

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUIN 2025

### LU POUR VOUS

Syndrome de l'intestin irritable : l'amitriptyline, une option thérapeutique en soins de première ligne ?

L'amitriptyline à faibles doses semble avoir un effet bénéfique limité sur les symptômes du syndrome de l'intestin irritable et expose à des effets indésirables légers mais nombreux. C'est ce que nous montre l'étude randomisée ATLANTIS. Voici notre analyse.

### ACTUALITÉS

Le Répertoire "édition 2025": deuxième série de chapitres mis à jour

Les chapitres suivants du Répertoire viennent d'être mis à jour et publiés : **Système respiratoire, Système hormonal, Pathologies ostéo-articulaires, Infections, Médicaments antitumoraux, Ophtalmologie** et **Anesthésie**. Des changements importants ont également été apportés au Répertoire en général.

### NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

#### Retours sur le marché

- varénicline (Champix®)



#### Arrêts de commercialisation

- chlorhexidine à usage oropharyngé (Pixidin®)

## Syndrome de l'intestin irritable : l'amitriptyline, une option thérapeutique en soins de première ligne ?

### Message clé

- **ATLANTIS** est une étude randomisée contrôlée (RCT) par placebo parue dans le journal *The Lancet*. Cette étude a évalué l'efficacité de l'amitriptyline à faibles doses (10 à 30 mg par jour) en traitement de deuxième intention dans les soins de première ligne du syndrome de l'intestin irritable (SII).<sup>1</sup>
- Après 6 mois, les résultats de l'étude montrent que l'amitriptyline à faibles doses aurait un impact légèrement positif sur les symptômes du SII. Son utilisation expose à de nombreux risques d'effets indésirables, généralement légers, principalement de nature anticholinergique.
- Bien que cette étude ait été correctement menée et conçue, le bénéfice thérapeutique obtenu semble modeste par rapport au placebo et la pertinence clinique de l'effet de l'amitriptyline n'est pas claire.<sup>2,3</sup>

### En quoi cette étude est-elle importante ?

- Le SII est une pathologie chronique caractérisée par une douleur abdominale et des désordres intestinaux tels que des ballonnements, de la diarrhée et/ou de la constipation. Elle affecte la qualité de vie et les activités quotidiennes des personnes qui en souffrent. Les changements alimentaires et les traitements symptomatiques de première intention (contre la constipation/diarrhée et les crampes abdominales) ne sont souvent pas suffisants.
- Le guideline du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sur le SII recommande, sur base d'études menées en deuxième ligne, l'amitriptyline en traitement de deuxième intention chez les patients pour lesquels les mesures de première intention n'ont pas été efficaces (voir « protocole de l'étude »).<sup>4</sup>
- Il s'agit de la première étude réalisée en soins de première ligne sur l'utilisation d'un antidépresseur tricyclique dans le traitement du SII.
- La durée de 6 mois est plus longue que la plupart des autres études sur le SII.

### Protocole de l'étude

- ATLANTIS est une étude réalisée en **double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo**.<sup>1</sup>
- Cette étude a été financée par le *National Institute for Health and Care Research* et n'a donc pas été sponsorisée par l'industrie pharmaceutique.
- 463 participants adultes ont été enrôlés dans l'étude. Ces derniers souffraient d'un SII réfractaire aux traitements de première intention recommandés par le NICE (changements alimentaires, conseils sur le mode de vie, fibres solubles, spasmolytiques, laxatifs et antidiarrhéiques).
- Au début de l'étude, les participants du groupe amitriptyline ont reçu 10 mg d'amitriptyline par jour. Ce dosage pouvait être majoré jusqu'à 20 mg ou 30 mg par jour en fonction de la tolérance et des symptômes ressentis par les participants.
- Tous les participants ont reçu une fiche les guidant dans la gestion de ce dosage. Ils ont également tous reçu des conseils diététiques et un suivi téléphonique était assuré par une infirmière.
- Les participants ont été inclus dans l'étude durant 6 mois. Ils ont eu la possibilité de poursuivre leur traitement pendant 6 mois supplémentaires mais en raison de la pandémie COVID-19, les bénéfices potentiels à 12 mois n'ont pas pu être explorés.
- Le critère d'évaluation principal était **l'amélioration des symptômes du SII mesurée par le score IBS-SSS (*Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System*)** à 6 mois. Une diminution de 35 points (sur un score de 500) était prédéfini comme effet cliniquement pertinent. Voir « + plus d'infos ».



