



HAL
open science

Balance bénéfices risques des laxatifs osmotiques oraux dans le traitement de la constipation fonctionnelle : une revue systématique de la littérature

Audrey Labonne, Médéric Persigny

► To cite this version:

Audrey Labonne, Médéric Persigny. Balance bénéfices risques des laxatifs osmotiques oraux dans le traitement de la constipation fonctionnelle : une revue systématique de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03880511

HAL Id: dumas-03880511

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03880511>

Submitted on 1 Dec 2022

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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

LABONNE Audrey et PERSIGNY Médéric

Présentée et soutenue publiquement le 25/10/2022

BALANCE BÉNÉFICES RISQUES DES LAXATIFS OSMOTIQUES ORAUX DANS LE
TRAITEMENT DE LA CONSTIPATION FONCTIONNELLE
UNE REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE

Directrice de thèse : Madame Hélène VAILLANT-ROUSSEL, Maîtresse de Conférences des Universités, Département de Médecine Générale, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur Philippe VORILHON, Professeur des Universités, Département de Médecine Générale, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Monsieur Jacques DALBIN, Docteur en médecine générale, Saint-Paul-des-Landes

Madame Pascale HAUMONT, Docteur en médecine générale, CH Riom, Médecine à Orientation Cardiologique

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

LABONNE Audrey et PERSIGNY Médéric

Présentée et soutenue publiquement le 25/10/2022

BALANCE BÉNÉFICES RISQUES DES LAXATIFS OSMOTIQUES ORAUX DANS LE
TRAITEMENT DE LA CONSTIPATION FONCTIONNELLE
UNE REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE

Directrice de thèse : Madame Hélène VAILLANT-ROUSSEL, Maîtresse de Conférences des Universités, Département de Médecine Générale, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur Philippe VORILHON, Professeur des Universités, Département de Médecine Générale, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Monsieur Jacques DALBIN, Docteur en médecine générale, Saint-Paul-des-Landes

Madame Pascale HAUMONT, Docteur en médecine générale, CH Riom, Médecine à Orientation Cardiologique



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
PREMIERE VICE-PRESIDENTE
CHARGEE DU PILOTAGE ET DES MOYENS
VICE PRESIDENTE CHARGEE DE LA FORMATION
VICE-PRESIDENTE CHARGEE DE LA RECHERCHE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias

: **FOGLI** Anne
: **PEYRARD** Françoise
: **PREVOT** Vanessa
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOIRE Jean-Yves - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAMOIX Alain - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - CLEMENT Gilles - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - M. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mme VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - AVAN Paul - BAZIN Jean-Etienne - CAILLAUD Denis - DAPOIGNY Michel - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René - POULY Jean-Luc

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRACTICIENS HOSPITALIERS

CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLOORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. LLOORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M. BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme DUCLOS Martine	Physiologie

M.	SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
Mme	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne

1ère CLASSE

M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	SAPIN-DEFOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale

2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. GAGNIERE Johan	Chirurgie Viscérale et Digestive
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. MOISSET Xavier	Neurologie
M. SAMALIN Ludovic	Psychiatrie d'Adultes
M. THAVEAU Fabien	Chirurgie Vasculaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

1ère CLASSE

M. VORILHON Philippe	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

2ème CLASSE

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne

Nutrition Humaine

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne

Médecine Générale

M. CAMBON Benoît

Médecine Générale

M. TANGUY Gilles

Médecine Générale

M. BERNARD Pierre

Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine

Bactériologie Virologie

Mme BOUTELOUP Corinne

Nutrition

Mme FOGLI Anne

Biochimie Biologie Moléculaire

Mme GOUAS Laetitia

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel

Biophysique et Traitement de l'Image

Mme GOUMY Carole

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

M. MARCEAU Geoffroy

Biochimie Biologie Moléculaire

Mme MINET-QUINARD Régine

Biochimie Biologie Moléculaire

M. ROBIN Frédéric

Bactériologie

Mme VERONESE Lauren

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

M. DELMAS Julien

Bactériologie

Mme MIRAND Audrey

Bactériologie Virologie

M. OUCHCHANE Lemlih

Biostatistiques, Informatique Médicale
et Technologies de Communication

M. LIBERT Frédéric

Pharmacologie Médicale

Mme COSTE Karen

Pédiatrie

Mme AUMERAN Claire

Hygiène Hospitalière

Mme NOURRISSON Céline

Parasitologie - Mycologie

Mme PONS Hanaë

Biologie et Médecine du Développement
et de la Reproduction

2ème CLASSE

M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
M. GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M. MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence
M. CHENAF Chouki	Pharmacologie Clinique

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
DE MEDECINE GENERALE**

1ère CLASSE

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
-----------------------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

HORS CLASSE

M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire

CLASSE NORMALE

M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mme AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
Mme GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDEY Yannick	Oncogénétique
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. PIZON Frank	Santé Publique
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme ESCHALIER Bénédicte

Mme RICHARD Amélie

M. TESSIERES Frédéric

Mme ROUGE Laure

Mme BERTRAND-JARROUSSE Véronique

Mme VICARD-OLAGNE Mathilde

Médecine Générale

Médecine Générale

Médecine Générale

Médecine Générale

Médecine Générale

Médecine Générale

Remerciements et dédicaces

Au Professeur Philippe Vorilhon qui nous fait l'honneur d'être président du jury, merci à vous.

Au Docteur Hélène Vaillant-Roussel qui nous a dirigé dans ce travail et qui a été d'une grande disponibilité pendant ces deux années. Nous avons eu la chance de travailler avec toi aussi bien à travers nos stages de médecine générale que pour ce travail universitaire, merci pour ton professionnalisme et pour ton humeur chaleureuse.

Au Dr Elodie Charuel qui nous a aidé à réaliser ce projet et a prodigué des conseils importants pour la réalisation de cette méta-analyse, merci pour ton aide.

Au Dr Thibault Menini qui a toujours été présent pour nous expliquer des points très précis nécessaires à la bonne réalisation de cette thèse, merci pour tes points de cours très précieux.

A Nathalie Piñol, pour son immense aide pour la constitution des équations de recherche et à toute l'équipe de la Bibliothèque Universitaire de Clermont-Ferrand, merci à vous.

----- Remerciements Médéric -----

Merci à mes parents, Sylvie et Jean-Luc et à ma sœur Noémie de m'avoir toujours soutenu, merci à mes grands-parents Irène, Marthe et Joannès, à ma marraine Simone et à mon parrain Eric pour votre présence. Merci à l'ensemble du reste de ma famille.

Merci à Jacques, Philippe et Margot pour cette belle année avec vous. Merci à l'équipe de médecine polyvalente d'Aurillac et leurs médecins Alexandre, Arnaud et Assia qui m'ont appris tant de choses.

Merci à mes amis Roannais : Honoré, Quentin, Anaïs, Manuel et Julien, à mes amis Aurillacois Arthur, Laurie, Fabien, Marie, Pierre, Florian et Elisa et à mes amis Clermontois Sara, Emilie, Louis, Bruno, Olivier, Marc et Vincent. Merci à l'ensemble de mes amis que je ne peux pas tous citer mais auxquels je pense fort.

Merci à Audrey, ma chère co-interne et amie, avec qui j'ai eu la chance de rédiger cette thèse, merci pour ta présence, ton sérieux et ta gentillesse.

Enfin, merci à Camila dont je partage la vie depuis deux ans, merci pour ton sourire, ta joie et ta bonne humeur au quotidien et je remercie tous tes amis et toute ta famille au Chili.

----- Remerciements Audrey -----

A mes parents, Sophie et Philippe, ainsi qu'à mes frères, Baptiste et Benjamin, merci pour votre soutien au cours de ces nombreuses années d'études. Merci au reste de ma famille et à ma belle-famille.

A tous les praticiens qui m'ont encadrée au cours de mes différents stages : merci pour vos conseils et les connaissances que vous m'avez apportés. Merci à toi, Pascale, de me faire l'honneur de faire partie de ce jury de thèse. Merci pour ta bienveillance, tes conseils et ton humanité.

A mes amis de toujours : Laureen, Catherine, Sabrina, Delphine, Ophélie et leurs conjoints et à Antoine, Antonin, François, Thomas, Gaston, Delphine : merci d'avoir été présents durant toutes ces années. Merci à mes amis de médecine : Blaise, Emmeline, Florine, Caroline, Manon, Florian, Anne-Sophie, Johan, Vincent, Nicolas, Calypso pour avoir été un vrai soutien durant ces études. A tous ceux que je ne peux citer : merci d'être ce que vous êtes.

A Médéric, mon co-interne de thèse et ami, toujours sérieux et appliqué. Merci pour ta bonne humeur et ton enthousiasme à toute épreuve. Cela a été un réel honneur de réaliser cette thèse avec toi.

Enfin, merci à toi, Aymeric, pour le bonheur que tu m'apportes depuis toutes ces années. Merci pour ton soutien indéfectible, ton aide pour cette thèse mais surtout, merci de m'avoir offert le plus merveilleux des cadeaux, Clémence, notre rayon de soleil au quotidien.

Table des matières

Introduction	13
1. La constipation	13
2. Laxatifs osmotiques	14
2.1. Le Polyéthylène Glycol.....	14
2.2. Les polyols	14
2.3. Les Salins	15
Méthode	16
3. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	16
4. Objectifs et critères de jugement	17
5. Évaluation des études.....	18
Résultats	19
1. Étude de l'efficacité.....	27
1.1. Partie Adulte	27
1.2. Partie pédiatrie	33
2. Étude de la tolérance.....	36
2.1. Partie adulte.....	36
2.2. Partie Pédiatrique.....	45
Discussion	50
1. Principaux résultats.....	50
1.1. Efficacité	50
1.2. Tolérance.....	51
2. Autres données de la littérature.....	53
3. Forces et faiblesses	55
Conclusion.....	57
Bibliographie.....	58
ANNEXE I : Échelle de Bristol (5)	62
ANNEXE II : Checklist PRISMA 2009.....	63
ANNEXE III : Équation de recherche	65
ANNEXE IV : Évaluation du risque de biais	68
SERMENT D'HIPPOCRATE	72

Liste des tableaux et figures

Tableaux

Tableau I : Critères de Rome (3,4).....	13
Tableau II : Résultats sur critères d'efficacité chez l'adulte	23
Tableau III : Résultats sur critères d'efficacité chez l'enfant	26
Tableau IV : Récapitulatif des effets indésirables chez l'adulte.....	37
Tableau V : Récapitulatif des effets indésirables chez l'enfant.....	46

Figures

Figure 1 : Diagramme de flux	19
Figure 2 : Résultats de la méta-analyse chez l'adulte pour le critère "Nombre de selles par semaine"	27
Figure 3 : Résultats de la méta-analyse chez l'adulte pour le critère "Plus de 3 selles par semaine" : Variables continues	28
Figure 4 : Résultats de la méta-analyse chez l'adulte pour le critère "Plus de 3 selles par semaine" : Variables dichotomiques.....	28
Figure 5 : Résultats de la méta-analyse chez l'adulte pour le critère "Dureté des selles"	29
Figure 6 : Résultats de la méta-analyse chez l'enfant pour le critère "Nombre de selles par semaine"	33
Figure 7 : Résultats de la méta-analyse chez l'adulte pour le critère "Douleurs abdominales" entre laxatifs osmotiques et placebo	38
Figure 8 : Résultats de la méta-analyse chez l'adulte pour le critère "Douleurs abdominales" entre PEG et placebo	38
Figure 9 : Résultats de la méta-analyse chez l'adulte pour le critère "Ballonnements"	39
Figure 10 : Résultats de la méta-analyse chez l'adulte pour le critère "Flatulences"	39
Figure 11 : Résultats de la méta-analyse chez l'adulte pour le critère "Diarrhées"	40
Figure 12 : Résultats de la méta-analyse chez l'adulte pour le critère "Nausées"	40

Liste des abréviations

AL: Audrey LABONNE

CJP : Critère de Jugement Principal

COLO : Coloscopie

CONST IND : Constipation Induite

EC: Elodie CHARUEL

EI : Effet Indésirable

HAS : Haute Autorité de Santé

HVR: Hélène VAILLANT-ROUSSEL

IND : Indication

ITT : Intention de Traiter

MOL : Molécule

MP: Médéric PERSIGNY

NP : Nathalie PINOL

NPO : Non Per Os

PEG : PolyÉthylène Glycol

PEG + E : PolyÉthylène Glycol + Électrolytes

REB : Reconstruire l'Evidence Base

RR : Risque Relatif

S : Semaines

SII : Syndrome de l'intestin Irritable

TM : Thibault MENINI

Introduction

1. La constipation

La constipation fonctionnelle est une plainte très fréquente de consultation de médecine générale. Elle touche 16 % des adultes et 33,5 % des sujets de plus de 60 ans (1). Elle est plus fréquente chez la femme, avec un ratio femmes/hommes de seulement 1,5 à 2/1 et représentait le 37e motif de consultation le plus fréquent en France en 2009 (2). La constipation correspond à une insatisfaction du malade lors de la défécation et est définie par les critères internationaux de Rome IV qui différencient les symptômes de constipation chez l'enfant et chez l'adulte (*Tableau I*) (3,4). Cette constipation est considérée comme chronique si les symptômes durent depuis plus de 6 mois.

Critères de Rome Adultes	Critères de Rome Pédiatrie
<p><u>Persistance sur 3 mois au cours des 6 derniers mois de ≥ 2 critères suivants</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - < 3 selles par semaine - Efforts à la défécation dans plus de 25% des défécations - Selles dures ou en morceaux (Bristol 1 ou 2) dans plus de 25% des défécations <i>Annexe I</i> - Sensation de blocage anorectal ou d'obstruction dans plus de 25% des défécations - Manœuvres manuelles ou digitales nécessaires pour faciliter la défécation <p><u>Les deux critères suivants doivent être ajoutés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Selles défaites rares sans utilisation de laxatifs - Critères insuffisants pour un syndrome du côlon irritable 	<p style="text-align: center;">Avant 4 ans</p> <p><u>Persistance sur ≥ 4 semaines de ≥ 2 critères suivants</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - < 3 selles par semaine - Comportement d'appréhension ou de rétention volontaire - Histoire de selles douloureuses et/ou très dures - Selles palpables dans le rectum ou à l'examen abdominal - > 1 épisode d'incontinence fécale par semaine (si propreté acquise) <p style="text-align: center;">Après 4 ans</p> <p><u>Persistance sur ≥ 8 semaines de ≥ 2 critères suivants</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - < 3 selles par semaine - Position de rétention ou d'appréhension lors de la défécation - Selles palpables dans le rectum ou à l'examen abdominal - Selles susceptibles d'obstruer les toilettes - > 1 épisode d'incontinence fécale par semaine

Tableau I : Critères de Rome (3,4)

2. Laxatifs osmotiques

Les laxatifs osmotiques sont une classe thérapeutique de laxatifs recommandés en première intention dans le traitement de la constipation fonctionnelle lorsque les règles hygiéno-diététiques (augmentation de la ration de fibres entre 15 à 40 grammes par jour, augmentation de l'apport hydrique quotidien et la pratique d'une activité physique régulière) ne suffisent pas (5). Ils se déclinent en plusieurs molécules, toutes ayant pour effet d'attirer l'eau au niveau intestinal, résultant en une augmentation du volume des selles (effet osmotique).

2.1. Le Polyéthylène Glycol

Le Macrogol 3350 (TRANSIPEG®) et le Macrogol 4000 (FORLAX®) sont des polymères hydrosolubles non-absorbables et non-métabolisés aux poids moléculaires élevés qui forment des liens hydrogènes avec l'eau présente dans l'intestin (6). Le PEG peut se présenter sous deux formes : avec ou sans électrolytes. Cette adjonction d'électrolytes sert à obtenir une solution iso-osmotique et d'éviter ainsi une éventuelle perte d'électrolytes plasmatiques. Leur délai d'action est d'environ 1 à 2 jours (7).

