécules éligibles étaient tous les antispasmodiques ayant été ou étant utilisés dans les troubles fonctionnels intestinaux : Phloroglucinol, Alvérine citrate, Pinavérium, Otilonium bromide, Cimétropium bromide, Mébévérine, Drotavérine hydrochloride, Trimébutine, Papavérine, Dicyclomine hydrochloride, Prifinium bromide.

### Méthodes de recherche

La recherche bibliographique s'est terminée en janvier 2023 et a été réalisée sur les bases de données suivantes : MEDLINE, ClinicalTrial.gov, et CENTRAL (Cochrane).

Pour construire notre équation de recherche, nous avons utilisé les noms des molécules ayant l'AMM en France : l'Alvérine, la Mébévérine, la Papavérine, le Pinavérium, le Phloroglucinol et la Trimébutine.

Deux intervenantes (AD et LR) ont lu les titres et abstracts de ces articles afin d'identifier les essais éligibles.

Une fois sélectionnés, ceux-ci ont été récupérés et lus dans leur intégralité afin de décider de leur exclusion ou éligibilité finale. S'il existait un désaccord entre ces deux intervenantes, une troisième personne était sollicitée (RB).

Ce travail a été complété par la lecture des méta-analyses existantes dans le but d'extraire les éventuels articles répondant aux critères d'étude mais n'ayant pas été repérés via les bases de données.

### Risque de biais

Les éventuels biais présents dans les essais retenus ont été évalués par la méthode « Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials » (RoB2) <sup>(12)</sup> par les deux intervenantes. En cas de désaccord, un troisième chercheur (RB) donnait son expertise et une décision était prise.

Cette méthode évalue le risque de biais dans 5 domaines et les classe selon le niveau de risque : faible, élevé, intermédiaire.

En complément, pour les essais présentant des critères de jugement multiples, des méthodes de contrôle de la multiplicité des tests statistiques permettant le contrôle de l'inflation du risque alpha global étaient recherchées

(Analyse séquentielle hiérarchique, Méthode de Bonferroni, etc.). Dans le cas où il n'existait pas de méthode d'ajustement, les résultats de l'essai étaient considérés comme « exploratoires » (même dans le cas d'une différence statistique trouvée) du fait d'un risque élevé de faux positif lié à la multiplicité des tests statistiques<sup>(13)</sup>.

### **Quantification et synthèse des résultats**

Les critères de jugement principaux (CJP) étudiés dans cette étude étaient l'amélioration de la douleur abdominale, la qualité de vie et le bien-être global.

Une approche qualitative de tous les essais inclus a été réalisée, permettant de présenter les résultats sous forme de tableaux.

Lorsque cela était possible (assez de données disponibles dans les articles), nous avons extrait les résultats relatifs aux critères de jugement d'intérêt cités ci-dessus. Nous avons utilisé le logiciel « Review Manager » version 5.4 (RevMan®) afin d'en faire des méta-analyses et de les résumer en forest-plot.

Lorsque le critère de jugement (CDJ) était continu (échelle ou score), les valeurs de la moyenne (M) et de l'écart-type (SD) après traitement de chaque groupe ont été extraites.

Lorsque le critère de jugement était dichotomique (amélioration ou non), la valeur de l'événement étudié par rapport à la population globale, après traitement de chaque groupe, a été extraite.

La signification statistique a été fixée à 0,05.

Des analyses en sous-groupes par molécule ont été faites.

Enfin, nous avons réalisé des analyses de sensibilité lorsqu'un article était classé à bas risque de biais à l'exception d'un seul domaine à risque intermédiaire selon le RoB2, afin d'étudier l'impact de ces résultats sur le résultat global.

### **Évaluation du niveau de preuve**

Le niveau de preuve des antispasmodiques dans le syndrome de l'intestin irritable a été évalué selon la méthode REB comprenant quatre niveaux de preuve : Preuve solide / Preuve à confirmer / Résultats à confirmer ou « Signal » / Absence de preuve.

## **Résultats**

### **Sélection des essais**

Le diagramme de flux présentant les étapes de sélection des essais est disponible en annexes (*Figure 1 – Diagramme de flux*).

La recherche bibliographique dans les 3 bases de données citées ci-dessus a permis d'identifier 445 articles. Après suppression des doublons, il restait 315 essais. Suite à la lecture des titres et abstracts, 44 essais ont été retenus.

La recherche de ces articles en texte intégral n'a pas abouti pour 20 d'entre eux.

24 essais restaient donc éligibles à ce stade. Suite à la lecture de ceux-ci, 5 essais ont été exclus pour absence de comparaison entre antispasmodique et placebo ; 1 pour critère de jugement inapproprié et 5 pour manque de données disponibles.

Par ailleurs, notre recherche bibliographique a permis l'identification de 21 méta-analyses, dont 19 ont été évaluées pour éligibilité. Deux études supplémentaires ont été incluses après lecture de celles-ci.

L'analyse des risques de biais des 15 essais<sup>(14-28)</sup> restant a permis la sélection de 4 essais à bas risque de biais.

### **Caractéristiques des essais sélectionnés**

Le résumé, les caractéristiques et les résultats de chacun des 4 essais retenus sont détaillés (*Annexe – Tableau 1 – Tableau 2*).

L'ensemble de ces essais étaient des ECR évaluant un antispasmodique versus placebo. L'ensemble de ces essais était en groupes parallèles.

Concernant les principes actifs évalués, un essai étudiait l'Alvérine citrate<sup>(15)</sup> ; un s'intéressait à la Mébévérine<sup>(16)</sup> ; un concernait le Phloroglucinol<sup>(22)</sup> ; le dernier portait sur la Drotavérine<sup>(25)</sup>.

La durée de traitement allait de une à quinze semaines.

Sur tous ces essais, l'évaluation des critères de jugements (la douleur abdominale, le bien être global et la qualité de vie) était subjective, se basant sur des échelles ou des scores.

## Méta-analyses des critères de jugement étudiés

### Critère de jugement : douleur abdominale

Ce critère de jugement a pu être extrait de 4 essais à bas risque de biais ; de manière dichotomique dans 1 essai et de manière continue dans 3 d'entre eux.

Selon *Wittmann et al*<sup>(15)</sup>, le taux de répondeurs (répondeur = patient présentant une diminution d'au moins 50% de la douleur abdominale) était de 46,8% dans le groupe Alvéridine et de 34,3% dans le groupe placebo. La différence entre les groupes était significative (OR = 1,30 ; IC95 [1.06 , 1.59] ;  $p = 0,01$ ).

Selon *Chassany et al*<sup>(22)</sup>, la réduction relative de la douleur abdominale ((J7-J0)/J0) était de 57,8% dans le groupe Phloroglucinol (SD = 31,7) et de 46,3% (SD = 34,7) dans le groupe placebo (IC95 [4.00 , 10.1] ;  $p = 0,0029$ ).