- Un score de 75 à 174 points indique des symptômes légers ;
- un score de 175 à 299 points indique des symptômes modérés ;
- un score de 300 à 500 points indique des symptômes sévères.

- L'un des critères d'évaluation secondaires clé était l'évaluation du soulagement des symptômes à 6 mois mesurée par une évaluation subjective globale du soulagement (*Subjective Global Assessment*,

SGA). Les répondants au traitement étaient considérés comme ceux ayant obtenu au moins « un certain soulagement de leurs symptômes ».

- L'analyse des résultats a été réalisée en intention de traiter.

## Résultats en bref

- Au début de l'étude :
  - Les participants (âge moyen de 48 ans) avaient un score IBS-SSS moyen de 272,8 points. La majorité présentait un SII modéré (score de 175 à 299 points) à sévère (score de 300 à 500 points).
  - Plus de 80% d'entre eux présentaient un SII soit de sous-type « Diarrhée » ou « Mixte ».
  - Les participants étaient atteints du SII depuis 10 ans en moyenne.
- A 6 mois :
  - 73% des participants ont complété l'étude. 23% des participants totaux ont arrêté l'étude prématurément, principalement en raison d'effets indésirables (13% pour le groupe amitriptyline contre 9% pour le groupe placebo).
  - 43% des participants du groupe amitriptyline ont augmenté leur dosage à 30 mg contre 57% pour le groupe placebo.
  - **Critère d'évaluation primaire** : le groupe sous amitriptyline a vu son **score IBS-SSS diminuer** (-27 points par rapport au placebo ; 95%IC : -46,9 à -7,1). La différence de 27 points est inférieure au seuil prédéfini de 35 points pour la pertinence clinique ; **elle n'est donc pas cliniquement pertinente.**
  - **Critère d'évaluation secondaire** : 61% du groupe amitriptyline ont rapporté un **certain soulagement de leurs symptômes** contre 45% du groupe placebo (OR=1,78; 95%IC : 1,19 à 2,66). Le NNT (Number Needed to Treat) calculé est de 6,3. Cela signifie que pour 6 à 7 patients traités pendant 6 mois, 1 seul avait ressenti un certain soulagement de ses symptômes.
- En ce qui concerne l'innocuité de l'amitriptyline, les **effets indésirables** rapportés étaient plus fréquents dans le groupe amitriptyline et étaient essentiellement de nature **anticholinergique** (bouche sèche, somnolence, vision trouble et troubles urinaires). Voir « + d'infos ». Cependant, la plupart des effets indésirables ont été considérés comme légers bien que 13% des participants aient mis fin à leur participation en raison d'effets indésirables.



- Bouche sèche : 54% contre 37% pour le groupe placebo. Le NNH (Number Needed to Harm) calculé est de 5,8.
- Somnolence : 53% contre 34% pour le groupe placebo. Le NNH calculé est de 5,2.
- Vision trouble : 17% contre 9% pour le groupe placebo. Le NNH calculé est de 12,5.
- Troubles urinaires : 22% contre 13% pour le groupe placebo. Le NNH calculé est de 11,11.

## Limites de l'étude

- Plus de 80% des participants avaient un SII de sous-type « diarrhée » ou « mixte », ce qui limite la généralisation des résultats aux sous-types « constipation » ou « non classé ».
- Dans la fiche reçue par les participants, la constipation était mentionnée comme un effet secondaire de l'amitriptyline. Cela a pu décourager les participants atteints du sous-type « constipation » de participer à l'étude.
- L'effet a pu être amplifié dans les 2 groupes en raison du suivi structuré de l'étude (appels téléphoniques, conseils diététiques, etc.). L'effet observé du placebo chez les participants souffrant d'un SII depuis 10 ans en moyenne semble élevé. De fait, près de la moitié (45%) ont observé un soulagement de leurs symptômes sous placebo.

## Commentaire du CBIP

- L'amitriptyline à faibles doses a montré des résultats légèrement positifs par rapport au placebo dans la réduction des symptômes du SII chez des patients réfractaires aux traitements de première intention. L'amitriptyline à faibles doses pourrait donc être une option dans le traitement du SII réfractaire aux traitements de première intention. Cependant, la différence minimale cible dans la réduction du score IBS-SSS par rapport au placebo n'a pas été atteinte. La pertinence clinique de

l'effet de l'amitriptyline n'est donc pas claire. De plus, le taux d'abandons de l'étude ainsi que l'effet placebo sont relativement élevés. Notre analyse rejoint celle de nos homologues de la revue Minerva : *« 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. »*<sup>3</sup>