2.2. Les polyols

Le lactulose (DUPHALAC®) est un disaccharide composé de fructose et de galactose non absorbé par l'intestin grêle. Il est dégradé en acides gras au niveau colique, responsables de son effet osmotique. Ils possèdent aussi un effet stimulant en augmentant le péristaltisme colique. (8,9)

Le lactitol (IMPORTAL®) est un polyol de structure moléculaire proche du lactulose ayant un mécanisme d'action colique identique à celui-ci. Aux Etats-Unis, il a été accepté en tant que traitement de la constipation chronique en février 2020 (10,11).

Le sorbitol ou glucitol (SORBITOL RICHARD®, SORBITOL DELALANDE®) est un polyol naturel, retrouvé dans de nombreux fruits. Ses propriétés laxatives sont largement connues

du grand public (ingestion de pruneau en cas de constipation). Pourtant, contrairement aux autres laxatifs osmotiques, le sorbitol n'est pas remboursé par l'Assurance Maladie (12,13).

Le mannitol est un isomère du sorbitol, agissant en tant que laxatif osmotique pour des doses supérieures à 20 g/jour. Il est utilisé dans le domaine médical pour d'autres indications que son effet laxatif (7,14).

Les polyols ont un délai d'action de un à deux jours.

2.3. Les Salins

Le magnésium hydroxyde est un sel de magnésium qui agit sur les échanges hydro-électriques et stimule la motricité colique (7). En France, les spécialités pharmaceutiques à base de magnésium ne concernent pas le traitement de la constipation contrairement aux pays orientaux qui l'utilisent dans cette indication. Il agit en environ 6 à 8 heures.

Dans le but d'évaluer la balance bénéfices-risques du traitement de la constipation fonctionnelle par l'intermédiaire des laxatifs osmotiques, une revue systématique de la littérature a été réalisée. Cette revue s'inscrit dans la démarche du projet Reconstruire l'Evidence Base (REB), soutenu par le Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE) (15).

Méthode

Une revue systématique de la littérature a été menée selon les recommandations et critères PRISMA en utilisant les bases de données Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase et PubMed (16). La check-list des critères PRISMA est disponible en *Annexe II*. Les équations de recherche ont été réalisées à partir de termes clés référencés dans les différentes bases (MeSH et Emtree) tels que "constipation", "osmotic laxative", "randomized control trial". Pour obtenir un maximum d'essais cliniques potentiellement incluables dans la revue, deux équations de recherche distinctes ont été élaborées puis fusionnées. Cette fusion a pu être concrétisée grâce au soutien d'une bibliothécaire universitaire spécialisée dans la recherche bibliographique médicale (NP). Le détail des équations utilisées est rapporté en *Annexe III*. Cette revue est enregistrée dans le registre Prospero sous le numéro CRD42021225353.

3. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion comprenaient :

- Essais cliniques contrôlés randomisés simple ou double aveugles
- Comparaison des laxatifs osmotiques entre eux ou contre placebo
- Évaluation de l'efficacité et de la sécurité des laxatifs osmotiques dans la constipation
- Publication en langue anglaise ou française (ou traduction en l'une de ces langues)

Les critères d'exclusion des articles étaient les suivants :

- Médicaments non per os (type lavements, suppositoires)
- Constipations induites (exemple: induite par des morphiniques)
- Syndrome de l'intestin irritable (mais prise en compte des articles évaluant à la fois la constipation fonctionnelle et le syndrome de l'intestin irritable pour ne garder que la partie sur la constipation fonctionnelle)

- Traitement préparatoire à une coloscopie
- Études chez les animaux ou sur des organismes différents de l'être humain
- Études microbiologiques / Études cellulaires / Études non cliniques
- Excipients de médicaments

L'article était exclu lorsque le texte intégral n'était pas disponible malgré une demande faite auprès de leurs auteurs. Il n'y a pas eu de restriction sur la durée du traitement, la posologie utilisée ou sur le caractère aigu ou chronique de la constipation. Les essais en « crossover » ont aussi été inclus.

La recherche a été conduite sur l'ensemble des articles disponibles jusqu'au 06/11/2020. L'ensemble des articles a été étudié en parallèle par deux investigateurs (AL et MP) de façon indépendante. En cas de litige, un troisième investigateur (HVR) effectuait une seconde lecture avec une prise de décision finale conjointe entre les trois auteurs. Les études ont été classées de façon indépendante par ordre de lecture, par titre et par résumé puis, en cas d'éligibilité, lues dans leur intégralité. Seules celles correspondant aux critères de la revue ont été retenues.

4. Objectifs et critères de jugement

L'objectif de cette revue était d'étudier l'efficacité des laxatifs osmotiques dans le traitement de la constipation fonctionnelle ainsi que leur sécurité avec l'évaluation de leur tolérance clinique.

Les critères de jugement permettant d'évaluer l'efficacité des laxatifs osmotiques étaient une amélioration partielle ou totale des critères de Rome (*Tableau I*). La tolérance a été évaluée sur les effets indésirables cliniques rapportés par les patients.

5. Évaluation des études

La qualité méthodologique des articles inclus a été évaluée par une analyse des biais selon l'outil The Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials (RoB 2) (17). Cet outil permet une évaluation des risques de biais critère par critère selon 5 domaines d'analyse : le procédé de randomisation, les déviations au protocole préétabli, les données manquantes, la mesure des résultats et la sélection des résultats. Le risque de biais était qualifié de « faible », « élevé » ou « incertain » en cas de données insuffisantes. Les résultats présentés dans chaque essai ainsi que les analyses de biais ont été saisis manuellement par deux auteurs de manière indépendante (AL, MP). En cas de désaccord, un consensus était recherché avec l'aide d'un troisième auteur (HVR). Cette analyse de biais est présentée en *Annexe IV*. Seules les études ayant un risque de biais faible étaient éligibles à la méta-analyse.

Analyse statistique

La réalisation de la méta-analyse a été faite avec l'utilisation du Logiciel Review Manager 5.4. Pour inclure des articles dans la méta-analyse, les données devaient être complètes (avec les moyennes et écart-types en cas de valeurs continues, nombres absolus d'évènements dans chaque groupe pour les critères dichotomiques) et correspondre à un même critère clinique issu d'études portant sur des populations et interventions similaires. Les critères de jugement d'efficacité ou de sécurité retrouvés dans une seule étude n'ont pas pu être intégrés dans la méta-analyse.

Dimension éthique

Il n'a pas été nécessaire d'obtenir l'accord d'un comité d'éthique pour la réalisation de cette étude sur les données de la littérature. Elle ne bénéficie d'aucun soutien de firme pharmaceutique. Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Financement

Aucun.

Résultats

Sur 1668 articles, 464 articles étaient des doublons obtenus sur les différentes bases. Sur les 1204 articles restants, 1095 ont été exclus après lecture du titre ou du résumé de l'étude. Au final, 24 études ont été incluses dans la revue (15 concernant les adultes et 9 concernant les enfants).

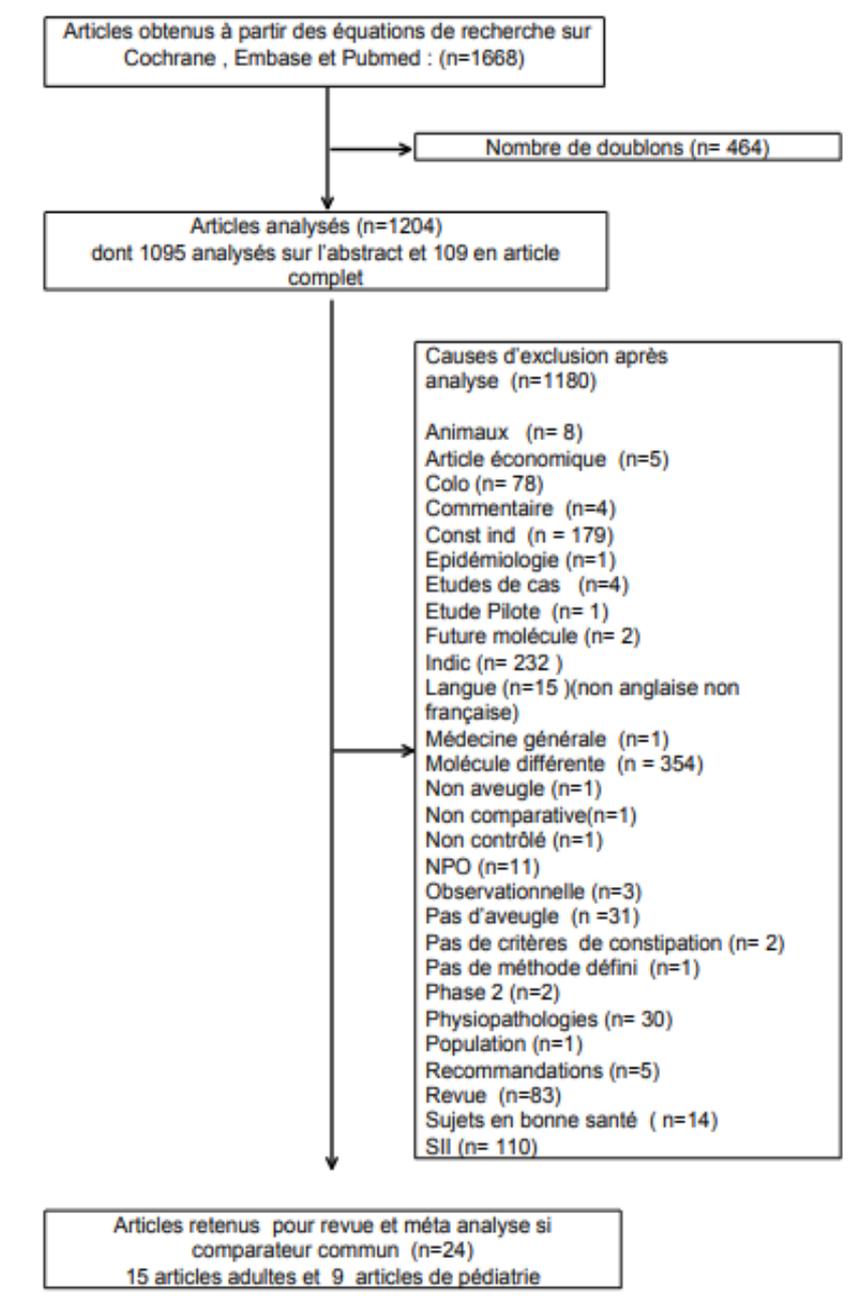


Figure 1 : Diagramme de flux

Parmi les études effectuées chez les adultes, 10 comparaient des laxatifs osmotiques contre placebo (5 études PEG 3350 versus placebo, 2 études Lactulose versus placebo, 2 études Magnésium versus placebo, 1 étude Lactitol versus placebo), les 5 restantes comparant les laxatifs osmotiques entre eux (2 études PEG 4000 versus PEG 3350, 1 étude PEG 4000 versus Lactulose, 1 étude PEG 3350 versus Lactulose et une étude Sorbitol versus Lactulose) (*Tableau II*).

Pour la pédiatrie, 3 articles ont comparé des laxatifs osmotiques contre placebo (2 études PEG 3350 contre placebo, 1 étude Lactulose versus Placebo) et 6 articles ont comparé les laxatifs osmotiques entre eux (3 études PEG 4000 contre placebo, 2 études PEG 4000 versus PEG 3350 1 étude PEG 3350 versus Lactulose) (*Tableau III*).

Auteurs / Année Ref.	Traitement	n	Comparateur	n	Age moyen	Durée étude	Conception	Résultats/Critère de jugement principal
Di Palma et al. 2007 (18)	PEG 3350 17g/jour	204	Placebo	100	53 ans	24 semaines	multicentre, double aveugle, randomisé, groupes parallèles	Plus grand pourcentage de patients avec plus de 3 selles/semaine dans les groupes PEG vs placebo (52% vs 11%) ITT
Di Palma et al. 2000 (19)	PEG 3350 17g/jour	80	Placebo	71	45,2 ans	14 jours	multicentre, double aveugle, randomisé, groupes parallèles	Succès du traitement: pourcentage de patients avec plus de 3 selles/semaine: 65,8% vs 47,8% p<0,005 ITT
D. Couturier et al. 1996 (20)	PEG 4000 10 à 30g/jour	123	PEG 3350 2,95 à 8,85g/jour	133	51 ans	4 semaines	multicentre, double aveugle, randomisé, groupes parallèles	Échelle de satisfaction (non retenue)
Attar A. et al. 1999 (21)	PEG 3350 13 à 39g/jour	60	Lactulose 10 à 30g/jour	55	55 ans	4 semaines	multicentre, simple aveugle, randomisé, groupes parallèles	Nombre de selles/jour PEG 1,3 ± 0,7/Lactulose 0,9 ± 0,6 p < 0,005
S. Chaussade et al. 2003 (22)	PEG 3350 5,9g/jour	67	PEG 4000 10g	66	52,2 ans	4 semaines	multicentre, double aveugle, randomisé, groupes parallèles	Fréquence de selles/semaine PEG 3350 5,9 g S2 6,9 +/- 5,4 S4 7,2 +/-6,6 PEG 3350 11,8 g S2 6,8 +/- 3,3 S4 7,8 +/- 4,5 PEG 4000 10 g S2 6,0 +/- 2,9 S4 6,2 +/- 3,2 20g S2 8,2 +/-5,7 S4 7,2 +/- 3,9 pour l'ensemble des médicaments S2 p =0,0001 S4 p =0,0001
	PEG 3350 11,8g/jour	70	PEG 4000 20g	67				

Frank A. Lederle et al. 1990 (23)	Sorbitol 21 à 42g/jour	16 + 14	Lactulose 20 à 40 g	14 +16	72 ans	14 semaines	unicentre, double aveugle, randomisé, essai croisé	Nombre de selles par semaine Sorbitol : 6,71 versus Lactulose 7,02 IC 95% Intervalle de confiance de la différence -0,43 1,06 p>0,3 nombre de jours par semaine avec des selles Sorbitol 5,23 versus Lactulose 5,31 IC 95% Intervalle de confiance de la différence -0,32 0,48 p > 0,3
Jack F. Sanders et al. 1978 (24)	Lactulose 20g (30mL)	19	Placebo (30mL)	23	85,75 ans	12 semaines	unicentre, double aveugle, randomisé, groupes parallèles	Nombre de selles par jour Lactulose 0,63 +/- 0,31 Placebo 0,58 +/- 0,30 p<0,02
Corazziari E. et al. 2000 (25)	PEG 4000 (PMF 100) 17,5g	33	Placebo 16,92g	37	43 ans	24 semaines	multicentre, double aveugle, randomisé, groupes parallèles	Rémission complète : pourcentage de patients avec aucun critère de Rome PEG 77 % versus placebo 20% p < 0,001
Thomas McGraw et al 2016 (26)	PEG 3350 17g/jour	31	Placebo	34	46,4 ans	6 semaines	multicentre, simple aveugle, randomisé, groupes parallèles	Absence de comparaison possible (fibroscopie)
Corazziari et al 1996 (27)	PEG 4000 35g/jour	25	Placebo	23	41,8 ans	8 semaines	multicentre, double aveugle, randomisé, groupes parallèles	Plus grand nombre de selles/semaine, PEG versus placebo, 4,8 ± 2,3 versus 2,8 ± 1,6 p < 0,002 et pourcentage de patients avec au moins 3 selles par semaine PEG 64 % vs Placebo 22 % p = 0,04
Paul Bass et al 1981 (28)	Lactulose 40g (60ml)	10	Placebo 60 ml	14	27,65 ans	1 semaine	double aveugle, randomisé, groupes parallèles	Nombre de selles par semaine Lactulose 4,5 versus Placebo 2,8 p = 0,05

P. CHASSAGNE et al 2016 (29)	PEG 4000 10 à 30g/jour	118	Lactulose 10 à 30 g par jour	127	82,2 ans	23 semaines	multicentre, simple aveugle, randomisé, groupes parallèles	Évaluation de la sécurité
Sumire Mori et al 2019 (30)	Magnésium oxyde 1,5g/jour	17	Placebo 1,5 g par jour	17	40,6 ans	4 semaines	unicentre, double aveugle, randomisé, groupes parallèles	Taux de répondeurs (en pourcentage) 70,6% versus 25% p = 0,015
Daisuke Morishita et al 2020 (31)	Magnésium oxyde 0,5 à 1,5g/j	30	Placebo 0,5 à 1,5 g	30	42,2 ans	4 semaines	multicentre, double aveugle, randomisé, groupes parallèles	Taux de répondeurs (en pourcentage) 68,3% versus 11,7 % p < 0,0001
J.Vanderdonckt et al 1990 (32)	Lactitol 20g/j	46	Placebo 20 g	46	83,6 ans	8 semaines	double aveugle, randomisé, essai croisé	Nombre de selles par semaine 6,4 selles par semaine pour le lactitol (n=23) contre 3,8 pour le placebo (n=23) (p<0,0001).

