

Amitriptyline : un traitement pour l'intestin irritable ?

Dr Olivier Chatelanat

Le syndrome de l'intestin irritable est une pathologie fonctionnelle digestive douloureuse qui engendre une grosse altération de la qualité de vie.

La prévalence est élevée, à 5-10%, bien que certaines études un peu exagérées montent à 30-40%. Les femmes sont plus touchées, avec un âge d'apparition typique entre 20 et 40 ans. D'autres syndromes fonctionnels y sont associés, comme la fatigue chronique et la fibromyalgie.

Les coûts pour la société sont élevés. Une étude prenant en compte les coûts directs et indirects en Europe les estime à 8 milliards d'euros par an.

Physiopathologie

Elle est complexe. Il y a des facteurs déclenchants comme les infections, prédispositions génétiques et facteurs psychosociaux... associés à divers degrés de malabsorption des sels biliaires, de dysbiose, d'augmentation de la perméabilité intestinale et d'altération des voies modératrices de la douleur.

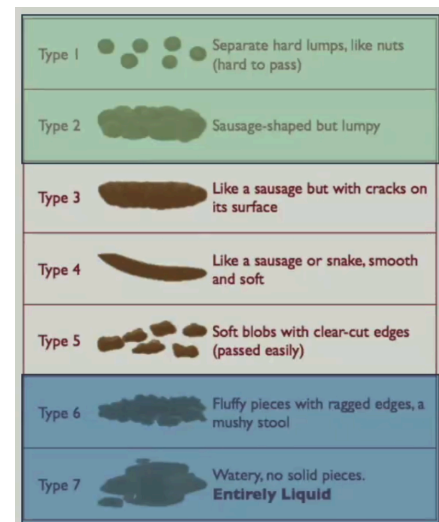
La sensibilité et motricité de l'intestin est donc modifiée, ce qui provoque des douleurs.

Diagnostic - Critères de ROME IV

Le symptôme central est la douleur, qui doit être accompagnée de ≥ 2 critères:

- Lien avec la défécation
 - Fréquence des selles modifiée
 - Consistance des selles
- + temporalité: ≥ 1 jour/semaine pendant 3 mois, avec un début ≥ 6 mois.

Il existe plusieurs sous-types, en fonction de la fréquence et du type de selles: à partir de $\geq 25\%$ des selles dans une catégorie il s'agit de prédominance constipée, mixte ou diarrhéique. Hors de ces critères, c'est un syndrome non classifié.



Le score de sévérité, le [IBS-Severity Score System](#), pose 5 questions, chacune notées sur 100 →

Traitements recommandés

- première ligne: traitements symptomatiques... laxatifs, diarrhéiques, spasmolytiques...
- Deuxième ligne: avec des preuves plus ou moins bonnes, dont les tricycliques utilisés contre les diarrhées et les douleurs.

Léger < 175
Modéré = 175 – 300
Sévère > 300

L'amitriptyline inhibe la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, comme tous les tricycliques. Elle a également un effet anticholinergique en bloquant les rc muscariniques.

L'hypothèse est qu'elle module les douleurs et agit sur la mobilité gastro-intestinale, et donc les diarrhées. C'est un traitement bon marché, qui a prouvé son efficacité dans diverses études de petit effectif.

C'est dans ce contexte que s'inscrit [l'étude du jour](#), qui teste des petites doses titrées en deuxième ligne de traitement dans un contexte de médecine de premier recours.

C'est une étude randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle et de phase 3, effectuée en Angleterre dans 55 cabinets de généralistes. Les patients sont contactés par courrier ou recrutés durant une consultation autre.

- Issue primaire: Symptômes selon le IBS-SSS à 6 mois
- Issues secondaires: impression subjective d'amélioration des symptômes, multiples scores (Qualité de vie, vie sociale, vie professionnelle, anxiété, dépression...), adhérence.
- Inclusion: >18ans, score IBS -SSS > 75, échec de la 1ère ligne, formule sanguine et CRP dans les normes, absence d'idées suicidaires.
- Exclusion: > 60ans, dernier suivi > 1 an, contre-indication, suspicion ou antécédent de cancer colorectal, maladie coeliaque, MICI, grossesse

Les patients sont randomisés en 1:1, entre amitriptyline 10 mg et placebo. Le patient peut ensuite augmenter la dose par tranches de 10 mg/semaine jusqu'à 30mg. Ce qui reste inférieur au dosage antidépresseur.

Le patient, le médecin traitant, les investigateurs et l'équipe d'analyse sont en aveugle.

Un appel téléphonique à lieu à 3 et 6 mois, avec un questionnaire en ligne à remplir.

Résultats

Le recrutement se fait de 2018 à 2022. Sur 15 500 patients contactés, 1253 répondent favorablement. Après inclusion/exclusion 580 sont éligibles, et 463 sont randomisés.

232 patients sont inclus dans l'analyse en intention de traiter. 46 ont arrêté le traitement, 16 sont perdus de vue et 2 n'ont jamais commencé le traitement. 173 complètent les 6 mois de traitement et 204 remplissent le questionnaire à 6 mois. (groupe amitriptyline)

L'objectif de 532 patients n'est donc pas atteint, mais la puissance de l'étude serait maintenue car moins de patients sont perdus de vue que prédit.

Caractéristiques de base

⅔ de femmes, 40% de sous-type diarrhéique et 40% de sous-type mixte, avec une minorité de type constipation ou non classifié.

La plupart sont diagnostiqués depuis longtemps, en moyenne 10 ans depuis le diagnostic.

Les scores IBS-SSS montrent une forme modérée à sévère avec un score moyen de 270.

Les scores de santé mentale sont bien équilibrés entre les deux groupes, avec un score d'anxiété significativement élevé.

Issue primaire: A 6 mois, le score de sévérité diminue à 170 pts dans le groupe amitriptyline et à 200 pts dans le groupe placebo.

L'adhésion globale, rapportée par le patient, est bonne, avec 74% d'adhésion dans le groupe amitriptyline et 68% dans le groupe placebo.

36 % des patients sous traitement rapportent une amélioration considérable voire une disparition complète des symptômes, contre 23% dans le groupe placebo, ce qui reste élevé.

Les autres issues secondaires sont égales entre les deux groupes.

Les effets secondaires sont similaires entre les deux groupes, outre les effets anticholinergiques: sécheresse buccale, vision floue, problèmes urinaires...

13% du groupe amitriptyline arrêtent le traitement à cause des effets secondaires, contre 9% du groupe placebo.

Conclusion

L'amitriptyline diminue de 100 points le score de sévérité. Elle est efficace et bien tolérée dans le contexte de médecine de premier recours, chez des patients avec une longue durée de maladie et des symptômes modérés à sévères.

Au dosage testé, il n'y a pas d'effet sur l'anxiété ni la dépression.

Discussion

La plus grande et plus longue étude sur le sujet, passant de 12 semaines de suivi à 6-12mois. C'est aussi la première étude en médecine de premier recours.

Il y a cependant un biais de sélection inévitable (12 000 identifiés, 450 randomisés), et l'effet réel reste modeste comparé au placebo, dont le contenu n'est d'ailleurs pas précisé.

Cela reste un traitement de deuxième ligne, car il y a une stigmatisation liée aux antidépresseurs qui pourrait braquer le patient. Commencer par les traitements symptomatiques.



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch