



HAL
open science

Interventions non-pharmacologiques et syndrome de l'intestin irritable : revue de la littérature et méthodologie des essais thérapeutiques pour l'évaluation de l'efficacité de l'ostéopathie

Florent Amsallem

► To cite this version:

Florent Amsallem. Interventions non-pharmacologiques et syndrome de l'intestin irritable : revue de la littérature et méthodologie des essais thérapeutiques pour l'évaluation de l'efficacité de l'ostéopathie. Santé. Université de Lyon, 2022. Français. NNT : 2022LYSE1126 . tel-04212608

HAL Id: tel-04212608

<https://theses.hal.science/tel-04212608v1>

Submitted on 20 Sep 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N°d'ordre NNT : 2022LYSE1126

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N° 205
Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé

Discipline : Recherche clinique

Soutenue publiquement le 01/07/2022, par :
Florent AMSALLEM

**Interventions non-pharmacologiques et
syndrome de l'intestin irritable : Revue de la
littérature et méthodologie des essais
thérapeutiques pour l'évaluation de
l'efficacité de l'ostéopathie**

Devant le jury composé de :

ROMAN Sabine, Professeure des Universités-Praticien Hospitalier, Présidente

LEROI Anne-Marie, Professeure des Universités-Praticien Hospitalier,
Université de Rouen Rapporteuse

BROCHARD Charlène, Maître de conférences des Universités-Praticien Hospitalier,
Université de Rennes Rapporteuse

Université Claude Bernard Lyon 1 Examinatrice

BOUCHOUCHA Michel, Maître de conférences des Universités-Praticien Hospitalier,
Université Paris Sud (Paris XI) Examineur

MION François, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,
Université Claude Bernard Lyon 1 Directeur de thèse

SANCHEZ Stéphane, Maître de conférences des Universités-Praticien Hospitalier,
Université de Reims Champagne-Ardenne Co-Directeur de thèse

Remerciements

A Monsieur le Professeur François Mion, de m'avoir guidé dans ce travail de thèse avec beaucoup de rigueur et de précision, et de favoriser le développement des interventions non-pharmacologiques à l'hôpital. Avec mon profond respect pour votre engagement auprès des patients atteints du syndrome de l'intestin irritable.

A Monsieur le Docteur Stéphane Sanchez, d'avoir co-encadré ce travail. Tes qualités de rigueur méthodologique, ton esprit d'analyse et tes encouragements m'ont été d'une grande aide.

A Madame la Professeure Anne-Marie Leroi et à Madame la Docteure Charlène Brochard, de l'honneur que vous me faites en acceptant d'être rapporteuses de la thèse.

A Madame la Professeure Sabine Roman, d'avoir accepté de participer à mon jury. Avec mon admiration pour votre excellence dans le domaine des troubles fonctionnels digestifs.

A Monsieur le Docteur Michel Bouchoucha, d'avoir accepté de participer à mon jury et pour les échanges constructifs que nous avons eus sur les interventions non-pharmacologiques au cours de ces deux dernières années.

A Monsieur le Docteur Cyril Lafon, pour l'accueil chaleureux au sein de votre laboratoire, le LABTAU.

A Monsieur le Professeur Xavier Armoiry, de m'avoir fait l'honneur d'être co-auteur de mon premier article. Votre excellence dans la méthodologie des revues systématiques et méta-analyses sera toujours pour moi une source d'inspiration.

A Madame la Professeure Ricard-Blum et à l'EDISS, pour votre disponibilité.

A Madame la Professeure Anne-Marie Schott, à Monsieur le Professeur Yves Matillon et à Monsieur le Professeur Cyrille Colin, pour votre confiance m'ayant permis d'accéder à un troisième cycle universitaire.

A Madame Caroline Giroudon, pour votre entière disponibilité et pour votre aide si précieuse à l'élaboration de la bibliographie des deux articles de recherche.

A Madame la Docteure Véronique Suissa, d'avoir créé le premier lieu d'expertise des médecines complémentaires et alternatives en France.

A Monsieur le Docteur Luc Amsallem et à Monsieur le Docteur Claude Benant, pour vos encouragements continus.

A mes Maîtres en ostéopathie, Madame Françoise Desrosiers et Madame Véronique Everarts, pour votre dévouement inépuisable à la santé des patients et à l'enseignement de la Tradition.

A Monsieur le Docteur James Jealous, si cher à mon souvenir.

A mes confrères et amis, Claude, Hugo et Louis-Marie, pour tout le chemin parcouru ensemble.

A Raphaël, Fatima et Laura, pour votre appui technique dans ce travail de thèse.

A Laura, Damien et mes parents, avec toute mon affection.

A ma femme Joanna, à mes enfants Lenny et Romy, de m'apporter autant de joie et de soutien dans ma vie.

Titre

Interventions non-pharmacologiques et syndrome de l'intestin irritable : Revue de la littérature et méthodologie des essais thérapeutiques pour l'évaluation de l'efficacité de l'ostéopathie.

Résumé

L'hypnothérapie, l'acupuncture et l'ostéopathie sont des interventions non-pharmacologiques (INP) ayant déjà montré une efficacité d'intensité faible à modérée sur la sévérité des symptômes du syndrome de l'intestin irritable (SII). En revanche, les résultats de ces études doivent être interprétés avec prudence en raison de la présence de forts risques de biais liés à la méthodologie utilisée ; la conception des essais existants expliquerait aussi des résultats contradictoires sur l'efficacité des INP. Nous avons choisi d'examiner et critiquer ces affirmations parfois contradictoires issues de publications de plus en plus nombreuses. Aussi l'identification des lacunes dans le champ de l'évaluation de l'efficacité des INP pour le SII est une étape indispensable au développement d'une méthodologie de recherche plus rigoureuse. Pour cela, l'analyse de toutes les preuves publiées ou non permet de porter un regard objectif et transparent sur les INP dont l'ostéopathie pour le SII.

Nous avons fait l'hypothèse que l'ostéopathie permettrait de diminuer la sévérité des symptômes chez des adultes atteints du SII à 1 mois de suivi.

Dans la revue systématique, l'objectif était de mesurer l'efficacité des INP à savoir les thérapies corporelles et les thérapies psycho-corporelles, et de discuter leur rôle dans le traitement du SII.

Plusieurs bases de données électroniques ont été interrogées pour identifier des essais contrôlés randomisés publiés en langue anglaise entre 1990 et 2020. Les résultats de l'efficacité ont été examinés sur la base du changement des symptômes globaux du SII ou des douleurs abdominales jusqu'à 12 mois de suivi. Nous avons identifié 11 essais à groupes parallèles qui ont inclu 1590 participants au total. Les thérapies corporelles (acupuncture et ostéopathie) ont montré un effet bénéfique par rapport au traitement médical standard pour les symptômes du SII après 6 mois de suivi, en revanche il n'y avait pas de différence

statistiquement significative entre les thérapies corporelles et les thérapies fictives pour ces symptômes. Il n'a pas été possible de conclure à la supériorité de l'hypnothérapie en terme d'efficacité, par rapport au traitement médical standard pour les symptômes du SII en raison des résultats discordants. Nous discutons notamment la conception des essais inclus dans la revue systématique et en particulier le choix du groupe contrôle.

A partir des résultats de la revue systématique, un protocole d'essai contrôlé randomisé a été rédigé en vue de confirmer ou infirmer notre hypothèse. Le groupe expérimental recevait trois traitements ostéopathiques actifs réalisés par un ostéopathe expérimenté d'une durée de 30 minutes chacun pendant une période de 15 jours. Le groupe contrôle recevait un traitement ostéopathique fictif d'une durée et sur une période identiques au groupe expérimental. A l'inclusion, les sujets atteints du SII diagnostiqué selon les critères de Rome IV présentaient une sévérité similaire des symptômes et les sujets du groupe contrôle avaient des attentes comparables au groupe expérimental vis-à-vis du traitement. L'essai a été conçu pour avoir une puissance élevée et pour présenter un faible niveau de risque de biais, le protocole suivait notamment les directives SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials). Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été calculé pour détecter une différence de 15% dans la réponse au traitement entre les deux groupes et pour atteindre une puissance de 90% (risque alpha à 0.05). La randomisation était stratifiée par centre selon un ratio 1:1, ainsi 202 adultes ont été inclus dans chacun des deux groupes. Si l'efficacité est démontrée, cet essai à deux bras parallèles, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, dans lequel le groupe contrôle est considéré comme une expérience comparable à l'intervention, avec des attentes similaires, serait une conception de choix pour affirmer la causalité.

Il est primordial d'obtenir des preuves fiables de l'efficacité clinique des INP dont l'ostéopathie pour le traitement du SII. Il sera possible de conclure avec certitude à la présence de cette efficacité dès lors qu'une situation dans laquelle une méta-analyse concluante, sans hétérogénéité, en présence au moins d'un essai concluant est mise en évidence. La démonstration de l'efficacité ou du bénéfice clinique des INP pour le SII, doit notamment être élaborée à partir du choix de critères de jugement cliniquement pertinents, comme la diminution de la sévérité des symptômes globaux à 1 mois de suivi qui est un objectif thérapeutique convenable pour le SII.

Nous concluons sur l'importance de réaliser des futurs essais sans biais apparents afin de confirmer que les soins non-pharmacologiques ont une balance bénéfico-risque acceptable au regard d'une utilisation déjà peu complexe et peu coûteuse. L'intégration des INP dont l'ostéopathie dans le parcours de soins sera possible grâce à l'apport de preuves certaines de leur bénéfice.

Mots clés

Interventions non-pharmacologiques, essai contrôlé randomisé, syndrome de l'intestin irritable

Laboratoire :

Laboratoire d'Applications Thérapeutiques des Ultrasons (LABTAU)

INSERM U1032

Adresse : 151 cours Albert Thomas, 69003 LYON

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

Title

Nonpharmacological interventions and irritable bowel syndrome: review of the literature and methodology of therapeutic trials for the evaluation of the effectiveness of osteopathy

Abstract

Hypnotherapy, acupuncture, and osteopathy are non-pharmacologic interventions (NPIs) that have already shown low to moderate effectiveness on the severity of irritable bowel syndrome (IBS) symptoms. However, the results of these studies must be interpreted with caution because of the presence of strong risks of bias related to the methodology used; the design of the existing trials would also explain contradictory results on the effectiveness of NPIs. We have chosen to examine and criticize these sometimes contradictory claims from a growing body of literature. Thus, identifying gaps in the field of NPI effectiveness evaluation for IBS is an essential step in the development of a more rigorous research methodology. To this end, the analysis of all published and unpublished evidence allows for an objective and transparent look at NPIs, including osteopathy for IBS.

We hypothesized that osteopathy would decrease the severity of symptoms in adults with IBS at 1-month follow-up.

In the systematic review, the objective was to measure the effectiveness of NPIs, namely body therapies and mind-body therapies, and to discuss their role in the treatment of IBS.

Several electronic databases were searched to identify randomized controlled trials published in the English language between 1990 and 2020. Effectiveness outcomes were examined on the basis of change in overall IBS symptoms or abdominal pain through 12 months of follow-up. We identified 11 parallel-group trials that included a total of 1590 participants. Body therapies (acupuncture and osteopathy) showed a beneficial effect over standard medical treatment for IBS symptoms after 6 months of follow-up, but there was no statistically significant difference between body therapies and sham therapies for these symptoms. It was not possible to conclude that hypnotherapy was superior in terms of effectiveness to standard medical treatment for IBS symptoms because of the discordant results. In particular, we discuss the design of the trials included in the systematic review and in particular the choice of the control group.

Based on the results of the systematic review, a randomized controlled trial protocol was written to confirm or refute our hypothesis. The experimental group received three active osteopathic treatments performed by an experienced osteopath, each lasting 30 minutes over a period of 15 days. The control group received a sham osteopathic treatment of the same duration and period as the experimental group. At inclusion, subjects with IBS diagnosed according to the Rome IV criteria had similar symptom severity, and subjects in the control group had similar expectations of treatment as the experimental group. The trial was designed to be highly powered and to have a low risk of bias, including following the SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) guidelines. The number of subjects required was calculated to detect a 15% difference in treatment response between the two groups and to achieve 90% power (alpha risk at 0.05). Randomization was stratified by center in a 1:1 ratio, so 202 adults were included in each of the two groups. If effectiveness is demonstrated, this two-arm parallel, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, in which the control group is considered a comparable experience to the intervention, with similar expectations, would be a design of choice to assert causality.

Reliable evidence of the clinical effectiveness of NPIs including osteopathy for the treatment of IBS is paramount. It will be possible to conclude with certainty that this effectiveness is present when a situation in which there is a conclusive meta-analysis, without heterogeneity, in the presence of at least one conclusive trial is demonstrated. The demonstration of clinical effectiveness or benefit of NPIs for IBS should be based on the choice of clinically relevant endpoints, such as the reduction in overall symptom severity at 1-month follow-up, which is a suitable therapeutic goal for IBS.

We conclude that it is important to conduct future trials without apparent bias to confirm that non-pharmacological care has an acceptable benefit-risk balance in view of its already low complexity and low cost of use. The integration of NPIs, including osteopathy, into the care pathway will be possible thanks to the provision of almost certain evidence of their benefit.

Key words

Non-pharmacological interventions, randomized controlled trial, irritable bowel syndrome

SOMMAIRE

1.	Introduction	11
1.1.	Contexte	11
1.1.1.	Interventions non-pharmacologiques et médecines complémentaires : clarification des termes	11
1.1.2.	Considérations relatives à la conception des essais thérapeutiques de pharmacologie pour le SII	12
1.2.	Définition du SII	14
1.2.1.	Epidémiologie et physiopathologie	14
1.2.2.	Diagnostic	15
1.3.	Traitements standards et interventions non-pharmacologiques pour le SII	18
1.3.1.	Traitements standards	18
1.3.2.	Quels sont les types d'interventions non-pharmacologiques ?	19
1.3.3.	Quelles sont les preuves actuelles de l'efficacité clinique des interventions non-pharmacologiques	20
1.4.	Justification et objectifs de la thèse	21
1.4.1.	Justification	21
1.4.2.	Objectifs du travail de thèse	22
2.	Revue systématique évaluant l'efficacité des interventions non-pharmacologiques pour le traitement du SII	24
2.1.	Objectif, méthodologie et résultats de la revue systématique	24
2.1.1.	Objectif principal	24
2.1.2.	Méthodologie	24
2.1.3.	Résultats	27
2.1.4.	Comparabilité avec d'autres revues systématiques	28
2.2.	Discussion sur l'hétérogénéité des résultats et les difficultés d'évaluation des interventions non-pharmacologiques	30
2.2.1.	Le choix du critère de jugement principal	31
2.2.2.	Caractéristiques des sujets inclus et des praticiens	32
2.2.3.	Groupe contrôle, comparabilité et insu	33
2.2.4.	Autres sources possibles d'hétérogénéité : durées de traitement	35
2.2.5.	Vers des études de meilleure qualité méthodologique	36
2.2.6.	Quelles recommandations pour les interventions non-pharmacologiques ?	36

2.3.	Amsallem f et al. Effectiveness of non-pharmacological interventions for irritable bowel syndrome: a systematic review. Evid based complement alternat med 2021;2021:4404185.	37
3.	Protocole d'un essai contrôlé randomisé multicentrique pour mesurer l'efficacité de l'ostéopathie sur les symptômes globaux du SII à 1 mois de suivi	48
3.1.	Validité interne attendue du résultat principal	49
3.1.1.	Absence de biais	49
3.1.2.	Mesures pour garantir la réalité statistique du résultat	51
3.1.3.	Mesures pour garantir la valeur méthodologique du résultat	53
3.2.	Evaluation de la pertinence clinique	53
3.2.1.	Un objectif principal cliniquement pertinent	54
3.2.2.	Caractéristiques des patients habituellement pris en charge	58
3.2.3.	Estimation de la taille de l'effet et de la balance bénéfice-risque	58
3.3.	Amsallem f et al. Osteopathy in the treatment of IBS symptoms in adults: study protocol for a randomized controlled trial	60
4.	Discussion	66
4.1.	Les étapes de démonstration de l'efficacité des interventions non-pharmacologiques pour le SII	66
4.1.1.	Nécessité de confirmer les résultats : méta-analyses et essais concluants	66
4.1.2.	Les limites des études observationnelles	68
4.2.	La praticabilité des interventions non-pharmacologiques pour le SII	73
4.2.1.	Quelle est la praticabilité des interventions non-pharmacologiques ?	73
4.2.2.	Est-il nécessaire de réaliser des essais pragmatiques ?	74
5.	Conclusion : vers une intégration des interventions non-pharmacologiques dont l'ostéopathie dans le parcours de soins standards pour le SII	76
6.	Bibliographie de la thèse	78
7.	Annexes	89
	Annexe 1	89
	Annexe 2	90
		10

1. INTRODUCTION

1.1.CONTEXTE

1.1.1. INTERVENTIONS NON-PHARMACOLOGIQUES ET MEDECINES COMPLEMENTAIRES : CLARIFICATION DES TERMES

Le terme « interventions non pharmacologiques » peut être employé pour définir toute intervention dite non invasive dans un but de prévention ou de traitement de symptômes cibles d'une pathologie. Pouvant être délivrées sous différentes formes comme une approche ou un produit, les INP sont utilisées aujourd'hui dans les pratiques médicales (1). Selon la Haute Autorité de Santé, les INP se divisent en 3 catégories : les règles hygiéno-diététiques, les traitements psychologiques et les traitements physiques (2). Le terme « interventions non pharmacologiques » dans ce travail de thèse sert uniquement à désigner des interventions réalisées par des professionnels ou non professionnels de santé utilisant des techniques de soins non médicamenteuses, en excluant les règles hygiéno-diététiques et les compléments alimentaires pour le traitement du SII de l'adulte.

Le terme « médecines complémentaires et alternatives » (MCA) est emprunté en France par le Conseil de l'Ordre des médecins (3) et à l'échelle internationale par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). L'OMS inclut les MCA dans les médecines traditionnelles et précise que « le terme « médecine complémentaire » ou « médecine alternative » est utilisé de manière interchangeable avec « médecine traditionnelle » dans certains pays. Les MCA concernent une large gamme de pratiques de soins qui ne font pas partie des traditions du pays et qui ne sont pas intégrées dans le système de santé dominant » (4). Aux Etats-Unis, le National Institute of Health (NIH) indexe les articles dans PubMed selon les termes MeSH « complementary medicine » et « alternative medicine ».

Le terme « médecine alternative » renvoie facilement à une notion de substitution donc de remplacement d'une stratégie thérapeutique conventionnelle. En l'absence de preuves robustes, d'autres choisissent le terme « médecine complémentaire » qui s'inscrit volontiers dans une démarche de soins associant des pratiques de médecine conventionnelle à des thérapies non conventionnelles.

En France, le Ministère des Solidarités et de la Santé considère les INP et MCA comme des pratiques de soins non conventionnelles. Ces pratiques nombreuses et variées se définissent par des techniques spécifiques qui se basent sur une théorie qui leur est propre. La médecine conventionnelle ne leur ayant accordé aucune reconnaissance scientifique, elles ne sont pas enseignées dans le cadre de la formation initiale des futurs professionnels de santé (5). Selon le Ministère, il est interdit d'employer le terme de médecine lorsque l'efficacité de la pratique n'a pas été démontrée scientifiquement (5). Nous utiliserons parfois le terme « médecines complémentaires et alternatives » dans le cadre de ce travail pour désigner une intervention non-pharmacologique qui fait l'objet d'études scientifiques.

Ces différences de nomenclature ne seront pas spécifiquement traitées mais nous veillerons à conserver le sens actuel donné aux pratiques de soins non conventionnelles par le Ministère des Solidarités et de la Santé.

De plus, le terme « traitement médical standard » sera employé pour désigner un traitement considéré comme le meilleur après analyse des études scientifiques. Le traitement médical standard du SII associe des règles hygiéno-diététiques, des traitements antispasmodiques et des modificateurs du transit intestinal (laxatifs ou anti-diarrhéiques) (6-8).

Nous utiliserons ainsi des termes largement employés par la médecine conventionnelle comme les critères de Rome IV, le traitement médical standard ou l'effet du traitement.

1.1.2. CONSIDERATIONS RELATIVES A LA CONCEPTION DES ESSAIS THERAPEUTIQUES DE PHARMACOLOGIE POUR LE SII

Nous allons parcourir l'ensemble des points méthodologiques à considérer dans le domaine de l'évaluation de l'efficacité des traitements médicamenteux pour le SII.

Le premier point que nous abordons est le critère de jugement. Selon les critères de Rome IV, la douleur abdominale domine le tableau clinique du SII, justifiant ici que l'intensité de la douleur abdominale soit un critère de jugement pertinent (9,10). Ce critère d'évaluation a déjà été considéré comme l'une des principales caractéristiques de l'affection (11). Le transit intestinal (normal, constipation, diarrhée ou alternant) constitue une autre caractéristique importante aboutissant à la définition de sous-types du SII. Le tableau clinique diffère souvent

de manière significative entre les sujets appartenant aux sous-types qui sont donc étudiées séparément dans des essais (12). Il est important de prendre en compte dans la conception des essais la grande fluctuation des symptômes, c'est pourquoi une période d'évaluation (« run-in period ») de 7 à 20 jours a été suggérée avant l'application de l'intervention pour surveiller les réponses au placebo (12).

L'échelle d'amélioration globale du SII (GIS) est un outil validé des symptômes globaux du SII utilisant une échelle de Likert en 7 points allant de « sensiblement pire » à « sensiblement amélioré ». Une amélioration de l'échelle est caractérisée par un contrôle satisfaisant de l'urgence, des selles plus solides, une diminution journalière du nombre de selles et d'évacuations incomplètes par rapport aux sujets non-répondeurs (13).

L'échelle de sévérité des symptômes du SII (IBS-SSS) est un questionnaire ayant montré une bonne reproductibilité et sensibilité au changement (14). Cette échelle mesure l'auto-évaluation par les patients de la sévérité des symptômes du SII (douleurs, ballonnement et transit). Des scores compris entre 75 et 175 indiquent un SII léger, entre 175 et 300 un SII modéré et supérieurs à 300 indiquent un SII sévère. Une diminution du score de 50 points est considérée comme significative (14).

L'index de gravité des troubles fonctionnels intestinaux (FBDSI) constitué de 23 items spécifiques, inclut trois variables : la douleur ressentie actuellement à l'aide d'une échelle visuelle analogique, le diagnostic de la douleur abdominale chronique et le nombre de consultations au cours des 6 derniers mois. Les patients seront ainsi classés en malades légers, modérés ou graves (15).

Le GSRS est un instrument dont les 15 items mesurent la sévérité des symptômes du SII dans cinq catégories : douleurs abdominales, ballonnements, diarrhée, constipation et satiété précoce au cours des 7 derniers jours (16).

En l'absence de traitement efficace du SII, l'utilisation d'un groupe comparateur placebo est recommandée (17). L'effet placebo dans le SII est très important (18) et peut trouver une origine dans la relation médecin-patient (19). Une méta-analyse de 73 essais contrôlés randomisés sur différents traitements a montré une réponse au placebo de 27% pour les

symptômes globaux et 34% pour la douleur abdominale (20). Dans une méta-analyse sur les soins non conventionnels, cette réponse au placebo pouvait atteindre 43% (12). Il a été constaté que la réponse au placebo pouvait être influencée par la durée du traitement et du suivi où un pic serait atteint entre 8 et 12 semaines. Il est ainsi recommandé de réaliser des essais d'une durée d'environ 3 mois avec un suivi dont les visites sont moins fréquentes afin de se défaire de l'effet placebo (12).

Les caractéristiques des sujets sont également un point important à considérer dans la conception des essais randomisés sur le SII. Les femmes sont plus souvent concernées que les hommes avec un ratio 2 :1, cela explique que les essais incluent plus de femmes que d'hommes (21). Chez les femmes, le SII apparaît surtout entre 20 ans et 45 ans (22). Les symptômes sont influencés par l'ethnie, l'alimentation, l'état de santé mentale et les comorbidités considérées le plus souvent comme des facteurs de confusion. Il est aussi conseillé de recruter les sujets sur plusieurs sites afin de réduire l'influence des facteurs confondants sur les effets de traitement (12).

1.2. DEFINITION DU SII

1.2.1. EPIDEMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

Le SII est le principal trouble fonctionnel intestinal, sa prévalence est estimée à 11% dans le monde et de 5% en France (23) où les variations géographiques sont fréquentes en raison des différences d'habitude alimentaire (24). Le SII peut être associé à d'autres troubles digestifs (RGO et dyspepsie notamment) et fréquemment à des manifestations psychiques comme l'anxiété et la dépression (25). Le caractère multifactoriel de la physiopathologie rend complexe la prise en charge du SII. Cette maladie est définie par de nombreuses altérations sur le plan fonctionnel, qui peuvent varier entre les sous-types (26). Les principaux mécanismes physiopathologiques identifiés sont des altérations de l'axe cerveau-intestin (27), une hyperperméabilité intestinale (28), une inflammation (29), une hypersensibilité viscérale (30) et une dysbiose (31).

L'hypersensibilité viscérale occupe une place importante dans la physiopathologie du SII. Selon certains auteurs, elle serait due à l'activation de récepteurs nociceptifs intestinaux (30); dans la forme diarrhéique du syndrome, les sujets présenteraient une sensibilité accrue à la

distension rectale par rapport aux sujets dont la constipation domine, cependant ces différences n'ont pas été identifiées dans d'autres études (32, 33).

1.2.2. DIAGNOSTIC

Le diagnostic est clinique, il repose sur l'association de la douleur abdominale chronique et de troubles du transit intestinal (34).

La fondation de Rome a publié les critères de Rome IV en 2016 pour le diagnostic du SII (35). Ces critères font suite à la dernière classification Rome III datant de 2006 (36), ils concernent la fréquence (soit au moins un jour par semaine sur les 3 derniers mois) et la durée des symptômes (depuis au moins 6 mois) (35). L'évolution des critères de Rome III à IV porte principalement sur les changements dans le diagnostic de l'affection. En effet, les nouveaux critères sont centrés sur la douleur abdominale qui doit dominer le tableau clinique afin de distinguer le SII de la constipation fonctionnelle ou de la diarrhée fonctionnelle (37). De plus, le terme « inconfort » n'était pas simple à comprendre selon la traduction (38), l'avènement des critères de Rome IV vient ainsi préciser le diagnostic. Les modifications portent aussi sur le système du sous-typage puisque les critères de Rome IV s'intéressent uniquement à la proportion de jours où les selles symptomatiques sont présentes afin de réduire le nombre de patients du sous-type SII-I (inclassable).

Rome IV

Douleur abdominale récurrente survenant au moins une fois par semaine en moyenne depuis les trois derniers mois avec au moins deux de ces critères :








- associée à la défécation
- associée à un changement dans la fréquence des selles
- associée à un changement dans la consistance (aspect) des selles.

Des sous-types du SII ont été définis en fonction de la consistance des selles conformément à l'échelle de Bristol : avec prédominance de diarrhée SII-D, avec prédominance de

constipation SII-C, avec alternance diarrhée/constipation SII-M et des formes inclassées qui témoignent de l'absence de critères en faveur de l'appartenance aux classes précédentes (39).

Avant de faire le diagnostic de SII, le médecin s'assure au préalable que l'examen clinique et que la présence d'autres symptômes possibles telle que la fièvre ou une perte de poids ne soient pas en faveur d'une autre pathologie de l'intestin. Une prise de sang est dans ce cas prescrite et une coloscopie peut être parfois recommandée (40).

Figure 1 : Echelle de Bristol

<i>Type 1</i>		Selles dures et morcelées (en billes) d'évacuation difficile
<i>Type 2</i>		Selles dures, moulées en saucisse et bosselées
<i>Type 3</i>		Selles dures, moulées en saucisse, à surface craquelée
<i>Type 4</i>		Selles molles mais moulées, en saucisse (ou serpentín)
<i>Type 5</i>		Selles molles morcelées, à bords nets et d'évacuation facile
<i>Type 6</i>		Selles molles morcelées, à bords déchiquetés
<i>Type 7</i>		Selles totalement liquides

1.3.TRAITEMENTS STANDARDS ET INTERVENTIONS NON-PHARMACOLOGIQUES POUR LE SII

L'étiologie du SII reste mal connue et les mécanismes physiopathologiques supposés ont permis de ne proposer que des traitements à visée symptomatique dont l'efficacité est généralement faible (41).

1.3.1. TRAITEMENTS STANDARDS

1.3.1.1. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

Il existe à ce jour des traitements médicamenteux permettant d'améliorer la symptomatologie de manière ciblée avec des effets relativement modestes. Les traitements prescrits sont le plus souvent des antispasmodiques dans les formes avec douleur abdominale ou ballonnement (42), les laxatifs pour les patients avec une constipation ou une forme mixte prédominante (43) et les antidiarrhéiques pour le sous-type SII-D (44). Des antidépresseurs peuvent être prescrits dans les cas de forme douloureuse rebelle ou intense (45) et des chélateurs d'acides biliaires sont utilisés dans les cas de diarrhée par malabsorption des sels biliaires (46). L'hypothèse selon laquelle le microbiote intestinal serait altéré, notamment pour le sous-type SII-D, est soutenue par les résultats d'essais contrôlés randomisés qui montrent un bénéfice des antibiotiques (Rifaximine notamment) sur les symptômes (47, 48).

1.3.1.2. MESURES HYGIENO-DIETETIQUES

Des mesures diététiques comme des régimes alimentaires pauvres en FODMAPs (fermentable oligo-, di- and mono-saccharides and polyols). Les FODMAPs sont fermentés au niveau du colon par des micro-organismes car ils sont mal absorbés par l'intestin grêle (ou dans l'intestin grêle en cas de pullulation intestinale), ce qui explique les douleurs abdominales et les ballonnements rencontrés chez les sujets atteints du SII (49). D'une façon générale, les régimes alimentaires se basent sur la réduction des aliments identifiés comme mal supportés (aliments trop gras, quantité excessive de fibres) dont les produits de dégradation peuvent influencer la motilité, la perméabilité, la sensibilité et la fonction neuro-endocrine de l'intestin (50).

Les prébiotiques sont contenus dans notre alimentation et nourrissent le microbiote intestinal en aidant au développement des bifidobactéries (51).

Une récente revue systématique et méta-analyse incluant onze essais contrôlés randomisés a montré que les prébiotiques n'amélioreraient pas les symptômes gastro-intestinaux ou la qualité de vie des sujets atteints du SII (52).

Selon une méta-analyse, une alimentation pauvre en FODMAPs aurait des bénéfices sur la sévérité de la douleur abdominale, les ballonnements et la diarrhée (53). Il y a nécessité de montrer la supériorité d'une alimentation pauvre en FODMAPs sur un régime alimentaire conventionnel pour le SII (54).

Notons qu'en tant que compléments alimentaires, les probiotiques sont parfois prescrits. Ils ont été définis en 2001 par l'OMS comme « des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité suffisante, ont un effet bénéfique sur la santé » (55). Ils pourraient modifier la composition bactérienne de l'intestin dans le but de lutter contre la dysbiose. Les effets différents entre les probiotiques et des études doivent être réalisés pour préciser la nature de ces effets en vue de proposer un traitement selon les sous-types du SII (56).

Une récente méta-analyse a montré un bénéfice potentiel de certaines souches spécifiques, *Escherichia* et *Streptococcus*, et de la combinaison de plusieurs souches sur les symptômes globaux du SII et sur la douleur abdominale bien que des conclusions définitives sur leur efficacité ne peuvent être faites (57). Un essai contrôlé randomisé a également rapporté un bénéfice clinique de l'association de probiotiques sur la consistance des selles chez les patients atteints du SII avec diarrhée prédominante (58).

En revanche, **aucune recommandation n'a été émise dans le tout premier guide de l'American College of Gastroenterology quant à l'utilisation des probiotiques, pour le traitement du SII (40).**

1.3.2. QUELS SONT LES TYPES D'INTERVENTIONS NON-PHARMACOLOGIQUES ?

L'éducation thérapeutique informe les sujets sur les mécanismes d'apparition de l'affection et sur son caractère bénin afin de diminuer le recours aux soins (59).

Des psychothérapies comme les thérapies comportementales et cognitives sont indiquées lorsque les troubles digestifs ont un retentissement sur l'état psychique du patient (60).

Les thérapies psycho-corporelles : L'hypnothérapie utilisée pour le traitement du SII est une technique d'hypnose qui est centrée sur les intestins. Elle se distingue en un apprentissage sommaire de la forme et du fonctionnement du système digestif et en la visualisation d'images pour améliorer la fonction intestinale (61). La méditation pleine conscience consiste lorsqu'elle est utilisée pour atténuer la douleur abdominale, à porter une attention au moment présent et aux sensations corporelles ou émotions ressenties au cours de l'exercice ; le patient ne doit porter aucun jugement de valeur (40).

Sur le champ des thérapies corporelles, l'ostéopathie est une thérapie manuelle fondée sur des manipulations du système musculo-squelettique et du système viscéral . Elle perçoit le corps comme une unité fonctionnelle indissociable et considère qu'une perturbation de la fonction d'une structure du corps, retentit sur des structures locales ou à distance par le biais de liens tissulaires. L'application de soins ostéopathiques aux patients atteints du SII aurait pour but d'équilibrer la balance sympatho-vagale (62). L'acupuncture fait partie de la médecine traditionnelle chinoise et consiste à faire pénétrer sous la peau des aiguilles mobilisées par le praticien à l'aide de petits mouvements (63). L'acupuncture agirait sur des points précis du corps pour rétablir un flux d'énergie qui, lorsqu'il est perturbé, provoquerait l'apparition des symptômes du SII. La réflexologie consiste à appliquer des pressions soutenues sur des points qui seraient en lien avec des organes ou des fonctions et qui sont situés sur la plante des pieds, les mains ou les oreilles (64). Les zones réflexes du côlon ascendant et du colon descendant sont situées sur les bords latéraux des pieds et celles du côlon transverse se localisent au niveau du médio-pied. L'auriculothérapie parfois considérée comme une technique d'acupuncture vise à stimuler des points localisés dans le pavillon de l'oreille en lien avec la symptomatologie du patient (62).

1.3.3. QUELLES SONT LES PREUVES ACTUELLES DE L'EFFICACITE CLINIQUE DES INTERVENTIONS NON-PHARMACOLOGIQUES

L'efficacité des INP est actuellement évaluée par de nombreuses études.

Une récente méta-analyse évaluant l'efficacité des MCA a montré (65):

- Une efficacité statistiquement non significative de l'hypnothérapie [SMD=0.07, 95% CI: -0.99 à 1.12, I²=52%, n=3] et des thérapies comportementales [SMD=0.31, 95% CI: -0.12 à 0.75, I²=85%, n=8] par rapport à des soins de support (écoute et éducation thérapeutique) ou au placebo sur la sévérité des symptômes du SII.
- Un bénéfice de la méditation par rapport à des soins de support sur la sévérité des symptômes globaux du SII [SMD=0.54, 95% CI: 0.08 to 1.00, n=1]
- Une efficacité statistiquement non significative de l'ostéopathie par rapport au placebo (thérapie fictive) sur l'intensité de la douleur abdominale [SMD=0.22, 95% CI: -0.49 to 0.92, n=1]
- Une efficacité statistiquement non significative de l'acupuncture par rapport au placebo (thérapie fictive) sur l'intensité de la douleur abdominale [SMD=0.20, 95% CI: -0.62 to 1.01, I² =59%, n=4] et sur la sévérité des symptômes globaux du SII [RR=1.32, 95% CI: 0.99 to 1.76, I² =0%, n=4].

L'hétérogénéité statistique était importante, les études ont été menées sur de faibles échantillons de patients. Les auteurs de cette méta-analyse ont conclu que des essais de meilleure qualité méthodologique devront être réalisés pour étudier l'efficacité des MCA dans le SII.

Dans ce cas précis, il y a un risque de conclure à tort à l'absence d'efficacité des INP. Les résultats des études montraient des différences statistiquement non significatives et parfois à la limite de la significativité probablement en raison d'un manque de puissance.

1.4.JUSTIFICATION ET OBJECTIFS DE LA THESE

1.4.1. JUSTIFICATION

L'étiologie du SII reste mal connue et les mécanismes physiopathologiques supposés ont permis de proposer des traitements médicamenteux à visée symptomatique dont l'efficacité est faible (66). En raison de cette modeste efficacité, les patients ont de plus en plus recours aux thérapies complémentaires et alternatives (67-71) pour lesquelles, médecins et patients doivent être informés de leur éventuelle utilité. Leur bénéfice est insuffisamment démontré sur

la sévérité des symptômes du SII notamment en raison de la conception actuelle des essais thérapeutiques (62) et il est primordial de s'assurer qu'elles soient sans danger pour la santé. Afin d'établir une preuve scientifique de l'efficacité des INP dont l'ostéopathie, la réalisation d'essais comparatifs randomisés de forte puissance est une étape indispensable. Ce travail de recherche s'inscrit dans une démarche d'évaluation de l'efficacité clinique des INP (72-77).

1.4.2. OBJECTIFS DU TRAVAIL DE THESE

L'objectif est ici de décrire et analyser les effets des INP sur le SII. Il témoigne d'une réflexion sur l'interprétation des résultats des essais des thérapies complémentaires dans le but de les intégrer aux parcours de soins.

Il est indispensable d'apporter un éclairage sur l'information disponible en vue d'associer les professionnels de médecine conventionnelle et les praticiens de soins non conventionnels dans des travaux de recherche sur l'efficacité des INP pour le SII.

Il s'agira d'apporter une réponse à la question suivante: quelle est l'efficacité des INP dont l'ostéopathie pour le traitement du SII et comment peut-on mesurer de façon fiable l'efficacité de l'ostéopathie sur la sévérité des symptômes du SII ?

Pour cela, nous avons mené dans le cadre de cette thèse un travail ayant abouti à la rédaction de deux articles.

Le premier article est une revue systématique (62) qui évalue l'efficacité des INP sur la sévérité des symptômes globaux du SII et sur l'intensité de la douleur abdominale jusqu'à 12 mois de suivi. Il permettra de discuter l'hétérogénéité des résultats et les sources possibles de cette hétérogénéité. Nous traiterons notamment de la problématique du choix du type de groupe contrôle et des caractéristiques des sujets à inclure pour la conception d'essais randomisés.

Le deuxième article est le protocole d'un essai contrôlé randomisé multicentrique (article accepté le 8 février 2022 par l'International Journal of Clinical Trials) qui évalue l'efficacité de l'ostéopathie par rapport à une thérapie manuelle fictive sur la sévérité des symptômes globaux à 1 mois de suivi chez des adultes atteints du SII. Nous nous intéresserons à la validité interne et à l'évaluation de la pertinence clinique prévisibles du résultat principal.

Enfin, nous discuterons l'intérêt de réaliser des essais de niveau de preuve élevée et de bonne qualité ainsi que des méta-analyses afin de confirmer les résultats. Nous examinerons pour terminer la praticabilité des interventions en ostéopathie puisque la pertinence clinique du résultat dépend aussi de celle-ci.

2. REVUE SYSTEMATIQUE EVALUANT L'EFFICACITE DES INTERVENTIONS NON-PHARMACOLOGIQUES POUR LE TRAITEMENT DU SII

2.1.OBJECTIF, METHODOLOGIE ET RESULTATS DE LA REVUE SYSTEMATIQUE

2.1.1. OBJECTIF PRINCIPAL

Aucune revue systématique analysant les preuves de l'utilisation des thérapies corporelles et des thérapies psycho-corporelles par rapport à un traitement médical standard ou à un placebo (thérapie fictive) n'avait jusqu'à ce jour été élaborée. Nous avons fait le choix d'évaluer aussi l'efficacité des INP par rapport à un traitement médical standard. Ceci permettait d'une part de faire une recherche exhaustive de la littérature existante pour identifier toutes les preuves actuelles sur l'évaluation de l'efficacité des INP et d'autre part d'identifier l'existence éventuelle d'une efficacité « relative » des INP puisque le comparateur est le traitement médical standard. Notons qu'une récente revue systématique sur les MCA s'est intéressée seulement aux essais randomisés dont le comparateur est le placebo (65).

L'objectif de notre revue systématique était d'évaluer l'efficacité des thérapies psycho-corporelles et des thérapies corporelles par rapport à un traitement médical standard ou à une thérapie fictive seule sur la sévérité des symptômes du SII jusqu'à 12 mois de suivi chez des adultes atteints du SII.

2.1.2. METHODOLOGIE

Nous avons élaboré une revue systématique (62) dans laquelle les critères de jugement sont cliniques. Ces critères sur lesquels l'efficacité des INP a été jugée, étaient le score de sévérité des symptômes globaux du SII rapportés par le patient, le soulagement des symptômes déclaré par les patients (répondeurs et non-répondeurs) et l'intensité de la douleur abdominale jusqu'à 12 mois de suivi. Nous avons constaté dans la littérature que l'évaluation des critères de jugement pour le SII se fait le plus souvent à 3 mois, 6 mois et 12 mois.

Nous avons également choisi de classer les INP en deux types d'interventions :

- Les thérapies corporelles qui incluent l'ostéopathie, l'acupuncture, la réflexologie, la chiropraxie et l'auriculothérapie ;

- Les thérapies psycho-corporelles représentées par l'hypnothérapie.

Cette classification paraissait pertinente car elle pouvait faciliter l'interprétation des résultats en raison d'un nombre réduit de type d'interventions. Les thérapies corporelles sont basées sur l'utilisation de techniques manuelles ou instrumentales, l'intervention du praticien est réalisée directement sur une ou plusieurs régions anatomiques du corps. A l'inverse, les thérapies psycho-corporelles comme l'hypnothérapie et la méditation utilisent comme support de travail, le psyché, et n'ont pas recours à une palpation de la part du praticien. De plus, nous souhaitons inclure des soins non conventionnels faisant l'objet d'enseignements dispensés à l'Université dans le cadre de la formation continue des professionnels de santé. En effet, des diplômes universitaires et inter-universitaires de médecine manuelle/ostéopathie, d'hypnose médicale, d'acupuncture et d'auriculothérapie existent en France. Bien que des universités françaises proposent ces diplômes, cela ne signifie pas que les thérapies enseignées ont une efficacité démontrée. C'est pourquoi il est indispensable d'évaluer leur apport, leur efficacité et leur innocuité dans le cadre des parcours de soins.

Les comparateurs choisis étaient le traitement médical standard et le placebo (thérapie fictive). Il est évident qu'en l'absence de preuve de l'efficacité d'un traitement ayant le même mécanisme d'action, la comparaison avec une thérapie fictive ou placebo seul est permise (17). Nous avons donc choisi de sélectionner des essais randomisés contre placebo pour identifier l'existence éventuelle d'une efficacité « absolue » des INP pour le SII.

La méthodologie choisie par Billings et al. (65) présentait de nombreux atouts puisqu'elle utilisait aussi des critères de jugement cliniquement pertinents. Il nous a donc paru judicieux de comparer (Cf. chapitre 2.1.4.) nos résultats à ceux de Billings et al. et à ceux d'une autre revue (78).

N'ont pas été inclus dans notre revue, les études non randomisées, les patients pour qui le diagnostic de SII n'a pas été établi et les comparateurs « waiting-list control groups ». Sur une échelle de niveau de preuve (79), les essais contrôlés randomisés ont le plus haut niveau car ils sont censés contrôler un maximum de biais, c'est la raison pour laquelle nous avons choisi de ne pas inclure les études non randomisées. Il était nécessaire de sélectionner des sujets qui

représentaient un groupe représentatif des populations de patients atteints du SII afin de permettre la généralisation des résultats.

La stratégie de recherche de la littérature a été élaborée avec l'aide d'une documentaliste de la Documentation centrale des Hospices civils de Lyon, spécialisée dans l'élaboration de revues systématiques. Six bases de données électroniques ont été interrogées afin d'identifier dans la littérature les informations adéquates au sujet de notre question de recherche. Nous nous sommes également assurés de l'exhaustivité de la recherche par un contrôle rétrospectif qui veillait à examiner les références bibliographiques de tous les articles identifiés afin de ne pas oublier des références pertinentes. Nous avons mis en place des listes d'alertes dans plusieurs bases de données précédemment interrogées pour trouver les nouvelles publications potentiellement intéressantes. PROSPERO et ClinicalTrials.gov ont aussi été interrogés afin de garantir l'exhaustivité comme cela est recommandé pour les revues systématiques (80).

La nature des données que nous avons extraites des articles sélectionnés (conception des études, le type d'intervention, les caractéristiques des sujets et les résultats d'efficacité), nous a apporté les éléments de réflexion nécessaires pour conduire notre analyse et étayer l'efficacité des INP. De plus, nous avons réalisé une analyse du risque de biais de tous les essais randomisés inclus grâce à l'outil recommandé d'évaluation du risque de biais élaboré par le groupe Cochrane (version 2.0 du RoB) (81). Cette étape d'évaluation de la qualité méthodologique des études nous a ensuite permis de grader les recommandations des INP pour le SII selon le Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) d'Oxford (79).

Il était important d'apporter des preuves supplémentaires pour affirmer ou infirmer l'hypothèse d'une efficacité des INP, pour cela nous avons procédé à une **estimation de la taille de l'effet** de ces interventions grâce à l'élaboration d'une méta-analyse. L'effet du traitement a été évalué en utilisant des différences de moyennes à partir d'un score de changement par rapport à la situation initiale (baseline) et des scores de valeur post-intervention. Il n'a pas été possible d'estimer la mesure de l'effet à partir de données dichotomiques en raison des différences de définition des répondeurs. De nombreux écarts-types étaient manquants, des méthodes d'imputation ont été utilisées comme le recommande le groupe Cochrane (82). Nous avons testé l'hétérogénéité statistique à l'aide du test Chi2 et de la statistique I² et en raison d'une hétérogénéité élevée, un modèle à effet aléatoire a été choisi

pour regrouper nos données. En considérant qu'il y avait un nombre important de données imputées, la méta-analyse a été réalisée sur une base exploratoire. Le nombre d'études sélectionnées pour la méta-analyse étant trop faible (inférieur à 10), nous n'avons pas été en mesure d'entreprendre des tests statistiques pour mesurer les effets de petites études (83).

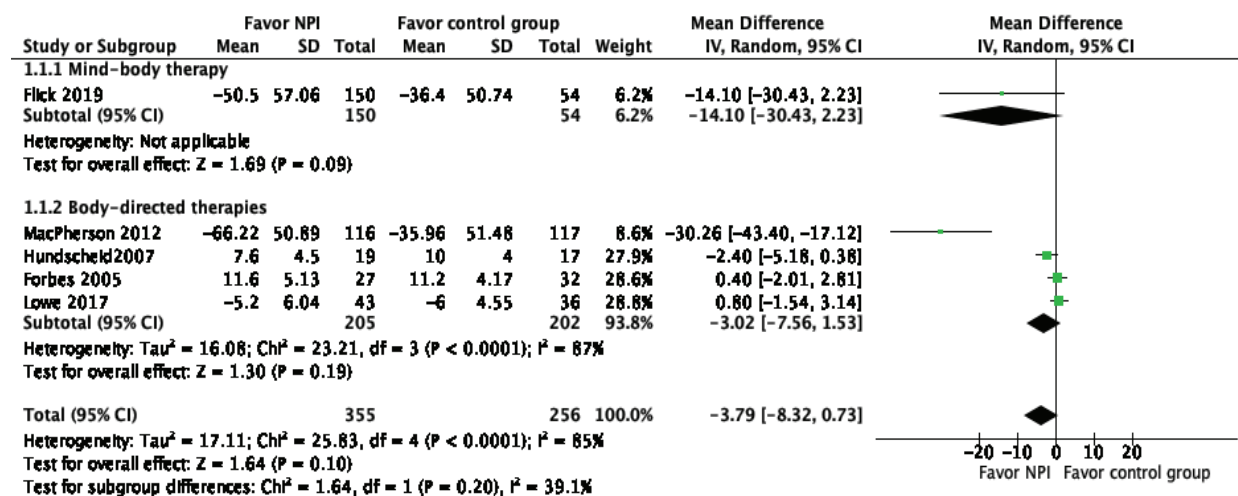
2.1.3. RESULTATS

Onze essais contrôlés randomisés à deux groupes parallèles ont été inclus dans notre revue totalisant 1590 patients adultes et enfants (Cf. annexe 1).

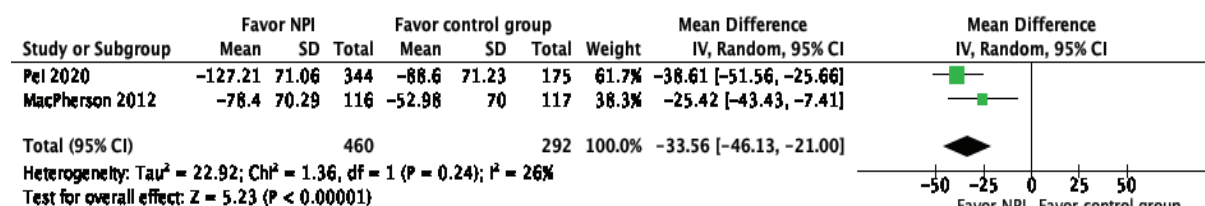
Les thérapies corporelles, acupuncture et ostéopathie, ont montré un effet bénéfique par rapport au traitement médical standard pour l'ensemble des symptômes du SII après 6 mois de suivi. En revanche, aucune étude n'a trouvé de différence entre les thérapies corporelles et les thérapies fictives pour les douleurs abdominales ou pour l'ensemble des symptômes du SII. Il n'a pas été possible de conclure si l'hypnothérapie était supérieure au traitement médical standard ou à la thérapie de soutien pour les symptômes globaux ou pour la douleur abdominale en raison de résultats discordants.

Les résultats de la revue systématique ont été rapportés dans l'article ci-dessous et une estimation de la taille de l'effet du traitement à 3 mois et 6 mois de suivi est également présentée ci-dessous.

Graph 1 : Forest plot des études comparant les INP à un traitement fictif ou au traitement médical standard ou à des soins de support sur l'ensemble des symptômes du SII, par type de traitement, à 3 mois de suivi.



Graph 2 : Forest plot des études sur les thérapies corporelles par rapport au traitement médical standard sur les symptômes globaux du SII à 6 mois de suivi.



2.1.4. COMPARABILITE AVEC D'AUTRES REVUES SYSTEMATIQUES

Dans notre revue systématique, la discussion portait notamment sur la comparaison de nos résultats avec ceux de deux autres revues publiées en 2020 (65, 78).

Les revues systématiques évaluaient l'efficacité des INP à partir de critères méthodologiques parfois différents. Nous proposons ci-dessous un tableau résumant la méthodologie et les résultats des revues et méta-analyses. Les deux revues comparatives évaluant aussi l'efficacité d'INP autres que celles que nous avons incluses, comme les thérapies comportementales et cognitives, nous avons par conséquent choisi de décrire les résultats qui concernent seulement les thérapies corporelles et les thérapies psycho-corporelles.

Tableau 1 : Résumé des revues systématiques de l'évaluation de l'efficacité des INP pour le SII, publiées en 2020 et 2021.

Auteurs	Yun-Kai et al. 2020	Billings et al. 2020	Amsallem et al. 2021
Type de revue/conception	Méta-analyse en réseau	Revue systématique/méta-analyse	Revue systématique/méta-analyse exploratoire
Méthodologie			
Patient	Patients SII >18 ans Rome II, III, IV	Patients SII	Patients SII > et <18ans
Intervention	RG, BF, TCC, PBs, AP, MX	RG, PL, CA, TC, TPC, TE	TC, TPC
Comparateur	NP	Placébo ou thérapie fictive	Placébo ou thérapie fictive, TMS
Outcome (résultat)	Efficacité clinique globale, IBS-SSS, SAS, SDS	Amélioration moyenne de l'intensité de la douleur abdominale et des symptômes globaux du SII	Score de sévérité des symptômes globaux du SII rapportés par le patient, le soulagement des symptômes déclaré par les patients (répondeurs et non-répondeurs) et l'intensité de la douleur abdominale jusqu'à 12 mois de suivi.
Conception des études incluses	NP	ECR	ECR
Résultats			
Acupuncture	9 ECR, n=779	5 ECR, n=316	4 ECR, n=890
Ostéopathie	0	1 ECR, n=31	1 ECR, n=39
Hypnothérapie	NP	4 ECR, n=560	4 ECR, n=577
Niveau de risques de biais	Faible à modéré	Modéré à élevé	Modéré à élevé (6 ECR)
Efficacité/taille d'effet	<ul style="list-style-type: none"> - AP a une meilleure efficacité clinique globale que le placebo - Statistique SUCRA : AP est au 1^{er} rang devant les TCC - [I²=0.0%, p=0.097] 	<ul style="list-style-type: none"> - OP:[SMD=0.22, 95% CI: -0.49 to 0.92, n=1] - HT:[SMD=0.07, 95% CI: -0.99 à 1.12, I²=52%, n=3] - AP:[SMD=0.20, 95% CI: -0.62 à 1.01, I²=59%, n=4] 	<p>A 3 mois</p> <ul style="list-style-type: none"> - TC:[MD=-3.02, 95% CI: -7.56 à 1.53, I²=87%, n=4] - TPC:[MD=-14.10, 95% CI: -30.43 à 2.23, n=1] <p>A 6 mois</p> <p>TC:[MD=</p>

-33.56, 95% CI:
-46.13 à -21.00,
I²=26%, n=2]

Conclusion des auteurs	Efficacité (différence statistiquement significative) de l'AP par rapport au placebo. L'AP peut être bénéfique pour les patients atteints du SII en raison d'une meilleure efficacité clinique globale et de faibles effets indésirables.	Différence statistiquement non significative entre les INP et le groupe contrôle pour la douleur abdominale et les symptômes globaux du SII. Intérêt de choisir des groupes contrôles dont les attentes et expériences sont comparables à l'intervention.	Efficacité (différence statistiquement significative) des TC par rapport au TMS. Les TC peuvent être bénéfiques pour les symptômes globaux du SII à 6 mois de suivi. Intérêt de choisir des groupes contrôles dont les attentes et expériences sont comparables à l'intervention. Intérêt d'inclure des sujets dont la sévérité des symptômes est similaire.
-------------------------------	---	---	--

SII syndrome de l'intestin irritable ; RG régime ; BF biofeedback ; TCC thérapie comportementale et cognitive ; PBs probiotiques ; AP acupuncture ; MX moxibustion ; PL suppléments à base de plantes ; CA compléments alimentaires ; TC thérapies complémentaires ; TPC thérapies psycho-corporelles ; TE thérapies énergétiques ; OP ostéopathie ; NP non précisé ; TMS traitement médical standard ; IBS-SSS Irritable bowel syndrome- symptom severity scale ; SAS self-rating anxiety scale ; SDS self-rating depression scale

Ces trois revues présentent de nombreuses similarités comme le choix des critères PICO bien que quelques différences existent. Deux types de méta-analyse sont proposés (méta-analyse en réseau et méta-analyse) et les auteurs de deux revues n'incluent pas les mêmes INP dans les catégories suivantes : thérapies corporelles et thérapies psycho-corporelles.

Les résultats sont en faveur d'un bénéfice potentiel de l'ostéopathie et de l'acupuncture sur la sévérité des symptômes du SII. L'évaluation de la qualité méthodologique a montré que le niveau de risque de biais des études incluses est modéré voire élevé, ce qui encourage la réalisation de futurs essais bien conçus c'est-à-dire des essais dont le risque de biais est minimisé. La présence de biais risquerait de nous faire conclure à tort à l'efficacité des INP ou de certaines INP.

2.2. DISCUSSION SUR L'HETEROGENEITE DES RESULTATS ET LES DIFFICULTES D'EVALUATION DES INTERVENTIONS NON-PHARMACOLOGIQUES

L'objectif de la sélection des essais qui a mené à leur inclusion dans notre revue, était de créer un groupe d'essais homogènes (homogénéité clinique) en termes de sujets traités et de types d'INP étudiés afin de fournir des informations non biaisées sur l'efficacité des INP pour le SII. En revanche, en l'absence de protocoles de soins ayant démontré leur efficacité, des mêmes INP sont le plus souvent réalisées selon des modalités de mise en place et de durées différentes. Cela peut expliquer la présence d'une hétérogénéité clinique même faible entre les études incluses dans notre synthèse. Cette hétérogénéité clinique peut en partie expliquer l'hétérogénéité statistique de nos résultats.

Nous avons cependant veillé à sélectionner des essais dont les critères de jugements étaient très similaires voir identiques.

2.2.1. LE CHOIX DU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Nous avons mentionné qu'au regard des derniers critères diagnostiques du SII (Rome III et IV), le choix d'un critère de jugement principal centré sur l'intensité de la douleur abdominale ou sur les symptômes globaux du SII serait le critère le plus cliniquement pertinent (9) ; notre revue était ainsi centrée sur l'intérêt du patient.

En effet, l'objectif thérapeutique du SII est d'améliorer les symptômes les plus gênants pour les patients, c'est-à-dire la douleur et les troubles du transit associés (diarrhée ou constipation). C'est pourquoi notre revue systématique incluait des études comparant les INP au placebo ou au traitement médical standard pour le score de sévérité des symptômes globaux du SII et/ou le soulagement des symptômes déclaré par les patients (répondeurs et non-répondeurs) et/ou l'intensité de la douleur abdominale jusqu'à 12 mois de suivi. Ces critères sont décrits comme étant des variables habituellement empruntées par la méthodologie des essais thérapeutiques de pharmacologie pour le SII (84) . Nous considérons que si les valeurs numériques de ces critères de jugements peuvent être modifiées par l'effet du traitement pharmacologique, elles pourraient être également changées par l'effet des INP.

De plus, la méthode de sélection a permis d'assurer une certaine homogénéité des mesures dans les études sélectionnées puisque les auteurs des essais inclus mesuraient les critères de jugement à l'aide d'échelles de Likert ou des IBS-SSS, ce qui a été un élément en faveur de la réalisation de notre méta-analyse. Toutes différences dans le choix des questionnaires utilisés

ou des moments de recueil des données d'efficacité n'auraient que peu d'impact **car la méta-analyse a combiné les effets des INP et non pas les mesures de critères de jugement dans chaque bras** des essais inclus. Dans le but d'expliquer l'hétérogénéité des résultats de notre méta-analyse, nous avons recherché s'il existait une interaction éventuelle avec le type de questionnaire utilisé pour mesurer le critère de jugement. Pour cela, nous avons réalisé une analyse en sous-groupes, ces derniers étaient définis dans ce cas par le type de questionnaire. Les essais n'étaient pas homogènes au sein des sous-groupes IBS-SSS ou échelle de Likert, il n'a donc pas été possible de conclure à la présence d'une interaction entre le type de questionnaire et l'effet des INP (Cf. annexe 2).

2.2.2. CARACTERISTIQUES DES SUJETS INCLUS ET DES PRATICIENS

Une sélection des sujets selon leurs caractéristiques de base n'a pas été entreprise car **il n'existe pas d'interactions prouvées entre ces caractéristiques et l'effet traitement pour le SII**. Toutefois, une recherche d'interactions aurait pu être réalisée s'il y avait eu une plus grande homogénéité des données de population. En effet, le pourcentage de femmes variait d'un essai à l'autre et la période qui marque le début d'apparition des symptômes changeait considérablement entre les sujets des différents essais allant de 6 semaines à 13 ans. Il est certain que telles disparités pouvaient justifier que les attentes de ces sujets vis-à-vis des interventions n'étaient pas les mêmes. Le niveau de sévérité des symptômes à l'inclusion pourrait aussi influencer ces attentes comme l'a rapporté notre revue.

L'une des difficultés pour l'évaluation de l'efficacité des INP est de contrôler l'influence des praticiens sur la qualité des interventions réalisées. Il est en effet difficile d'identifier le fondement des INP et de les reproduire. Cela soulève la nécessité d'uniformiser les pratiques et d'évaluer la qualité technique de ces soins non conventionnels en particulier lorsqu'il s'agit d'un traitement manuel. A la différence des traitements médicamenteux pour lesquels les médecins n'auraient que peu d'impact sur les effets du traitement, **les INP sont exécutées par des praticiens qui représentent une part essentielle de l'intervention elle-même**. Ainsi l'issue des INP serait praticien-dépendant, la réussite pourrait être conditionnée par l'expérience et la formation du praticien. En revanche, bien que nous suggérions que les compétences des thérapeutes aient une influence sur la taille de l'effet, il n'a pas été possible dans notre méta-analyse de rechercher une interaction entre l'effet traitement et le type de

qualification ou le niveau de qualification du praticien pour une INP en raison de nombreuses données manquantes.

2.2.3. GROUPE CONTROLE, COMPARABILITE ET INSU

Comme évoqué précédemment, il était judicieux selon nous en vue de fournir des preuves étayées, de sélectionner à la fois des essais qui évaluaient l'efficacité des INP par rapport à un placebo ou thérapie fictive et des essais au sein desquels le groupe contrôle était un traitement standard dans un contexte où la littérature fait état de résultats discordants voir négatifs de certaines INP (62).

Sur un plan théorique, la comparaison contre placebo est permise s'il y a absence de traitement de même mécanisme d'action ayant démontré son efficacité (17). Le SII étant une pathologie bénigne qui ne se complique pas, il serait par conséquent acceptable que des patients inclus dans un essai soient randomisés dans le groupe placebo ou thérapie fictive car **l'absence de traitement ne serait pas néfaste pour la santé de ces patients**. Même si les antispasmodiques ont montré une modeste efficacité sur les symptômes du SII, les essais contre placebo ou thérapie fictive seraient possibles. Les sujets inclus dans le groupe contrôle ne seraient probablement pas autant soulagés que s'ils avaient bénéficié des antispasmodiques mais l'absence de ces derniers ne constituerait pas une perte de chance pour les patients d'être guéris. Au-delà de ces considérations, une comparaison contre placebo présente l'intérêt d'inclure un nombre de sujets inférieur à un essai contre thérapie active.

Bien que l'analyse en sous-groupes selon le type de groupe contrôle « traitement médical standard » et « thérapie fictive » que nous avons proposée, ait montré qu'il n'y avait pas d'interactions entre le type de contrôle et l'effet du traitement, nous supposons toutefois que la qualité méthodologique insuffisante des essais inclus a introduit des informations biaisées dans notre méta-analyse. C'est la raison pour laquelle nous pensons que **le choix du groupe contrôle pourrait influencer les résultats des essais et donc ceux de la méta-analyse**. Aussi, selon Billings et al. un placebo inapproprié mènerait à une réponse plus favorable à l'intervention (65). Au même titre que les auteurs de cette revue, nous plaidons en faveur de la

réalisation d'essais **comportant un groupe contrôle placebo considéré comme une expérience comparable au traitement actif et avec des attentes analogues.**

Une étude a montré que, dans le champs des INP, des traitements considérés comme étant plus invasifs que d'autres ont un effet placebo plus grand car ces traitements seraient considérés par les patients comme étant plus efficaces, générant ainsi chez eux de plus grandes attentes de soulagement (85). L'acupuncture est une technique invasive par rapport à d'autres thérapies corporelles ou à l'hypnothérapie, il est possible que cette caractéristique propre à l'acupuncture explique les différences significatives observées entre le traitement actif et son comparateur (traitement médical standard) (86, 87).

L'évaluation de l'efficacité des INP étant confrontée à des difficultés d'élaboration d'une thérapie fictive, il est donc essentiel de trouver des idées pour rendre un placebo optimal et créer un aveuglement abouti pour que la thérapie fictive ne soit pas reconnaissable. L'acupuncture est un soin où il est plutôt aisé de laisser paraître qu'une thérapie fictive est comparable à l'intervention. Parmi les essais en acupuncture inclus dans notre revue, un essai randomisé contre placebo et en double aveugle a fait état de l'utilisation d'aiguilles (groupe thérapie fictive) qui donnaient aux patients l'impression de pénétration sous la peau sans pour autant aller au-delà de la surface de la peau (88). Il est peu probable qu'un tel dispositif ne soit à l'origine d'un effet cliniquement significatif mais cela reste à vérifier dans de futures études.

L'aveuglement des praticiens et des patients demeure toutefois une tâche difficile à accomplir dans le cas des INP. Dans notre revue, bien que les auteurs de l'essai réalisé en double aveugle en auriculothérapie (89) aient rapporté l'utilisation d'un dispositif médical inactif (sans application de courant électrique) et en apparence identique au dispositif médical actif, les précautions employées par les chercheurs pour rendre ces deux dispositifs semblables n'ont pas abouti. En effet, 75% des sujets de chaque groupe ont identifié le dispositif comme actif ou fictif bien que les auteurs de l'étude aient fait en sorte que le dispositif actif délivre une stimulation qui soit en dessous du seuil de perception. En revanche, toute stimulation est susceptible d'avoir un effet clinique comme en témoignent les résultats de l'étude Krasaelap (89) à 3 mois où 18% des patients du groupe contrôle avaient une amélioration d'au moins 30% de l'intensité de la douleur abdominale par rapport à l'intensité initiale. Selon nous, il aurait été probablement plus pertinent de ne pas délivrer une stimulation qui est ici considérée

comme étant **l'action à l'origine de l'effet thérapeutique** dans le groupe contrôle. L'application en tant que thérapie fictive d'aiguilles sous la peau même à des endroits non spécifiques de l'intestin, n'éliminerait pas l'action génératrice de l'effet thérapeutique.

Pour les INP que nous étudions dans ce travail de thèse, le volet éthique de l'utilisation des thérapies fictives ou placebo ne pose pas de problème. Contrairement à une chirurgie fictive qui priverait les patients d'un traitement efficace si une chirurgie active était pratiquée (90), l'utilisation des thérapies corporelles et des thérapies psycho-corporelles fictives ne prive pas les patients d'un traitement efficace sur la symptomatologie du SII. Les chercheurs sur les INP essayeront d'autant plus de rendre acceptable la thérapie fictive aux yeux des sujets afin de faciliter leur inclusion dans des essais.

Par rapport aux traitements pharmacologiques, les praticiens des INP et/ou les sujets sont plus facilement susceptibles de connaître la thérapie utilisée et pour pallier à cela, **l'évaluation des résultats pourrait se faire en aveugle afin de diminuer le risque de biais de détection**. L'absence de double insu est un fait bien connu comme étant à l'origine d'une surestimation de l'effet du traitement (17). Dans le cadre du SII, l'évaluation de l'efficacité des traitements pharmacologiques ou des INP se fait le plus souvent à partir des symptômes rapportés par le patient telle que l'intensité de la douleur abdominale pour lesquels l'évaluation en insu s'impose comme une nécessité.

2.2.4. AUTRES SOURCES POSSIBLES D'HETEROGENEITE : DUREES DE TRAITEMENT

Notre revue a proposé des analyses en sous-groupes selon les durées de traitement. Deux sous-groupes ont pu être constitués, l'un pour une durée de traitement supérieure à 30 minutes et l'autre pour une durée égale à 30 minutes. Les essais du sous-groupe dont la durée était supérieure à 30 minutes n'étaient pas homogènes et même en présence d'une forte hétérogénéité entre les deux strates, il n'a pas été possible de conclure à la présence d'une interaction entre la covariable « durée de traitement » et l'effet traitement (Cf. annexe 2). Sur un plan narratif, nous avons rapporté que les résultats des différentes études dont les durées de traitement étaient disponibles ont présenté des résultats discordants. L'hétérogénéité des

fréquences et des durées d'interventions ne nous a pas permis d'identifier des tendances sur le possible impact de ces facteurs envers les résultats des essais.

2.2.5. VERS DES ETUDES DE MEILLEURE QUALITE METHODOLOGIQUE

Cette revue systématique a considéré que parmi les onze articles inclus, quatre études présentaient un risque de biais élevé, trois études présentaient un risque de biais jugé préoccupant et quatre études présentaient un faible risque de biais (62).

Notre travail a souligné les faiblesses de l'évaluation de l'efficacité des INP. Une amélioration serait possible si les patients n'avaient pas conscience du groupe dans lequel ils ont été alloués et si l'évaluation des résultats se faisait en aveugle. Nous accordons une importance particulière aux points méthodologiques qui intéressent l'uniformisation des INP, l'insu des sujets inclus, le type de groupe contrôle à choisir, l'expérience et la qualification des thérapeutes.

De plus, les outils d'évaluation du risque de biais utilisés pour les essais contrôlés randomisés des traitements pharmacologiques (81) sont-ils adaptés aux essais des INP ? Nous pensons que les outils pour les soins non conventionnels doivent intégrer en plus des points habituellement traités, **des domaines dédiés à l'évaluation de la qualité des soins** fournis dans le cadre de l'application des INP.

2.2.6. QUELLES RECOMMANDATIONS POUR LES INTERVENTIONS NON-PHARMACOLOGIQUES?

L'une des forces de notre revue a été de proposer des recommandations pour l'utilisation des thérapies corporelles et des thérapies psycho-corporelles. Pour cela, il a été nécessaire de trouver des preuves que nous avons hiérarchisées et qui serviront ensuite à prendre des décisions cliniques. A travers les articles analysés, nous avons mis en exergue un nombre élevé d'essais de niveau 2b (7/11), témoignant d'une faible qualité méthodologique. Sur la base de ces niveaux de preuve, nous avons accordé des recommandations de grade B aux





thérapies corporelles et de grade C aux thérapies psycho-corporelles en prenant en considération la qualité des études, l'hétérogénéité des tailles d'effet et les caractéristiques de sécurité. Les études portant sur l'ostéopathie et l'acupuncture ont ainsi fourni un niveau de preuve acceptable de leur bénéfice.

Cependant, il est intéressant de noter que seulement quatre études avaient un double aveugle et environ deux tiers des essais n'avaient probablement pas assez de puissance pour détecter d'éventuelles différences entre les groupes expérimentaux et contrôles. **Le manque de puissance rend l'interprétation des résultats incertaine et cela peu importe le niveau de preuve identifié.**

2.3.AMSALLEM F ET AL. EFFECTIVENESS OF NON-PHARMACOLOGICAL INTERVENTIONS FOR IRRITABLE BOWEL SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW. EVID BASED COMPLEMENT ALTERNAT MED 2021;2021:4404185.

Review Article

Effectiveness of Non-Pharmacological Interventions for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review

Florent Amsallem ¹, Stéphane Sanchez ², Xavier Armoiry ^{3,4,5}
and François Mion ^{1,6,7}

¹INSERM, U1032 LABTAU, Université Claude Bernard Lyon 1, 69000 Lyon, France

²Unité de Recherche Clinique et Recherche en Soins, CH de Troyes, 10000 Troyes, France

³Faculté de Pharmacie (ISPB), UMR CNRS 5510 MATEIS, Université de Lyon, 69000 Lyon, France

⁴Hôpital Edouard Herriot, Pharmacy Department, 69003 Lyon, France

⁵Division of Health Sciences, University of Warwick, Coventry, UK

⁶Université Lyon 1, Physiology Department, 69003 Lyon, France

⁷Hospices Civils de Lyon, Digestive Physiology Department, Hôpital Edouard Herriot, 69003 Lyon, France

Correspondence should be addressed to Florent Amsallem; florent.amsallem@inserm.fr

Received 5 July 2021; Revised 14 September 2021; Accepted 18 October 2021; Published 8 November 2021

Academic Editor: Samuel Martins Silvestre

Copyright © 2021 Florent Amsallem et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Introduction. Given the complexity of the therapeutic management of irritable bowel syndrome (IBS), alternative non-pharmacological therapies are frequently offered to patients. The aim of this study was to conduct a systematic review in order to establish the current evidence base for non-pharmacological interventions (body-directed and mind-body therapies) in the management of IBS. **Materials and Methods.** The literature was searched in several electronic databases (PubMed (including Medline), Web of Science (Clarivate Analytics), Scopus (Elsevier), ScienceDirect (Elsevier), Cochrane Library (Wiley), and Wiley Online Library (Wiley)) for randomized controlled trials (RCTs) published in the English language from 1990 to 2020. Effectiveness outcomes were examined through the change in overall IBS symptoms or abdominal pain up to 12 months after treatment. **Results.** 11 studies (parallel-group RCTs) were identified that enrolled 1590 participants in total. Body-directed therapies (acupuncture and osteopathic medicine) showed a beneficial effect compared with standard medical treatment for overall IBS symptoms at 6 months follow-up, while no study found any difference between body-directed and sham therapies for abdominal pain or overall IBS symptoms. It was not possible to conclude whether hypnotherapy was superior to standard medical treatment or supportive therapy for overall IBS symptoms or abdominal pain due to discordant results. **Conclusions.** Although body-directed therapies such as acupuncture and osteopathic medicine may be beneficial for overall IBS symptoms, higher-quality RCTs are needed to establish the clinical benefit of non-pharmacological interventions for IBS. An important challenge will be the definition of the optimal control groups to be used in non-pharmacological trials.

1. Introduction

Irritable bowel syndrome (IBS) is a chronic functional disorder of the gut characterized by abdominal pain associated with changes in the consistency and/or frequency of bowel movements. With a global prevalence of 5 to 10% according to the Rome IV criteria [1], a high impact on the rate of work absenteeism, high healthcare costs, and a sharp reduction in quality of life due to chronicity of symptoms [2–4], IBS has led to increased use of conventional medical

care, at an estimated cost of hundreds of billions of dollars/year [5]. IBS symptoms are also associated with mild-to-severe anxiety and depression in two-thirds of patients [6]. Given the significant demand for care from IBS patients, physicians generally prescribe symptomatic drug therapies, but these have only modest effectiveness [7]. Indeed, the multifactorial nature of IBS physiopathology, the wide variation in symptoms in terms of severity and progression, and the fairly significant placebo effect may constrain the development of more effective drugs [7–9].

This complex clinical context and the low effectiveness of available medications prompt many patients to use complementary and alternative medicines, such as mind-body therapies (hypnotherapy, mindfulness/meditation, yoga, etc.), body-directed therapies (osteopathic medicine, chiropractic care, acupuncture, reflexology, etc.), dietary supplements, and energy therapies. Phytotherapy may have potential beneficial effects, as recently suggested for curcumin by a meta-analysis [10]. Spanier et al. reported the use of alternative treatments by 11–43% of patients, who reported satisfaction with these approaches [11]. It is estimated that nearly 50% of IBS patients use complementary medicines [12, 13], with 59% who use acupuncture [14]. A study conducted in the United States revealed that among 1409 subjects evaluated, 50.9% used these treatments in IBS [15].

Regarding body-directed therapies, the advent of safety data on acupuncture [16–18] and the limited availability of other safe and effective treatments for IBS raise the question of the effectiveness of acupuncture in the treatment of IBS. Concurrently, a therapeutic benefit of osteopathic medicine in 200 patients meeting the Rome III criteria has been reported [19]. There has also been interest in mind-body therapies to complement or replace medicine, including cognitive behavioral therapy and hypnotherapy [20]. Hypnotherapy became popular in the 1980s, when an RCT demonstrated some therapeutic effectiveness [21]. In recent years, hypnotherapy has shown a beneficial impact on IBS symptoms [22–34] and according to Billings et al. [35], mind-body therapies, dietary supplements, and herbal medicine have been shown to be beneficial for abdominal pain and overall IBS symptoms in a setting where evidence of effectiveness is weak.

There is a growing body of literature on the use of complementary and alternative medicine, including NPIs. However, no systematic review has specifically examined the evidence for the use of non-pharmacological, body-directed, and mind-body interventions (together termed NPIs). A systematic review of these NPIs in the management of IBS was conducted. The specific objective was to measure their effectiveness and to discuss their role in the treatment of IBS.

2. Materials and Methods

This review was performed in compliance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) updated guidelines [36].

To be included, studies had to be RCTs. The population of interest was adults and children with functional bowel disorders (IBS, functional constipation, and functional diarrhea). In the included studies, all the patients had a formal clinical diagnosis of IBS. The interventions of interest, namely, NPIs, were body-directed therapies (osteopathic medicine, chiropractic care, traditional Chinese acupuncture, auriculotherapy, and reflexology) and mind-body therapies (hypnotherapy). Hypnotherapy is based on hypnosis techniques, making it possible to focus attention and generate strong suggestibility in the subject. Acupuncture consists in the application of very fine needles under the skin to restore vital energy. Auriculotherapy considers the

existence of a correspondence between the external auricle (outer portion of the ear) and the organs of the body. It consists in applying sterile needles and electrical stimulation to the auricle. Osteopathic medicine consists in performing techniques on different anatomical areas to restore a state of normotony between structure and function. Chiropractic care is based on the manipulative treatment of lesioned joints, especially those of the spine, which are involved in the development of disorders that affect organs, muscles, and other tissues. Reflexology is a massage technique aimed at stimulating reflex zones to act remotely on painful organs.

The comparators selected were sham procedures and/or standard treatments. The main exclusion criteria were nonrandomized studies, patients without a formal diagnosis of IBS, and waiting-list controls (comparators). Effectiveness outcomes were self-reported global gastrointestinal score (continuous variable), self-reported adequate symptom relief (dichotomous variable: responder vs. nonresponder), and abdominal pain up to 12 months of follow-up.

Search strategies were developed with the assistance of a librarian from the Central Documentation Department of the Hospices Civils de Lyon with expertise in systematic review research. A comprehensive literature search was undertaken in the main electronic databases (PubMed (including Medline), Web of Science (Clarivate Analytics), Scopus (Elsevier), ScienceDirect (Elsevier), Cochrane Library (Wiley), and Wiley Online Library (Wiley)), limiting our search to English language documents published from 1990 onwards. A combination of free-text and thesaurus terms was used for concepts relevant to the topic. The search equations used are detailed in the Supplementary Materials. An automated alert for publication updates on all queried databases was created up to December 31, 2020.

Grey literature searches were undertaken using the health services research agencies.

PROSPERO and ClinicalTrials.gov were also searched, to ensure completeness, as recommended for systematic reviews. Two independent reviewers (F.A. and S.S.) examined all bibliographic records identified for title/abstract and then for full text. Any inconsistencies between reviewers were resolved by consensus with a third reviewer (F.M.). The study flowchart and reasons for exclusion of full-text articles are detailed in the PRISMA study flowchart (see Figure 1).

Data were extracted into an Excel file using a standardised Data Extraction Form (Cochrane Collaboration). Two reviewers (F.A. and S.S.) independently extracted data on the studies, including study design, the nature of the interventions, and the clinical outcomes. For each study, the main characteristics of the study population were also extracted. Any disagreements between the two reviewers were resolved by consensus.

The methodological quality of included studies was assessed independently by two of the authors (F.A. and S.S.) using the Cochrane risk of bias (RoB) tool version 2 for randomized trials [37]. Bias was assessed in five distinct areas. In each domain, one or more questions were answered, and answers led to a judgment of “low risk of bias,” “of concern,” or “high risk of bias.” The results from each domain yielded an overall judgment of the risk of bias for the

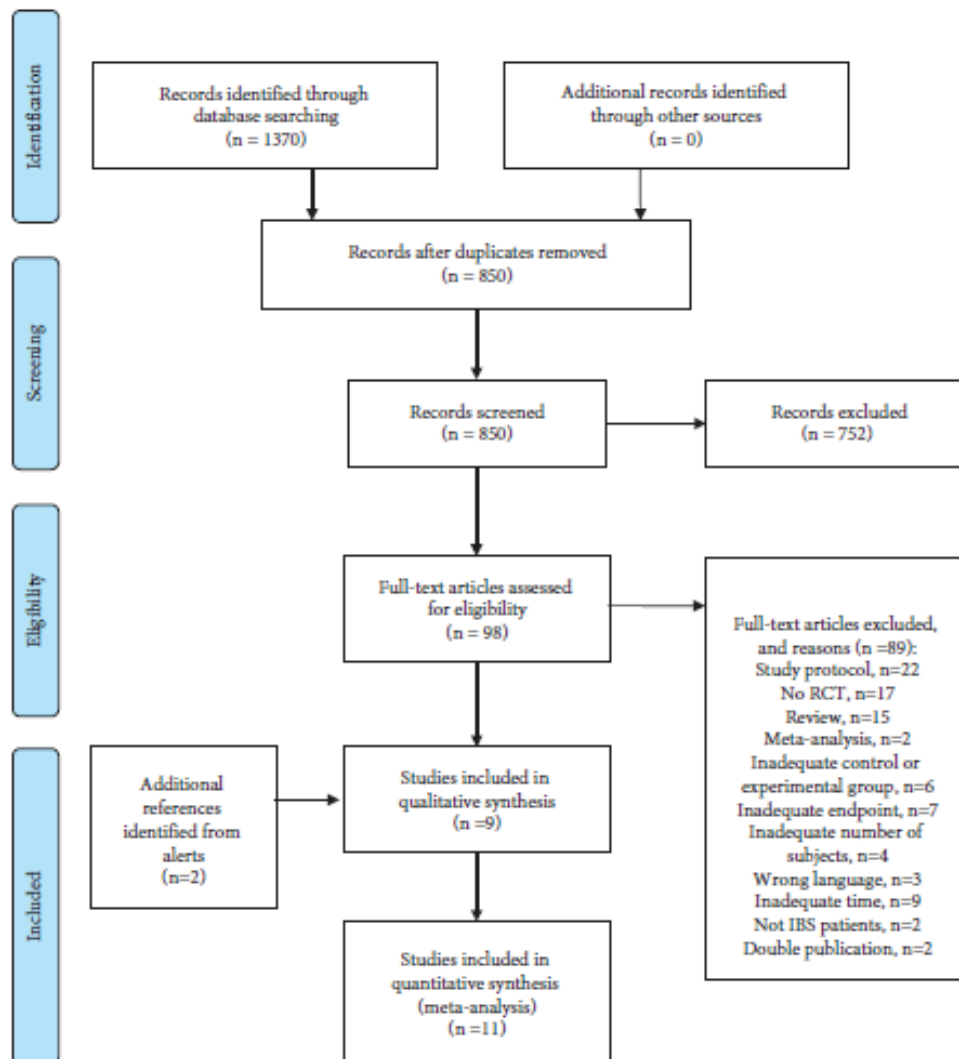


FIGURE 1: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flowchart of literature search for non-pharmacological interventions and irritable bowel syndrome.

outcome being assessed. Any discrepancies were resolved by consensus with a third reviewer (F.M.).

Treatment effect was assessed using mean differences due to a mixture of change-from-baseline and postintervention value scores. Responder definitions differed between studies, precluding any estimate of effect measure from dichotomous data. Since many standard deviations for change were missing, attempts were made to contact the authors of the studies. As these data could not be obtained, imputation methods were used as recommended by the Cochrane group [38]. A method was used to impute missing standard deviations using an imputed value for the correlation coefficient (Corr) in the case where the baseline and final standard deviations were known. For the studies by Flick [39], Lowe [40], and MacPherson [41], which used the IBS-symptom severity score (IBS-SSS) questionnaire, the Corr value was

imputed using data obtained at 3-month follow-up from the study by Piche [42], not included in the review. At 6-month follow-up, for the study by MacPherson [41], the Corr value was imputed from data from the study by Pei [43].

The characteristics of the studies, the population, and the results are summarized in a narrative manner and using summary tables.

Data were analysed using RevMan 5.4 statistical software. Statistical heterogeneity was tested using the Chi^2 test and the I^2 statistic. The I^2 statistic describes the variability in treatment effect estimates due to heterogeneity. Because statistical heterogeneity was high ($I^2 > 50\%$ or $p < 0.01$), a random-effects model was chosen to pool our data. Due to the number of studies (< 10), we were not able to undertake statistical tests for small-study effects [44].

Given the substantial number of imputed data, meta-analysis was chosen on an exploratory basis.

The strength of evidence was assessed using a systematic scale and degrees of recommendation based on Oxford levels of evidence were used [45].

3. Results

Of 1370 records identified and screened at title/abstract level, 98 were examined for full text, of which 9 studies plus 2 additional studies identified via the database alert system were included, totalling 1590 participants (see Figure 1). Risks of bias and forest plots not shown in the main manuscript are included in the Supplementary Materials (see Figures S1–S12).

3.1. Study Types. The 11 studies were parallel-group RCTs, of which four evaluated the effectiveness of hypnotherapy [39, 46–48], and seven evaluated body-directed therapies: acupuncture [40, 41, 43, 49], osteopathic medicine [50], auriculotherapy [51], and reflexology [52] (Table 1). A sham control group was used in four body-directed therapy studies [40, 49, 51, 52], while for the seven others, the control group was SMT (National Health Service (NHS) lifestyle, drugs, and extra fibres) or SMT associated with various antistress interventions (group educational support therapy, attentive listening, and home exercise), in order to obtain the same duration of interaction with therapists as in the intervention groups.

In hypnotherapy studies, the therapists in the experimental group were psychologists or nurses qualified in hypnotherapy and those in the control group could be physicians or non-physicians (nurse, psychologists' assistants, dietician, and physiotherapist) [39, 47].

In acupuncture studies, the therapists in the experimental and sham therapy groups were identical [40, 49].

Four physicians provided reflexology, and the sham intervention consisted in applying pressure on nonreflex zones with the same number of contact sessions as in the active group [52].

In the osteopathic medicine study, an individualized treatment was performed by a single osteopath, while the SMT in the control group was provided by physicians.

3.2. Characteristics of Included Subjects. The patients included were refractory to medication and diet (Table 1).

The average number of patients included in the experimental groups was 67, and 37 in the control groups. Three studies had a large number of subjects (not less than 233) [39, 41, 43]. The mean age of participants was 33.2 years (range 13.3–42) for hypnotherapy, 43.9 years (range 42.7–46.4) for acupuncture, 48 years for reflexology, 15.4 years for auriculotherapy, and 42.8 years for osteopathic medicine. The proportion of women ranged from 44.8% to 90%. Two studies investigated the subtypes of IBS [43, 51]. Six studies specified IBS duration before inclusion, with participants who had suffered from IBS for at least 6 weeks [46], 3 months [49], 6 months [43], 12 months [48, 52], 13

years [41], and 15 years [52]. Three studies reported the severity of symptoms (moderate severity) [41, 43, 50].

3.3. Methodological Quality of Studies. Four studies had a high risk of bias [40, 46, 47, 52], three studies had a risk of bias considered to be of concern [41, 43, 50], and four studies had a low risk of bias [39, 48, 49, 51] (Figures S1–S6). All but one study [52] reported the use of a random component in the sequence generation process. Three of the four studies at high risk of bias did not assess blinded results [40, 46, 47]. The lack of double blinding accounted for the presence of high-performance bias in most trials [39, 41, 43, 46, 47, 48, 50]. In three trials [40, 49, 52], only advanced patients were blinded, and in only one trial [51] was double blinding possible.

3.4. Effectiveness of NPIs on IBS Symptoms

3.4.1. Effectiveness of Body-Directed Therapies. Two studies used the IBS-SSS questionnaire to obtain an overall symptom score [41, 43]. Lowe et al. used a modified version of the Bowel Disease Questionnaire [40]. Three other studies used a Likert scale to obtain an overall symptom score [49, 50] or an abdominal pain intensity score [52]. Krasaelap et al. used the Pain-Frequency-Severity-Duration questionnaire to obtain a pain score [51] (Table 2).

Among six studies that evaluated the effectiveness of body-directed therapy at 3 months, only MacPherson et al. observed a significant improvement in overall IBS symptoms in patients under the intervention conditions (acupuncture) compared to SMT [41]. Hundscheid et al. showed no significant difference between osteopathic medicine and SMT [50]. Lowe et al. and Forbes et al. found no significant difference in overall IBS symptoms between acupuncture and sham procedures [40, 49]. A similar trend was observed between auriculotherapy or reflexology and sham procedures for abdominal pain [51, 52].

All the studies that evaluated the effectiveness of body-directed therapies at 6 months found a beneficial effect in overall IBS symptoms compared to SMT [41, 43, 50]. This effect was not sustained at 12-month follow-up [41].

3.4.2. Effectiveness of Hypnotherapy. One study used the IBS-SSS questionnaire to obtain an overall symptom score [39]. One study used a Likert scale to obtain an abdominal pain intensity score [48]. Lindfors et al. used the Gastro Intestinal Severity questionnaire [47]. This questionnaire used a 7-point Likert scale to obtain an overall symptom score. Roberts et al. used a three-dimensional questionnaire (pain, constipation, and diarrhea) to obtain a score for each of these symptoms and an overall score [46].

Two of the three studies that evaluated the effectiveness of hypnotherapy at 3 months showed a significant improvement in overall symptoms or abdominal pain under the intervention conditions compared to SMT and

TABLE 1: Description of the 11 randomized clinical trials included and patients.