Dans l'étude de *Xue et al*<sup>(25)</sup>, la moyenne de la douleur abdominale était de 1,8/10 (SD = 0,7) dans le groupe Drotavérine et de 4,4/10 (SD = 1,5) dans le groupe placebo. La différence absolue de moyenne était de 2,6 ( $p < 0,01$ ).

Selon *Chakraborty et al*<sup>(16)</sup>, l'intensité de la douleur abdominale était en moyenne de 1,3 (SD = 0,57) dans le groupe Mébévérine et de 1,5 (SD = 0,75) dans le groupe placebo. La différence entre les 2 groupes n'était pas significative ( $p = 0,615$ ).

Une méta-analyse a pu être réalisée sur les critères continus (cf. Figure 2) et ne retrouve pas d'amélioration significative dans le groupe antispasmodique par rapport au groupe placebo (différence moyenne -0,95 ; IC95 [-2.23 , 0.32]).

### Critère de jugement : bien-être global

Aucun essai à bas risque de biais n'évaluait ce critère de jugement, il n'y a donc pas eu de méta-analyse réalisée.

### Critère de jugement : qualité de vie

3 articles à bas risque de biais ont évalué ce critère de jugement, dont 2 en critère continu.

Selon *Wittmann et al*<sup>(15)</sup>, l'amélioration du score de qualité de vie était en moyenne de 0,97 (SD = 1,09) dans le groupe Alvéridine et de 0,76 (SD = 1,04). La différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,08$ ).

Dans l'essai de *Xue et al*<sup>(25)</sup>, la différence de score de qualité de vie entre les groupes n'était significative pour aucun domaine de ce score ( $p > 0,05$ ).

Une méta-analyse a pu être réalisée sur les critères continus (cf. Figure 3) et ne retrouve pas d'amélioration significative dans le groupe antispasmodique par rapport au groupe placebo (différence moyenne 0,07 ; IC95 [-0.24 , 0.37]).

Dans l'étude de *Chakraborty et al*<sup>(16)</sup>, il n'était pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les groupes au cours du suivi sur le score de qualité de vie ; les données numériques n'étant pas disponibles.

## Évaluation selon la méthode REB

Seuls les 4 articles à bas risque de biais ont été retenus.

### Critère de jugement : douleur abdominale

Un seul ECR à bas risque de biais évaluait l'efficacité de l'Alvéridine citrate / Siméticone (*Wittmann et al*<sup>(15)</sup>) sur ce critère de jugement. Il s'agit d'un critère confirmatoire, le résultat est statistiquement significatif ( $p = 0,01$ ) ; l'ECR est donc concluant. Il n'y a pas eu de méta-analyse réalisée. Il n'y a pas de biais de publication suspecté.

Au total, l'évaluation selon la méthode REB conclut à « résultat probant à confirmer ».

Un seul ECR à bas risque de biais évaluait l'efficacité de la Drotavérine (*Xue et al*<sup>(25)</sup>) sur ce critère de jugement. Il s'agit d'un critère confirmatoire, le résultat est statistiquement significatif ( $p < 0,01$ ) ; l'ECR est donc concluant. Il n'y a pas eu de méta-analyse réalisée. Il n'y a pas de biais de publication suspecté.

Au total, l'évaluation selon la méthode REB conclut à « résultat probant à confirmer ».

Un seul ECR à bas risque de biais évaluait l'efficacité de la Mébévérine (*Chakraborty et al*<sup>(16)</sup>) sur ce critère de jugement. Le résultat de l'étude est exploratoire et ne montre pas de différence statistiquement significative entre les groupes ( $p = 0,615$ ). Il n'y a pas de biais de publication suspecté.

Au total, l'évaluation selon la méthode REB conclut à l'absence de preuve.

Un seul ECR à bas risque de biais évaluait l'efficacité du Phloroglucinol (*Chassany et al*<sup>(22)</sup>). Il s'agit d'un critère confirmatoire, le résultat est statistiquement significatif ( $p = 0,0029$ ) ; l'ECR est donc concluant. Il n'y a pas eu de méta-analyse réalisée. Il n'y a pas de biais de publication suspecté.

Au total, l'évaluation selon la méthode REB conclut à « résultat probant à confirmer ».

Pour les autres molécules (Cimétropium, Pinavérium, Otilonium, Dicyclomine), les ECR étaient à risque de biais intermédiaire ou élevé et ont donc été exclus de l'analyse selon REB. La conclusion est l'absence de preuve de leur efficacité.

### Critère de jugement : bien-être global

Aucun essai évaluant ce critère de jugement étant à faible risque de biais, il n'y a pas de preuve d'efficacité selon la méthode REB.

### Critère de jugement : qualité de vie

Un seul ECR à bas risque de biais évaluait l'efficacité de la Drotavérine (Xue et al <sup>(25)</sup>) sur ce critère de jugement. Celui-ci était exploratoire et ne montrait pas de différence statistiquement significative entre les groupes ( $p = 0,46$ ). Il n'y a pas eu de méta-analyse réalisée. Il n'y a pas de biais de publication suspecté.

Au total, l'évaluation selon la méthode REB conclut à l'absence de preuve.

Un seul ECR à bas risque de biais évaluait l'efficacité de l'Alvérine citrate / Siméticone (Wittmann et al <sup>(15)</sup>) sur ce critère de jugement. Celui-ci était exploratoire et ne montrait pas de différence statistiquement significative entre les groupes ( $p = 0,08$ ). Il n'y a pas eu de méta-analyse réalisée. Il n'y a pas de biais de publication suspecté.

Au total, l'évaluation selon la méthode REB conclut à l'absence de preuve.

Un seul ECR à bas risque de biais évaluait l'efficacité de la Mébévérine (Chakraborty et al <sup>(16)</sup>) sur ce critère de jugement. Celui-ci était exploratoire et ne montrait pas de différence statistiquement significative entre les groupes (pas de  $p$  disponible). Il n'y a pas de biais de publication suspecté.

Au total, l'évaluation selon la méthode REB conclut à l'absence de preuve.

Pour les autres molécules (Cimétropium, Pinavérium, Otilonium, Dicyclomine, Phloroglucinol, Trimébutine, Papavérine et Prifinium), selon REB, la conclusion est l'absence de preuve de leur efficacité.

## **Discussion**

### **Rappel et interprétation des résultats**

15 essais étaient retenus dans cette revue systématique incluant 3126 patients ; 4 d'entre eux étaient à faible risque de biais selon l'analyse par le RoB2.

L'analyse selon la méthode REB aboutit à « résultat probant à confirmer » pour l'Alvérine citrate, la Drotavérine et le Phloroglucinol dans le cadre de l'amélioration de la douleur abdominale. L'analyse selon cette même méthode conclut à l'absence de preuve d'efficacité des autres molécules étudiées sur la douleur abdominale ainsi que sur les autres critères de jugement évalués.

