

## LES FICHES DE TRANSPARENCE: MISE À JOUR

### ADHD

- Dans une synthèse du *Geneesmiddelenbulletin*, outre la méta-analyse déjà mentionnée dans la Fiche de transparence, une autre méta-analyse a été discutée, dans laquelle le méthylphénidate a été comparé à l'atomoxétine<sup>1,2</sup>. Aucune de ces méta-analyses n'a pu montrer de différence d'efficacité entre le méthylphénidate et l'atomoxétine sur les symptômes de base ou les effets indésirables.

### Troubles de l'anxiété

Aucune donnée pertinente pour cette mise à jour n'a paru sur ce sujet cette dernière année.

### Hypertrophie bénigne de la prostate

- Le tadalafil à 5 mg (un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 utilisé dans les troubles de l'érection) est désormais également enregistré pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). La conclusion d'un article du *Drug and Therapeutics Bulletin* est que le tadalafil n'a pas de place dans le traitement de l'HBP<sup>3</sup>. L'effet clinique limité et le coût élevé en sont les principaux arguments. Le tadalafil a été comparé à un placebo dans 4 RCT. La différence avec le placebo sur l'IPSS (un questionnaire validé visant à évaluer les symptômes sur une échelle de 0 à 35) s'élevait tout au plus à 2,6 points. On ne dispose d'aucune étude ayant comparé directement le tadalafil à un  $\alpha$ -bloquant ou à un inhibiteur de la 5-alpha-réductase.

- Après 18 ans de suivi de l'étude PCPT (*Prostate Cancer Prevention Trial*), qui a comparé le finastéride en usage préventif avec un placebo chez des hommes ne présentant

pas de symptômes d'HBP mais ayant un risque élevé de développer un cancer de la prostate [voir Folia d'octobre 2012], aucune différence de mortalité n'a été constatée; le taux calculé de survie à 10 ans était de 79 % dans les deux groupes<sup>4,5</sup>. Ceci confirme que le finastéride n'a pas de place dans la prévention du cancer de la prostate.

- Chez des patients présentant des symptômes d'HBP ayant été traités pendant 4 ans par un inhibiteur de la 5-alpha-réductase, une étude cas-témoins a révélé une diminution du risque de cancer de la prostate de bas grade, et pas d'augmentation du risque de cancer de la prostate de haut grade, ce qui est en contradiction avec les résultats d'études antérieures dont il ressortait que les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase pourraient augmenter le risque de tumeurs de haut grade<sup>4,6</sup> [voir Folia d'octobre 2012].  
- Le Centre de pharmacovigilance Lareb aux Pays-Bas a reçu, jusqu'en janvier 2012, neuf rapports de cas de dépression chez des patients traités par la tamsulosine, un  $\alpha_1$ -bloquant<sup>7</sup>. Chez 8 de ces patients, les symptômes de dépression disparaissaient à l'arrêt de la tamsulosine, ce qui augmente la probabilité d'un lien causal.

### Démence

- L'effet préventif de l'activité physique sur le déclin fonctionnel du patient atteint de démence a été confirmé dans une étude randomisée chez plus de 200 patients ayant été suivis pendant 1 an<sup>8</sup>. Le déclin des fonctions motrices et cognitives était le moins important lorsque des programmes d'exercices étaient suivis à domicile (1 heure 2x /semaine).

- Une méta-analyse de 23 études de qualité

moyenne a relevé un effet positif des interventions non pharmacologiques visant le proche soignant (entraînement d'aptitudes et formation, soutien, planning des activités, techniques de soins autonomes, ...) sur les critères d'évaluation suivants: la fréquence ou la gravité des symptômes psychiques et comportementaux liés à la démence, les réactions du proche soignant par rapport à ces symptômes et le stress que provoquent ces symptômes chez le proche soignant<sup>9</sup>. L'effet à long terme d'interventions non pharmacologiques doit faire l'objet d'études supplémentaires: à peine 6 études sur les 23 études incluses, avaient une durée de 12 mois ou plus<sup>10</sup>.

- Il ressort d'une RCT que l'arrêt d'un traitement par la rispéridone chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentant une psychose ou de l'agitation et ayant bien réagi à la rispéridone, entraînait plus rapidement et plus fréquemment une récurrence des troubles comportementaux que lorsque le traitement était poursuivi<sup>11</sup>.

