

Mise à jour Fiches de transparence

Décembre 2014

Inhoud

ADHD.....	2
Trouble anxieux.....	8
Hypertrophie bénigne de la prostate.....	12
Démence	15
Dermatomycoses	24
Diabète de type 2.....	25
Rhino-conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins).....	38
Insomnie.....	40
Leucorrhée	46
Incontinence urinaire	47
Fibrillation auriculaire	49

ADHD

Date de publication jusqu'au 1er septembre 2014

Définition et épidémiologie

La définition du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (ADHD) a été révisée dans le DSM-5^{1, 2}. Il est apparu que l'ADHD est un trouble qui débute dès l'enfance mais qui, chez certains patients, peut persister à l'âge adulte.

Comme c'est le cas dans le DSM-5, les symptômes sont subdivisés en deux catégories, à savoir l'inattention et l'hyperactivité/impulsivité. Les enfants doivent présenter au moins six symptômes des catégories "inattention" et/ou "hyperactivité/impulsivité". Chez les adolescents (âgés de plus de 17 ans) et les adultes, un diagnostic fiable pourrait selon le DSM-5 déjà être posé sur base de cinq symptômes par catégorie^{3, 4}.

Dans le DSM-5 il est stipulé que pour pouvoir poser le diagnostic chez l'adulte, les symptômes devaient être présents avant l'âge de 12 ans, et non pas avant l'âge de 7 ans comme mentionné dans le DMS-IV⁴.

Evolution naturelle

Une étude prospective avec période de suivi de 33 ans, a montré que les enfants atteints d'ADHD ont à l'âge adulte un pronostic moins favorable quant aux conséquences sociales, économiques et psychiatriques⁵.

Deux études prospectives de suivi ont montré que 11 à 30 % des enfants ne répondaient plus aux critères d'ADHD après 6 à 7 ans^{6, 7, a}. Ce résultat doit inciter le clinicien à réévaluer régulièrement le diagnostic⁸. Les indicateurs significatifs de stabilité diagnostique en cas d'ADHD sont des symptômes de comportement extérieurs (hyperactivité, agression, problèmes d'attention) et intérieurs (angoisse, dépression, somatisation), une psychopathologie chez un des parents et un statut socio-économique peu élevé⁷.

- a. Une étude prospective de cohorte a montré que 89% des enfants (n=207) âgés en moyenne de 4,4 ans et atteints d'ADHD répondaient encore aux critères d'ADHD après six ans (CTRS-R:L pour les parents et les enseignants)⁹. Ce pourcentage est plus élevé que dans d'autres études en raison de la sévérité de l'ADHD dans cette étude. Malgré l'intervention précoce, une stabilité élevée du diagnostic a pu toutefois être démontrée⁶.

Une étude de cohorte⁷ menée auprès de 120 enfants âgés de 3 à 6 ans a montré un diagnostic stable chez 70% des enfants, sept ans après la pose initiale du diagnostic. Le diagnostic initial a été obtenu par une approche multidisciplinaire en troisième ligne (tests psychologiques, mais également tests d'aptitudes cognitives, langage, questionnaires pour les enseignants et accompagnateurs à propos du comportement). Le diagnostic d'ADHD après 7 ans a été posé par *Vanderbilt ADHD Diagnostic Rating Scale* pour les parents et enseignants, *PGA (Parent Global Assessment)* et *CSHCN (Children Special Health Care Needs Screener)*. Les indicateurs de la stabilité diagnostique sont des symptômes de comportement extérieurs (OR=10,3; IC à 95% 1,3 à 79,2) et des symptômes de comportement intérieurs (OR= 10,3; IC à 95% 1,07 à 99,6) (sur base du *Behavior Assessment System for Children*), des antécédents de psychopathologie chez un

des parents (OR=34,6; IC à 95% 2,0 à 606,3) et le statut socio-économique familial (*income-to-needs ratio* OR=0,5; IC à 95% 0,3 à 0,7). 30% des enfants qui avaient été réévalués ne répondaient plus aux critères d'ADHD après 7 ans, et un autre diagnostic a été posé chez 15 de ces 26 enfants.

Le traitement médicamenteux chez l'enfant et l'adolescent

Le **dimésylate de lisdexamfétamine**, une prodrogue de l'amphétamine, est un nouveau médicament pour le traitement de l'enfant et l'adolescent atteints d'ADHD qui ne répondent pas suffisamment au méthylphénidate (deuxième ligne)¹⁰. Il est enregistré au niveau européen mais n'est pas sur le marché en Belgique.

Des données disponibles limitées ont montré que la lisdexamfétamine a un bénéfice clinique dans le traitement d'ADHD par rapport au placebo. Les études sur la lisdexamfétamine étaient de très courte durée (traitement d'entretien de moins de six semaines).

Dans une seule étude comparative^a, la lisdexamfétamine s'est avérée un peu plus efficace que l'atomoxétine après 9 semaines de traitement chez des enfants qui ne répondaient pas suffisamment au traitement par méthylphénidate. Des résultats à plus long terme ne sont pas connus¹¹.

- a. Cette RCT¹¹ a comparé l'efficacité et l'innocuité du dimésylate de lisdexamfétamine (30, 50 ou 70 mg/d) à l'atomoxétine (< 70 kg, 0,5 à 1,2 mg/kg à une dose < 1,4 mg/kg et ≥ 70 kg, 40, 80 à 100 mg/jour) pendant 9 semaines chez 207 enfants (âgés entre 6 et 17 ans) qui ne répondaient pas suffisamment au traitement par méthylphénidate. 75 % des patients ont terminé l'étude. Le temps nécessaire pour obtenir une première réponse clinique (sur base du *Clinical Global Impressions-Improvement score* (CGI-I) était significativement plus court avec la lisdexamfétamine (12 jours, IC à 95 % 8 à 6 jours) par rapport à l'atomoxétine (21 jours, IC à 95 % 15 à 23). Après neuf semaines de traitement, la différence avec le traitement initial sur base du score total ADHD-RS-IV était significativement plus importante avec la lisdexamfétamine (LSM= -6,5 (IC à 95 % 09,3 à -3,6, ampleur de l'effet = 0,56). Le nombre d'effets indésirables rapportés était le même. Les effets indésirables qui ont mené à l'arrêt du traitement par lisdexamfétamine étaient agitation, perte de poids, desquamation de la peau, indifférence, irritation, nausées, insomnie et tics. Après neuf semaines de traitement, une élévation de la pression systolique et diastolique ainsi qu'un pouls accéléré ont été constatés, tant pour la lisdexamfétamine que l'atomoxétine.

Les effets indésirables de la lisdexamfétamine sont similaires à ceux de la méthylphénidate et de l'atomoxétine. Il est important de déterminer des facteurs de risque cardio-vasculaires avant d'instaurer le traitement et de surveiller de manière répétée la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la croissance^{10,12}.

La **méthylphénidate** a surtout été étudiée chez l'enfant au développement normal¹³. Des investigateurs ont suggéré auparavant qu'un traitement par stimulants serait moins efficace chez des enfants atteints d'ADHD et ayant un QI peu élevé, en comparaison aux enfants atteints d'ADHD avec développement normal. Une étude randomisée en double-aveugle a étudié le méthylphénidate à courte durée d'action chez les enfants atteints d'ADHD sévère et ayant un QI peu élevé ou présentant des symptômes autistiques^a. Après 16 semaines, le méthylphénidate a mené à une amélioration des symptômes d'ADHD selon l'avis des parents et des enseignants, avec 40 % de réponses versus 7 % avec le placebo¹⁴. Des effets indésirables typiques tels que des problèmes liés au sommeil et une diminution de l'appétit ont également été rapportés dans cette étude.

- a. Cette étude randomisée en double-aveugle a suivi 122 enfants (âgés entre 7 et 15 ans) atteints d'ADHD sévère et ayant un QI peu élevé (30-69) pendant 16 semaines. Le méthylphénidate à

courte durée d'action, à une dose optimisée par patient (0,5 mg/kg/j, 1,0 mg/kg/j ou 1,5 mg/kg/j) a été comparé au placebo pendant 16 semaines. Le méthylphénidate était supérieur au placebo après évaluation sur base du '*Conners' Rating Scales*' par les parents (ampleur de l'effet = 0,39 ; IC à 95% 0,09 à 0,70) et par les enseignants (ampleur de l'effet = 0,52 ; IC à 95 % 0,23 à 0,82). 40% des enfants du groupe méthylphénidate ont, sur base de l'échelle CGI (*Clinical Global Impression Scale*), montré une amélioration versus 7 % des enfants dans le groupe placebo. Le QI ou des symptômes n'avaient aucun impact sur les critères d'évaluation primaires.

Le traitement non-médicamenteux chez l'adulte

Une RCT en double-aveugle et de bonne qualité a pu démontrer un effet statistiquement significatif et cliniquement pertinent d'une thérapie par micronutriments après 8 semaines de traitement chez l'adulte^a. Les participants à l'étude ont rapporté aussi bien une amélioration en matière d'inattention que d'hyperactivité/impulsivité¹⁵, sans augmentation des effets indésirables. Le faible effet selon l'avis du clinicien peut d'après les auteurs de l'étude s'expliquer par le fait que le contact avec les participants était limité¹⁶.

- a. Une RCT¹⁶ en double-aveugle, menée chez 80 adultes (≥ 16 ans) atteints d'ADHD (selon les critères DSM-4) a étudié l'effet d'une thérapie par micronutriments (16 minéraux + toutes les vitamines sauf la vitamine K) versus placebo sur une durée d'étude de 8 semaines. Seulement des patients qui ne prenaient pas de médicaments psychiatriques ont été inclus (4 semaines sans médicaments). Il leur était toutefois autorisé de suivre une thérapie. Sur base d'auto-rapports (CAARS-S:L, ampleur de l'effet = 0,61) et d'une évaluation par un observateur (CAARS-O:L, ampleur de l'effet = 0,59), un effet modéré statistiquement significatif d'une thérapie par micronutriments a été constaté. L'effet selon l'avis du clinicien (CAARS-C-L : ampleur de l'effet = 0,23; *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*: ampleur de l'effet = 0,41) n'était pas statistiquement significatif.

Le traitement médicamenteux chez l'adulte

L'**atomoxétine**, jadis enregistrée seulement pour les enfants à partir de six ans et les adolescents, est maintenant également enregistrée pour le traitement chez les adultes chez lesquels les symptômes d'ADHD étaient déjà présents pendant l'enfance¹⁷. La RCP mentionne qu'un traitement par atomoxétine n'est indiqué que dans les formes modérées à sévères d'ADHD ayant au moins un impact modéré sur le fonctionnement dans au moins deux différentes situations¹⁸.

L'extension est basée sur trois RCT de courte durée (durée de 10 à 16 semaines, avec un total de 1.958 patients) et quatre RCT d'une durée de six mois.

Dans chaque RCT de courte durée, l'atomoxétine a fait preuve d'une supériorité statistique significative par rapport au placebo, et les plaintes et symptômes d'ADHD avaient diminué. La pertinence clinique des différences constatées est toutefois douteuse¹⁷.

Dans trois études d'une durée de six mois, l'atomoxétine a montré une efficacité modérée; dans une étude, aucun effet n'a été constaté. La réponse au placebo était importante en ce qui concerne la diminution des comportements d'ADHD mais il n'y avait pas d'amélioration en ce qui concerne les limites fonctionnelles¹⁷.

Le rapport bénéfice/risque a été mis en doute par le *Geneesmiddelenbulletin*.¹⁷ La pertinence clinique de l'efficacité n'est pas claire et il n'y a pas de certitude quant à l'innocuité à long terme (augmentation potentielle du risque suicidaire, d'agressions, d'atteintes hépatiques et d'effets indésirables cardio-vasculaires).

Les effets indésirables

La FDA a émis l'avertissement que l'emploi de **méthylphénidate ou d'atomoxétine** peut rarement être lié au priapisme¹⁹. La FDA conseille aux prestataires de soins de santé de discuter les symptômes de priapisme avec leurs patients afin qu'ils puissent apprendre à les reconnaître et demander une assistance médicale. Il arrive que des jeunes ne peuvent pas reconnaître le problème ou en sont gênés.

La conclusion d'une étude prospective longitudinale^a était qu'un traitement par **stimulants** pour traiter l'ADHD chez l'adolescent diminue le risque de développer quatre ans plus tard un trouble mental lié à l'usage de substances psychoactives (*Substance use disorder* ou SUD) ou une dépendance à la nicotine²⁰. A la fin de l'étude, l'âge des participants étaient encore toujours inférieur (16 ans en moyenne) que l'âge du début d'un SUD (20 ans en moyenne)²¹. L'effet protecteur diminue toutefois avec l'âge²⁰. Les auteurs estiment que l'instauration précoce d'un traitement par stimulants ne fait que retarder l'abus de substances, mais elle peut toutefois être importante d'un point de vue clinique²¹.

- a. Dans une étude prospective longitudinale, 599 enfants de plus de 12 ans atteints d'ADHD ont été suivis pendant 4 ans en ce qui concerne l'abus de médicaments et d'alcool (*Diagnostic Interview Schedule for Children*, (DISC-IV-P), *Alcohol Use Disorders Identification test* (AUDIT), *Drug Abuse Screening Test* (DAST)) ainsi que l'indépendance à la nicotine (DISC-IV-P et *Fagerström Test for Nicotine Dependence* (FTND)). Le groupe ADHD sans traitement (n=61) avait un risque 2,6 fois plus élevé (IC à 95 % 1,4 à 5) de développer un trouble mental lié à l'usage de substances psychoactives par rapport à un groupe contrôle (n=211) et avait un risque deux fois plus élevé (IC à 95 % 1,1 à 3,6) par rapport au groupe qui recevait des stimulants (n=327). L'incidence de troubles mentaux liés à l'usage de substances psychoactives était comparable dans le groupe contrôle sain et dans le groupe qui prenait des stimulants. Aussi bien les enfants qui prenaient des stimulants (HR=3,6, IC à 95% 1,3 à 9,9) que ceux qui ne prenaient pas de stimulants (HR = 3,8 ; IC à 95% 1,1 à 13,3) avaient un risque accru de dépendance nicotinique par rapport au groupe contrôle. La puissance statistique de l'étude est toutefois diminuée du fait que le groupe contrôle était restreint²⁰.

En ce qui concerne le risque suicidaire, les données sont contradictoires :

Sur base des différentes RCT et méta-analyses, un avertissement a été émis concernant un risque accru d'idées et de comportement suicidaires chez les enfants et adolescents traités par l'**atomoxétine**. Les parents et prestataires de soins doivent être mis en garde contre ces risques et être attentifs aux signaux, certainement dans les premiers mois du traitement et en cas de changement de la dose²².

L'évaluation de l'innocuité des médicaments dans les RCT est rendue difficile en raison des limites méthodologiques telles que la courte durée de l'étude, le nombre restreint de patients, les critères d'inclusion et d'exclusion stricts. Des études observationnelles ont recours à des grandes populations d'étude et un long suivi mais la présence de biais est possible lorsqu'on ne tient pas suffisamment compte des facteurs confondants. Une confusion due à des facteurs de temps peut être évitée en faisant des comparaisons "within patient" où le patient est utilisé comme son propre contrôle pendant les périodes sans traitement médicamenteux.

Des études observationnelles faisant une telle comparaison 'within patient' n'ont pas pu démontrer un risque accru d'événements liés au suicide lors de l'emploi de médicaments pour l'ADHD^a. Au contraire, cette étude a trouvé un effet protecteur potentiel de la **méthylphénidate** en ce qui concerne les événements liés au suicide²³. Sur base de cette étude, les investigateurs désirent souligner l'importance d'études observationnelles, mais émettent également un avertissement concernant les limites liées à de telles études.

- a. 37.936 patients provenant du registre national suédois de patients, ont été suivis pendant 4 ans ; la durée de l'étude était divisée en une période de traitement et une période de non-traitement sur base des prescriptions rédigées (94 % méthylphénidate, 26 % atomoxétine, rarement dexamphétamine et amphétamine). 7.019 évènements liés au suicide ont eu lieu pendant le suivi de 150.721 années-patients.

Au niveau de la population, le traitement d'ADHD avec un médicament non stimulant (atomoxétine) était associé à une augmentation accrue du nombre d'évènements liés au suicide (*hazard ratio*= 1,49; IC à 95% 1,27 à 1,76); il n'y avait par contre aucun lien concernant le méthylphénidate, un médicament stimulant (*hazard ratio*= 1,02; IC à 95% 0,90 à 1,16).

Dans la comparaison '*within patient*' aucun effet du traitement médicamenteux n'a été retrouvé. Par contre, un effet protecteur du méthylphénidate a été retrouvé sur le comportement suicidaire (*hazard ratio*= 0,81; IC à 95% 0,70 à 0,94)²³.

Références

1. Tonge B. Principles for managing attention deficit hyperactivity disorder. Australian Prescriber 2013;36:162-5, October.
2. Thomas R, Mitchell GK, Batstra L. Attention-deficit/hyperactivity disorder: are we helping or harming? BMJ 2013;347:f6172. DOI: 10.1136/bmj.f6172.
3. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). American Psychiatric Association 2014;5th edition.
4. Attention deficit / Hyperactivity disorder. American Psychiatric Association 2013.
5. Eyre O. Clinical and functional outcomes worse in adults diagnosed with ADHD as children. Evid Based Ment Health 2013;16:66, Aug. Comment on: Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MA, et al. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. Arch Gen Psychiatry 2012;69:1295-303, Dec. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.271., DOI: 10.1136/eb-2013-101309.
6. Harvey EA, Arnold DH. ADHD symptom severity and diagnosis remains relatively stable over 6-year period following diagnosis in preschool. Evid Based Ment Health 2013;16:63, Aug. Comment on: Riddle MA, Yershova K, Lazzaretto D, et al. The Preschool Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATs) 6-year follow-up. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2013;52:264-78 e2, Mar. DOI: 10.1016/j.jaac.2012.12.007, DOI: 10.1136/eb-2013-101333.
7. Law EC, Sideridis GD, Prock LA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in young children: predictors of diagnostic stability. Pediatrics 2014;133:659-67, Apr. DOI: 10.1542/peds.2013-3433.
8. Stein MT. Diagnostic stability of ADHD in young children. Journal Watch 2014, May 13. Comment on: Law EC, Sideridis GD, Prock LA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in young children: predictors of diagnostic stability. Pediatrics 2014;133:659-67, Apr. DOI: 10.1542/peds.2013-3433.
9. Riddle MA, Yershova K, Lazzaretto D, et al. The Preschool Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATs) 6-year follow-up. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2013;52:264-78.e2, Mar. DOI: 10.1016/j.jaac.2012.12.007.
10. DTB. What place for lisdexamfetamine in children and adults with ADHD. DTB 2013;51:114-8, October.
11. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. CNS Drugs 2013;27:1081-92, Dec. DOI: 10.1007/s40263-013-0104-8.
12. Anonymous. New drugs: lisdexamfetamine. Australian Prescriber 2013;36:1-2, December. DOI: 10.1016/.
13. Lipkin PH. Methylphenidate reduces ADHD symptoms in children with severe ADHD and intellectual disability. Evid Based Ment Health 2013;16:104, Nov. Comment on: Simonoff E, Taylor E, Baird G, et al. Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability. J Child Psychol Psychiatry 2013;54:527-35, May. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2012.02569.x., DOI: 10.1136/eb-2013-101454.

14. Simonoff E, Taylor E, Baird G, et al. Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability. *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54:527-35, May. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2012.02569.x.
15. Rucklidge JJ, Frampton CM, Gorman B, et al. Vitamin-mineral treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults: double-blind randomised placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2014;204:306-15, Apr. DOI: 10.1192/bjp.bp.113.132126.
16. Roy-Byrne P. Micronutrient treatment for adult ADHD. *Journal Watch* 2014, March 6. Comment on: Rucklidge JJ, Frampton CM, Gorman B, et al. Vitamin-mineral treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults: double-blind randomised placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2014, Jan 30. DOI: 10.1192/bjp.bp.113.132126.
17. Bijl D. Atomoxetine voor de behandeling van ADHD bij volwassenen. *Geneesmiddelenbulletin* 2014;48, August 15.
18. Productkenmerken Strattera 12 SN 12.13. 02/2014.
19. Bijl D. Methylfenidaat, atomoxetine en priapisme. *Geneesmiddelenbulletin* 2014.
20. Groenman AP, Oosterlaan J, Rommelse NN, et al. Stimulant treatment for attention-deficit hyperactivity disorder and risk of developing substance use disorder. *Br J Psychiatry* 2013;203:112-9, Aug. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.124784.
21. Geller B. Early ADHD treatment linked to lower risk for substance use disorders. *Journal Watch* 2013, July 30. Comment on: Groenman AP, Oosterlaan J, Rommelse NN, et al. Stimulant treatment for attention-deficit hyperactivity disorder and risk of developing substance use disorder. *Br J Psychiatry* 2013;203:112-9, Aug. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.124784.
22. Anonymous. Atomoxetine and suicidality in children and adolescents. *Australian Prescriber* 2013;36, October.
23. Chen Q, Sjolander A, Runeson B, et al. Drug treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behaviour: register based study. *BMJ* 2014;348:g3769. DOI: 10.1136/bmj.g3769.

Trouble anxieux

Date de publication jusqu'au 1er septembre 2014

Traitement des troubles anxieux en général

Une nouvelle étude menée auprès de 91 adultes présentant de légers troubles anxieux (anxiété généralisée, trouble panique ou phobie sociale) a constaté que 8 semaines **d'auto-assistance par internet**, sous forme de mindfulness, diminuaient davantage les symptômes d'anxiété que la participation à un forum de discussion sur internet (40 % de répondeurs, contre 9 %, d'après le score obtenu sur le *Beck Anxiety Inventory*; ampleur de l'effet 0,76, IC à 95% 0,42 à 1,09). L'effet était encore présent après 6 mois. Immédiatement après la thérapie, les symptômes de dépression avaient également diminué, mais après 6 mois, ces symptômes sont redevenus plus importants. La mindfulness est particulièrement adaptée à l'intervention en première ligne en cas de troubles légers, vu sa facilité d'application ^{1,2}.

Traitement de la phobie sociale

Dans la mise à jour de la directive de NICE, la **thérapie comportementale et cognitive** est privilégiée dans le traitement de la phobie sociale. Si l'on opte malgré tout pour un traitement médicamenteux, un ISRS constitue dans ces cas-là le premier choix ³.

Dans une étude randomisée menée en double aveugle chez 91 femmes atteintes de phobie sociale (âge moyen de 33 ans), une administration unique par voie intranasale de **PH94B** (dose totale de 1,6 µg), un stéroïde neuroactif de synthèse, était associée à un effet médiocre sur les symptômes d'anxiété pendant des épreuves nécessitant une interaction sociale, en comparaison avec un placebo par voie intranasale (ampleur de l'effet de 0,56 à 0,66) ^{4,5}. Davantage d'études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Chez 3 patients sur 4 atteints de phobie sociale et traités par des ISRS, on n'obtient pas de rémission ^{6,7}. Afin de vérifier quelle est la meilleure stratégie à suivre chez ces patients, une étude randomisée en double aveugle a été menée, dans laquelle on a comparé le rajout de clonazépam (en moyenne 1,5 mg/j) à la sertraline avec une substitution de la sertraline par la venlafaxine (dose moyenne de 168 mg/j) et avec la poursuite du traitement par sertraline (en moyenne 180 mg/j + placebo). 21 % des patients étaient en rémission après 12 semaines (critère d'évaluation primaire): 27 % avec l'association « sertraline + clonazépam », 19 % avec la venlafaxine et 17 % avec la « sertraline + placebo » (différence non significative d'un point de vue statistique)^a.