### **Points forts de l'étude**

Nous avons réalisé une recherche bibliographique exhaustive, complétée par une lecture des méta-analyses existantes afin de repérer des essais correspondants à nos critères d'études qui n'auraient pas été trouvés via la recherche dans les bases de données.

### **Limites de l'étude**

Quatre limites se dégagent de cet article.

Premièrement, beaucoup d'essais n'ont pas été retrouvés en texte intégral et n'ont donc pas pu être intégrés.

De plus, une part importante de ces essais comportait des données manquantes qui n'ont donc pas pu être exploitées dans notre étude.

D'autre part, peu d'articles étant classés à bas risque de biais selon la méthode du RoB2, nous n'avons pas pu réaliser de méta-analyse par molécule sur les articles à bas risque de biais.

En outre, de par la multiplicité des molécules étudiées et du nombre d'articles publiés avant les années 2000, certaines molécules ne sont plus utilisées en pratique courante en France et n'ont pas l'AMM. Ceci peut aboutir à diminuer la validité externe de l'étude.

Enfin, nous n'avons pas pris en compte les différents types de SII pour la réalisation de cette étude. Par conséquent, il n'est pas possible de conclure sur une éventuelle différence d'efficacité de l'antispasmodique selon le type de SII.

### **Confrontation à la littérature**

La méta-analyse Cochrane <sup>(29)</sup> réalisée en 2011, conclut à une efficacité de la Trimébutine et du Pinavérium mais les études incluses étaient à risque de biais. La Trimébutine n'a pas été étudiée dans notre étude car les articles présents dans la méta-analyse Cochrane n'ont pas été retrouvés. Les analyses réalisées dans notre étude selon la méthode REB concluent à une preuve d'efficacité à confirmer de l'Alvérine citrate, de la Drotavérine et du Phloroglucinol.

Dans la méta-analyse publiée dans la revue Exercer <sup>(30)</sup> en 2017, 3 ECR de bonne qualité méthodologique ont été inclus. Seul le Pinavérium était considéré comme efficace sur le soulagement de la douleur abdominale dans le

syndrome de l'intestin irritable. Depuis 2017, 2 autres ECR de bonne qualité méthodologique (Xue et al portant sur la Drotavérine et Chakraborty et al portant sur la Mébévérine) ont été publiés permettant de les prendre en compte dans cette nouvelle étude.

#### **Implication pour la pratique**

Les antispasmodiques font partie des classes médicamenteuses actuellement recommandées dans la prise en charge du SII, bien que les preuves de leur efficacité restent à confirmer. Cependant, les antispasmodiques disponibles en France ayant des effets secondaires limités, ces molécules pourraient avoir un intérêt, en particulier pour le Phloroglucinol et l'Alvérine citrate / Siméticone (la Drotavérine n'étant pas commercialisée en France). Enfin, la pertinence clinique de la taille d'effet mesurée dans ces essais est faible.

Il paraît donc nécessaire de se questionner sur leur prescription et d'impliquer le patient dans cette réflexion pour une prise de décision médicale partagée.

#### **Implication pour la recherche**

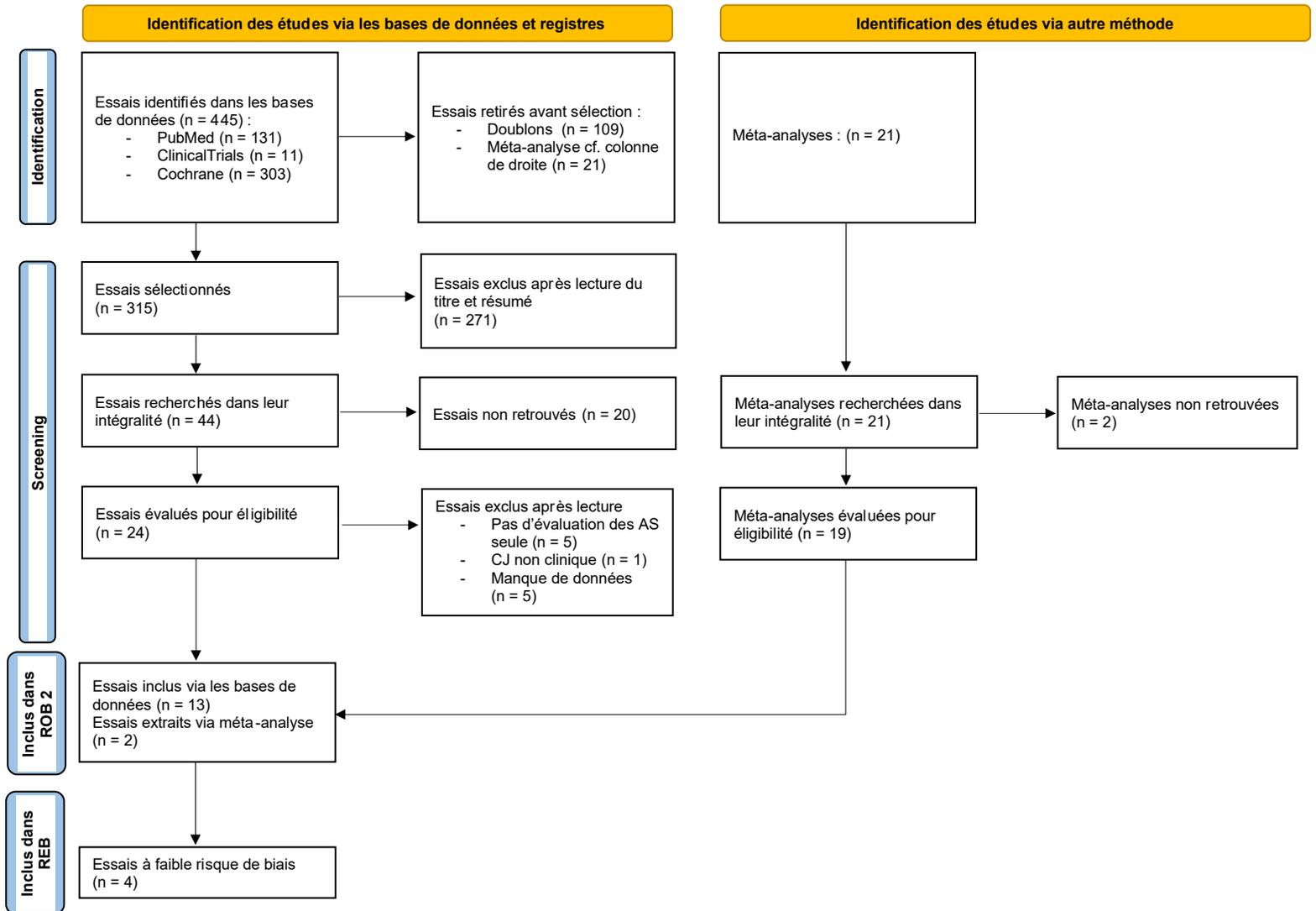
Ce travail met en évidence surtout le peu d'essais de bonne qualité disponibles en 2023 sur l'efficacité des antispasmodiques dans le syndrome de l'intestin irritable.