- Une synthèse de *Cochrane* a rassemblé 9 études (dont celle abordée ci-dessus) sur l'arrêt (brutal ou progressif) d'un traitement par antipsychotiques chez des patients atteints de démence et présentant des troubles comportementaux<sup>12</sup>. Les critères d'évaluation primaires étaient le succès de l'arrêt de l'antipsychotique (c.-à-d. que le patient pouvait aller jusqu'au bout de l'étude sans antipsychotique) et l'apparition de troubles comportementaux. Les auteurs ont conclu que chez bon nombre de patients déments et présentant des troubles comportementaux, le traitement par antipsychotiques pouvait être interrompu sans avoir d'effets négatifs sur leur comportement. Chez les patients qui présentaient des

troubles comportementaux sévères avant l'instauration du traitement par antipsychotiques, il est probablement préférable de ne pas arrêter le traitement.

- La place des inhibiteurs de la cholinestérase dans la prévention de la démence chez des adultes présentant de légers troubles cognitifs a été résumée dans une synthèse de *Cochrane*<sup>13</sup>. Un bénéfice très limité a été constaté après 2 ans, mais aucun effet n'a été observé après 1 an ni après 3 ans. Le taux d'effets indésirables était significativement plus élevé dans le groupe ayant pris les inhibiteurs de la cholinestérase. Les auteurs ont conclu que les inhibiteurs de la cholinestérase n'ont pas de place dans la prise en charge de troubles cognitifs légers.

### **Dermatomycoses**

- L'efficacité d'un traitement local à base d'urée (20 %), de propylène glycol (> 60 %) et d'acide lactique (10 %) (Naloc®, non enregistré comme médicament) sur l'onychomycose sous-unguéale distale a été évaluée dans une RCT contrôlée par placebo en double aveugle<sup>14</sup>. Après 24 semaines d'application quotidienne, un taux significativement plus élevé de guérisons mycologiques a été observé chez les patients présentant des onychomycoses modérées (touchant jusqu'à 50% de la surface de l'ongle) dans le groupe traité (27,2 % contre 10,4 %). La différence n'était pas significative chez les patients présentant des onychomycoses plus sévères (touchant 51 à 75% de la surface de l'ongle). Le critère « guérison clinique » n'a pas été évalué.

### **Leucorrhée**

- La colite pseudomembraneuse est un effet indésirable connu mais rare de la clindamycine par voie orale. Cet effet indési-

rable grave peut également survenir avec les formes vaginales de clindamycine<sup>15</sup>.

- Dans deux méta-analyses et une étude cas-témoins, aucun effet tératogène n'a été observé lors de la prise de métronidazole par voie orale pendant le premier trimestre de grossesse<sup>15</sup>. Sur base de ces résultats et de ceux d'études antérieures, la mention d'une tératogénicité potentielle sera donc supprimée dans le Répertoire Commenté des Médicaments.

- Une méta-analyse a réévalué les données relatives à l'antibiothérapie dans le traitement de la vaginose bactérienne en période de grossesse et à son effet sur le risque de naissance prématurée<sup>16</sup>. Bien que l'antibiothérapie exerce un effet positif sur l'éradication de la vaginose bactérienne, aucun impact positif n'a été constaté sur le risque de naissance prématurée, c.-à-d. avant 37 semaines d'aménorrhée, ni sur le risque de rupture prématurée de la poche des eaux. Même un traitement précoce (avant 20 semaines d'aménorrhée) ne réduit pas le risque de naissance prématurée. Chez les femmes ayant des antécédents d'accouchement prématuré, l'antibiothérapie n'a pas eu non plus d'effet sur le risque d'un nouvel accouchement prématuré.

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

- Dans un article de synthèse du *Drug and Therapeutics Bulletin*, on mentionne une méta-analyse ayant évalué l'efficacité d'une solution saline isotonique pour lavage nasal en cas de rhinite allergique<sup>17,18</sup>. La méta-analyse a révélé que l'application de ce simple traitement pendant quelques semaines diminuait d'un tiers les symptômes de rhinite.