Tableau II : Résultats sur critères d'efficacité chez l'adulte

Auteurs/Année /Ref.	Traitement	n	Comparateur	n	Age moyen	Durée étude	Conception	Résultats / Critère de Jugement Principal
Treepongkaruna et al. 2014 (33)	PEG 4000 8g/j	44	Lactulose 3,3 g/j	44	1,99 ans	4 semaines	multicentre, double aveugle, randomisé, groupes parallèles	Nombre de selles par jour 1,1 +/- 0,55 versus 0,8 +/- 0,41 p = 0,0005
Dupont et al 2005 (34)	PEG 4000 4g à 8g/j	51	Lactulose 3,3 à 6,6 g/j	45	26,96 mois	12 semaines	multicentre, double aveugle, randomisé, groupes parallèles	Pas de CJP défini. Le nombre de selles par semaine est significatif pour les tout-petits (13 mois – 3 ans) avec un p<0,013. En revanche, le nombre de selles par semaine ne retrouve pas de différence significative au 84 ^{ème} jour.
Savino F et al 2012 (35)	PEG 4000 : Fécalome: 1,5 g/kg/j Constipation : enfants <20 kg 0,7 g/kg/j >20 kg même dose journalière (max 30 g/j)	49	PEG 3350 : 1 sachet = 6,9g Fécalome: jour 1 : 4 sachets, jour 2 : 6 sachets, jour 3 : 8 sachets, jour 4 : 10 sachets, jour 5 : 12 sachets, jour 6 : 12 sachets, jour 7 : 12 sachets	42	5,54 ans	4 semaines	simple aveugle , randomisé, groupes parallèles	Nombre de selles par semaine PEG 4000 versus PEG + E, 9,2 +/-3,2 versus 7,8 +/- 2,4 p = 0,025

			Constipation : 2-6 ans: 1 sachet, 7-11 ans: 2 sachets, 12-16 ans: 4 sachets					
Wang et al. 2012 (36)	PEG 4000 20g/j	105	Lactulose/10g (15ml)/j pour 3 jours puis 6,7g (10ml)/j pour 11 jours	111	11,24 ans	2 semaines	multicentre, aveugle, randomisé, groupes parallèles	Nombre de selles par semaine PEG 7 versus lactulose 6 (significatif)
Cao et al 2018 (37)	Lactulose 3,3 g/j	50	Placebo	50	3,95 ans	6 semaines	multicentre, double aveugle, randomisé, groupes parallèles	Nombre de selles par jour (différence entre les groupes) 0,4 (0,2 ; 0,7) p<0,01
Noor, Bekkali et al 2018 (38)	PEG 3350 2,95g/sachet < 2 ans: 1 sachet/j ≥ 2 ans: 2 sachets/j Ajustement max 4/j	48	PEG 4000 4g/sachet < 2 ans: 1 sachet/j ≥ 2 ans: 2 sachets/j ajustement max 4/j	49	5,24 ans	52 semaines	multicentre, double aveugle, randomisé, groupes parallèles	Score TSS : somme de 5 symptômes de constipation (différence par rapport à la baseline) -3,81 versus -3,74 = amélioration
Voskuil et al 2004 (39)	PEG 3350 2,95g/sachet 6 mois-6 ans : 1 sachet/j > 6 ans: 2 sachets/j ajustement après une semaine de	50	Lactulose 6g/sachet 6 mois-6 ans: 1 sachet/j > 6 ans: 2 sachets/j ajustement après une semaine de traitement: + 1	50	6,5 ans	8 semaines	multicentre, double aveugle, randomisé, groupes parallèles	Nombre de selles par semaine au total 7,12 +/- 5,14 vs 6,43 +/- 5,18 Taux de succès du traitement : 56 % versus 29% p=0,02 Nombre d'épisodes d'encoprésie

	traitement: + 1 sachet ou -50% dose		sachet ou -50% dose					par semaine 3,11 +/- 5,41 vs 2,84 +/- 3,59
Thomson et al 2007 (40)	PEG 3350 6,9 g/sachet (62,5mL) 2-6 ans: J1-2: 1 sachet, J3-4: 2 sachets, J5-6: 3 sachets (2 matin 1 soir), J7-8: 4 sachets (2-2) 7-11 ans: J1-2: 2 sachets, J3-4: 2 sachets, J5-6: 5 sachets (2-3), J7-8: 6 sachets (3-3) Diarrhée: - 2 sachets ou sauter un jour Selles molles: - 1 sachet	27 +24	Placebo	24 +27	5,4 ans	6 semaines	multicentre, double aveugle, randomisé, essai croisé	Nombre de selles complètes par semaine PEG 3,12 +/- 2,05 vs placebo 1,45 +/- 1,202 p<0,001
Modin et al 2018 (41)	PEG 3350 0,8 à 1,5 g/kg /j	49	Placebo	53	6,14 ans	24 semaines	unicentre, double aveugle, randomisé, groupes parallèles	Absence de critère de Rome 67 % VS 32 % patients sevrés du médicament 79% vs 49 %

Tableau III : Résultats sur critères d'efficacité chez l'enfant

Qualité des essais

Le résultat de l'analyse de biais réalisée avec l'outil Rob 2 est présenté dans l'Annexe IV. De nombreux essais cliniques ne présentaient pas de biais majeur dans leur randomisation ou dans le relevé de leurs données, permettant de les inclure dans l'analyse statistique lorsque leurs critères et leurs molécules étaient comparables. Les études présentant des déviations au protocole ou un nombre de perdus de vue trop important (>10% des patients randomisés) ont été exclues.

1. Étude de l'efficacité

1.1. Partie Adulte

1.1.1. Méta-analyse

Nombre de selles par semaine

Trois études ont pu être analysées ensemble, deux articles étudiant le PEG 3350 contre placebo et un article comparant PEG 4000 contre placebo. Les effectifs étaient de 309 patients pour le groupe PEG et 194 patients pour le groupe placebo. Les Macrogols étaient plus efficaces que le placebo.

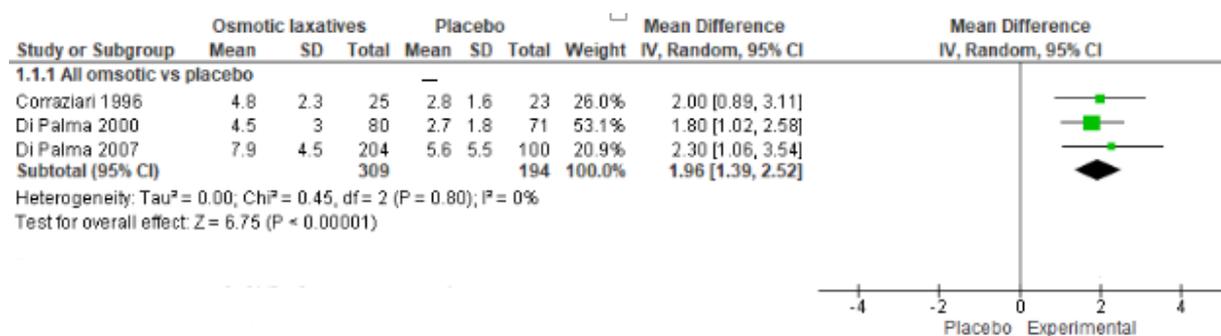


Figure 2 : Résultats de la méta-analyse chez l'adulte pour le critère "Nombre de selles par semaine"

Plus de 3 selles par semaine

Deux études présentaient des variables continues, une étudiant le PEG 3350 contre placebo et l'autre Magnésium contre placebo. Les deux osmotiques étaient supérieurs au placebo pour ce critère. Le groupe osmotique contient 234 patients contre 130 patients pour le groupe placebo.

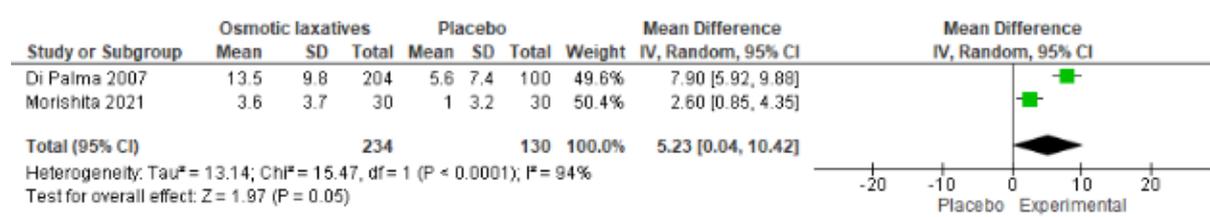


Figure 3 : Résultats de la méta-analyse chez l'adulte pour le critère "Plus de 3 selles par semaine" : Variables continues

Trois études ont pu être associées sur la base de variables dichotomiques, les trois étant des études de laxatifs osmotiques contre placebo : une étude PEG 4000 contre placebo, une étude PEG 3350 contre placebo et la dernière Lactulose contre placebo. Sur un effectif de 124 patients pour les trois groupes osmotiques contre 117 pour le placebo. Le résultat était significatif pour le groupe des osmotiques.

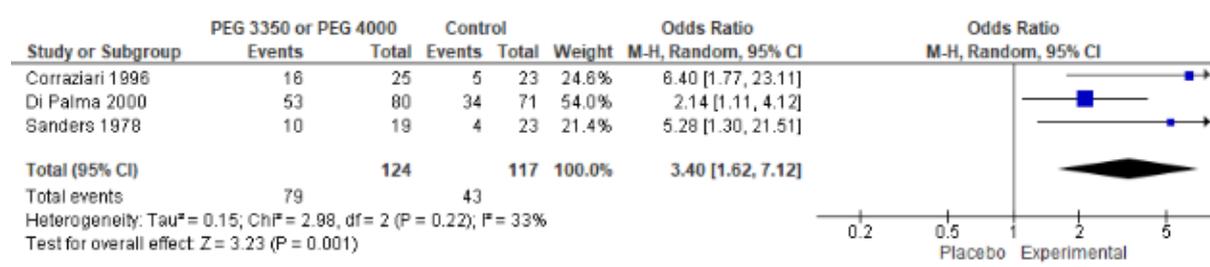


Figure 4 : Résultats de la méta-analyse chez l'adulte pour le critère "Plus de 3 selles par semaine" : Variables dichotomiques

Dureté des selles

Deux études ont été méta-analysées, une comparant PEG 4000 contre placebo et l'autre PEG 3350 contre placebo. Les résultats sont significatifs pour les deux laxatifs osmotiques (n = 105) contre le placebo (n=94) avec une moindre dureté des selles.

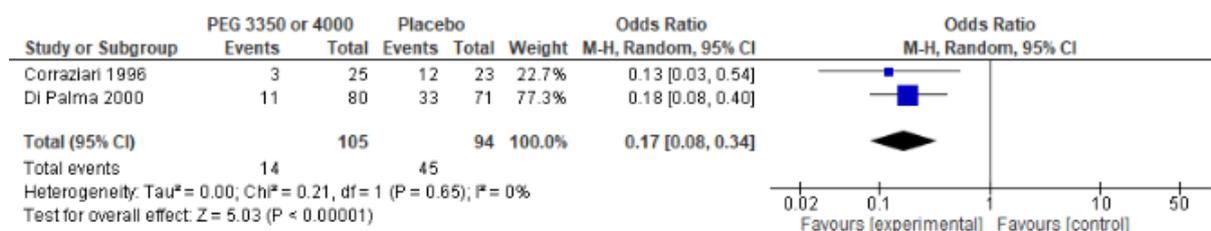


Figure 5 : Résultats de la méta-analyse chez l'adulte pour le critère "Dureté des selles"

1.1.2. Analyse descriptive

PEG 3350 VS Placebo

Deux essais ont étudié ces deux molécules entre elles démontrant que le PEG 3350 était supérieur au placebo concernant le nombre de selles par semaine et le fait d'avoir plus de trois selles par semaine.

Dans l'étude Di Palma 2007, le nombre de semaines avec plus de 3 selles par semaine était évalué à 13,5 +/- 9,8 pour le groupe PEG contre 5,6 +/- 7,4 pour le groupe placebo avec un p<0,001 sur un total de 6 mois. Le nombre de selles par semaine était aussi supérieur pour le PEG 3350 : 7,9 +/- 4,5 pour le PEG 3350 (n=204) et pour le placebo 5,6 +/- 5,5 (n=100) soit un p<0,001. Le nombre de semaines où les patients ne présentaient aucun critère de Rome était de 9,2 +/- 9,0 pour le Macrogol contre 2,2 +/- 4,7 pour le placebo (p<0,001). Le nombre de semaines avec une amélioration des critères de Rome était de 12,0 +/- 9,8 pour le laxatif contre 3,4 +/- 5,8 pour le placebo (p<0,001). Enfin, les trois critères suivants : selles dures (p< 0,001), sensation d'évacuation incomplète (p< 0,001) et effort de poussée à la défécation (p< 0,001) étaient tous significativement favorables pour le groupe PEG 3350.

Dans l'étude Di Palma 2000 menée sur 2 semaines, le pourcentage de patients avec plus de 3 selles par semaine était respectivement de 65,8% pour le PEG (n=80) versus 47,8% pour le placebo (n=71) avec un $p < 0,005$. Lors de la deuxième semaine d'étude, le nombre de selles par semaine était de $4,5 \pm 3,0$ pour le PEG 3350 contre $2,7 \pm 1,8$ pour le placebo ($p < 0,001$). De plus, le pourcentage de selles non dures était significatif pour le PEG 3350 ($p = 0,001$).

PEG 4000 VS Placebo

Deux études ont comparé ces molécules entre elles mais l'une d'elle ayant un biais méthodologique important (30% des patients randomisés n'ont pas été analysés), les résultats n'ont pas été exploités.

L'étude Corazziari 1996 retrouvait un nombre de selles par semaine significativement plus élevé pour le PEG 4000 (n=25) versus placebo (n = 23) avec $4,8 \pm 2,3$ selles versus $2,8 \pm 1,6$ ($p < 0,002$) à la 12^{ème} semaine d'étude (8^{ème} semaine de traitement, avec 4 semaines de wash-out initiales). Le pourcentage de patients avec au moins 3 selles par semaine était de 64% pour le laxatif contre 22% pour le placebo $p < 0,04$. Concernant les efforts de poussée et la dureté des selles, aucune différence significative n'a été démontrée ($p < 0,1$ et $p < 0,07$).

Lactulose VS Placebo

Deux études ont analysé ces molécules entre elles constatant que le Lactulose était supérieur au placebo concernant le nombre de selles par semaine, le nombre de selles par jour et pour le critère de plus de 3 selles par semaine.