Comme cité précédemment, le Phloroglucinol et la Trimébutine font partie des médicaments les plus utilisés en France. Par conséquent, la réalisation d'études à grand effectif comportant peu de risques de biais portant sur ces molécules semblerait pertinente.

## Bibliographie

1. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *The Lancet*. nov 2020;396(10263):1675-88.
2. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. janv 2021;160(1):99-114.e3.
3. Sabate JM. Recommandations sur la prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII).
4. Marx M, Maye H, Abdelrahman K, Hessler R, Moschouri E, Aslan N, et al. Maladies fonctionnelles digestives: mise au point concernant la classification Rome IV. *Rev Med Suisse*. 29 août 2018;616:1512-6.
5. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1 janv 2021;116(1):17-44.
6. Camilleri M, Ford AC. Pharmacotherapy for Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med*. 27 oct 2017;6(11):101.
7. Sabaté JM, Jouët P. Prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII).
8. Tanaka Y, Kanazawa M, Fukudo S, Drossman DA. Biopsychosocial Model of Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. avr 2011;17(2):131-9.
9. Ventes de médicaments en France : le rapport d'analyse de l'année 2011 - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
10. Boussageon R, Blanchard C, Charuel E, Menini T, Pereira B, Naudet F, et al. Project rebuild the evidence base (REB): A method to interpret randomised clinical trials and their meta-analysis to present solid benefit-risk assessments to patients. *Therapie*. 2023;78(4):353-65.
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 mars 2021;372:n71.
12. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28 août 2019;366:l4898.
13. Dmitrienko A, D'Agostino RB. Multiplicity Considerations in Clinical Trials. *N Engl J Med*. 31 mai 2018;378(22):2115-22.
14. 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*. juin 2002;16(6):1187-95.
15. Wittmann T, Paradowski L, Ducrotté P, Bueno L, Andro Delestrain M. 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(6):615-624.
16. Chakraborty DS, Hazra A, Sil A, Pain S. Will controlled release mebeverine be able to surpass placebo in treatment of diarrhoea predominant irritable bowel syndrome? *J Fam Med Prim Care*. oct 2019;8(10):3173-8.
17. Passaretti S, Guslandi M, Imbimbo B, Daniotti S, Tittobello A. Effects of cimetropium bromide on gastrointestinal transit time in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 1989;3(3):267-276.
18. Dobrilla G, Imbimbo B, Piazzi L, Bensi G. Longterm treatment of irritable bowel syndrome with cimetropium bromide: a double blind placebo controlled clinical trial. *Gut*. 1990;31(3):355-358.
19. Zheng L, Lai Y, Lu W, Li B, Fan H, Yan Z, et al. Pinaverium Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in a Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. juill 2015;13(7):1285-1292.e1.
20. Zheng L, Lu W, Xiao Q, Lai Y, Fan H, Sun Y, et al. Assessing the post-treatment therapeutic effect of pinaverium in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 6 juill 2021;11(1):13894.
21. Schmulson MJ, Chiu-Ugalde J, Sáez-Ríos A, López-Colombo A, Mateos-Pérez GJ, Remes-Troche JM, et al. Efficacy of the Combination of Pinaverium Bromide 100 mg Plus Simethicone 300 mg in Abdominal Pain and Bloating in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Placebo-controlled Trial. *J Clin Gastroenterol*. avr 2020;54(4):e30-9.
22. Chassany O, Bonaz B, Bruley DES Varannes S, Bueno L, Cargill G, Coffin B, et 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(9):1115-1123.
23. Shin SY, Cha BK, Kim WS, Park JY, Kim JW, Choi CH. The Effect of Phloroglucinol in Patients With Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *J Neurogastroenterol Motil*. 30 janv 2020;26(1):117-27.
24. Rai R, Dwivedi M, Kumar N. Efficacy and safety of drotaverine hydrochloride in irritable bowel syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Saudi J Gastroenterol*. 2014;20(6):378-382.
25. Xue XC, Qi XX, Wan XY. Randomized controlled study of efficacy and safety of drotaverine hydrochloride in patients with irritable bowel syndrome. *Medicine (Baltimore)*. déc 2017;96(51):e9235.
26. Battaglia G, Morselli-Labate A, Camarri E, Francavilla A, De Marco F, Mastropaolo G, et al. Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(10):1003-1010.
27. Clavé P, Acalovschi M, Triantafillidis JK, Uspensky YP, Kalayci C, Shee V, et al. Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. août 2011;34(4):432-42.
28. Page JG, Dirnberger GM. Treatment of the irritable bowel syndrome with Benty (dicyclomine hydrochloride). *J Clin Gastroenterol*. juin 1981;3(2):153-6.
29. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 10 août 2011;2011(8):CD003460.
30. La revue francophone de médecine générale

Figure 1 – Diagramme de flux



## Annexe – Résumé des 4 essais inclus à bas risque de biais

### CHASSANY, 2008

Méthode	Groupes parallèles Multicentrique Randomisé Double aveugle Analyse en ITT modifiée et gestion des données manquantes par LOCF Traitement de 1 semaine
Participants	307 patients inclus : 155 dans le groupe Phloroglucinol et 152 dans le groupe Placebo  Critères d'inclusion : âge de 18 à 75 ans, SII selon critère de Rome II, douleur abdominale au moins deux jours dans la semaine avant l'inclusion  Critères d'exclusion : anxiété, SII depuis plus de 10 ans, troubles gastro-intestinal autre que SII, pathologie médicale décompensée, prise de Phloroglucinol dans le mois avant l'étude  Données manquantes : 37/307 soit 12% (cf. notes)
Intervention	PHLOROGLUCINOL 62,2 mg + TRIMETHYLPHLOROGLUCINOL 80 mg, 2 comprimés par jour pendant 1 semaine ± 2 comprimés par jour
Contrôle	Placebo identique en apparence
Critère de jugement principal	Diminution relative (en %) de la douleur abdominale entre J0 et J7 mesurée par une échelle visuelle analogique de 0 (absence de douleur) à 100 mm (douleur maximale)
Critères de jugement secondaires	Intensité de la douleur abdominale évaluée quotidiennement Taux de répondeurs : diminution ≥ 50% de la douleur abdominale entre J0 et J7 Nombre de patients ayant recours à des comprimés supplémentaires Nombre total de comprimés consommés Effets secondaires
Résultats	Analyse en ITT modifiée, 300 patients analysés sur 307 patients inclus  <b>Diminution relative de la douleur abdominale entre J0 et J7 (%) :</b> Groupe Phloroglucinol : Mean ± SD = 57,8 ± 31,7 Groupe Placebo : Mean ± SD = 46,3 ± 34,7 IC95 [4.0 , 10.1] $p = 0,0029$
Nature des résultats	Confirmatoire : Diminution relative de la douleur abdominale
Notes	Données manquantes : 307 patients inclus mais 270 ont terminé l'étude soit 37 données manquantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe Phloroglucinol : 20 données manquantes (1 pour absence de traitement, 2 pour levée d'aveugle, 1 perdu de vue, 1 pour non-respect des critères d'inclusion, 3 pour contre-indication au traitement, 11 pour inobservance, 1 pour manque d'évaluation de la douleur abdominale)</li> <li>- Groupe Placebo : 17 données manquantes (1 pour absence de traitement, 1 pour retrait de consentement, 1 pour levée d'aveugle, 2 pour contre-indication au traitement, 11 pour inobservance, 1 pour manque d'évaluation de la douleur abdominale)</li> </ul>