- a. La RCT incluait 181 patients qui restaient symptomatiques (score sur la *Liebowitz Social Anxiety Scale* > 50) après 10 semaines de traitement par la sertraline. Le rajout de clonazépam (maximum 3 mg/j) a été comparé à la substitution de la sertraline par la venlafaxine (max. 225 mg/j) et le rajout d'un placebo. Au total, 21 % entraient en rémission (score LSAS ≤ 30). Le taux de réponses était toutefois plus élevé avec l'association « sertraline + clonazépam » (56 %) qu'avec la « sertraline + placebo » (36 %, $p = 0,027$). On n'a pas observé de différence entre la venlafaxine (46 % de réponses) et la « sertraline + placebo » ou la « sertraline + clonazépam ».

Troubles anxieux chez l'enfant et l'adolescent

Évolution naturelle

Il ressort d'une étude prospective menée en Australie auprès de 1.750 jeunes que moins de la moitié des adolescents ayant connu un épisode unique d'anxiété ou de dépression, présente encore le même type de problèmes en tant que jeune adulte⁸. Les adolescents ayant connu plus d'un seul épisode ont en revanche plus de chances de présenter des symptômes permanents.

Traitement

Les études sur le traitement des enfants présentant des troubles anxieux sont généralement de courte durée. Début 2014 ont paru deux publications de suivi de la *Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study* (CAMS), une étude randomisée contrôlée par placebo, menée chez 488 enfants et adolescents, ayant évalué trois traitements : la thérapie comportementale et cognitive, l'ISRS sertraline, et l'association « thérapie comportementale et cognitive + sertraline ». Après 12 semaines, on a observé dans l'étude CAMS que l'association était nettement plus efficace que les monothérapies, et a fortiori que le placebo.

La première publication de suivi rapportait les résultats d'un traitement d'entretien poursuivi pendant 6 mois chez 325 enfants ayant bien réagi pendant l'étude CAMS à la thérapie qui leur avait été assignée (les répondeurs) et qui ont continué à recevoir cette thérapie. À la fin de ces 6 mois de traitement d'entretien, on continuait à observer un effet légèrement plus important avec l'association (taux de réponse de plus de 80 %) qu'avec la sertraline ou la thérapie comportementale et cognitive en monothérapie (dans les deux cas, taux de réponse de plus de 70 %) ^{a,9}.

La deuxième publication de suivi rapportait les résultats d'une période de suivi observationnel, lors de laquelle 59 % des enfants inclus initialement ont pu être suivis pendant 6 ans, qu'ils reçoivent ou non un traitement d'entretien tel que dans l'étude CAMS. La nature du traitement initial n'avait pas d'impact sur le résultat : après 6 ans, on a observé une rémission chez environ la moitié des enfants, quel qu'ait été le traitement initial. Toutefois, les enfants ayant initialement bien réagi au traitement aigu (les répondeurs) fonctionnaient mieux pendant ces 6 ans que les enfants n'ayant pas bien réagi au départ (les répondeurs minimaux ou non-répondeurs) ^{b,10,11}.

- a. 412 enfants provenant de la RCT d'origine (n = 488) ont bien réagi à leur thérapie (sertraline, thérapie comportementale et cognitive, ou l'association des deux) et 325 ont été jusqu'au bout du traitement d'entretien de 6 mois. Le pourcentage de répondeurs s'élevait à plus de 80 % dans le groupe traité par l'association, et à plus de 70 % après une monothérapie.
- b. 288 enfants provenant de la RCT d'origine (n = 488) ont pu être suivis après 6 ans; 46,5 % était en rémission à ce moment-là (OR = 1,83; IC à 95 % 1,08 à 3,09).

Prévention

La Fiche de transparence ne mentionnait rien au sujet de la prévention des troubles anxieux chez l'enfant. Un article de synthèse sur le rôle des programmes de prévention à l'école conclut que, bien qu'ils se soient avérés efficaces dans des études à petite échelle (ampleur de l'effet médian

0,57, soit un effet médiocre), plus d'études sont nécessaires concernant leur efficacité et leur intégration au sein du contexte scolaire quotidien ¹².

Effets indésirables

Dans une mise à jour de 2012, on mentionnait déjà une étude de cohorte menée aux Etats-Unis ayant trouvé une relation entre l'incidence de la consommation d'hypnotiques (dont les benzodiazépines) et la mortalité. Une étude de cohorte menée au Royaume-Uni, ayant une durée de suivi de 8 ans, a elle aussi constaté un taux de mortalité accru chez les consommateurs de benzodiazépines, de *Z-drugs* ou d'autres hypnotiques et sédatifs (pas de barbituriques). Contrairement à l'étude menée aux Etats-Unis, cette étude-ci a bien tenu compte des diagnostics psychiatriques et de la consommation d'autres médicaments dans l'analyse. Après correction pour les facteurs de confusion, le risque de décéder durant la période de suivi était deux fois plus grand chez les patients auxquels des hypnotiques ou des sédatifs avaient été prescrits ^{a,13}. Comme dans toute étude non randomisée, le risque de biais en raison de facteurs de confusion ne peut jamais être totalement exclu.

- a. 34.727 patients (16+) provenant de 273 pratiques de première ligne au Royaume-Uni et recevant pour la première fois une prescription d'anxiolytiques ou d'hypnotiques (benzodiazépines 64 %, *Z-drugs* 23 %, autres (mélatonine, hydroxyzine, ..., à l'exception des barbituriques) 13 %), ont été comparés à 69.418 patients n'ayant pas reçu de prescription de tels médicaments, et ayant été appariés selon l'âge, le sexe et la pratique. La période de suivi durait en moyenne 7,6 ans (allant de 0,1 à 13,4 ans). Seuls les décès à partir de la deuxième année de recrutement ont été inclus dans l'analyse, afin d'exclure les décès dus aux maladies incurables. Une comorbidité physique et psychiatrique et la consommation d'autres médicaments étaient plus fréquentes dans le groupe de patients auxquels des hypnotiques ou des anxiolytiques étaient prescrits. Le rapport de hasards de mortalité sur toute la durée de suivi était de 3,32 (IC à 95 % 3,19 à 3,45) après correction pour les facteurs de confusion (âge, sexe, trouble du sommeil, trouble anxieux, autres troubles psychiatriques ou médicaux, prescriptions d'autres médicaments, tabagisme et consommation d'alcool). Pour les trois classes médicamenteuses, l'analyse a pu démontrer une relation positive et un rapport dose-réponse.

L'Agence australienne des médicaments a reçu 31 notifications rapportant un syndrome sérotoninergique suite à l'usage de **duloxétine** ¹⁴. Dans 21 cas, la duloxétine (dose de 30 à 120 mg/j) était le seul médicament pouvant être mis en cause. Le syndrome sérotoninergique se caractérise par une altération de la conscience, des troubles autonomes (tachycardie, transpiration) et neuromusculaires (hyperréflexie, tremblement). La duloxétine doit être évitée chez les patients atteints de troubles hépatiques, et chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30mL/min), une dose plus faible est recommandée.

Références

1. Roy-Byrne P. Internet-delivered mindfulness treatment for anxiety disorders. NEJM Journal Watch 2014, January 15. Comment on: Boettcher J, Astrom V, Pahlsson D, et al. Internet-based mindfulness treatment for anxiety disorders: a randomized controlled trial. Behav Ther 2014;45:241-53, Mar. DOI: 10.1016/j.beth.2013.11.003.
2. Boettcher J, Astrom V, Pahlsson D, et al. Internet-based mindfulness treatment for anxiety disorders: a randomized controlled trial. Behav Ther 2014;45:241-53, Mar. DOI: 10.1016/j.beth.2013.11.003.

3. Social anxiety disorder. NICE 2013;54, July.
4. Yager J. Intranasal Pherines for social anxiety disorder? NEJM Journal Watch 2014, Apr 18.
5. Liebowitz MR, Salman E, Nicolini H, et al. Effect of an acute intranasal aerosol dose of PH94B on social and performance anxiety in women with social anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2014;171:675-82, Jun 1. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.12101342.
6. Pollack MH, Van Ameringen M, Simon NM, et al. A double-blind randomized controlled trial of augmentation and switch strategies for refractory social anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2014;171:44-53, Jan 1. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12101353.
7. Yager J. Next steps for patients with social anxiety disorders who don't respond to pharmacotherapy. *J Watch* 2014, January 9. Comment on: Pollack MH, Van Ameringen M, Simon NM, et al. A double-blind randomized controlled trial of augmentation and switch strategies for refractory social anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2014;171:44-53, Jan 1. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12101353.
8. Patton GC, Coffey C, Romaniuk H, et al. The prognosis of common mental disorders in adolescents: a 14-year prospective cohort study. *The Lancet* 2014. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)62116-9.
9. Stein MT. Treatment of anxiety in children: long-term follow-up. *J Watch* 2014, April 22. Comment on: Piacentini J, Bennett S, Compton SN, et al. 24- and 36-week outcomes for the Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study (CAMS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:297-310, Mar. DOI: 10.1016/j.jaac.2013.11.010.
10. Geller B. Long-term outcome in children with anxiety disorders. *Journal Watch Psychiatry* 2015, February 20. Comment on: Ginsburg GS, Becker EM, Keeton CP, et al. Naturalistic Follow-up of Youths Treated for Pediatric Anxiety Disorders. *JAMA Network* 2014. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.418610.1001/jamapsychiatry.2013.4186.
11. Ginsburg GS, Becker EM, Keeton CP, et al. Naturalistic Follow-up of Youths Treated for Pediatric Anxiety Disorders. *JAMA Network* 2014. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.4186.
12. Stallard P. School-based interventions for depression and anxiety in children and adolescents. *Evid Based Ment Health* 2013;16:60-1, Aug. DOI: 10.1136/eb-2013-101242.
13. Weich S, Pearce HL, Croft P, et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ* 2014;348:g1996. DOI: 10.1136/bmj.g1996.
14. Duloxetine and serotonin syndrome. *Australian Prescriber* 2013;36, December.

Hypertrophie bénigne de la prostate

Date de publication jusqu'au 1er septembre 2014

Un article de synthèse concernant les symptômes des voies urinaires inférieures ou *LUTS* (*Lower Urinary Tract Symptoms*) confirme le message de la Fiche de transparence¹. Le terme *LUTS* désigne les troubles de la fonction vésicale dont l'une des causes possibles est l'hypertrophie de la prostate. Une prise en charge conservative consistant à donner des conseils généraux, un entraînement de la vessie et à évaluer les médicaments aggravant les LUTS, permet de contrôler suffisamment les symptômes chez une partie des patients. Lorsqu'un traitement médicamenteux est indiqué, les α -bloquants constituent généralement le premier choix en présence de *LUTS* causés par une hypertrophie bénigne de la prostate. Tous les α -bloquants ont une même efficacité. Les inhibiteurs de la 5- α -réductase peuvent avoir une place chez les hommes atteints d'HBP et présentant des facteurs de risque de progression de la maladie (symptômes graves, volume prostatique > 40 ml, PSA > 1,4 ng/ml).

Une synthèse méthodique a évalué l'efficacité et l'innocuité des traitements combinés utilisés en cas de *LUTS* (*Lower Urinary Tract Symptoms*)². Un traitement combiné associant un α -bloquant et un inhibiteur de la 5- α -réductase s'avère plus efficace, à partir de 6 à 12 mois seulement, en termes de contrôle symptomatique, qu'une monothérapie avec un α -bloquant. La plupart des études ayant évalué un traitement combiné associant un anticholinergique à un α -bloquant n'ont pas pu démontrer de différence par rapport à l' α -bloquant en monothérapie, la différence observée dans les autres études était très limitée.

- a. Synthèse méthodique qui incluait des RCT ayant comparé l'association de 2 médicaments utilisés en cas de LUTS à une monothérapie. Six RCT incluses concernaient l'association d'un α -bloquant avec un inhibiteur de la 5- α -réductase. Dans 3 RCT, avec une période de suivi de 6 à 12 mois, on n'a pas pu démontrer de différence entre l'association et la monothérapie par α -bloquant. Seules 2 RCT, avec une période de suivi de 48 à 72 mois, ont pu démontrer une différence au niveau des scores symptomatiques (-0,8 et -2,5 sur une échelle de 0 à 35, une différence de 4 points étant significative d'un point de vue clinique). Les auteurs ont inclus 8 RCT portant sur l'association d'un α -bloquant avec un anticholinergique, d'une durée de 2 à 4 mois. Dans 5 RCT, aucune différence n'a été démontrée ; dans 3 RCT, on a observé une différence au niveau des scores symptomatiques qui ne dépassait pas 1,7 points.

Le profil d'efficacité et d'innocuité de l'association d'un α -bloquant avec un anticholinergique a également été évalué dans une méta-analyse récente^{3, 4}. Les auteurs ont trouvé 7 RCT dans lesquelles l'association était comparée à un α -bloquant en monothérapie. Les études concernaient différents types et différentes doses d' α -bloquants et d'anticholinergiques. L'association, comparée à l' α -bloquant en monothérapie, n'aboutissait pas à une amélioration cliniquement significative sur une partie du score IPSS qui évalue les difficultés de retenir l'urine: 0,7 points de différence sur une échelle de 0 à 15. Le nombre de mictions diminuait de 0,69 mictions par jour. L'association entraîne un risque plus élevé de rétention en comparaison avec l' α -bloquant en monothérapie.

- a. Méta-analyse ayant pu regrouper les données de 7 RCT contrôlées par placebo portant au total sur 3.629 patients. Les anticholinergiques étudiés étaient la tolterodine ER (4 mg), l'oxybutynine ER (10 mg), la solifénacine (2,5-5 mg) et la fésotérodine (4-8 mg). La plupart des RCT ont étudié la tamsulosine. En comparaison avec l'α-bloquant en monothérapie, les scores obtenus par le traitement combiné sur l'IPSS-storage (partie de l'IPSS, échelle de 0 à 15 points) étaient significativement meilleurs d'un point de vue statistique: -0,73 (IC à 95 % -1,09 à -0,37), mais l'impact clinique reste incertain. Le traitement combiné est également associé à un nombre statistiquement significativement moins grand de mictions/24 heures: -0,69 (IC à 95 % -0,97 à -0,41), ici aussi, on peut douter de l'impact clinique. Le NNH pour provoquer avec le traitement combiné 1 cas supplémentaire de rétention aiguë s'élevait à 101 (IC à 95 % 60 – 267) (OR 3,05, IC à 95 % 1,54 – 6,02).

D'après une analyse post-hoc de l'étude REDUCE, le dutastéride diminue de manière significative la progression clinique chez les hommes asymptomatiques atteints d'HBP⁵. La progression clinique consistait en une augmentation d'au moins 4 points sur l'*International Prostate Symptom Score* (IPSS), une rétention urinaire aiguë, une infection des voies urinaires ou une intervention chirurgicale. Dans un sous-groupe d'hommes asymptomatiques présentant un volume prostatique > 40 mL et un score IPPS < 8, la progression clinique de l'HBP étaient significativement moins grande avec le dutastéride qu'avec le placebo^a. Les cas de diminution de la libido, de dysfonction érectile et de gynécomastie étaient significativement plus fréquents suite à l'utilisation de dutastéride, en comparaison avec le placebo. L'étude REDUCE a été menée afin d'évaluer le dutastéride dans la prévention du cancer de la prostate chez les hommes à risque élevé de cancer de la prostate. Les analyses post-hoc doivent être interprétées avec la prudence requise.

- a. Chez 1.617 hommes asymptomatiques présentant un volume prostatique > 40 mL et un score IPPS < 8, le dutastéride à raison de 0,5 mg/jour a été comparé à un placebo. Pendant 4 ans, la progression clinique de l'HBP a été surveillée à l'aide d'un critère d'évaluation composé : augmentation du score IPPS ≥ 4 points, rétention urinaire aiguë, infection des voies urinaires ou chirurgie de la prostate. Parmi les 464 (29 %) hommes présentant une progression clinique de l'HBP, 297 (36 %) étaient inclus dans le groupe placebo et 167 (21 %) dans le groupe traité par dutastéride (p < 0,001). Le NNT était de 7 sur 4 ans de traitement. On a observé une rétention urinaire aiguë chez 63 patients dans le groupe placebo, contre 13 dans le groupe traité par dutastéride (p < 0,001). Respectivement 39 et 7 patients ont subi une chirurgie de la prostate (p < 0,001). Les cas de diminution de libido, de dysfonction érectile et de gynécomastie étaient significativement plus fréquents avec le dutastéride, en comparaison avec le placebo.

Chez les hommes présentant des symptômes modérés à sévères d'HBP, des injections de toxine botulinique de type A dans la prostate ne sont pas plus efficaces que le placebo⁶.

- a. RCT ayant randomisé 315 hommes présentant des symptômes modérés à sévères liés à l'HBP entre un traitement par injections de toxine botulinique de type A dans la prostate ou un placebo. Après 12 semaines, on n'a pas observé de différences entre les deux groupes. La réponse placebo était importante: chez 60 % des patients, on a observé une amélioration de plus de 4 points sur une échelle de 0 à 35.

Effets indésirables

Des inquiétudes avaient surgi quant à l'innocuité à long terme des inhibiteurs de la 5-α-réductase, mais dans une étude de cohorte observationnelle prospective, l'utilisation

d'inhibiteurs de la 5- α -réductase n'était pas associée à un risque accru de cancers de la prostate de haut grade ⁷. Le nombre de cancers de la prostate de haut grade étant trop limité dans cette étude, les auteurs estiment que ce risque ne peut pas être définitivement exclu. Le nombre total de cancers de la prostate était moins élevé dans le groupe des inhibiteurs de la 5- α -réductase.

- a. Étude de cohorte observationnelle prospective ayant suivi 38.058 hommes pendant 14 ans. On a enregistré l'incidence du cancer de la prostate suivant l'évolution de la maladie et l'usage d'inhibiteurs de la 5- α -réductase. Pendant 448.803 années-personnes, 3.681 cancers de la prostate ont été enregistrés, dont 456 de haut grade. L'usage d'inhibiteurs de la 5- α -réductase n'aboutissait pas à un risque accru de cancers de la prostate de haut grade (HR 0,97, IC à 95 % 0,64 -1,46). Le risque d'un cancer de la prostate, quel que soit le type, était moins élevé avec les inhibiteurs de la 5- α -réductase (HR 0,77, IC à 95 % 0,65-0,91).

Lareb, le centre de pharmacovigilance néerlandais, a reçu notifications de sécheresse de la bouche liée à l'usage de divers α -bloquants: tamsulosine (6 notifications), doxazosine (2), silodosine (1) et térasozine (1) ⁸.

Références

1. Rees J, Bultitude M, Challacombe B. The management of lower urinary tract symptoms in men. BMJ 2014;348:g3861. DOI: 10.1136/bmj.g3861.
2. Lim LS, Sperling B. Review: Adding alpha1-blockers to 5alpha-reductase inhibitors improves lower urinary tract symptoms in men. Ann Intern Med 2014;160:Jc2, Mar 18. Comment on: Füllhase C, Chapple C, Cornu JN, et al. Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. Eur Urol. 2013;64:228-43., DOI: 10.7326/0003-4819-160-6-201403180-02002.
3. Filson CP, Hollingsworth JM, Clemens JQ, et al. The efficacy and safety of combined therapy with alpha-blockers and anticholinergics for men with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. J Urol 2013;190:2153-60, Dec. DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.058.
4. Brett AS. α -blockers vs. α -blockers plus anticholinergics for benign prostatic hyperplasia Journal Watch 2014, January 16. Comment on: Filson CP, Hollingsworth JM, Clemens JQ, et al. The efficacy and safety of combined therapy with alpha-blockers and anticholinergics for men with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. J Urol 2013;190:2153-60, Dec. DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.058.
5. Rédaction Minerva. HBP : progression ralentie sous dutastéride ? Minerva en ligne 2013;15/12/2013. Comment on: Toren P, Margel D, Kulkarni G, et al. Effect of dutasteride on clinical progression of benign prostatic hyperplasia in asymptomatic men with enlarged prostate: a post hoc analysis of the REDUCE study. BMJ 2013;346:f2109. DOI: 10.1136/bmj.f2109.
6. McVary KT, Roehrborn CG, Chartier-Kastler E, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study of OnabotulinumtoxinA 200 U to Treat Lower Urinary Tract Symptoms in Men With Benign Prostatic Hyperplasia. J Urol 2014, Feb 7. DOI: 10.1016/j.juro.2014.02.004.
7. Preston MA, Wilson KM, Markt SC, et al. 5alpha-reductase inhibitors and risk of high-grade or lethal prostate cancer. JAMA Intern Med 2014;174:1301-7, Aug 1. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.1600.
8. Lareb. Tamsulosine en droge mond. Gebu 2013;47:94.

Démence

Date de publication jusqu'au 1er septembre 2014

Données épidémiologiques

Interactions avec les inhibiteurs de la cholinestérase

Dans une mise à jour antérieure de la Fiche de transparence, il était déjà mentionné qu'un grand nombre d'effets indésirables des médicaments de la maladie d'Alzheimer sont la conséquence d'interactions médicamenteuses. Une analyse des données de la sécurité sociale française a démontré qu'un grand nombre de patients parmi ceux qui sont traités par un inhibiteur de la cholinestérase pour la maladie d'Alzheimer, sont également traités par un médicament qui a une interaction connue avec les inhibiteurs de la cholinestérase, tels les médicaments bradycardisants (chez 44 % des patients), les antipsychotiques (33 %) ou les anticholinergiques (8 %)¹.

Durée de traitement des inhibiteurs de la cholinestérase et de la mémantine

Une analyse de données de la sécurité sociale française a démontré que chez 3 sur 4 patients traités par des inhibiteurs de la cholinestérase ou par la mémantine, la durée du traitement dépassait 6 mois². Les auteurs avertissent que ces patients « sont exposés à des risques inacceptables » étant donné que l'efficacité de ces médicaments n'a pas été suffisamment démontrée pour une durée d'administration de plus de 6 mois, et parce qu'une augmentation significative de la mortalité a été rapportée avec la galantamine et le donépézil par rapport au placebo. D'autre part, l'étude récente Domino (discutée antérieurement dans la fiche de Transparence) a révélé que la poursuite du traitement par donépézil pendant 1 an ralentissait la détérioration des fonctions cognitives de manière statistiquement significative et cliniquement pertinente (selon la définition dans l'étude, d'au moins 1,5 points d'amélioration sur l'échelle MMSE). Dans cette étude, la mortalité et des effets indésirables sévères étaient comparables au placebo. La question de savoir si le traitement par inhibiteurs de la cholinestérase doit être poursuivi après 6 mois n'a pas été clairement résolue.