Year	Authors	Country location	Design	NPI	Control	IBS definition	IBS duration	IBS severity	Numbers of patients		Mean age (y)		Female (%)		Frequency and duration of treatment	Follow-up	Drugs	Adverse events
									NPI	C.	NPI	C.	NPI	C.				
2012	MacPherson et al. [41]	UK	RCT	Acupuncture (+standard care)	Standard care	Refractory	13 years	Moderate (100 or more)	116	117	44.3	42.7	82.0	79.5	10 weekly individualised sessions 45 min	12 months	NA	Pain
2005	Forbes et al. [49]	UK	RCT single-blind	Acupuncture	Sham	Refractory Rome II Manning	Since at least 3 months	NA	27	32	43.0	44.4	59.2	71.9	10 weekly individualised sessions 30 min	13 weeks	CT (psy. dr.)	Braise, nervous fatigue
2017	Lowe et al. [40]	Canada	RCT single-blind	Acupuncture	Sham	Refractory Rome I	NA	NA	43	36	42.0	43.0	84.0	72.0	2-3 times per week for 1 month, 30 min	12 weeks	CT	NA
2020	Pei et al. [43]	USA	RCT	Acupuncture	Standard care	Refractory Rome III	Since 6 months or more	Moderate (75)	344	175	45.9	47.0	48.2	49.7	2-3 times per week for 1.5 months, 30 min	18 weeks	Emergency medicines	Hematoma and pain
2012	Lindfors study 1 [47]	Sweden	RCT	Hypnotherapy	Standard care	Refractory Rome II	NA	NA	45	45	43	41	77.7	80.0	12 weekly individualised sessions, 60 min	12 weeks	CT	No
2006	Roberts et al. [46]	UK	RCT	Hypnotherapy (+standard care)	Standard care	Refractory Rome II	Since over 6 weeks	NA	40	41	42.4	40.8	80.0	90.2	Five half-hour sessions spaced about a week apart	12 months	CT	NA
2007	Wiegner et al. [48]	The Netherlands	RCT	Hypnotherapy	Standard care	Functional abdominal pain. Refractory Rome II	Since at least 12 months	NA	27	25	13.2	13.4	67.0	84.0	Six fifty-minute sessions over a three-month period	12 months	NA	NA
2019	Flick et al. [39]	The Netherlands	RCT	Hypnotherapy	Standard care	Refractory Rome III	NA	NA	300	54	37.3	34.5	76.5	89.0	Six individual or group hypnotherapy sessions every 2 weeks, 60 min	12 months	CT	No
2020	Krause-lap et al. [51]	USA	RCT double-blind	Auriculotherapy	Sham	Refractory Rome III	NA	NA	27	23	15.3	15.6	24.0	21.0	Active or simulated stimulation for 5 days/week with 2 days off per week for a total of 4 weeks	12 weeks	NA	No
2002	Tovey et al. [52]	UK	RCT single-blind	Reflexology	Sham	Refractory Rome	From 18 months to 15 y	NA	19	15	48		83.35		Reflexology group. Six treatments of 30 min (4 per week and two every 15 days)	12 weeks	NA	NA
2007	Hund-scheid et al. [50]	The Netherlands	RCT	Osteopathic medicine	Standard care	Refractory Rome II	NA	Moderate (37 to 110)	20	19	46.5	41	70.0	47.36	5 sessions once every 2 or 3 weeks 30 min	6 months	No	No

RCT: randomized controlled trial; NPI: non-pharmacological intervention; C.: control; CT: continuation of usual treatment; NA: not available.

TABLE 2: Description of the symptom outcomes and main results of the 11 RCTs.

Authors	NPI	Instrument	Outcomes
MacPherson et al. [41]	Acupuncture (+SC)	IBS-SSS	<i>Overall IBS Symptoms.</i> Superiority of acupuncture over antispasmodics, antidiarrheals and laxatives at 3-month and 6-month follow-up ($p < 0.05$). No significant differences were seen at 12-month follow-up
Forbes et al. [49]	Acupuncture	Likert	<i>Overall IBS Symptoms.</i> No significant differences were seen between the acupuncture group and the sham procedures group (false acupuncture points) at 3-month follow-up
Lowe et al. [40]	Acupuncture	BDQ	<i>Overall IBS Symptoms.</i> No significant differences were seen between the acupuncture group and the sham procedures group (false acupuncture points) at 3-month follow-up
Pei et al. [43]	Acupuncture	IBS-SSS	<i>Overall IBS Symptoms.</i> Superiority of acupuncture over antidiarrheals and laxatives at 6-month follow-up ($p < .05$)
Lindfors et al. [47]	Hypnotherapy	GISQ	<i>Overall IBS Symptoms.</i> Superiority of hypnotherapy over supportive therapy at 3-month follow-up ($p < .05$)
Roberts et al. [46]	Hypnotherapy	SS3D	<i>Overall IBS Symptoms + Abdominal Pain.</i> Superiority of hypnotherapy over SMT at 3-month follow-up ($p < .05$). No significant differences were seen at 12-month follow-up
Vlieger et al. [48]	Hypnotherapy	Likert	<i>Abdominal Pain.</i> Superiority of hypnotherapy over association SMT/supportive therapy at 12-month follow-up ($p < .05$)
Flick et al. [39]	Hypnotherapy	IBS-SSS	<i>Overall IBS Symptoms.</i> No significant differences were seen between the hypnotherapy group and the control group (supportive therapy) at 3-month and 12-month follow-up
Krasaelap et al. [51]	Auriculotherapy	PFSQ	<i>Abdominal Pain.</i> No significant differences were seen between the auriculotherapy group and the sham procedures group at 3-month follow-up
Tovey et al. [52]	Reflexology	Likert	<i>Abdominal Pain.</i> No significant differences were seen between the reflexology group and the sham procedures group (massage on nontherapeutic points) at 3-month follow-up
Hundscheid et al. [50]	Osteopathic medicine	Likert	<i>Overall IBS Symptoms.</i> No significant differences were seen between the osteopathic medicine group and the control group (SMT) at 3-month follow-up. Superiority of osteopathic medicine over SMT at 6-month follow-up ($p < 0.05$)

SC: standard care; BDQ: Bowel Disease Questionnaire; IBS-SSS: Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Score; GISQ: Gastrointestinal Severity Questionnaire; SS3D: Symptom Score 3 Dimensions: Pain, Diarrhea, Constipation; PFSQ: Pain-Frequency-Severity-Duration worst pain score.

supportive therapy [46, 47]. Flick et al. found no significant difference [39].

Among the three studies evaluating the effectiveness of hypnotherapy at 12 months, Vlieger et al. found a beneficial effect of hypnotherapy on abdominal pain compared to the association of SMT and supportive therapy [48]. Flick et al. and Roberts et al. found no significant difference in overall IBS symptoms or pain [39, 46].

3.5. Adverse Events. None of the RCTs reported serious adverse events, and only some (acupuncture and osteopathic medicine) reported mild and transient adverse events, indicating that acupuncture, hypnotherapy, osteopathic medicine, and auriculotherapy appear to have an acceptable safety profile. The benefit/risk ratio was largely acceptable for acupuncture and osteopathic medicine.

3.6. Exploratory Meta-Analyses. At three-month follow-up, there was a benefit of NPIs in reducing overall IBS symptoms without reaching a statistical difference (MD = -3.79; 95% CI -8.32 to 0.73 (see Figure S7)), with a major degree of heterogeneity across studies ($I^2 = 85%$, $p < 0.0001$, $n = 5$ studies (see Figure S7)). The exclusion of outliers [41] yielded a lower but more accurate estimate of the treatment effect (MD = -0.57, 95% CI: -2.85 to 1.70 (see Figure S8)), still

with substantial heterogeneity ($I^2 = 51%$, $p = 0.11$, $n = 4$ studies (see Figure S8)).

There was a nonsignificant benefit of body-directed therapies over SMT and sham procedures (MD = -3.02, 95% CI: -7.56 to 1.53 (see Figure S7)), but with very high heterogeneity ($I^2 = 87%$, $p < 0.0001$, $n = 4$ studies (see Figure S7)). One study [41] was an outlier, and its exclusion reduced the treatment effect (MD = -0.28, 95% CI -2.14 to 1.59 (see Figure S8)) and the level of heterogeneity ($I^2 = 40%$, $p = 0.19$, $n = 3$ studies (see Figure S8)). The benefit of mind-body therapy was nonsignificant compared with supportive therapy (MD = -14.10, 95% CI -30.43 to 2.23 (see Figure S7)).

There were subgroup differences according to the type of control ($I^2 = 62.4%$, $p = 0.10$ (see Figure S9)), treatment duration ($I^2 = 88.2%$, $p = 0.004$ (see Figure S10)), and the instrument used to measure outcomes ($I^2 = 86.3%$, $p = 0.007$ (see Figure S11)). However, there was a high level of heterogeneity within each of these subgroups ($I^2 > 50%$), except in the sham therapy group and in the group with a treatment duration of 30 minutes, where the trials were homogeneous ($I^2 = 0%$, $p = 0.82$, $n = 2$ studies (see Figures S9 and S10)).

At 6 months, there was a significant benefit of acupuncture [41, 43] compared to SMT for overall IBS symptoms (MD = -33.56, 95% CI -46.13 to -21.00 (see Figure S12)), with a low level of heterogeneity ($I^2 = 26%$, $p = 0.24$, $n = 2$ studies (see Figure S12)).

3.7. Levels of Evidence and Grade of Recommendation. All included studies were assessed as reporting evidence levels 2b with the exception of four studies with evidence level 1b [39, 48, 49, 51] (Table 3). On the basis of these Oxford levels of evidence, we gave grade B recommendations for body-directed therapies and grade C for mind-body therapies, taking into account the quality of the studies, the heterogeneity of effect sizes, and the safety characteristics.

4. Discussion

In this systematic review, 11 studies were included totalling 1590 adult and pediatric patients. All studies were assessed for methodological quality, and all patient clinical data and specific trial characteristics were described and analysed. In addition, an exploratory meta-analysis was performed, including subgroup and sensitivity analyses to search for interactions between different covariates and the treatment effect.

To explore possible sources of heterogeneity, sensitivity analyses were performed excluding outliers, and this showed no significant change in the pooled results, particularly in terms of change in statistical significance. In addition, the subgroup analyses showed no interactions between the treatment effect and the factors defining the subgroups (treatment duration, type of control, and outcome measurement tools).

It has been found that body-directed therapies can reduce the intensity of overall IBS symptoms compared to SMT [41, 43, 50]. However, none of the studies evaluating the effectiveness of body-directed therapy compared to sham procedures showed a significant effect [40, 49, 51, 52].

Evaluation of the effectiveness of hypnotherapy showed discordant results for overall IBS symptoms and abdominal pain.

Our exploratory meta-analysis reported similar results to a recent network meta-analysis [53] regarding the effectiveness and safety of non-pharmacological interventions for IBS symptoms. Although the scope of this paper was different from our study (it included also diet modifications and dietary complements such as probiotics), this study confirmed the potential effectiveness of acupuncture. Thus, the results from these two meta-analyses complement each other.

Based on the levels of evidence from the studies included in our systematic review, we consider that body-directed therapies, namely, osteopathic medicine and acupuncture, have provided acceptable evidence of benefit for IBS symptoms.

It is interesting to note that the design of the included trials can have an impact on the observed results. In particular, it was found that the type of control group, namely, SMT or supportive therapy, versus sham therapies may influence trials outcomes. This observation is consistent with a recent systematic review that recommended using an optimal placebo as a control, defined as an experience comparable to the intervention. In the case of an inadequate placebo, the response would be more favorable to the intervention [35]. However, choosing the adequate sham

therapy, especially in the field of body-directed therapies, is a difficult task. This is illustrated in the RCT of auriculotherapy [51], where the control group received a sham therapy (inactive medical device that was identical to the active device, without electric current application). The active device used neurostimulation below the threshold of perception, in order to obtain a similar feeling to the patient as the inactive device. However, 75% of subjects in each group accurately identified their device as sham or active. Despite the fact that patients were clearly able to differentiate between the active and sham treatment, the RCT did not demonstrate any positive effect of the active treatment.

On the basis of the results, it cannot be ruled out that sham therapies, especially in the field of body-directed interventions, may produce an effective therapy distinct from the placebo effect, which would impair the demonstration of a positive effect of the active arm of the RCT.

Waiting list may be an option to establish control groups in the setting of NPI studies. However, this type of control group was not used in the studies included in this review. According to Cunningham et al. [54], such a group may overestimate the size of the treatment effect because the subjects included in the waiting list would tend not to commit to change for the better because they are in a situation where they are awaiting treatment. This waiting-list group may therefore have a smaller effect than that encountered in a standard care group.

The improvement of clinical trials requires the consideration of patient expectations as an important factor in the therapeutic outcome [54, 55]. Patient expectations may be influenced by the severity of baseline symptoms. This should further encourage future research to select patients with similar levels of symptom severity.

This review includes studies with questionnaires frequently reported in the literature, Likert scales, and IBS-SSS [39, 41, 43, 48, 50, 52]. This latter instrument has already been identified as having good reproducibility [56]. The results indicated that the treatment effect size did not vary according to the questionnaire used for overall IBS symptoms. Although with both questionnaires, the data obtained on overall symptoms incorporates quality of life, it is nonetheless important to assess the impact of NPIs on quality of life and other patient-reported outcomes using specific questionnaires, in order to properly define the disease experience. In addition, future studies could investigate whether there is a stronger correlation between changes on the IBS-SSS and changes in quality of life or psychological status, compared to Likert scales.

The study has several limitations. As expected, there was major heterogeneity across studies. This was not explained by the subgroup and sensitivity analyses and could be due to high random variability in the treatment effect, albeit without being able to link these fluctuations to specific factors. Due to the large amount of missing data, an exploratory meta-analysis was proposed whose results should be interpreted with caution. Not all trials in the review were included in the meta-analysis. Based on this synthesis of trial-related factors, including frequency of treatment and number of therapists, studies showed

TABLE 3: Evaluation of levels of evidence and recommendations of included studies according to the Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), Oxford.

NPIs	Authors	Levels of evidence from the CEBM, Oxford (b)	Grade of recommendation per CEBM, Oxford
Body-directed therapies	MacPherson et al. [41]	2	B
	Forbes et al. [49]	1	
	Lowe et al. [40]	2	
	Pei et al. [43]	2	
	Krasaelap et al. [51]	1	
	Tovey et al. [52]	2	
	Hundscheid et al. [50]	2	
Mind-body therapies	Lindfors et al. [47]	2	C
	Roberts et al. [46]	2	
	Vlieger et al. [48]	1	
	Flick et al. [39]	1	

NPIs: non-pharmacological interventions, 1b = individual RCT, 2b = individual cohort study (including low-quality RCT), B = consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies, and C = level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies.

heterogeneous results at 3, 6, and 12 months of follow-up. Furthermore, due to the studies that were identified and their corresponding data, we have preferred not to conduct an indirect comparison of interventions due to the high potential for biased estimates.

In hypnotherapy trials, the number of subjects included was small with the exception of one trial that accrued 342 subjects. In acupuncture trials with sham procedures, the number of subjects was small, whereas sample sizes were larger in the acupuncture trials with SMT (519 and 233 subjects). The review includes small studies that may provide information that is untypical of the treatment effects usually observed.

Another limitation is the risk of bias for a large proportion of the RCTs, rated as high or moderate, which could reduce confidence in the results.

5. Conclusions

Existing literature suggests that mind-body therapies may have potential in IBS. Conversely, the findings of this review support the potential effectiveness of body-directed therapies (acupuncture and osteopathic medicine) on overall IBS symptoms at 6 months of follow-up. From published comparative studies, the effect of hypnotherapy is controversial. The review demonstrates that, to date, there is insufficient evidence to identify and define an optimal sham therapy. Based on the limitations identified, future research based on trials of better methodological quality should be undertaken, ensuring that a large number of subjects with similar baseline symptom severity are included. Further efforts should be undertaken to improve the design of clinical trials in IBS, in particular to identify an optimal control group to clarify the impact of NPIs, including osteopathic medicine, on IBS.

Disclosure

The protocol for this review was registered with PROSPERO under the number CRD42020160289.

Conflicts of Interest

The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this study.

Acknowledgments

The authors thank Caroline Giroudon, librarian from the Central Documentation Department of the Hospices Civils de Lyon, for her wise remarks and help in developing the literature search strategy.

Supplementary Materials

Literature search strategies (September 2019). Figure S1: risk of bias in the reviewed hypnotherapy studies, as measured by Rob 2.0. Figure S2: risk of bias in the reviewed acupuncture studies, as measured by Rob 2.0. Figure S3: risk of bias in the reviewed auriculotherapy study, as measured by Rob 2.0. Figure S4: risk of bias in the reviewed reflexology study, as measured by Rob 2.0. Figure S5: risk of bias in the reviewed osteopathic medicine studies, as measured by Rob 2.0. Figure S6: "risk of bias" graph: review authors' judgements about each "risk of bias" domain. Figure S7: forest plot of studies of NPIs versus sham or SMT or supportive therapy on overall IBS symptoms by type of therapy at 3 months. Figure S8: forest plot of studies of NPIs versus sham or SMT or supportive therapy on overall IBS symptoms by type of therapy at 3 months (after exclusion of outliers). Figure S9: forest plot of studies of NPIs vs. sham or SMT or supportive therapy on overall IBS symptoms by type of control group at 3 months. Figure S10: forest plot of studies of NPIs versus sham or SMT or supportive therapy on overall IBS symptoms by treatment duration at 3 months. Figure S11: forest plot of studies of NPIs versus sham or SMT or supportive therapy on overall IBS symptoms by instrument at 3 months. Figure S12: forest plot of studies of body-directed therapies vs. SMT on overall IBS symptoms at 6 months. (*Supplementary Materials*)

References

- [1] P. Oka, H. Parr, B. Barberio, C. J. Black, E. V. Savarino, and A. C. Ford, "Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis," *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, vol. 5, no. 10, pp. 908–917, 2020.
- [2] A. P. S. Hungin, L. Chang, G. R. Locke, E. H. Dennis, and V. Barghout, "Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 21, no. 11, pp. 1365–1375, 2005.
- [3] Y. Ringel, R. E. Williams, L. Kalilani, and S. F. Cook, "Prevalence, characteristics, and impact of bloating symptoms in patients with irritable bowel syndrome," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 7, no. 1, pp. 68–72, 2009, quiz 3.
- [4] C. Canavan, J. West, and T. Card, "Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 40, no. 9, pp. 1023–1034, 2014.
- [5] L. V. McFarland, "State-of-the-art of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease research in 2008," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 14, no. 17, pp. 2625–2629, 2008.
- [6] G. D. Smith, D. T. Steinke, M. Kinnear, K. I. Penny, N. Pathmanathan, I. D. Penman et al., "A comparison of irritable bowel syndrome patients managed in primary and secondary care: the Episode IBS study," *British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners*, vol. 54, no. 504, pp. 503–507, 2004.
- [7] F. De Ponti, "Drug development for the irritable bowel syndrome: current challenges and future perspectives," *Frontiers in Pharmacology*, vol. 4, p. 7, 2013.
- [8] R. C. Spiller, "Problems and challenges in the design of irritable bowel syndrome clinical trials: experience from published trials," *The American Journal of Medicine*, vol. 107, no. 5A, pp. 91S–97S, 1999.
- [9] J. Jones, J. Boorman, P. Cann, A. Forbes, J. Gomborone, K. Heaton et al., "British Society of Gastroenterology guidelines for the management of the irritable bowel syndrome," *Gut*, vol. 47, no. S2, pp. ii1–19, 2000.
- [10] Q. X. Ng, A. Y. S. Soh, W. Loke, N. Venkatanarayanan, D. Y. Lim, and W. S. Yeo, "A meta-analysis of the clinical use of curcumin for irritable bowel syndrome (IBS)," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 7, no. 10, p. E298, 2018.
- [11] J. A. Spanier, C. W. Howden, and M. P. Jones, "A systematic review of alternative therapies in the irritable bowel syndrome," *Archives of Internal Medicine*, vol. 163, no. 3, pp. 265–274, 2003.
- [12] R. Carmona-Sánchez and F. A. Tostado-Fernández, "[Prevalence of use of alternative and complementary medicine in patients with irritable bowel syndrome, functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease]," *Revista de Gastroenterología de México*, vol. 70, no. 4, pp. 393–398, 2005.
- [13] S. Magge and A. Lembo, "Complementary and alternative medicine for the irritable bowel syndrome," *Gastroenterology Clinics of North America*, vol. 40, no. 1, pp. 245–253, 2011.
- [14] L. R. Harris and L. Roberts, "Treatments for irritable bowel syndrome: patients' attitudes and acceptability," *BMC Complementary and Alternative Medicine*, vol. 8, no. 1, p. 65, 2008.
- [15] S. C. Kong, D. P. Hurlstone, C. Y. Pocock et al., "The Incidence of self-prescribed oral complementary and alternative medicine use by patients with gastrointestinal diseases," *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 39, no. 2, pp. 138–141, 2005.
- [16] H. MacPherson, A. White, M. Cummings, K. Jobst, K. Rose, and R. Niemtow, "Standards for reporting interventions in controlled trials of acupuncture: the STRICTA recommendations," *Complementary Therapies in Medicine*, vol. 9, no. 4, pp. 246–249, 2001.
- [17] A. White, S. Hayhoe, A. Hart, and E. Ernst, "Adverse events following acupuncture: prospective survey of 32 000 consultations with doctors and physiotherapists," *BMJ*, vol. 323, no. 7311, pp. 485–486, 2001.
- [18] D. Melchart, W. Weidenhammer, A. Streng et al., "Prospective investigation of adverse effects of acupuncture in 97 733 patients," *Archives of Internal Medicine*, vol. 164, no. 1, pp. 104–105, 2004.
- [19] A. Müller, H. Franke, K.-L. Resch, and G. Fryer, "Effectiveness of osteopathic manipulative therapy for managing symptoms of irritable bowel syndrome: a systematic review," *Journal of Osteopathic Medicine*, vol. 114, no. 6, pp. 470–479, 2014.
- [20] N. J. Talley, B. K. Owen, P. Boyce, and K. Paterson, "Psychological treatments for irritable bowel syndrome: a critique of controlled treatment trials," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 91, no. 2, pp. 277–283, 1996.
- [21] P. J. Whorwell, A. Prior, and E. B. Faragher, "Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of severe refractory irritable-bowel syndrome," *The Lancet*, vol. 324, no. 8414, pp. 1232–1234, 1984.
- [22] M. Vidakovic-Vukic, "Hypnotherapy in the treatment of irritable bowel syndrome: methods and results in Amsterdam," *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 34, no. 230, pp. 49–51, 1999.
- [23] L. A. Houghton, D. J. Heyman, and P. J. Whorwell, "Symptomatology, quality of life and economic features of irritable bowel syndrome—the effect of hypnotherapy," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 10, no. 1, pp. 91–95, 1996.
- [24] A. Prior, S. M. Colgan, and P. J. Whorwell, "Changes in rectal sensitivity after hypnotherapy in patients with irritable bowel syndrome," *Gut*, vol. 31, no. 8, pp. 896–898, 1990.
- [25] R. F. Harvey, R. M. Gunary, R. A. Hinton, and R. E. Barry, "Individual and group hypnotherapy in treatment of refractory irritable bowel syndrome," *The Lancet*, vol. 333, no. 8635, pp. 424–425, 1989.
- [26] P. J. Whorwell, A. Prior, and S. M. Colgan, "Hypnotherapy in severe irritable bowel syndrome: further experience," *Gut*, vol. 28, no. 4, pp. 423–425, 1987 Apr.
- [27] O. S. Palsson, M. J. Turner, D. A. Johnson, C. K. Burnett, and W. E. Whitehead, "Hypnosis treatment for severe irritable bowel syndrome: investigation of mechanism and effects on symptoms," *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 47, no. 11, pp. 2605–2614, 2002.
- [28] O. S. Palsson, M. J. Turner, and W. E. Whitehead, "Hypnosis home treatment for irritable bowel syndrome: A pilot study," *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, vol. 54, no. 1, pp. 85–99, 2006.
- [29] T. E. Galovski and E. B. Blanchard, "The treatment of irritable bowel syndrome with hypnotherapy," *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, vol. 23, no. 4, pp. 219–232, 1998.
- [30] W. M. Gonsalkorale, B. B. Toner, and P. J. Whorwell, "Cognitive change in patients undergoing hypnotherapy for irritable bowel syndrome," *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 56, no. 3, pp. 271–278, 2004.
- [31] R. Lea, L. A. Houghton, E. L. Calvert et al., "Gut-focused hypnotherapy normalizes disordered rectal sensitivity in

- patients with irritable bowel syndrome," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 17, no. 5, pp. 635–642, 2003.
- [32] W. M. Gonsalkorale, V. Miller, A. Afzal, and P. J. Whorwell, "Long term benefits of hypnotherapy for irritable bowel syndrome," *Gut*, vol. 52, no. 11, pp. 1623–1629, 2003 Nov.
- [33] A. Forbes, S. MacAuley, and E. Chiotakakou-Faliakou, "Hypnotherapy and therapeutic audiotape: effective in previously unsuccessfully treated irritable bowel syndrome?" *International Journal of Colorectal Disease*, vol. 15, no. 5-6, pp. 328–334, 2000.
- [34] T. E. Galovski and E. B. Blanchard, "Hypnotherapy and refractory irritable bowel syndrome: a single case study," *American Journal of Clinical Hypnosis*, vol. 45, no. 1, pp. 31–37, 2002.
- [35] W. Billings, K. Mathur, H. J. Craven, H. Xu, and A. Shin, "Potential benefit with complementary and alternative medicine in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 19, no. 8, pp. 1538–1553, 2021 Aug, e14.
- [36] M. J. Page, J. E. McKenzie, P. M. Bossuyt et al., "The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews," *PLoS Medicine*, vol. 18, no. 3, Article ID e1003583, 2021.
- [37] J. A. C. Sterne, J. Savović, M. J. Page et al., "RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials," *BMJ*, vol. 366, p. 14898, 2019.
- [38] J. Higgins and S. Green, "Imputing standard deviations for changes from baseline," in *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.10 (updated March 2011) (Internet)*, The Cochrane Collaboration, London, UK, 2011, https://handbook-5-1.cochrane.org/index.htm#chapter_16/16_1_3_2_imputing_standard_deviations_for_changes_from_baseline.htm.
- [39] C. E. Flik, W. Laan, N. P. A. Zuithoff et al., "Efficacy of individual and group hypnotherapy in irritable bowel syndrome (IMAGINE): a multicentre randomised controlled trial," *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, vol. 4, no. 1, pp. 20–31, 2019.
- [40] C. Lowe, A. Aiken, A. G. Day, W. Depew, and S. J. Vanner, "Sham acupuncture is as efficacious as true acupuncture for the treatment of IBS: a randomized placebo controlled trial," *Neuro-Gastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, vol. 29, no. 7, 2017 Jul.
- [41] H. MacPherson, H. Tilbrook, J. M. Bland et al., "Acupuncture for irritable bowel syndrome: primary care based pragmatic randomised controlled trial," *BMC Gastroenterology*, vol. 12, no. 1, p. 150, 2012.
- [42] T. Piche, D. Pishvaie, D. Tirouvaziam et al., "Osteopathy decreases the severity of IBS-like symptoms associated with Crohn's disease in patients in remission," *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 26, no. 12, pp. 1392–1398, 2014 Dec.
- [43] L. Pei, H. Geng, J. Guo et al., "Effect of acupuncture in patients with irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial," *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 95, no. 8, pp. 1671–1683, 2020.
- [44] J. Higgins and S. Green, "Summary," in *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.10 (Updated March 2011) (Internet)*, The Cochrane Collaboration, London, UK, 2011, https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_10/10_4_5_summary.htm.
- [45] B. Phillips, C. Ball, D. Sackett et al., "Updated by Jeremy Howick. Oxford Centre for evidence-based medicine: levels of evidence (March 2009)," 2009, <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.
- [46] L. Roberts, S. Wilson, S. Singh, A. Roalfe, and S. Greenfield, "Gut-directed hypnotherapy for irritable bowel syndrome: piloting a primary care-based randomised controlled trial," *British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners*, vol. 56, no. 523, pp. 115–121, 2006.
- [47] P. Lindfors, P. Unge, P. Arvidsson et al., "Effects of gut-directed hypnotherapy on IBS in different clinical settings—results from two randomized, controlled trials," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 107, no. 2, pp. 276–285, 2012.
- [48] A. M. Vlioger, C. Menko-Frankenhuis, S. C. S. Wolfkamp, E. Tromp, and M. A. Benninga, "Hypnotherapy for children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial," *Gastroenterology*, vol. 133, no. 5, pp. 1430–1436, 2007.
- [49] A. Forbes, S. Jackson, C. Walter, S. Quraishi, M. Jacyna, and M. Pitcher, "Acupuncture for irritable bowel syndrome: a blinded placebo-controlled trial," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 11, no. 26, pp. 4040–4044, 2005.
- [50] H. W. Hundscheid, M. J. Pepels, L. G. Engels, and R. J. Loffeld, "Treatment of irritable bowel syndrome with osteopathy: results of a randomized controlled pilot study," *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 22, no. 9, pp. 1394–1398, 2007.
- [51] A. Krasaelap, M. R. Sood, B. U. K. Li et al., "Efficacy of auricular neurostimulation in adolescents with irritable bowel syndrome in a randomized, double-blind trial," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 18, no. 9, pp. 1987–1994, 2020 Aug.
- [52] P. Tovey, "A single-blind trial of reflexology for irritable bowel syndrome," *British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners*, vol. 52, no. 474, pp. 19–23, 2002 Jan.
- [53] Y.-K. Dai, Y.-B. Wu, R.-L. Li et al., "Efficacy and safety of non-pharmacological interventions for irritable bowel syndrome in adults," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 26, no. 41, pp. 6488–6509, 2020.
- [54] J. A. Cunningham, K. Kypri, and J. McCambridge, "Exploratory randomized controlled trial evaluating the impact of a waiting list control design," *BMC Medical Research Methodology*, vol. 13, no. 1, p. 150, 2013.
- [55] E. Frisaldi, A. Shaibani, and F. Benedetti, "Why we should assess patients' expectations in clinical trials," *Pain and Therapy*, vol. 6, no. 1, pp. 107–110, 2017.
- [56] Z. Mujagic, D. Keszthelyi, Q. Aziz et al., "Systematic review: instruments to assess abdominal pain in irritable bowel syndrome," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 42, no. 9, pp. 1064–1081, 2015.

