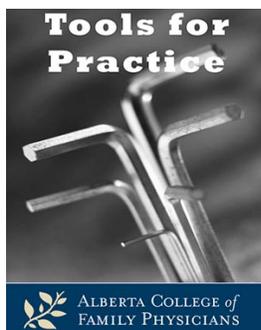


Tools for Practice est fièrement soutenu par l'Alberta College of Family Physicians (ACFP), organisme professionnel bénévole qui représente en Alberta plus de 4 500 médecins de famille, résidents en médecine familiale et étudiants en médecine. Établi il y a plus de soixante ans, l'ACFP s'efforce d'atteindre l'excellence en médecine familiale grâce à des activités de sensibilisation, à la formation médicale continue et à la recherche en soins primaires. www.acfp.ca

Le 12 juin 2017



Le syndrome du côlon irritable accompagné de constipation – le linaclotide est-il la solution?

Question clinique : Quelle est l'efficacité et l'innocuité du linaclotide pour traiter le syndrome du côlon irritable accompagné de constipation (SCI-C)?

Conclusion : Pour sept patients traités au linaclotide, un patient de plus que ceux qui reçoivent un placebo sera un « sujet répondant » [réduction de 30 % de la douleur et un transit intestinal spontané complet (TISC) de plus par semaine pendant six semaines sur douze]. Dans l'ensemble, les patients ont environ trois défécations « spontanées » de plus par semaine, au coût de 15 \$ par défécation. Sur 21 personnes traitées, un patient abandonne le traitement en raison de diarrhée. Une surveillance post-approbation pourrait aider à préciser l'innocuité à long terme.

Données probantes

- Fondées sur deux essais cliniques randomisés (ECR) multicentriques menés auprès de 803 et 805 patients^{1, 2}, comparant l'administration du linaclotide (290 mcg) à un placebo pour traiter le SCI-C, ainsi que sur trois revues systématiques³⁻⁵.
 - Les caractéristiques de base des patients et les résultats après 12 semaines pour les deux ECR étaient plutôt semblables^{1, 2} :
 - Âge moyen : 44 ans, environ 90 % de femmes, environ 78 % de Blancs.
 - Douleur abdominale de base : environ 5,6 sur une échelle de 0 à 10, 0,2 TISC par semaine.
 - Premiers résultats :
 - « Sujet répondant » : réduction d'au moins 30 % de la douleur abdominale et augmentation d'un TISC par semaine pendant six des douze semaines^{1, 2}.
 - 34 % des sujets avaient reçu du linaclotide et de 14 à 21 % des sujets avaient reçu un placebo^{1, 2}.
 - Le nombre de sujets à traiter (NST) combiné était de 7^{3, 4}.
 - Résultats secondaires :
 - Patients traités au linaclotide : environ trois défécations « spontanées » de plus par semaine que les patients ayant reçu un placebo^{1, 2}.

- La réduction moyenne de la douleur dans les deux essais était de 1,9 point (linaclotide) contre 1,1 point (placebo), sur une échelle de 0 à 10.
 - Différence minimale cliniquement importante=2,2⁶.
- Effets indésirables :
 - Diarrhée ayant entraîné l'abandon du traitement^{1, 2} :
 - Chez 4 à 6 % des patients traités au linaclotide, contre 0,2 à 0,3 % des patients ayant reçu un placebo.
 - Le nombre nécessaire pour obtenir un effet nocif (NNN) combiné est de 21.
- Limites : taux de recrutement pas clair, rodage exclus – plus de 40 % des patients.
- Plus de 40 publications (résumés et publications à comité de lecture) des deux ECR ont un auteur commun (un employé du fabricant du linaclotide). Incohérences entre certaines données des résumés et des publications à comité de lecture^{3, 7}.
- Un ECR de petite envergure a obtenu des résultats semblables⁸.

Contexte

- Biais de publication probable : les résultats de deux études d'innocuité ouvertes menées auprès de 1 557 et 1 743 patients en 2012 et en 2013, après 52 et 78 semaines, n'ont pas été entièrement publiés⁹⁻¹¹, mais la FDA en a tenu compte¹².
- Au moins deux autres médicaments pour traiter le SCI-C ont été retirés du marché pour des raisons d'innocuité :
 - le tégasérod, un antagoniste des récepteurs 5-HT₄, en raison de risques cardiovasculaires¹³.
 - l'alosétron, un antagoniste des récepteurs 5-HT₃, source de colite ischémique¹⁴.
- Le linaclotide coûte environ 180 \$ par mois, soit environ 15 \$ par défécation supplémentaire.

Auteurs

Brent Turner, M.D., Michael R. Kolber, B. Sc., M.D., CCMF, M. Sc., Christina Korownyk, M.D., CCMF

Divulgence

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêts à divulguer.

Références

1. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, *et al.*, *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(11): 1714-1724.
2. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, *et al.*, *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(11): 1702-1712.
3. Atluri DK, Chandar AK, Bharucha AE, *et al.*, *Neurogastroenterol Motil*, avril 2014, 26(4): 499-509.
4. Videlock EJ, Cheng V, Cremonini F, *Clin Gastroenterol Hepatol*, septembre 2013, 11(9): 1084-1092.e3.
5. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, *et al.*, *Am J Gastroenterol*, août 2014, 109 Suppl 1: S2-26.
6. Spiegel B, Bolus R, Harris LA, *et al.*, *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 30(11-12): 1159-1170.
7. Chey WD, Lembo A, MacDougall JE, *et al.*, [Résumé] *Gastroenterol*, 2011, 140(5): S-135.
8. Johnston JM, Kurtz CB, Macdougall JE, *et al.*, *Gastroenterol*, 2010, 139(6): 1877-1886.e2.

9. Diaz C, Falques M, Vilardell D, *et al.*, [Résumé] *Gut*, 2015, 64(Suppl 1):A144.2-A145.
10. Chey W, Shiff S, Schneier H, *et al.*, [Résumé] *Am J Gastroenterol*, 2014, 109:S527-S544.
11. Clinicaltrials.gov, NCT00765999 et NCT00730171. Internet : www.clinicaltrials.gov (consulté le 1^{er} mars 2017).
12. Center for Drug Evaluation and Research. Internet : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202811Orig1s000SumR.pdf (consulté le 8 mars 2017).
13. Federal Drug Administration, le 27 août 2013. Internet : <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientandProviders/ucm103237.htm> (consulté le 1^{er} mars 2017).
14. Weinberg DS, Smalley W, Heidelbaugh JJ, *et al.*, *Gastroenterol*, 2014, 147:1146-1148.

Tools for Practice est un article bimensuel qui résume des données médicales probantes portant surtout sur des questions d'actualité et de l'information destinée à modifier la pratique. L'article est coordonné par G. Michael Allan, M.D., CCMF, et le contenu est rédigé par des médecins de famille praticiens auxquels se joint à l'occasion un professionnel de la santé d'une autre spécialité médicale ou d'une autre discipline de la santé. Chaque article est évalué par les pairs, ce qui garantit le respect de normes élevées de qualité, d'exactitude et d'intégrité scientifique. Si vous n'êtes pas membre de l'ACFP et que vous souhaitez recevoir les articles par courriel, veuillez vous abonner à la liste de distribution, à l'adresse <http://bit.ly/signupfortfp>. Vous pouvez consulter les articles archivés sur le site Web de l'ACFP.

Les opinions exprimées dans la présente communication sont celles des auteurs et ne reflètent pas nécessairement le point de vue et la politique de l'Alberta College of Family Physicians.