Méthode	<p>Groupes parallèles          Multicentrique en Hongrie et en Pologne          Stratification par pays          Randomisation centralisée par un Système de Réponse Vocale Interactive indépendant          Blocs de 4 et Allocation 1:1          Double aveugle          Analyse en ITT modifiée et gestion des données manquantes par LOCF          Traitement de 4 semaines (avec visites à S1,S2, S4)</p>
Participants	<p>412 patients inclus : 207 dans le groupe Alvéline citrate et 205 dans le groupe Placebo</p> <p>Critères d'inclusion : SII selon critère de Rome III, symptômes évoluant depuis moins de 5 ans, douleur abdominale ou inconfort au moins 2 jours par semaine avant l'inclusion, intensité de la douleur abdominale <math>\geq 60</math> mm sur une échelle visuelle analogique de 0 à 100 mm dans les 7 jours avant la randomisation</p> <p>Critères d'exclusion : critères évoquant une pathologie organique, antécédent de cancer ou de chirurgie gastro-intestinale, pathologie hépatique aiguë ou incontrôlée, intolérance à la molécule ou utilisation d'Alvéline citrate dans les 6 derniers mois</p> <p>Données manquantes : 13/412 soit 3,1% (cf. notes)</p>
Intervention	ALVERINE CITRATE 60 mg + SIMETICONE 300 mg, 3 fois par jour pendant 4 semaines
Contrôle	Placebo identique en apparence
Critère de jugement principal	Amélioration de la douleur abdominale évaluée par une EVA de 0 à 100 mm entre S0 et S4 Taux de répondeurs : diminution d'au moins 50% de l'EVA à S4 par rapport à S0
Critères de jugement secondaires	<p>Amélioration globale des symptômes à S4 évaluée par une échelle sur 5 (« le traitement m'aide à l'amélioration de mes troubles digestifs » : pas du tout d'accord, pas d'accord, ni d'accord ni pas d'accord, d'accord, complètement d'accord)</p> <p>Intensité de la douleur abdominale à S1 et S2</p> <p>Qualité de vie évaluée entre S0 et S4 selon une échelle de 1 à 5 (« mes troubles digestifs limitent mes activités quotidiennes » 1 = extrêmement d'accord à 5 = pas du tout d'accord)</p>
Résultats	<p>Analyse en ITT modifiée, 409 analysés sur 412 patients inclus</p> <p><b>Taux de répondeurs sur l'amélioration de la douleur abdominale à S4 :</b> (cf. notes)          Groupe Alvéline : 46,8%          Groupe Placebo : 34,3%          OR 1,30 IC95 [1.06 , 1.59]  <math>p = 0,01</math></p> <p><b>Qualité de vie à S4 :</b>          Groupe Alvéline : Mean <math>\pm</math> SD = 0,97 <math>\pm</math> 1,09 (n = 203)          Groupe Placebo : Mean <math>\pm</math> SD = 0,76 <math>\pm</math> 1,04 (n = 198)  <math>p = 0,08</math></p>
Nature des résultats	<p>Confirmatoire : Taux de répondeurs sur l'amélioration de la douleur abdominale</p> <p>Exploratoire : Qualité de vie</p>
Notes	<p>Données manquantes : 412 patients inclus mais 399 ont terminé l'étude soit 13 perdus de vue</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe Alvéline citrate : 5 données manquantes (1 pour manque d'efficacité du traitement, 1 pour effets secondaires, 1 pour retrait de consentement, 1 perdu de vue, 1 pour inobservance)</li> <li>- Groupe Placebo : 8 données manquantes (4 pour manque d'efficacité du traitement, 2 pour effets secondaires, 1 pour retrait de consentement, 1 pour perdus de vue)</li> </ul> <p>Taux de répondeurs (CJP) :          Analyse en ITT avec gestion des données manquantes par la méthode du pire scénario dans REVMAN soit :          Groupe Alvéline : 96/207 soit 46,4%          Groupe placebo : 71/205 soit 34,6%</p> <p>ITT modifiée : (cf. mail <i>(Annexe 10)</i> envoyé pour données des 3 manquantes)</p>

Méthode	Groupes parallèles Monocentrique Randomisation par ordinateur Allocation 1:1 Double aveugle Analyse en ITT Traitement de 4 semaines (avec visites à S4)
Participants	144 patients inclus : 72 dans chaque groupe  Critères d'inclusion : âge entre 18 et 70 ans, SII sur critère de Rome II, parasitologie des selles négative, bilan biologique normal  Critères d'exclusion : grossesse ou allaitement, fièvre, sang dans les selles, perte de poids récente, autre pathologie gastro-intestinale, autre traitement pour douleur abdominale  Données manquantes : 9/144 patients soit 6,25% (cf. notes)
Intervention	DROTAVERINE HYDROCHLORYDRATE 80 mg, 3 fois par jour pendant 4 semaines
Contrôle	Placebo identique en apparence
Critères de jugement principaux	Douleur abdominale mesurée par une échelle visuelle analogique (de 1 = léger à 10 = insupportable) Fréquence moyenne des selles par semaine
Critères de jugement secondaires	Échelle de Bristol Échelle de qualité de vie sur 36 items
Résultats	<b>Douleur abdominale à S4 :</b> Groupe Drotavérine : Mean $\pm$ SD = 1,8 $\pm$ 0,7 (total = 72) Groupe Placebo : Mean $\pm$ SD = 4,4 $\pm$ 1,5 (total = 72) $p < 0,01$  <b>Qualité de vie à S4 :</b> Groupe Drotavérine : Mean $\pm$ SD = 46,8 $\pm$ 22,2 Groupe Placebo : Mean $\pm$ SD = 49,6 $\pm$ 23,4 $p = 0,46$ (cf. notes)
Nature des résultats	Confirmatoire : Douleur abdominale Exploratoire : Qualité de vie
Notes	9 données manquantes (5 dans le groupe Drotavérine et 4 dans le groupe Placebo) : - Groupe Drotavérine : 1 pour effets secondaires, 2 pour retrait de consentement et 2 pour déménagement - Groupe Placebo : 3 pour retrait de consentement et 1 pour déménagement  Concernant le CJS portant sur la qualité de vie, nous n'avons pas de donnée numérique sur le score global mais uniquement sur les items indépendants. Aucun résultat n'est significatif. Nous avons choisi de prendre l'item qui nous semblait le plus pertinent qui est le « changement de santé globale"