3. PROTOCOLE D'UN ESSAI CONTROLE RANDOMISE MULTICENTRIQUE POUR MESURER L'EFFICACITE DE L'OSTEOPATHIE SUR LES SYMPTOMES GLOBAUX DU SII A 1 MOIS DE SUIVI

Sur la base des récentes revues systématiques et méta-analyses (62, 65, 78) portant sur l'effet des INP pour le traitement du SII, il apparaît clairement la nécessité de fournir des preuves de meilleure qualité. Il nous a semblé opportun d'élaborer un protocole d'essai thérapeutique qui permettrait de démontrer l'efficacité de l'ostéopathie pour le traitement du SII.

Ce protocole de recherche a été écrit en vue de la mise en place d'un essai contrôlé randomisé permettant de confirmer ou non l'hypothèse suivante :

Trois traitements ostéopathiques de 30 minutes chacun, répartis sur une période de 15 jours (à J0, J8 et J15), effectués dans un cabinet de soins par un ostéopathe diplômé serait plus efficace sur la sévérité des symptômes globaux du SII chez des adultes qu'une thérapie ostéopathique fictive, à 1 mois de suivi.

Le protocole a été inscrit dans le registre d'essais cliniques en ligne ClinicalTrials.gov (NCT05230277) et a été accepté pour publication (prévue dans le Volume 9, Issue 2 en mai 2022) par l'International Journal of Clinical Trials. L'enregistrement du protocole permet de se protéger contre les biais de publication et les rapports sélectifs.

Le protocole a été rédigé avec notamment l'appui méthodologique de l'Unité de recherche clinique et de recherche en soins des Hôpitaux Champagne Sud. Ce protocole a fait intervenir un gastro-entérologue, un méthodologiste, un statisticien et des avis d'autres experts obtenus au cours du travail de thèse. Il prévoit d'inclure dans l'essai des gastro-entérologues et des ostéopathes expérimentés dans la prise en charge du SII.

Nous étudierons les principaux aspects de la validité interne et de la pertinence clinique probables du résultat principal.

3.1.VALIDITE INTERNE ATTENDUE DU RESULTAT PRINCIPAL

Le protocole prévoit de réaliser un essai multicentrique, à deux groupes parallèles, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo. Comme dans la plupart des INP, le praticien ne peut pas évoluer en aveugle du groupe dans lequel les patients ont été alloués. En revanche, nous veillerons à ce que l'insu des patients et des évaluateurs soit respecté.

Cette partie prévoit d'étudier les conditions qui sont en faveur de l'obtention d'un résultat fiable autrement dit un résultat considéré comme réel et non biaisé. La validité interne du résultat dépend de l'absence de biais, de la réalité statistique du résultat et de la validité méthodologique (17).

3.1.1. ABSENCE DE BIAIS

Nous proposons dans le tableau ci-dessous, une évaluation du risque de biais probable des résultats de l'essai contrôlé randomisé sur la base de notre protocole selon l'outil recommandé pour évaluer le risque de biais dans les essais contrôlés randomisés inclus dans les revues Cochrane (RoB 2) (81).

Tableau 2 : Évaluation du risque de biais probable des résultats de l'essai contrôlé randomisé

Domaine	Arguments	Risque de biais
Risque de biais résultant du processus de randomisation		
La séquence de randomisation est-elle aléatoire ?	-La séquence de randomisation sera générée par ordinateur accordant une composante aléatoire au processus de génération de la séquence	Risque
Dissimulation de l'allocation jusqu'à que les participants soient assignés dans les groupes	-La randomisation sera réalisée de manière centralisée, contrôlée par le centre de coordination de l'étude indépendant des centres investigateurs	faible de biais de sélection
Risque de biais liés à l'absence ou un défaut du double insu		
Patients et thérapeutes évoluent-ils en insu ?	Les patients seront censés ne pas identifier le groupe dans lequel ils ont été alloués car des précautions ont été prises en vue de rendre la thérapie fictive indiscernable du traitement ostéopathique actif. Les thérapeutes seront évidemment conscients du type d'intervention fournie et donc de la nature du groupe.	Risque élevé de biais de suivi
La mesure du critère de jugement sera-t-elle réalisée de façon identique dans les deux groupes ?	-L'évaluation des patients se fera en insu du traitement reçu par un gastro-entérologue (indépendant, qui ne participe pas au traitement). -La mesure du critère de jugement sera réalisée de la même façon, quel que soit le traitement reçu	Risque faible de biais d'évaluation

Risques de biais liés aux données manquantes		
Comment éviter le risque de biais d'attrition ?	<p>Les analyses des critères de jugement seront faites en intention de traiter.</p> <p>-Nous ferons en sorte que le nombre de patients analysés soit égal au nombre de patients randomisés</p> <p>-Les exclusions seront rapportées dans le flow chart</p> <p>-Les données manquantes seront imputées en utilisant la méthode de la dernière observation reportée</p> <p>-Nous ne prévoyons pas de faire d'analyse intermédiaire</p>	<p>Risque faible de biais d'attrition</p>
Autres biais possibles		
	<p>Nous prendrons des précautions pour éviter les biais de confusion. En effet, il existe un groupe contrôle (thérapie fictive) et nous prévoyons de mesurer l'effet du traitement par rapport au groupe contrôle.</p>	<p>Risque faible de biais de confusion</p>

Nous avons présenté les situations qui sont en faveur de l'apparition ou non de différents biais et qui seraient en lien avec un défaut de la méthodologie. Sur la base de cette analyse, nous pouvons ainsi envisager que **la méthode utilisée évitera la survenue de biais.**

3.1.2. MESURES POUR GARANTIR LA REALITE STATISTIQUE DU RESULTAT

Nous pourrions conclure à la réalité statistique du résultat lorsque le test statistique sera significatif ($p < 0.05$). Nous avons pris pour cela des précautions suffisantes **en incluant un**

nombre de 404 sujets, ce qui devrait permettre de conclure à **une différence statistiquement significative** entre les deux groupes si cette différence existe réellement dans la population.

Notre protocole prévoit pour chaque centre, des analyses en sous-groupes lesquels seront définis par le type de thérapeute, ostéopathe médecin ou ostéopathe non médecin. Il nous a semblé important de proposer ce type d'analyse afin de rechercher l'influence éventuelle de la formation médicale sur les effets du traitement. Dans un essai contrôlé randomisé évaluant l'efficacité de l'ostéopathie sur l'intensité de la lombalgie chronique ou subaiguë, les auteurs ont supposé que l'absence de pertinence clinique des résultats pouvait être expliquée par le fait que les techniques ostéopathiques aient été réalisées par des ostéopathes non médecins (91). **Ces analyses en sous-groupes seront peu nombreuses, assurant ainsi une protection contre l'inflation du risque alpha.**

Il est également prévu que le résultat soit obtenu sur un **critère de jugement qui a été très bien défini à priori** en tant que critère de jugement principal. L'effet sera recherché deux fois pendant 3 mois, à savoir à 1 mois pour le critère de jugement principal et à 3 mois pour le critère secondaire, **évitant ainsi de répéter la recherche de l'effet pendant la durée de l'étude.**

Un autre point essentiel qui garantira la réalité statistique du résultat est le **calcul préalable de l'effectif nécessaire** à partir duquel l'analyse portera. Nous n'avons cependant à aucun moment prédéfini des variables d'ajustement qui pourraient être identifiées et dans un souci de rigueur, un ajustement post-hoc sur ces variables trouvées n'est pas envisagé.

Nous utiliserons **des tests statistiques adaptés à la question de recherche** puisque la proportion de réponses au traitement à 1 mois de suivi sera calculée pour chaque groupe et comparée à l'aide du test du khi-deux ou d'un test exact de Fisher. Puis, à 3 mois la même procédure sera appliquée. Enfin, les changements dans l'IBS-QOL à 1 mois et 3 mois seront évalués grâce à l'utilisation d'une analyse de covariance et ajustés en fonction.

3.1.3. MESURES POUR GARANTIR LA VALEUR METHODOLOGIQUE DU RESULTAT

Le protocole de l'essai contrôlé randomisé a été enregistré comme évoqué précédemment sur la plateforme des essais cliniques ClinicalTrials.gov. Il s'agit d'une démarche fondamentale qui permettra d'exclure que l'hypothèse ait pu être formulée après avoir pris connaissance des résultats de l'essai. L'introduction de notre protocole a justifié de manière prospective l'hypothèse qu'un traitement ostéopathique actif aurait une efficacité sur la sévérité des symptômes du SII à 1 mois de suivi par rapport à une thérapie ostéopathique fictive. Nous démontrons dans l'introduction que l'hypothèse que nous formulons, découle des données disponibles actuelles sur l'évaluation de l'efficacité des INP et en particulier des données issues de notre revue systématique.

Nous insistons sur l'intérêt de présenter un résultat issu d'une **démarche hypothético-déductive associée à une méthode de démonstration de celle-ci de niveau de preuve élevé**. Il est admis que la douleur abdominale peut avoir une origine musculaire. En présence d'un spasme du muscle psoas, le patient ressentira une douleur abdominale le plus souvent située dans la fosse iliaque. Une étude prospective réalisée sur 74 sujets atteints du SII diagnostiqué selon les critères de Rome II a montré que ce spasme n'était pas rare puisqu'il a été trouvé chez environ un malade sur deux (92). Si dans notre futur essai portant sur un traitement ostéopathique de l'abdomen et du bassin (zones d'insertions du psoas) avec comme critère de jugement la sévérité des symptômes du SII, une réduction significative de la douleur abdominale est observée, cette réduction pourrait sur la base de liens biologiques, faire penser que ce résultat observé sur la douleur provient de l'effet de l'ostéopathie sur la douleur musculaire. Ce résultat est cependant de nature inductive, un essai clinique ayant comme critère de jugement principal la douleur abdominale d'origine musculaire devrait être alors réalisé.

3.2. EVALUATION DE LA PERTINENCE CLINIQUE

En cas de résultats significatifs, il s'agira de s'interroger si le bénéfice apporté par le traitement ostéopathique actif est cliniquement pertinent en vue de son utilisation dans la pratique quotidienne. Pour cela l'évaluation de la pertinence clinique permet de s'assurer, si le résultat

de notre essai est en faveur d'un bénéfice de l'ostéopathie, que celui-ci soit en lien avec un critère cliniquement pertinent et que l'effet mis en évidence soit suffisamment important.

Nous reviendrons sur le choix du comparateur puisque l'effet sera déterminé par rapport à un comparateur placebo choisi à partir de notre revue systématique.

Nous traiterons du type de patients atteints du SII que nous avons prévu d'inclure afin d'envisager une extrapolabilité du résultat de cet essai à la pratique clinique. Enfin, nous aborderons la notion d'estimation de la taille d'effet et les précautions prises pour obtenir une taille d'effet suffisamment précise.

3.2.1. UN OBJECTIF PRINCIPAL CLINIQUEMENT PERTINENT

Dans le protocole de notre essai contrôlé randomisé, l'objectif a été clairement formulé selon les critères PICO. Il s'agit de mesurer l'efficacité de l'ostéopathie par rapport à un traitement ostéopathique fictif sur la sévérité des symptômes du SII chez des adultes à 1 mois de suivi.

Cet objectif sera censé répondre à un vrai problème de prise en charge car il n'existe à ce jour aucun traitement dont l'efficacité est convenable pour réduire de manière significative la sévérité des symptômes du SII (66).

3.2.1.1. PERTINENCE DU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Nous avons précisé dans le chapitre 2 que la pertinence clinique du critère de jugement principal est notamment définie par la nature de ce critère. Nous avons choisi un critère de jugement clinique qui est l'efficacité d'un traitement ostéopathique basée sur la réponse au traitement à 1 mois de suivi. Pour cela, le choix s'est fondé sur l'étude Passos et al. (93) dont nous avons adopté la définition d'un répondeur : changement du score total de l'IBS-SSS entre l'inscription et le suivi de 1 mois, où un répondeur était défini comme un patient dont la sévérité globale des symptômes sur l'IBS-SSS a changé d'au moins 50 points.

La sévérité des symptômes du SII a été mesurée à l'aide du questionnaire IBS-SSS, un outil largement utilisé et validé (94). Ce questionnaire est basé sur cinq paramètres évaluant les symptômes au cours des 10 derniers jours, l'intensité et la fréquence des douleurs

abdominales, la sévérité de la distension abdominale, l'insatisfaction des habitudes intestinales et l'impact du SII sur la qualité de vie. Le questionnaire utilise des échelles visuelles analogiques et chaque élément est noté de 0 à 100, ce qui donne un score total allant de 0 à 500, les scores les plus élevés indiquent des symptômes plus sévères. Les patients peuvent être classés en trois catégories : SII léger (score <175), SII modéré (175-300), ou SII sévère (>300). Notre choix s'est porté vers l'utilisation de cet outil car selon les recommandations générales comprises dans les instructions de Rome III, l'utilisation de questionnaires visant les symptômes intégratifs est autorisée et l'échelle de sévérité du SII (IBS-SSS) est le seul questionnaire validé ayant une composante intégrative sur les symptômes du SII (95). La validation et la sensibilité du questionnaire au traitement ont été obtenues sur notamment des études d'hypnothérapie plutôt que sur des essais de traitements pharmacologiques, ce qui conforte notre choix pour un tel outil (14). Les patients ont été stratifiés en deux groupes, après 3 mois de soins, un groupe "peu changé" (n 19) et un groupe "considérablement changé" (n 17). Il y avait une différence statistiquement significative ($p=.001$) observée entre les deux groupes pour le changement moyen du score total de l'IBS-SSS indiquant ainsi que l'IBS-SSS était capable de détecter un changement cliniquement pertinent.

Si les critères d'inclusion précisent que le diagnostic de SII se fait sur les critères de Rome IV, l'utilisation du IBS-SSS validé par le Comité de Rome III serait parfaitement adapté à notre étude ; **notre intérêt sera principalement centré sur une diminution de la douleur abdominale et des symptômes intestinaux/extra-intestinaux associés.**

Notons que d'après Aziz et al. (94), le changement des critères de Rome III à IV n'a pas de retombées importantes sur le diagnostic puisque seulement 15 % des patients avec un SII de Rome III ne répondront pas aux critères de Rome IV. Ces auteurs rapportent que les patients qui répondent aux critères de Rome IV ont des symptômes cliniques plus sévères et une sensibilité viscérale augmentée.

Nous n'avons pas choisi d'utiliser dans notre étude le critère d'évaluation, soulagement adéquat. En effet, l'IBS-Adequate Relief (IBS-AR) est une question dichotomique qui demande aux participants "Au cours de la semaine écoulée, avez-vous été soulagé de manière adéquate de vos symptômes du SII ?" (96, 97). D'après Passos et al. (93), ce critère est confondu par la sévérité des symptômes de base c'est-à-dire que cette sévérité initiale influence la réponse au soulagement adéquat. Les patients avec des symptômes initiaux plus

légers étaient plus aptes à signaler un soulagement satisfaisant que les patients présentant des symptômes modérés ou graves (98). Toutefois une vaste méta-analyse a révélé que les critères de jugement dichotomiques et d'amélioration de 50% de la sévérité des symptômes globaux étaient équivalents au niveau de leurs propriétés psychométriques, aucun de ces critères ne seraient affectés par la sévérité initiale des symptômes. L'un des points faibles de cette analyse était que leur mesure de la sévérité du SII se limitait à l'intensité la douleur en raison d'un nombre conséquent de données manquantes (99).

Il nous a semblé pertinent de mesurer le critère principal à 1 mois de suivi. Ce choix s'est basé sur la littérature existante, nous avons d'ailleurs pris en considération l'influence de l'effet placebo sur le moment de la mesure du critère de jugement. Miller et al. (12) ont rapporté que dans une méta-analyse de 19 essais contrôlés randomisés sur les MCA (phytothérapie, prébiotiques, probiotiques et psychothérapie), les réponses placebo les plus élevées étaient en lien avec une durée de traitement plus longue (>2 mois) et avec un nombre de consultations en cabinet plus important (>4). Ces auteurs ont aussi précisé que l'effet placebo serait maximal entre la 5^{ème} et 12^{ème} semaine. Pour être cohérent avec ces résultats précédents, nous suggérons que trois séances de traitement soient réparties sur une période de 15 jours. La mesure de notre résultat principal sera donc effectuée à 4 semaines après le premier traitement.

Dans notre revue systématique, nous discutons de l'intérêt de mesurer l'impact des INP sur la qualité de vie grâce à l'utilisation de questionnaires spécifiques dans le but de définir plus précisément l'expérience de la maladie. Par conséquent, dans notre protocole nous avons choisi en tant que critère de jugement secondaire, le score de qualité de vie à 1 mois et 3 mois de suivi. Il est à noter que le questionnaire IBS-QOL à l'inclusion traduit la sévérité des symptômes mesurée par l'IBS-SSS, soulignant l'importance de la qualité de vie dans l'évaluation de la sévérité des symptômes globaux des patients (92).

3.2.1.2.PERTINENCE DU TRAITEMENT OSTÉOPATHIQUE ACTIF TESTE

Le traitement ostéopathique actif consistera d'abord en l'application d'une technique viscérale qui mobilisera les tissus abdominaux dans les directions où cette mobilité se produit sans

restriction, de la surface vers la profondeur de l'abdomen. Un changement dans l'élasticité du côlon sera alors perçu lorsque les restrictions de mobilité des tissus seront dissipées. Puis l'ostéopathe utilisera ensuite une technique sur le sacrum selon la procédure décrite par Attali et al. (100) qui a consisté à mobiliser le sacrum entre les os iliaques. Cette dernière technique utilisée en association avec un traitement ostéopathique de l'abdomen a montré un bénéfice sur l'intensité de la douleur abdominale ($p < .001$), ce qui soutient l'utilisation d'une telle technique. **Cette approche de soins peut être considérée comme n'étant pas invasive et non contraignante en termes de mise en place et de réalisation.** En effet, le patient sera allongé sur le ventre pendant toute la durée de l'intervention et le praticien ne demandera au patient aucune participation active de sa part.

De plus, au regard des recommandations que nous avons faites pour l'ostéopathie dans la revue systématique, nous pouvons considérer que **le traitement actif testé est pertinent car il est en adéquation avec les besoins des patients atteints du SII.**

3.2.1.3. PERTINENCE DU TRAITEMENT OSTÉOPATHIQUE FICTIF

Nous avons insisté dans le chapitre 2, sur l'intérêt de choisir un groupe contrôle adapté. D'une part, nous proposons un traitement ostéopathique fictif pertinent puisque **le patient et le praticien seront positionnés de façon identique au traitement actif, et le temps d'interaction praticien/patient étant le même entre les deux groupes.** Les patients auront des expériences comparables dans les deux bras de traitement, ce qui devrait maintenir les patients en aveugle et réduire ainsi le risque de biais de performance. Nous avons choisi des techniques fictives déjà utilisées dans d'autres études pour l'approche ostéopathique de l'abdomen et du squelette osseux, le toucher léger étant la thérapie fictive de référence dans les essais en ostéopathie (101, 102).

D'autre part, il n'existe pas de traitement dont le mécanisme d'action est identique et dont l'efficacité a été prouvée, ce qui autorise à proposer dans le cadre d'un essai, une comparaison contre placebo ou thérapie fictive.

3.2.2. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS HABITUELLEMENT PRIS EN CHARGE

Le protocole de l'essai randomisé fait état de critères de sélection qui ne sont ni trop étroits ni trop larges. L'inclusion des patients atteints du SII sera basée sur les critères de Rome IV, **critères utilisés en pratique pour définir le SII**. Il est possible qu'un certain nombre de patients souffrant de douleurs abdominales et de troubles du transit ne rentrent pas forcément dans le cadre des critères de Rome IV. Toutefois, selon une étude sur des patients diagnostiqués SII de type Rome III, 87% d'entre eux pouvaient être considérés comme étant atteints du SII de type Rome IV (103).

Notre revue systématique a souligné l'importance de prendre en considération les attentes des patients comme un facteur important du résultat thérapeutique et a rapporté que les attentes des patients peuvent être influencées par la sévérité initiale des symptômes (62). C'est la raison pour laquelle, le protocole de l'essai randomisé prévoit d'inclure des sujets dont les score de sévérité des symptômes sont similaires entre eux et compris entre 175 et 300 sur l'IBS-SSS, correspondant à une sévérité modérée.

Certains aspects viendraient donc confirmer que les sujets à inclure dans notre essai, sont caractéristiques des sujets vus en pratique. Le premier critère est **l'absence de limite d'âge** à l'exception que la sélection porte sur des adultes pour des raisons légales. De plus, **l'essai multicentrique est français**, l'inclusion concernera des patients relativement proches culturellement et linguistiquement, il sera ainsi sans impact sur la signification des résultats. Aussi nous utiliserons une **définition habituelle du SII**, des **méthodes diagnostiques accessibles et couramment utilisées en pratique**.

3.2.3. ESTIMATION DE LA TAILLE DE L'EFFET ET DE LA BALANCE BENEFICE-RISQUE

3.2.3.1. PRECISION ET TAILLE DE L'EFFET

Dans l'interprétation des futurs résultats de notre essai contrôlé randomisé, nous savons que si la différence obtenue est statistiquement significative, elle ne sera pas nécessairement

pertinente d'un point de vue clinique. **L'intervalle de confiance calculé nous donnera des informations sur la précision du résultat.**

La littérature existante dont notre méta-analyse a montré que les tailles d'effet des INP sont faibles à modérées (62, 65). Nous avons constaté que les réponses aux INP peuvent être variables d'une étude à l'autre (86, 87), ce qui n'exclut pas la possibilité d'avoir un intervalle de confiance étroit (87). La taille d'échantillon de notre essai a été déterminée pour détecter une différence de 15% dans la réponse au traitement à 1 mois de suivi entre le groupe expérimental et le groupe « thérapie fictive ». Avec par exemple un intervalle de confiance à 95% entourant une différence de 15% et dont les bornes, inférieure et supérieure, sont respectivement 10% et 23%, nous pourrions interpréter ce résultat s'il est statistiquement significatif en affirmant que l'effet de l'ostéopathie est connu avec précision.

L'estimation obtenue rendrait compte d'un effet modéré (15%), **l'ostéopathie serait un traitement intéressant en pratique pour le SII et cela quel que soit la valeur réelle de cet effet comme en témoignent les bornes inférieure (10%) et supérieure (23%) de l'intervalle de confiance.**

3.2.3.2. BALANCE BENEFICE-RISQUE

Notre revue systématique a rapporté des effets indésirables non graves des thérapies corporelles dans le cadre du traitement du SII. Nous avons conclu que l'ostéopathie a un profil de sécurité acceptable et que le rapport bénéfice-risque est en faveur de ce traitement. De plus, si l'ostéopathie améliore la sévérité des symptômes du SII même en présence d'effets indésirables de type exacerbation de la douleur abdominale ou accélération du transit intestinal, ces effets n'étant que transitoires, le traitement ostéopathique aura une balance bénéfice-risque favorable.

Ainsi le caractère bénin des événements indésirables n'engendre aucun risque excessif par rapport à la nature du bénéfice apporté par l'ostéopathie et la fréquence très faible de ces événements ne risquera pas de contrebalancer le potentiel bénéfice de l'ostéopathie pour le SII.

3.3.AMSALLEM F ET AL. OSTEOPATHY IN THE TREATMENT OF IBS SYMPTOMS IN ADULTS: STUDY PROTOCOL FOR A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Protocol

Osteopathy in the treatment of irritable bowel syndrome symptoms in adults: study protocol for a randomized controlled trial

Florent Amsallem^{1*}, Stéphane Sanchez², François Mion^{3,4}

¹Inserm, U1032 Labtau, Université Claude Bernard Lyon, Lyon, France

²Unité de Recherche Clinique et Recherche en Soins, CH de Troyes, Troyes, France

³Université Lyon 1, Physiology Department, Lyon, France

⁴Hospices Civils de Lyon, Digestive Physiology Department, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

Received: 28 November 2021

Revised: 07 February 2022

Accepted: 08 February 2022

*Correspondence:

Dr. Florent Amsallem,

E-mail: florent.amsallem@inserm.fr

Copyright: © the author(s), publisher and licensee Medip Academy. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT

Background: Osteopathy is chosen by patients as a treatment for irritable bowel syndrome (IBS) but evidence for its effectiveness is poor. The purpose of this study is to evaluate the effectiveness of osteopathy for IBS at 1 month follow-up in IBS adults.

Methods: Design: a multicenter, two-group parallel, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Inclusion criteria: adult IBS patients (Rome IV criteria) with similar baseline symptom severity, and comparable expectations of active and sham osteopathic treatment before. Treatment group included active osteopathic treatment. Control group included sham osteopathic treatment. Randomization was in allocation ratio 1:1. Assessment time was carried as inclusion and baseline assessment (day-1; initial visit V0), day 8, day 15 and follow-up (1 month and 3 months), treatments (day 0, day 8, day 15). Primary endpoint was effectiveness at 1 month (response to treatment defined as at least a 50-point reduction in IBS severity on the IBS-symptom severity score). Secondary endpoint was effectiveness at 3 months (response to treatment) and changes in total IBS quality of life scores up to 3 months. Sample size was 404 individuals to achieve 90% power to detect a 15% difference in treatment response at 1 month between the two groups (20% of patients lost to follow-up).

Conclusions: The two-group parallel, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (sham therapy) in which the expectations and experiences of patients in the control group are comparable to the experimental group is the most accurate design for demonstrating the effectiveness of osteopathy on IBS symptoms. Future studies could use such a design to assert causality.

Trial registration: The trial has been registered in [clinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Registration number: NCT05230277; registered on 7 February 2022.

Keywords: Osteopathy, Sham therapy, IBS symptoms, Randomized controlled trial

INTRODUCTION

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional digestive disorder whose clinical picture is dominated by abdominal pain associated with changes in stool consistency and/or frequency. With a worldwide prevalence of 5-10% according to the Rome IV criteria,

major impact on work absenteeism, and impaired quality of life due to chronicity of symptoms, IBS has led to increased use of conventional medical care at an estimated cost of hundreds of billions of dollars per year.¹⁻⁵ Due to the limited effectiveness of drug treatments, many patients are turning to complementary and alternative medicines, such as mind-body therapies

(hypnotherapy, mindfulness/meditation, yoga, etc.), body-directed therapies (osteopathic medicine, auriculotherapy, acupuncture, reflexology, etc.), energetic treatments and nutritional supplements.⁶ Osteopathy is a manual medicine whose principle is to restore a state of balance between structure and function within the body in order to relieve pain.

A recent systematic review suggested the possible effectiveness of osteopathy on overall IBS symptoms at 6 months follow-up, compared to standard medical treatment.⁷ However, only two randomized controlled trials (RCTs) evaluated the effectiveness of osteopathy versus sham therapy for IBS according to the Rome III criteria and showed significant improvement in overall symptoms and abdominal pain at day 7 for one and after 3 months of follow-up for the other.^{8,9} Furthermore, the crossover design chosen by Attali et al was not the optimal design for IBS patients, as symptoms in this condition may be fluctuating.^{8,10}

Similarly, the sham therapy chosen by Florance et al did not take into account the patients' expectations and was not described as an experience comparable to the osteopathic intervention, although this should have been done in order not to overestimate the treatment effect.¹¹ Thus, the design of these studies needs to be improved, in particular to define an optimal control group in order to clarify the impact of osteopathy on IBS.

This context leads us to set up a multicenter, two-group parallel, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, the primary objective of which is to evaluate the effectiveness of osteopathy on the severity of IBS symptoms at 1-month follow-up in adult IBS patients. The secondary objective is to evaluate effectiveness of osteopathy on the severity of IBS symptoms and on quality of life up to 3 months of follow-up.

METHODS

Design

This was a multicenter, two-arm parallel, randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the effectiveness of osteopathy on the severity of IBS symptoms at 1-month follow-up in adult patients with IBS. The experimental group is defined by the active osteopathic treatment (AOT) and the control group by the sham osteopathic treatment (SOT). The protocol follows the SPIRIT guidelines (Standard protocol items: recommendations for interventional trials).¹²

Participants

The main inclusion criterion is adult patients with IBS (defined according to the Rome IV Criteria) and a moderate symptom severity score on the IBS symptom severity scale (IBS-SSS) (values ranging from 175 to 300). The main exclusion criteria are patients with

chronic inflammatory bowel disease or digestive cancer (even if the disease is in remission), no osteopathic treatment in the past 12 months and planned or expected elective surgery during the study.

Blinding and treatments

To maintain patient blinding, no contact will be allowed between patients and osteopaths outside of the care consultations, and the evaluation will be made by the gastroenterologist who included the patient.

The SOT will be similar to the AOT in terms of patient expectation and experience. This scheme has been proposed by two recent systematic reviews to improve the evaluation of the effectiveness of non-pharmacological interventions for IBS.^{7,11}

Experimental group: AOT

Patients will receive 3 AOT of 30 minutes each for 2 weeks in a private practice by an experienced osteopath (at least 15 years of practice and holder of the osteopathic diploma, D.O. being physicians or not physicians) who will receive prior training to optimize the quality of the AOT. Although the safety profile of osteopathy is good, so-called "rescue" medication will be taken by decision of the co-investigating physician if abdominal pain is not sufficiently relieved or if other IBS symptoms are present.⁷

Control group: SOT

Patients will receive 3 SOT of 30 minutes each for 2 weeks in a private practice by an experienced osteopath (at least 15 years of practice and holder of the osteopathic diploma, D.O. being physicians or not physicians) who will receive prior training to optimize the quality of the SOT. The positions of the patient and the practitioner will be the same as in the AOT group (see below).

If non-serious adverse events (e.g., exacerbation of abdominal pain) are reported, then so-called "rescue" drugs will be taken by decision of the co-investigating physicians.

Concurrent treatments and useful recommendations

Medications (antispasmodics, laxatives and anti-diarrhoeals) taken for several weeks or months before the start of the study will be allowed if they remain stable during the trial.