Le traitement non médicamenteux de la démence

Dans des études antérieures, il est apparu à plusieurs reprises que des stratégies d'adaptation proposées aux aidants-proches renforcent l'autonomie et diminuent le nombre de dépressions. Ceci a été à nouveau confirmé dans une étude pragmatique menée chez 260 aidants-proches au Royaume-Uni³.

Les résultats d'études antérieures suggèrent que des programmes d'exercices physiques amélioreraient les fonctions cognitives et journalières chez des patients atteints de démence. Une mise à jour d'une *Cochrane Review* a étudié l'effet d'une gymnastique médicale en ce qui concerne les critères d'évaluation primaires cognition, activités de la vie quotidienne (ADL), troubles comportementaux, dépression et mortalité⁴. Les exercices physiques semblent en effet améliorer les fonctions cognitives et les fonctions d'ADL. Pour les deux critères d'évaluation, il y avait cependant une grande hétérogénéité entre les études, ce qui fait que ces résultats doivent être interprétés avec prudence. Les exercices physiques n'avaient pas d'impact sur les troubles du comportement ou la dépression. L'effet sur la mortalité n'a pas pu être évalué. Aucun effet indésirable n'a été observé.

- a. Cette revue systématique a inclus 16 RCT sur un total de 937 patients à différents types de démence. 12 nouvelles RCT ont été ajoutées à la version précédente. Une méta-analyse de 8 RCT portant sur un total de 329 patients a suggéré que des programmes d'exercices ont un effet significatif sur la fonction cognitive par rapport au placebo. La différence moyenne standardisée était de 0,55 (IC à 95 % 0,02 à 1,09). Il y avait toutefois une grande hétérogénéité entre les études. En supprimant une RCT de la méta-analyse, qui incluait seulement des patients atteints de démence modérée à sévère, l'hétérogénéité avait diminué et l'effet n'était plus statistiquement significatif. Dans une méta-analyse de 6 RCT sur un total de 289 patients, un effet significatif des exercices physiques a été constaté sur la fonction ADL (SMD= 0,68; IC à 95% 0,08 à 1,27). L'hétérogénéité était également importante dans cette méta-analyse). Les programmes d'exercices n'ont pas amélioré les troubles comportementaux ou la dépression. Les données étaient insuffisantes pour évaluer l'effet sur la qualité de vie et la mortalité. Un critère d'évaluation secondaire était l'effet des exercices physiques chez la personne démentielle sur la charge de travail pour son aidant-proche. Une RCT menée chez 40 patients a constaté une amélioration statistiquement significative (MD= -15,30; IC à 95% -24,73 à -5,87) sur l'échelle *Zarit Burden Interview Scale*, range 0-88, selon laquelle un score plus élevé signifie une charge plus lourde.

En ce qui concerne la place de l'aromathérapie dans la démence, une *Cochrane Review* n'a pas pu donner de précisions. Les deux études randomisées dans lesquelles des données utilisables ont été publiées, ont rapporté des résultats contradictoires⁵.

La place de la photothérapie pour l'amélioration de la cognition, du fonctionnement journalier, du sommeil, de troubles comportementaux et de symptômes psychiatriques liés à la démence a été résumée dans une *Cochrane Review*⁶. La photothérapie pourrait améliorer les activités de la vie quotidienne mais son usage ne peut être recommandé en raison du manque de preuves.

- a. Dans 1 RCT, la photothérapie avait diminué la détérioration du fonctionnement journalier (selon l'échelle NI-ADL, range 0-58, dans laquelle un score plus élevé signifie un moins bon fonctionnement) après 6 semaines (87 patients) et après 2 ans (26 patients). La différence moyenne par rapport au placebo était de -5 (IC à 95% -9,9 à -0,1) après 6 semaines et de -16 (IC à 95% -26,2 à -5,8) après 2 ans. Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée après 1 an par rapport au placebo (55 patients).

Le traitement médicamenteux de la démence

Dans des mises à jours antérieures de la Fiche de transparence, une *Cochrane Review* a discuté l'effet d'un traitement médicamenteux dans la **démence liée à la maladie de Parkinson ou la démence à corps de Lewy**.

Une méta-analyse récente d'études randomisées ne faisait pas de distinction entre ces deux indications car selon les auteurs elles se confondent considérablement en ce qui concerne les symptômes et font donc peut-être partie du même spectre^{7, 8}. Aussi bien les inhibiteurs de la cholinestérase que la mémantine mènent à une amélioration statistiquement significative selon l'avis global du médecin traitant. Les inhibiteurs de la cholinestérase améliorent également les fonctions cognitives⁹. La pertinence clinique du bénéfice obtenu n'est pas encore claire et on ne sait pas si l'effet est maintenu au-delà de six mois. Le taux d'abandons en raison d'effets indésirables n'était pas plus élevé avec le produit actif par rapport au placebo. Il y a une hétérogénéité importante entre les études et des biais dans le rapport des résultats ne peuvent être exclus. Davantage d'études avec un suivi plus long sont nécessaires.

- a. La méta-analyse a inclus 10 RCT contrôlées par placebo sur un total de 1.735 patients (5 patients recevaient du donépézil, 2 patients recevaient de la rivastigmine et 3 patients recevaient de la mémantine) atteints de la maladie de Parkinson ou de la démence à corps de Lewy. Cinq études étaient nouvelles depuis la *Cochrane Review* commentée précédemment. La durée du traitement variait de 10 à 24 semaines et les patients étaient atteints de démence légère à modérée. Les critères d'évaluation primaires étaient une amélioration selon l'avis du médecin (échelle CGI) et le fonctionnement cognitif (MMSE). Comparé au placebo, la différence moyenne sur l'échelle CGI était de -0,65 (IC à 95% -1,028 à -0,01) pour le donépézil 5 mg, -0,60 (IC à 95 % -1,00 à -0,20)

pour le donépézil 10 mg, -0,50 (IC à 95 % -0,77 à -0,23) pour la rivastigmine 12 mg et -0,40 (IC à 95 % -0,77 à -0,03) pour la mémantine 20 mg. La différence moyenne avec le placebo sur le MMSE était de 2,57 (IC à 95 % 0,90 à 4,23) pour le donépézil 5 mg, 1,31 (IC à 95 % 0,09 à 2,53) pour le donépézil 10 mg, 1,04 (IC à 95 % 0,43 à 1,65) pour la rivastigmine 12 mg et 0,45 (IC à 95 % -2,76 à 3,66) pour la mémantine 20 mg (non statistiquement significatif). L'abandon en raison d'effets indésirables ne survenait pas significativement plus souvent avec le principe actif par rapport au placebo (donépézil 5 mg RR=1,08 (IC à 95 % 0,40 à 2,90), donépézil 10 mg RR=1,49 (IC à 95 % 0,93 à 2,39), rivastigmine 12 mg 1,69 (IC à 95 % 0,84 à 3,41), mémantine 20 mg RR=0,96 (IC à 95 % 0,55 à 1,70)). Les patients qui prenaient de la rivastigmine présentaient toutefois un risque plus élevé d'effets indésirables par rapport au groupe placebo (RR=1,19; IC à 95 % 1,04 à 1,36).

L'efficacité de la **vitamine E** et de la **mémantine** chez des patients légèrement ou modérément atteints de la maladie d'Alzheimer qui sont déjà traités par un inhibiteur de la cholinestérase n'a pas encore été démontrée dans des études randomisées. Une nouvelle étude (période de suivi de 2,3 ans en moyenne, 42 % d'abandons) a révélé une régression statistiquement significative moins importante sur l'échelle ADL avec la vitamine E en monothérapie (2 x 1.000 UI par jour) par rapport au placebo, mais pas avec la mémantine en monothérapie ou avec l'association de vitamine E et de mémantine^{a, 9-11}. La régression annuelle des activités de la vie quotidienne (ADL) était de 6,08 points avec la vitamine E versus 7,47 points avec le placebo. La différence moyenne de 3,15 points sur l'échelle ADL sur la période de suivi totale reflète 6 mois de retard dans la régression du fonctionnement journalier, ce qui s'avère cliniquement pertinent selon les auteurs. Un bénéfice de la vitamine E n'a été constaté sur aucun des critères d'évaluation secondaires. La dose journalière de vitamine E étudiée (2.000 IE) est assez élevée et l'observance thérapeutique est modeste, avec une prise du médicament à l'étude sur deux des trois jours en moyenne. Bien qu'aucune augmentation du risque de saignement ou de mortalité n'ait été démontrée dans cette étude, des questions subsistent quant à l'innocuité de la vitamine E à long terme. Le manque de données sur l'effet dans le groupe qui reçoit l'association vitamine E + mémantine nécessite également des études supplémentaires.

- a. La RCT a inclus 613 vétérans américains atteints de la maladie d'Alzheimer au stade léger à modéré (score MMSE entre 12 et 26/30) et a comparé l'administration journalière de mémantine (20 mg/j), de vitamine E (2.000 UI/j), ou l'association au placebo sur une période de 2,3 ans en moyenne. Le critère d'évaluation primaire était le score sur l'échelle ADL (*range* 0-78); les critères d'évaluation secondaires étaient le fonctionnement cognitif selon ADAS-cog et le MMSE, des troubles comportementaux selon le NPI, l'engagement du soignant et le score sur l'échelle de dépendance. Les participants ont été suivis pendant un peu plus de 2 ans en moyenne. La diminution du score sur les activités de la vie quotidienne était plus marquée dans le groupe qui prenait de la vitamine E (différence moyenne par rapport au placebo 3,15; IC à 95 % 0,92 à 5,39), mais pas dans le groupe qui prenait de la mémantine (différence moyenne de 1,98; IC à 95 % -0,24 à 4,20) ni le groupe d'association (diminution moyenne de 1,76; IC à 95 % -0,48 à 4,00). Des effets indésirables ne sont pas survenus plus fréquemment avec la vitamine E par rapport au placebo, mais le risque d'infection avec la mémantine était toutefois plus élevé. Le risque de mortalité ne différait pas du placebo de manière significative (vitamine E HR=0,78 (IC à 95 % 0,55 à 1,10); mémantine HR = 1,21 (IC à 95 % 0,86 à 1,72)).

Les anticorps monoclonaux humanisés contre la protéine β -amyloïde suscitent de grands espoirs pour le traitement de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Les études cliniques avec le **bapineuzumab** et le **solanézumab** menées dans le cadre d'études contrôlées par placebo ont cependant donné des résultats décevants^{a,12, 13}.

- a. Le bapineuzumab a été étudié dans deux études contrôlées par placebo, menées en double aveugle chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer au stade léger à modéré, l'une étude chez 1.121 porteurs de l'apolipoprotéine E (ApoE) allèle $\epsilon 4$ et l'autre étude chez 1.331 non-porteurs. Le produit a été administré tous les 13 jours par perfusion intraveineuse (dose de 0,5 à 1 mg/kg) pendant au total 78 semaines. Les critères d'évaluation primaires étaient le score sur l'ADAS-cog (*range* 0-70, plus le score est élevé, plus important est le dysfonctionnement cognitif)

et sur la *Disability Assessment for Dementia* (score 0-100, plus le score est faible, plus le dysfonctionnement est important). Respectivement 1.090 porteurs et 1.114 non-porteurs ont été inclus dans l'étude. Il n'y avait aucune différence en ce qui concerne les critères d'évaluation primaires après 78 semaines par rapport au placebo. Des anomalies liées à l'amyloïde ont été constatées sur le scan PET, avec un plus grand nombre d'oedèmes lors d'une dose plus élevée de bapineuzumab.

Le solanezumab a été étudié dans deux RCT contrôlées par placebo, menées en double aveugle chez respectivement 1.012 et 1.040 patients atteints de la maladie d'Alzheimer au stade léger à modéré. Le produit a été administré par voie intraveineuse à une dose de 400 mg toutes les 4 semaines, pendant 18 mois au total. Les critères d'évaluation primaires étaient le score sur ADAS-cog (range 0-70, plus le score est élevé, plus le dysfonctionnement cognitif est important) et le score sur une échelle ADL (range 0-78, plus le score est faible, plus le fonctionnement est mauvais). Aucune des deux études n'a pu montrer une différence en ce qui concerne les critères d'évaluation primaires. L'incidence des anomalies liées à l'amyloïde était de 0,9 % avec le solanezumab et de 0,4 % avec le placebo pour oedème ($p=0,27$) et pour saignement respectivement 4,9 % et 5,6 % ($p=0,49$).

Divers

Une *Cochrane Review* a évalué la place du clioquinol (PBT1) et PBT2, toutes deux **metal protein attenuating compounds (MPAC)**, dans la maladie d'Alzheimer¹⁴. Les MPAC amélioreraient la dissolution et la clairance d'amyloïdes β in vitro et dans des modèles de souris. Aucune amélioration de la fonction cognitive (selon ADAS-Cog) n'a été constatée avec le clioquinol. Une diminution de l'acuité visuelle et de la vision des couleurs a toutefois été constatée chez un patient. Cet effet indésirable pourrait être dû au traitement médicamenteux. Chez un autre patient, une syncope liée à une diminution de la fonction cardiaque a été rapportée. Dans une étude randomisée d'une durée de 12 semaines, le PBT2 semblait avoir un profil d'innocuité favorable mais aucune amélioration de la fonction cognitive n'a été constatée par rapport au placebo (selon MMSE et ADAS-Cog) et un score combiné de batterie de tests neuropsychologique (BTN).

Le traitement non médicamenteux de problèmes comportementaux dans la démence.

Une *Cochrane Review* récente confirme le message de la Fiche de transparence que des **interventions psychosociales** dans des maisons de repos et de soins peuvent mener à une diminution de l'emploi d'antipsychotiques. L'étude la plus récente a déjà été discutée dans la Fiche de transparence. Dans cette étude, mais également dans d'autres études, une diminution de l'emploi d'antipsychotiques sans augmentation des problèmes comportementaux a été constatée. Une étude a toutefois fréquemment montré une aggravation des symptômes dépressifs dans le groupe d'intervention. Les résultats positifs doivent être confirmés dans des études ultérieures qui répondent aux standards méthodologiques actuels et qui permettent de refléter le contexte local de maisons de repos et de soins^{a, 15}.

- a. La *Cochrane Review* a rapporté quatre RCT en grappes (69 maisons de repos et 4.337 résidents, période de suivi de 5 à 13 mois) comparant une intervention psychosociale à un groupe contrôle. Toutes les études ont évalué une intervention complexe, et un volet éducatif était toujours prévu (sous forme d'entraînement ou de concertation multidisciplinaire entre les membres de l'équipe). Le groupe contrôle recevait généralement des soins courants et dans une étude le groupe recevait trois fois par mois une analyse des médicaments. Des interventions telles que thérapie de mobilisation, « snoezelen » et luminothérapie n'entraient pas en ligne de compte, sauf si elles étaient combinées à un composant psychosocial. Les interventions éducatives ne prévoyant aucun dialogue personnel (dépliants, vidéo etc...) n'entraient pas en considération. Le critère d'évaluation primaire était l'évolution de l'emploi d'antipsychotiques. Une méta-analyse n'était pas possible selon les auteurs, en raison d'une trop grande hétérogénéité. Dans l'étude la plus récente, qui était de bonne qualité, la différence absolue quant au nombre d'utilisateurs d'antipsychotiques entre le groupe d'intervention et le groupe contrôle était de 19 % (IC à 95 % 1 à 38; $p=0,045$) après douze mois. Dans les études plus anciennes de qualité modérée, une

diminution statistiquement significative de l'emploi d'antipsychotiques a été constatée. Cette diminution ne s'accompagnait généralement pas d'une augmentation de l'emploi d'autres psychotropes, à l'exclusion d'un emploi plus élevé d'anxiolytiques dans une étude. Aucune augmentation des troubles comportementaux associés à une démence n'a non plus été constatée (rapporté dans 3 études). Dans une étude, une aggravation des symptômes dépressifs a toutefois été plus souvent rapportée dans le groupe d'intervention par rapport au groupe contrôle (56 % des habitants versus 27 % dans le groupe contrôle; RR 2,0; IC à 95 % 1,1 à 3,9).

Le traitement médicamenteux de problèmes comportementaux dans la démence

Jusqu'à ce jour, on ne disposait pas d'études bien menées et d'assez grande envergure pour pouvoir définir la place des antidépresseurs dans le traitement de l'agitation en cas de démence. Une étude récente, contrôlée par placebo et menée en double aveugle, a évalué l'effet de l'ISRS citalopram chez 186 personnes âgées agitées atteintes de la maladie d'Alzheimer^{a,16}. La dose journalière administrée était de 30 mg, c.-à-d. une dose supérieure à la dose maximale actuellement recommandée de 20 mg chez les personnes âgées. D'après l'avis du médecin, une amélioration modérée ou plus marquée de l'agitation était constatée chez 40 % des personnes âgées après 9 semaines de traitement par le citalopram, par rapport à 26 % avec le placebo. Une régression cognitive et un allongement de l'intervalle QT survenaient toutefois un peu plus fréquemment avec le citalopram par rapport au placebo. En comparaison avec le placebo, le citalopram était plus fréquemment associé à de l'anorexie, de la diarrhée et de la fièvre, mais moins fréquemment à de l'insomnie ou une perte de poids. L'utilité du citalopram comme option thérapeutique dans l'agitation en cas de démence reste dès lors sans réponse. Il serait utile de contrôler l'efficacité et les effets indésirables à la dose de 20 mg^{17, 18}.

Une nouvelle *Cochrane Review* sur le traitement médicamenteux de troubles du sommeil chez les personnes âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer n'a pas inclus d'études randomisées sur les benzodiazépines^{b,19}. L'administration de mélatonine (2 études chez 184 patients, durée de 8 à 10 semaines) ou du rameltéon (un agoniste du récepteur à la mélatonine non disponible en Belgique, 1 étude chez 74 patients, durée de 8 semaines) n'a pas prolongé la durée du sommeil. L'administration de trazodone à raison de 50 mg/j (1 étude chez 30 patients) a entraîné un gain de sommeil de 43 minutes après deux semaines. Les troubles du sommeil chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer n'ont été que peu étudiés et les résultats observés sont très modestes.

L'utilité de la mémantine dans le traitement de l'agitation en cas de démence n'est jusqu'à ce jour pas clairement définie. Une nouvelle étude randomisée n'a pas démontré une plus-value de l'ajout de mémantine à des inhibiteurs de la cholinestérase quant à une diminution de l'agitation et de l'agression chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer^{c,20}.

- a. La RCT a randomisé 186 personnes âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer et d'agitation: un groupe recevait une intervention psychosociale (mise à disposition de matériel éducatif, permanence de 24 heures pour gestion de crise, et 20 à 30 minutes de conseils lors de chaque visite de suivi) combiné au citalopram (dose titrée jusqu'à maximum 30 mg/j) et un groupe recevait la même intervention combinée au placebo. Des personnes âgées atteintes de dépression majeure ou de psychose n'entraient pas en ligne de compte. Le citalopram était plus efficace qu'un placebo selon les critères d'évaluation primaires *Neurobehavioral Rating Scale agitation subscale* (NBRAS-A, range 0-18) et le *modified Alzheimer Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change* (mADC-CGIC, range 1-7). La différence sur le NBRAS-A après 9 semaines était de -0,93 points (IC à 95 % -1,80 à -0,06); il n'est pas clair si le bénéfice d'un point sur l'échelle de 18 est cliniquement pertinent. 40 % du groupe citalopram versus 26 % du groupe placebo montraient une amélioration selon le mADCS-CGIC (OR=2,13; IC à 95 % 1,23 à 3,69). Un bénéfice sur les critères d'évaluation secondaires *Cohen-Mansfield Agitation Inventory* a également été constaté (CMAI, range 14-70, différence -2,38, IC à 95% -4,13 à -0,63), le *Neuropsychiatric Inventory* (NPI, range 0-144,

différence -6,03, IC à 95% -10,75 à -1,32) et 'distress' chez l'aidant-proche (range 0-60, différence -2,70; IC à 95% -4,94 à -0,47). Aucun bénéfice n'a été retrouvé sur la sous-échelle NPI agitation ni sur les activités de la vie quotidienne. Une plus grande détérioration de la fonction cognitive selon MMSE a été constatée avec le citalopram par rapport au placebo (différence -1,05 points, IC à 95 % -1,97 à -0,13). Des effets indésirables qui survenaient plus souvent avec le citalopram étaient l'anorexie (44 % versus 30 %), la diarrhée (28 % versus 14 %) et la fièvre (10 % versus 2 %). Une insomnie (45 % versus 31 %) et une perte de poids d'au moins 5 % (10% versus 1%) survenaient plus souvent avec le placebo. Un monitoring ECG était disponible chez 48 personnes âgées (24 dans chaque groupe), résultant à une plus grande augmentation de l'intervalle QT avec le citalopram par rapport au placebo (différence 18,1 ms; IC à 95 % 6,1 à 30,1; p=0,004). Trois utilisateurs de citalopram versus 1 utilisateur de placebo ont montré un allongement de l'intervalle QT (> 450ms pour les hommes et > 475 ms pour les femmes).

- b. La *Cochrane Review* a inclu quatre études portant sur un total de 288 personnes âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer. Les deux études sur la mélatonine (à courte durée d'action ou libération progressive, n = 184) et l'étude sur le trazodone (n=30) ont inclu des personnes âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer au stade modéré à sévère. L'étude sur le raméltéon (n=74) était menée chez des personnes âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer au stade modéré à sévère. Les critères d'évaluation liés au sommeil ont été mesurés par actigraphie.

Avec la mélatonine, la durée du sommeil nocturne n'avait pas augmenté de manière significative par rapport au placebo (11 minutes de gain, IC à 95 % 16 à 38) et le ratio sommeil pendant la journée versus pendant la nuit n'était pas différent (différence -0,13, IC à 95% -0,29 à 0,03). Pour d'autres critères d'évaluation (chaque fois mentionné dans une étude) il n'y avait non plus pas de différence entre la mélatonine et un placebo. Aucun effet indésirable grave n'a été mentionné.

L'administration quotidienne de trazodone à raison de 50 mg avant le coucher pendant deux semaines allongeait la durée de sommeil de 43 minutes (IC à 95 % 1 à 84) et l'efficacité du sommeil de 9 % (IC à 95 % 2 à 15). La différence quant à la durée d'endormissement (20 minutes; IC à 95 % -60 à 20) ou du nombre de réveils nocturnes (-3,7 %; IC à 95 % -8 à 1) n'était pas statistiquement significative. Il n'y avait non plus pas d'effet sur la durée du sommeil pendant la journée (différence de 5 minutes, IC à 95 % -28 à 38) ou le nombre de siestes, les fonctions cognitives ou les activités de la vie journalière. Aucun effet indésirable grave n'a été notifié.

L'administration journalière de raméltéon à 8 mg avant le coucher pendant 8 semaines a été étudiée dans une étude de phase 2 chez 74 personnes âgées. Il n'y avait aucun effet sur la durée totale du sommeil après 1 semaine (critère d'évaluation primaire) ou à la fin du traitement. Il n'y avait aucun effet indésirable grave.

