

## FICHES DE TRANSPARENCE: MISE À JOUR

### ADHD

- Les preuves concernant l'éventualité d'un impact positif des acides gras oméga-3 et oméga-6 sur les symptômes d'ADHD chez les enfants atteints d'ADHD sont contradictoires et difficiles à interpréter en raison des différences entre les posologies, les formes d'administration et les durées de traitement étudiées. Lorsqu'un effet positif est observé, le bénéfice est limité<sup>1-3</sup>.
- Le méthylphénidate et l'atomoxétine ont un effet comparable sur les symptômes d'ADHD. Les études montrent que les formes de méthylphénidate à longue durée d'action donnent de meilleurs résultats que l'atomoxétine. En raison des défauts méthodologiques des études disponibles, ceci doit être confirmé par des études plus approfondies<sup>4,5</sup>.
- Chez les adultes atteints d'ADHD, la psychothérapie est susceptible de diminuer les symptômes d'ADHD. Le méthylphénidate, les amphétamines et l'atomoxétine sont plus efficaces qu'un placebo, mais ils provoquent aussi plus d'effets indésirables<sup>6</sup>. On ne dispose pas encore de données suffisantes en ce qui concerne l'innocuité d'un traitement médicamenteux prolongé.

### Troubles anxieux

- Deux nouvelles méta-analyses confirment le message de la dernière mise à jour de la Fiche de transparence: les antipsychotiques diminuent les symptômes du trouble anxieux généralisé à court terme (durée des études: max 8 semaines), mais ils ne présentent pas de bénéfice supplémentaire lorsqu'ils sont ajoutés chez des patients résistants au traitement de base par des antidépresseurs (avec ou sans benzodiazépines). Dans ces études, les antipsychotiques étaient souvent interrompus en raison des effets indésirables. Dans le trouble

anxieux généralisé, les antipsychotiques ne sont pas plus efficaces que les antidépresseurs et ils ne sont pas recommandés en raison de leurs effets indésirables fréquents et potentiellement graves<sup>7-10</sup>.

- Chez les enfants dépressifs, un risque accru de pensées suicidaires a été signalé suite à l'usage d'ISRS. Selon la FDA américaine, ce risque accru ne peut être exclu pour aucun antidépresseur<sup>11</sup>. Une nouvelle méta-analyse d'études randomisées contrôlées par placebo sur la fluoxétine, à partir de données individuelles, n'a pas observé de risque significativement accru de pensées suicidaires et de comportement suicidaire chez les jeunes souffrant de dépression<sup>12,13</sup>. On peut toutefois émettre quelques réserves sur cette méta-analyse. La plupart des données analysées provenaient d'études sponsorisées par le fabricant de la fluoxétine, et il n'est pas clair si les études non publiées ont également été incluses dans la méta-analyse. Les analyses portent principalement sur les 8 premières semaines de traitement vu que les données à long terme étaient rares. La méta-analyse ne permet donc pas de répondre définitivement à la controverse concernant l'innocuité des antidépresseurs chez les jeunes atteints de dépression.
- Il ressort d'une RCT menée chez des adolescents atteints de troubles anxieux que la thérapie comportementale et cognitive par internet est aussi efficace que la thérapie comportementale et cognitive en présence d'un psychologue (dans les deux cas, après 12 semaines, environ 30 % de succès versus 4 % dans le groupe témoin). Tant l'adolescent que ses parents bénéficiaient de la thérapie. La thérapie par internet offre des possibilités intéressantes dans ce groupe d'âge étant donné que la plupart des adolescents ne cherchent pas d'aide pour leur trouble anxieux<sup>14,15</sup>.

## Hypertrophie bénigne de la prostate

La FDA et l'EMA ont accepté l'indication « traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate » pour le tadalafil à 5 mg, un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 utilisé dans le traitement des troubles de l'érection. Deux études randomisées ont pu démontrer une amélioration statistiquement significative du score I-PSS (*International Prostate Symptom Score*, un questionnaire validé), en comparaison avec un placebo. La différence par rapport au placebo était de 2,6 points sur une échelle de 0 à 35, une différence minimale de 4 points étant considérée comme ayant un impact clinique<sup>16-18</sup>. Ces études ne donnent pas d'informations sur les associations éventuelles avec d'autres médicaments pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate, tels que les  $\alpha$ -bloquants ou les inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase.