Description of the interventions

The AOT will first consist of the application of a visceral technique. The patient will lie on their stomach and the osteopath will touch the patient's abdomen with a wide two-handed grip. The action will consist of following the abdominal tissues in directions where tissue mobility is

allowed and occurs without restriction, from the surface to the depth of the abdomen. A change in the elasticity of the colon will then be perceived when the mobility restrictions of the tissues are dissipated. The osteopath will then use a technique on the sacrum according to the procedure described by Attali et al which consists in mobilizing the sacrum between the iliac bones.⁸

For SOT, the patient will lie on their stomach and the osteopath will use a wide two-handed grip on the patient's abdomen to deliberately mobilize it in an imprecise manner. Next, a technique with no apparent therapeutic effects, the light touch, first described by Licciardone et al and proposed by others to perform simulated bone manipulations, will be applied to the sacrum.^{13,14}

Recruitment and follow-up

Setting and inclusion

Recruitment will take place in three hospitals (Paris, Lyon and Nice). After verification of eligibility criteria by the gastroenterologist during an initial screening visit

(V0), the gastroenterologist will propose patients to participate in the study, and ensure the double-blind follow-up. AOT and SOT will be performed by 3 osteopaths (1 osteopath per center) as described above.

Randomization

The randomization sequence will be computer generated in a permuted block design. Randomization will be stratified by center in a 1:1 ratio and will take place one day before the first visit (V1) to reduce the risk of losing sight of participants. The osteopaths will be informed of the draw by email and the number assigned to each patient included in the trial. The outcome assessors (gastroenterologist) and statisticians will be blinded to group allocation.

Follow-up and data collection

The evaluation will be carried out at 5 different times: baseline (day-1, V0), day 8, day 15 and follow-up visits after the last treatment (1 month and 3 months after the initial treatment) (Table 1).

Table 1: Study procedure.

Clinical visits	Gastroenterology consultation, V0	V1	V2	V3	V4	V5
Time to 1 st AOT	D-1	D0	D8	D15	D30	3 m
IC/NIC	*					
Consent	*					
Treatment		*	*	*		
Clinical data collection	*		*	*	*	*
Collection of QOL	*		*	*	*	*
Collection of AEs		*	*	*	*	*

Study period Inclusion/ randomization, follow-up post-treatment, V0 baseline assessment, V1 initial treatment, V2 second treatment (Day 8 after the initial treatment), V3 third treatment (Day 15 after the initial treatment), V4-V5 follow-up visit (1 and 3 months after the initial treatment), AOT active osteopathic treatment, IC inclusion criteria, NIC non-inclusion criteria, QOL quality of life, AEs adverse events.

Endpoints

Primary endpoint

The primary endpoint is the effectiveness (response to treatment) at 1-month follow-up. The primary endpoint was selected based on the Passos et al study published in the American journal of gastroenterology.¹⁵

The IBS-SSS is a specific, validated questionnaire that will be used to measure the level of symptom severity in IBS patients based on the following five items: degree of abdominal pain, frequency of abdominal pain, degree of abdominal distension, satisfaction with bowel movement, and influence on quality of life.

For each item, the score ranges from 0 to 100, with a maximum total score of 500. A patient with a score below 75 is considered to be in remission. The cut-off

values for mildness, moderation and severity are 75 to 175, 175 to 300 and over 300.

A reduction of at least 50 points is associated with a clinically significant improvement, i.e., patients with a reduction of 50 points or more in the total IBS-SSS score were defined as responders.¹⁶

Secondary endpoints

Effectiveness at 3 months (response to treatment based on the IBS-SSS) and changes in total IBS-quality of life (IBS-QOL) scores up to 3 months. QOL is measured using an irritable bowel syndrome specific quality of life questionnaire.¹⁷ The IBS-QOL is a 34-item questionnaire that assesses the degree of impact of IBS on a subject's quality of life over the past 30 days. Each item is rated on a Likert scale from 1 to 5, with higher values indicating lower quality of life. The scores are added together to give a total score between 34 and 170.¹⁸

Statistical considerations

Sample size

The sample size was determined to detect a 15% difference in treatment response at 1-month follow-up between the two groups, such that the responder rates, in the treatment group is 30% and, in the control, group is 15%. This difference, based on a previous report, was considered clinically significant. With a significance level of 0.05, 90% power, assuming that 20% of patients will be lost to follow-up, it is necessary to include 404 patients (202 per group).¹⁹

Data analysis

The proportion of treatment response at 1 month will be calculated for each group and compared using the chi² test or Fisher exact test. The same procedure will be applied for effectiveness at 3 months.

The changes in IBS-QOL at 1 month and 3 months will be assessed using analysis of covariance and adjusted for total IBS-QOL at baseline. We will perform subgroup analyses by centre to assess the effects of osteopath type (physician or non-physician) on the proportion of treatment response at 1 month. All analyses will be based on the intention-to-treat population and missing data will be imputed using the last observation carried forward method. All data will be analyzed using SAS, version 9.4 (SAS Institute Inc). The sample size calculation was realized with nQuery version 8.6.10. Statistical tests will be two-sided and a $p < 0.05$ will be considered statistically significant.

DISCUSSION

This study will be the first RCT to evaluate the effectiveness of osteopathy on IBS symptoms according to the Rome IV criteria using a large sample of 404 subjects, compared to a sham treatment with similar expectations and patient experience to active treatment.

If effectiveness is demonstrated by the innovative design based on SPIRIT guidelines, osteopathy could be integrated into the management of IBS patients. In addition, this study design takes into account recent RCTs of good methodological quality that have evaluated the effectiveness of non-pharmacological interventions such as osteopathy on functional disorders including IBS.²⁰

Our choice of a control group (SOT) whose patients' expectations and experiences are comparable to the experimental group (AOT) will address the methodological weaknesses identified in the current literature and provide an optimal control group that will allow us to accurately measure the clinical effectiveness of osteopathy on IBS symptoms. Furthermore, the recruited patients will all have the same level of baseline

symptom severity as a recent systematic review has suggested that these expectations may be influenced by this factor.

Due to the type of the techniques used and the fact that they are identical in their implementation, patients will have comparable experiences in both treatment arms (AOT and SOT) which should keep patients blinded to thus reduce the risk of performance bias. Therefore, we chose SOTs already used in other studies for the osteopathic approach to the abdomen and bony skeleton with light touch being the gold standard sham therapy in osteopathic RCTs.²¹

Some patients in the trial may have already received one or more active osteopathic treatments for visceral or musculoskeletal symptoms related to IBS. Before analyzing the results, it will be necessary to ensure that the number of previous treatments of this type is identical in both groups. Such previous treatment could be considered as a confounding factor. However, the protocol does not include patients who have received osteopathic treatment in the past 12 months to ensure that the control group treatment (SOT) is indistinguishable from the active group treatment (AOT) to the patients.

Osteopaths participating in the trial as co-investigators will all have the same experience (at least 15 years of practice) and will hold a diploma of osteopath D.O. The objective is to harmonize practices in order to reduce the risk of interaction between the size of treatment effects and the type of osteopath. Clinically, the choice of our primary endpoint will follow several well-established elements.

The selection criteria for the subjects included in our trial are based on the Rome IV criteria, the latest iteration of Rome criteria for functional digestive diseases. The evolution from Rome III to Rome IV criteria emphasizes pain as a discriminating factor between IBS and functional diarrhea or functional constipation. For this purpose, the IBS-SSS is a widely used tool in IBS research and considered to have good reproducibility and sensitivity to change.²²

Furthermore, according to the literature, the follow-up time after the last osteopathic treatment is at least 3 weeks and the number of sessions is between two and five.²³ To be consistent with these previous results, we suggest that three sessions of treatment be spread over a period of 2 weeks. The measurement of our primary outcome will therefore be performed at 4 weeks after the first treatment. Regarding follow-up times, the 3-month follow-up period (secondary endpoint) will allow measuring the medium-term effect of osteopathy excluding the possibility of remission by the disease itself, a hypothesis to be explored in future studies. In order to accurately define the disease experience, we complement this primary endpoint with another effectiveness endpoint, namely quality of life.

CONCLUSION

The results of this two-arm, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel trial, in which the expectations and experiences of patients in the control group are comparable to those in the experimental group, should confirm that osteopathy may be a new treatment for IBS.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Caroline Giroudon, librarian from the central documentation department of the hospices civils de Lyon, for her wise remarks and help in developing the literature search strategy.

Funding: No funding sources

Conflict of interest: None declared

Ethical approval: The study was approved by the Institutional Ethics Committee

REFERENCES

- Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(10):908-17.
- Hungin APS, Chang L, Locke GR, Dennis EH, Barghout V. Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(11):1365-75.
- Ringel Y, Williams RE, Kalilani L, Cook SF. Prevalence, Characteristics, and Impact of Bloating Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(1):68-72.
- Canavan C, West J, Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(9):1023-34.
- McFarland LV. State-of-the-art of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease research in 2008. *World J Gastroenterol*. 2008;14(17):2625.
- De Ponti F. Drug Development for the irritable bowel syndrome: Current Challenges and Future Perspectives. *Front Pharmacol*. 2013. Available at: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2013.00007/abstract>. Accessed on 9 May 2021.
- Amsallem F, Sanchez S, Armoiry X, Mion F. Effectiveness of Non-Pharmacological Interventions for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:4404185.
- Attali T-V, Bouchoucha M, Benamouzig R. Treatment of refractory irritable bowel syndrome with visceral osteopathy: short-term and long-term results of a randomized trial. *J Dig Dis*. 2013;14(12):654-61.
- Florange B-M, Frin G, Dainese R, Nébot-Vivimus M-H, Marine Barjoan E, Marjoux S et al. Osteopathy improves the severity of irritable bowel syndrome: a pilot randomized sham-controlled study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(8):944-9.
- Vitton V, Benezech A, Honoré S, Sudour P, Lesavre N, Auquier P et al. CON-COUR study: Interferential therapy in the treatment of chronic constipation in adults: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16(1):234.
- Billings W, Mathur K, Craven HJ, Xu H, Shin A. Potential Benefit with Complementary and Alternative Medicine in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;S1542356520312969.
- Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gotzsche PC, Krleža-Jerić K et al. SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. *Ann Intern Med*. 2013;158(3):200.
- Licciardone JC, Minotti DE, Gatchel RJ, Kearns CM, Singh KP. Osteopathic manual treatment and ultrasound therapy for chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. 2013;11(2):122-9.
- Nguyen C, Boutron I, Zegana-Parodi R, Baron G, Alami S, Sanchez K et al. Effect of Osteopathic Manipulative Treatment vs Sham Treatment on Activity Limitations in Patients with Nonspecific Subacute and Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(5):620.
- Passos MCF, Lembo AJ, Conboy LA, Kaptchuk TJ, Kelly JM, Quilty MT et al. Adequate relief in a treatment trial with IBS patients: a prospective assessment. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(4):912-9.
- 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.
- Miller LE. Study design considerations for irritable bowel syndrome clinical trials. *Ann Gastroenterol*. 2014;27(4):338-45.
- Patrick DL, Drossman DA, Frederick IO, DiCesare J, Puder KL. Quality of life in persons with irritable bowel syndrome: development and validation of a new measure. *Dig Dis Sci*. 1998;43:400-11.
- Pei L, Geng H, Guo J, Yang G, Wang L, Shen R. Effect of Acupuncture in Patients With Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(8):1671-83.
- Senna MK, Machaly SA. Does Maintained Spinal Manipulation Therapy for Chronic Nonspecific Low Back Pain Result in Better Long-Term Outcome? *Spine*. 2011;36(18):1427-37.
- Licciardone JC, Stoll ST, Fulda KG, Russo DP, Siu J, Winn W et al. Osteopathic Manipulative Treatment for Chronic Low Back Pain: A Randomized Controlled Trial. *Spine*. 2003;28(13):1355-62.
- Mujagic Z, Keszthelyi D, Aziz Q, Reinisch W, Quetglas EG, De Leonardis F et al. Systematic

- review: instruments to assess abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(9):1064-81.
23. Hundscheid HW, Pepels MJ, Engels LG, Loffeld RJ. Treatment of irritable bowel syndrome with osteopathy: Results of a randomized controlled pilot study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(9):1394-8.

Cite this article as: Amsallem F, Sanchez S, Mion F. Osteopathy in the treatment of irritable bowel syndrome symptoms in adults: study protocol for a randomized controlled trial. *Int J Clin Trials* 2022;9(2):xxx-xxx.

4. DISCUSSION

Les résultats de notre essai permettront de confirmer ou non l'hypothèse selon laquelle, un traitement ostéopathique peut avoir un impact positif sur la sévérité des symptômes du SII dans une population adulte atteinte du SII par rapport à un traitement ostéopathique fictif, à 1 mois de suivi. Cet essai en deux groupes parallèles, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo ou thérapie fictive dans lequel le groupe témoin est considéré comme une expérience comparable à l'ostéopathie avec des attentes comparables, pourrait être le modèle le plus précis pour démontrer l'efficacité de l'ostéopathie sur les symptômes du SII. Nous pensons que de futures études pourraient utiliser un tel modèle pour affirmer l'efficacité de l'intervention.

Nous avons vu que le bénéfice apporté par le traitement ostéopathique concerne un critère cliniquement pertinent et devrait être de taille modérée. Nous avons suggéré que la balance bénéfice-risque sera acceptable et que le résultat pourrait être pertinent dans la pratique médicale courante en particulier par sa transposabilité.

Notre protocole a été conçu de manière à mettre en évidence le bénéfice potentiel de l'ostéopathie pour le SII. Il s'agit d'obtenir des preuves fiables de l'efficacité de ce traitement en vue de prendre des décisions. Selon les situations, cette efficacité peut être considérée comme démontrée à part entière ou de façon insuffisante. C'est pourquoi nous proposons de discuter des différentes étapes de démonstration de l'efficacité du traitement ostéopathique et de l'influence majeure de la conception des études sur les résultats.

Nous discuterons également dans le cadre de l'évaluation de la pertinence clinique, la praticabilité du traitement ostéopathique.

4.1. LES ETAPES DE DEMONSTRATION DE L'EFFICACITE DES INTERVENTIONS NON-PHARMACOLOGIQUES POUR LE SII

4.1.1. NECESSITE DE CONFIRMER LES RESULTATS : META-ANALYSES ET ESSAIS CONCLUANTS

Il est rapporté par Michel Cucherat dans son ouvrage *Lecture critique et interprétation des résultats des essais cliniques pour la pratique médicale*, « la situation où la méta-analyse est

concluante avec au moins un essai concluante par lui-même est la plus probante et permet de considérer que l'efficacité est formellement démontrée » (17).

Nous pensons que dans notre protocole figurent de nombreux critères qui définissent un essai concluante. En effet, il s'agit d'un essai contrôlé randomisé dont le critère de jugement principal est un **critère cliniquement pertinent** (réponse au traitement à 1 mois de suivi). **Cet essai est correctement conçu** puisqu'il ne laisse apparaître aucun biais éventuel, si ce n'est comme dans toute évaluation d'INP, les ostéopathes ne pourront pas évoluer en insu des traitements. En outre, nous prévoyons de faire **une analyse en intention de traiter**. Nous pourrions donc affirmer que l'essai est concluante si celui-ci aura été correctement réalisé c'est à dire sans faire apparaître de biais et s'il a présenté un résultat statistiquement significatif à partir du critère de jugement principal.

Toutefois, le résultat positif de l'essai ne sera pas suffisant en terme de preuve et une méta-analyse incluant notre essai contrôlé randomisé pourrait être ensuite élaborée pour apporter des preuves encore plus robustes sur l'efficacité de l'ostéopathie (à condition que l'efficacité existe réellement). Si cette méta-analyse incluant notre essai est concluante, elle viendra confirmer le résultat de l'essai et étayer la validité externe de la pratique ostéopathique.

Notre revue systématique et méta-analyse exploratoire ont regroupé des essais qui ont été en faveur de l'existence de l'efficacité des thérapies corporelles à 6 mois de suivi, en revanche les essais en ostéopathie et en acupuncture ont très probablement été concluants en raison de la présence de biais. A 3 mois de suivi, la méta-analyse des essais des thérapies corporelles n'était pas concluante mais a rapporté un seul essai concluante et discordant avec les résultats des trois autres essais (Cf. annexe 2). Ces éléments sont en partie liés à une hétérogénéité des résultats. **Nous pouvons affirmer que l'effet des thérapies corporelles à 3 mois a été suggéré mais n'a pas été démontré** (avec un niveau de preuve suffisant). Il est évident que de futures méta-analyses rechercheront une interaction de l'effet de l'ostéopathie avec d'autres covariables tels que le nombre de séances de soins, le type de praticien, l'expérience de celui-ci et le profil du patient. Ces analyses en sous-groupes n'ont pas pu être entreprises en raison de données manquantes.

Concernant l'hypnothérapie à 3 mois de suivi, il n'a pas été possible de mettre en évidence son efficacité, peut-être en raison d'un manque de puissance. En outre, il est possible de se baser sur l'analyse de l'intervalle de confiance pour déterminer une tendance sur l'effet de l'hypnothérapie (méta-analyse exploratoire). L'intervalle de confiance est très large et est associable avec des efficacités importantes (MD= -14.10, 95% CI -30.43 to 2.23, Cf. annexe 1). **Cet intervalle est d'ailleurs en grande partie du côté favorable à l'hypnothérapie, laissant supposer qu'un effet existe. Ce résultat nous inciterait à proposer un nouvel essai en hypnothérapie avec une puissance adaptée à l'hypothèse posée et fondée sur la taille de l'effet.**

4.1.2. LES LIMITES DES ETUDES OBSERVATIONNELLES

Cette partie est consacrée à l'étude des limites des études observationnelles dans le cadre de la recherche d'une efficacité thérapeutique des INP pour le SII. Pour cela, nous proposons ci-après une analyse comparative de plusieurs types d'études de recherche clinique en hypnothérapie pour le SII, publiées entre 1989 et 2019.

Le tableau ci-après nous permet d'identifier les limitations des études observationnelles pour la recherche des effets de l'hypnothérapie. Parmi les études observationnelles, les études sans groupe contrôle ont toutes montré un effet bénéfique de l'hypnothérapie sur la sévérité des symptômes du SII, à 2 mois, 3 mois et 18 mois de suivi. Les résultats de ces études indiquent donc une efficacité de l'hypnothérapie et cela peu importe la durée du suivi.

L'hypothèse selon laquelle l'hypnothérapie pouvait diminuer la sévérité des symptômes du SII a été testée dans de nombreux essais thérapeutiques dont ceux qui ont été inclus dans notre revue systématique. Les résultats à 3 mois de deux essais thérapeutiques (104, 105) vont dans le même sens de ceux des études observationnelles et le résultat d'un essai va à l'encontre (106). A 12 mois, les résultats de deux essais (105, 106) sont contraires à ceux des études observationnelles et le résultat d'un essai va dans le même sens desdits résultats (107). Il se pourrait que cette différence de résultats entre les deux types d'études, mette en évidence **un risque élevé de faux positifs des études observationnelles** dans lesquelles une surrestimation de l'effet de traitement a déjà été constaté (108) (Cf. figure 2). Notons que pour les essais randomisés, la lourdeur des procédures, la difficulté du choix du placebo ou la

réticence des patients à recevoir un traitement inactif ait pu représenter un obstacle à la réalisation de telles études.

Au-delà de l'implication de facteurs tels que le nombre et la durée des soins d'hypnothérapie ou la qualification des praticiens, pouvant être à l'origine de résultats discordants, l'absence de groupe contrôle est en faveur d'un risque élevé de biais de mesure et l'absence de randomisation pourra expliquer un fort risque de biais de sélection.

Ainsi, l'essai contrôlé randomisé reste la conception de choix pour fournir des preuves fiables en vue de l'utilisation de l'hypnothérapie pour le SII.

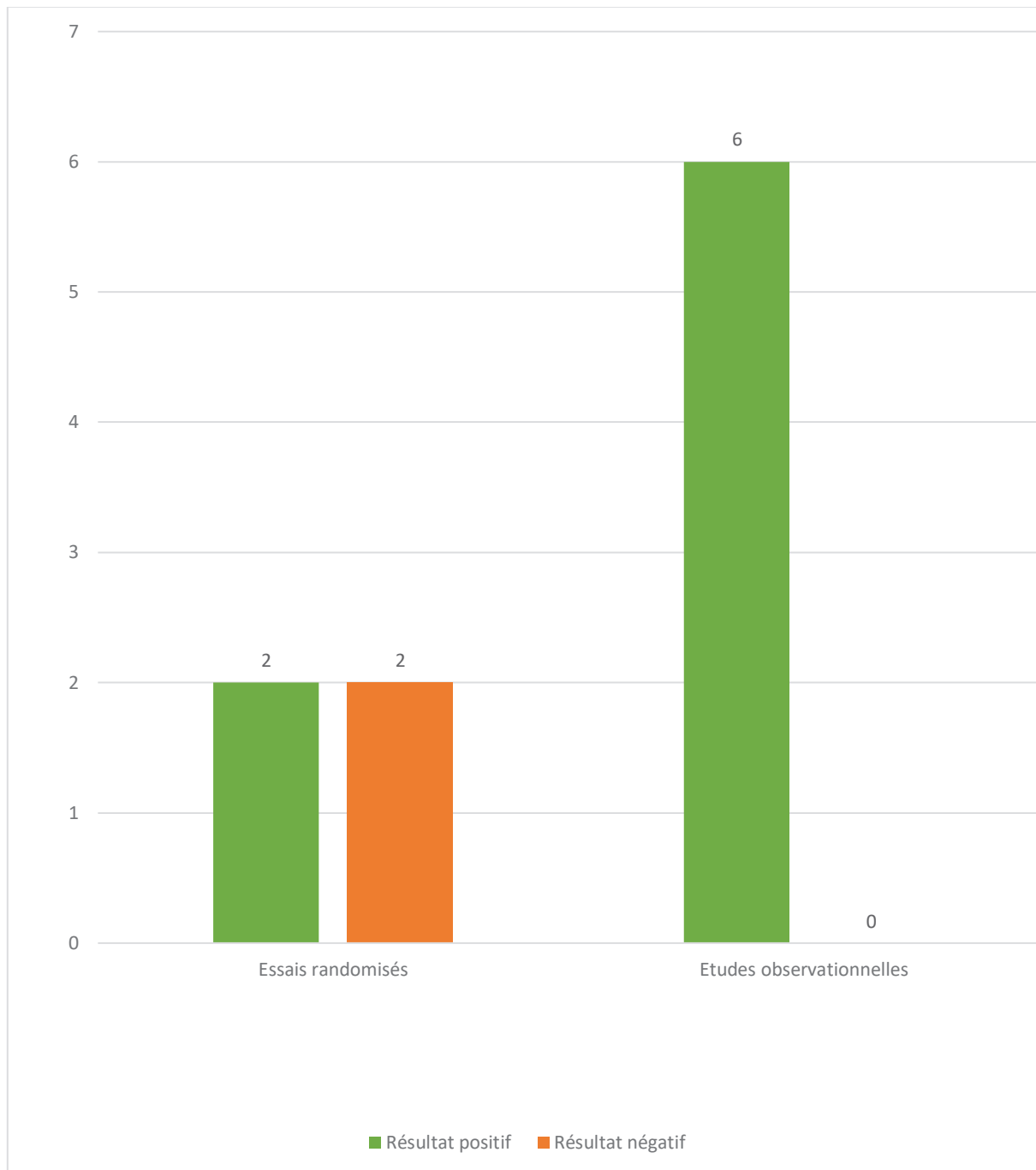
Tableau 3. Description de 10 études en hypnothérapie et de leurs principaux résultats

Types d'études	Années	Études	INP	Contrôle	Nombre sujets	Résultats
Essais contrôlés randomisés						
	2019	Flick et al.(106)	Hypnothérapie	Soins standards	354	Pas de cc 3m et 12m
	2006	Roberts et al.(105)	et	Soins standards	81	HT sup. 3m, pas de cc 12m
	2012	Lindfors et al.(104)	et	Soins standards	90	HT sup. 3m
	2007	Vlieger et al.(107)	et	Soins standards	52	HT sup. 12m
Essais contrôlés non randomisés						
	1996	Houghton et al.(109)	et	Soins standards	50	HT sup. 12m
Études sans groupe contrôle						
	1989	Harvey et al.(110)	et		33	EB 2m, 3m
	2002	Palsson et al.(111)	et		18	EB 3m
	1987	Whorwell et al.(112)	et		50	EB 18m
	1999	Vidakovic-Vukic et al.(113)			27	EB

	2002	Gonsalkorale et al.(114)	250	EB 3m
--	------	--------------------------	-----	-------

HT hypnothérapie, HT sup. supériorité de l'hypnothérapie sur le groupe contrôle, cc conclusion, EB effet bénéfique de l'hypnothérapie sur les symptômes du SII, 2m 2 mois, 3m 3 mois, 12m 12 mois, 18m 18 mois

Figure 2. Comparaison des résultats des essais randomisés inclus dans la revue systématique et des études observationnelles existantes pour l'évaluation de l'efficacité de l'hypnothérapie sur la sévérité des symptômes du SII



4.2. LA PRATICABILITE DES INTERVENTIONS NON-PHARMACOLOGIQUES POUR LE SII

4.2.1. QUELLE EST LA PRATICABILITE DES INTERVENTIONS NON-PHARMACOLOGIQUES ?

L'évaluation de la praticabilité des INP dont celle de l'ostéopathie viendra étayer en partie la pertinence clinique du résultat que nous obtiendrons de l'essai contrôlé randomisé. Les INP sont des méthodes de soins qui ne posent pas de problème en terme d'utilisation. En effet, les thérapies corporelles uniquement manuelles comme la réflexologie et l'ostéopathie ne nécessitent que peu de participation active de la part des patients. Les sujets sont le plus souvent en décubitus dorsal ou ventral pendant toute la durée des soins. Les praticiens ont à disposition des techniques manuelles, ils n'ont donc pas recours à l'utilisation d'outils annexes qui pourraient contraindre la mise en place des techniques de soins. Lors de la réalisation de certaines techniques, des positions adoptées par les patients peuvent ne pas être perçues comme étant confortables en raison de mouvements de rotation du corps parfois un peu exagérées. Cependant, ces positions empruntées par le patient ne sont que de très courte durée (<1 minute) ne laissant aucune douleur s'installée. Les praticiens n'auront pas non plus de difficultés pour maintenir le patient pendant une très courte durée.

Concernant l'acupuncture, les positions des patients ne diffèrent pas de celles adoptées par ceux qui bénéficient des soins d'ostéopathie. En revanche, les acupuncteurs doivent parfois chez un même patient utiliser plusieurs aiguilles, d'une part pour respecter des mesures d'hygiène et d'autre part afin de stimuler simultanément plusieurs points du corps qui optimiseraient l'impact du traitement sur la douleur abdominale ou d'autres symptômes. Les patients peuvent rester dans une même position, sans bouger, avec plusieurs aiguilles positionnées sous la peau pendant quelques minutes.

L'hypnothérapie demande une participation de la part des patients bien plus active que l'ostéopathie ou l'acupuncture ne l'exige. Même si les sujets sont installés dans des positions très confortables, ils doivent porter une attention particulière au discours de l'hypnothérapeute

qui dirigera la séance en demandant aux patients de visualiser des images en lien par exemple, avec la fonction motrice des intestins.

En termes d'investissement, les séances sont le plus souvent réalisées en cabinet de ville donc à proximité des habitations. Une prise en charge en hypnothérapie ciblée sur les intestins a une durée en moyenne de 3 mois pendant laquelle six jusqu'à douze séances de 45 minutes à 1 heure sont proposées aux patients. Les séances d'acupuncture peuvent être données deux à trois fois par semaine sur une période de 2 mois en moyenne, chaque séance dure entre 30 et 45 minutes (71). Les séances de soins non conventionnels n'étant pas remboursées par la sécurité sociale, les patients peuvent parfois être réticents à l'idée de consulter un praticien en médecine complémentaire.

L'absence de complexité du mode de dispensation des pratiques de soins non conventionnelles ne devrait pas motiver la recherche de modes encore plus simples. **L'absence de changements de durée et de fréquence des soins** rapportée par les essais inclus dans notre revue systématique (les soins délivrés aux patients restent inchangés en termes de durée et de fréquence tout au long de l'essai) permet de comprendre que les INP ont une bonne praticabilité. De plus, les essais n'ont rapporté que **peu d'abandons des traitements non pharmacologiques**, c'est la raison pour laquelle nous affirmons que les INP sont bien supportées par les patients et donc facilement accessibles dans la pratique courante. Aussi, la praticabilité et la tolérance des INP ont fortement été suggérées dans notre revue systématique grâce à l'étude de leurs **effets secondaires, des effets transitoires et peu intenses**.

4.2.2. EST-IL NECESSAIRE DE REALISER DES ESSAIS PRAGMATIQUES ?

Dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité des INP pour le SII, nous pensons que la réalisation d'essais pragmatiques est plutôt pertinente à ce stade où il n'existe que peu de preuves fiables disponibles sur les INP. Il s'agit avant tout d'identifier des preuves qui soient en faveur de l'utilisation de ces interventions dans la pratique courante. L'essai que nous réaliserons sera un essai pragmatique car notre protocole prévoit de colliger des informations

sur des facteurs qui correspondent à l'objectif de diminuer de manière significative la sévérité des symptômes du SII grâce à l'utilisation de l'ostéopathie, auprès de sujets qui seront vus en pratique. L'essai est conçu de telle façon qu'il pourrait mettre en évidence un bénéfice clinique (si celui-ci existe réellement) de l'ostéopathie et d'apprécier la tolérance de cette thérapie.

Toutefois, il serait pertinent que notre essai puisse intégrer un volet explicatif des mécanismes d'action de l'ostéopathie jusqu'ici méconnus.

5. CONCLUSION : VERS UNE INTEGRATION DES INTERVENTIONS NON-PHARMACOLOGIQUES DONT L'OSTEOPATHIE DANS LE PARCOURS DE SOINS STANDARDS POUR LE SII

Le travail de thèse a mis en évidence dans le champ des INP, l'importance de l'impact de la méthodologie des essais thérapeutiques sur la fiabilité des résultats et la nécessité de considérer la pertinence clinique de ces résultats en vue de leur application dans la pratique médicale courante.