L'étude Sanders 1978 avait pour critère de jugement principal le nombre de selles par jour avec comme résultats : pour le Lactulose $0,63 \pm 0,31$ (n=19) et pour le placebo $0,58 \pm 0,30$ $p < 0,02$ (n=23) à la 12^{ème} semaine de traitement. Elle a aussi évalué le taux de patients avec plus de 3 selles par semaine qui était de 53 % pour le Lactulose contre 17 % pour le placebo.

Dans l'étude Bass 1981, le critère de jugement principal était le nombre de selles par semaine avec 4,5 pour le Lactulose (n=10) contre 2,8 pour le placebo (n=14) ($p < 0,05$) après une semaine de traitement.

Magnésium VS Placebo

Les deux études explorant ces molécules avaient comme critère de jugement principal des améliorations de symptômes cotés sur des échelles entraînant un risque de biais trop important pour pouvoir être analysées.

L'article Mori 2019 étudiait l'amélioration du nombre de selles par semaine par rapport au nombre de selles initiales retrouvant une différence significative pour le Magnésium $6,07 \pm 2,26$ par rapport au placebo ($2,86 \pm 2,42$; $p = 0,002$) après 28 jours de traitements. Le nombre de patients était de 17 dans chaque groupe.

L'étude Morishita 2020 a analysé les mêmes paramètres. Les résultats pour la 4^{ème} semaine de traitement démontraient une amélioration de 7,5 pour le Magnésium (n=30) contre 4,6 (n=30) pour le placebo ($p = 0,001$).

Les autres critères n'ont pas pu être pris en compte devant le risque de biais lié à l'utilisation d'échelles.

Lactitol VS Placebo

Une seule étude a exploré le Lactitol. Cette étude étant en cross over, les données relevées étaient celles présentées avant le switch des groupes afin que les résultats ne soient pas influencés par une éventuelle période de wash-out trop courte. Le critère de jugement principal était le nombre de selles par semaine à la 4^{ème} semaine de traitement : 6,4 selles par semaine pour le Lactitol (n=23) contre 3,8 pour le placebo (n=23) ($p < 0,0001$).

La consistance n'a pas pu être étudiée devant le risque de biais lié à l'utilisation d'une échelle.

PEG 4000 VS PEG 3350

Deux articles ont analysé les macrogols entre eux.

L'article Couturier 1996 avait pour critère de jugement principal l'efficacité ressentie par le patient sur une échelle de ressenti de la constipation entraînant un risque de biais trop important pour être prise en compte. Il démontrait par ailleurs une différence significative dans le nombre de selles par semaine à la 4^{ème} semaine de traitement avec 7 selles pour le groupe PEG 4000 (n=123) contre 6 pour le groupe PEG 3350 (n=133) avec un $p < 0,001$. De plus, le pourcentage de patients présentant une amélioration des critères de Rome était de 75% pour le Macrogol 4000 contre 55% pour le 3350 ($p < 0,01$). Enfin, le faible pourcentage de selles dures était en faveur du PEG 4000 de manière significative ($p < 0,002$).

Le critère de jugement principal de l'étude de Chaussade 2003 était le nombre de selles par semaine à la 2^{ème} et à la 4^{ème} semaine de traitement pour deux dosages de PEG 4000 et deux dosages de PEG 3350 différents (4 groupes parallèles). A la 2^{ème} semaine de traitement, les patients avaient 6,9 +/- 5,4 selles par semaine avec le PEG 3350 au dosage de 5,9g contre 6,6 +/- 3,3 pour 11,8g. Avec le PEG 4000, il existait 6,0 +/- 2,9 selles par semaine pour 10g de Macrogol contre 8,2 +/- 5,7 avec 20g. A la 4^{ème} semaine de traitement, le nombre de selles par semaine était de 7,2 +/- 6,6 pour le PEG 3350 (5,9g) contre 7,8 +/- 4,5 à 11,8g. Le PEG 4000 10g provoquait 6,2 +/- 3,2 selles par semaine contre 7,2 +/- 3,9 selles avec 20g. Tous les laxatifs pris ensemble avaient un effet significatif sur le nombre de selles par rapport à la semaine 0 avec un $p = 0,001$ à la semaine 2 et un $p = 0,001$ à la semaine 4.

PEG 4000 VS Lactulose

Une seule étude a comparé ces deux molécules (Chassagne 2016), nous n'avons pas pu retenir de critères d'efficacité car cette étude évaluait seulement la tolérance clinique et biologique.

PEG 3350 VS Lactulose

L'étude Attar 1999 avait une évaluation de risque de biais non favorable à l'extraction des données.

Sorbitol VS Lactulose

Il n'existait pas de différence significative entre le Sorbitol et le Lactulose concernant le nombre de selles par semaine dans la seule étude qui traitait de ces molécules avec un $p > 0,3$ (Lederle 1990).

1.2. Partie pédiatrie

1.2.1. Méta-analyse

Nombre de selles par semaine

Deux études ont pu être analysées ensemble (Modin 2018 et Thomson 2007), toutes deux étudiant le PEG 3350 contre placebo pour un effectif total de 100 patients dans le groupe laxatifs contre 104 patients dans le groupe placebo. Le PEG 3350 se révélait supérieur au placebo concernant le nombre de selles par semaine.

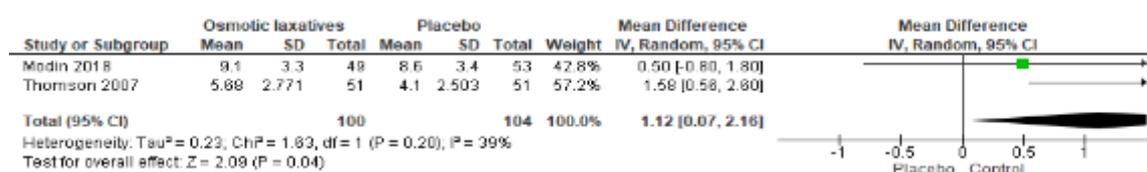


Figure 6 : Résultats de la méta-analyse chez l'enfant pour le critère "Nombre de selles par semaine"

Nous n'avons pas pu étudier d'autres critères d'efficacité pour la méta-analyse.

1.2.2. Analyse descriptive

PEG 3350 VS Placebo

Deux articles étudient le PEG 3350 contre placebo.

Dans Thomson 2007, le critère de jugement principal était le nombre complet de défécations par semaine avec PEG 3,12 +/- 2,05 vs placebo 1,45 +/- 1,202 $p < 0,001$. Le nombre de selles par semaine était de 5,68 +/- 2,771 pour le PEG contre 4,10 +/- 2,503 pour le contrôle avec un p à 0,003. Enfin, le pourcentage de selles dures était de 14,64 % +/- 26,041 pour le laxatif contre 38,19 % +/- 39,508 pour le placebo avec un $p < 0,001$.

Dans l'article Modin 2018, le critère de jugement principal était une absence totale de critères de Rome donc une absence du moindre critère de constipation. 67% des patients prenant le PEG 3350 n'avaient aucun critère de Rome à 24 semaines de traitement contre 32% avec le placebo. La différence du nombre de selles par semaine était par contre non significative entre les deux groupes ($p=0,46$) comprenant 49 patients pour le macrogol contre 53 patients pour le placebo.

Lactulose VS Placebo

Dans Yuan Cao 2018, le critère de jugement principal était la différence du nombre de selles par jour entre les deux groupes à 6 semaines de traitement. Cette différence était de 0,4 (0,2, 0,7) $p < 0,01$, chaque groupe comprenant 50 patients.

PEG 4000 VS Lactulose

Trois articles ont analysé ces molécules.

Dans l'étude Treepongkaruna 2014, le critère de jugement principal était le nombre de selles par jour. Le groupe PEG 4000 ($n=44$) avait un nombre de selles par jour de 1,1 +/- 0,55 à la 4^{ème} semaine de traitement contre 0,8 +/- 0,41 pour le groupe Lactulose ($n=44$) ($p = 0,0005$).

L'étude Dupont 2005 avait pour critère de jugement principal des critères biologiques qui ne relevaient pas de cette méta-analyse. Le nombre de selles par semaine était peu en faveur du Macrogol 4000 avec au 42^{ème} jour un p non significatif pour les bébés (6 mois-12 mois) mais significatif pour les tous-petits (13 mois – 3 ans) avec un $p < 0,013$. En revanche, le nombre de selles par semaine ne retrouvait pas de différence significative au 84^{ème} jour.

L'article Wang 2012 présentait un risque de biais trop important par une imprécision sur le nombre de patients réellement analysés post-randomisation, c'est pourquoi les résultats ne sont pas présentés dans cette thèse.

PEG 3350 VS Lactulose

La seule étude comparant ces deux molécules, Voskuil 2004, présentait un biais méthodologique ne permettant pas de connaître la fiabilité des résultats. En effet, malgré des résultats qui paraissaient en faveur du Macrogol 3350, ceux-ci étaient présentés en per protocole alors que l'analyse était annoncée a priori en intention de traiter. C'est pourquoi une exclusion des résultats semblait justifiée.

PEG 4000 VS PEG 3350

Deux études ont évalué la différence entre les deux macrogols.

L'étude Noor 2018 souffrait d'un nombre de perdus de vue supérieur à 50% en cours d'étude amenant à une exclusion de ses résultats.

Dans l'étude Savino 2012, le critère de jugement principal était le nombre de selles par semaine avec pour le PEG 4000 (n=49) 9,2 +/- 3,2 selles versus PEG + Électrolytes (n=42) 7,8 +/- 2,4 ($p = 0,025$). Le nombre de jours avec des selles était aussi en faveur du PEG 4000 avec 22,4 +/- 5,1 contre 19,6 +/- 7,2 pour le PEG 3350 soit un p à 0,034 pour une durée de 28 jours.

2. Étude de la tolérance

2.1. Partie adulte

L'ensemble des effets indésirables a été répertorié dans le *Tableau IV*.

	PEG 3350	PEG 4000	Lactulose	Magnésium	Sorbitol	Lactitol	Placebo
Diarrhées	39/372 (10,5%)	46/251 (18,3%)	16/137 (11,7%)			6/43 (14%)	1/191 (0,5%)
Nausées		4/118 (3,4%)	2/127 (1,6%)	2/30 (6,7%)		1/46 (2,2%)	2/76 (2,6%)
Vomissements	1/60 (1,7%)	1/33 (3%)	0/55 (0%)				1/37 (2,7%)
Douleurs abdominales	85/235 (36,2%)	15/143 (10,5%)	5/137 (3,6%)			6/43 (14%)	47/214 (22%)
Ballonnements	0/31 (0%)	12/25 (48%)				5/43 (11,6%)	23/100 (23%)
Flatulences	1/31 (3,2%)	7/143 (4,9%)	1/137 (0,7%)			10/43 (23,2%)	16/114 (14%)
Borborygmes		11/33 (32%)					5/37 (13%)
Constipation sévère		0/118 (0%)	1/127 (0,8%)				
Impaction fécale		2/118 (1,7%)	0/127 (0%)				
Hémorroïdes	2/31 (6,5%)						0/34 (0%)
Allergies		0/25 (0%)					1/23 (4,3%)
Vertiges	2/31 (6,5%)						2/34 (5,9%)
Céphalées	6/31 (19,4%)	1/25 (4%)					8/57 (14%)
Asthénie		1/25 (4%)					1/23 (4%)
Fièvre	1/60 (1,7%)		0/55 (0%)				
Dépression	0/60 (0%)		1/55 (1,8%)				
Atteinte du système nerveux	8/31 (25,8%)		8/34 (23,5%)				

Diminution de l'appétit	1/31 (3,2%)	1/25 (4%)					5/57 (8,8%)
Bronchite		11/118 (9,3%)	16/127 (12,6%)				
Infection urinaire		8/118 (6,8%)	5/127 (3,9%)				
Eczéma		2/118 (1,7%)	1/127 (0,8%)				
Pseudo syndrome intestin irritable		2/118 (1,7%)	0/127 (0%)				
Polype du côlon		1/118 (0,8%)	0/127 (0%)				
Cholécystite		2/118 (1,7%)	0/127 (0%)				
Diverticulite		0/118 (0%)	2/127 (1,7%)				

Tableau IV : Récapitulatif des effets indésirables chez l'adulte

2.1.1. Méta-analyse

Certaines études ont pu être agrégées entre elles pour voir si une différence significative était retrouvée vis-à-vis d'un placebo.

Douleurs abdominales

Laxatifs osmotiques versus Placebo

Deux études comparaient le PEG 3350 contre placebo, une le PEG 4000 contre placebo, une concernait le Lactulose contre placebo et la dernière le Lactitol contre placebo. Cette mise en commun ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes.

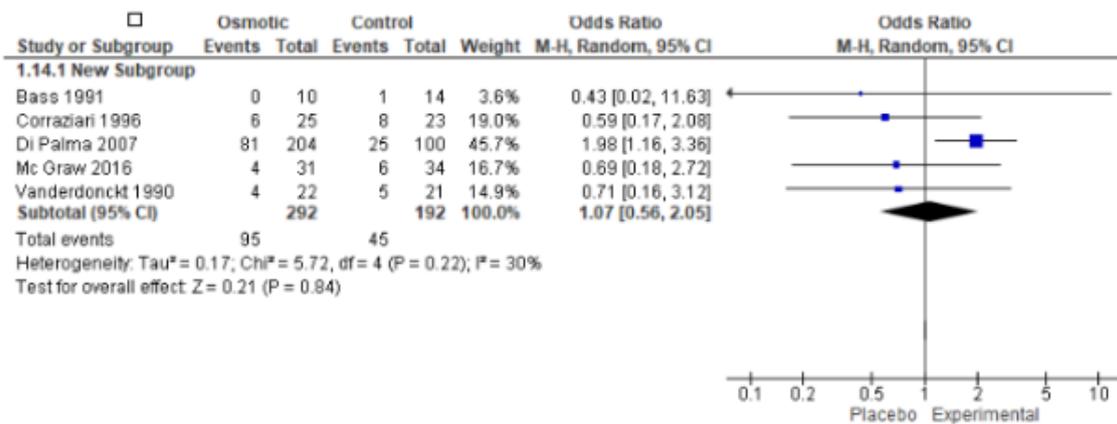


Figure 7 : Résultats de la méta-analyse chez l'adulte pour le critère "Douleurs abdominales" entre laxatifs osmotiques et placebo

PEG versus placebo

En ne prenant que les macrogols, il n'existait pas non plus de différence significative concernant les douleurs abdominales vis-à-vis du placebo.

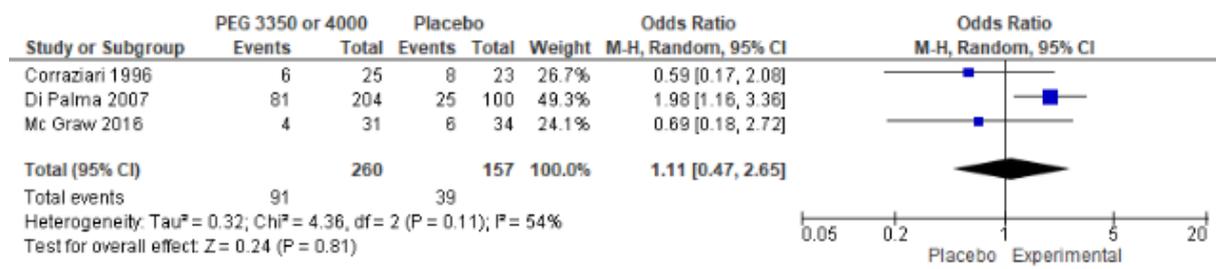


Figure 8 : Résultats de la méta-analyse chez l'adulte pour le critère "Douleurs abdominales" entre PEG et placebo

Ballonnements

Trois études concernant des osmotiques (PEG 4000, PEG 3350 et Lactitol) contre placebo ont pu être associées ne retrouvant pas de différence significative avec le placebo par rapport aux ballonnements.