- c. Dans cette RCT, 369 patients atteints de la maladie d'Alzheimer au stade modéré à sévère ont été recrutés; les patients avaient un score d'au moins 13 sur le *Neuropsychiatric inventory* (NPI, score maximal 144, un score plus élevé signifie plus de problèmes comportementaux), et un score d'au moins 1 sur l'agitation/agression du NPI. Un inhibiteur de la cholinestérase avait déjà été prescrit à la plupart de ces patients. La mémantine (titrée jusqu'à 20 mg par jour) ou un placebo a été administré pendant 24 semaines. Les critères d'évaluation primaires étaient des scores globaux du NPI et de la *Severe impairment Battery* (SIB, 0-100, un score plus élevé signifie une meilleure fonction cognitive). La mémantine n'a pas montré de différence statistiquement significative par rapport au placebo.

Effets indésirables

Quétiapine

Il était déjà connu que la quétiapine pouvait s'accompagner d'effets indésirables gastro-intestinaux tels que constipation, iléus et obstruction intestinale. Un centre d'effets indésirables régional français a fait mention de huit patients atteints de colite ischémique et de nécrose intestinale liées à l'usage de la quétiapine²¹. Lors de l'analyse de ces cas mais également des données d'autres notifications similaires, il s'est avéré que l'association de quétiapine à un autre antipsychotique ou un autre médicament anticholinergique pourrait augmenter le risque de colite ischémique.

Antipsychotiques atypiques et insuffisance cardiaque

Dans une grande étude observationnelle, il a été constaté que dans une population plus âgée l'instauration d'un antipsychotique atypique était liée à un risque plus élevé d'hospitalisation pour insuffisance rénale aiguë, par rapport à une non-utilisation. Etant donné qu'il s'agit d'une étude observationnelle dans laquelle aucun lien causal n'a pu être démontré, les données doivent être interprétées avec prudence. D'autre part, les antipsychotiques sont déjà souvent associés à des effets indésirables graves, et une mortalité accrue a toutefois déjà été démontrée dans des études randomisées. Le bénéfice limité de l'instauration d'un antipsychotique en cas de démence doit donc toujours être minutieusement mis en balance avec les risques^{a,22}.

Psychotropes

Une étude observationnelle, menée chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, a montré une corrélation statistiquement significative entre l'emploi permanent de psychotropes (antidépresseurs, antipsychotiques (typiques et atypiques) et de benzodiazépines) et une détérioration plus rapide de la fonction cognitive. Pour certaines classes de médicaments, une détérioration plus rapide sur le plan fonctionnel ou neuropsychologique a été observée. Aucune des classes de médicaments n'a montré une corrélation avec amélioration des symptômes neuropsychologiques. Etant donné qu'il s'agit d'une étude observationnelle, aucun lien causal ne peut être démontré: les médicaments psychotropes sont-ils plus souvent prescrits aux patients présentant des caractéristiques qui prédisent une détérioration plus rapide de la maladie d'Alzheimer, ou les psychotropes causent-ils une détérioration plus rapide de la maladie^{b,23}? Cette étude comportait également quelques limites méthodologiques^{b,23}.

- a. Cette étude de cohorte rétrospective, menée au Canada chez 195.554 patients âgés de 65 ans ou plus, a analysé l'emploi de médicaments et les données d'hospitalisation. L'emploi d'un antipsychotique atypique (quétiapine, rispéridone ou olanzapine) était, dans les 90 jours après l'instauration du traitement, associé à un risque accru significatif d'hospitalisation en raison d'insuffisance rénale aiguë (RR= 1,73; IC à 95 % 1,55 à 1,92) par rapport à une non-utilisation. Il n'y avait pas de différence entre les antipsychotiques atypiques entre eux, et aucune réaction aux différentes doses n'a été observée. L'emploi d'antipsychotiques atypiques était aussi associé à un risque accru d'hypotension (RR=1,91 ; IC à 95 % 1,60 à 2,28), rétention urinaire aiguë (RR= 1,98; IC à 95% 1,63 à 2,40), pneumonie (RR= 1,50; IC à 95% 1,39 à 1,62), infarctus aigu du myocarde (RR= 1,36; IC à 95% 1,20 à 1,53) et arythmie ventriculaire (RR= 1,47; IC à 95% 1,18 à 1,82), étant toutes des causes potentielles d'une insuffisance rénale aiguë. Un risque accru de mortalité (RR= 2,39; 2,28 à 2,50) a été reconfirmé.
- b. Cette étude cohorte prospective américaine a inclus 230 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer nouvellement diagnostiquée. Les patients ont été suivis pendant 3,7 ans en moyenne. Les critères d'évaluation primaires étaient la fonction cognitive (selon MMSE), le statut fonctionnel (selon *Clinical Dementia Rating* (CDR-Sum)) et la fonction neuropsychiatrique (selon NPI-Total). Un *persistence index* (PI) a été calculé pour toutes les classes de psychotropes (antidépresseurs, ISRS, antipsychotiques (typiques et atypiques) et les benzodiazépines). Il s'agit du rapport entre la durée de la prise de psychotropes pendant la période d'observation et la durée totale d'observation. En cas de PI plus élevé, toutes les classes de psychotropes étaient associées à une détérioration significativement plus rapide du MMSE. Un PI plus élevé était associé à une plus rapide détérioration de la CDR-Sum avec les antidépresseurs, les ISRS, les benzodiazépines et les antipsychotiques typiques. Un PI plus élevé était associé à une plus rapide détérioration du NPI-Total avec les ISRS, les antipsychotiques et les antipsychotiques atypiques. Cette étude comportait quelques limites méthodologiques. Les participants ont été sélectionnés dans une population à très longue durée de vie; la grandeur des groupes médicamenteux était variable et la plupart des patients prenaient plusieurs psychotropes, il y avait des différences individuelles quant à la durée d'observation et les données étaient limitées (2 moments de mesure par personne en moyenne). L'indication pour l'instauration des psychotropes et le statut de médicaments n'étaient également pas connus au début de l'étude.

Références

1. Prescrire rédaction. Maladie d'Alzheimer : trop de patients exposés aux interactions avec les anticholinestérasiques en France. *Prescrire* 2014;34:114.
2. Prescrire rédaction. Maladie d'Alzheimer : des patients trop exposés aux anticholinestérasiques et à la mémantine en France. *Prescrire* 2014;34:23.
3. Livingston G, Barber J, Rapaport P, et al. Clinical effectiveness of a manual based coping strategy programme (START, STRategies for RelaTives) in promoting the mental health of carers of family members with dementia: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2013;347:f6276, October. DOI: 10.1136/bmj.f6276.
4. Forbes D, Thiessen EJ, Blake CM, et al. Exercise programs for people with dementia (Review). *The Cochrane Collaboration* 2013;12:CD006489. DOI: 10.1002/14651858.CD006489.pub3.
5. Forrester LT, Maayan N, Orrell M, et al. Aromatherapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD003150. DOI: 10.1002/14651858.CD003150.pub2.
6. Forbes D, Blake CM, Thiessen EJ, et al. Light therapy for improving cognition, activities of daily living, sleep, challenging behaviour, and psychiatric disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD003946. DOI: 10.1002/14651858.CD003946.pub4.
7. Silver J. Which treatment for Parkinson-related cognitive disorders? *J Watch* 2014, June 6. Comment on: Wang HF, Yu JT, Tang SW, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014, May 14. DOI: 10.1136/jnnp-2014-307659.
8. Wang HF, Yu JT, Tang SW, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014, May 14. DOI: 10.1136/jnnp-2014-307659.
9. Corbett A, Ballard C. The value of vitamin E as a treatment for Alzheimer's disease remains unproven despite functional improvement, due to a lack of established effect on cognition or other outcomes from RCTs. *Evid Based Med* 2014;19:140. Comment on: Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA* 2014;311:33-44, Jan 1. DOI: 10.1001/jama.2013.282834, DOI: 10.1136/eb-2014-101741.
10. Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA* 2014;311:33-44, Jan 1. DOI: 10.1001/jama.2013.282834.
11. Evans DA, Morris MC, Rajan KB. Vitamin E, Memantine, and Alzheimer Disease. *JAMA* 2014;311:29-30.
12. Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al. Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *NEJM* 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1304839?query=TOC.
13. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, et al. Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *NEJM* 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1312889?query=TOC.
14. Sampson EL, Jenagaratnam L, McShane R. Metal protein attenuating compounds for the treatment of Alzheimer's dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD005380. DOI: 10.1002/14651858.CD005380.pub5.
15. Richter T, Meyer G, Möhler R, et al. Psychosocial interventions for reducing antipsychotic medication in care home residents (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD008634. DOI: 10.1002/14651858.CD008634.pub2.
16. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:682-91, Feb 19. DOI: 10.1001/jama.2014.93.
17. Small GW. Treating Dementia and Agitation. *JAMA Network* 2014. DOI: 10.1001/jama.2014.94.
18. Young K. Citalopram Associated with Reduced Agitation in Alzheimer's, But at What Cost? *Journal Watch* 2014, February 19. Comment on: Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:682-91, Feb 19. DOI: 10.1001/jama.2014.93.
19. McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD009178, Mar 21. DOI: 10.1002/14651858.CD009178.pub2.
20. Rédaction Minerva. Démence d'Alzheimer avec agitation et agressivité : mémantine efficace ? *Minerva* 2014;En ligne 15/04/2014.

21. Bijl D. Quetiapine en ischemische colitis. Geneesmiddelenbulletin 2014;48, Augustus 15. Comment on: Anoniem. Quétiapine: colites ischémiques. Rev Prescrire 2013; 33: 833.
22. Hwang YJ, Dixon SN, Reiss JP, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcomes in older adults: a population-based cohort study. Ann Intern Med 2014;161:242-8, Aug 19. DOI: 10.7326/M13-2796.
23. Lauterbach EC. Use of psychotropic medication in Alzheimer's disease is associated with more rapid cognitive and functional decline. EBM 2013, October. Comment on: Rosenberg, P. B., Mielke, M. M., Han, D., et al. (2012), The association of psychotropic medication use with the cognitive, functional, and neuropsychiatric trajectory of Alzheimer's disease. Int. J. Geriatr. Psychiatry, 27: 1248–1257. doi: 10.1002/gps.3769, DOI: 10.1136/eb-2013-101225.

Dermatomycoses

Date de publication jusqu'au 1er septembre 2014

Onychomycose

Une mise à jour de *Clinical Evidence* sur l'onychomycose confirme le message de la Fiche de transparence: un traitement oral par l'itraconazole ou par la terbinafine est efficace d'un point de vue mycologique et clinique, la terbinafine s'avérant supérieure à l'itraconazole, avec une guérison satisfaisante d'un point de vue clinique et esthétique dans seulement 50 % des cas¹. La plupart des traitements locaux ne sont pas suffisamment étayés. On dispose de preuves d'une efficacité limitée (environ 30 % de guérison) que pour le vernis à ongles à base de ciclopirox par rapport au placebo.

Il existe peu de données concernant le traitement de l'onychomycose chez l'enfant. Dans une étude de petite taille, menée chez des enfants atteints d'onychomycose du pied, le ciclopirox s'est avéré plus efficace que le placebo pour obtenir la guérison mycologique et clinique (71% versus 22%, NNT=2). Les auteurs suggèrent que les antimycosiques à usage topique sont plus efficaces chez les enfants que chez les adultes parce que leurs ongles sont moins épais^a.

- a. Dans une RCT en double aveugle, 40 enfants entre 2 et 16 ans ont été traités pendant 32 semaines avec le vernis à ongles ciclopirox à 8% ou avec le placebo. Le produit a été appliqué quotidiennement et la couche a été enlevée chaque semaine. La guérison totale (clinique + mycologique) était de 71% avec le ciclopirox versus 22% avec le placebo, une différence significative^{2,3}.

Tinea corporis et tinea cruris

Une *Cochrane Review* récente a évalué l'efficacité et l'innocuité des traitements locaux en cas de tinea corporis et de tinea cruris. La plupart des traitements locaux, dont les dérivés azoliques et la terbinafine, se sont avérés plus efficaces qu'un placebo. Des études comparatives n'ont pas montré de différences entre les dérivés azoliques et la terbinafine en termes de guérison mycologique et clinique. L'ajout d'un corticostéroïde à un antimycosique augmente les chances de guérison clinique mais n'aboutit pas à une différence sur le plan de la guérison mycologique. Ceci semble avantageux mais pourrait également inciter à arrêter le traitement de manière trop précoce⁴.

Références

1. Ferrari J. Fungal toenail infections - Overview. Clinical Evidence 2014.
2. Wu Chang M. Topical therapy for childhood onychomycosis. Journal Watch 2013, September 13. Comment on: Friedlander SF et al. Onychomycosis does not always require systemic treatment for cure: A trial using topical therapy. Pediatr Dermatol 2013 May/Jun; 30:3016. (<http://dx.doi.org/10.1111/pde.12064>).
3. Friedlander SF, Chan YC, Chan YH, et al. Onychomycosis does not always require systemic treatment for cure: a trial using topical therapy. Pediatr Dermatol 2013;30:316-22, May-Jun. DOI: 10.1111/pde.12064.
4. El-Gohary M, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, et al. Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. Cochrane Database Syst Rev 2014;8:CD009992. DOI: 10.1002/14651858.CD009992.pub2.

Diabète de type 2

Date de publication jusqu'au 1er septembre 2014

L'épidémiologie du diabète

Une étude observationnelle réalisée à partir de bases de données administratives a montré que l'usage des statines à dose élevée (rosuvastatine ≥ 10 mg; atorvastatine ≥ 20 mg; simvastatine ≥ 40 mg) est associé à une augmentation modérée (+15%) du risque d'apparition du diabète de type 2, en comparaison à l'usage de statines à plus faible dose. C'est une donnée que les cliniciens doivent prendre en compte lors du choix d'une statine¹.

L'approche non médicamenteuse dans la prévention du diabète de type 2

Une analyse en sous-groupe d'une étude randomisée contrôlée en première ligne de soins a évalué l'efficacité préventive d'un régime méditerranéen sur le diabète de type 2 (prévention primaire)^a. Après un suivi moyen de 4 ans, on constate une réduction relative du risque de diabète de type 2 d'environ 40% chez les patients qui ont suivi un régime méditerranéen supplémenté d'huile d'olive vierge extra, en comparaison à un simple conseil de régime pauvre en graisses. Les participants ne devaient pas augmenter leur activité physique ni restreindre les calories ingérées. Il n'y a pas eu de différences entre les groupes en ce qui concerne le poids corporel, le périmètre abdominal et le niveau d'activité physique suggérant un effet lié au choix des composants alimentaires et non à une éventuelle perte de poids². Le mécanisme par lequel l'alimentation méditerranéenne réduit le risque de diabète de type 2 est inconnu.

- a. RCT, menée en Espagne en première ligne de soins. L'objectif primaire était d'évaluer l'efficacité préventive du régime méditerranéen (supplémenté en huile d'olive vierge extra ou en noix) sur les événements cardiovasculaires, chez des patients à risque cardiovasculaire élevé, mais sans antécédents cardiovasculaires (PREDIMED study). Dans un sous-groupe de 3.541 patients âgés de 55 à 80 ans, non encore diabétique, on a évalué l'incidence du diabète de type 2 pendant la période de l'étude (suivi moyen de 4,1 ans). Les rapports de hasard multivariés étaient de 0,6 (IC à 95% de 0,43 à 0,85) pour le régime méditerranéen supplémenté en huile d'olive vierge extra et de 0,82 (IC à 95% de 0,61 à 1,10) pour le régime méditerranéen supplémenté en noix. Une hypothèse est que ce type de régime alimentaire pourrait réduire l'inflammation, le stress oxydatif et la résistance à l'insuline. Une des limitations est que le diabète n'était pas un critère d'évaluation primaire dans cette étude, et que cette analyse est secondaire et conduite dans un sous-groupe de patients, sélectionnés après randomisation sur base du fait qu'ils n'étaient pas diabétiques. La population étudiée était majoritairement de race blanche et à risque cardiovasculaire élevé ce qui limite la généralisation des résultats³.

Le traitement non médicamenteux du diabète de type 2

Dans le cadre de l'efficacité de la chirurgie bariatrique, les données de suivi à long terme d'une étude prospective en première ligne de soins qui évalue les taux de rémission du diabète et les complications en lien avec le diabète chez des patients obèses opérés en comparaison à un

groupe contrôle viennent d'être publiés (*Swedish Obese Subjects*)^a. Après 15 ans, les taux de rémissions étaient moins élevés que lors du suivi précoce (30,4 % après 15 ans versus 72,3% après 2 ans) mais toujours significativement meilleurs dans le groupe chirurgie bariatrique. L'incidence cumulée des complications macro-vasculaires (réduction du risque de 32%) était significativement réduite dans le groupe chirurgie bariatrique, tout comme les complications micro-vasculaires (plus de 50% de réduction du risque).

- a. Etude prospective de cohorte, menée dans 25 services de chirurgie et 480 centres de première ligne en Suède, qui a inclus 4047 patients (2010 patients ont choisi la procédure chirurgicale et 2037 patients ont été inclus dans le groupe contrôle, sélectionnés pour leur correspondance aux patients opérés sur 18 variables différentes). Parmi les patients inclus, 260 dans le groupe contrôle et 343 dans le groupe chirurgie bariatrique étaient diabétiques au moment de l'inclusion. Les critères d'inclusions et d'exclusions étaient les mêmes pour les 2 groupes. Les groupes différaient pour certains critères, avec en moyenne des patients 1,7 ans plus jeunes et avec une tension artérielle, un BMI et des taux d'insulinémie à jeun plus élevés dans le groupe chirurgical, ce qui constitue un profil à priori moins avantageux dans le groupe chirurgie. La mortalité dans les 90 jours qui ont suivi le début de l'étude a été de 0,58% dans le groupe chirurgie et 0,38% dans le groupe contrôle. Les taux de rémission du diabète étaient de 72,3% après 2 ans (contre 16,4% dans le groupe contrôle, OR=13,3 ; IC à 95% 8,5 à 20,7 ; p <0,001) et de 30,4% après 15 ans de suivi (contre 6,5% dans le groupe contrôle, OR=6,3 ; IC à 95% de 2,1 à 18,9 ; p <0,001). Les complications macro-vasculaires ont été observées chez 44,2 pour 1000 années-patients dans le groupe contrôle et 31,7 pour 1000 années-patients dans le groupe d'intervention (HR=0,68 ; IC à 95% 0,54 à 0,85 ; p=0,001). L'incidence cumulée des complications micro-vasculaires était de 41,8 pour 1000 années-patients dans le groupe contrôle et de 20,6 pour 1000 années-patients dans le groupe d'intervention (HR=0,44 ; IC à 95% 0,34 à 0,56 ; p<0,001)⁴.

Le traitement médicamenteux du diabète de type 2

Médicaments agissant sur le système incrétine

Analogues du GLP1

Dulaglutide

Le dulaglutide est un analogue du GLP1 à longue durée d'action qui vient d'obtenir son autorisation de mise sur le marché par l'EMA. Une injection par semaine de dulaglutide n'est pas inférieure à une injection quotidienne de liraglutide en ce qui concerne le contrôle glycémique, c'est ce que montre une petite étude menée pendant 6 mois⁵. Nous ne disposons pas de données sur son efficacité sur les complications du diabète⁶.

Exénatide

L'exénatide sous sa forme hebdomadaire a été comparée à l'insuline glargine en injection quotidienne dans une étude déjà décrite précédemment, chez des patients diabétiques insuffisamment contrôlés avec leur traitement de fond^a. Les résultats du suivi à 3 ans montrent toujours un bénéfice léger de l'exénatide sur le contrôle glycémique (avec pertinence clinique

incertaine). Cet effet doit être mis en balance avec une augmentation de la fréquence de certains effets secondaires. On dénombre deux fois plus de diarrhées et vomissements, 7 fois plus de nausées, mais par contre 3 fois moins d'hypoglycémies avec l'exénatide hebdomadaire. La proportion d'effets indésirables sévères a été identique dans les 2 groupes. L'efficacité sur les complications du diabète n'a pas été étudiée.

- a. DURATION-3 : Etude ouverte incluant 456 patients dont le contrôle de la glycémie était insuffisant malgré un traitement optimal à base d'antidiabétiques oraux. Les patients étaient randomisés entre un traitement supplémentaire avec 1 injection de 2 mg d'exénatide/semaine, et un traitement consistant en 1 injection quotidienne d'insuline glargine. Le suivi à 3 ans montre un effet persistant sur le contrôle glycémique légèrement en faveur de l'exénatide, en comparaison à l'insuline glargine, avec une différence moyenne de 0,2% en HbA1c (IC à 95% 0,39% à 0,02% ; p=0,03) mais toujours avec une pertinence clinique incertaine . Les effets indésirables gastro-intestinaux ont été plus fréquents avec l'exénatide : nausées chez 15% (versus 2% sous insuline), diarrhées chez 14% (vs 7%), vomissements chez 6% (vs 3%). Ils ont diminué en fréquence au cours du temps. 15% des patients ont rapporté des effets indésirables sévères dans chacun des 2 groupes. Les hypoglycémies ont été 3 fois plus fréquentes sous insuline glargine (0,9 épisode/patient/an, contre 0,3 sous exénatide).

Inhibiteurs de la DPP4

Linagliptine

Une étude en phase 3, a évalué l'effet d'un traitement *add-on*, à base de linagliptine versus placebo^a. La réduction en HbA1c était légèrement supérieure avec la linagliptine (-0.6%). Il n'y a pas de données sur des critères d'évaluations forts. Les effets indésirables sont survenus à la même fréquence dans les 2 groupes. Les hypoglycémies ont été l'effet indésirable le plus fréquent dans les 2 groupes, sans différence statistiquement significative. Néanmoins, les hypoglycémies semblent plus nombreuses sous linagliptine chez les patients qui recevaient un sulfamidé hypoglycémiant. Les hypoglycémies et leurs conséquences sont souvent pointées du doigt lorsqu'il s'agit d'évaluer la sécurité des traitements dans le diabète, en particulier chez la personne âgée et c'est un des arguments qui soutiennent la recommandation d'individualiser la cible glycémique au patient et de viser une cible moins stricte chez les personnes âgées^{7,8}.

- a. RCT en phase 3 chez 241 diabétiques âgés de 70 ans ou plus et insuffisamment contrôlés (HbA1c>7%) avec la metformine, un sulfamidé ou une insuline basale, ou la combinaison de ces molécules. Ils ont été randomisés pour recevoir soit la linagliptine 5mg soit un placebo. Suivi de 24 semaines. Le critère d'évaluation primaire était la différence en HbA1c. La réduction en HbA1c était en moyenne de -0,64% après 24 semaines avec la linagliptine en comparaison au placebo. Les effets indésirables sont survenus à la même fréquence dans les 2 groupes (75,9%). Ils ont été qualifiés de sévères chez 8,6% des patients sous linagliptine contre 6,3% des patients sous placebo (pas de calcul statistique). Les hypoglycémies ont été l'effet indésirable le plus fréquent dans les 2 groupes, sans différence statistiquement significative (24,1% dans le groupe linagliptine et 16,5% dans le groupe placebo ; OR 1,58 ; IC à 95% 0,78 à 3,78 ; p=0,208). Les hypoglycémies ont été plus nombreuses sous linagliptine chez les patients qui recevaient un sulfamidé hypoglycémiant en traitement de fond⁹.