Nous avons constaté initialement que les conclusions des essais sur les INP étaient insuffisantes pour orienter un choix thérapeutique au regard des difficultés rencontrées pour interpréter les résultats. Les résultats des essais thérapeutiques sur le SII doivent répondre à l'obligation pour le médecin de proposer aux patients le traitement le plus efficace en tenant compte des données actuelles de la littérature scientifique. C'est pourquoi, il nous a paru important de réaliser dans un premier temps une revue systématique pour analyser et synthétiser les connaissances sur l'efficacité des thérapies corporelles et des thérapies psychocorporelles pour le SII. Les données obtenues par notre méta-analyse exploratoire ont montré des effets différents produits par des types d'interventions de nature différente. Bien qu'il ne soit pas possible d'apporter des preuves à partir d'une méta-analyse réalisée sur une base exploratoire, **des hypothèses en faveur d'un bénéfice de l'ostéopathie et d'un rapport bénéfice-risque favorable pour les INP** ont été émises. Ces hypothèses seront testées grâce à un essai contrôlé randomisé construit selon une méthodologie rigoureuse.

À la suite de ce travail de recherche, différentes éventualités apparaissent.

À propos de la sévérité des symptômes du SII, si notre hypothèse sur l'ostéopathie est confirmée, **les modalités de prise en charge des patients pourraient être modifiées intégrant ainsi l'ostéopathie dans le parcours de soins du patient**.

D'autres investigations pourront être réalisées, en particulier des études qui soient uniquement dédiées à la **connaissance des mécanismes d'action de l'ostéopathie** pour expliquer à posteriori son efficacité. Les résultats des essais pragmatiques et des essais explicatifs

viendront enrichir les données actuelles issues de l'évaluation des pratiques de soins non conventionnelles, dans le cadre du programme annuel d'évaluation de ces pratiques financé par la Direction Générale de la Santé. Le rapport INSERM sur l'évaluation de l'efficacité de la pratique de l'ostéopathie est référencé dans la bibliographie de la thèse.

De plus, si notre hypothèse de l'efficacité clinique de l'ostéopathie est confirmée dans notre essai contrôlé randomisé, des essais dont le groupe comparatif serait le traitement médical standard pourront être entrepris afin de déterminer la **supériorité voire l'équivalence de l'ostéopathie**. Aussi, des **études coût-efficacité** seront proposées afin de comparer l'ostéopathie et les traitements médicamenteux qui diffèrent de cette pratique par leurs coûts et leurs effets. L'objet serait d'évaluer le rapport coût-efficacité de l'ostéopathie par rapport au traitement médical standard afin de mieux percevoir la place de celle-ci dans l'arsenal thérapeutique au regard de son impact potentiel.

Les pratiques professionnelles peuvent évoluer si des médecins ou d'autres professionnels de santé, prenant habituellement en charge des patients atteints du SII, sont informés du potentiel bénéfique de l'ostéopathie sur la symptomatologie lors de la formation médicale continue ou lors de congrès scientifiques. L'évolution des pratiques professionnelles passera également par une information auprès des patients dont beaucoup sont membres d'associations de patients atteints du SII. L'APSSII actualise régulièrement son site internet pour informer les patients de nouveaux traitements et des études en cours de réalisation ou à venir (115). Des consultations d'ostéopathie au sein des CHU peuvent favoriser l'accès aux soins ostéopathiques.

Enfin, l'amélioration de la prise en charge des patients atteints du SII passera par une réelle collaboration entre médecins et ostéopathes afin d'articuler les différentes interventions dans une stratégie thérapeutique individuelle axée sur l'efficacité des parcours de soins.

6. BIBLIOGRAPHIE DE LA THESE

1. Ninot G. Intervention non-médicamenteuse INM : un concept pour lever les ambiguïtés sur les médecines douces et complémentaires. *Hegel*. 2018;1(1):2-3.
2. HAS. Développement de la prescription de thérapeutiques non médicamenteuses validées [Internet]. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé; 2011 [cited 2022 Apr 4] p. 4. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1059795/fr/developpement-de-la-prescription-de-therapeutiques-non-medicamenteuses-validees.
3. Conseil national de l'Ordre des médecins. Quelle place pour les médecines complémentaires ? [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2019 [cited 2022 Apr 4]; Available from: <https://www.conseil-national.medecin.fr/publications/actualites/place-medecines-complementaires>.
4. Organisation mondiale de la Santé. Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023 [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2013 [cited 2022 Apr 4]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/95009>.
5. Ministère des solidarités et de la Santé. Pratiques de soins non conventionnelles: Médecines complémentaires / alternatives / naturelles [Internet]. Ministère des solidarités et de la Santé. 2021 [cited 2022 Apr 4]. Available from: https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/article/les-pratiques-de-soins-non-conventionnelles?TSPD_101_R0=087dc22938ab200016a6887210d52a19c40a6ff8422f06b62379f768337610b199bcb9c573320c3a08bc5d9694143000e8c8a49be648ecca392fc8e083e2df8646b13c9b97ac7d2a846859134c1909ef441ddc1cd80f4391e00ca.
6. 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*. 1 mai 2007;25(9):1115-23.
7. Wittmann T, Paradowski L, Ducrotté P, Bueno L, Andro Delestrain M-C. 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*. mars 2010;31(6):615-24.
8. 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.
9. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical

Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 19 févr 2016;S0016-5085(16)00223-7.

10. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil*. 30 avr 2017;23(2):151-63.

11. Hawkey CJ. Irritable bowel syndrome clinical trial design: future needs. *Am J Med*. 8 nov 1999;107(5A):98S-102S.

12. Miller LE. Study design considerations for irritable bowel syndrome clinical trials. *Ann Gastroenterol*. 2014;27(4):338-45.

13. Ali A, Weiss TR, McKee D, Scherban A, Khan S, Fields MR, et al. Efficacy of individualised diets in patients with irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *BMJ Open Gastroenterol*. sept 2017;4(1):e000164.

14. 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*. avr 1997;11(2):395-402.

15. Sperber AD, Carmel S, Atzmon Y, Weisberg I, Shalit Y, Neumann L, et al. Use of the Functional Bowel Disorder Severity Index (FBDSI) in a study of patients with the irritable bowel syndrome and fibromyalgia. *Am J Gastroenterol*. avr 2000;95(4):995-8.

16. Ljótsson B, Jones M, Talley NJ, Kjellström L, Agréus L, Andreasson A. Discriminant and convergent validity of the GSRS-IBS symptom severity measure for irritable bowel syndrome: A population study. *United Eur Gastroenterol J*. avr 2020;8(3):284-92.

17. Cucherat M, Lièvre M, Leizorovicz A, Boissel J-P. *Lecture critique et interprétation des résultats des essais cliniques pour la pratique médicale*. Paris, France: Flammarion médecines-sciences; 2004. xiv+375.

18. Pitz M, Cheang M, Bernstein CN. Defining the predictors of the placebo response in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. mars 2005;3(3):237-47.

19. Lu C-L, Chang F-Y. Placebo effect in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. avr 2011;26 Suppl 3:116-8.

20. Bosman M, Elsenbruch S, Corsetti M, Tack J, Simrén M, Winkens B, et al. The placebo response rate in pharmacological trials in patients with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Juin 2021;6(6):459-73.

21. Herman J, Pokkunuri V, Braham L, Pimentel M. Gender distribution in irritable bowel syndrome is proportional to the severity of constipation relative to diarrhea. *Gend Med.* juin 2010;7(3):240-6.
22. Kim YS, Kim N. Sex-Gender Differences in Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 1 oct 2018;24(4):544-58.
23. Dapoigny M, Bellanger J, Bonaz B, Bruley des Varannes S, Bueno L, Coffin B, et al. Irritable bowel syndrome in France: a common, debilitating and costly disorder. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* oct 2004;16(10):995-1001.
24. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:71-80.
25. Lydiard RB. Irritable bowel syndrome, anxiety, and depression: what are the links? *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 8:38-45; discussion 46-47.
26. Posserud I, Ersryd A, Simrén M. Functional findings in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 14 mai 2006;12(18):2830-8.
27. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* mai 2016;150(6):1257-61.
28. Turcotte J-F, Kao D, Mah SJ, Claggett B, Saltzman JR, Fedorak RN, et al. Breaks in the wall: increased gaps in the intestinal epithelium of irritable bowel syndrome patients identified by confocal laser endomicroscopy (with videos). Vol. 77. United States; 2013.
29. Ng QX, Soh AYS, Loke W, Lim DY, Yeo W-S. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res.* 2018;11:345-9.
30. Chang L, Heitkemper MM, Wiley JW, Camilleri M. 2015 James W. Freston Single Topic Conference: A Renaissance in the Understanding and Management of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* juill 2016;151(1):e1-8.
31. Wang L, Alammari N, Singh R, Nanavati J, Song Y, Chaudhary R, et al. Gut Microbial Dysbiosis in the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *J Acad Nutr Diet.* avr 2020;120(4):565-86.
32. Delvaux M. Role of visceral sensitivity in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gut.* juill 2002;51 Suppl 1(Suppl 1):i67-71.
33. Zhou Q, Verne GN. New insights into visceral hypersensitivity--clinical implications in

IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. juin 2011;8(6):349-55.

34. Masuy I, Pannemans J, Tack J. Irritable bowel syndrome: diagnosis and management. *Minerva Gastroenterol Dietol*. juin 2020;66(2):136-50.

35. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 18 févr 2016;S0016-5085(16)00222-5.

36. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. avr 2006;130(5):1480-91.

37. Simren M, Palsson OS, Whitehead WE. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice. *Curr Gastroenterol Rep*. avr 2017;19(4):15.

38. Spiegel BMR, Gralnek IM, Bolus R, Chang L, Dulai GS, Naliboff B, et al. Is a negative colonoscopy associated with reassurance or improved health-related quality of life in irritable bowel syndrome? *Gastrointest Endosc*. déc 2005;62(6):892-9.

39. Chumpitazi BP, Self MM, Czyzewski DI, Cejka S, Swank PR, Shulman RJ. Bristol Stool Form Scale reliability and agreement decreases when determining Rome III stool form designations. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. mars 2016;28(3):443-8.

40. 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.

41. Quartero AO, Meiniche-Schmidt V, Muris J, Rubin G, de Wit N. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005 [cité 2 avr 2022]. p. CD003460.pub2. Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003460.pub2>.*

42. Black CJ, Yuan Y, Selinger CP, Camilleri M, Quigley EMM, Moayyedi P, et al. Efficacy of soluble fibre, antispasmodic drugs, and gut-brain neuromodulators in irritable bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. févr 2020;5(2):117-31.

43. Wong MYW, Hebbard G, Gibson PR, Burgell RE. Chronic constipation and abdominal pain: Independent or closely interrelated symptoms? *J Gastroenterol Hepatol*. août 2020;35(8):1294-301.

44. Wald A. Irritable bowel syndrome--diarrhoea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* oct 2012;26(5):573-80.
45. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* janv 2019;114(1):21-39.
46. Bajor A, Törnblom H, Rudling M, Ung K-A, Simrén M. Increased colonic bile acid exposure: a relevant factor for symptoms and treatment in IBS. *Gut.* janv 2015;64(1):84-92.
47. Basseri RJ, Weitsman S, Barlow GM, Pimentel M. Antibiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol.* juill 2011;7(7):455-93.
48. Brenner DM, Sayuk GS. Current US Food and Drug Administration-Approved Pharmacologic Therapies for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *Adv Ther.* janv 2020;37(1):83-96.
49. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Törnblom H, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* nov 2015;149(6):1399-1407.e2.
50. Chey WD. Food: The Main Course to Wellness and Illness in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol.* mars 2016;111(3):366-71.
51. Pineiro M, Asp N-G, Reid G, Macfarlane S, Morelli L, Brunser O, et al. FAO Technical meeting on prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* sept 2008;42 Suppl 3 Pt 2:S156-159.
52. Wilson B, Rossi M, Dimidi E, Whelan K. Prebiotics in irritable bowel syndrome and other functional bowel disorders in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 1 avr 2019;109(4):1098-111.
53. Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr.* avr 2016;55(3):897-906.
54. Altobelli E, Del Negro V, Angeletti PM, Latella G. Low-FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 26 août 2017;9(9).
55. Mack DR. Probiotics-mixed messages. *Can Fam Physician Med Fam Can.* nov 2005;51(11):1455-7, 1462-4.
56. Dale HF, Rasmussen SH, Asiller ÖÖ, Lied GA. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome:

An Up-to-Date Systematic Review. *Nutrients*. 2 sept 2019;11(9).

57. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. nov 2018;48(10):1044-60.

58. Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, Lempke MB, Burton DD, Thomforde GM, et al. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 avr 2003;17(7):895-904.

59. Sierzantowicz R, Lewko J, Jurkowska G. The Impact of an Individual Educational Program on the Quality of Life and Severity of Symptoms of Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 13 juin 2020;17(12).

60. Hetterich L, Stengel A. Psychotherapeutic Interventions in Irritable Bowel Syndrome. *Front Psychiatry*. 2020;11:286.

61. GIS. Is Hypnotherapy an Effective Treatment for IBS? [Internet]. Gastrointestinal Society. 2011 [cited 2022 Apr 4]. Available from: <https://badgut.org/information-centre/a-z-digestive-topics/ibs-and-hypnosis-2/>

62. Amsallem F, Sanchez S, Armoiry X, Mion F. Effectiveness of Non-Pharmacological Interventions for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2021;10.

63. NCCIH. Acupuncture: In Depth [Internet]. NCCIH. 2016 [cited 2022 Apr 4]. Available from: <https://www.nccih.nih.gov/health/acupuncture-in-depth>.

64. Tovey P. A single-blind trial of reflexology for irritable bowel syndrome. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. janv 2002;52(474):19-23.

65. Billings W, Mathur K, Craven HJ, Xu H, Shin A. Potential Benefit With Complementary and Alternative Medicine in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. sept 2020;S1542356520312969.

66. De Ponti F. Drug Development for the Irritable Bowel Syndrome: Current Challenges and Future Perspectives. *Front Pharmacol* [Internet]. 2013 [cité 9 mai 2021];4. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2013.00007/abstract>.

67. Spanier JA, Howden CW, Jones MP. A systematic review of alternative therapies in the irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med*. 10 févr 2003;163(3):265-74.

68. Carmona-Sánchez R, Tostado-Fernández FA. [Prevalence of use of alternative and complementary medicine in patients with irritable bowel syndrome, functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease]. *Rev Gastroenterol Mex.* déc 2005;70(4):393-8.
69. Magge S, Lembo A. Complementary and Alternative Medicine for the Irritable Bowel Syndrome. *Irrit Bowel Syndr.* 1 mars 2011;40(1):245-53.
70. Harris LR, Roberts L. Treatments for irritable bowel syndrome: patients' attitudes and acceptability. *BMC Complement Altern Med.* 19 déc 2008;8:65.
71. Kong SC, Hurlstone DP, Pocock CY, Walkington LA, Farquharson NR, Bramble MG, et al. The Incidence of self-prescribed oral complementary and alternative medicine use by patients with gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol.* févr 2005;39(2):138-41.
72. Barry C, Seegers V, Gueguen J, Hassler C, Ali A, Falissard B, et al. Evaluation de l'efficacité et de la sécurité de l'acupuncture. Expertise scientifique réalisée par l'unité Inserm 669 à la demande du Ministère de la Santé (direction Générale de la Santé). Janvier 2014 [Internet]. Paris: Inserm; 2014 [cited 2022 Apr 4] p. 212. Available from: <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2017-11/inserm-rapportthematique-evaluationefficaciteseuriteacupuncture-2014.pdf>.
73. Gueguen J, Hassler C, Falissard B, Mikaeloff Y, Touzin M. Evaluation de l'efficacité du traitement proprioceptif de la dyslexie. Expertise scientifique réalisée par l'unité Inserm 1178 à la demande du Ministère de la Santé (Direction Générale de la Santé). Juillet 2016 [Internet]. Paris: Inserm; 2016 [cited 2022 Apr 4] p. 90. Available from: <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2017-11/inserm-rapportthematique-efficacitetraitementproprioceptifdyslexie-2016.pdf>.
74. Gueguen J, Dufaure I, Barry C, Falissard B, Reyre H, Semerano L. Evaluation de l'efficacité de la pratique du jeûne comme pratique à visée préventive ou thérapeutique. Expertise scientifique réalisée par l'unité Inserm 669 à la demande du Ministère de la Santé (Direction Générale de la Santé). Janvier 2014 [Internet]. Paris: Inserm; 2014 [cited 2022 Apr 4] p.114. Available from: <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2017-11/inserm-rapportthematique-evaluationefficacitejeune-2014.pdf>.
75. Barry C, Falissard B, Coste J, Boutron I. Evaluation de l'efficacité de la pratique de l'ostéopathie. Expertise réalisée par l'unité Inserm 669 à la demande du Ministère de la Santé (direction Générale de la Santé). Avril 2012 [Internet]. Paris: Inserm; 2012 [cited 2022 Apr 4] p. 194. Available from: <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2017-11/inserm-rapportthematique-evaluationefficaciteosteopathie-2012.pdf>.
76. Gueguen J, Barry C, Hassler C, Falissard B, Fauconnier A, Fournier-Charrière E.

Evaluation de l'efficacité de la pratique de l'hypnose. Expertise scientifique réalisée par l'unité Inserm U1178 à la demande du Ministère de la Santé (Direction Générale de la Santé). Juin 2015 [Internet]. Paris: Inserm; 2015 [cited 2022 Apr 4] p. 90. Available from: <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2017-11/inserm-rapportthematique-evaluationefficacitehypnose-2015.pdf>.

77. Ben Khedher Balbolia S, Barry C, Hassler C, Gueguen J, Falissard B, Huas C, et al. Evaluation de l'efficacité et de la sécurité de l'éthiopathie. Expertise scientifique réalisée par l'unité Inserm 1178 à la demande du Ministère de la Santé (Direction Générale de la Santé). Septembre 2018 [Internet]. Paris: Inserm; 2018 p. 93. Available from: <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2018-09/inserm-rapportthematique-efficaciteetiopathie-2018-1.pdf>.

78. Dai Y-K, Wu Y-B, Li R-L, Chen W-J, Tang C-Z, Lu L-M, et al. Efficacy and safety of non-pharmacological interventions for irritable bowel syndrome in adults. *World J Gastroenterol*. 7 nov 2020;26(41):6488-509.

79. Phillips B, Ball C, Sackett D et al. Updated by Jeremy Howick. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: levels of Evidence. March 2009 [Internet]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence-march-2009>.

80. 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. *PLoS Med*. mars 2021;18(3):e1003583.

81. 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;366:14898.

82. Higgins J, Green S. Imputing standard deviations for changes from baseline. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. March 2011 [Internet]. The Cochrane Collaboration, London, UK, 2011. https://handbook-5-1.cochrane.org/index.htm#chapter_16/16_1_3_2_imputing_standard_deviations_for_changes_from_baseline.htm.

83. Higgins J, Green S. Summary in *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. March 2011 [Internet]. The Cochrane Collaboration, London, UK, 2011. https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_10/10_4_5_summary.htm.

84. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation of Drugs for Treatment [Internet]. Silver Spring: Food and Drug Administration; 2012 [cited 2022 Apr 4] p. 17. Report No.: FDA-2010-D-0146. Available from: <https://www.fda.gov/media/78622/download>.

85. Boutron I. Methodological Differences in Clinical Trials Evaluating Nonpharmacological and Pharmacological Treatments of Hip and Knee Osteoarthritis. *JAMA*. 27 août 2003;290(8):1062.
86. MacPherson H, Tilbrook H, Bland JM, Bloor K, Brabyn S, Cox H, et al. Acupuncture for irritable bowel syndrome: primary care based pragmatic randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol*. 24 oct 2012;12:150.
87. Pei L, Geng H, Guo J, Yang G, Wang L, Shen R, et al. Effect of Acupuncture in Patients With Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Mayo Clin Proc*. août 2020;95(8):1671-83.
88. Lowe C, Aiken A, Day AG, Depew W, Vanner SJ. Sham acupuncture is as efficacious as true acupuncture for the treatment of IBS: A randomized placebo controlled trial. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. juill 2017;29(7).
89. Krasaelap A, Sood MR, Li BUK, Unteutsch R, Yan K, Nugent M, et al. Efficacy of Auricular Neurostimulation in Adolescents With Irritable Bowel Syndrome in a Randomized, Double-Blind Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. août 2020;18(9):1987-1994.e2.
90. Macklin R. The ethical problems with sham surgery in clinical research. *N Engl J Med*. 23 sept 1999;341(13):992-6.
91. Nguyen C, Boutron I, Zegarra-Parodi R, Baron G, Alami S, Sanchez K, et al. Effect of Osteopathic Manipulative Treatment vs Sham Treatment on Activity Limitations in Patients With Nonspecific Subacute and Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 1 mai 2021;181(5):620.
92. Ducrotté P. La douleur abdominale : le point de vue du gastroentérologue. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003 Mar; 27(Suppl. 3):68-72.
93. Passos MCF, Lembo AJ, Conboy LA, Kaptchuk TJ, Kelly JM, Quilty MT, et al. Adequate relief in a treatment trial with IBS patients: a prospective assessment. *Am J Gastroenterol*. avr 2009;104(4):912-9.
94. Aziz I, Törnblom H, Palsson OS, Whitehead WE, Simrén M. How the Change in IBS Criteria From Rome III to Rome IV Impacts on Clinical Characteristics and Key Pathophysiological Factors. *Am J Gastroenterol*. juill 2018;113(7):1017-25.
95. Irvine EJ, Whitehead WE, Chey WD, Matsueda K, Shaw M, Talley NJ, et al. Design of

treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. avr 2006;130(5):1538-51.

96. Mangel AW, Hahn BA, Heath AT, Northcutt AR, Kong S, Dukes GE, et al. Adequate relief as an endpoint in clinical trials in irritable bowel syndrome. *J Int Med Res*. avr 1998;26(2):76-81.

97. Mangel AW, Fehnel S. Adequate relief in IBS treatment trials: corrections to errors stated by Whitehead et al. *Am J Gastroenterol*. déc 2006;101(12):2884-5; author reply 2885-2887.

98. Whitehead WE, Palsson OS, Levy RL, Feld AD, VonKorff M, Turner M. Reports of « satisfactory relief » by IBS patients receiving usual medical care are confounded by baseline symptom severity and do not accurately reflect symptom improvement. *Am J Gastroenterol*. mai 2006;101(5):1057-65.

99. Spiegel B, Camilleri M, Bolus R, Andersen V, Chey WD, Fehnel S et al. PSYCHOMETRIC EVALUATION OF PATIENT REPORTED OUTCOMES in IBS RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS: A Rome Foundation Working Group Report. *Gastroenterology*. 2009 Dec; 137(6):1944-53.e1-3.

100. Attali T-V, Bouchoucha M, Benamouzig R. Treatment of refractory irritable bowel syndrome with visceral osteopathy: short-term and long-term results of a randomized trial. *J Dig Dis*. déc 2013;14(12):654-61.

101. Senna MK, Machaly SA. Does Maintained Spinal Manipulation Therapy for Chronic Nonspecific Low Back Pain Result in Better Long-Term Outcome?: *Spine* 2011;36(18):1427-37.

102. Licciardone JC, Minotti DE, Gatchel RJ, Kearns CM, Singh KP. Osteopathic manual treatment and ultrasound therapy for chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. avr 2013;11(2):122-9.

103. Vork L, Weerts ZZRM, Mujagic Z, Kruimel JW, Hesselink MAM, Muris JWM, et al. Rome III vs Rome IV criteria for irritable bowel syndrome: A comparison of clinical characteristics in a large cohort study. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. févr 2018;30(2).

104. Lindfors P, Unge P, Arvidsson P, Nyhlin H, Björnsson E, Abrahamsson H, et al. Effects of gut-directed hypnotherapy on IBS in different clinical settings-results from two randomized, controlled trials. *Am J Gastroenterol*. févr 2012;107(2):276-85.

105. Roberts L, Wilson S, Singh S, Roalfe A, Greenfield S. Gut-directed hypnotherapy for

irritable bowel syndrome: piloting a primary care-based randomised controlled trial. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* févr 2006;56(523):115-21.

106. Flik CE, Laan W, Zuithoff NPA, van Rood YR, Smout AJPM, Weusten BLAM, et al. Efficacy of individual and group hypnotherapy in irritable bowel syndrome (IMAGINE): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* janv 2019;4(1):20-31.

107. Vlieger AM, Rutten JMTM, Govers AMAP, Frankenhuis C, Benninga MA. Long-term follow-up of gut-directed hypnotherapy vs. standard care in children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* avr 2012;107(4):627-31.

108. Trotta F. Discrepancies between observational studies and randomized controlled trials [Internet]. *pharmaco-vigilance.eu.* 2012 [cited 2022 Apr 4]. Available from: <http://www.pharmaco-vigilance.eu/content/discrepancies-between-observational-studies-and-randomized-controlled-trials>.

109. Houghton LA, Heyman DJ, Whorwell PJ. Symptomatology, quality of life and economic features of irritable bowel syndrome--the effect of hypnotherapy. *Aliment Pharmacol Ther.* févr 1996;10(1):91-5.

110. Harvey R, Hinton R, Gunary R, Barry R. Individual and group hypnotherapy in treatment of refractory irritable bowel syndrome. *Lancet Lond Engl.* 1989;1(8635):424-425.

111. Palsson OS, Turner MJ, Johnson DA, Burnett CK, Whitehead WE. Hypnosis treatment for severe irritable bowel syndrome: investigation of mechanism and effects on symptoms. *Dig Dis Sci.* nov 2002;47(11):2605-14.

112. Whorwell PJ, Prior A, Colgan SM. Hypnotherapy in severe irritable bowel syndrome: further experience. *Gut.* avr 1987;28(4):423-5.

113. Vidakovic-Vukic M. Hypnotherapy in the treatment of irritable bowel syndrome: methods and results in Amsterdam. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1999;230:49-51.

114. Gonsalkorale WM, Houghton LA, Whorwell PJ. Hypnotherapy in irritable bowel syndrome: a large-scale audit of a clinical service with examination of factors influencing responsiveness. *Am J Gastroenterol.* avr 2002;97(4):954-61.

115. APSSII. APSSII et recherche [Internet]. Association de patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable. 2011 [cited 2022 Apr 4]. Available from: <https://www.apssii.org/recherche/index.php>.