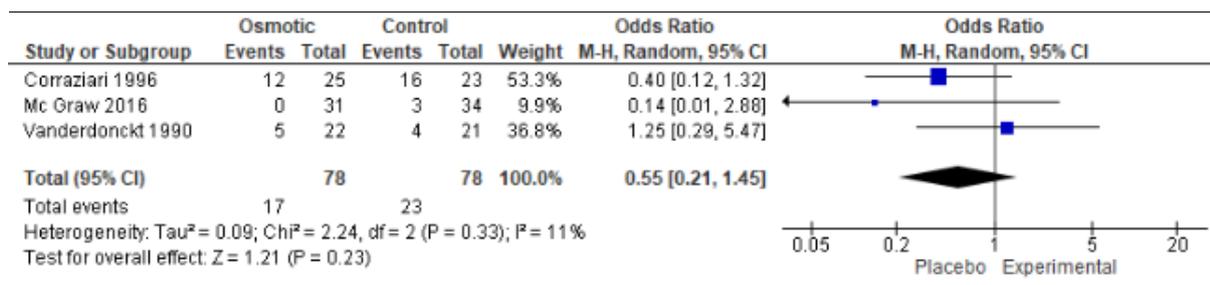


Figure 9 : Résultats de la méta-analyse chez l'adulte pour le critère "Ballonnements"

Flatulences

Aucune différence significative n'a été retrouvée au sujet des flatulences après agrégation de quatre articles étudiant des laxatifs osmotiques (PEG 4000, PEG 3350, Lactulose et Lactitol) contre placebo.

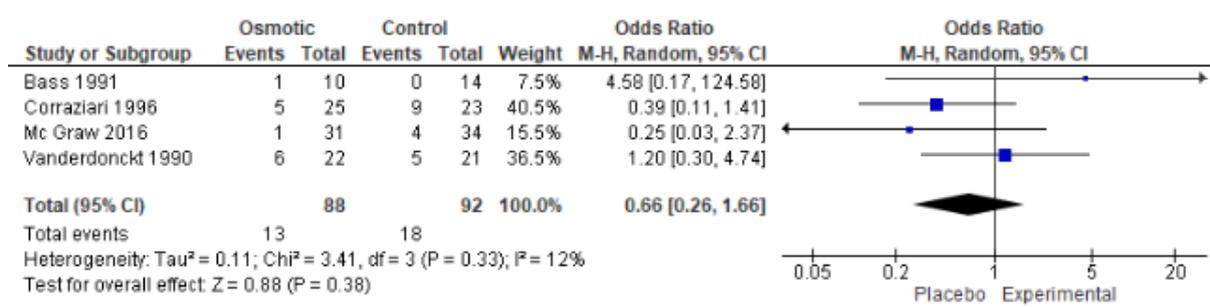


Figure 10 : Résultats de la méta-analyse chez l'adulte pour le critère "Flatulences"

Diarrhées

La mise en commun de trois articles évaluant des laxatifs osmotiques (PEG 3350, Lactulose et Lactitol) contre placebo ne retrouvait pas de différence significative au sujet des diarrhées.

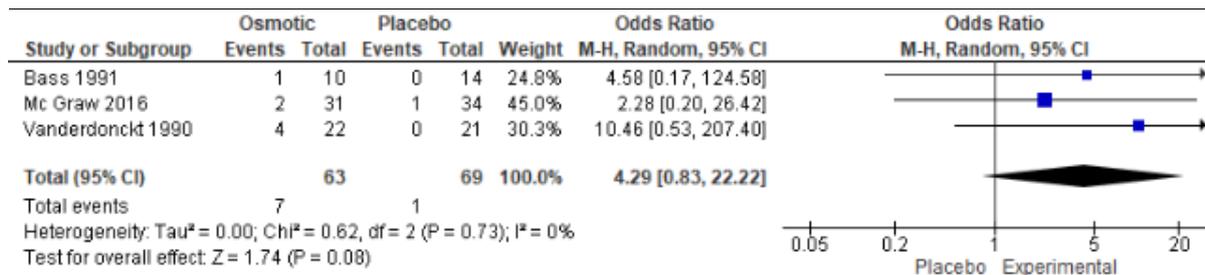


Figure 11 : Résultats de la méta-analyse chez l'adulte pour le critère "Diarrhées"

Nausées

Il n'existait pas de différence significative concernant les nausées après association de deux articles étudiant le PEG 3350 contre placebo et le Lactulose contre placebo.

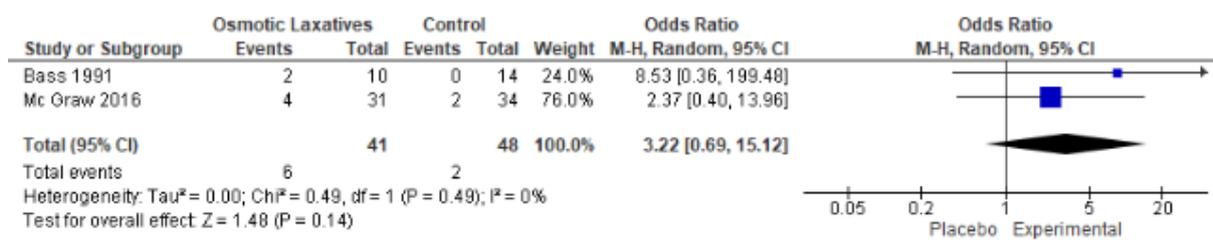


Figure 12 : Résultats de la méta-analyse chez l'adulte pour le critère "Nausées"

2.1.2. Analyse descriptive

Douleurs abdominales

PEG 3350 versus placebo

Dans l'article Di Palma 2007, il existait davantage de douleurs abdominales dans le groupe PEG 3350 (39,7%) par rapport au groupe placebo (25%) de manière significative (p=0,015).

Dans Di Palma 2000, aucun effet indésirable n'a été relevé que ce soit dans le groupe PEG ou dans le groupe placebo (y compris pour les douleurs abdominales).

L'étude McGraw 2016 retrouvait 4 patients présentant des douleurs abdominales avec le PEG 3350 (12,9%) contre 6 patients (17,6%) dans le groupe placebo.

PEG 4000 versus placebo

L'analyse de risque de biais ne permettait pas de retenir les résultats de l'étude Corazziari 2000.

Dans celle de Corazziari 1996, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les patients des deux groupes (24% pour le PEG 4000 contre 35% pour le placebo).

Lactulose versus placebo

En 1978, Sanders a évalué la tolérance biologique du Lactulose, ce qui ne rentrait pas dans les critères de cette revue (critères cliniques).

Le Lactulose provoquait un inconfort intestinal de manière significative dans l'étude Bass 1981 avec 7 patients sur 10 contre 3 sur 14 pour le placebo ($p < 0,02$).

Lactitol versus Placebo

Le seul article étudiant le Lactitol (Vanderdonckt 1990) ne montrait pas de différence significative avec le placebo concernant les douleurs abdominales (avec respectivement 6 et 7 patients).

Osmotiques entre eux

Seules les données de l'article Chassagne 2016 comparant le PEG 4000 au Lactulose ont pu être relevées du fait du risque de biais élevé des autres études (Attar 1999 et Lederle 1990). Les douleurs abdominales étaient retrouvées respectivement chez 9 patients (7,6%) contre 5 patients (3,9%) ce qui était non significatif.

Ballonnements

PEG 3350 versus placebo

Aucun patient ne s'est plaint de ballonnements dans le groupe PEG 3350 contre 3 patients dans le groupe placebo dans l'article McGraw 2016.

PEG 4000 versus placebo

Dans l'étude Corazziari 1996, 48% des patients traités par PEG 4000 présentaient des ballonnements contre 70% avec le placebo (p non significatif).

Lactitol versus placebo

Il n'existait pas de différence significative dans l'étude Vanderdonck 1990 avec 5 patients ballonnés dans le groupe Lactitol contre 4 patients pour le placebo.

Osmotiques entre eux

L'analyse du risque de biais ne permettait pas de commenter les résultats des études Attar 1999 et Lederle 1990.

Flatulences

PEG 3350 versus placebo

Dans l'étude McGraw 2016, un patient (3,2%) manifestait des flatulences dans le groupe PEG 3350 contre 4 patients (11,8%) dans le groupe placebo.

PEG 4000 versus placebo

L'étude Corazziari 1996 retrouvait respectivement 20 % de patients avec des flatulences contre 39 %, soit une absence de différence significative entre les deux molécules.

Lactulose versus placebo

L'étude Bass 1981 observait un patient avec des flatulences dans le groupe Lactulose contre 0 dans le groupe placebo.

Lactitol versus placebo

Les flatulences concernaient 10 patients pour le laxatif contre 6 patients pour le placebo, ce qui était non significatif (Vanderdonck 1990).

Osmotiques entre eux

L'analyse du risque de biais ne permettait pas de commenter les résultats des études Attar et Lederle.

Seule l'étude Chassagne 2016 présentait un risque de biais acceptable. Deux patients ont signalé des flatulences avec le PEG 4000 contre 0 avec le Lactulose.

Diarrhées

PEG 3350 versus placebo

Seuls deux patients (6,5%) dans le groupe PEG 3350 contre un patient (2,9%) avec le placebo ont eu des diarrhées en cours d'étude (McGraw 2016).

Lactulose versus placebo

L'étude Bass 1981 observait un patient avec des diarrhées dans le groupe Lactulose contre 0 dans le groupe placebo.

Lactitol versus placebo

La différence de diarrhées entre les deux groupes était significative dans l'article Vanderdonck 1990 avec respectivement 6 patients pour le laxatif contre 0 pour le placebo ($p < 0,05$).

Osmotiques entre eux

PEG 3350 versus PEG 4000

Des diarrhées étaient recensées pour les quatre groupes de l'étude Chaussade 2003. 13,80% des patients prenant du PEG 3350 à 5,9g contre 36,2% à 11,8 g ont eu des diarrhées. Concernant le PEG 4000, 16,9% des patients présentaient des diarrhées au dosage de 10g contre 35,8% au dosage de 20g. Il existait donc une différence significative de cet effet

indésirable selon le dosage de PEG avec un $p < 0,01$ entre les dosages du PEG 3350 et $p < 0,05$ pour ceux du PEG 4000. Enfin, un taux de significativité était aussi retrouvé entre le PEG 3350 à faible dosage et le PEG 4000 à forte dose ($p < 0,01$) et entre le PEG 4000 10g (dosage faible) et le PEG 3350 11,8g (dosage fort) ($p < 0,01$) confirmant un effet-dose chez les Macrogols.

PEG 4000 versus Lactulose

Il n'y avait pas de différence significative concernant les diarrhées dans l'étude Chassagne 2016 avec 11 patients (9,3%) pour le Macrogol contre 12 patients (9,4%) pour le placebo. Les données des autres études ne sont pas commentées du fait du risque de biais.

Nausées

PEG 3350 versus placebo

Des nausées étaient présentes chez 4 patients (12,9%) du groupe PEG 3350 contre 2 patients (5,9%) du groupe placebo dans l'étude McGraw 2016.

PEG 4000 versus Placebo

Les données de l'étude Corazziari 2000 n'ont pas été exploitées du fait du risque de biais.

Lactulose versus placebo

Aucun patient ne présentait de nausées dans le groupe placebo contre deux patients prenant du Lactulose dans l'étude Bass 1981.

Osmotiques entre eux

PEG 4000 versus Lactulose

L'article Chassagne 2016 observait un patient (0,8%) avec des nausées dans le groupe PEG 4000 contre 2 patients (1,6%) dans le groupe Lactulose.

Sorbitol versus Lactulose

L'analyse du risque de biais n'a pas permis de commenter les résultats de l'étude Lederle 1990.

Vomissements

Les vomissements retrouvés dans les études Attar 1999 et Corazziari 2000 n'ont pas été exploités du fait du risque de biais de ces études.

2.2. Partie Pédiatrique

Le *tableau V* regroupe l'ensemble des effets indésirables retrouvés lors des essais cliniques.

	PEG 3350	PEG 4000	Lactulose	Placebo
Diarrhées	17/98 (17,3%)	7/249 (2,8%)	18/250 (7,2%)	
Nausées	20/189 (10,6%)	3/98 (3,1%)	9/50 (18%)	0/53 (0%)
Vomissements	2/147 (1,4%)	8/144 (5,6%)	5/139 (3,6%)	0/53 (0%)
Douleurs abdominales	44/198 (22,2%)	4/154 (2,6%)	28/161 (17,4%)	45/104 (43,3%)
Flatulences	23/50 (46%)		30/50 (60%)	
Anorexie		0/51 (0%)	1/45 (2,2%)	
Éruption cutanée	0/49 (0%)			0/53 (0%)
Ballonnements	5/99 (5,1%)		10/50 (20%)	0/53 (0%)
Gastro-entérite	8/48 (16,7%)	5/49 (10,2%)		
Fièvre	4/48 (8,3%)	9/93 (9,7%)	1/44 (2,3%)	
Céphalées	2/97 (2,1%)	3/49 (6,1%)		1/53 (1,9%)
Dilatation anale		14/44 (31,8%)	21/94 (22,3%)	8/50 (16%)
Infection respiratoire haute	18/97 (18,6%)	21/146 (14,4%)	17/94 (18,1%)	6/50 (12%)
Infection respiratoire basse	0/48 (0%)	2/49 (4,1%)		
Bronchite	2/48 (4,2%)	0/49 (0%)		
Syndrome pseudo grippal	1/48 (2,1%)	1/49 (2%)		
Grippe	1/48 (2,1%)	2/49 (4,1%)		
Laryngite	2/48 (4,2%)	0/49 (0%)		
Toux	1/48 (2,1%)	0/49 (0%)		
Rhinopharyngite	4/48 (8,3%)	5/49 (10,2%)		
Maux de gorge	0/48 (0%)	2/49 (4,1%)		
Fécalome	8/27 (30%)	6/95 (6,3%)	22/139 (15,8%)	11/74 (14,9%)
Fissure anale		9/95 (9,5%)	14/139 (10,1%)	5/50 (10%)
Selles dures	18/98 (18,4%)	3/93 (3,2%)	29/144 (20,1%)	2/50 (4%)
Infection urinaire	1/48 (2,1%)	1/49 (2%)		
Polyurie	1/48 (2,1%)	1/49 (2%)		
Ulcération buccale	0/48 (0%)	1/49 (2%)		
Douleurs dentaires	1/48 (2,1%)	0/49 (0%)		

Varicelle	3/48 (6,3%)	1/49 (2%)		
Défécation douloureuse	8/50 (16%)		25/50 (50%)	
Effort de poussée	18/50 (36%)		28/50 (56%)	
Rhinorrhée		3/44 (6,8%)	2/94 (2,1%)	2/50 (4%)
Éruption cutanée (allergie)		5/44 (11,4%)	1/44 (2,3%)	
Eczéma	1/48 (2,1%)	1/49 (2%)		
Infection de l'oreille	1/48 (2,1%)	1/49 (2%)		
Infection oculaire	1/48 (2,1%)	0/49 (0%)		
Déshydratation	1/48 (2,1%)	0/49 (0%)		
Infection virale (autre)	1/48 (2,1%)	1/49 (2%)		

Tableau V : Récapitulatif des effets indésirables chez l'enfant

2.2.1. Méta-analyse

Aucune agrégation de données n'a pu se faire sur la partie pédiatrique.

2.2.2. Analyse descriptive

Douleurs abdominales

PEG 3350 versus placebo

Des douleurs abdominales ont été retrouvées chez 39% des enfants prenant le PEG 3350 contre 45% prenant le placebo dans l'étude Thomson 2007.