## Insomnie

La Fiche de transparence signalait déjà que l'usage de zolpidem et de zaléplone (cette dernière n'est pas commercialisée en Belgique) était associé à un risque accru de parasomnies, d'amnésie et d'hallucinations. Les agences du médicament continuent à recevoir des notifications sur l'apparition de ces effets indésirables potentiellement graves<sup>19</sup>. Les médecins qui envisagent de prescrire du zolpidem doivent informer leurs patients de ce risque.

## Rhino-conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins)

- Dans le traitement local du rhume des foins, les glucocorticoïdes par voie nasale sont les mieux étudiés et les plus efficaces, mais cela peut prendre plusieurs jours avant d'obtenir un résultat satisfaisant. Dans des études de courte durée chez des patients présentant des symptômes modérés à sévères de rhume des foins, l'association d'azélastine (un antihistaminique

par voie nasale) et de fluticasone par voie nasale s'est avérée plus efficace que chacun de ces deux produits en monothérapie. Le traitement semblait efficace dès le premier jour. On ne dispose pas de données concernant un traitement de plus de 2 semaines<sup>20,21</sup>. Il n'existe pas d'association fixe de ces deux médicaments en Belgique.

- Un extrait allergénique de pollens de 5 sortes de graminées différentes pour la désensibilisation sublinguale a été étudié chez 633 patients adultes pendant 3 ans. Le traitement instauré 2 ou 4 mois avant le début de la saison des pollens a été comparé à un placebo. Le critère d'évaluation primaire était un score symptomatique de 0 à 18, qui tenait compte également de l'utilisation d'autres médicaments contre le rhume des foins. Après 3 ans de traitement, ce score s'élevait à 5,3 points dans le groupe placebo et à 3,5 points dans les groupes traités activement, une différence statistiquement significative mais dont l'impact clinique est limité. Aucune différence significative n'a été observée entre la plus courte et la plus longue durée de traitement. Les principaux effets indésirables étaient des démangeaisons buccales et une irritation de la gorge<sup>22,23</sup>.

## Fibrillation auriculaire

- La place des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) a déjà été discutée dans les Folia de mars 2012. La conclusion était qu'un antagoniste de la vitamine K reste le premier choix chez de nombreux patients, mais que le dabigatran et le rivaroxaban peuvent être des alternatives chez les patients chez qui un traitement par un antagoniste de la vitamine K est difficile à équilibrer. Entre-temps, l'apixaban a lui aussi été enregistré au niveau européen pour la prévention thromboembolique en cas de fibrillation auriculaire. On ne dispose toujours pas d'étude comparative entre les différents nouveaux anticoagulants oraux.

- La recherche d'un antidote pour les nou-

veaux anticoagulants oraux a fait l'objet de quelques études de petite taille. Le concentré de complexe prothrombique (PCC) neutraliserait l'effet antithrombotique du rivaroxaban, mais pas celui du dabigatran<sup>24,25</sup>. Les concentrations plasmatiques de dabigatran peuvent être réduites par dialyse, ce qui pourrait théoriquement diminuer l'effet antithrombotique<sup>26</sup>. Il n'y a pas de données concernant l'efficacité des facteurs de coagulation ou de plasma frais congelé comme antidotes pour le dabigatran<sup>27</sup>.

- Une mise à jour d'une revue de *Cochrane* sur les antiarythmiques pour le maintien du rythme sinusal après cardioversion modifie une conclusion antérieure. Après avoir inclus 11 nouvelles RCT, les auteurs de la méta-analyse concluent que le  $\beta$ -bloquant métoprolol diminue significativement le risque de récurrence de fibrillation auriculaire et que le sotalol, tout comme les autres antiarythmiques de classe IA (disopyramide et quinidine), est associé à une mortalité accrue: dans ces études, le traitement par le sotalol de 166 patients pendant 1 an fut associé à 1 décès supplémentaire<sup>28</sup>.

## Diabète de type 2

- L'exénatide par voie sous-cutanée à raison de 2 mg 1 x/semaine est enregistré au niveau européen, mais il n'est pas disponible à cette dose élevée actuellement en Belgique. Son efficacité sur le contrôle glycémique est comparable à celle d'autres antidiabétiques; des études avec des critères d'évaluation majeurs sont nécessaires pour situer la place exacte de ces médicaments dans la prise en charge du diabète de type 2. Dans une étude menée chez des patients n'ayant pas encore été traités pour un diabète de type 2, l'exénatide à usage hebdomadaire a été comparé à la metformine, à la pioglitazone ou à la sitagliptine. Après 26 semaines de traitement, aucune différence cliniquement significative n'a été constatée entre les groupes en ce

qui concerne le contrôle glycémique. La pioglitazone a entraîné une prise de poids corporel tandis qu'une réduction du poids corporel a été constatée avec les autres médicaments. Aucune notification d'hypoglycémie majeure n'a été rapportée<sup>29,30</sup>. Dans une autre étude, menée chez des patients avec un contrôle glycémique insuffisant sous antidiabétiques oraux, l'ajout d'exénatide à usage hebdomadaire a été comparé à l'ajout d'insuline glargine à raison d'une fois par jour. Après 84 semaines de traitement, la diminution de l'HbA1c était comparable dans les deux groupes. L'exénatide a entraîné une réduction du poids corporel tandis qu'une prise de poids a été constatée avec l'insuline glargine. Aucune notification d'hypoglycémie majeure n'a été rapportée<sup>31,32</sup>.