**CHAKRABORTY, 2019**

Méthode	Groupes parallèles Monocentrique Randomisation par ordinateur Allocation par enveloppes opaques scellées Double aveugle Traitement de 8 semaines (avec visites à S4 et S8)
	40 patients inclus : 20 dans chaque groupe
Participants	Critères d'inclusion : âge ≥ 18 ans, douleurs abdominales récurrentes ou inconfort pendant au moins 3 jours par mois dans les 3 derniers mois, avec un antécédent de selles liquides ou de diarrhées plus de 3 fois par jour (Rome IV)  Critères d'exclusion : moins de 3 selles par jour, selles dures ou exonération difficile, grossesse ou allaitement, pathologies chroniques, prise récente de corticostéroïdes ou probiotiques  Données manquantes : 0
Intervention	MEBEVERINE 200 mg, 2 fois par jour pendant 8 semaines
Contrôle	Placebo identique en apparence
Critère de jugement principal	Nombre de selles par jour sur les 7 derniers jours, reporté à l'inclusion, puis à S4 et S8 (critère confirmatoire non exploité dans notre étude)
Critères de jugement secondaires	Intensité de la douleur abdominale mesurée selon une échelle de 1 à 3 (1 = absence/faible, 2 = modérée, 3 = sévère) Qualité de vie selon score IBS-QOL
Résultats	<b>Intensité de la douleur abdominale à S8 :</b> Groupe Mébévérine : Mean ± SD = 1,3 ± 0,57 Groupe Placebo : Mean ± SD = 1,5 ± 0,75 $p = 0,615$  <b>Qualité de vie à S8 :</b> aucune donnée numérique disponible « pas de différence statistiquement significative retrouvée au cours du suivi »
Nature des résultats	Exploratoires

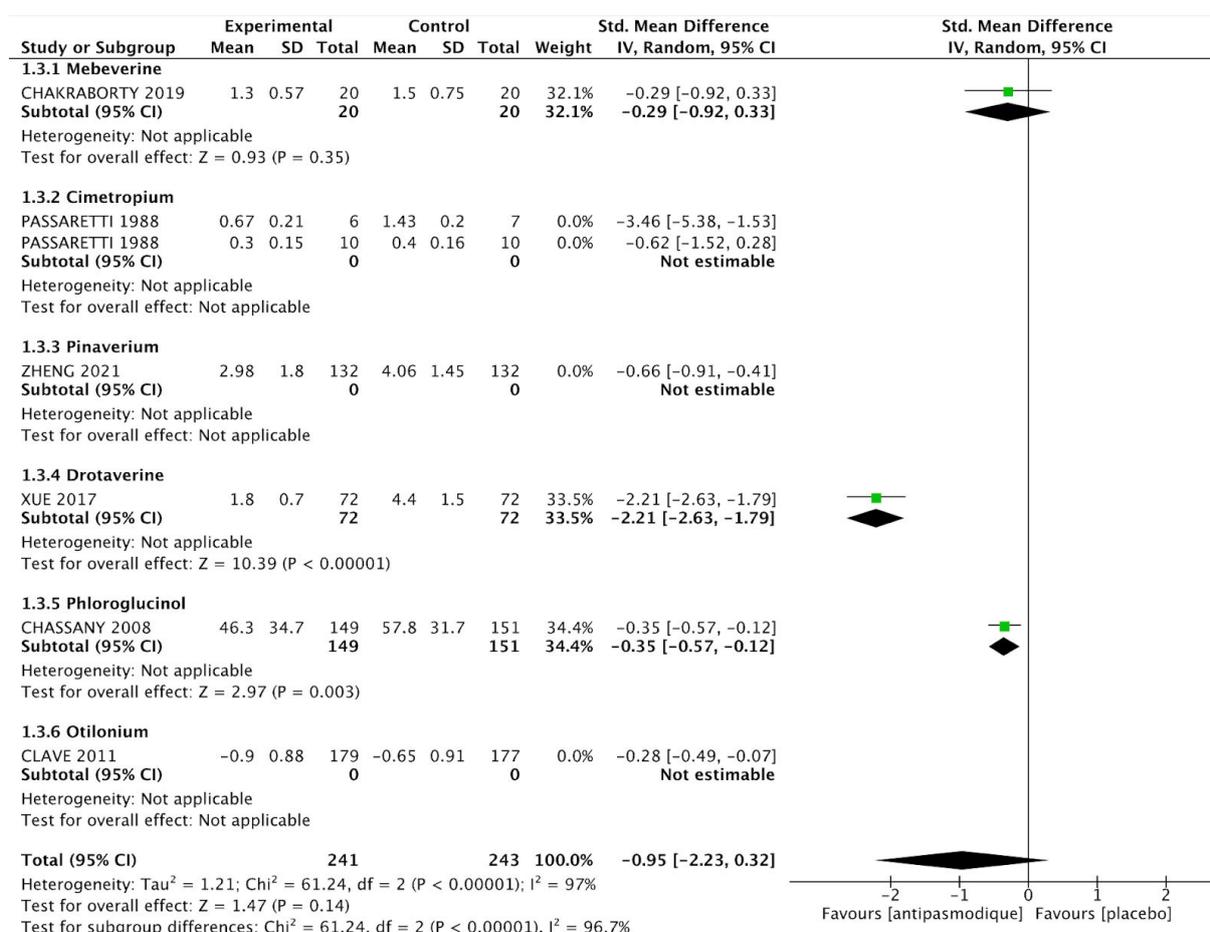
**Tableau 1 – Caractéristiques des essais**