- L'amitriptyline expose également à un risque de développer des effets indésirables anticholinergiques, comme d'autres médicaments utilisés dans le SII. Elle a semblé être bien tolérée chez la plupart des participants, mais ces derniers étaient jeunes (âge moyen de 48 ans). La majoration du dosage de l'amitriptyline augmente le risque de développer ces effets indésirables.
- Le traitement du SII n'est pas repris dans les indications du RCP de l'amitriptyline (usage *off-label*). Pour plus d'informations sur les prescriptions *off-label*, voir le Folia de décembre 2021.
- Le guideline du NICE recommande la prise d'un antidépresseur tricyclique lorsque les traitements de première intention n'ont pas été suffisamment efficaces.<sup>4</sup> La posologie proposée est de 5 à 10 mg par jour d'amitriptyline en 1 prise le soir avec majoration possible de la dose jusqu'à 30 mg par jour.
- En Belgique, l'amitriptyline est disponible sous forme de comprimés de 10 et 25 mg. Une prise de 5 mg par jour avec la spécialité à base d'amitriptyline n'est pas possible mais une préparation magistrale est faisable.

### Noms des spécialités concernées :

- Amitriptyline : Redomex® 10 et 25 mg (voir Répertoire).

### Sources

**1** Ford AC, Wright-Hughes A, Alderson SL et al.; ATLANTIS trialists. 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 Nov 11;402(10414):1773-1785. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01523-4. Epub 2023 Oct 16. PMID: 37858323.

**2** de Wit N and Keszthelyi. Comment: Low-dose amitriptyline in irritable bowel syndrome: ready for primary care? *Lancet* 2023;402:1727-8 (doi: 10.1016/S0140-6736(23)01725-7)

**3** Samyn J, Lemmens O en Poelman T. Amitriptyline voor prikkelbaredarmsyndroom? *Minerva*. Published 19 march 2025. Cliquez ici.

**4** Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management Clinical guideline [CG61]. Nice. Published: 23 February 2008. Last updated: 04 April 2017.

## Le Répertoire "édition 2025": deuxième série de chapitres mis à jour

La révision annuelle du Répertoire se fait progressivement sur l'année. Une deuxième série de chapitres vient d'être révisée et publiée en ligne : **Système respiratoire, Système hormonal, Pathologies ostéo-articulaires, Infections, Médicaments antitumoraux, Ophtalmologie et Anesthésie**. La dernière série de chapitres sera publiée cet été.

Le Répertoire a en outre subi quelques changements importants cette année.

### Changements importants dans tout le Répertoire

1. Réévaluation et reformulation de la rubrique *Positionnement* dans tous les chapitres:

Le Répertoire Commenté des Médicaments est accrédité par le Centre belge pour l'Evidence-Based Medicine (CEBAM) en tant que "source d'informations EBP (*evidence based practice*) sans recommandations" (voir <https://www.cebam.be/fr/validation>). Le CBIP a pour objectif de fournir des informations fondées sur des preuves concernant l'efficacité et la sécurité des médicaments, mais ne développe pas de guides de pratique clinique. Dans cette optique, nous avons revu ces dernières années toutes les rubriques "*Positionnement*", en les reformulant là où nécessaire, afin de refléter les données probantes actuellement disponibles sans formuler de recommandations.

2. Ajout de références dans tous les chapitres:

Toujours dans le cadre de l'accréditation par le CEBAM, des références de sources EBP certifiées par le CEBAM et de publications scientifiques ont été ajoutées tout au long du Répertoire, en particulier dans la rubrique "*Positionnement*", afin de mieux documenter les données.

3. Intégration progressive du Formulaire de Soins aux Personnes Âgées dans le Répertoire:

Afin de mieux faire connaître les informations pharmacothérapeutiques issues du Formulaire de Soins aux Personnes Âgées, celles-ci sont intégrées progressivement dans le Répertoire. Ces informations seront désormais regroupées dans une nouvelle rubrique "*Patients âgés*" (voir Intro.2.7. La rubrique "*Patients âgés*"). Vous trouverez cette rubrique dans tous les chapitres de cette mise à jour ainsi que dans les chapitres *Système urogénital*, *Vitamines et minéraux*, et *Dermatologie*. Dans les mois à venir, vous verrez apparaître cette rubrique dans les autres chapitres également.

### Mise à jour annuelle de la deuxième série de chapitres

Comme chaque année, cette mise à jour a été réalisée avec l'aide de nombreux experts. Vous trouverez de plus amples informations sur le contenu et la méthodologie des rubriques des différents chapitres dans l'Introduction du Répertoire (voir Intro.2. Guide d'utilisation et fondement scientifique du Répertoire).

