Minerva - Analyse - 19/03/2025

L'amitriptyline pour le syndrome de l'intestin irritable ?

Référence
Ford AC, Wright-Hughes A, Alderson SL, et al. Amitriptyline at low-dose and titrated for irritable bowel syndrome as second-line treatment in primary care (ATLANTIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023;402:1773-85. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01523-4

Analyse de
Johannes Samyn, Oscar Lemmens, studenten 3de master geneeskunde, UGent,
Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Quel est l'effet de l'amitriptyline à faible dose par rapport à un placebo pour le traitement du syndrome de l'intestin irritable chez les adultes présentant des symptômes persistants malgré un traitement symptomatique initial ?

Contexte

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est une affection fréquente. Sa prévalence varie de 5 à 10% à l'échelle mondiale. Son impact est important, tant sur le patient (qualité de vie diminuée) que sur la société (coûts de santé élevés). En Belgique, 5,5% des personnes présentant des troubles intestinaux répondent aux **critères de ROME IV** pour le syndrome de l'intestin irritable. Par ailleurs, 17,6% ont ce qu'on appelle un autodiagnostic de syndrome de l'intestin irritable sans répondre aux critères de ROME IV mais avec des symptômes comparables, un impact sur la qualité de vie et le recours aux soins de santé (1). Le syndrome de l'intestin irritable évolue généralement de façon bénigne. Informer le patient, le rassurer et gérer les symptômes sont essentiels pour le traitement (2). La plupart des patients réagissent bien aux modifications du mode de vie et du régime alimentaire. Les patients chez qui les symptômes persistent ont souvent besoin d'adjoindre un traitement médicamenteux et une psychothérapie, en fonction des symptômes prédominants et de leur gravité. Par exemple, les laxatifs peuvent soulager les symptômes en cas de syndrome de l'intestin irritable avec prédominance de constipation (SII-C), tandis que les inhibiteurs du transit peuvent être utiles en cas de syndrome de l'intestin irritable avec prédominance de diarrhée (SII-D). Lorsque les symptômes de douleur abdominale sont au premier plan, le patient peut prendre du paracétamol ou de l'huile de menthe poivrée (2).

Le guide de pratique du NICE indique d'envisager un antidépresseur tricyclique (ATC) à faible dose, tel que l'amitriptyline, comme traitement de deuxième intention en cas d'effet insuffisant de ces traitements symptomatiques initiaux (3). Minerva a déjà publié un commentaire sur une méta-analyse montrant un effet bénéfique des antidépresseurs tricycliques dans le syndrome de l'intestin irritable (4,5). L'effet de l'ATC à faible dose est attribué à une influence sur la douleur et la motilité gastro-intestinale plutôt que sur l'humeur. Cependant, les preuves de l'effet de l'ATC dans le syndrome de l'intestin irritable proviennent principalement d'études à petite échelle en milieu spécialisé (4,5) Une récente étude randomisée contrôlée menée en double aveugle a donc examiné l'effet de l'ATC dans le syndrome de l'intestin irritable dans une population en soins de première ligne (6).

Résumé

Population étudiée

- des personnes susceptibles d'être admissibles pour l'étude ont été trouvées à partir des dossiers des médecins généralistes sur la base de la nomenclature SnoMed CT (*Systematized*

nomenclature of Medicine Clinical Terms), et elles ont été invitées à participer à l'étude par courrier postal ou lors d'une visite chez le médecin généraliste