- L'efficacité des inhibiteurs de la DPP-4 (syn. gliptines) sur le contrôle glycémique est comparable à celle d'autres antidiabétiques oraux; des études avec des critères d'évaluation majeurs sont nécessaires pour situer la place exacte de ces médicaments dans la prise en charge du diabète de type 2. Une méta-analyse récente a regroupé les études dans lesquelles les gliptines ont été comparées à d'autres antidiabétiques. En monothérapie, l'efficacité des gliptines était comparable à celle de la metformine. En association avec la metformine, les gliptines semblaient aussi efficaces sur le taux d'HbA1c que la pioglitazone ou les sulfamidés, mais la perte de poids était plus importante<sup>33</sup>. Dans une étude, parue après la date de recherche de la méta-analyse, l'ajout de linagliptine à un traitement par la metformine a été aussi efficace que l'ajout du sulfamidé glimépiride<sup>34</sup>.

- Les patients avec un contrôle glycémique satisfaisant n'ont aucun intérêt à ajouter de l'insuline au stade précoce du diabète de type 2. Dans une étude chez des patients atteints d'un diabète de type 2 récemment diagnostiqué et bien contrôlé, l'ajout d'insuline au traitement pendant 6 ans n'a

pas entraîné de diminution du nombre d'incidents micro- et macrovasculaires<sup>35</sup>.

- Il est généralement recommandé, lors de l'instauration d'une insulinothérapie suite à l'échec d'un traitement par la metformine, de poursuivre le traitement par la metformine. Dans une méta-analyse, l'association de metformine à l'insuline s'est avérée un peu plus efficace que l'insuline seule en ce qui concerne le contrôle glycémique, la perte de poids et les besoins en insuline; en ce qui concerne l'apparition d'hypoglycémie sévère, les résultats n'étaient pas univoques. Aucun bénéfice significatif en termes de mortalité totale ou cardio-vasculaire n'a toutefois été retrouvé avec l'association. La plupart des études étaient cependant de courte durée (< 1 an) et les auteurs affirment que des études de plus longue durée sont nécessaires pour évaluer la plus-value de l'association de l'insuline à la metformine<sup>36</sup>.

### **Incontinence urinaire**

- Chez les hommes présentant une hyperactivité vésicale sans symptômes obstructifs, l'entraînement vésical est aussi efficace que l'oxybutynine sous forme de préparation à libération prolongée (non disponible en Belgique). Après 8 semaines d'entraînement vésical, la réduction du nombre de mictions était comparable à celle observée avec un traitement médicamenteux. L'entraînement vésical consistait en une rééducation périnéale supervisée, un apprentissage pour différer la miction, des techniques pour supprimer l'envie pressante d'uriner et l'apport limité de liquides le soir<sup>37,38</sup>.

- Deux revues systématiques récentes sur l'approche médicamenteuse de l'incontinence urinaire confirment la conclusion des Fiches de transparence: les anticholinergiques ont un effet statistiquement significatif mais leur impact clinique est limité. Il n'y a pas de différence pertinente entre les différents anticholinergiques en ce qui concerne leur efficacité. L'oxybutynine

à courte durée d'action entraîne plus souvent une sécheresse de la bouche, par rapport aux préparations à libération prolongée et aux anticholinergiques plus récents<sup>39,40</sup>.

- Une étude à petite échelle (n=58), menée chez des femmes ménopausées présentant une hyperactivité vésicale, n'a montré aucune différence entre un traitement par de faibles doses d'estrogènes administrées localement au moyen d'un anneau vaginal, et un traitement par l'oxybutynine par voie orale à raison de 5 mg 2 fois par jour. Après 12 semaines, la réduction du nombre de mictions était comparable dans les deux groupes (3 à 4,5 mictions de moins par jour). En Belgique, il n'existe pas d'anneau vaginal ne contenant que des estrogènes<sup>41,42</sup>.