Les principales nouveautés des chapitres mis à jour sont détaillées ci-dessous.

- Intégration de la nouvelle rubrique "*Patients âgés*" dans tous les chapitres de cette mise à jour.
- **Système respiratoire**
  - 4.1. Asthme et BPCO
    - Ajout de la vaccination contre le VRS dans les vaccins à envisager dans l'asthme et la BPCO selon le CSS.
    - Ajout du positionnement des guidelines concernant l'utilisation des  $\beta_2$ -mimétiques inhalés à courte durée d'action (SABA).
    - Révision des rubriques "*Grossesse et allaitement*" de tous les médicaments à inhaler.
  - 4.1.8. Théophylline
    - Ajout du risque de surdosage pendant la grossesse.
  - 4.2.2. Mucolytiques et expectorants
    - Ajout des recommandations de l'AFMPS concernant l'usage des mucolytiques et expectorants chez les enfants.
- **Système hormonal**

- 5.1. Diabète
  - Des données concernant la prise en charge de la néphropathie diabétique ont été rajoutées dans la rubrique "*Positionnement*".
- 5.2.1. Hormones thyroïdiennes
  - La rubrique "*Positionnement*" a été retravaillée, en particulier concernant l'hypothyroïdie subclinique, la nécessité du contrôle biologique et la prise en charge du goître multinodulaire non toxique.
- 5.2.3. Antithyroïdiens
  - Les options non médicamenteuses ont été rajoutées dans la rubrique "*Positionnement*".
- 5.3.4. Androgènes et stéroïdes anabolisants
  - Risque de lésions hépatiques avec les stéroïdes anabolisants (utilisés par certains bodybuilders).
  - Données rassurantes du point de vue risque cardiovasculaire avec les formes transdermiques.
- 5.3.6. Analogues de la gonadoréline et 5.3.7. Antagonistes de la gonadoréline
  - On mentionne un signal de risque accru de troubles cognitifs lors de l'usage prolongé dans le cancer de la prostate.
- 5.4. Corticostéroïdes
  - Des détails à propos de la diminution progressive des doses après usage prolongé ont été rajoutés dans les rubriques "*Positionnement*", "*Précautions particulières*" et "*Posologie*".
  - La mention d'un risque accru d'infection graves chez le nouveau-né prématuré la première année après la naissance, si la maman a reçu des corticoïdes, a été rajoutée.
- 5.5.3. Hormones de croissance
  - Mention de données épidémiologiques rassurantes à propos du risque de cancer.
- **Pathologies ostéo-articulaires**
  - 9.1.1. AINS à usage systémique
    - Clarification de la posologie de l'ibuprofène et différenciation entre traumatologie et inflammation.
  - 9.2.2. Hydroxychloroquine
    - Modification de la rubrique "*Grossesse et allaitement*".
  - 9.5. Ostéoporose et maladie de Paget
    - Ajout de précisions sur la prévention des chutes.
- **Infections**
  - 11.1.1.1.2. Flucloxacilline
    - "*Effets indésirables*": ajout de l'hypokaliémie (en particulier lors de l'utilisation à fortes doses), pouvant mettre en jeu le pronostic vital et résister à la supplémentation en potassium.
    - "*Interactions*": ajout du risque d'acidose métabolique en cas de traitement par flucloxacilline de plus de 2 semaines, associé à de fortes doses de paracétamol.
  - 11.1.1.1.3. Amoxicilline
    - "*Effets indésirables*": ajout du risque de cristallurie (surtout à fortes doses par voie intraveineuse).
  - 11.1.3. Tétracyclines
    - "*Précautions particulières*": précisions sur la prise correcte des tétracyclines (pour éviter l'irritation et l'ulcération de l'œsophage).
    - Posologie doxycycline: précision de la posologie dans la rosacée.
  - 11.2.4. Terbinafine
    - "*Précautions particulières*": précisions sur le contrôle de la fonction hépatique.
  - 11.4.1. Médicaments contre les virus herpétiques
    - "*Précautions particulières*": aciclovir et valaciclovir: ajout de précautions d'emploi pour les patients en insuffisance rénale.
- **Médicaments antitumoraux**
  - 13.2.2. Conjugés anticorps-médicaments
    - Les conjugués anticorps-médicaments sont désormais traités comme une classe distincte. Auparavant, ces médicaments étaient inclus dans le sous-chapitre 13.2.1. Anticorps monoclonaux, mais en raison de leur mécanisme d'action spécifique, ils bénéficient désormais d'un sous-chapitre spécifique dans le Répertoire.
  - 13.3.2. Thérapies cellulaires

