

Cette fiche actualisée en 2023 par les gastroentérologues du GFNG (Groupe Français de Neuro-Gastroentérologie) a pour but d'aider les praticiens à prescrire le linacotide aux patients atteints d'un syndrome de l'intestin irritable avec prédominance de constipation et tient compte des modalités spécifiques d'utilisation de ce médicament dans cette pathologie. Elle peut être téléchargée gratuitement sur le site du GFNG ([www.gfng.fr](http://www.gfng.fr)). Il existe une autre fiche d'information destinée au patient qui peut lui être remise lors de la consultation, également téléchargeable sur le site. Ces fiches ne se substituent pas à la notice du médicament.

### Indications et efficacité

Le linacotide (Constella®, Allergan Pharmaceuticals International Limited, Irlande) est un agoniste du récepteur de la guanylate cyclase de type C avec une activité sécrétoire et une activité analgésique au niveau viscéral. Il appartient à la classe des médicaments sécrétagogues. Le linacotide est métabolisé dans la lumière du tube digestif en son métabolite actif (des-tyrosine), qui agit au niveau de la face luminale des entérocytes.

Le linacotide est indiqué dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable modéré à sévère avec prédominance de constipation (SII-C) chez l'adulte. La molécule a une AMM au niveau européen dans le SII-C depuis 2012. Aux Etats-Unis, la FDA a aussi reconnu le linacotide dans le traitement de la constipation chronique idiopathique, mais à la posologie de 72 ou 145µg/jour. Il est recommandé par de nombreuses sociétés savantes (belge, britannique, américaine) en seconde ligne de traitement du SII-C, en cas d'échec des traitements laxatifs classiques. En effet, plusieurs études randomisées contrôlées contre placebo et une méta-analyse ont confirmé son efficacité dans cette indication. Dans les études randomisées réalisées, environ 35-40% des patients sont répondeurs dans le groupe traité par la molécule contre 15-20% des patients traités par placebo. Il peut être utilisé hors AMM dans la constipation chronique, en particulier si le traitement par prucalopride est insuffisant (en association ou non à ce dernier).

Les effets sur le transit sont généralement évaluables après 1 semaine de traitement déjà. Les recommandations belges sont toutefois d'évaluer la réponse au traitement après 6 semaines vu l'effet retardé sur la douleur. Il s'agit d'un traitement symptomatique, avec une perte d'efficacité sur le transit intestinal en quelques jours après l'arrêt de la molécule.

### Précautions d'emploi – Grossesse

Le linacotide n'est quasiment pas détectable dans le sang après prise orale à la dose thérapeutique. Il n'est donc pas contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale.

L'absorption de médicaments pris par voie orale peut être diminuée en cas de diarrhée sévère et/ou prolongée secondaire à la prise de linacotide. En particulier, l'efficacité des contraceptifs oraux ou de la lévothyroxine peut être diminuée dans ce cas.

La sécurité d'emploi du linacotide pendant la grossesse est inconnue, faute d'étude. Même si les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, il est donc préférable d'éviter l'utilisation du linacotide pendant la grossesse. Il n'est par ailleurs pas connu si le linacotide est excrété ou non dans le lait maternel. La molécule n'est pas renseignée sur le site [www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr) vu l'absence de disponibilité en France.

### Dose – Effets indésirables – Suivi médical

Le linacotide est commercialisé sous forme de gélules contenant 290 microgrammes, qui est la posologie usuelle à prendre en 1 prise quotidienne. Les conditionnements disponibles (selon les pays) sont de 10, 28 ou 90 gélules. Il existe également des gélules de 145 microgrammes commercialisées en Espagne.

Les contre-indications au linacotide sont l'allergie à la molécule ainsi que l'obstruction digestive.

L'effet secondaire le plus fréquemment rapporté est la diarrhée, habituellement légère à modérée et survenant chez < 20% des patients. Chez environ 1/3 des patients, la diarrhée disparaît au bout de 7 jours de traitement si celui-ci est poursuivi. La diarrhée peut parfois être sévère (2% des patients), avec risque de diminution de l'absorption d'autres médicaments. Si la diarrhée dure plus de 1 semaine et est sévère, il convient d'arrêter le traitement et de rechercher des troubles hydro-électrolytiques par biologie sanguine. La diarrhée s'arrête en quelques jours à l'arrêt du traitement.

Les autres effets indésirables fréquemment rapportés (> 1 %) sont les douleurs abdominales, la distension abdominale et les flatulences.

La prise de linacotide au cours d'un repas entraîne plus d'effets indésirables, en particulier de diarrhée, par rapport à sa prise à jeun ; il est donc recommandé de le prendre 30 minutes avant le repas.

### Disponibilité

Le linacotide a été approuvé par l'Agence européenne des médicaments mais n'est pas commercialisé en France. Un citoyen français peut toutefois obtenir le traitement au moyen d'une prescription française en se rendant dans une pharmacie d'un pays limitrophe où il est commercialisé (Espagne, Italie, Belgique, Suisse...), en demandant à son pharmacien si il accepte de le commander à l'étranger, en passant par une pharmacie internationale ou en le commandant dans une pharmacie en ligne d'un pays où il est commercialisé.

Le coût (hors frais de port éventuels) est d'environ 60 euros pour un mois de traitement (exemple : 56,20€ pour une boîte de 28 gélules en Belgique au 11/12/2023, hors frais de port).

### Références :

Johnston et al. Linacotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology* 2010 ; 139 (6) : 1877-1886.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2010.08.041.

Chey et al. Linacotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol*. 2012 ; 107 (11) : 1702-1712. doi: 10.1038/ajg.2012.254.

Black et al. Efficacy of Secretagogues in Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology* 2018 ; 155 (6) : 1753-1763. doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.021.

Résumé des caractéristiques du produit ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200602148073/anx\\_148073\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200602148073/anx_148073_fr.pdf))

### PRESCRIPTION TYPE

LINACLOTIDE 290 µg

Posologie : 1 gélule par jour

A prendre au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner

A tester durant 6 semaines

Valable pour 3 mois