7. ANNEXES

Annexe 1

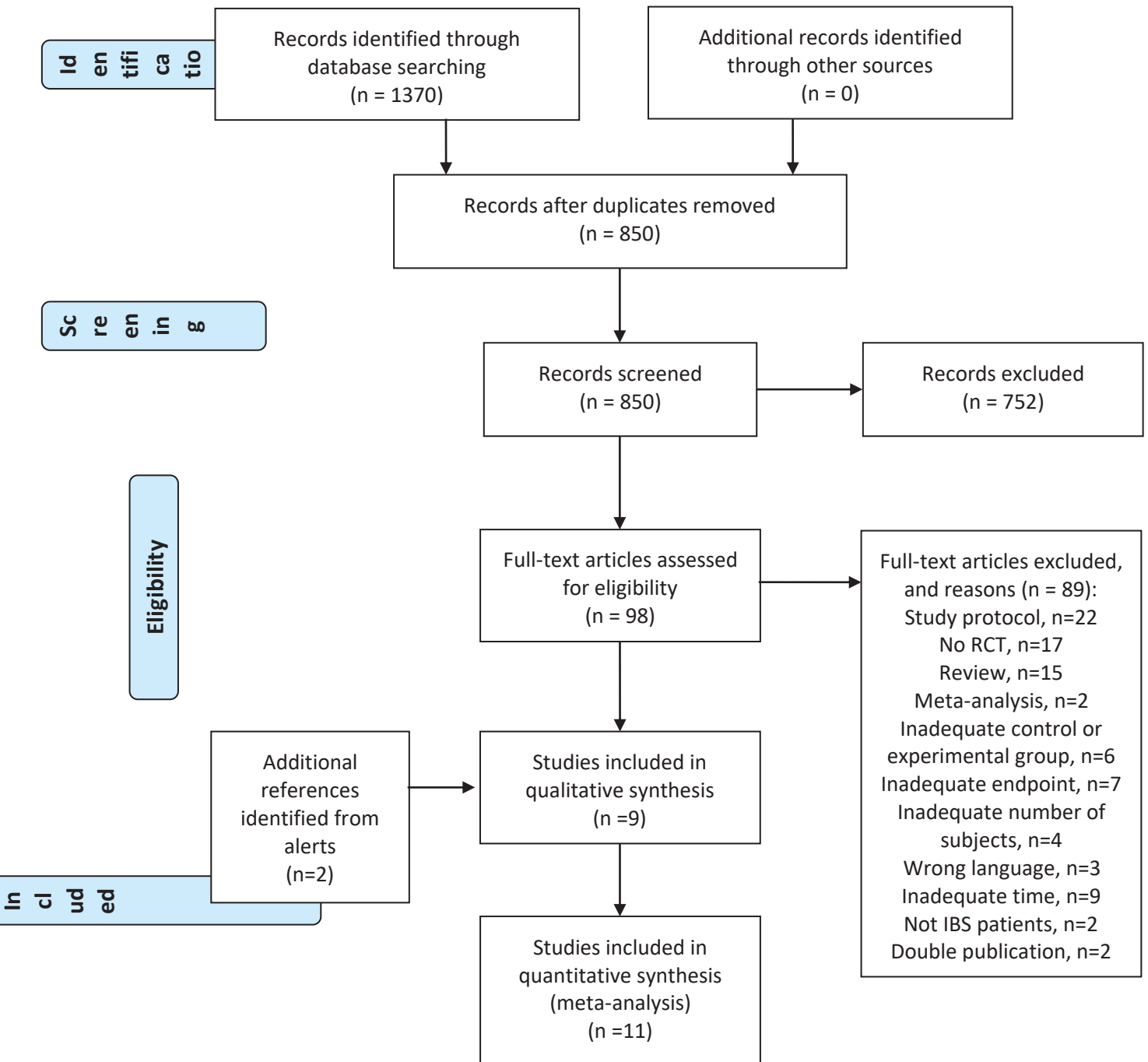


Figure 1. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) flow chart of literature search for non-pharmacological interventions and irritable bowel syndrome

Annexe 2

Literature search strategies (September 2019)

1/Pubmed [including Medline]: 356 results

((("Complementary Therapies"[Mesh:noexp] OR "Osteopathic Medicine"[Mesh] OR "Manipulation, Osteopathic"[Mesh] OR "Acupuncture Therapy"[Mesh] OR "Acupuncture"[Mesh] OR "Hypnosis"[Mesh] OR "Chiropractic"[Mesh] OR "Auriculotherapy"[Mesh] OR "Musculoskeletal Manipulations"[Mesh] OR "Reflexotherapy"[Mesh] AND ("Gastrointestinal Diseases"[Mesh:noexp] OR "Colonic Diseases, Functional"[Mesh] OR "Irritable Bowel Syndrome"[Mesh]) AND ("Evaluation Studies as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Treatment Outcome"[Mesh] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Pragmatic Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Adaptive Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Outcome Assessment (Health Care)"[Mesh] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "Multicenter Studies as Topic"[Mesh] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR "Research Design"[Mesh] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Validation Studies as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Bayes Theorem"[Mesh] OR "efficacy"[All fields] OR "evaluation"[All fields]) AND (("1990/01/01"[PDAT] : "2019/09/23"[PDAT]) AND English[lang])) OR (("Osteopathic"[Tiab] OR "Acupuncture"[Tiab] OR "Hypnosis"[Tiab] OR "Hypnoses"[Tiab] OR "Hypnotherapy"[Tiab] OR "Hypnotherapies"[Tiab] OR "Chiropractic"[Tiab] OR "Auriculotherapy"[Tiab] OR "Reflexotherapy"[Tiab] OR "non-drug treatments"[Tiab] OR "Manipulation"[Tiab] OR "Manipulations"[Tiab]) AND ("Functional Colonic Diseases"[Tiab] OR "Functional Colonic Disease"[Tiab] OR "Irritable Bowel Syndrome"[Tiab] OR "Irritable Colon"[Tiab]) AND ("efficacy"[Tiab] OR "evaluation"[Tiab] OR "Meta-Analysis"[Tiab] OR "Meta Analysis"[Tiab] OR "Clinical Trials"[Tiab] OR "Outcome Assessment"[Tiab] OR "Systematic Reviews"[Tiab] OR "Multicenter Studies"[Tiab] OR "Guidelines"[Tiab] OR "Randomized"[Tiab] OR "Review Literature"[Tiab] OR "Research Design"[Tiab] OR "Practice Guidelines"[Tiab] OR "Validation Studies"[Tiab] OR "Consensus"[Tiab] OR "Bayes Theorem"[Tiab]) AND (("1990/01/01"[PDAT] : "2019/09/23"[PDAT]) AND English[lang]))

2/Web of Science [Clarivate Analytics]: 312 results

TOPIC: (manipulati* OR osteopath* OR acupunct* OR hypnos* OR hypnotherap* OR chiropract* OR auriculotherap* OR reflexotherap* OR "non* drug treatment*") **AND TOPIC:** ("colonic disease*" OR "irritable bowel" OR "irritable colon") **AND TOPIC:** (effic* OR evaluati*) **AND LANGUAGE:** (English). **Timespan:** 1990-2019 **Indexes:** SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC.

3/Scopus [Elsevier]: 404 results

(TITLE-ABS-KEY ((manipulati* OR osteopath* OR acupunct* OR hypnos* OR hypnotherap* OR chiropract* OR auriculotherap* OR reflexotherap* OR "non* drug treatment*")) AND TITLE-ABS-KEY ("colonic disease*" OR "irritable bowel" OR "irritable colon")) AND TITLE-ABS-KEY ((effic* OR evaluati*)) AND LANGUAGE (english)) AND PUBYEAR > 1989 AND PUBYEAR < 2020

4/ ScienceDirect [Elsevier]: 131 results

Equation 1: 89 results

Find articles with these terms : (efficacy OR evaluation) Year(s) : 1990-2019
Title, abstract or author-specified keywords : (manipulation OR osteopathy OR acupuncture OR hypnosis OR hypnotherapy OR chiropractic) AND ("colonic disease" OR "irritable bowel" OR "irritable colon")

Equation 2: 42 results

Find articles with these terms : (efficacy OR evaluation) Year(s) : 1990-2019
Title, abstract or author-specified keywords : (auriculotherapy OR reflexotherapy OR "non-drug treatment") AND ("colonic disease" OR "irritable bowel" OR "irritable colon")

5/Cochrane Library [Wiley]: 130 results (5 Cochrane Reviews + 125 Trials)

5 Cochrane Reviews matching (manipulati* OR osteopath* OR acupunct* OR hypnos* OR hypnotherap* OR chiropract* OR auriculotherap* OR reflexotherap* OR "non* drug treatment*") in Title Abstract Keyword AND ("colonic disease*" OR "irritable bowel" OR "irritable colon") in Title Abstract Keyword AND (effic* OR evaluati*) in Title Abstract Keyword - with Cochrane Library publication date Between Jan 1990 and Sep 2019 (Word variations have been searched)

125 Trials matching (manipulati* OR osteopath* OR acupunct* OR hypnos* OR hypnotherap* OR chiropract* OR auriculotherap* OR reflexotherap* OR "non* drug treatment*") in Title Abstract Keyword AND ("colonic disease*" OR "irritable bowel" OR "irritable colon") in Title Abstract Keyword AND (effic* OR evaluati*) in Title Abstract Keyword - with Cochrane Library publication date Between Jan 1990 and Sep 2019 (Word variations have been searched)

6/ Wiley Online Libray [Wiley]: 37 results

37results

for"(manipulati* OR osteopath* OR acupunct* OR hypnos* OR hypnotherap* OR chiropract* OR auriculotherap* OR reflexotherap* OR "non* drug treatment*")" in Abstract and ("colonic disease*" OR "irritable bowel" OR "irritable colon")" in Abstract and "(effic* OR evaluati*)" in Abstract

Publication Date : 01/1990 to 09/2019

0results

for"(manipulati*+OR+osteopath*+OR+acupunct*+OR+hypnos*+OR+hypnotherap*+OR+chiropract*+OR+auriculotherap*+OR+reflexotherap*+OR+"non*+drug+treatment*")" in Keywords and "("colonic disease*" OR "irritable bowel" OR "irritable colon")" in Keywords and "(effic* OR evaluati*)" in Keywords
Publication Date : 01/1990 to 09/2019

0results

for"(manipulati*+OR+osteopath*+OR+acupunct*+OR+hypnos*+OR+hypnotherap*+OR+chiropract*+OR+auriculotherap*+OR+reflexotherap*+OR+"non*+drug+treatment*")" in Title and "("colonic disease*" OR "irritable bowel" OR "irritable colon")" in Title and "(effic* OR evaluati*)" in Title
Publication Date : 01/1990 to 09/2019

Criteria Lindfors 2012 Roberts 2006 Vlieger 2007 Filck 2019

Randomization process	+	+	+	+
Effect of assignment to intervention	?	?	+	+
Missing outcome data	+	+	+	+
Measurement of the outcome	-	-	+	+
Selection of the reported result	+	+	+	+
Overall risk of bias	-	-	+	+



Figure S1: Risk of Bias in the Reviewed hypnotherapy Studies, as Measured by Rob 2.0

Criteria **MacPherson 2012** **Forbes 2005** **Lowe 2017** **Pei 2020**

Randomization process	+	+	+	+
Effect of assignment to intervention	?	+	?	?
Missing outcome data	+	+	+	+
Measurement of the outcome	+	+	-	+
Selection of the reported result	+	+	+	+
Overall risk of bias	?	+	-	?

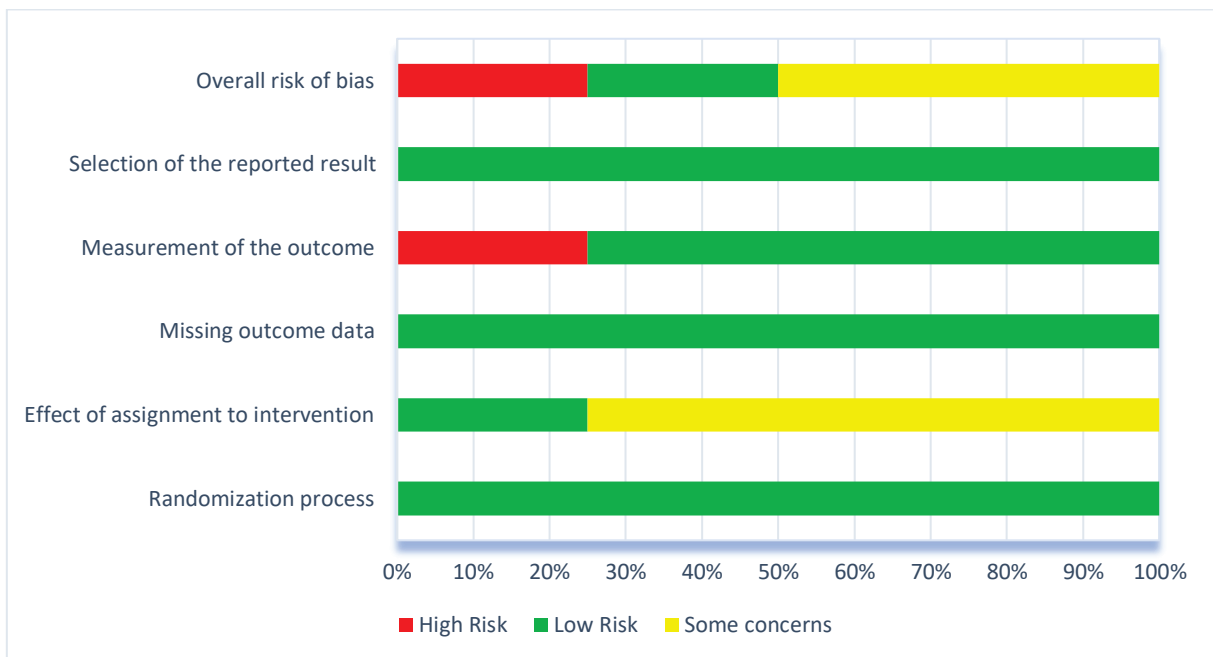


Figure S2: Risk of Bias in the Reviewed acupuncture Studies, as Measured by Rob 2.0

Criteria

Krasaelap 2019

Randomization process	+
Effect of assignment to intervention	+
Missing outcome data	+
Measurement of the outcome	+
Selection of the reported result	+
Overall risk of bias	+

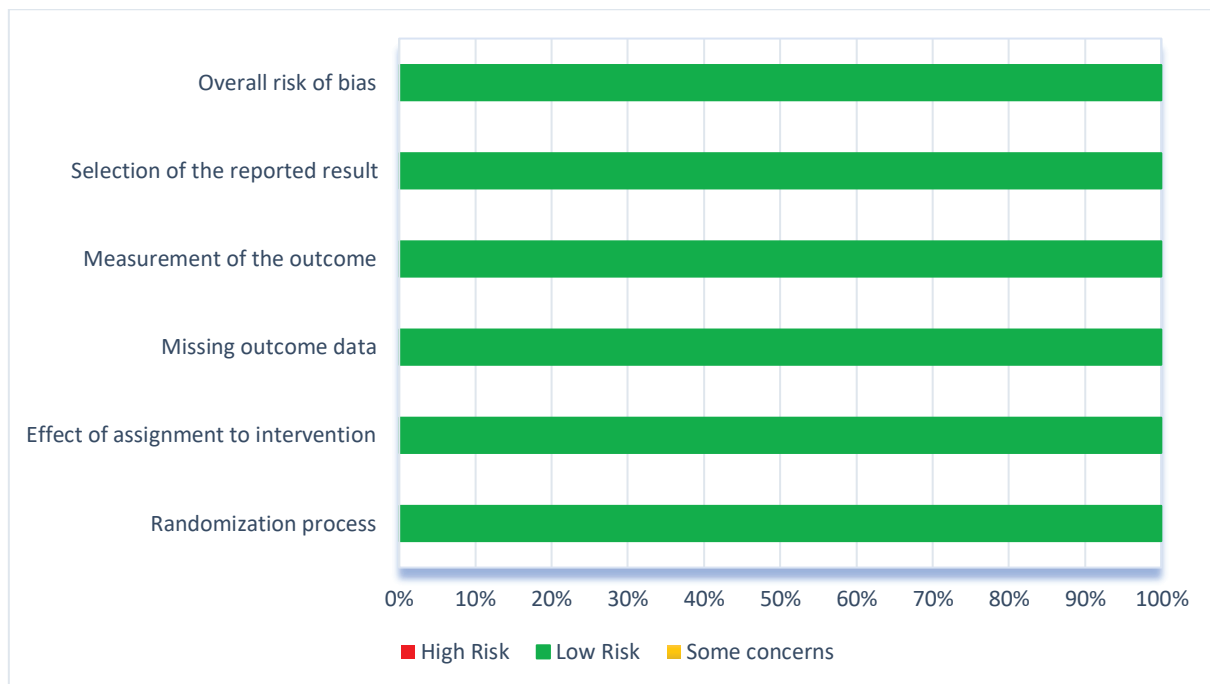


Figure S3: Risk of Bias in the Reviewed auriculotherapy Study, as Measured by Rob 2.0

Criteria

Tovey 2002

Randomization process	?
Effect of assignment to intervention	-
Missing outcome data	+
Measurement of the outcome	+
Selection of the reported result	+
Overall risk of bias	-



Figure S4: Risk of Bias in the Reviewed reflexology Study, as Measured by Rob 2.0

Criteria

Hundscheid 2007

Randomization process	+
Effect of assignment to intervention	?
Missing outcome data	+
Measurement of the outcome	+
Selection of the reported result	+
Overall risk of bias	?

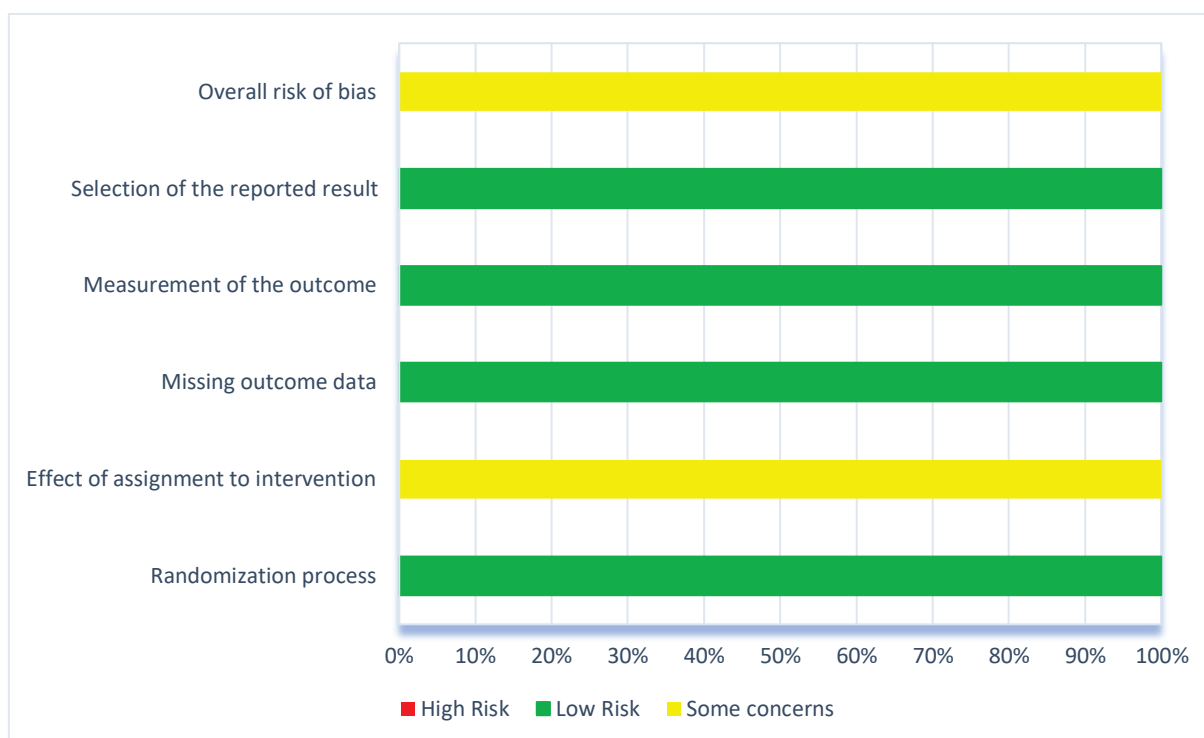


Figure S5: Risk of Bias in the Reviewed osteopathy Studies, as Measured by Rob 2.0

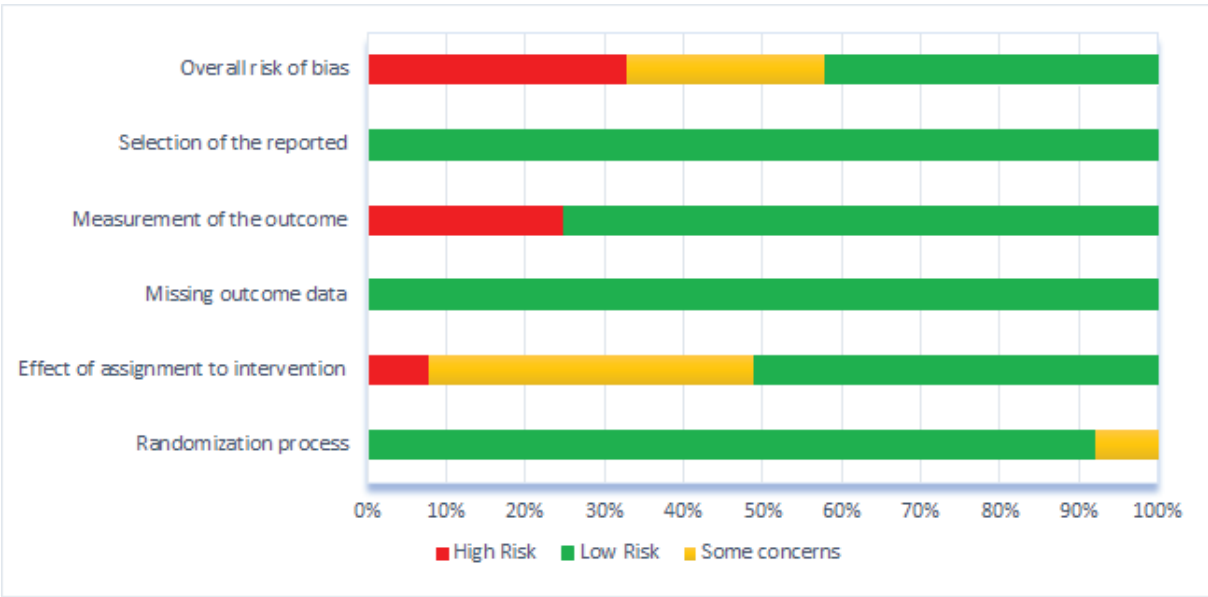


Figure S6: 'Risk of bias' graph: review authors' judgements about each 'risk of bias' domain

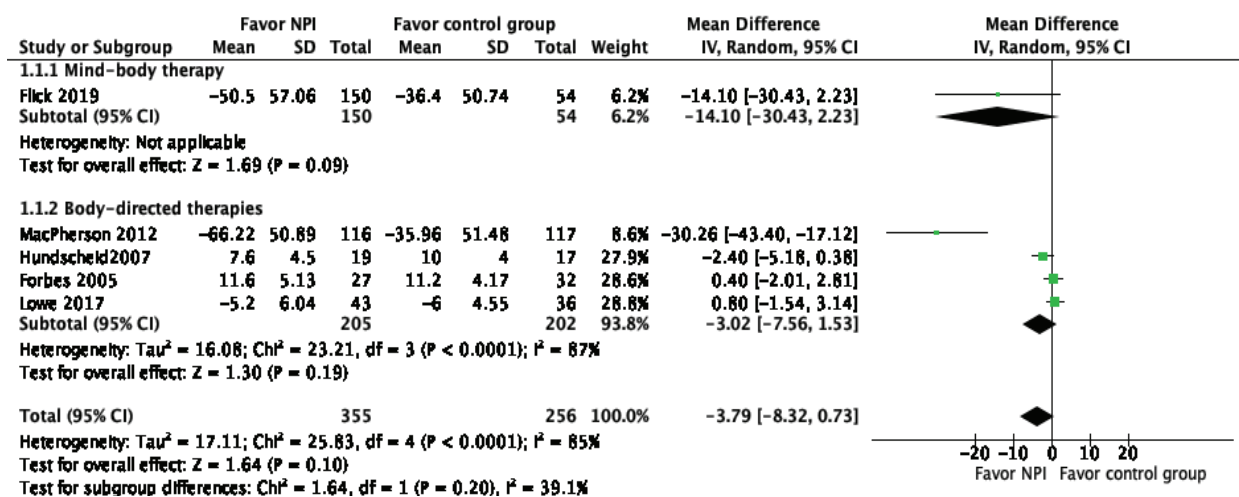


Figure S7: Forest plot of studies of NPIs vs sham or SMT or supportive therapy on overall IBS symptoms by type of therapy at 3 months

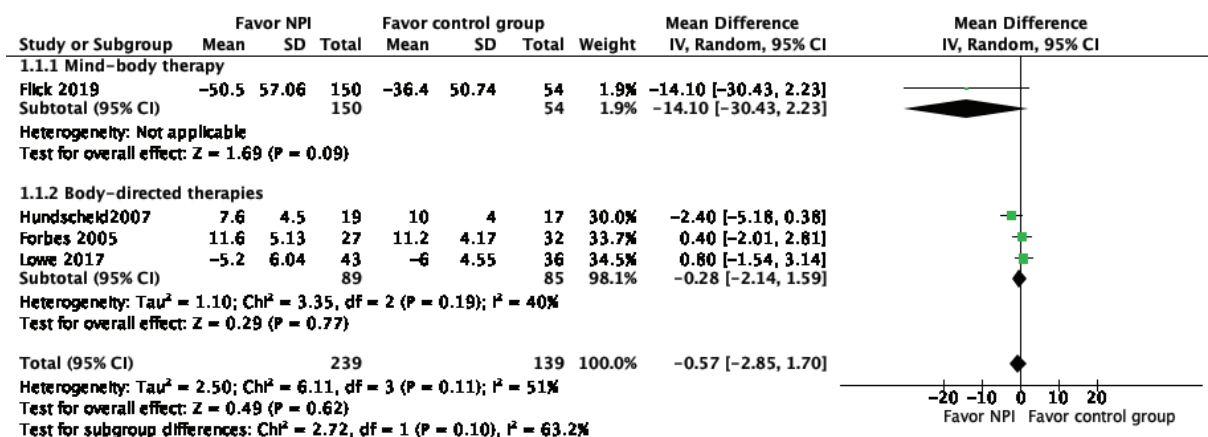


Figure S8: Forest plot of studies of NPIs vs sham or SMT or supportive therapy on overall IBS symptoms by type of therapy at 3 months (after exclusion of outliers)

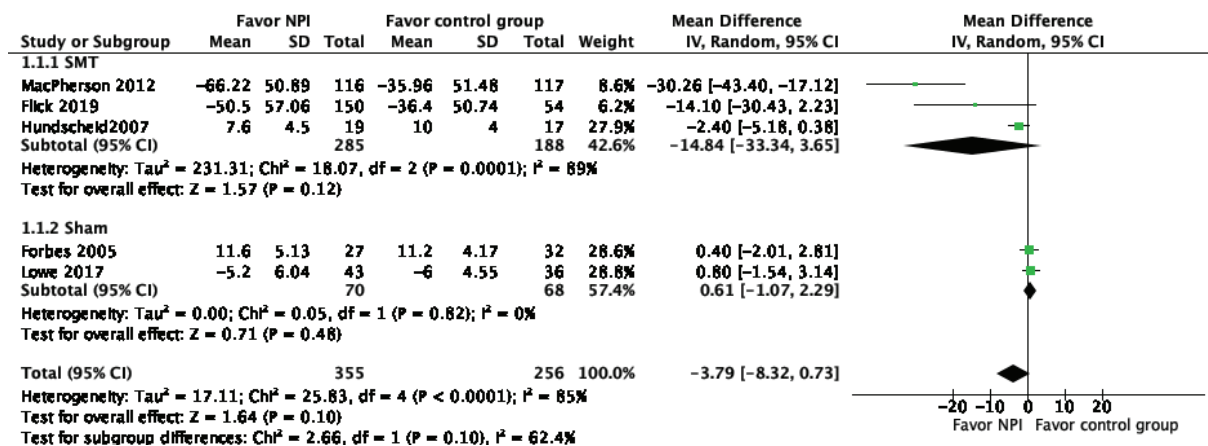


Figure S9: Forest plot of studies of NPIs vs sham or SMT or supportive therapy on overall IBS symptoms by type of control group at 3 months

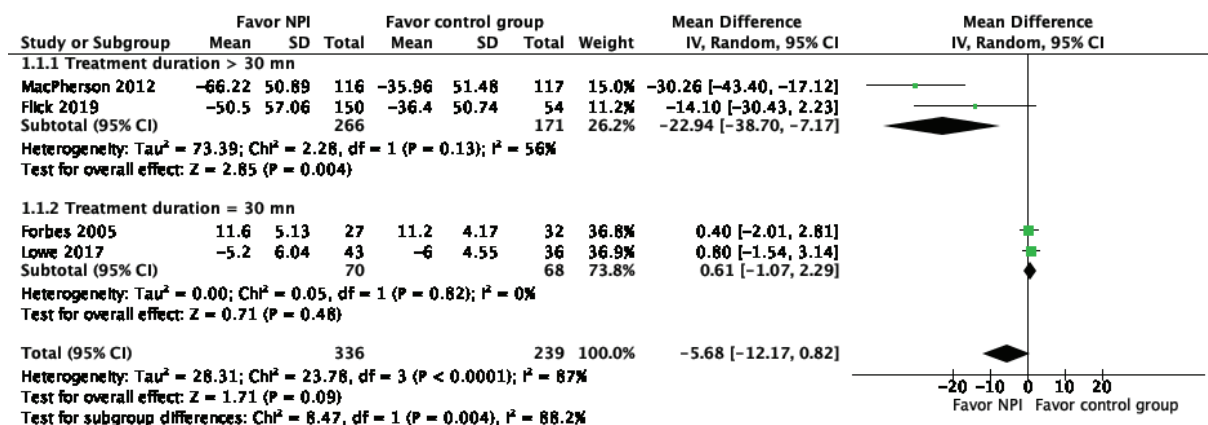


Figure S10: Forest plot of studies of NPIs vs sham or SMT or supportive therapy on overall IBS symptoms by treatment duration at 3 months

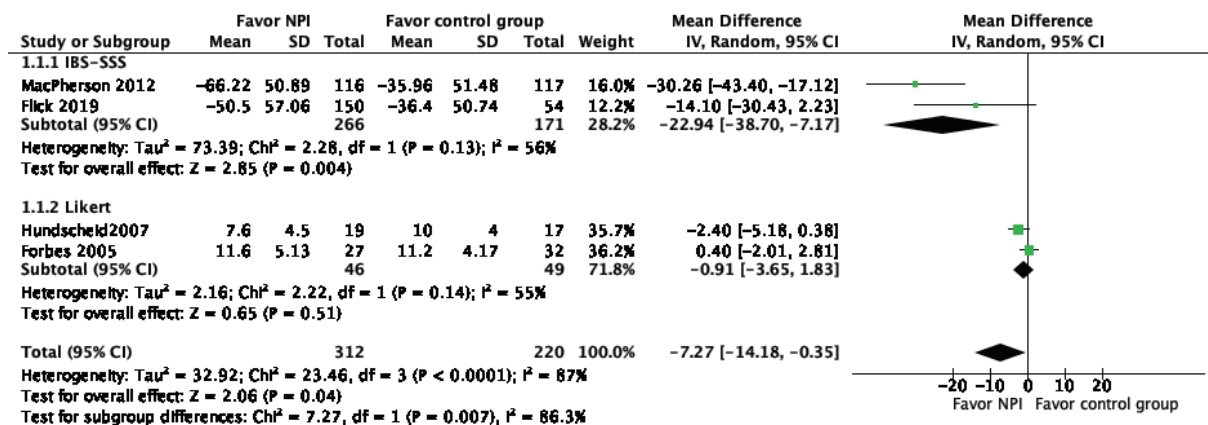


Figure S11: Forest plot of studies of NPIs vs sham or SMT or supportive therapy on overall IBS symptoms by instrument at 3 months

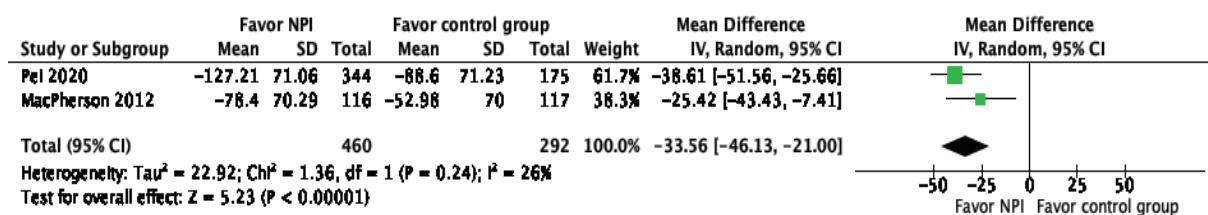


Figure S12: Forest plot of studies of body-directed therapies vs SMT on overall IBS symptoms at 6 months