- Le sous-chapitre 13.3.2. s'intitulait auparavant "Thérapies cellulaires CAR-T", mais a été réintitulé "Thérapies cellulaires" pour mieux refléter son contenu plus large. La thérapie cellulaire CAR-T a été placée dans le sous-chapitre 13.3.2.1. et les autres thérapies cellulaires (tabécleleucel et méthoxsalène) sont maintenant abordées dans un nouveau sous-chapitre 13.3.2.2. Diverses thérapies cellulaires.
- 13.3.3. Engageurs de cellules T
  - Les engageurs de cellules T bispécifiques sont désormais traités comme une classe distincte. Auparavant, ces médicaments faisaient partie du chapitre 13.3.3. Agents immunothérapeutiques divers, mais en raison de leur mécanisme d'action spécifique et du nombre croissant de produits disponibles, ils sont désormais traités dans un sous-chapitre spécifique du Répertoire.
- 13.5.4. Antiandrogènes
  - "*Effets indésirables*": ajout du signal de troubles cognitifs.
- **Ophtalmologie**
  - 16.1.2. Antibiotiques
    - Clarification de la posologie de l'acide fusidique.
  - 16.1.3. Corticostéroïdes + antibiotiques
    - Nouveau sous-chapitre créé reprenant les associations corticostéroïdes + antibiotiques (anciennement 16.2.4.).
  - 16.1.4. Antiviraux
    - Clarification de la posologie de l'aciclovir et du ganciclovir.
- **Anesthésie**
  - Ajout d'une rubrique "*Grossesse et allaitement*" dans la plupart des sous-chapitres.
  - Les rubriques "*Effets indésirables*" et "*Interactions*" ont été développées, en se concentrant sur les aspects les plus importants pour les soins de première ligne.

## Nouveautés médicaments juin 2025

### Retours sur le marché

- varénicline (Champix® ) : sevrage tabagique

### Arrêts de commercialisation

- chlorhexidine à usage oropharyngé (Pixidin®)

▼ : médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).

▼ : médicaments pour lesquels des procédures additionnelles de minimisation des risques *Risk Minimization Activities* : RMA) ont été imposées par l'autorité qui délivre l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

 contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

 contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

Les actualités médicamenteuses de ce mois prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 27 mai 2025. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de juillet.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 20 juin.

### Retours sur le marché

#### varénicline (Champix® )

La **varénicline** (Champix® ) , utilisée dans le **sevrage tabagique**, est de **retour sur le marché**. Elle avait été retirée du marché en 2021 suite la découverte de traces d'impuretés (nitrosamines) dans certains lots (voir Folia août 2021). En février 2025, le Committee for Medical Products for Human Use de l'EMA a rendu un avis positif concernant la modification du processus de fabrication qui doit garantir que le niveau de nitrosamines reste sous le seuil acceptable (voir CHMP-février 2025-Champix).

La varénicline est plus efficace que la bupropione ou la substitution nicotinique pour parvenir à l'arrêt du tabagisme (voir 10.5.2. Médicaments utilisés dans la dépendance nicotinique).

Pour le profil d'innocuité, voir 10.5.2.3. varénicline.

**Les conditions de remboursement restent identiques** : remboursement en c<sup>1</sup> pour un cycle complet de traitement (1 conditionnement de démarrage et 1 conditionnement d'entretien) chez les adultes en association avec une thérapie comportementale de soutien. Le remboursement est autorisé pour 3 tentatives sur une période de 5 ans maximum (voir formulaire et conditions).

**Posologie** : 0,5 mg 1x/jour pendant 3 jours, ensuite 0,5 mg 2x/jour pendant les 4 jours suivants, ensuite 1 mg 2x/jour.

**Coût** :

- Traitement de démarrage 25 (11 + 14) compr. : 33,23€
- Traitement d'entretien 140 compr. : 150,93€

### Arrêts de commercialisation

Cette rubrique concerne les arrêts définitifs de commercialisation. Les spécialités concernées ne sont plus mentionnées dans le Répertoire.

La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

#### chlorhexidine à usage oropharyngé (Pixidin®)

La chlorhexidine à usage oropharyngé n'est plus commercialisée. Il n'y a pas de preuves d'efficacité des traitements locaux antiseptiques ou antibiotiques dans les affections oropharyngées.

### **Colophon**

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

### **Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)**

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### **Éditeur responsable:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.