Inhibiteurs du co-transporteur glucose-sodium de type 2 (SGLT2)

Les inhibiteurs du SGLT2 sont une nouvelle classe d'hypoglycémisants par voie orale disponible depuis peu. Ils sont responsables de la réabsorption au niveau du tubule proximal rénal de 90% du glucose filtré par le rein. L'action hypoglycémisante s'exerce via la glycosurie générée par l'inhibition de cette réabsorption. Deux molécules, la dapagliflozine^a et la canagliflozine^b, ont déjà fait l'objet d'une évaluation et obtenu leur autorisation de mise sur le marché par les autorités de régulation. Deux autres molécules (empagliflozine et ipragliflozine) sont en cours d'évaluation¹⁰. Actuellement, seule la canagliflozine est commercialisée en Belgique (depuis le 1^{er} décembre 2014). L'effet modeste sur le contrôle glycémique, les effets secondaires (principalement des infections des voies génito-urinaires en lien avec la glycosurie induite) et l'absence de données de sécurité à plus long terme et sur des critères d'évaluation fort, font que, à l'heure actuelle, ces molécules ne sont certainement pas un premier choix dans la prise en charge du diabète de type 2. La diversification de l'arsenal thérapeutique dans le diabète est bienvenu, mais d'autres études sont nécessaires pour préciser la place de ces molécules dans le traitement du diabète de type 2. Il manque des données d'efficacité sur des critères d'évaluations en lien avec les complications du diabète, des précisions sur leur efficacité lorsque la fonction rénale de ces patients diminue ainsi que sur certains effets indésirables potentiellement graves mentionnés (cancers de la prostate, du sein et de la vessie)¹⁰.

- a. La dapagliflozine, premier représentant de cette nouvelle classe thérapeutique, est autorisée sur le marché européen depuis novembre 2012 et est déjà commercialisée dans certains pays européens. Elle n'est à ce jour pas encore commercialisée en Belgique. La dapagliflozine a été évaluée dans quelques études randomisées contrôlées, dépassant rarement les 24 semaines et uniquement sur des critères d'évaluation intermédiaires (réductions en HbA1c)¹¹⁻¹³. Ces études ont été menées versus placebo et majoritairement chez des diabétiques insuffisamment contrôlés sous traitement oral en monothérapie (metformine ; n=546, sulfamidé ; n=597, pioglitazone ; n=420) ou sous insuline associée à d'autres traitements oraux (n=808). Deux RCT (n=485+282) ont comparé la dapagliflozine au placebo chez des diabétiques de type 2 non encore traités aux médicaments. Ces études ont montré une réduction en HbA1c significative mais modeste, de l'ordre de 0,5% ainsi qu'une perte de poids d'en moyenne 1 à 2 kg. Une seule étude a duré plus de 24 semaines (n=814 ; 52 semaines) et a comparé la dapagliflozine au glipizide chez des diabétiques déjà traités avec de la metformine associée ou non à d'autres traitements oraux (étude de non infériorité, pas d'aveugle). La dapagliflozine n'a pas été inférieure au glipizide pour diminuer l'HbA1c. Le mécanisme d'action de la dapagliflozine ne mène pas aux hypoglycémies, cependant, dans les études de phase 3, les hypoglycémies ont été très fréquentes ($\geq 1/10$) lorsque la dapagliflozine était combiné à un sulfamidé hypoglycémiant ou à l'insuline¹³. Les vulvovaginites, balanites et autres infections génitales associées ainsi que les infections des voies urinaires, surtout chez la femme ont été fréquentes ($\geq 1/100$ et $< 1/10$). On dénombre également des lombalgies, de la dysurie et de la polyurie. Un doute à propos d'une légère augmentation du risque de cancer de la prostate, du sein et de la vessie a poussé l'EMA à exiger des investigations supplémentaires¹³. L'insuffisance rénale diminue l'effet hypoglycémiant de la molécule et augmente le risque d'effets indésirables¹⁴. Cette molécule ne devrait pas être utilisée chez les patients qui ont une eGFR<60ml/min/1.73m² ce qui limite son usage chez la personne âgée¹¹.
- b. La canagliflozine est la deuxième représentante de cette classe thérapeutique. Le dossier d'autorisation de l'EMA¹⁵ mentionne qu'elle a été évaluée dans 9 RCT, chez environ 10000 patients diabétiques en tout. Une étude l'a comparée au placebo en monothérapie, et a montré après 26 semaines une réduction en HbA1c de l'ordre de 1,16% avec la dose de 300mg et de 0,91% avec la dose de 100mg. Deux études ont été réalisées chez des patients avec metformine en traitement de fond. L'une a comparé la canagliflozine au glimépiride et l'autre à la sitagliptine sur une durée de 52 semaines. Dans les deux cas, la canagliflozine s'est révélée au moins aussi efficace pour réduire l'HbA1c. Une étude l'a comparée au placebo chez des patients avec insuline en traitement de fond et a montré au terme de 18 semaines, une réduction en HbA1c de l'ordre de 0,7%. Deux études

ont été réalisées chez des patients sous traitement combiné de metformine+sulfamidé. L'une d'elle a comparé la canagliflozine à la sitagliptine et l'autre à un placebo. Une étude l'a comparée au placebo chez des patients sous traitement combiné de metformine+pioglitazone. Parmi les études qui ont comparé la canagliflozine au placebo chez des patients déjà sous mono ou bithérapie (dont la metformine), l'HbA1c a diminué dans une fourchette de 0,76 à 0,92 % avec la dose de 300mg et de 0,62 à 0,74% avec la dose de 100mg. L'EMA a émis un avis positif en février 2014 pour l'autorisation de mise sur le marché d'une formulation combinée canagliflozine/metformine à différents dosages, sur base de ce constat¹⁶. Une étude a été réalisée chez des patients avec une atteinte modérée de la fonction rénale et l'efficacité de la canagliflozine a été moindre avec une réduction en HbA1c de l'ordre de 0,3% avec la dose de 100mg¹⁵. Enfin, une étude a été réalisée dans une population de patients âgés entre 55 et 80 ans, avec une efficacité similaire sur le contrôle glycémique dans cette catégorie d'âge¹⁵.

In the pipeline

Un comité consultatif de la FDA a plaidé en faveur de l'autorisation pour la mise sur le marché d'une nouvelle forme d'insuline inhalée. Ce vote a surpris étant donné la propre revue très critique qu'a fait la FDA à propos de la sécurité d'emploi de cette molécule, en raison d'inquiétudes quant à une augmentation potentielle du risque de cancer pulmonaire dans les études cliniques, ce qui avait déjà été évoqué avec la précédente molécule inhalée, retirée du marché depuis¹⁷.

Le contrôle très strict de la glycémie et des facteurs de risque cardiovasculaires

Une Cochrane *review* portant sur la comparaison entre le contrôle strict de la glycémie et le contrôle standard, déjà discutée dans la mise à jour des Folia sur le diabète en 2011, a été actualisée^{a,18}. Huit nouvelles études (4926 patients supplémentaires) ont été incluses dans cette mise à jour. Les conclusions de la méta-analyse ne changent pas. D'une part, malgré une augmentation de 16% du nombre de patients inclus, les données sur les critères d'évaluation restent peu nombreuses et le risque de biais des études incluses est élevé. D'autre part cibler un contrôle glycémique plus strict (par rapport à une prise en charge plus conventionnelle) ne réduit pas la mortalité toutes causes ni la mortalité cardiovasculaire, mais semble réduire le risque de complications micro vasculaires (-12% ; données à haut risque de biais) tout en augmentant le risque d'effets indésirables sévères et en doublant les hypoglycémies sévères.

- a. Méta-analyse de 28 RCTs (34 912 participants). Les études incluses comparaient des cibles pré-spécifiées de contrôle glycémique intensif avec un contrôle glycémique conventionnel chez des adultes atteints de diabète de type 2. Seules 2 études sont à faible risque de biais sur l'ensemble des domaines évalués. Pas de différence en ce qui concerne la mortalité totale (RR=1,00 avec IC à 95% 0,92 à 1,08; 34.325 participants, 24 études), ni la mortalité cardiovasculaire (RR=1,06 avec IC à 95% 0,94 à 1,21; 34.177 participants, 22 études). Le contrôle glycémique plus strict n'a pas montré de réduction du risque de complications macro-vasculaires (critère d'évaluation composite) en modèle d'effets aléatoires, alors qu'en modèle à effets fixes, la réduction est significative (RR (aléatoire)=0,91 ; IC à 95% 0,82 à 1,02; et RR (fixe)=0,93 ; IC à 95% 0,87 à 0,99; 32.846 participants, 14 études). Mais pour ce critère, l'hétérogénéité était substantielle. Le contrôle intensif semble réduire : les infarctus du myocarde non fatals (RR=0,87 ; IC à 95% de 0,77 à 0,98; 30.417 participants, 14 études), les amputations (RR=0,65 ; IC à 95% 0,45 à 0,94; 11.200 participants, 11 études), les complications micro-vasculaires (RR=0,88 ; IC à 95% 0,82 à 0,95; 25.927 participants, 6 études), la néphropathie (RR=0,75 ; IC à 95% de 0,59 à 0,95; 28.096 participants, 11 études), la rétinopathie (RR=0,79 ; IC à 95% 0,68 à 0,92; 10.300 participants, 9 études) et le risque de photocoagulation (RR=0,77 ; IC à 95% 0,61 à 0,97; 11.212 participants, 8 études). Pas de

réduction du risque pour les AVC non fatals ni pour le recours à la revascularisation cardiaque ou périphérique. Le contrôle plus strict a augmenté le risque d'hypoglycémies sévères (RR=2,18 ; IC à 95% de 1,53 à 3,11; 28.794 participants, 12 études) et d'effets indésirables graves (RR=1,06 ; IC à 95% 1,02 à 1,10; 24.280 participants, 11 études). Il n'y a pas eu d'effet sur des critères en lien avec la qualité de vie globale.

La sécurité

Faisant suite au signal d'un risque accru de cancer de la vessie avec la pioglitazone, une publication des autorités de santé australienne a fait le point sur les données de sécurité concernant cette molécule¹⁹. Jusqu'à septembre 2013, la « Therapeutic Goods Administration » a reçu 212 notifications d'effets indésirables. Il s'agissait principalement de cas de décompensation cardiaque, d'œdèmes, de prise de poids, et de fracture chez la femme, mais il y a également eu 11 cas de cancer de la vessie rapportés alors qu'avant juin 2011 aucun cas n'avait été rapporté. Les autorités australiennes concluent que le rapport bénéfice/risque à long terme de la pioglitazone reste favorable et que les prescripteurs doivent en évaluer les avantages par rapport aux risques connus avant de prescrire cette molécule. Ces données de pharmacovigilance, à risque de biais, sont utiles pour attirer l'attention sur les éléments de sécurité à investiguer ultérieurement dans des essais randomisés contrôlés.

Depuis 2010 (retrait de la rosiglitazone), la FDA exige des études de sécurité cardiovasculaire pour tous les nouveaux produits hypoglycémisants oraux mis sur le marché²⁰. Deux études réalisées dans ce cadre, avec des molécules appartenant à la famille des inhibiteurs de la DPP4, ont été publiées. La première (SAVOR-TIMI) a analysé la saxagliptine^a, et la seconde (EXAMINE) l'alogliptine^b, dans des populations à haut risque cardiovasculaire. Ces études n'ont pas montré d'augmentation du risque cardiovasculaire. Elles ne montrent pas non plus de bénéfice cardiovasculaire, alors que le contrôle glycémique est supérieur dans le groupe traité, en comparaison au placebo²¹. Démontrer une réduction en HbA1c par rapport au placebo, ne mène malheureusement pas automatiquement à une réduction du risque cardio-vasculaire, ce qui met en doute l'intérêt de l'utilisation de l'HbA1c comme critère d'évaluation intermédiaire²⁰. Leur efficacité démontrée uniquement sur des critères intermédiaires, les doutes à propos des risques pancréatiques et le coût de ces molécules n'en font pas des premiers choix dans le traitement médicamenteux du diabète de type 2.

- a. RCT chez 16 492 patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire (présence d'antécédents ou de facteurs de risque). Les patients ont reçu de la saxagliptine ou un placebo en plus de leur traitement antidiabétique habituel. Durée médiane du suivi de 2, 1 an. Le critère d'évaluation primaire était un composite de décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde et AVC ischémique non fatals. Il est survenu de façon similaire dans les 2 groupes (7,3% sous saxagliptine versus 7,2% sous placebo ; HR avec la saxagliptine de 1,00 avec IC à 95% 0,89 à 1,12 ; p=0,99 pour la supériorité ; p<0,001 pour la non infériorité). Plus de patients dans le groupe saxagliptine ont été hospitalisés pour décompensation cardiaque (3,5% versus 2,8% ; HR=1,27 ; IC à 95% 1,07 à 1,51 ; p=0,007). Les taux de pancréatites aiguës et chroniques diagnostiqués a été similaire dans les 2 groupes (pancréatite aiguë chez 0,3% dans le groupe saxagliptine et 0,2% dans le groupe placebo ; pancréatites chroniques chez <0,1% dans le groupe saxagliptine et 0,1% dans le groupe placebo)²². L'augmentation du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, critère non spécifié au début de l'étude, justifie néanmoins des investigations supplémentaires²³
- b. RCT de non-infériorité, chez 5.380 patients diabétiques de type 2 hospitalisés pour infarctus du myocarde ou un angor instable dans les 15 à 90 jours précédant l'inclusion. Les patients ont reçu

de l'alogliptine ou un placebo en plus de leur traitement antidiabétique et cardiovasculaire existant. Suivi médian de 18 mois. Le critère d'évaluation primaire était un composite de décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde et AVC ischémique non fatals. Il est survenu à une fréquence similaire dans les deux groupes (11,3 % avec l'alogliptine et 11,8% avec le placebo ; HR=0,96 ; $p<0,001$ pour la non infériorité). L'insuffisance cardiaque n'était pas un critère d'évaluation dans cette étude²⁴.

Un signal de sécurité suggérant un risque accru de pancréatite en lien avec l'usage de médicaments agissant sur le système incréline a émergé dès le début de l'arrivée de ces produits sur le marché, mais c'est en 2013 que le sujet a fait l'actualité²⁵. Plusieurs publications rassurantes sont venues compléter les connaissances à ce sujet dans le courant de l'année 2014 : deux méta-analyses^{26, 27} et une étude épidémiologique²⁸. Il y a également des données sur le risque de pancréatite aiguë et chronique, non augmenté, avec la saxagliptine dans l'étude de sécurité cardiovasculaire SAVOR-TIMI discutée ci-dessus²². La première méta-analyse^a a évalué les risques de pancréatites et de cancers pancréatiques en lien avec l'usage des gliptines en comparaison à un placebo ou à un autre traitement actif chez des patients diabétiques de type 2. Elle conclut que ce risque n'est pas modifié. Les patients inclus dans ces RCT peuvent avoir été sélectionnés sur base d'un profil de risque pancréatique moindre et les modalités de diagnostic d'épisodes de pancréatite aiguë (qui ne sont le plus souvent pas dans les critères d'évaluation prédéfinis) peuvent ne pas être claires, ce qui constitue une source de biais dans l'interprétation de ces résultats. Les taux d'événements faibles et les courtes durées d'études sont également un frein à l'évaluation adéquate du risque de cancer pancréatique²⁷. La seconde méta-analyse^b conclut que l'incidence des pancréatites parmi les patients prenant un médicament agissant sur le système incréline est faible et que ces médicaments n'accroissent pas ce risque en comparaison au placebo ou aux autres traitements actifs. L'étude cas témoin^c avait pour objectif de déterminer si l'usage de médicaments agissant sur le système incréline chez des diabétiques de type 2, en comparaison aux sulfamidés hypoglycémiant, était associé à un risque accru de pancréatite. A nouveau, le résultat ne montre pas d'association significative entre l'usage de cette classe thérapeutique et le risque de pancréatite aiguë²⁹. Toujours dans ce cadre, les rapports d'expertises des autorités de régulation (EMA et FDA) ont également été commentés^d et sont arrivés à la même conclusion. Les données évaluées sont donc rassurantes mais néanmoins insuffisantes en l'état actuel pour conclure à l'absence de lien de causalité entre l'usage de ces molécules et le risque de pancréatites^{29, 30}.

- a. Méta-analyse de RCTs. Les études comparant une gliptine à un placebo ou à un autre traitement actif (autre antidiabétique oral ou insuline) chez des patients diabétiques de type 2 et d'une durée supérieure à 12 semaines ont été incluses. Cent vingt-neuf RCTs ($n=68\,318$, durée médiane des études = 24 semaines) ont rempli les critères d'inclusion. Il n'y a pas eu de différences significatives entre les groupes en ce qui concerne le risque de pancréatite, de cancer pancréatique et d'effets indésirables sévères. Des pancréatites ont été rapportées dans 25 études ($n=20\,526$), à une fréquence pondérée de 0,17% dans le groupe gliptine, versus 0,18% dans le groupe contrôle (RRR 6,7% ; IC à 95% de -69 à 48). Des cancers pancréatiques ont été rapportés dans 15 études ($n=10\,815$), à une fréquence pondérée de 0,13% dans le groupe gliptine versus 0,18% dans le groupe contrôle (RRR 28% ; IC à 95% de -61 à 68). Les effets indésirables sévères ont été rapportés dans 111 études ($n=62\,022$) avec une fréquence pondérée de 6,1% dans le groupe gliptine versus 6,3% dans le groupe contrôle (RRR 2,8% ; IC à 95% de -4 à 10)²⁷.
- b. Méta-analyse ayant inclus 55 RCT, 3 études rétrospectives de cohorte et 2 études cas-témoins ($n=353\,639$ patients). Les résultats poolés des 55 RCTs (à risque de biais faible à modéré,

comptabilisant 37 pancréatites, ce qui correspond à une incidence de base de 0,11%) ne montrent pas de risque accru avec les médicaments agissant sur le système incrétiline en comparaison au contrôle (OR 1,11 ; IC à 95% 0,57 à 2,17). Les estimations réalisées par type de médicament agissant sur le système incrétiline montrent des résultats similaires (OR 1,05 ; IC à 95% 0,37 à 2,94 avec les analogues du GLP-1 vs contrôle et OR 1,06 ; IC à 95% 0,46 à 2,45 avec les gliptines vs contrôle). Il n'y a pas non plus de différence lorsque l'on analyse les données en fonction du type de traitement contrôle. Les 3 études rétrospectives de cohorte (à risque de biais modéré à élevé) ont comptabilisé 1466 pancréatites, ce qui correspond à une incidence de base de 0,47% ; ces études n'ont pas non plus montré un risque accru de pancréatite, ni avec l'exénatide, ni avec la sitagliptine. Une des études cas-témoin à risque modéré de biais (1003 cas, 4012 témoins) n'a pas montré d'association (*adjusted* OR 0,98 ; IC à 95% 0,69 à 1,38) alors qu'une autre étude cas-témoins (1269 cas, 1269 témoins) à risque modéré de biais, suggère un risque accru de pancréatite aiguë associé à l'usage de l'exénatide ou de la sitagliptine (*adjusted* OR 2,07 ; IC à 95% 1,36 à 3,13 sur un usage pendant 2 ans)²⁶. Aucune des RCT incluses n'était spécifiquement conçue pour déterminer et juger les épisodes de pancréatite aiguë et la proportion de patients présentant des facteurs de risque connus pour la pancréatite aiguë (âge avancé, obésité, durée du diabète, antécédents de pancréatite aiguë, présence de lithiase vésiculaire, abus d'alcool) inclus dans ces études n'est pas claire²⁹. Les études observationnelles incluses portent sur une population plus large et probablement plus représentative de la situation réelle. Elles ont rapporté plus d'épisodes de pancréatites aiguës. Ces études sont à risque modéré à élevé de biais, ne permettent pas d'affirmer avec certitude l'exposition réelle ni l'exactitude des diagnostics de pancréatites et font un ajustement limité pour les facteurs confondants potentiels. Leurs résultats sont inconsistants, mais pour la plupart suggèrent un accroissement non significatif du risque de pancréatite aiguë²⁹.

- c. Etude de cohorte menée dans 680 centres de médecine générale au Royaume-Uni. On a apparié 20 748 nouveaux utilisateurs de médicaments agissant sur le système incrétiline avec 51 712 utilisateurs de sulfamidés hypoglycémifiants. Le taux d'incidence de la pancréatite aiguë était de 1,45 pour 1000 patients par an (IC à 95% 0,99 à 2,11) pour les utilisateurs de médicaments agissant sur les incrétilines et de 1,47 (IC à 95% 1,23 à 1,76) pour les utilisateurs de sulfamidés hypoglycémifiants. Le risque de pancréatite aiguë n'est pas différent entre les deux groupes (hdPS *adjusted Hazard Ratio* = 1 avec IC à 95% de 0,59 à 1,70)²⁸.
- d. La FDA et l'EMA ont exploré de nombreuses données en provenance de sources multiples (études toxicologiques chez l'animal sain, sur des modèles de rongeurs avec diabète, révision des données issues des études cliniques et observationnelles,...). Les données ne confirment pas le lien causal entre l'usage de médicaments agissant sur le système incrétiline et les pancréatites et cancers du pancréas^{29, 30}. Rappelons que les liens de causalité sont toujours difficiles à établir à partir de rapports de cas et de données observationnelles, surtout s'il s'agit d'événements relativement rares (l'incidence des pancréatites aiguës par exemple chez les patients diabétiques est de l'ordre de 15 pour 10 000 patients par an²⁹), avec des longues périodes de latence et pour lesquels la maladie elle-même peut jouer un rôle contributif³⁰. Il en va de même lorsqu'il s'agit d'analyse de données issues d'études randomisées contrôlées lorsque l'évènement mesuré n'a pas fait l'objet d'une description précise des critères pour son diagnostic³¹.

Le risque d'acidose lactique est le facteur le plus limitant à la prescription de metformine. Ce risque a fait l'objet de nombreuses investigations et il semble qu'il ne soit pas supérieur chez les patients diabétiques qui consomment de la metformine en comparaison aux diabétiques qui n'en consomment pas. C'est le risque d'acidose lactique associé à l'injection intraveineuse de produit de contraste iodé qui semble le plus marquant. Il apparaît de plus en plus clair que les limites d'utilisation de la metformine présentes dans la notice sont trop strictes. La notice indique notamment une contre-indication en cas d'insuffisance rénale (clearance de la créatinine <60ml/min), ce qui semble une précaution excessive à la lumière des données actuelles. Les auteurs suggèrent une réduction de la dose à partir d'une clearance située entre 30 et 60ml/min

et une prudence et un suivi rapproché en cas de clairance $<30\text{ml/min}$. Ce sont surtout les situations aiguës avec risque d'altération rapide de la fonction rénale (déshydratation, infection sévère, choc, administration intraveineuse de produit de contraste) ou risque d'hypoxie (insuffisance cardiaque ou respiratoire aiguë, hémorragie, choc, sepsis,...) qui doivent faire preuve d'attention particulière. Il est recommandé de suspendre la metformine lors de la survenue de telles situations³².