Dans l'étude Modin 2018, 6 patients sous PEG 3350 (12,2%) et 22 patients sous placebo (41,5%) présentaient des douleurs abdominales possiblement liées au traitement.

Osmotiques entre eux

PEG 4000 contre PEG 3350

Les résultats trouvés dans les études Savino 2012 et Noor 2018 n'ont pas été exploités devant un risque de biais trop important.

PEG 3350 ou 4000 versus Lactulose

L'analyse du risque de biais ne permettait pas de donner les effets indésirables retrouvés dans les études Wang 2012 et Voskuijl 2004.

Ballonnements

PEG 3350 versus placebo

Dans l'étude Modin 2018, un seul patient a signalé des ballonnements, celui-ci étant dans le groupe PEG 3350.

Osmotiques entre eux

Les données de l'article Voskuijl 2004 n'ont pas été retenues à cause du risque de biais.

Flatulences

Seul l'article Voskuijl 2004 a recensé des flatulences, celles-ci ne pouvant être retenues du fait d'un risque de biais trop important.

Diarrhées

Osmotiques entre eux

PEG 4000 versus Lactulose

Seuls les résultats de l'étude Treepongkaruna 2014 comparant le PEG 4000 au Lactulose ont pu être relevés du fait du risque de biais élevé des autres études (Wang 2012 et Dupont 2005). Celle-ci observait 3 patients (6,8%) avec des diarrhées dans le groupe PEG 4000 contre 1 patient (2,3%) dans le groupe Lactulose.

PEG 3350 versus Lactulose

L'analyse du risque de biais n'a pas permis de retenir les données de l'article Voskuijl 2004.

PEG 3350 versus PEG 4000

Les résultats du seul article comparant ces molécules (Noor 2018) n'ont pas été analysés devant une analyse de risque de biais défavorable.

Nausées

PEG 3350 versus placebo

L'étude Modin 2018 ne retrouvait aucun patient avec des nausées dans les deux groupes.

Osmotiques entre eux

PEG 4000 versus PEG 3350

Dans l'article Savino 2012, les nausées étaient significativement moins présentes ($p=0,003$) dans le groupe PEG 4000 avec 1 patient atteint (2%) contre 9 patients dans le groupe PEG 3350 (21%).

L'étude Noor 2018 n'a pas pu être retenue à cause du risque de biais.

PEG 3350 versus Lactulose

L'étude Voskuilj 2004 présentait un risque de biais trop important pour que les données soient retenues.

Vomissements

PEG 3350 versus placebo

L'étude Modin 2018 ne retrouvait aucun patient avec des vomissements dans les deux groupes.

Osmotiques entre eux

PEG 4000 versus Lactulose

L'étude Treepongkaruna 2014 ne relevait pas de vomissements dans le groupe Lactulose contre 3 patients (6,8%) dans le groupe PEG 4000.

PEG 3350 versus Lactulose

L'étude Voskuilj 2004 n'a pas pu être retenue à cause du risque de biais.

PEG 4000 versus PEG 3350

L'analyse du risque de biais étant défavorable, les données de l'étude Noor 2018 n'ont pas pu être retenues.

Discussion

1. Principaux résultats

1.1. Efficacité

Chez les adultes, les résultats de cette méta-analyse démontrent que les laxatifs osmotiques sont plus efficaces que le placebo dans le traitement de la constipation. Les macrogols évalués ensemble (2 études avec du PEG 3350 et 1 étude avec du PEG 4000) se révèlent plus efficaces que le placebo sur le nombre de selles par semaine.

Il existe une amélioration du critère de plus de 3 selles par semaine sur deux méta-analyses différentes avec, en variable continue, une différence significative entre l'agrégation des résultats d'une étude sur le PEG 3350 et une sur le Magnésium contre placebo. En variable dichotomique, il existe aussi une différence significative en faveur des osmotiques (1 PEG 4000, 1 PEG 3350, 1 Lactulose) contre placebo. Enfin, une moindre dureté des selles est en faveur des Macrogols (1 PEG 3350 et 1 PEG 4000) contre placebo.

Pour la pédiatrie, seul le PEG 3350 a pu être méta-analysé contre placebo (2 études), confirmant sa supériorité chez les enfants sur le nombre de selles par semaine.

Pour la partie adulte, l'analyse descriptive retrouve que les Macrogols 4000 et 3350 sont supérieurs au placebo pour le nombre de selles par semaine et pour le critère de plus de 3 selles par semaine. Le PEG 3350 est aussi plus efficace que le placebo concernant le nombre de patients avec des selles dures, la sensation d'évacuation incomplète, les efforts de poussée à la défécation, le nombre de semaines avec une amélioration des critères de Rome et le fait de n'avoir aucun critère de Rome. On ne retrouve en revanche pas de supériorité du PEG 4000 par rapport au placebo concernant les efforts de poussées et la dureté des selles (contrairement à la méta-analyse). Les Lactulose, Magnésium et Lactitol sont chacun

supérieur au placebo sur le nombre de selles par semaine, le Lactulose démontrant aussi une efficacité supérieure sur le fait d'avoir plus de trois selles par semaine.

Sur une des deux études comparant le PEG 4000 au PEG 3350, le PEG 4000 est plus efficace que le PEG 3350 pour le nombre de selles par semaine, le pourcentage de patients présentant une amélioration des critères de Rome et le pourcentage de selles dures. La deuxième étude ne permet pas de conclure à une supériorité d'un macrogol par rapport à l'autre mais retrouve une réelle amélioration de la constipation sous PEG par rapport au début de l'étude (sans traitement). Enfin, on ne note pas de différence significative pour le nombre de selles par semaine entre le Sorbitol et le Lactulose.

Chez les enfants, le PEG 3350 est supérieur au placebo concernant le nombre de selles par semaine pour l'un des deux articles traitant ce sujet, le deuxième ne retrouvant pas de différence significative entre les deux groupes. Le nombre complet de défécations par semaine et le pourcentage de selles dures sont eux aussi en faveur du PEG 3350.

Les patients traités par le Macrogol 4000 présentent plus de selles par jour que ceux traités avec le Lactulose. Une autre étude est plus mitigée sur la supériorité du PEG 4000 concernant la fréquence des selles par semaine. Enfin, le PEG 4000 se révèle plus efficace que le PEG 3350 sur le nombre de jours avec des selles ainsi que le nombre de selles par semaine.

1.2. Tolérance

Les résultats de la méta-analyse sur la partie adulte témoignent que les laxatifs osmotiques sont bien tolérés par les patients.

Les laxatifs osmotiques dans leur ensemble (2 PEG 3350, 1 PEG 4000, 1 Lactulose, 1 Lactitol) ne sont pas responsables de plus de douleurs abdominales que le placebo. Il n'existe pas non plus de différence significative en agrégeant les Macrogols ensemble (1 PEG 4000, 2 PEG 3350) contre placebo. Il n'est pas observé plus de ballonnements entre certains osmotiques

(1 PEG 3350, 1 PEG 4000 et 1 Lactitol) et le placebo. Il n'est pas constaté de différence significative entre osmotiques (1 PEG 4000, 1 PEG 3350, 1 Lactulose et 1 Lactitol) et placebo pour les flatulences. Les diarrhées sont elles aussi comparables entre les laxatifs (1 PEG 3350, 1 Lactulose et 1 Lactitol) et le placebo. Enfin, il n'existe pas non plus de différence significative entre osmotiques (1 PEG 3350, 1 Lactulose) et placebo concernant les nausées.

Il n'a pas été possible de réaliser une méta-analyse sur la partie tolérance en pédiatrie.

L'analyse descriptive adulte démontre que le PEG 3350 et le Lactulose provoquent chacun plus de douleurs abdominales que le placebo de manière significative, ce qui n'est pas le cas du PEG 4000 contre placebo ou contre Lactulose. Il n'existe pas non plus de différence significative entre PEG 4000 et placebo concernant les ballonnements et les flatulences. Une étude analysant les PEG 4000 et 3350 à des dosages différents retrouve un effet-dose des Macrogols entraînant in fine des diarrhées de manière significative. En revanche, il n'est pas relevé de différence significative entre PEG 4000 et Lactulose pour ce critère. Le Lactitol montre une bonne tolérance avec une absence de différence significative contre placebo pour les douleurs abdominales, les flatulences et les ballonnements. Par contre, ils sont responsables de diarrhées de manière significative, confirmant leur efficacité. Enfin, des nausées et vomissements ont été relevés dans certains articles avec des résultats semblables entre les molécules sans conclusion de supériorité ou de non supériorité.

En pédiatrie, l'analyse descriptive retrouve un taux de nausées significativement moins important avec le PEG 4000 par rapport au PEG 3350. Les autres effets indésirables recensés (douleurs abdominales, ballonnements, flatulences, diarrhées, nausées et vomissements) ont des valeurs proches entre les groupes sans significativité décrite.

2. Autres données de la littérature

En 2016, Minguez effectuait une revue systématique sans méta-analyse pour évaluer l'efficacité du PEG contre placebo et contre d'autres laxatifs par voies orale et rectale (42). Il en ressortait que le PEG avec ou sans électrolytes était plus efficace que le placebo et que le Lactulose pour le traitement de la constipation fonctionnelle, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant. De plus, il était d'une efficacité comparable à d'autres laxatifs comme l'Hydroxyde de Magnésium, la Paraffine liquide ou le Phosphate de sodium. Il n'existait pas d'analyse de biais des différentes études, certaines études ayant un risque de biais élevé d'après notre propre analyse.

La revue systématique de Robichaud de 2010 comparait le PEG et le Lactulose dans les populations adulte et pédiatrique (43). Les principaux résultats indiquaient que le PEG était meilleur que le Lactulose concernant la fréquence des selles par semaine, la consistance des selles, la diminution des douleurs abdominales et la nécessité de traitements de secours. Les méta-analyses effectuées sur l'efficacité des traitements incluaient des études au haut risque de biais d'après l'analyse de risque réalisée en amont. La tolérance n'était quant à elle pas évaluée.

Dans la revue de Katelaris de 2016, l'objectif était de comparer l'efficacité du PEG et du PEG avec électrolytes contre placebo ou contre le Lactulose dans une population adulte (44). Il en résultait que le Polyéthylène glycol avec et sans électrolytes était un traitement efficace avec une bonne tolérance clinique pour la constipation de l'adulte. La méta-analyse retrouvait une supériorité des PEG contre placebo et contre Lactulose. Il n'existait pas d'analyse de biais des différentes études dans cette revue: certains articles inclus dans leur méta-analyse étaient à risque de biais élevé d'après notre analyse.

La méta-analyse de Belsey réalisée en 2010 concernait l'efficacité du PEG contre placebo, contre Lactulose et contre des laxatifs non osmotiques dans une population adulte (45). Elle

concluait en une supériorité du Macrogol contre placebo et contre Lactulose pour le nombre de selles par semaine. Il n'était par ailleurs pas retrouvé de différence d'efficacité entre les PEG 3350 et PEG 4000. Les résultats concernant la tolérance étaient plus hétérogènes avec, selon les études, une absence de différence significative entre molécules ou, à l'inverse, une augmentation des plaintes gastro-intestinales avec le PEG. En revanche, hormis une étude retrouvant plus de diarrhées avec le PEG, il n'existait pas de différence de tolérance entre Macrogol et Lactulose, ni de différence entre les différents Macrogols. Il est à noter qu'aucune analyse de biais n'a été décrite dans la réalisation de leur méta-analyse incluant de fait des études exclues dans celle-ci.

Dans l'article de Chen 2014, une méta-analyse a été effectuée pour comparer l'efficacité du PEG contre des laxatifs non-PEG (Lactulose, Hydroxyde de Magnésium, Huile de Paraffine, les Fibres d'acacia, le Psyllium et le Fructose) chez les enfants (46). Les résultats de cette méta-analyse ont indiqué que la fréquence des selles par semaine ne différait pas significativement entre les enfants traités par PEG et ceux traités par des laxatifs non-PEG. Cependant, l'odd ratio combiné a montré une supériorité du PEG par rapport aux laxatifs non-PEG dans la désimpaction fécale. Les mêmes effets indésirables étaient recensés que ceux de cette méta-analyse sans recherche de significativité. Une analyse de biais a été effectuée en amont de la méta-analyse retrouvant des résultats différents de la nôtre, les auteurs ont donc inclus des études exclues dans celle présentée ici.

La revue systématique avec méta-analyse réalisée par Gordon en 2016 chez les enfants concernait l'efficacité et la tolérance des laxatifs osmotiques entre eux, contre placebo, contre d'autres classes de laxatifs et contre lavements (47). Dans cette revue, le PEG était plus efficace que le placebo sur la fréquence des selles avec un effet-dose relevé. Le Macrogol se révélait aussi être d'une efficacité supérieure au Lactulose et au Magnésium avec des effets indésirables semblables à ceux retrouvés dans notre revue. De plus, le Magnésium semblait plus efficace que le Lactulose sur le nombre de selles par semaine. Il n'existait pas de

différence significative entre Lactulose et Lactitol concernant ce critère. Par ailleurs, l'analyse de biais réalisée constatait de nombreuses études avec un risque de biais élevé ou incertain incluses dans leur analyse ce qui diffère de la nôtre.

3. Forces et faiblesses

Les principales forces de cette revue systématique résident dans le fait qu'elle évalue l'efficacité et la tolérance de tous les laxatifs osmotiques présents sur le marché, étudiés dans des essais randomisés, contrôlés et en aveugle. Elle analyse à la fois les populations adulte et pédiatrique pour une approche globale de la population générale. Ses critères de jugement d'efficacité et de tolérance sont au plus proche de l'intérêt clinique des patients. Mais sa véritable force réside en une analyse de biais stricte de chaque étude puis de chaque critère de jugement dans le but d'évaluer au mieux la qualité méthodologique de chaque article. Seuls les critères au risque de biais faible ont été inclus dans la méta-analyse et dans l'analyse descriptive de cette revue. D'après nos recherches, cette revue est la première à offrir une exclusion systématique des résultats avec un risque de biais incertain ou élevé permettant une évaluation la plus juste possible de l'efficacité et de la sécurité des laxatifs osmotiques étudiés. Car il paraît hasardeux de se fier à des résultats pour lesquels un risque de biais est probable, comment les interpréter et les utiliser avec confiance ?

Les principales faiblesses de cette étude sont dues au fait que, par une méthodologie sévère, peu d'articles ont pu être retenus et donc comparés entre eux. Par ailleurs, les critères de jugement choisis dans les différentes études étant disparates par la diversité des symptômes définissant la constipation, les possibilités de comparaison en ont été réduites. Ces limites sont liées aux études elles-mêmes et non pas à ce travail. De plus, de nombreux articles présentent un critère principal combiné ce qui engendre un risque de biais accru et une impossibilité de comparaison avec d'autres études. Enfin, devant l'absence de déviation

standard de certains articles, la méta-analyse a été amputée de certaines données qui auraient pu se révéler significatives.

Conclusion

Les laxatifs osmotiques sont une classe thérapeutique de laxatifs recommandés en première intention dans le traitement de la constipation fonctionnelle chez l'adulte et chez l'enfant.

Cette revue systématique s'est intéressée aux différents laxatifs osmotiques existant sur le marché (PEG 3350, PEG 4000, Lactulose, Lactitol, Sorbitol et Magnésium) afin d'évaluer leur efficacité et leur tolérance. Sur 1668 articles, 24 essais randomisés contrôlés ont été retenus.

Une méta-analyse a été effectuée sur les études avec un risque de biais faible démontrant une efficacité supérieure des laxatifs osmotiques contre placebo concernant la fréquence des selles par semaine chez les adultes comme chez les enfants. L'analyse descriptive réalisée sur les études à faible risque de biais démontre une efficacité supérieure des laxatifs osmotiques contre placebo. Parmi les différents laxatifs, il existe une supériorité du PEG 4000 par rapport au PEG 3350 chez l'enfant comme chez l'adulte avec un effet-dose prouvé chez l'adulte. Il se révèle aussi plus efficace que le Lactulose en pédiatrie. En revanche, aucune supériorité n'est observée entre le Lactulose et le Sorbitol.