- critères d'inclusion :
  - âge > 18 ans
  - diagnostic de syndrome de l'intestin irritable (SII) posé en première ligne selon la classification ROME IV tenant compte de tous les sous-types (SII avec prédominance de constipation (SII-C), SII avec prédominance de diarrhée (SII-D), SII avec alternance de diarrhée et de constipation (transit de type mixte, SII-M), SII non classifié)
  - symptomatologie active se traduisant par un score de sévérité **(*Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System*, IBS-SSS)** > 75
  - échec d'un traitement de premier choix selon le guide de pratique du NICE (conseils sur le mode de vie, régime alimentaire, fibres, laxatifs, antidiarrhéiques, spasmolytiques)
  - résultats normaux aux analyses biologiques portant sur l'hémoglobine, la numération des globules blancs et des plaquettes et la CRP, et résultat négatif pour l'anti-transglutaminase.
  - absence d'idées suicidaires
  - les participantes qui n'étaient pas ménopausées ou stérilisées chirurgicalement devaient prendre des mesures contraceptives efficaces
- critères d'exclusion :
  - âge > 61 ans et pas de consultation chez le médecin généraliste au cours de l'année écoulée
  - satisfaire aux critères NICE pour une orientation vers un spécialiste en raison d'une suspicion de cancer du bas appareil gastro-intestinal, de maladie cœliaque ou de maladie inflammatoire de l'intestin
  - antécédents de cancer colorectal, participation simultanée à une autre étude, grossesse, allaitement
  - être sous traitement par un ATC ou présenter des contre-indications ou avoir une allergie à un ATC
- finalement, inclusion de 463 personnes dans 55 cabinets de médecine générale en Angleterre, la plupart étant des femmes (68%) ; âge moyen : 48,5 ans (ET 16,1) ; un peu plus de 80% des participants présentaient un sous-type SII-D ou SII-M ; 85% avaient un score IBS-SSS modéré à sévère, le score moyen pour l'ensemble des participants étant de 272,8 (ET 90,3) ; le score à l'échelle d'évaluation de l'anxiété et de la dépression ***(Hospital Anxiety and Depression*, HADS)** était normal (< 8) chez 84% des participants.

Protocole de l'étude

Étude randomisée, contrôlée, menée en double aveugle avec deux groupes :

- groupe intervention : amitriptyline pendant 6 mois ; il a été demandé aux participants de commencer par une dose de 10 mg (un comprimé) le soir, et, pendant 3 semaines, d'augmenter la dose en fonction des effets indésirables et de la réponse aux symptômes, jusqu'à un maximum de 30 mg le soir (trois comprimés) ; après cette période de 3 semaines avec augmentation de la dose, les participants étaient autorisés à ajuster la dose par eux-mêmes dans un écart de 10 à 30 mg
- groupe témoin : placebo selon le même schéma de titration pendant 6 mois
- suivi des idées suicidaires lors d'appels téléphoniques par le personnel infirmier la semaine 1, la semaine 3, le mois 6, le mois 9 (et le mois 12 pour les participants qui y consentaient)
- les participants ont été invités à remplir des questionnaires en ligne au début de l'étude et aux mois 3, 6 et 12, ainsi qu'à répondre chaque semaine à une question subjective (« Ressentez-vous un soulagement suffisant de vos symptômes du syndrome de l'intestin irritable ? »).

Mesure des résultats

- principal critère de jugement : symptomatologie de l'intestin irritable des patients à 6 mois, mesurée à l'aide du score IBS-SSS
- critères de jugement secondaires :
    - soulagement des symptômes, mesuré à l'aide de **l'évaluation subjective globale du soulagement (*Subjective Global Assessment of Relief*, SGA of Relief) des symptômes de l'intestin irritable** à 6 mois ; les participants qui répondaient au traitement étaient définis étant comme ceux qui avaient obtenu au moins « un certain soulagement des symptômes »
    - anxiété et dépression, mesurées à l'aide du score à l'échelle d'évaluation de l'anxiété et de la dépression ***(Hospital Anxiety and Depression*, HADS)** à 3, 6 et 12 mois
    - capacité à participer au travail et à d'autres activités, mesurée à l'aide de l'échelle d'adaptation sociale et professionnelle **(*Work and Social Adjustment Scale*, WSAS)** à 3, 6 et 12 mois
    - effets indésirables, mesurés à l'aide de la liste de contrôle des effets secondaires des antidépresseurs **(*Antidepressant Side-Effect Checklist*, ASEC)** à 3, 6 et 12 mois
    - satisfaction subjective à l'égard de la thérapie
    - observance
- analyse en intention de traiter.