- Une revue systématique a apporté des preuves limitées d'un plus grand effet de la

désensibilisation sublinguale sur les symptômes de rhinite et de conjonctivite par rapport au placebo<sup>19,20</sup>. Les informations disponibles ne permettaient pas de tirer des conclusions quant à la sécurité de la thérapie. La plupart des études n'ont examiné qu'un seul extrait en particulier (par exemple pour le pollen des graminées, les acariens, ...), alors que dans la réalité, la plupart des patients sont allergiques à plusieurs allergènes. La durée et la dose optimales de traitement restent incertaines<sup>21</sup>.

### **Insomnie**

- Dans une RCT menée chez des personnes âgées présentant une insomnie chronique, un meilleur effet sur le sommeil a été constaté avec un programme d'aide autonome (une nouvelle brochure proposant des stratégies cognitives chaque semaine, pendant six semaines) par rapport au groupe contrôle (une seule brochure avec des conseils sur l'hygiène du sommeil). Dans le groupe ayant bénéficié du programme d'aide autonome, l'amélioration subjective de la qualité du sommeil et la diminution temporaire de l'usage de somnifères ont persisté pendant six mois. Après 6 mois, la diminution de l'usage de somnifères n'était plus significative<sup>22,23</sup>.

- Une méta-analyse concernant l'efficacité des *Z-drugs* (zolpidem et zopiclone) confirme que le bénéfice en termes de durée d'endormissement par rapport au placebo est limité: la différence sur la durée d'endormissement objective était de 22 minutes; la différence sur la durée d'endormissement subjective était de 7 minutes (statistiquement non significative). Aucun bénéfice n'a été constaté sur la durée totale du sommeil ni sur le nombre de réveils pendant la nuit<sup>24</sup>.

- Dans une étude rétrospective chez des personnes âgées américaines institutionnalisées, un risque de chute ou de fracture de la hanche six fois plus élevé a été constaté en cas d'usage de *Z-drugs*. Ce type d'études ne permet pas de prouver un lien causal, mais ce signal est tout de même préoccupant. Un risque accru de chute et de fracture de la hanche a également déjà été associé aux benzodiazépines<sup>25-28</sup>.

## Diabète de type 2

- Les nouvelles recommandations de l'*American Diabetes Association* et de l'*European Association for the Study of Diabetes* insistent sur l'importance de l'individualisation de la cible glycémique. Ces recommandations font suite à la publication de plusieurs études dans lesquelles un contrôle intensif de la glycémie n'a pas entraîné d'amélioration, voire même a provoqué une aggravation des critères d'évaluation fondés sur le patient<sup>29</sup>. Chez les personnes âgées et les patients diabétiques présentant une comorbidité, une valeur cible d'HbA1c moins stricte est proposée. Elle varie de < 7,5 à < 8,5 % selon la situation clinique du patient<sup>30</sup>.

- Une étude prospective a étudié l'impact de l'activité physique sur la mortalité chez des patients diabétiques (type 1 et 2). Une activité physique, même modérée, était associée à une réduction du risque de décès prématuré d'environ un tiers<sup>31</sup>.

- Une étude randomisée contrôlée, réalisée dans une population chinoise, a comparé la metformine au glipizide chez 304 diabétiques de type 2 atteints d'une maladie coronarienne connue. Après un suivi médian de 5 ans, le taux d'accidents cardiovasculaires était de 26 % avec la metformine contre 38 % avec le glimépiride (NST=7; IC à 95 % 5 à 34)<sup>32</sup>.

- En 2009, 4 études rétrospectives avaient évoqué la possibilité d'un lien entre l'insuline glargine et un risque de cancer, en particulier du sein<sup>33</sup>. Après une analyse approfondie de ces études et de nouvelles données, l'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency* ou EMA) a conclu qu'il n'y a pas de preuve que l'usage de l'insuline glargine soit associé à un risque accru de cancer<sup>34</sup>.

- La nécessité d'un délai entre le repas et l'injection préprandiale d'insuline humaine a fait l'objet d'une évaluation dans une petite étude randomisée<sup>35</sup>. Il n'y a pas de différence significative entre une injection juste avant le repas ou 20 à 30 minutes avant le repas en ce qui concerne le contrôle glycémique (critère d'évaluation primaire), la survenue d'hypoglycémies ou la qualité de vie (critères d'évaluation secondaires). Les patients étaient plus satisfaits de leur traitement dans le groupe n'ayant pas observé de délai entre l'injection et le repas.