	P.I.C.O				Évaluation				
	Inclusion	Population Exclusion	AS	Pbo	Intervention	Outcome CJP CJS	Critère de jugement	Nature du critère	Comparaison avec Pbo
<b>CHASSANY</b>	Age de 18 à 75 ans SII selon critère de Rome II Douleur abdominale au moins deux jours dans la semaine avant	Anxiété SII depuis plus de 10 ans Troubles gastro-intestinal autre que SII Pathologie médicale décompensée Prise de Phloroglucinol dans	155	152	PHLOROGLUCINOL 62,2 mg + TRIMETHYLPHLOROGLUCINOL 80 mg, 2 comprimés par jour pendant une semaine	Diminution relative de la douleur abdominale  Intensité Taux de répondeurs Comprimés supplémentaires et consommés Effets secondaires	Douleur abdominale	Confirmatoire	$p = 0,0029$
<b>WITTMANN</b>	Critère de Rome III Symptômes < 5 ans Douleur abdominale ou inconfort au moins 2j par semaine EN $\geq 10$ dans les 7 jours avant la randomisation	Pathologie organique Antécédent de cancer ou de chirurgie gastro-intestinale Pathologie hépatique aiguë Intolérance à la molécule ou	207	205	ALVERINE CITRATE 60 mg + SIMETHICONE 300 mg, 3 fois par jour pendant 4 semaines	Amélioration de la douleur abdominale	Douleur abdominale	Confirmatoire	$p = 0,01$
						Taux de répondeurs : moins 50% de	Qualité de vie	Exploratoire	$p = 0,08$
<b>XUE</b>	Age entre 18 et 70 ans Critère de Rome II Parasitologie des selles et bilan biologique normal	Grossesse ou allaitement Fièvre Sang dans les selles Perte de poids récente Autre pathologie gastro-intestinale Traitement pour douleur abdominale	72	72	DROTAVERINE HYDROCHLORYDRATE 80 mg, 3 fois par jour pendant 4 semaines	Douleur abdominale	Douleur abdominale	Confirmatoire	$p < 0,01$
						Fréquence des selles	Qualité de vie	Exploratoire	$p = 0,46$
<b>CHAKRABORTY</b>	> 18 ans Critère de Rome IV	Constipation Grossesse ou allaitement Maladies chroniques Prise récente de corticostéroïdes ou probiotiques	20	20	MEBEVERINE 200 mg, 2 fois par jour pendant 8 semaines	Nombres de selles par jour	Douleur abdominale	Exploratoires	$p = 0,615$
						Intensité de la douleur abdominale	Qualité de vie	Qualité de vie	Pas de donnée

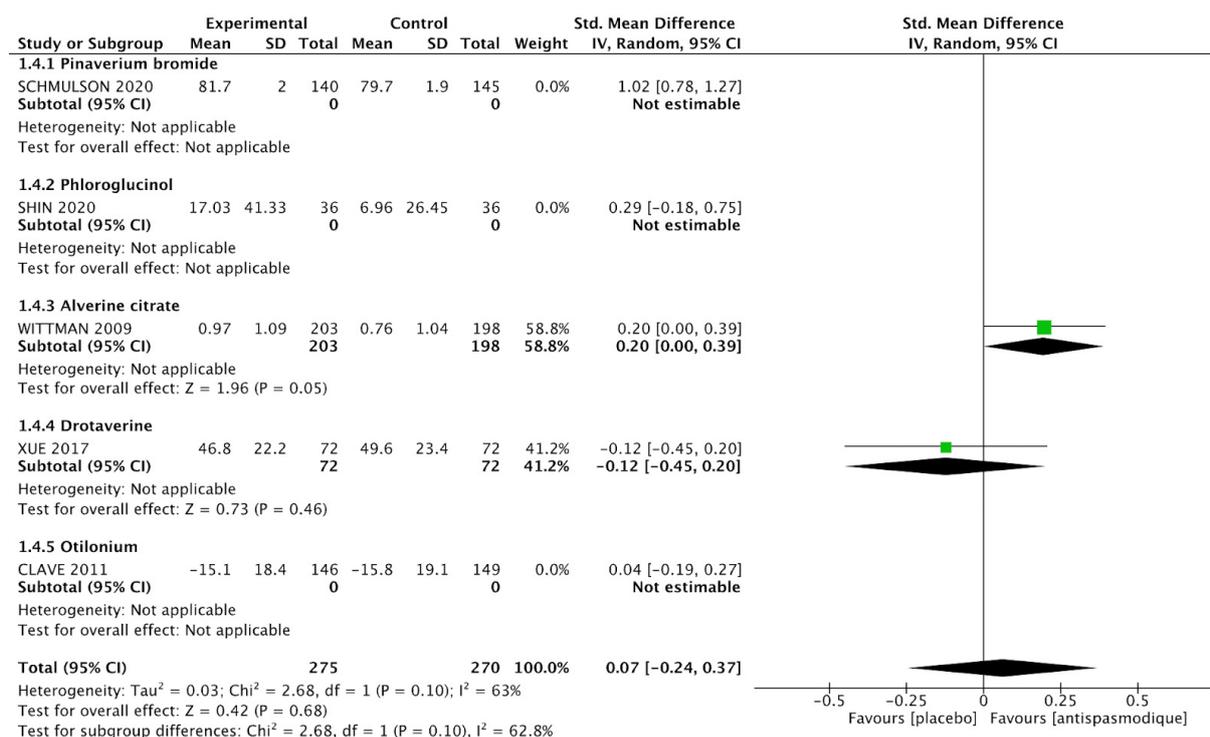
**Tableau 2 – Résultats des essais**

	Critère de Jugement	Antispasmodiques	Placebo	Résultats
<b>CHASSANY</b>	Douleur abdominale	Mean $\pm$ SD = 57,8 $\pm$ 31,7	Mean $\pm$ SD = 46,3 $\pm$ 34,7	IC95 [4.0 , 10.1] $p = 0,0029$
<b>WITTMANN</b>	Douleur abdominale	46,8%	34,3%	OR = 1,30 IC95 [1.06 , 1.59] $p = 0,01$
	Qualité de vie	Mean $\pm$ SD = 0,97 $\pm$ 1,09	Mean $\pm$ SD = 0,76 $\pm$ 1,94	$p = 0,08$
<b>XUE</b>	Douleur abdominale	Mean $\pm$ SD = 1,8 $\pm$ 0,7	Mean $\pm$ SD = 4,4 $\pm$ 1,5	$p < 0,01$
	Qualité de vie	Mean $\pm$ SD = 46,8 $\pm$ 22,2	Mean $\pm$ SD = 49,6 $\pm$ 23,4	$p = 0,46$
<b>CHAKRABORTY</b>	Douleur abdominale	Mean $\pm$ SD = 1,3 $\pm$ 0,57	Mean $\pm$ SD = 1,5 $\pm$ 0,75	$p = 0,615$
	Qualité de vie	Aucune donnée numérique disponible	Aucune donnée numérique disponible	Aucune donnée numérique disponible

**Figure 2**



**Figure 3**



Nom, prénom du candidat : DILLIES ANNE

## CONCLUSIONS

Le syndrome de l'intestin irritable est une pathologie chronique qui touche environ 5% de la population en France. C'est une pathologie bénigne qui associe des douleurs abdominales et des troubles du transit, et qui affecte de manière importante la qualité de vie des patients.