Résultats

- après 6 mois, le score IBS-SSS était plus faible, et ce de manière statistiquement significative, dans le groupe amitriptyline que dans le groupe témoin (différence moyenne de -27 points (avec IC à 95% de -46,9 à -7,1 ; p = 0,0079)
- après 6 mois, un nombre statistiquement plus élevé de personnes dans le groupe amitriptyline que dans le groupe témoin ressentaient au moins un « certain soulagement des symptômes » au SGA (RC de 1,78 avec IC à 95% de 1,19 à 2,66 ; p = 0,0050).
- pas de différence entre les deux groupes quant à l'anxiété et la dépression, ni à l'échelle WSAS à 3 et 6 mois
- les effets indésirables étaient plus nombreux dans le groupe amitriptyline que dans le groupe placebo après 3 mois (score ASEC de 1,39 avec IC à 95% de 0,29 à 2,50), mais pas après 6 mois ; les effets indésirables dans le groupe amitriptyline étaient principalement dus aux propriétés anticholinergiques du médicament (sécheresse de la bouche, somnolence, vision floue et troubles urinaires)
- après 6 mois, un plus grand nombre de patients du groupe amitriptyline que du groupe placebo suivaient le traitement (74% contre 68%) et étaient prêts à continuer à le prendre (58% contre 47% ; p = 0,018).

Conclusion des auteurs

Selon les auteurs, il s'agit de la plus grande étude sur les antidépresseurs tricycliques dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable. Ils concluent que l'amitriptyline à faible dose titrée s'est avérée supérieure au placebo en tant que traitement de deuxième intention dans le syndrome de l'intestin irritable pour plusieurs critères de jugement, et elle s'est avérée sûre et bien tolérée. Les médecins généralistes devraient proposer une faible dose d'amitriptyline aux patients souffrant de syndrome de l'intestin irritable et présentant des symptômes persistants dans le cadre d'un traitement de premier choix, sous réserve d'un soutien approprié pour l'adaptation de la dose en fonction du patient, comme cela a été fait dans cette étude.

Financement de l'étude

Soutien financier du programme d'évaluation des technologies de la santé du National Institute for Health and Care Research.

Conflits d'intérêts des auteurs

Huit auteurs déclarent avoir reçu des honoraires des organisations gouvernementales, plusieurs déclarent avoir reçu des honoraires du NIHR, d'être membres de comités de pilotage ou avoir reçu

des honoraires de conférenciers d'institutions de recherche officielles ; les autres auteurs ne déclarent aucun intérêt.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Cette RCT de phase 3 a été conçue correctement, avec une question clinique claire et une description correcte des critères d'inclusion et d'exclusion. Les personnes chez qui une maladie gastro-intestinale organique était suspectée ont été exclues. L'intervention a également été décrite avec précision. La randomisation a été effectuée de manière adéquate avec une stratification pour un score ≥ 8 sur l'échelle HADS. L'aspect, l'emballage et l'étiquetage du médicament de l'étude étaient identiques dans le groupe intervention et dans le groupe placebo. Les patients, les médecins et les chercheurs n'ont donc pas été informés de l'attribution, ce qui est très important parce que tous les résultats ont été évalués par les participants eux-mêmes. L'analyse des résultats a été effectuée en intention de traiter. La proportion de sorties d'étude était très faible. À 6 mois, des données de suivi étaient disponibles concernant 204 des 232 participants (soit 88%) du groupe amitriptyline et 197 des 231 participants (soit 85%) du groupe placebo. Les participants qui n'ont pas respecté le protocole étaient au nombre de 6 (soit 1%), dont 4 qui ont gravement enfreint le protocole et qui ont été exclus de l'analyse per protocole. Les analyses de sensibilité sur la base de la population per protocole ont donné des résultats comparables, tant pour le principal critère de jugement que pour les critères de jugement secondaires.