Les laxatifs osmotiques présentaient peu d'effets indésirables, la plupart digestifs et anodins, sans différence significative vis-à-vis du placebo hormis pour les macrogols qui entraînent plus de diarrhées chez les enfants, confirmant in fine leur efficacité.

En pratique, les laxatifs osmotiques sont des laxatifs sûrs et efficaces chez l'enfant comme chez l'adulte, ce qui confirme leur place en tant que traitement de première intention de la constipation fonctionnelle.

Le Doyen de l'UFR de Médecine,

Pr Pierre CLAVELOU



Le Président du Jury,

Pr Philippe VORILHON

Handwritten signature and date 'le 02/09/22' in black ink.

Bibliographie

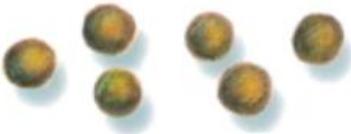
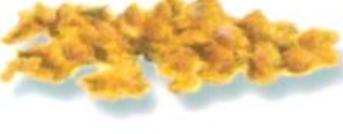
1. Explorations utiles et inutiles d'une constipation chronique de l'adulte [Internet]. FMC-HGE. [cité 29 juill 2022]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/explorations-utiles-et-inutiles-dune-constipation-chronique-de-ladulte/
2. OMG - Top 50 des RC [Internet]. Observatoire de la médecine générale. 2009 [cité 29 juill 2022]. Disponible sur: <http://omg.sfm.org/content/donnees/top25.php>
3. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393-1407e5.
4. MedG) V (admin. Constipation de l'enfant [Internet]. MedG. 2018 [cité 29 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.medg.fr/constipation-de-lenfant/>
5. MION F. Conseil de pratique : Constipation [Internet]. 2018 [cité 31 juill 2022]. Disponible sur: https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Bibliotheque_scientifique/cp035-constipation_2018.pdf
6. Les PEG (polyéthylène glycol) [Internet]. Palli-Science : site officiel de formation en soins palliatifs et oncologie de 1ère ligne. 2013 [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: <https://palli-science.com/content/les-peg-polyethyleneglycol>
7. Médicaments de la constipation [Internet]. [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-de-la-constipation>
8. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. 2017 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0290067.htm>
9. Résumé des caractéristiques du produit - LACTULOSE VIATRIS 10 g/15 ml, solution buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2022 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65533971&typedoc=R>
10. Résumé des caractéristiques du produit - IMPORTAL 10 g, poudre pour solution buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2016 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66100784&typedoc=R>
11. FDA. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. 2020 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varAppNo=211281>
12. Résumé des caractéristiques du produit - SORBITOL DELALANDE 5 g, poudre pour solution buvable en sachet-dose - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2021 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67851645&typedoc=R>
13. Open Medic : base complète sur les dépenses de médicaments en 2021 | L'Assurance Maladie [Internet]. [cité 30 juill 2022]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/open-medic-base-complete-depenses-medicaments-2021>

14. Résumé des caractéristiques du produit - MANNITOL 20 POUR CENT B. BRAUN, solution injectable hypertonique pour perfusion en flacon verre - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62093602&typedoc=R>
15. Bousageon R, Huas C, Rat C, Pouchain D, Renard V, Supper I, et al. Reconstruire l'Evidence Based pour une décision médicale partagée. Evaluation de l'efficacité et de la sécurité des médicaments fondée sur une revue systématique des essais cliniques randomisés et des méta-analyses. *exercer*. 1 janv 2017;90-4.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 21 juill 2009;6(7):e1000097.
17. 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:l4898.
18. DiPalma JA, Cleveland MV, McGowan J, Herrera JL. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. juill 2007;102(7):1436-41.
19. DiPalma JA, DeRidder PH, Orlando RC, Kolts BE, Cleveland MB. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of the safety and efficacy of a new polyethylene glycol laxative. *Am J Gastroenterol*. févr 2000;95(2):446-50.
20. Couturier D. [Comparative study of Forlax and Transipeg in the treatment of functional constipation in the adult]. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris)*. juin 1996;32(3):135-40.
21. Attar A, Lémann M, Ferguson A, Halphen M, Boutron MC, Flourié B, et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *Gut*. févr 1999;44(2):226-30.
22. Chaussade S, Minić M. Comparison of efficacy and safety of two doses of two different polyethylene glycol-based laxatives in the treatment of constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. janv 2003;17(1):165-72.
23. Lederle FA, Busch DL, Mattox KM, West MJ, Aske DM. Cost-effective treatment of constipation in the elderly: a randomized double-blind comparison of sorbitol and lactulose. *Am J Med*. nov 1990;89(5):597-601.
24. Sanders JF. Lactulose syrup assessed in a double-blind study of elderly constipated patients. *J Am Geriatr Soc*. mai 1978;26(5):236-9.
25. Corazziari E, Badiali D, Bazzocchi G, Bassotti G, Roselli P, Mastropaolo G, et al. Long term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut*. avr 2000;46(4):522-6.
26. McGraw T. Safety of polyethylene glycol 3350 solution in chronic constipation: randomized, placebo-controlled trial. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:173-80.

27. Corazziari E, Badiali D, Habib FI, Reboa G, Pitto G, Mazzacca G, et al. Small volume isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in treatment of chronic nonorganic constipation. *Dig Dis Sci.* août 1996;41(8):1636-42.
28. Bass P, Dennis S. The laxative effects of lactulose in normal and constipated subjects. *J Clin Gastroenterol.* 1981;3 Suppl 1:23-8.
29. Chassagne P, Ducrotte P, Garnier P, Mathiex-Fortunet H. Tolerance and Long-Term Efficacy of Polyethylene Glycol 4000 (Forlax®) Compared to Lactulose in Elderly Patients with Chronic Constipation. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(4):429-39.
30. Mori S, Tomita T, Fujimura K, Asano H, Ogawa T, Yamasaki T, et al. A Randomized Double-blind Placebo-controlled Trial on the Effect of Magnesium Oxide in Patients With Chronic Constipation. *J Neurogastroenterol Motil.* 30 oct 2019;25(4):563-75.
31. Morishita D, Tomita T, Mori S, Kimura T, Oshima T, Fukui H, et al. Senna Versus Magnesium Oxide for the Treatment of Chronic Constipation: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Gastroenterol.* 22 sept 2020;
32. Vanderdonckt J, Coulon J, Denys W, Ravelli G. Study of the laxative effect of lactitol (importal(R)) in an elderly institutionalized, but not bedridden, population suffering from chronic constipation. *J Clin Exp Gerontol.* 1990;12(3):171-189.
33. Treepongkaruna S, Simakachorn N, Pienvichit P, Varavithya W, Tongpenyai Y, Garnier P, et al. A randomised, double-blind study of polyethylene glycol 4000 and lactulose in the treatment of constipation in children. *BMC Pediatr.* 19 juin 2014;14:153.
34. Dupont C, Leluyer B, Maamri N, Morali A, Joye JP, Fiorini JM, et al. Double-blind randomized evaluation of clinical and biological tolerance of polyethylene glycol 4000 versus lactulose in constipated children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* nov 2005;41(5):625-33.
35. Savino F, Viola S, Erasmo M, Di Nardo G, Oliva S, Cucchiara S. Efficacy and tolerability of peg-only laxative on faecal impaction and chronic constipation in children. A controlled double blind randomized study vs a standard peg-electrolyte laxative. *BMC Pediatr.* 15 nov 2012;12:178.
36. Wang Y, Wang B, Jiang X, Jiang M, Xu C, Shao C, et al. Polyethylene glycol 4000 treatment for children with constipation: A randomized comparative multicenter study. *Exp Ther Med.* mai 2012;3(5):853-6.
37. Cao Y, Liu SM. Lactulose for the treatment of Chinese children with chronic constipation: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* déc 2018;97(52):e13794.
38. Bekkali NLH, Hoekman DR, Liem O, Bongers MEJ, van Wijk MP, Zegers B, et al. Polyethylene Glycol 3350 With Electrolytes Versus Polyethylene Glycol 4000 for Constipation: A Randomized, Controlled Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* janv 2018;66(1):10-5.
39. Voskuijl W. PEG 3350 (Transipeg) versus lactulose in the treatment of childhood functional constipation: a double blind, randomised, controlled, multicentre trial. *Gut.* 1 nov 2004;53(11):1590-4.
40. Thomson MA, Jenkins HR, Bisset WM, Heuschkel R, Kalra DS, Green MR, et al. Polyethylene glycol 3350 plus electrolytes for chronic constipation in children: a double blind, placebo controlled, crossover study. *Arch Dis Child.* nov 2007;92(11):996-1000.

41. Modin L, Walsted AM, Dalby K, Jakobsen MS. Polyethylene Glycol Maintenance Treatment for Childhood Functional Constipation: A Randomized, Placebo-controlled Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* déc 2018;67(6):732-7.
42. Mínguez M, López Higuera A, Júdez J. Use of polyethylene glycol in functional constipation and fecal impaction. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(12):790-806.
43. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. Cochrane Colorectal Cancer Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 7 juill 2010 [cité 29 juill 2022]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007570.pub2>
44. Katelaris P, Naganathan V, Liu K, Krassas G, Gullotta J. Comparison of the effectiveness of polyethylene glycol with and without electrolytes in constipation: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 31 mars 2016;16:42.
45. Belsey JD, Geraint M, Dixon TA. Systematic review and meta analysis: polyethylene glycol in adults with non-organic constipation. *Int J Clin Pract.* juin 2010;64(7):944-55.
46. Chen SL, Cai SR, Deng L, Zhang XH, Luo TD, Peng JJ, et al. Efficacy and complications of polyethylene glycols for treatment of constipation in children: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* oct 2014;93(16):e65.
47. Gordon M, MacDonald JK, Parker CE, Akobeng AK, Thomas AG. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 août 2016;2016(8):CD009118.

ANNEXE I : Échelle de Bristol (5)

Type 1		Boules dures séparées (scyballes), difficiles à expulser
Type 2		Selle moulée mais faite de grumeaux apparents
Type 3		Selle moulée et craquelée
Type 4		Selle moulée lisse et molle
Type 5		Morceaux solides mais mous, clairement séparés les uns des autres et faciles à expulser
Type 6		Selles pâteuses avec des morceaux solides non distincts les uns des autres
Type 7		Selles liquides



PRISMA 2009 Checklist

ANNEXE II : Checklist PRISMA 2009

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	75
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	13-15
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	15
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	16
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	16-17
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	16-17
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	16, 65-67
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	17
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	17
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	13, 17
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	17-18, 68-71
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	18
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	18



PRISMA 2009 Checklist

Page 1 of 2

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	17-18, 68-71
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	Not done
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	19
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	21-26
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	68-71
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	27-49
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	27-29, 33,37-40
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	68-71
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	Not done
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	50-52
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	55-56
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	57
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	18, 58-61

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

Page 2 of 2

ANNEXE III : Équation de recherche

Équations dans Cochrane

Équation 1

("glycol, polyethylene":ti,ab,kw OR "macrogols":ti,ab,kw OR "poly(oxyethylene)":ti,ab,kw OR "polyethyleneoxides":ti,ab,kw OR "tritons":ti,ab,kw OR "peg 300":ti,ab,kw OR "polyethylene oxides":ti,ab,kw OR "polyethylene glycol":ti,ab,kw OR "polyethyleneoxide":ti,ab,kw OR "macrogol":ti,ab,kw OR "polyglycols":ti,ab,kw OR "polyoxyethylenes":ti,ab,kw OR "polyethylene glycols":ti,ab,kw OR "polyethylene oxide":ti,ab,kw OR "polyoxyethylene":ti,ab,kw OR "peg 4000":ti,ab,kw OR "polyglycol":ti,ab,kw OR "peg 3350":ti,ab,kw OR "lactulose":ti,ab,kw OR "normase":ti,ab,kw OR "duphalac":ti,ab,kw OR "amivalex":ti,ab,kw OR "sorbitol":ti,ab,kw OR "glucitol":ti,ab,kw OR "D-Glucitol":ti,ab,kw OR "medevac":ti,ab,kw OR "lactitol":ti,ab,kw OR "Importal":ti,ab,kw OR "emportal":ti,ab,kw OR "mannitol":ti,ab,kw OR "osmitrol":ti,ab,kw)

AND

("constipate":ti,ab,kw OR "fecal retention":ti,ab,kw OR "costiveness":ti,ab,kw OR "difficulty defecating":ti,ab,kw OR "difficulty passing stool":ti,ab,kw OR "obstipation":ti,ab,kw OR "colonic inertia":ti,ab,kw OR "dyschezia":ti,ab,kw OR "constipated":ti,ab,kw OR "retention fecal":ti,ab,kw OR "difficulty opening bowels":ti,ab,kw OR "faecal impaction":ti,ab,kw OR "constipation":ti,ab,kw OR "constipating":ti,ab,kw)

AND

(randomized:ti,ab,kw OR placebo:ti,ab,kw OR randomly:ti,ab,kw OR trial:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR trials:ti,ab,kw)

Équation 2

("mild cathartic":ti,ab,kw "laxatives":ti,ab,kw OR "laxative":ti,ab,kw) AND ("osmotic":ti,ab,kw OR "osmoses":ti,ab,kw OR "osmosis":ti,ab,kw)

AND

(randomized:ti,ab,kw OR placebo:ti,ab,kw OR randomly:ti,ab,kw OR trial:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR trials:ti,ab,kw)

Équations dans Embase :

Équation 1

((('macrogol derivative'/exp OR 'macrogol'/exp OR 'tyloxapol'/exp OR 'peg 300' OR 'lactulose'/exp OR amivalex OR 'sorbitol'/exp OR medevac OR 'lactitol'/exp OR 'mannitol'/exp) AND ('constipation'/exp OR 'constipation therapy'/exp OR 'fecal retention'/exp) AND (random* OR 'placebo'/exp) OR ((('macrogol derivative'/exp OR 'macrogol'/exp OR 'tyloxapol'/exp OR 'peg 300' OR 'lactulose'/exp OR amivalex OR 'sorbitol'/exp OR medevac OR 'lactitol'/exp OR 'mannitol'/exp) AND ('constipation'/exp OR 'constipation therapy'/exp OR 'fecal retention'/exp) AND (random* OR 'placebo'/exp) AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial topic'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de))) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Équation 2

('laxative'/exp OR 'osmotic agent'/exp OR mildcathartic) AND ('constipation'/exp OR 'constipation therapy'/exp OR 'fecal retention'/exp) AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Équation dans PubMed :

Équation 1

("polyethylene glycols"[MH] OR "glycol, polyethylene"[TW] OR "macrogols"[TW] OR "poly(oxyethylene)"[TW] OR "polyethyleneoxides"[TW] OR "tritons"[TW] OR "peg 300"[TW] OR "polyethylene oxides"[TW] OR "polyethylene glycol"[TW] OR "polyethyleneoxide"[TW] OR "macrogol"[TW] OR "polyglycols"[TW] OR "polyoxyethylenes"[TW] OR "polyethylene glycols"[TW] OR "polyethylene oxide"[TW] OR "polyoxyethylene"[TW] OR "peg 4000"[TW] OR "polyglycol"[TW] OR "peg 3350"[TW] OR "lactulose"[MeSH Terms] OR "lactulose"[Text Word] OR "normase"[Text Word] OR "duphalac"[Text Word] OR "amivalex"[Text Word] OR "sorbitol"[MeSH Terms] OR "sorbitol"[Text Word] OR "glucitol"[Text Word] OR "D-Glucitol"[Text Word] OR "medevac"[Text Word] OR "lactitol"[Supplementary Concept] OR "lactitol"[Text Word] OR "Importal"[Text Word] OR "emportal"[Text Word] OR "mannitol"[MeSH Terms] OR "mannitol"[Text Word] OR "osmitrol"[Text Word])