- Une revue de Cochrane sur la toxine botulique a été récemment mise à jour et les auteurs ont modifié leur conclusion après avoir inclus 14 nouvelles études. Ils concluent que la toxine botulique est efficace chez les patients présentant une hyperactivité vésicale, mais ils attirent l'attention sur le fait qu'on ne dispose pas encore suffisamment de données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme, sur la dose idéale et sur l'intervalle d'administration. Les patients inclus dans les études ne répondaient pas suffisamment avant l'étude aux anticholinergiques ou ne les supportaient pas<sup>43</sup>.

### **Traitement médicamenteux de la démence**

- L'étude Domino a examiné quelle est la meilleure stratégie de traitement à suivre chez les patients vivant à domicile traités par un inhibiteur des cholinestérases, et évoluant vers une démence modérée à sévère. La poursuite du traitement par donépézil entraîne une régression moins importante du fonctionnement cognitif et des activités de la vie quotidienne (ADL) que le passage au placebo, mais il n'y avait pas de différences en termes de qualité de vie. L'étude ne répond pas à la

question cruciale de savoir si la poursuite du traitement est susceptible de retarder l'institutionnalisation du patient. L'ajout de mémantine au traitement par donépézil n'est pas utile; le passage du donépézil à la mémantine a donné des résultats légèrement meilleurs que l'arrêt du traitement, mais le bénéfice par rapport au placebo était limité<sup>44,45</sup>.

- Les inhibiteurs des cholinestérasas sont plus efficaces qu'un placebo sur les critères d'évaluation du fonctionnement cognitif, des activités de la vie quotidienne (ADL), ainsi que sur l'évaluation globale par le soignant, chez les patients atteints d'une démence liée à la maladie de Parkinson. Par ailleurs, ils sont plus souvent responsables de l'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables. Concernant leur utilité dans la démence à corps de Lewy, on ne dispose que de peu d'études et les résultats ne sont pas univoques<sup>46-48</sup>.

- De nouvelles preuves confirment que les antipsychotiques n'ont qu'un effet limité sur les troubles de comportement liés à la démence, et sont associés à un risque accru de décès. La prudence reste de mise lors de la prescription d'un antipsychotique, quel qu'il soit<sup>7,8,49,50</sup>.

- En ce qui concerne l'efficacité des antidépresseurs chez les patients dépressifs atteints de démence, les preuves restent insuffisantes<sup>51,52</sup>.

Prise en charge des **dermatomycoses** et de la **leucorrhée**: aucune nouvelle donnée justifiant une mise à jour n'est parue sur ce sujet au cours de cette dernière année.

### Note

La liste des références et la version détaillée de cette mise à jour peuvent être consultées sur [www.cbip.be](http://www.cbip.be)

## En bref

- Depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2012, les **modalités de remboursement de l'oxygénothérapie** ont été modifiées (plus d'informations sur [www.inami.be/drug/fr/other-pharmaceutical-supplies/oxygen/index.htm](http://www.inami.be/drug/fr/other-pharmaceutical-supplies/oxygen/index.htm)). Ces modifications font suite aux recommandations du Centre fédéral d'expertise des soins de santé concernant « L'oxygénothérapie à domicile » (KCE reports 156B, sur [www.kce.fgov.be](http://www.kce.fgov.be)). L'une des modifications concerne la distinction entre l'oxygénothérapie à court terme et l'oxygénothérapie à long terme. Le pharmacien d'officine n'intervient plus que dans l'*oxygénothérapie à court terme*, qui peut être prescrite par un généraliste ou un spécialiste dans les indications suivantes: hypoxémie aiguë (p.ex. suite à une BPCO ou une insuffisance cardiaque chronique), hypoxémie chez les patients en soins palliatifs et algies vasculaires

de la face (*cluster headache*). Le pharmacien peut délivrer, en fonction de l'indication, de l'oxygène gazeux ou un oxyconcentrateur; l'oxygène liquide, une forme plus coûteuse, est réservé à l'oxygénothérapie à long terme. Le remboursement de l'oxygénothérapie à court terme est limité à 3 mois par an, et une autorisation du médecin-conseil de l'organisme assureur est nécessaire, sauf pour les patients qui sont enregistrés en tant que patient en soins palliatifs auprès de leur organisme-assureur pour lesquels il suffit d'indiquer la mention « tiers payant applicable » sur la prescription. Pour l'*oxygénothérapie à long terme*, le patient est systématiquement renvoyé à un service de pneumologie ou de pédiatrie hospitalier; le remboursement se fait dans le cadre d'une convention de rééducation fonctionnelle entre l'INAMI et ces services.