Discussion des résultats

L'étude a été menée dans le cadre de la médecine générale. On peut donc considérer que les résultats sont pertinents pour la pratique clinique quotidienne des médecins généralistes. La majorité des participants (68%) étaient des femmes, ce qui correspond à l'épidémiologie du syndrome de l'intestin irritable. Cependant, il s'agissait presque exclusivement de Blancs (97%), et plus de 80% des participants présentaient le sous-type SII-D ou SII-M. On ne sait pas dans quelle mesure les résultats sont également valables pour les sous-types SII-C et SII non classifié. 85% des participants avaient un score IBS-SSS moyen (175-299) ou sévère (300-500). La faible proportion de patients présentant une forme de sévérité minime était prévisible, car seuls ont été inclus les participants chez qui le traitement de premier choix n'avait pas apporté une amélioration suffisante. Mais cela implique que les résultats de cette étude ne peuvent pas être extrapolés aux patients présentant une forme de sévérité minime et/ou une bonne réponse au traitement initial de premier choix.

Dans cette étude, on a pu mettre en évidence une diminution statistiquement significative de 27 points au IBS-SSS en faveur de l'amitriptyline après 6 mois. La différence cliniquement pertinente prédéterminée était de 35 points ; elle n'a pas été atteinte. Cependant, l'intervalle de confiance à 95% contenait le seuil de 35 points, ce qui fait qu'un effet cliniquement pertinent de l'amitriptyline ne peut pas être exclu dans cette étude. Pourquoi les investigateurs ont-ils choisi une différence cliniquement pertinente de 35 points alors que, dans l'étude DOMINO (7), une réduction de ≥ 50 points au score IBS-SSS - conformément à l'étude de validation de 1987 (8) - était considérée comme une différence cliniquement pertinente entre le régime alimentaire et les spasmolytiques ? L'étude ATLANTIS s'est appuyée sur une étude antérieure qui comparait deux formes de thérapie cognitivo-comportementale à un traitement standard (9). On a tenu compte d'une réduction de 15 points au score IBS-SSS dans le groupe témoin, ce qui a permis d'abaisser le seuil entre les deux traitements actifs à 35 points. Il est possible que les chercheurs aient sous-estimé la réponse au placebo dans l'étude ATLANTIS. En effet, on a constaté une diminution importante du score IBS-SSS dans le groupe placebo (-68,9 (ET 109,3) par rapport à -99,2 (ET 112,9) dans le groupe amitriptyline). Une méta-analyse d'études contrôlées par placebo portant sur le SII a montré que les effets du placebo allaient de 16,0 à 71,4% (10). Il est d'ailleurs frappant de constater une réponse au placebo tellement élevée dans l'étude ATLANTIS, alors qu'il s'agit d'un groupe présentant principalement une symptomatologie modérée à sévère. Cela peut s'expliquer en partie par une autothérapie supplémentaire au cours de l'étude (le protocole le permettait). En outre, un système de notation subjectif est très sensible aux effets placebo, en particulier lorsqu'il s'agit d'une

maladie dont l'évolution est variable. ce qui, dans cette étude, est également visible dans la grande dispersion des scores dans les groupes d'intervention et de contrôle.
Outre l'effet limité, nous constatons une forte prévalence d'effets indésirables. Dans le groupe ATC, 99% des patients ont rapporté au moins un effet indésirable léger à sévère, et 27% ont rapporté au moins un effet indésirable sévère. Dans le groupe placebo, de nombreux effets indésirables ont également été signalés, respectivement 97% et 24%. Il est possible que les patients du groupe placebo aient ressenti davantage d'effets indésirables en raison de la brochure détaillée qui les avertissait des effets indésirables possibles. La plupart des effets indésirables étaient légers et concordaient aux effets anticholinergiques connus de l'amitriptyline. Toutefois, certains des effets indésirables les plus fréquemment signalés, tels que la diarrhée et la constipation (toutes deux signalées par plus de la moitié des patients) et les nausées, peuvent également être le signe d'un SII mal contrôlé. Cependant, l'impact des effets indésirables sur l'observance est faible. 74% des patients du groupe amitriptyline et 68% des patients du groupe placebo ont continué à respecter le traitement après 6 mois. Cela est probablement dû à la conception pragmatique de l'étude, qui permettait aux participants d'ajuster la dose de médicament en fonction de son efficacité et des effets indésirables. Pourtant, au bout de six mois, seulement un participant sur deux était disposé à continuer à prendre le médicament.
Étant donné que la taille d'effet est modeste et que des effets indésirables sont possibles, une prise de décision partagée (*shared-decision-making*) est essentielle. Les patients doivent être informés des avantages et des inconvénients possibles de l'amitriptyline en tant que traitement de deuxième intention pour le SII.