AND

("constipation"[MH] OR "constipate"[TW] OR "fecal retention"[TW] OR "costiveness"[TW] OR "difficulty defecating"[TW] OR "difficulty passing stool"[TW] OR "obstipation"[TW] OR "colonic inertia"[TW] OR "dyschezia"[TW] OR "constipated"[TW] OR "retention fecal"[TW] OR "difficulty opening bowels"[TW] OR "faecal impaction"[TW] OR "constipation"[TW] OR "constipating"[TW])

AND

(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TIAB] OR groups[TIAB])

Équation 2

("laxatives"[MH] OR "mild cathartic"[TW] "laxatives"[TW] OR "laxative"[TW]) AND ("osmosis"[MH] OR "osmotic"[TW] OR "osmoses"[TW] OR "osmosis"[TW])

AND

(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TIAB] OR groups[TIAB])

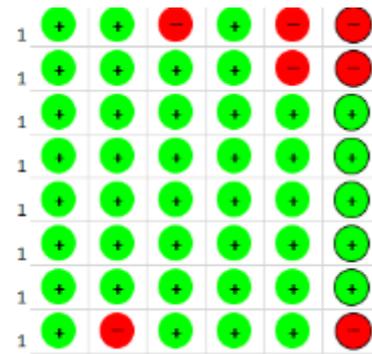
ANNEXE IV : Évaluation du risque de biais

Study ID	Comparator	Outcome	Weight	Risk of Bias Domains					Overall	
				Randomization process	Deviations from intended interve	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result		
Dipalma 2007	PEG 3350	Placebo	1	+	+	+	+	+	+	+
Di Palma 2000	PEG 3350	Placebo	1	+	+	+	+	+	+	+
Couturier 1996	PEG 4000	PEG 3350	1	+	+	+	+	+	+	+
Chaussade 2003	PEG 3350	PEG 4000	1	+	+	+	+	+	+	+
Lederle 1990	Sorbitol	Lactulose	1	+	+	+	+	+	+	+
Corazzari 2000	PEG 4000	Placebo	1	+	+	-	+	+	+	-
Corazzari 1996	PEG 4000	Placebo	1	+	+	+	+	+	+	+
BASS 1991	Lactulose	Placebo	1	+	+	+	+	+	+	+
Chassagne 2016	PEG 4000	Lactulose	1	+	+	+	+	-	-	-
Mori 2019	Magnesium	Placebo	1	+	+	+	+	+	+	+
Morishita 2020	Magnesium	Placebo	1	+	+	+	+	+	+	+
Vanderdonckt 1990	Lactitol	Placebo	1	+	+	+	+	+	+	+
Treepongkaruna	PEG 4000	Lactulose	1	+	+	+	+	+	+	+
Savino 2012	PEG 4000	PEG 3350	1	+	+	+	+	+	+	+
Wang 2012	PEG 4000	Lactulose	1	+	?	-	-	+	-	-
Voskuijl 2004	PEG 3350	Lactulose	1	+	-	+	+	+	+	-
Thomson 2007	PEg 3350	Placebo	1	+	+	+	+	+	+	+
Modin 2018	PEG 3350	Placebo	1	+	+	+	+	+	+	+
Di Palma 2007	PEG 3350	Placebo	1	+	+	+	+	+	+	+
Di Palma 2000	PEG 3350	Placebo	1	+	+	+	+	+	+	+
Attar 1999	PEG 3350	Lactulose	1	+	+	-	+	+	+	-
Sanders 1978	Lactulose	Placebo	1	+	+	+	+	+	+	+
Corazzari 2000	PEG 4000	Placebo	1	+	+	-	+	+	+	-
Corazzari1996	PEG 4000	Placebo	1	+	+	+	+	+	+	+

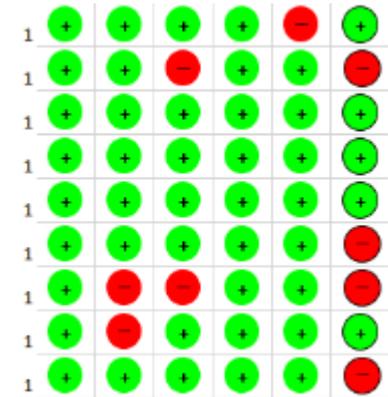
Morishita 2020	Magnesium	Placebo	More than three stools per week	1	
Noor 2018	PEG 3350	PEG 4000	More than three stools per week	1	
W Voskuijl 2004	PEG 3350	Lactulose	More than three stools per week	1	
Attar 1999	PEG 3350	Lactulose	Number of stools per day	1	
Sanders 1978	Lactulose	Placebo	Number of stools per day	1	
Treepongkaruna	PEG 4000	Lactulose	Number of stools per day	1	
Yuan Cao 2018	Lactulose	Placebo	Number of stools per day	1	
Di Palma 2007	PEG 3350	Placebo	Hard Stools	1	
Di palma 2000	PEG 3350	Placebo	Hard stools	1	
Couturier 1996	PEG 4000	PEG 3350	Hard stools	1	
Corazziari 2000	PEG 4000	Placebo	Hard stools	1	
Corazziari 1996	PEG 4000	Placebo	Hard stools	1	
Dupont 2005	PEG 4000	Lactulose	Hard Stools	1	
Thomson 2007	PEG 3350	Placebo	Hard stools	1	
Di Palma 2007	PEG 3350	Placebo	Straining	1	
Attar 1999	PEG 3350	Lactulose	Straining	1	
Chaussade 2003	PEG 3350	PEG 4000	Straining	1	
Corazziari 2000	PEG 4000	Placebo	Straining	1	
Corazziari 1996	PEG 4000	Placebo	Straining	1	
Mori 2019	Magnesium	Placebo	Straining	1	
Morishita 2020	Magnesium	Placebo	Straining	1	
Thomson 2007	PEG 3350	Placebo	Straining	1	
Di Palma 2007	PEG 3350	Placebo	Sensation of incomplete evacuation	1	
Chaussade 2003	PEG 3350	PEG 4000	Sensation of incomplete evacuation	1	
Mori 2019	Magnesium	Placebo	Sensation of incomplete evacuation	1	
Morishita 2020	Magnesium	Placebo	Sensation of incomplete evacuation	1	
Di palma 2007	PEG 3350	Placebo	No rome criteria	1	
Coraziarri 2000	PEG 4000	Placebo	No rome criteria	1	
Modin 2018	PEG 3350	Placebo	No rome criteria	1	
Di palma 2007	PEG 3350	Placebo	Improvement of rome criterias	1	
Couturier 1996	PEG 4000	PEG 3350	Improvement of rome criterias	1	

Di palma 2007	PEG 3350	Placebo	Abdominal pain	1	+	+	+	+	+	+
Mc Graw 2016	PEG 3350	Placebo	Abdominal pain	1	+	+	+	+	+	+
Corazziari 1996	PEG 4000	Placebi	Abdominal pain	1	+	+	+	+	+	+
Chassagne 2016	PEG 4000	Lactulose	Abdominal pain	1	+	+	+	+	+	+
Vanderdonckt 1990	Lactitol	Placebo	Abdominal pain	1	+	+	+	+	+	+
Savino 2012	PEG 4000	PEG 3350	Abdominal pain	1	+	+	+	-	-	-
Wang 2012	PEG 4000	Lactulose	Abdominal pain	1	+	?	-	+	+	-
Noor 2018	PEG 3350	PEG 4000	Abdominal pain	1	+	-	-	+	+	-
Voskuijl 2004	PEG 3350	Lactulose	Abdominal pain	1	+	-	+	+	+	-
Thomson 2007	PEG 3350	Placebo	Abdominal pain	1	+	+	+	+	+	+
Modin 2018	PEG 3350	Placebo	Abdominal pain	1	+	+	+	+	+	+
Bass 1991	Lactulose	Placebo	Abdominal pain	1	+	+	+	+	+	+
Attar 1999	PEG 3350	Lactulose	Abdominal pain	1	+	+	-	+	-	-
Lederle 1990	Sorbitol	Lactulose	Abdominal pain	1	+	+	+	+	-	-
Attar 1999	PEG 3350	Lactulose	Diarrhea	1	+	+	-	+	-	-
Chaussade 2003	PEG 3350	PEG 4000	Diarrhea	1	+	+	+	+	+	+
Lederle 1990	Sorbitol	Lactulose	Diarrhea	1	+	+	+	+	-	-
Mc Graw 2016	PEG 3350	Placebo	Diarrhea	1	+	+	+	+	+	+
Bass 1991	Lactulose	Placebo	Diarrhea	1	+	+	+	+	+	+
Chassagne 2016	PEG 4000	Lactulose	Diarrhea	1	+	+	+	+	+	+
Vanderdonckt 1990	Lactitol	Placebo	Diarrhea	1	+	+	+	+	+	+
Treepongkaruna 2014	PEG 4000	Lactulose	Diarrhea	1	+	+	+	+	+	+
Dupont 2005	PEG 4000	Lactulose	Diarrhea	1	?	+	+	-	+	!
Wang 2012	PEG 4000	Lactulose	Diarrhea	1	+	?	-	+	+	-
Noor 2018	PEG 3350	PEG 4000	Diarrhea	1	+	-	-	+	+	-
Voskuijl 2004	PEG 3350	Lactulose	Diarrhea	1	+	-	+	+	+	-
Attar 1999	PEG 3350	Lactulose	Bloating	1	+	+	-	+	-	-
Lederle 1990	Sorbitol	Lactulose	Bloating	1	+	+	+	+	-	-
Mc Graw 2016	PEG 3350	Placebo	Bloating	1	+	+	+	+	+	+
Corazziari 1996	PEG 4000	Placebo	Bloating	1	+	+	+	+	+	+
Vanderdonckt 1990	Lactitol	Placebo	Bloating	1	+	+	+	+	+	+
Voskuijl 2004	PEG 3350	Lactulose	Bloating	1	+	-	+	+	+	-
Modin 2018	PEG 3350	Placebo	Bloating	1	+	+	+	+	+	+

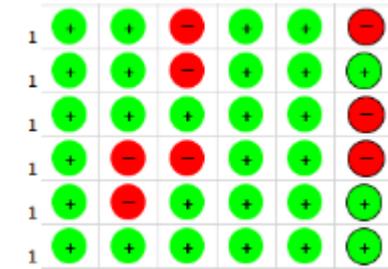
Attar 1999	PEG 3350	Lactulose	Flatulences
Lederle 1990	Sorbitol	Lactulose	Flatulences
Mc Graw 2016	PEG 3350	Placebo	Flatulences
Corazziani 1996	PEG 4000	Placebo	Flatulences
Bass 1991	Lactulose	Placebo	Flatulences
Chassagne 2016	PEG 4000	Lactulose	Flatulences
Vanderdonckt 1990	Lactitol	Placebo	Flatulences
Voskuijl	PEG 3350	Lactulose	Flatulences



Lederle 1990	Sorbitol	Lactulose	Nausea
Corazziani 2000	PEG 4000	Placebo	Nausea
Mc Graw 2016	PEG 3350	Placebo	Nausea
Bass 1991	Lactulose	Placebo	Nausea
Chassagne 2016	PEG 4000	Lactulose	Nausea
Savino 2012	PEG 4000	PEG 3350	Nausea
Noor 2018	PEG 3350	PEG 4000	Nausea
Voskuijl 2004	PEG 3350	Lactulose	Nausea
Modin 2018	PEG 3350	Placebo	Nausea



Attar 1999	PEG 3350	Lactulose	Vomiting
Corazziani 2000	PEG 4000	Placebo	Vomiting
Treepongkaruna 2014	PEG 4000	Lactulose	Vomiting
Noor 2018	PEG 3350	PEG 4000	Vomiting
Voskuijl 2004	PEG 3350	Lactulose	Vomiting
Modin 2018	PEG 3350	Placebo	Vomiting



SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISEIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

SUMMARY OF THE THESIS

Background: Oral osmotic laxatives are among the first-line treatments for functional constipation. Within the framework of the REB (Rebuilding the Evidence Base) project, the evaluation of the benefit-risk balance of oral osmotic laxatives in the treatment of functional constipation was relevant.

Objective: The objective of this study was to analyze the efficacy and safety of oral osmotic laxatives in the treatment of functional constipation in pediatric and adult populations.

Method: A systematic review was performed using the main databases (Cochrane, Embase and PubMed) by collecting randomized clinical trials comparing oral osmotic laxatives against placebo and oral osmotic laxatives against each other. The primary endpoints were based on treatment efficacy as well as treatment tolerability. Results from studies with risk of bias were not included.

Results: From 1668 articles, 24 were selected. A meta-analysis was performed with the articles with a low risk of bias. Other data that could not be included in the meta-analysis were described in the results section. The main results showed that osmotic laxatives were effective and well tolerated in both adults and children. Between the different osmotic laxatives, PEG 4000 was superior to PEG 3350 in both adults and children, with a demonstrated dose effect in adults. It was more effective than lactulose in pediatrics. No significant difference was observed between lactulose and sorbitol. There were very few adverse effects, all of which were mild and not severe, confirming that osmotic laxatives are the laxatives to use in first-line treatment of functional constipation.

Conclusion

Osmotic laxatives are effective and safe treatments for the treatment of functional constipation in adults and children.

PEG 4000 is the osmotic laxative that appears to be the most effective.

Keywords *Constipation, Osmotic laxatives, Efficacy, Safety, Rebuilding the Evidence Base, Systematic review*

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Contexte : Les laxatifs osmotiques oraux font partie des traitements de première intention de la constipation fonctionnelle. Dans le cadre du projet REB (Reconstruire l'Evidence Base), l'évaluation de la balance bénéfices risques des laxatifs osmotiques oraux dans le traitement de la constipation fonctionnelle était pertinente.

Objectif : L'objectif de cette étude était d'analyser l'efficacité et la tolérance des laxatifs osmotiques oraux dans le traitement de la constipation fonctionnelle en populations pédiatrique et adulte.

Méthode : Une revue systématique a été réalisée à l'aide des principales bases de données (Cochrane, Embase et PubMed) en recueillant les essais cliniques randomisés comparant les laxatifs osmotiques oraux contre placebo et les laxatifs osmotiques oraux entre eux. Les critères de jugements principaux étaient basés sur l'efficacité du traitement ainsi que la tolérance des traitements. Les résultats des études avec risques de biais n'ont pas été retenus.

Résultats : Parmi 1668 articles, 24 ont été sélectionnés. Une méta-analyse a été réalisée avec les articles avec un risque de biais faible. Les autres données qui ne pouvaient pas être incluses dans la méta-analyse ont été décrites dans la partie résultat. Les principaux résultats montraient que les laxatifs osmotiques étaient efficaces et avec une bonne tolérance chez l'adulte comme chez l'enfant. Entre les différents laxatifs osmotiques, il existait une supériorité du PEG 4000 par rapport au PEG 3350 chez l'adulte comme chez l'enfant avec un effet-dose démontré chez l'adulte. Il était plus efficace que le Lactulose en pédiatrie. Aucune différence significative n'a été observée entre le Lactulose et le Sorbitol. Il existait peu d'effets indésirables, tous étant légers et non sévères, ce qui confirmait que les laxatifs osmotiques étaient les laxatifs à utiliser en première intention dans le traitement de la constipation fonctionnelle.

Conclusion

Les laxatifs osmotiques sont des traitements efficaces et avec une bonne sécurité pour le traitement de la constipation fonctionnelle chez l'adulte et chez l'enfant. Le PEG 4000 est le laxatif osmotique qui paraît le plus efficace.

Mots clés *Constipation, Laxatifs osmotiques, Efficacité, Sécurité, Reconstruire l'Evidence Base, Revue systématique*