L'insuline degludec, est un nouvel analogue de l'insuline à action prolongée autorisé sur le marché Européen (pas encore en Belgique), à la concentration classique de 100 unités par ml, mais également (une nouveauté, mais également une source d'erreur) à la concentration de 200 unités /ml. Cette molécule a été évaluée dans des essais comparatifs randomisés de non infériorité, non aveugle pour une durée de 26 à 52 semaines et uniquement en comparaison aux autres analogues de l'insuline déjà disponibles (glargine dans 9 essais et detemir dans 1 essai). Il n'y a pas de différence d'efficacité sur le contrôle glycémique ni sur le risque d'hypoglycémies sévères. Les décès et les effets indésirables graves ont été rapportés de façon similaire dans les différents groupes, mais une méta-analyse des essais cliniques réalisée par la FDA évoque un accroissement de 60% de la fréquence d'un combiné infarctus du myocarde, AVC et décès cardiovasculaire avec l'insuline degludec. L'absence de preuve d'une supériorité d'effet par rapport à d'autres formes d'insuline déjà nombreuses sur le marché, les incertitudes sur le risque cardiovasculaire et le coût de cette molécule justifie d'en déconseiller l'usage dans le cadre du diabète³³.

La prévention des complications du diabète

Les recommandations s'accordent à attribuer le premier choix à la metformine comme première étape du traitement médicamenteux. Par contre le choix du traitement à associer en deuxième intention reste un sujet controversé, principalement parce que les preuves pour guider ce choix restent limitées³⁴. L'insuline est souvent instaurée plus tardivement mais certains auteurs ont émis l'hypothèse d'un bénéfice de l'instauration précoce de l'insulinothérapie, notamment sur la préservation de la fonction des cellules bêta du pancréas³⁴. Une étude épidémiologique a analysé les événements cardiovasculaires et la mortalité toutes causes chez des patients diabétiques insuffisamment contrôlés sous metformine et chez qui le traitement a été intensifié avec soit un sulfamidé, soit de l'insuline^a. Les résultats ont montré que l'ajout de l'insuline en comparaison à l'ajout d'un sulfamidé était associée à un risque accru d'événements cardio-vasculaires non fatals et de mortalité toutes causes. Ces résultats sont à l'opposé de ce que les auteurs avaient suspecté, s'attendant à moins de complications en lien avec un contrôle glycémique plus strict sous insuline en comparaison aux sulfamidés³⁴. Par contre, une autre publication, dans un contexte de risque cardiovasculaire particulièrement élevé, donne des résultats très positifs pour l'insuline. Il s'agit du suivi à 20 ans d'une RCT qui évaluait les effets sur la mortalité d'une intensification du contrôle glycémique au moyen de l'insuline en post infarctus, en comparaison à la poursuite du traitement standard^b. Les patients qui ont reçu l'insuline ont eu une survie médiane significativement améliorée (+2,3 ans). Ces données nécessitent plus d'investigations pour bien comprendre les risques associés à l'insuline³⁵. Avec les données issues d'études épidémiologiques, certains facteurs confondants ne peuvent être exclus, même avec des méthodes d'appariement des coefficients de propension de qualité élevées³⁴.

- a. Etude rétrospective menée dans une cohorte de 178 341 vétérans américains diabétiques initialement traités avec de la metformine. Pour 42 938 d'entre eux, le traitement a été intensifié

soit avec de l'insuline ou un sulfamidé. 2436 patients ayant reçu l'insuline avec la metformine ont été associés à 12 180 patients ayant reçu un sulfamidé avec la metformine. Le critère d'évaluation primaire était un composite d'infarctus aigu, d'hospitalisation pour AVC et de mortalité toutes causes. Pour 1000 années-patients, ce critère est survenu chez 42,7 sous insuline vs 32,8 sous sulfamidés (aHR = 1,30 ; IC à 95% 1,07 à 1,58; P = 0,009)³⁵.

- b. Etude randomisée, non aveugle (sauf pour l'évaluation des résultats) réalisée en Suède dans des unités de soins coronaires, entre 1990 et 1993, où 620 patients diabétiques (parfois diagnostiqués au moment de l'admission) ont été randomisés, en post-infarctus immédiat (24h), à recevoir un traitement avec de l'insuline pour au moins 3 mois ou un traitement hypoglycémiant conventionnel. La publication concerne les résultats du suivi à 20 ans. Le critère d'évaluation primaire était la mortalité (tant dans la publication initiale que dans le suivi à long terme) et l'analyse a été faite en intention de traiter. Le suivi moyen a été de 7,3 ans (entre 0 et 21,8 ans). La durée de survie médiane a été de 7 ans (IQR 1,8-12,4) dans le groupe insuline et de 4,7 ans (IQR 1,0-11,4) dans le groupe contrôle avec un rapport de hasard de 0,83 (IC à 95% 0,7 à 0,98)³⁶.

Dans le cadre de la prévention des complications du diabète, outre le contrôle glycémique, les modifications du style de vie font partie des mesures proposées dans la fiche de transparence (traitement non médicamenteux). Une analyse (données observationnelles) des données de l'étude ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in combination to Ramipril Global Endpoint Target*) montre que les régimes alimentaires qualifiés de sains (échelle d'évaluation mAEHI) sont associés à un risque moindre de progression de la néphropathie^a. La quantité de sel par contre, ne semble pas avoir d'influence sur cette progression.

- a. Les auteurs ont analysé l'association entre la qualité globale de l'alimentation et des critères d'évaluation rénaux et de mortalité dans une cohorte de patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire faisant partie de l'étude ONTARGET. Les 6213 participants à cette étude ne présentaient pas de macro-albuminurie au moment de l'inclusion. Le type d'aliments consommés a été évalué une seule fois, au départ, au moyen d'un questionnaire et la qualité de cette alimentation a été évaluée au moyen d'une version modifiée de l'«Alternate Healthy Eating Index». Les consommations en sodium ont été estimées à partir d'analyses urinaires. Après 5,5 années de suivi, 31,7% des participants ont développé une maladie rénale chronique et 8,3% sont décédés. En comparaison aux participants dans le tertile inférieur de score mAEHI, les participants dans le tertile supérieur (correspondant à une alimentation plus saine) avaient un risque plus faible de maladie rénale chronique (*adjusted* OR=0,74 ; IC à 95% 0,64 à 0,84) et un risque plus faible de mortalité (OR=0,61 ; IC à 95% 0,48 à 0,78). Les participants dans le tertile le plus bas de la consommation de protéines totales avaient un risque accru de maladie rénale chronique en comparaison aux participants dans le tertile le plus élevé (OR=1,16 ; IC à 95% 1,05 à 1,30). La consommation de sodium n'était pas associée à la maladie rénale chronique. La consommation d'alcool modérée a réduit le risque de maladie rénale chronique (OR=0,75 avec IC à 95% 0,65 à 0,87) et la mortalité (OR=0,69 ; avec IC à 95% 0,53 à 0,89)³⁷. L'analyse n'a malheureusement pas pris en compte l'énergie totale consommée ni d'autres habitudes de vie telles que le tabagisme³⁸. Ces données confirment que le meilleur conseil alimentaire à donner aux patients diabétiques avec atteinte rénale est le même que celui qui est conseillé pour tous les autres (diabétiques sans atteinte rénale, patients hypertendus) à savoir, beaucoup de fruits et de légumes, des produits laitiers pauvres en graisses et des céréales complètes tout en limitant les graisses saturées et totales³⁸.

Des publications ont montré un bénéfice d'un « double blocage » du système rénine-angiotensine-aldostérone sur la progression de la protéinurie chez des patients avec maladie rénale et protéinurie, qu'ils soient diabétiques ou non.³⁹ Une RCT (VA Nephron D) a comparé, chez des patients diabétiques, avec insuffisance rénale légère à modérée et protéinurie, l'effet de la combinaison d'un IECA+sartan versus le sartan associé à un placebo sur des critères d'évaluation cliniquement pertinents (progression de

l'insuffisance rénale et apparition d'une maladie rénale au stade terminal, mais également sur le risque de décès)^a. L'étude a été arrêtée prématurément en raison d'un risque accru d'effets indésirables (hyperkaliémie et atteinte rénale aiguë) avec la combinaison, sans évidence d'un avantage⁴⁰. Ces résultats viennent s'ajouter à ceux issus des études ONTARGET et ALTITUDE pour mettre en garde contre l'utilisation combinée de médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine dans la situation de néphropathie diabétique en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable⁴⁰, ce qui a poussé l'EMA à formuler en septembre 2014 une restriction relative à l'usage de la thérapie combinée en cas de néphropathie diabétique⁴¹.

- a. RCT qui a inclus 1448 patients diabétiques de type 2 (âge moyen de 65 ans, 99% d'hommes), avec une insuffisance rénale légère à modérée (eGFR de 30 à 89,9ml/min/1,73m²). Le critère primaire était un combiné de la première occurrence d'un changement dans l'eGFR, un stade terminal de maladie rénale ou le décès. Il est survenu plus fréquemment, mais de façon non significative dans le groupe monothérapie que dans le groupe thérapie combinée (HR pour le traitement combiné=0,88 avec IC à 95% 0,7 à 1,12, p=0,30). Pas de bénéfice en ce qui concerne la mortalité (HR=1,04 avec IC à 95% 0,73 à 1,49 ; p=0,75). La thérapie combinée a par contre accru le risque d'hyperkaliémie (6,3 événements pour 100 années-patients contre 2,6 avec la monothérapie ; p<0,001) et les atteintes rénales aiguës (12,2 versus 6,7 événements pour 100 années-patients ; p<0,001)⁴².

Deux méta analyses ont évalué l'intérêt du blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone chez des patients diabétiques de type 2. Une première a analysé les effets des IECA et des sartans, ainsi que d'autres classes d'antihypertenseurs, en monothérapie ou en association, sur la survie et des critères d'évaluation rénaux chez des patients diabétiques^a. La seconde a comparé l'effet des IECA et des sartans sur la mortalité totale, la mortalité cardio-vasculaire et les événements cardio-vasculaires chez des patients diabétiques de type 2^b. Dans la première publication, seuls les IECA ont montré un bénéfice par rapport au placebo, et uniquement sur le risque de doublement de la créatinine sérique. Les β -bloquants ont montré un effet significatif également, mais défavorable, sur la mortalité, comparativement au placebo. Dans la seconde publication, les IECA étaient associés à une réduction significative de la mortalité totale, de la mortalité cardio-vasculaire ainsi que des événements cardio-vasculaires majeurs. Les sartans n'ont montré aucun bénéfice sur ces critères, bien que leur usage fut associé à une réduction du risque de décompensation cardiaque de 30 %. Ces résultats indiquent clairement que les IECA sont un premier choix chez les patients diabétiques.

- a. Méta analyse Bayésienne en réseau (avec comparaisons directes et indirectes) de 63 RCTs et 36 917 patients diabétiques chez qui ont été comparés divers traitements antihypertenseurs (IECA, sartans, α -bloquants, β -bloquants, antagonistes du calcium, diurétiques et leur combinaisons) avec un suivi de minimum 12 mois et des critères d'évaluation incluant la mortalité toutes causes, le recours à la dialyse ou le doublement du taux de créatinine sérique. En comparaison au placebo, seuls les IECA ont significativement réduit le doublement du taux de créatinine sérique (OR=0,58 ; IC à 95% 0,32 à 0,90), et les β -bloquants ont montré un effet néfaste sur la mortalité (OR=7,13 ; IC à 95% 1,37 à 41,39). Les comparaisons directes entre les IECA et les sartans sont rares et les comparaisons indirectes entre ces deux classes thérapeutiques ne montrent pas de différences statistiquement significatives. Ces données ne sont pas suffisantes pour pouvoir positionner clairement les sartans par rapport aux IECA⁴³.
- b. Trente-cinq études randomisées ont été analysées; une seule étude a comparé les 2 classes thérapeutiques entre elles, les autres études étaient des comparaisons soit d'un IECA soit d'un sartans avec un placebo ou un autre traitement actif. Les IECA étaient associés à une réduction significative de la mortalité totale (réduction relative, RR = 13 %), de la mortalité cardio-vasculaire (RR = 17 %) ainsi que des événements cardio-vasculaires majeurs (RR = 14 %) en comparaison au contrôle (placebo ou autre traitement actif). Les sartans n'ont montré aucun bénéfice sur ces

critères, bien que leur usage fût associé à une réduction du risque de décompensation cardiaque de 30 %⁴⁴.

Références

1. Young K. Higher-Dose Statins Linked to Moderate Increase in Diabetes Risk. Physician's First Watch 2014, June 2. Comment on: Dormuth CR, et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. BMJ 2014;348:g3244.
2. Slomski A. Mediterranean Diet May Reduce Diabetes Risk in Older People. JAMA Network 2014. DOI: 10.1001/jama.2014.1001.
3. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, et al. Prevention of Diabetes With Mediterranean Diets : A Subgroup Analysis of a Randomized Trial. Annals of Internal Medicine 2014;160:1-10.
4. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of Bariatric Surgery With Long-term Remission of Type 2 Diabetes and With Microvascular and Macrovascular Complications. JAMA 2014;311:2297-304, Jun 11. DOI: 10.1001/jama.2014.5988.
5. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. The Lancet 2014;384:1349-57. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60976-4.
6. Soloway B. Dulaglutide is noninferior to liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes. NEJM Journal Watch 2014, July 11. Comment on: Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. The Lancet 2014;384:1349-57. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60976-4.
7. Salvo F, Moore N, Pariente A. Linagliptin for elderly patients with type 2 diabetes. Lancet 2014;383:307. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60103-3.
8. Yamada T. Linagliptin for elderly patients with type 2 diabetes. Lancet 2014;383:306. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60101-x.
9. Barnett AH, Huisman H, Jones R, et al. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet 2013;382:1413-23.
10. Diamant M, Morsink LM. SGLT2 inhibitors for diabetes: turning symptoms into therapy. The Lancet 2013;382:917-8.
11. DTB. Dapagliflozin (Forxiga) for type 2 diabetes? Drug Ther Bull 2013;51:105-8. DOI: 10.1136/dtb.2013.9.0205.
12. Anonymous. Dagagliflozin. Australian Prescriber 2013;36:174-9.
13. Bijl D. Dapagliflozine. Geneesmiddelenbulletin 2013;11:131-3.
14. Rédaction Prescrire. Dapagliflozine: un hypoglycémiant aux risques disproportionnés, notamment rénaux. Prescrire 2013;33:813-4.
15. EMA. Assessment report: canagliflozin (EMA/374133/2013). 2013.
16. EMA. Vokanamet canagliflozin/metformin. EMA 2014.
17. Young K. FDA Advisers Back New Inhaled Insulin. Jwatch 2014, April 3.
18. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2013;11:CD008143. DOI: 10.1002/14651858.CD008143.pub3.
19. Anonymous. Medicines safety update. Australian Prescriber 2013;4.
20. BCFI. Les inhibiteurs de la DPP-4 dans le diabète ne diminuent pas le risque d'évènements cardiovasculaires, mais ne les augmentent pas non plus. Folia Pharmacotherapeutica 2013;40:90-1.
21. Cohen D. New oral hypoglycaemics fail to show cardiovascular benefits. BMJ 2013;347:f5458. DOI: 10.1136/bmj.f5458.
22. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317-26, Oct 3. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684.
23. DTB. Type 2 diabetes: no cardiovascular benefit from saxagliptin. Drug and Therapeutics Bulletin 2013;51:124-5.
24. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:1327-35, Oct 3. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889.
25. BCFI. Mise à jour Fiches de transparence - décembre 2013.

26. Li L, Shen J, Bala MM, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014;348:g2366. DOI: 10.1136/bmj.g2366.
27. Morey-Vargas OL, Montori VM. ACP Journal Club. In at-risk patients with type 2 diabetes, saxagliptin and placebo did not differ for CV events. *Ann Intern Med* 2014;160:Jc8-9, Jan 21. DOI: 10.7326/0003-4819-160-2-201401210-02009.
28. Faillie JL, Azoulay L, Patenaude V, et al. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study. *BMJ* 2014;348:g2780. DOI: 10.1136/bmj.g2780.
29. Montori VM. The safety of incretin based drugs. *BMJ editorials* 2014;348:7.
30. Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014;370:794-7, Feb 27. DOI: 10.1056/NEJMp1314078.
31. Mueller P. Incretin-Based Diabetes Drugs Aren't Associated with Excess Risk for Acute Pancreatitis. *Journal watch general medicine* 2014, May 6.
32. Davoren P. Safe prescribing of metformin in diabetes. *Australian Prescriber* 2014;37:2-5.
33. Rédaction Prescrire. Insuline dégludec. Des incertitudes sur les risque cardiovasculaires. *Prescrire* 2014;34.
34. Schwenk TL. Insulin or Sulfonylureas to Supplement Metformin in Patients with Diabetes? Comment on Roumie CL et al. Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes. *JAMA* 2014 Jun 11; 311:2288. (<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.4312>). *NEJM Journal Watch*, June 25.
35. Roumie CL, Greevy RA, Grijalva CG, et al. Association Between Intensification of Metformin Treatment With Insulin vs Sulfonylureas and Cardiovascular Events and All-Cause Mortality Among Patients With Diabetes. *JAMA* 2014;311:2288-96. DOI: 10.1001/jama.2014.4312.
36. Ritsinger V, Malmberg K, Mårtensson A, et al. Intensified insulin-based glycaemic control after myocardial infarction: mortality during 20 year follow-up of the randomised Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 1) trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2014. DOI: 10.1016/s2213-8587(14)70088-9.
37. Dunkler D, Dehghan M, Teo KK, et al. Diet and kidney disease in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013;173:1682-92. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.9051.
38. Kramer H, Chang A. Moving dietary management of diabetes forward. *JAMA Intern Med* 2013;173:1692-3. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.8094.
39. de Zeeuw D. The end of dual therapy with Renin - Angiotensin - Aldosterone system blockade? *N Engl J Med* 2013;369:1960-62.
40. Clase CM, Mann JF. Adding lisinopril to losartan increased hyperkalemia and acute kidney injury in type 2 diabetes and proteinuria. *ACP Journal Club* 2014;160:Jc3. Comment on: Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-903. DOI: 10.1056/NEJMoa1303154.
41. EMA. Restriction of combined use of medicines affecting the renin-angiotensin system (EMA/554928/2014). 2014.
42. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-903. DOI: 10.1056/NEJMoa1303154.
43. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6008. DOI: 10.1136/bmj.f6008.
44. Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality, Cardiovascular Deaths, and Cardiovascular Events in Patients With Diabetes Mellitus. *JAMA Network* 2014, Mar 31. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.348.

Rhino-conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins)

Date de publication jusqu'au 1er septembre 2014

Traitement médicamenteux du rhume des foins

Entre 2008 et 2012, l'AAAI/ACAAI a rassemblé les données sur 23,3 millions **d'injections d'immunothérapie allergénique par voie sous-cutanée**¹. Un seul accident fatal a été enregistré, et l'incidence des réactions systémiques se stabilisait à 0,1 %, dont 90 % étaient de nature légère ou modérée. Une diminution de la dose pendant la saison des pollens peut réduire le risque de réactions allergiques. L'association d'immunothérapies par voie sous-cutanée aboutit à un risque accru de réactions allergiques systémiques.

Il convient de toujours prendre les précautions nécessaires, même si les réactions systémiques graves à l'immunothérapie sous-cutanée sont rares, et il convient de toujours rester vigilant quant à une éventuelle réaction de type anaphylactique^{2 3}.

Traitement médicamenteux du rhume des foins chez l'enfant

Une étude randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo^a, menée auprès de 360 enfants entre 6 et 11 ans, a observé une différence significative en faveur de la **rupatadine** (antihistaminique oral) par rapport au placebo sur le score total des symptômes nasaux pendant 4 semaines^{4,5}. Les effets indésirables étaient rares et non sévères dans les deux groupes.

- a. Une étude randomisée en double aveugle portant sur 360 enfants entre 6 et 11 ans ayant reçu le diagnostic d'une rhinite allergique persistante, a évalué l'effet de la rupatadine (solution orale, 1 mg/ml, dose adaptée au poids corporel) par rapport à un placebo. La dose pour les enfants était basée sur des études pharmacocinétiques antérieures menées chez des enfants dans ce groupe d'âge. Le critère d'évaluation primaire, un changement au niveau du score total des symptômes nasaux (congestion nasale, éternuements, rhinorrhée et démangeaisons au niveau du nez, de la bouche, de la gorge ou des oreilles) après 4 semaines de traitement, différait significativement entre la rupatadine ($-3,1 \pm 2,1$ ou diminution de 43,1 %) et le placebo ($-2,5 \pm 1,9$ ou diminution de 34,7 %) et cette différence restait significative après 6 semaines de traitement ($-3,3 \pm 2,1$ contre $-2,7 \pm 1,9$, $p = 0,048$). L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était de légères céphalées (12,8 % avec la rupatadine contre 5,6 % avec le placebo, $p < 0,001$), qui disparaissaient généralement après 1 jour.

Une étude randomisée^b incluant 271 enfants entre 6 et 11 ans souffrant de rhinite allergique saisonnière a observé un effet significatif sur la congestion nasale avec le **furoate de mométasone** sous forme de spray nasal (100 µg) par rapport au placebo pendant 4 semaines^{5,6}.

- a. Une étude randomisée incluant 271 enfants entre 6 et 11 ans atteints de rhinite allergique saisonnière (≥ 1 an) a évalué l'effet du furoate de mométasone sous forme de spray nasal (100 µg, 1 x par jour, 1 nébulisation par narine) pendant 4 semaines, par rapport à un placebo. Le critère d'évaluation primaire était le changement au niveau du score total des symptômes nasaux (rhinorrhée, congestion nasale, démangeaisons au niveau du nez et éternuements). La congestion était réduite de 0,53 points (23,7 %) avec le furoate de mométasone, contre 0,28 points (7,8 %) avec le placebo pendant les 15 premiers jours ($p < 0,001$). La différence entre les traitements est de

0,25 points (IC à 95 % 0,12 à 0,38). Après 4 semaines d'étude, la différence entre les traitements comportait toujours 0,26 points (IC à 95 % 0,12 à 0,40). Les effets indésirables étaient comparables dans les groupes.

Chez les enfants aussi, des études comparatives contrôlées évaluant les différentes options restent nécessaires.

Références

1. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, et al. AAAAI/ACAAI Surveillance Study of Subcutaneous Immunotherapy, Years 2008-2012: An Update on Fatal and Nonfatal Systemic Allergic Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:161-7 e3, Mar-Apr. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.01.004.
2. Amrol DJ. Fatalities Are Rare With Subcutaneous Allergen Immunotherapy. *NEJM Journal Watch* 2014.
3. Smith WB. Allergen immunotherapy. *Australian Prescriber* 2014;37, June.
4. Potter P, Maspero JF, Vermeulen J, et al. Rupatadine oral solution in children with persistent allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:144-50, Mar. DOI: 10.1111/pai.12036.
5. Barr JG, Al-Reefy H, Fox AT, et al. Allergic rhinitis in children. *BMJ* 2014;349:g4153. DOI: 10.1136/bmj.g4153.
6. Meltzer EO, Baena-Cagnani CE, Gates D, et al. Relieving nasal congestion in children with seasonal and perennial allergic rhinitis: efficacy and safety studies of mometasone furoate nasal spray. *World Allergy Organ J* 2013;6:5. DOI: 10.1186/1939-4551-6-5.