Que disent les guides de pratique clinique ?
Selon le guide de pratique du NICE (3), les antidépresseurs tricycliques (ATC) à faible dose peuvent être envisagés comme traitement du SII lorsque les laxatifs, le lopéramide ou les spasmolytiques restent sans effet. Il est recommandé de commencer par une faible dose (c'est-à-dire 5 à 10 mg équivalent à l'amitriptyline) une fois le soir et de surveiller correctement les éventuels effets indésirables. Si nécessaire, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 30 mg.

Conclusion de Minerva
Cette étude de phase 3, randomisée, contrôlée, en double aveugle, qui a été menée correctement dans une population de soins de première ligne, montre qu'une faible dose d'amitriptyline, par comparaison avec un placebo, a un effet limité sur les symptômes chez des adultes qui présentent des symptômes persistants du syndrome de l'intestin irritable malgré l'instauration initiale d'un traitement symptomatique. On ignore toutefois si cet effet est cliniquement pertinent, et, de plus, il faut tenir compte d'un effet placebo important. Cette étude ne permet pas de savoir quels sous-groupes répondent le mieux au traitement. En outre, l'amitriptyline est associée à de nombreux effets indésirables. Des recherches supplémentaires avec des analyses de sous-groupes et des analyses coût-efficacité sont nécessaires avant de mettre en œuvre ce traitement en médecine générale.

Références

1. Van den Houte K, Carbone F, Pannemans J, et al. Prevalence and impact of self-reported irritable bowel symptoms in the general population. United European Gastroenterol J 2019;7:307-15. DOI: 10.1177/2050640618821804
2. De Wit NJ, Masclee A, Minnaard MC, et al. Prikkelbaredarmsyndroom. NHG-Standaard (M71). Gepubliceerd: november 2022. Laatste aanpassing: november 2022.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management. Clinical guideline [CG61]. Published: 23 February 2008. Last updated: 04 April 2017.
4. Bouüaert C. Côlon irritable : antidépresseurs ou psychothérapie ? MinervaF 2010;9(2):22-3.
5. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Gut 2009;58:367-78. DOI: 10.1136/gut.2008.163162

6. Ford AC, Wright-Hughes A, Alderson SL, et al. Amitriptyline at low-dose and titrated for irritable bowel syndrome as second-line treatment in primary care (ATLANTIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023;402:1773-85. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01523-4
7. Carbone F, Van den Houte K, Besard L, et al; Domino Study Collaborators. Diet or medication in primary care patients with IBS: the DOMINO study- a randomised trial supported by the Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE Trials Programme) and the Rome Foundation Research Institute. Gut 2022;71:2226-32. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325821
8. Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. Aliment Pharmacol Ther 1997;11:395-402. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1997.142318000.x
9. Everitt HA, Landau S, O'Reilly G, et al; ACTIB trial group. Assessing telephone-delivered cognitive-behavioural therapy (CBT) and web-delivered CBT versus treatment as usual in irritable bowel syndrome (ACTIB): a multicentre randomised trial. Gut 2019;68:1613-23. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317805
10. Patel SM, Stason WB, Legedza A, et al. The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis. Neurogastroenterol Motil 2005;17:332-40. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00650.x