- Plusieurs publications du début de l'année 2013 ont évoqué un lien entre l'usage des médicaments agissant sur le système incrétiline et le cancer du pancréas<sup>36</sup>. Le 26 juillet 2013, l'EMA a conclu qu'il n'existe pour le moment pas de preuve d'un lien causal<sup>37</sup>. Le signal subsiste toutefois et la prudence reste de mise en ce qui concerne le risque de pancréatite lors de l'usage de ces classes thérapeutiques.

- Dans le contexte de la prévention cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2, de nombreuses questions subsistent à propos de l'efficacité de l'acide acétylsalicylique. Une synthèse de Cochrane a étudié l'effet préventif d'autres antiagrégants plaquettaires (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)<sup>38</sup>. Huit études portant au total sur 21.379 patients diabétiques ont été incluses dans cette synthèse. Il ressort de l'analyse de ces données que ces anti-

agrégants ne sont pas plus efficaces que le placebo pour diminuer la mortalité globale ou la mortalité cardio-vasculaire.

### Incontinence urinaire

- La spécialité Botox® (à base de toxine botulique de type A; syn. *onabotulinum toxin A*) est enregistrée depuis peu pour le traitement de certains cas de dysfonctionnement de la vessie. Une RCT a comparé, chez 247 femmes présentant une incontinence d'urgence, un anticholinergique (solifénacine à 5-10 mg) avec une injection unique dans le muscle détrusor de 100 unités de toxine botulique de type A<sup>39</sup>. Après 6 mois, aucune différence n'a été observée en ce qui concerne le nombre d'épisodes d'incontinence. Dans le groupe traité par la toxine botulique, les chances de rémission complète de l'incontinence (critère d'évaluation secondaire) étaient toutefois plus grandes, et la sécheresse de la bouche était moins fréquente, mais le risque d'infections des voies urinaires et de rétention urinaire était plus élevé.

### Fibrillation auriculaire

- Depuis la publication des trois grandes études sur les nouveaux anticoagulants à usage oral, à savoir le dabigatran (RE-LY),

le rivaroxaban (ROCKET AF) et l'apixaban (ARISTOTLE), des analyses de sous-groupe prédéfinis ont également été publiées.

- Une analyse de sous-groupe de l'étude ROCKET AF révèle que le rivaroxaban est aussi efficace chez les patients ayant déjà pris des antagonistes de la vitamine K que chez ceux qui n'en ont encore jamais pris<sup>40</sup>.
- Une analyse de sous-groupe de l'étude ARISTOTLE révèle que l'efficacité de l'apixaban ne varie ni en fonction du type de fibrillation auriculaire (paroxystique ou permanente) ni en fonction de sa durée<sup>41</sup>.
- Il ressort d'une autre analyse de sous-groupe de l'étude ARISTOTLE que l'apixaban est aussi efficace que la warfarine, quelle que soit la fonction rénale<sup>42</sup>.

- A l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune étude ayant comparé les nouveaux anticoagulants oraux entre eux.

- Le délai avec lequel un traitement par un nouvel anticoagulant oral doit être interrompu avant une intervention chirurgicale, dépend du risque hémorragique lié à l'intervention et de la fonction rénale du patient<sup>43,44</sup>. Sur base d'un consensus entre spécialistes, les recommandations suivantes concernant l'interruption d'un traitement anticoagulant ont été formulées:

Dabigatran:	Faible risque hémorragique:	24 h avant l'intervention, en cas de clairance de la créatinine $\geq$ 80 ml/min 36 h avant l'intervention, en cas de clairance de la créatinine de 50-80 ml/min 48 h avant l'intervention, en cas de clairance de la créatinine de 30-50 ml/min
	Risque hémorragique élevé:	48 h avant l'intervention, en cas de clairance de la créatinine $\geq$ 80 ml/min 72 h avant l'intervention, en cas de clairance de la créatinine de 50-80 ml/min 96 h avant l'intervention, en cas de clairance de la créatinine de 30-50 ml/min
Rivaroxaban et apixaban:	Faible risque hémorragique:	24 h avant l'intervention, en cas de clairance de la créatinine $>$ 30 ml/min. 36 h avant l'intervention, en cas de clairance de la créatinine de 15-30 ml/min
	Risque hémorragique élevé:	48 h avant l'intervention, quelle que soit la fonction rénale

### Note

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