L'origine de ce syndrome est à ce jour encore mal connue, mais semble multifactorielle. Par conséquent, la prise en charge est globale, et repose notamment sur la prise de médicaments antispasmodiques. Cette classe de médicaments est couramment prescrite en soins primaires.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité des antispasmodiques dans le syndrome de l'intestin irritable chez l'adulte, par une revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais contrôlés randomisés.

Une recherche bibliographique a été réalisée sur les bases de données MEDLINE, Clinicaltrial.gov et CENTRAL (Cochrane). Le risque de biais a été évalué grâce à l'outil RoB2. Les critères de jugement évalués étaient l'amélioration de douleur abdominale, l'amélioration de la qualité de vie et l'amélioration du bien-être global. Des analyses en sous-groupe par molécule ont été effectuées. Les méthodes REB et GRADE ont été utilisées pour évaluer le niveau de preuve global de l'efficacité.

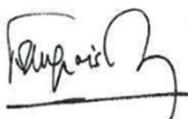
Au total, 15 essais ont été inclus, avec 3126 patients au total. Seuls 4 d'entre eux étaient à faible risque de biais selon le RoB2, portant sur l'Alvérine citrate / Siméticone, la Mébévérine, le Phloroglucinol et la Drotavérine. Les études évaluant les autres antispasmodiques étaient à risque de biais intermédiaire ou élevé. L'évaluation par la méthode REB aboutit à « résultat probant à confirmer » pour l'Alvérine citrate / Siméticone, la Drotavérine et le Phloroglucinol dans le cadre de l'amélioration de la douleur abdominale. L'évaluation selon cette même méthode conclut à l'absence de preuve d'efficacité des autres molécules étudiées sur la douleur abdominale ainsi que sur les autres critères de jugement évalués comme le bien-être global et la qualité de vie. L'évaluation par la méthode GRADE conclut à l'efficacité des antispasmodiques sur la douleur abdominale avec un niveau de preuve de qualité faible. L'évaluation par cette méthode conclut à un niveau de preuve très faible concernant l'inefficacité des antispasmodiques sur le bien-être global et la qualité de vie.

Les antispasmodiques, en particulier l'Alvérine citrate / Siméticone et le Phloroglucinol, semblent avoir une efficacité sur la douleur abdominale dans le syndrome de l'intestin irritable. La pertinence clinique de cet effet reste faible. De nouveaux essais contrôlés randomisés pour confirmer ces résultats seraient souhaitables. Il paraît donc nécessaire de se questionner sur leur prescription et d'impliquer le patient dans cette réflexion pour une prise de décision médicale partagée.

Le Président de jury,

VU, Nom et Prénom

Pr François MION



Le Doyen de la Faculté de Médecine Signature  
et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux

Professeur Philippe PAPAREL



Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 09/01/2024



Anne DILLIES et Lucie RICHAUD

## EFFICACITÉ DES ANTISPASMODIQUES DANS LE SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE : REVUE SYSTÉMATIQUE ET MÉTA-ANALYSE DES ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS

Thèse de Médecine générale – année 2024 – N° 5

### RÉSUMÉ

**Introduction :** Le syndrome de l'intestin irritable est une pathologie chronique qui touche environ 5% de la population en France. C'est une pathologie bénigne qui associe des douleurs abdominales et des troubles du transit, et qui affecte de manière importante la qualité de vie des patients. L'origine de ce syndrome est à ce jour encore mal connue, mais semble multifactorielle. Par conséquent, la prise en charge est globale, et repose notamment sur la prise de médicaments antispasmodiques. Cette classe de médicaments est couramment prescrite en soins primaires.

**Objectif :** L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité des antispasmodiques dans le syndrome de l'intestin irritable chez l'adulte, par une revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais contrôlés randomisés.

**Méthode :** Une recherche bibliographique a été réalisée sur les bases de données MEDLINE, Clinicaltrial.gov et CENTRAL (Cochrane). Le risque de biais a été évalué grâce à l'outil RoB2. Les critères de jugement évalués étaient l'amélioration de douleur abdominale, l'amélioration de la qualité de vie et l'amélioration du bien-être global. Des analyses en sous-groupe par molécule ont été effectuées. La méthode REB et la méthode GRADE ont été utilisées pour évaluer le niveau de preuve global de l'efficacité.

**Résultats :** 15 essais ont été inclus, avec 3126 patients au total. Seuls 4 d'entre eux étaient à faible risque de biais selon le RoB2, portant sur l'Alvérine citrate / Siméticone, la Mébévérine, le Phloroglucinol et la Drotavérine. Les études évaluant les autres antispasmodiques étaient à risque de biais intermédiaire ou élevé. L'évaluation par la méthode REB aboutit à « résultat probant à confirmer » pour l'Alvérine citrate / Siméticone, la Drotavérine et le Phloroglucinol dans le cadre de l'amélioration de la douleur abdominale. L'évaluation selon cette même méthode conclut à l'absence de preuve d'efficacité des autres molécules étudiées sur la douleur abdominale ainsi que sur les autres critères de jugement évalués comme le bien-être global et la qualité de vie. L'évaluation par la méthode GRADE conclut à l'efficacité des antispasmodiques sur la douleur abdominale avec un niveau de preuve de qualité faible. L'évaluation par cette méthode conclut à un niveau de preuve très faible concernant l'inefficacité des antispasmodiques sur le bien-être global et la qualité de vie.

**Conclusion :** Les antispasmodiques, en particulier l'Alvérine citrate / Siméticone et le Phloroglucinol, semblent avoir une efficacité sur la douleur abdominale dans le syndrome de l'intestin irritable. De nouveaux essais contrôlés randomisés pour confirmer ces résultats seraient souhaitables. La pertinence clinique de cet effet reste faible. Il paraît donc nécessaire de se questionner sur leur prescription et d'impliquer le patient dans cette réflexion pour une prise de décision médicale partagée.

### MOTS CLÉS

Antispasmodics, trimebutine, phloroglucinol, pinaverium, mebeverine, papaverine, alverine, irritable bowel syndrome, functional colonic disease, irritable colon, randomised controlled trial

### JURY

Président : Monsieur le Professeur MION François  
Membres : Monsieur le Professeur BOUSSAGEON Rémy  
Monsieur le Professeur LEGA Jean-Christophe  
Madame le Docteur MAYNIÉ-FRANÇOIS Christine

**DATE DE SOUTENANCE :** 25 janvier 2024

### Email

[lucie.richaud@etu.univ-lyon1.fr](mailto:lucie.richaud@etu.univ-lyon1.fr)  
[anne.dillies@etu.univ-lyon1.fr](mailto:anne.dillies@etu.univ-lyon1.fr)  
[remy.boussageon@univ-lyon1.fr](mailto:remy.boussageon@univ-lyon1.fr)