Insomnie

Date de publication jusqu'au 1er septembre 2014

Le traitement non médicamenteux

Dans la révision du *NHG-standaard Slapeloosheid*, quelques RCT récentes sont mentionnées, confirmant qu'une intervention comportementale s'avère efficace en cas d'insomnie de longue durée par rapport à une gestion de liste d'attente, également à plus long terme¹.

Il n'existe que peu d'études chez des patients souffrant d'insomnie, dans lesquelles des informations sont données concernant l'effet d'un traitement comportemental cognitif sur le fonctionnement pendant la journée. Dans une RCT de petite taille, menée chez 45 patients souffrant d'insomnie chronique consécutive à un stress post-traumatique, un effet positif d'un traitement comportemental cognitif a été constaté, non seulement sur divers paramètres du sommeil objectifs et subjectifs, mais également sur le fonctionnement psychosocial. 41 % des patients du groupe qui recevait un traitement comportemental cognitif étaient en rémission selon l'*Insomnia Severity Index*, versus aucun patient de la liste d'attente^{2, 3}. L'amélioration a persisté pendant au moins six mois.

Une prise en charge personnelle a également fait l'objet de quelques RCT récentes qui n'ont pas encore été discutées dans la Fiche de transparence¹. En comparaison avec la gestion de liste d'attente, la prise en charge personnelle a un effet faible à modérément important et un traitement via le réseau Internet semble aussi efficace qu'un traitement établi par écrit. Une prise en charge personnelle assistée est plus efficace qu'une prise en charge personnelle non assistée. Quant à savoir dans quelle mesure l'effet persiste à plus long terme, aucune réponse claire n'a été apportée.

Dans la révision du *NHG-standaard*, une revue systématique récente et une RCT supplémentaire sont discutées concernant l'effet de l'activité physique sur l'insomnie^{a, 1}. En comparaison avec l'absence d'activité physique ou d'éducation sur un mode de vie sain, l'activité physique structurée a un effet modérément important sur les paramètres de sommeil chez des patients souffrant d'insomnie de longue durée mais pas chez les femmes qui présentent des plaintes liées à la ménopause. Dans le *NHG-standaard* il est recommandé de préconiser une activité physique modérément intensive (au moins trois fois par semaine pendant 40 à 60 minutes) à des patients motivés pour lesquels cet avis est praticable.

- a. La revue systématique a inclus 6 RCT (305 patients, âge entre 48 et 72 ans). Une RCT a été effectuée chez des femmes présentant des plaintes liées au sommeil en raison de plaintes ménopausales. Dans cinq RCT, l'intervention était définie comme un programme d'entraînement aérobique (exercices d'endurance, courir, tai chi) pendant 40 à 60 minutes, trois à cinq fois par semaine. La dernière RCT a examiné l'effet de la musculation intensive. Le groupe-témoin ne recevait aucun traitement ou seulement des informations sur un mode de vie sain et bouger. Une amélioration statistiquement significative a été constatée pour les paramètres suivants : qualité du sommeil subjectif (*effect size* 0,47), temps d'endormissement (*effect size* 0,58) et usage de médicaments (*effect size* 0,44). Aucun effet n'a pu être démontré en ce qui concerne la durée totale de sommeil, l'efficacité du sommeil et le fonctionnement pendant la journée. Dans la RCT supplémentaire, l'effet d'exercices d'entraînement aérobiques (50 minutes quatre fois par semaine) a été examiné chez 176 femmes (43 à 63 ans) présentant une insomnie consécutive

aux plaintes liées à la ménopause. Le groupe-témoin recevait quelques informations sur un mode de vie sain. Un effet positif non cliniquement significatif sur le sommeil a été démontré.

Le traitement médicamenteux

Le suvorexant, un antagoniste des récepteurs de l'orexine, s'est avéré plus efficace qu'un placebo dans l'insomnie primaire (dose étudiée 30 à 40 mg) dans une étude randomisée d'une durée d'un an^{4,5,a}. Cette étude, effectuée par le producteur du suvorexant, a examiné en premier lieu si le produit est sûr et s'il est bien toléré (critère d'évaluation primaire). Les critères d'évaluation secondaires étaient la durée d'endormissement subjective et la durée totale du sommeil pendant le premier mois du traitement, avec un bénéfice statistiquement significatif en ce qui concerne les deux critères d'évaluation (39 resp. 18 minutes de gain par rapport au placebo). L'efficacité à des temps ultérieurs (2-12 mois) a fait l'objet d'une analyse exploratoire mais vu le taux d'abandons important après un an (63 % de suivi), ces chiffres ne peuvent pas être interprétés de manière fiable.

Des effets indésirables n'étaient pas significativement plus fréquents avec le suvorexant par rapport au placebo. Au cours du premier mois, une somnolence matinale légère à modérée a été rapportée. Quatre cas d'idées suicidaires, un cas de somnambulisme, quatre cas d'hallucinations, deux cas de paralysie du sommeil et deux accidents de la route sont survenus (aucun avec le placebo). Tous ces phénomènes ont été rapportés séparément par les auteurs, de sorte que la limite de signification statistique n'a pas été atteinte. Une somnolence pendant la journée a également été plus souvent constatée avec le suvorexant. Davantage d'études sur l'efficacité et l'innocuité en cas d'emploi à long terme sont nécessaires avant de pouvoir recommander ce produit.

- a. 781 adultes présentant une insomnie primaire ont été randomisés avec ratio 2 :1 vers un traitement en double aveugle avec le suvorexant (30 mg pour les personnes de plus de 65 ans, 40 mg pour les patients plus jeunes) ou un placebo. Après un mois, le suvorexant a montré un bénéfice statistiquement significatif quant à la durée de sommeil subjective (39 minutes de gain versus 15 minutes avec un placebo, différence de 23 minutes, IC à 95 % 16 à 29) et la durée d'endormissement (18 minutes de gain versus 8 minutes de gain avec placebo, différence de 10 minutes, IC à 95 % 15 à 5). Le taux d'abandons était important : seulement 63 % des patients ont terminé l'étude. Des effets indésirables sont survenus chez 69 % des patients qui prenaient du suvorexant versus 64 % dans le groupe placebo (non statistiquement significatif). Pendant le premier mois, le suvorexant a provoqué plus souvent une somnolence légère à modérée statistiquement significative par rapport au placebo (13 % versus 3 %), ainsi qu'une fatigue (7 % versus 2 %) et une sécheresse de la bouche (5 % versus 2 %). Des événements indésirables cliniquement pertinents telles une parasomnie et des idées suicidaires ont également été enregistrés et survenaient seulement dans le groupe qui prenait du suvorexant.

Les troubles du sommeil chez les personnes soumises à un **régime de travail en équipes** constituent un problème bien connu. Une *Cochrane Review* (à partir d'études de faible qualité) a constaté un effet positif de la mélatonine sur la durée du sommeil, mais pas sur la durée d'endormissement. Le gain en termes de durée de sommeil était plutôt limité (17 minutes la nuit, 24 minutes pendant la journée). Avec la zopiclone, aucun bénéfice statistiquement significatif en termes de durée de sommeil n'a pu être constaté dans une étude de petite taille. La seule étude portant sur les benzodiazépines n'a pas fourni l'information nécessaire et n'a pas pu être incluse dans la méta-analyse. On n'a pas trouvé d'études avec des antidépresseurs. L'armodafinil et le modafinil diminuent la somnolence et améliorent la vigilance. L'armodafinil a un risque plus élevé d'effets indésirables graves^{6,a}. Davantage d'études sont nécessaires, certainement avec d'autres médicaments, concernant la prise en charge médicamenteuse de ce problème important.

- a. La *Cochrane Review* a inclus des données de 14 RCT sur un total de 718 participants : 9 sur la mélatonine, 2 sur l'armodafinil, 1 sur le modafinil, 1 sur le zolpidem et 1 sur la caféine. Les critères d'évaluation primaires étaient d'une part la durée du sommeil et la qualité du sommeil et d'autre part la vigilance et somnolence/fatigue pendant le travail. En comparaison avec le placebo, la mélatonine a montré 24 minutes de gain sur la durée de sommeil pendant la journée (IC à 95 % 9,8 à 38,9, 7 études, n=263, *low quality evidence*) et 17 minutes de gain sur la durée de sommeil nocturne (IC à 95 % 3,7 à 30,2, 3 études, n=234, *low quality evidence*). En ce qui concerne le critère d'évaluation 'durée d'endormissement', aucun bénéfice n'a été constaté (différence avec le placebo 0,37 minutes, 5 études, n=74, *low quality evidence*). La zopiclone a montré un bénéfice statistiquement significatif sur la durée de sommeil (différence avec le placebo 44 minutes, IC à 95 % -22,7 à 110,7) selon une étude de petite taille (n=28) de faible qualité. L'étude avec le lormétazépam n'a fourni aucune information sur les critères d'évaluation primaires de la méta-analyse.
- L'armodafinil (2 études, n=572, *moderate quality evidence*) et le modafinil (1 étude, n=183, *moderate quality evidence*) ont diminué la somnolence et amélioré la vigilance. Le risque d'effets indésirables graves était également plus élevé avec l'armodafinil (RR=3,97; IC à 95 %, 1,15 à 13,71, 1 étude, n=245). Le risque d'effets indésirables graves n'était pas plus élevé avec le modafinil (RR=1,13, IC à 95% 0,38 à 3,37, 1 étude, n=204).

L'arrêt progressif de benzodiazépines

Dans la Fiche de transparence, il était déjà mentionné qu'une **intervention minimale** du médecin, sous forme d'un courrier invitant à l'arrêt, augmentait les chances de réussite d'un arrêt progressif de la consommation de benzodiazépines. Une étude randomisée portant sur 303 personnes âgées vivant à domicile et qui prenaient des benzodiazépines depuis longtemps a également montré le succès d'une intervention minimale chez le pharmacien.^{7, 8,a} En remettant une brochure informative sur les inconvénients liés aux benzodiazépines et en proposant des suggestions pour les arrêter de manière progressive, on a pu inciter 27 % des personnes âgées à arrêter complètement les benzodiazépines, par rapport à seulement 5 % dans le groupe-témoin. Des symptômes de sevrage sévères n'ont pas été mentionnés. Les personnes atteintes de démence ou d'un trouble psychique sévère étaient toutefois exclues de cette étude. Dans le groupe d'intervention, une personne âgée sur trois donnait la réaction dissuasive de leur médecin traitant ou pharmacien comme raison pour ne pas arrêter le traitement. Chez 13 % des personnes âgées qui avaient arrêté les benzodiazépines, la prescription de benzodiazépines avait été remplacée par une prescription d'antidépresseurs.

- a. La RCT a inclus 303 personnes âgées de plus de 65 ans vivant à domicile (âge moyen 75 ans, 70 % de femmes), issues de 30 pharmacies, qui recevaient au moins cinq prescriptions pour des médicaments, dont l'une au moins pour des benzodiazépines. La durée moyenne de l'emploi de la benzodiazépine était de 10 ans et la dose journalière moyenne était de 1,3 mg d'équivalents au lorazépam. Les critères d'exclusion étaient une maladie mentale sévère ou une démence, une prescription d'antipsychotiques, d'inhibiteurs de la cholinestérase ou de mémantine pendant les trois derniers mois, et un séjour dans un établissement de soins. Les pharmaciens et personnes âgées étaient pris en aveugle concernant le but réel de l'étude, qui était présentée comme une étude sur l'innocuité de médicaments chez les personnes âgées. Le groupe d'intervention (n=148) recevait une brochure d'informations sur les inconvénients des benzodiazépines et des propositions concrètes pour l'arrêt progressif, accompagnées d'instructions pour en discuter avec leur médecin traitant ou leur pharmacien ; le groupe-témoin (n=155) recevait les soins courants. Après six mois, 27 % des personnes âgées du groupe d'intervention avaient arrêté complètement le traitement par rapport à 5 % dans le groupe-témoin (différence moyenne 23 %, IC à 95 % 14 à 32, NNT= 4). Après six mois, un questionnaire téléphonique a révélé que 13 % des personnes âgées qui avaient

arrêté leur traitement, avaient reçu une prescription d'antidépresseurs (trazodone, paroxétine ou amitriptyline) en remplacement de la benzodiazépine.

Les effets indésirables

Une analyse de 89.000 visites aux services d'urgence américaines en raison d'effets indésirables a révélé que presque une visite sur trois (9,6 % ; IC à 95 % 8,3 à 11) était la conséquence de l'emploi de psychotropes et 20 % de ces visites ont abouti à une hospitalisation^{9, 10}. La plupart des visites concernaient des antipsychotiques (principalement des effets indésirables extrapyramidaux) et le lithium. Parmi les produits individuels, le zolpidem a le plus souvent donné lieu à une visite au service d'urgence en raison d'effets indésirables : 11,5 % de toutes les visites d'adultes respectivement 21 % de toutes les visites de personnes âgées.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a formulé des recommandations à propos de l'adaptation du RCP et de la notice du zolpidem concernant les risques connus d'une diminution de l'aptitude à conduire des véhicules et de la vigilance mentale (entre autres somnambulisme) le jour après la prise¹¹. La dose conseillée de 10 mg/j ne peut pas être dépassée; pour les personnes âgées et les patients dont la fonction hépatique est diminuée, la dose recommandée reste 5 mg/j. Par ailleurs, il est conseillé de ne pas conduire de véhicules ou exercer des activités qui exigent une vigilance mentale, et ce jusqu'à 8 heures après la prise. Le zolpidem ne peut pas être administré simultanément avec d'autres substances qui exercent un effet sur le système nerveux central.

Une étude de cohorte, réalisée au Royaume-Uni, d'une durée de suivi de huit ans, a révélé une mortalité accrue chez des consommateurs de benzodiazépines, Z-drugs ou autres hypnotiques et sédatifs (pas de barbiturates). Après correction de variables confondants, les patients auxquels des hypnotiques ou des sédatifs avaient été prescrits avaient deux fois plus de chance de décéder au cours de la période de suivi^{a, 12}. Comme dans toute étude non randomisée, des biais dus à des variables confondants ne peuvent jamais être complètement exclus.

- a. 34.727 patients de plus de 16 ans, issus de 273 pratiques de première ligne au Royaume Uni, qui recevaient pour la première fois une prescription d'anxiolytiques ou d'hypnotiques, ont été comparés à 69.418 patients qui ne recevaient pas de prescription de ces médicaments et qui étaient regroupés selon l'âge, le sexe et la pratique. Trois groupes de médicaments ont été examinés : les benzodiazépines (64 %), les Z-drugs (23 %) et 'autres' (mélatonine, hydroxyzine, ... à l'exception des barbituriques, 13 %). La durée du suivi était de 7,6 ans en moyenne (range 0,1 à 13,4 ans). Seulement les décès à partir de la deuxième année après recrutement ont été pris en compte dans l'analyse pour exclure des décès en raison d'affections terminales. Une comorbidité physique et psychiatrique ainsi que l'emploi d'autres médicaments étaient plus fréquents dans le groupe de patients auxquels des hypnotiques ou des anxiolytiques avaient été prescrits. Le *hazard ratio* de mortalité sur la période de suivi totale était de 3,32 (IC à 95 % 3,19 à 3,45) après correction de facteurs confondants (âge, sexe, trouble du sommeil, trouble anxieux, autres maladies psychiatriques, affections médicales, prescriptions pour d'autres médicaments, tabagisme et consommation d'alcool. Pour les trois classes de médicaments, l'analyse a démontré un lien positif et une relation effet-dose.

Dans la Fiche de transparence il a déjà été signalé que les benzodiazépines ont déjà été plusieurs fois corrélés à des chutes, et que les benzodiazépines à courte durée d'action sont probablement plus sûrs que celles à longue durée d'action lorsqu'ils sont administrés à des personnes âgées. Dans une étude rétrospective, un risque accru a également été trouvé avec les *Z-drugs*. Une étude de cohorte néerlandaise récente, menée chez 404 patients qui avaient consulté un gériatre, a également révélé, après correction pour facteurs confondants (âge, sexe, trouble

cognitif, dépression, polypharmacie, situation de logement et parcours à pied), un plus grand risque de chutes répétées en cas d'usage de benzodiazépines à longue durée d'action, de benzodiazépines à courte durée d'action et de *Z-drugs*, d'antipsychotiques et d'antidépresseurs,^{1, 13}

Dans la Fiche de transparence il a déjà été signalé que les benzodiazépines sont associés à un risque accru d'accidents de la route. Ceci a été confirmé dans une méta-analyse d'études épidémiologiques : lors de l'emploi de benzodiazépines, le risque d'accidents de la route augmente de 60 % (études cas-témoins) à 80 % (études de cohorte) en moyenne^{1, 14}. Le risque le plus important concerne les jeunes et aussi bien les benzodiazépines à longue durée d'action que les benzodiazépines à courte durée d'action augmentent le risque, même si les preuves avec les médicaments à plus longue durée d'action sont plus convaincants. La durée de l'emploi ne semble pas avoir d'impact sur l'importance du risque. Il y a toutefois une augmentation du risque en cas de doses plus élevées. Lors de l'utilisation concomitante d'alcool, le risque d'accident de la route est presque huit fois plus élevé. L'emploi concomitant d'antidépresseurs sédatifs semble avoir une influence néfaste sur l'aptitude à conduire un véhicule et semble augmenter le risque d'accidents. Chez les personnes âgées, les ATC mènent à un plus grand risque d'accidents de la route et une altération de l'aptitude à conduire peu de temps après la prise¹⁴.

Comme déjà mentionné dans la Fiche de transparence, de nombreuses plantes sont réputées favoriser l'endormissement, mais pour la plupart d'entre elles, on ne dispose pas de preuves de leur efficacité. Dans un article de synthèse de La Revue Prescrire il est par ailleurs signalé que des plantes telles que cimicifuga, anemone pulsatilla et ballote ont un rapport bénéfice/risque négatif et sont donc à déconseiller en cas d'insomnie¹⁵.

Références

1. NHG-standaard slaapproblemen en slaapmiddelen. NHG 2014.
2. Cowley D. CBT for insomnia in patients with PTSD. NEJM Journal Watch 2014, March 10. Comment on: Talbot LS, Maguen S, Metzler TJ, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia in posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. Sleep 2014;37:327-41. DOI: 10.5665/sleep.3408, DOI: 10.5665/sleep.3408.
3. Talbot LS, Maguen S, Metzler TJ, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia in posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. Sleep 2014;37:327-41. DOI: 10.5665/sleep.3408.
4. Michelson D, Snyder E, Paradis E, et al. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology 2014;13:461-71, May. DOI: 10.1016/s1474-4422(14)70053-5.
5. Toro J. A new drug for insomnia? NEJM Journal Watch 2014, May 27. Comment on: Michelson D, Snyder E, Paradis E, et al. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology 2014;13:461-71, May. DOI: 10.1016/s1474-4422(14)70053-5.
6. Liira J, Verbeek JH, Costa G, et al. Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work (review). Cochrane Database Syst Rev 2014;8:CD009776. DOI: DOI: 10.1002/14651858.CD009776.pub2.
7. Schwenk TL. Direct-to-patient education limits benzodiazepine use in older adults. . NEJM Journal Watch 2014, April 24. Comment on: Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, et al. Reduction of Inappropriate Benzodiazepine Prescriptions Among Older Adults Through Direct Patient Education: The EMPOWER Cluster Randomized Trial. JAMA Intern Med 2014, Apr 14. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.949.
8. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, et al. Reduction of Inappropriate Benzodiazepine Prescriptions Among Older Adults Through Direct Patient Education: The EMPOWER Cluster Randomized Trial. JAMA Intern Med 2014, Apr 14. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.949.
9. Dubovsky S. How risky are psychiatric medications? NEJM Journal Watch 2014, July 9. Comment on: Hampton LM, Daubresse M, Chang HY, et al. Emergency Department Visits by Adults for

- Psychiatric Medication Adverse Events. JAMA Psychiatry 2014, Jul 9. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.436.
10. Hampton LM, Daubresse M, Chang HY, et al. Emergency Department Visits by Adults for Psychiatric Medication Adverse Events. JAMA Psychiatry 2014, Jul 9. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.436.
 11. PRAC recommends product information of zolpidem be updated with new advice to minimise the risk of next morning impaired driving ability and mental alertness. EMA 2014.
 12. Elia J. Anxiolytics and Hypnotics Associated with Long-Term Mortality Hazard Jwatch 2014. Comment on: Weich S, Pearce HL, Croft P, et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. BMJ 2014;348:g1996. DOI: 10.1136/bmj.g1996.
 13. van Strien AM, Koek HL, van Marum RJ, et al. Psychotropic medications, including short acting benzodiazepines, strongly increase the frequency of falls in elderly. Maturitas 2013;74:357-62, Apr. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.01.004.
 14. Dassanayake T, Michie P, Carter G, et al. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. Drug Saf 2011;34:125-56, Feb 1. DOI: 10.2165/11539050-000000000-00000.
 15. Prescrire Rédaction. Mauvais sommeil: l'essentiel sur les soins de premier choix. La Revue Prescrire 2014;34:206.

Leucorrhée

Concernant la leucorrhée, aucune donnée pertinente pour cette mise à jour n'a été publiée cette dernière année.

Incontinence urinaire

Date de publication jusqu'au 1er septembre 2014

Cinq ans après sa commercialisation, l'efficacité de la fésotérodine s'avère limitée dans la prise en charge de l'incontinence urinaire, et aucun bénéfice n'a été démontré par rapport aux autres anticholinergiques ¹.

Une *Cochrane Review* a évalué s'il était utile d'associer des exercices de rééducation périnéale à un autre traitement actif (médicamenteux entre autres) chez les femmes présentant une incontinence urinaire ². Les auteurs concluent que l'on ne dispose pas de preuves suffisantes pour pouvoir se prononcer.

- a. Les auteurs ont inclus 11 RCT dans lesquelles 984 femmes atteintes d'incontinence urinaire (incontinence d'effort, d'urgence ou mixte) ont soit reçu un traitement de rééducation périnéale en plus d'un autre traitement actif, soit reçu ce seul traitement actif. Les traitements actifs étaient variés : cônes vaginaux, électrostimulation, diaphragmes, intervention chirurgicale ou traitement médicamenteux. Les études rapportaient peu de critères d'évaluation pertinents, étaient souvent de taille trop réduite pour pouvoir démontrer une différence statistiquement significative et étaient trop différentes pour pouvoir regrouper les résultats.

Une directive de l'*American College of Physicians*³ confirme les messages-clés de la Fiche de transparence. La première étape dans la prise en charge est non médicamenteuse : rééducation périnéale en cas d'incontinence d'effort et entraînement vésical en cas d'incontinence d'urgence. Une perte de poids et de l'exercice physique sont recommandés chez les femmes obèses atteintes d'incontinence urinaire. Le traitement médicamenteux a une place dans l'incontinence d'urgence en cas d'échec de l'entraînement vésical. Un traitement médicamenteux systémique (duloxétine, hormones) est déconseillé dans l'incontinence d'effort.

Un article de synthèse concernant les options thérapeutiques en cas d'incontinence urinaire mixte conclut que la prise en charge doit être axée sur les symptômes les plus inconfortables pour le patient ⁴. Si c'est l'incontinence d'effort qui gêne le plus le patient, la rééducation périnéale constituera la première étape de la prise en charge. En cas d'échec de cette prise en charge initiale, une intervention (de type TVT) peut être proposée. L'entraînement vésical constitue la première étape de la prise en charge de l'incontinence d'urgence.

Si l'on opte pour une prise en charge médicamenteuse de l'incontinence d'urgence, une mise à jour de la directive de NICE recommande les anticholinergiques oxybutynine, tolterodine ou darifénacine comme options possibles ⁵. L'usage de flavoxate ou d'imipramine est déconseillé. Chez les personnes âgées vulnérables, l'usage d'oxybutynine est déconseillé en raison du risque de troubles cognitifs. La directive accorde une place limitée à la duloxétine dans la prise en charge de l'incontinence d'effort: seulement en cas d'échec de la rééducation périnéale chez les femmes qui préfèrent une prise en charge médicamenteuse à une intervention chirurgicale. Chez les femmes ménopausées qui souffrent à la fois d'une vessie hyperactive et d'une atrophie vaginale, des estrogènes administrés par voie locale peuvent avoir une place.

L'Agence australienne des médicaments a reçu 31 notifications rapportant un syndrome sérotoninergique associé à la duloxétine ⁶. Dans 21 cas, la duloxétine était le seul médicament pouvant être mis en cause. Le syndrome sérotoninergique potentiellement fatal se caractérise par une altération de la conscience, des troubles autonomes (tachycardie, arythmie, transpiration, hyperthermie) et neuromusculaires (hyperréflexie, tremblement, convulsions) ⁷.

Références

1. CBIP. Nouveautés 2008: état de la question 5 ans plus tard. *Folia Pharmacotherapeutica* 2014;41:1-5.
2. Ayeleke RO, Hay-Smith EJ, Omar MI. Pelvic floor muscle training added to another active treatment versus the same active treatment alone for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD010551. DOI: 10.1002/14651858.CD010551.pub2.
3. Qaseem A, Dallas P, Forciea MA, et al. Nonsurgical management of urinary incontinence in women: a clinical practice guideline from the american college of physicians. *Annals of Internal Medicine* 2014;161:429-40. DOI: 10.7326/M13-2410.
4. Myers DL. Female mixed urinary incontinence: a clinical review. *JAMA* 2014;311:2007-14, May 21. DOI: 10.1001/jama.2014.4299.
5. Bird ST, Delaney JA, Brophy JM, et al. Tamsulosin treatment for benign prostatic hyperplasia and risk of severe hypotension in men aged 40-85 years in the United States: risk window analyses using between and within patient methodology. *BMJ* 2013;347:f6320. DOI: 10.1136/bmj.f6320.
6. Duloxetine and serotonin syndrome. *Australian Prescriber* 2013;36:208.
7. CBIP. Répertoire commenté des médicaments. 2014.

Fibrillation auriculaire

Date de publication jusqu'au 1er septembre 2014

La prévention des complications thromboemboliques

Une étude de cohorte observationnelle^a a étudié l'efficacité et l'innocuité de l'association d'antiagrégants et d'antagonistes de la vitamine K chez des patients atteints de fibrillation auriculaire et de maladie coronarienne stable¹. Le nombre d'évènements coronariens ou de thrombo-embolies avec l'association d'un antagoniste de la vitamine K + acide acétylsalicylique ou d'un antagoniste de la vitamine K + clopidogrel n'était pas moins élevé par rapport à un traitement avec seulement un antagoniste de la vitamine K. Les associations augmentent par contre le risque d'hémorragie grave. Dans une directive écossaise récente, l'association d'un antagoniste de la vitamine K + acide acétylsalicylique est déconseillée chez les patients atteints de fibrillation auriculaire et de maladie coronarienne, ce qui est conforme aux études mentionnées ci-dessus et à d'autres études.

- a. Etude de cohorte observationnelle dans laquelle 87.000 patients atteints de fibrillation auriculaire et de maladie coronarienne stable (12 mois après un évènement coronarien aigu) ont été suivis pendant 3,3 ans en moyenne. En comparaison avec la fibrillation auriculaire, l'association d'un antagoniste de la vitamine K (AVK) + acide acétylsalicylique (ASA) ou d'un antagoniste de la vitamine K + clopidogrel ne montrait pas de diminution du risque d'un critère d'évaluation combiné « infarctus du myocarde et mortalité coronarienne » (VKA + ASA: HR 1,12 ; IC à 95% 0,94 à 1,34 - AVK + clopidogrel: HR 1,53 ; IC à 95% 0,93 à 2,52), et non plus en ce qui concerne les thrombo-embolies (AVK + ASA: HR 0,86 ; IC à 95% 0,67 à 1,09 - AVK + clopidogrel: HR 1,56 ; IC à 95% 0,84 à 2,90). Le risque d'hémorragie grave est plus élevé avec AVK + ASA (HR 1,50 ; IC à 95% 1,23 à 1,82) et avec AVK + clopidogrel (HR 1,84 ; IC à 95% 1,11 à 3,06) par rapport à un AVK seul.

Dans des mises à jour récentes de deux directives britanniques^{2, 3}, il est conseillé d'instaurer un traitement avec un anticoagulant (antagoniste de la vitamine K ou NOAC) chez des patients atteints de fibrillation auriculaire à partir d'un score CHA₂DS₂-VASc de 2. Pour un score de 1, des anticoagulants peuvent être envisagés. Chez les patients avec un score de 0 ou dont le facteur de risque est seulement le sexe féminin, il n'est pas conseillé d'instaurer un traitement antithrombotique. L'aspirine (acide acétylsalicylique ???) n'est plus recommandée. Pour faire le choix entre un nouveau anticoagulant et la warfarine, les caractéristiques et les préférences du patient jouent un rôle important. Les mêmes recommandations peuvent être retrouvées dans une mise à jour récente d'une directive américaine concernant la fibrillation auriculaire⁴.

La mise à jour de la *NHG-Standaard voorkamerfibrillatie*⁵ aux Pays-Bas conseille également d'instaurer des anticoagulants à partir du score 2. Le choix se porte sur un antagoniste de la vitamine K en raison de l'expérience acquise au fil des ans et des rares données à long terme sur les NOAC.

Selon les auteurs, les avantages d'un traitement médicamenteux par antithrombotiques ne contrebalancent pas les inconvénients chez les hommes entre 65 et 75 ans sans comorbidité

cardio-vasculaire (score 1 sur CHA₂DS₂-VASC), et un traitement antithrombotique n'est pas indiqué. D'après le NHG, l'acide acétylsalicylique n'a qu'une place en cas de contre-indications aux anticoagulants oraux.

Une étude de cohorte observationnelle^a montre un risque accru d'infarctus du myocarde chez des patients atteints de fibrillation auriculaire qui passent de la warfarine au dabigatran, par rapport aux patients qui poursuivent un traitement par la warfarine⁶. Ce risque accru n'était significatif que pendant les premiers 60 jours. Aucun risque accru n'a été constaté chez les patients qui prenaient du dabigatran dès le début de l'étude. Les auteurs incitent à la prudence lors du passage de la warfarine au dabigatran.

- a. Etude de cohorte observationnelle dans laquelle des patients atteints de fibrillation auriculaire ont été suivis pendant 16 mois en moyenne. La warfarine a été comparée au dabigatran (110 mg et 150 mg) chez des patients qui recevaient déjà un antagoniste de la vitamine K et chez des patients qui n'en recevaient pas encore. Les patients qui recevaient un antagoniste de la vitamine K et qui passaient au dabigatran avaient un risque significativement plus élevé d'infarctus du myocarde au cours des 60 premiers jours (110mg HR: 3,01; IC à 95% 1,48 à 6,10; 150mg HR: 2,97; IC à 95 % 1,31 à 6,73). Ce risque n'était pas significatif à la fin du suivi.

Une méta-analyse regroupant les données des 4 grandes études sur les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban, apixaban et edoxaban)^a montre un rapport bénéfice/risque favorable des NOAC par rapport à la warfarine⁷. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence étant donné que dans ces études, les patients plus vulnérables (p.ex. les personnes âgées de plus de 75 ans, les patients ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou atteints d'insuffisance rénale) étaient généralement sous-représentés. Dans les groupes contrôle de ces études, le traitement par warfarine n'était pas optimal (INR dans les valeurs thérapeutiques 58 à 68 % du temps), ce qui complique l'interprétation des résultats. Un rapport de la FDA sur l'efficacité et l'innocuité du dabigatran montre des résultats similaires^b avec une diminution de la mortalité et des AVC mais avec un risque d'hémorragies gastro-intestinales plus élevé⁸.

- a. Les NOAC à doses élevées (dabigatran éxilate 300 mg p.j., rivaroxaban 20 mg p.j., apixaban 10 mg p.j. et édoxaban 60 mg p.j.), ont montré une diminution statistiquement significative sur les critères d'évaluation "mortalité totale" (RR 0,90; IC à 95% 0,85 à 0,95), "accidents vasculaires cérébraux" et "embolie systémique" (RR 0,81; IC à 95% 0,73 à 0,91) par rapport à la warfarine; ceci s'explique surtout par une diminution d'environ la moitié du nombre d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (RR 0,49; IC à 95 % 0,38 à 0,64). En ce qui concerne le critère d'évaluation "hémorragies gastro-intestinales", une augmentation statistiquement significative a été constatée (RR 1,25; IC à 95% 1,01 à 1,55). En ce qui concerne le critère d'évaluation "infarctus du myocarde", le risque était comparable (RR 0,97; IC à 95% 0,78 à 1,20).
- b. Les données sur le dabigatran après commercialisation ont montré chez 134,000 patients une diminution du risque de mortalité, du nombre d'AVC et d'hémorragies cérébrales par rapport à la warfarine. Le risque d'hémorragie gastro-intestinale majeure était plus élevé avec le dabigatran. Le risque d'infarctus du myocarde était identique.

Une méta-analyse a évalué l'efficacité et l'innocuité des nouveaux anticoagulants oraux (NOAC) dans plusieurs indications chez des personnes âgées de plus de 75 ans⁹. Les auteurs ont inclus des études randomisées ayant comparé le rivaroxaban, l'apixaban ou le dabigatran avec un traitement conventionnel (antagonistes de la vitamine K, héparines de bas poids moléculaire ou

acide acétylsalicylique). Les NOAC n'étaient pas associés à un risque accru d'hémorragie majeure ou d'hémorragie cliniquement significative par rapport à un traitement conventionnel. Le risque d'AVC ou d'embolie systémique était plus faible avec les NOAC. Toutes les études n'ont pas rapporté des hémorragies, et aucune étude n'a rapporté la fonction rénale ou le poids corporel. Une des limites de ces études randomisées vient du fait que les patients inclus étaient en assez bonne santé (peu de comorbidité, peu de polymédication). Les données de cette méta-analyse contrastent avec celles d'études observationnelles publiées antérieurement qui avaient montré un risque accru d'hémorragies. Les auteurs de la méta-analyse suggèrent que le risque d'hémorragies est davantage influencé par une comorbidité que par un âge plus avancé, et recommandent la prudence chez les personnes âgées dont la fonction rénale est réduite ou qui ont un faible poids corporel, ce qui est conforme à d'autres constatations.

- a. 10 RCT portant sur un total de 25.031 personnes âgées ont été incluses, dont 4 RCT ont regroupé les données chez des personnes âgées atteintes de fibrillation auriculaire. L'analyse n'est pas basée sur des données individuelles de patients. En comparaison avec un traitement conventionnel (ASA ou AVK), les NOAC sont associés à un risque moins élevé d'AVC ou d'embolie systémique (OR 0,65; IC à 95 % 0,48 à 0,87). Le risque d'hémorragie ne différait pas (OR 1,02; IC à 95% 0,73 à 1,43).

Une étude de cohorte observationnelle^a a étudié la relation entre la fonction rénale et l'efficacité et l'innocuité de la warfarine chez des patients atteints de fibrillation auriculaire, hospitalisés en raison d'un syndrome coronarien aigu¹⁰. Après 1 an, une diminution significative du risque de critère d'évaluation combiné "mortalité, infarctus du myocarde et AVC ischémique sans augmentation du risque d'hémorragie" a été constatée avec la warfarine. Cette diminution du risque était valable pour tous les stades d'insuffisance rénale (jusqu'à et y compris $eGFR \leq 15$).

- a. Etude de cohorte observationnelle dans laquelle 24.317 patients atteints de fibrillation auriculaire qui avaient été récemment hospitalisés en raison d'un syndrome coronarien aigu, ont été suivis. 21,8% des patient recevaient de la warfarine et 51,7 % souffraient d'insuffisance rénale ($eGFR < 60$ ml/min). Dans tous les stades de l'insuffisance rénale, la warfarine était associée à un risque moins élevé pour un critère d'évaluation combiné "mortalité, infarctus du myocarde et AVC ischémique" ($eGFR_{30-60}$ HR 0.73; IC à 95% 0,66 à 0,80 – $eGFR_{15-30}$ HR 0,84; IC à 95% 0,70 à 1,02 – $eGFR_{<15}$ HR 0.57; IC à 95% 0,37 à 0,86), par rapport à un traitement sans warfarine. Le risque d'hémorragie ne différait pas.

L'édoxaban est un nouvel anticoagulant oral pour la prévention des complications thrombo-emboliques (pas sur le marché belge au 01/01/2015)¹¹. Il a une activité antithrombotique par inhibition du facteur Xa. Dans une RCT^a menée chez 21.105 patients atteints de fibrillation auriculaire et ayant un risque modéré à élevé d'AVC, l'édoxaban n'était pas inférieur à la warfarine en ce qui concerne le critère d'évaluation "ACV" ou "embolie systémique". En ce qui concerne le critère d'évaluation "hémorragies majeures", l'édoxaban s'avérait meilleur que la warfarine.

- a. RCT dans laquelle 21.105 patients atteints de fibrillation auriculaire et ayant un score CHADS₂ d'au moins 2 pendant 2,8 années en moyenne, ont été suivis. Les critères d'exclusion étaient entre autres sténose valvulaire mitrale, risque élevé d'hémorragies, revascularisation coronaire, clairance de la créatinine < 30 ml/min. L'édoxaban a été comparé à la warfarine dans 1.393 centres (INR 2 à 3). La plupart des patients recevaient 60 mg par jour. Les patients dont la clairance de la créatinine était de 30 à 50 ml/min., qui avaient un poids corporel inférieur à 60 kg ou qui recevaient simultanément du vérapamil, de la quinidine ou de la dronédarone, recevaient 30 mg. En ce qui concerne le critère d'évaluation primaire "AVC" ou "embolie systémique", l'édoxaban à 30 et 60

mg ne s'avérait pas moins efficace que la warfarine (60mg: RRR 21%; IC à 97,5% 1 à 37 p<0,001, 30mg: RRR 7%; IC à 97,5% 13 à 30; p = 0,005). L'édoxaban à 30 et 60 mg n'était pas supérieur à la warfarine. En ce qui concerne le critère d'évaluation "hémorragie majeure", l'édoxaban à 30 et 60 mg était significativement supérieur (60 mg : RRR 19 %, IC à 97,5 % 9 à 28, NNT 70,30 mg :RRR 52 % (IC à 97,5 % 44 à 58, NNT 26).

La prise en charge de la fibrillation auriculaire

Une revue systématique^a a comparé l'efficacité et l'innocuité des différentes options thérapeutiques rétablissant le rythme sinusal ou ralentissant la fréquence ventriculaire¹². Chez les personnes plus âgées présentant peu ou pas de symptômes de fibrillation auriculaire, le traitement médicamenteux ralentissant le rythme ventriculaire (*rate control*) est aussi efficace sur les critères d'évaluation "mortalité" et "AVC" que le traitement médicamenteux rétablissant le rythme (*rhythm control*). Les études ayant comparé les antiarythmiques entre eux sont trop limitées pour pouvoir privilégier un antiarythmique en particulier. Toutefois, le diltiazem et le vérapamil se sont avérés plus efficaces que la digoxine pour ralentir le rythme ventriculaire. Il ressort également de cette revue systématique que, chez les jeunes patients (dans cette revue "âgés en moyenne de 55 ans") atteints de fibrillation auriculaire paroxystique, le rétablissement du rythme sinusal par isolation des veines pulmonaires (PVI), une forme d'ablation, est plus efficace que les antiarythmiques en termes de récides de fibrillation auriculaire après 12 mois. D'après les auteurs, aucune conclusion ne peut être tirée en ce qui concerne d'autres techniques d'ablation ou des populations plus âgées.

- a. Revue systématique incluant 162 études avec un total de 28.836 patients. Le ralentissement de la fréquence ventriculaire chez les personnes âgées dont les symptômes sont limités s'est avéré aussi efficace qu'un "rhythm control" sur les critères d'évaluation mortalité totale (1,34; IC à 95% 0,89 à 2,02), mortalité cardiaque (OR 0,96; IC à 95% 0,77 à 1,20) et ACV (OR 0,99; IC à 95% 0,76 à 1,30). Quatre études avec un total de 422 patients montrent un avantage du diltiazem ou du vérapamil en ce qui concerne le ralentissement du rythme ventriculaire par rapport à la digoxine.

Une étude randomisée^a a comparé l'ablation par cathéter (PVI) aux antiarythmiques chez des patients atteints de fibrillation auriculaire paroxystique symptomatique qui n'avaient pas encore reçu de traitement auparavant¹³. Dans le groupe qui recevait le traitement médicamenteux, 72,1 % des patients présentaient une récide dans les 2 ans, et quand même encore 54,5 % dans le groupe ablation. Aucune différence sur le critère d'évaluation "qualité de vie" n'a été constatée entre les deux groupes. Dans 9 % des ablations par cathéter, des complications sévères sont survenues, dont une tamponnade cardiaque en était la plus fréquente. L'ablation en tant que première étape doit certainement faire l'objet de davantage d'études pour permettre une sélection nuancée.

- a. RCT dans laquelle 127 patients atteints de fibrillation auriculaire paroxystique symptomatique sans traitement préalable ont été randomisés à un traitement par antiarythmiques ou une ablation par cathéter. Les patients ont été suivis pendant 2 ans. Le critère d'évaluation primaire (tachyarythmie atriale documentée) est survenu dans le groupe de traitement médicamenteux chez 72,1 % des patients versus 54,5 % dans le groupe ablation (HR 0,56; IC à 95% 0,35 à 0,90, p=0,2). 9 % des patients dans le groupe ablation ont présenté une complication sévère, une tamponnade cardiaque étant la complication survenant le plus fréquemment (6 %).

Chez les patients obèses atteints de fibrillation auriculaire, un programme structuré pour perdre du poids s'est avéré favorable^a en ce qui concerne les symptômes et la fréquence des accès de fibrillation auriculaire¹⁴.

- a. Une RCT menée chez 150 patients atteints de fibrillation auriculaire symptomatique qui ont été randomisés à un programme structuré pour perdre du poids ou des conseils généraux de style de vie et la prise d'huile de poisson. Le BMI était d'au moins 27kg/m² et le périmètre abdominal était de 100 cm chez les hommes et 90 cm chez les femmes. Après 9 mois, le groupe qui suivait un programme structuré avait un score significativement meilleur en ce qui concerne les questionnaires évaluant les symptômes; *symptom severity score* : 8,4 (IC à 95% 5,9 à 11) vs 1,7 (IC à 95% -0,5 à 3,9). La fréquence et la durée des épisodes de fibrillation auriculaire étaient également moindres dans le groupe qui suivait un programme structuré.

Données épidémiologiques

Une étude de cohorte observationnelle^a montre qu'une consommation modérée d'alcool (15 à 21 consommations par semaine) augmente également le risque de fibrillation auriculaire¹⁵. Une autre étude de cohorte observationnelle^b montre un risque accru de fibrillation auriculaire lors de l'emploi d'AINS chez les personnes âgées¹⁶.

- a. Une étude de cohorte observationnelle dans laquelle 79.019 personnes ont été suivies pendant 12 ans, notamment en ce qui concerne l'incidence de fibrillation auriculaire. La consommation d'alcool a été déterminée dès le début du suivi au moyen d'un questionnaire. Un risque accru de fibrillation auriculaire a été constaté à partir de 15 à 21 consommations d'alcool par semaine (RR 1,14; IC à 95% 1,01 à 1,28). Plus de 21 consommations d'alcool par semaine donne un RR de 1,39 (IC à 95 % 1,22 à 1,58).
- b. Etude de cohorte observationnelle menée chez 8.400 personnes âgées, avec une période de suivi de 13 ans. L'âge moyen était de 69 ans. L'emploi (HR 1,84) récent (datant d'il y a moins de 30 jours) et l'emploi actuel (HR 1,76) d'AINS est associé à un risque accru de fibrillation auriculaire, comparé à l'absence de l'emploi d'AINS.

Références

1. Antithrombotic treatment for people with atrial fibrillation and stable coronary artery disease. NICE 2014, July.
2. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. SIGN Healthcare Improvement Scotland 2014.
3. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. NICE 2014.
4. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 2014, Apr 10. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000040.
5. van Beek ZD. NHG-Standaard 'Atriumfibrilleren'. Geneesmiddelenbulletin 2014.
6. Bjerregaard Larsen T, Hvilsted Rasmussen L, Gorst-Rasmussen A, et al. Myocardial ischemic events in 'real world' patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin: A nationwide cohort study. 2013.
7. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. The Lancet 2013. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)62343-0.
8. Pradaxa (dabigatran): Drug Safety communication - Lower Risk for Stroke and Death, but Higher Risk for GI Bleeding Compared to Warfarin. FDA 2014.
9. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, et al. New Oral Anticoagulants in Elderly Adults: Evidence from a Meta-Analysis of Randomized Trials. Journal of the American Geriatrics Society 2014;62:857-64. DOI: 10.1111/jgs.12799.

10. Carrero JJ, Evans M, Szummer K, et al. Warfarin, Kidney Dysfunction, and Outcomes Following Acute Myocardial Infarction in Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Network* 2014. DOI: 10.1001/jama.2014.133.
11. Johnson SA, Rondina MT. Edoxaban was noninferior to warfarin for preventing stroke or systemic embolism in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2014;160:Jc7, Mar 18. Comment on: Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104, DOI: 10.7326/0003-4819-160-6-201403180-02007.
12. Sana M. Al-Khatib M, MHS; Nancy M. Allen LaPointe, PharmD; Ranee Chatterjee, MD, MPH; Matthew J. Crowley, MD; Matthew E. Dupre PDFK, MD; Renato D. Lopes, MD, PhD; Thomas J. Povsic, MD, PhD; Shveta S. Raju, MD; Bimal Shah, MD; Andrzej S. Kosinski PAJM, PhD; and Gillian D. Sanders, PhD. Rate- and Rhythm-Control Therapies in Patients With Atrial Fibrillation. *Annals of Internal Medicine* 2014;160, 3 June 2014.
13. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014;311:692-700, Feb 19. DOI: 10.1001/jama.2014.467.
14. Wyse DG. In overweight or obese patients with atrial fibrillation, a weight reduction program reduced symptoms. *Ann Intern Med* 2014;160:Jc6, Mar 18. Comment on: Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2050-60, DOI: 10.7326/0003-4819-160-6-201403180-02006.
15. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:281-9, Jul 22. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.048.
16. Elia J. NSAID Use Associated with Atrial Fibrillation in Older People *Jwatch* 2014.