

FICHES DE TRANSPARENCE: MISE À JOUR

ADHD

- La définition du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (ADHD) chez l'adulte a été révisée dans le DSM-5. Pour pouvoir poser le diagnostic, les symptômes d'ADHD devaient déjà être présents avant l'âge de 12 ans, et non plus avant l'âge de 7 ans comme mentionné dans le DMS-IV¹⁻⁴.

- Il ressort d'une étude randomisée menée en double aveugle que, même chez les enfants présentant une forme sévère d'ADHD et un QI faible ou des symptômes d'autisme, le méthylphénidate a un effet modérément important sur les symptômes d'ADHD selon l'avis des parents et des enseignants^{5,6}.

- L'indication de l'atomoxétine, enregistrée au départ uniquement pour les enfants à partir de l'âge de 6 ans et pour les adolescents, a été élargie aux adultes. Des doutes subsistent cependant en ce qui concerne le rapport bénéfice/risque chez l'adulte, étant donné qu'il n'est pas clair que l'amélioration soit cliniquement significative et que l'innocuité à long terme est incertaine⁷.

- Suite à des études randomisées et des méta-analyses, une mise en garde avait été formulée précédemment en ce qui concerne la possibilité d'un risque accru de pensées suicidaires liées à l'atomoxétine. Dans une étude observationnelle de grande taille, dans laquelle les patients traités servaient aussi de contrôle durant les périodes non médicamenteuses, l'usage d'atomoxétine ou d'autres médicaments utilisés dans l'ADHD n'a cependant pas été associé à un risque accru d'événements de type suicidaire. Au contraire, l'étude a même révélé un effet plutôt protecteur du méthylphénidate⁸.

Troubles anxieux

Les études portant sur le traitement des enfants présentant des troubles anxieux sont générale-

ment de courte durée. Début 2014, deux études de suivi de la *Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study* (CAMS) ont été publiées. L'étude CAMS est une étude randomisée et contrôlée par placebo, menée auprès de 488 enfants et adolescents, ayant évalué trois traitements: une thérapie cognitive comportementale, l'ISRS sertraline, et l'association "thérapie cognitive comportementale + sertraline". Après 12 semaines, l'association thérapeutique est apparue nettement plus efficace dans l'étude CAMS que les traitements séparés, et certainement que le placebo.

- La première étude de suivi a rapporté les résultats d'un traitement d'entretien poursuivi pendant 6 mois chez 325 enfants qui avaient bien réagi à leur traitement pendant l'étude CAMS (les réponders) et qui ont continué à recevoir le même traitement. Après ce traitement d'entretien de six mois, un effet légèrement plus marqué était toujours observé avec le traitement combiné (plus de 80 % de réponses) par rapport à la sertraline en monothérapie ou à la thérapie cognitive comportementale à elle seule (pour les deux plus de 70 % de réponses)⁹.

- La deuxième étude de suivi a rapporté les résultats d'un suivi observationnel au cours duquel 59 % de tous les enfants initialement inclus dans l'étude CAMS ont pu être suivis pendant six ans, et ce indépendamment du fait qu'ils poursuivaient ou non le traitement comme administré dans l'étude CAMS. La nature du traitement initial n'avait pas d'impact sur le résultat: après 6 ans, une rémission a été observée chez à peu près la moitié des enfants, quel que soit le traitement initial. Les enfants qui avaient initialement bien réagi au traitement aigu (les réponders) fonctionnaient

toutefois mieux après 6 ans que les enfants qui n'avaient pas bien réagi initialement (à peine répondeurs ou non-répondeurs)^{10,11}.

Hypertrophie bénigne de la prostate

- L'efficacité et l'innocuité de l'association d'un α_1 -bloquant et d'un anticholinergique pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate ont été évaluées dans une méta-analyse^{12,13}. Les auteurs ont trouvé 7 études randomisées dans lesquelles l'association avait été comparée à un α_1 -bloquant en monothérapie. Le type d' α_1 -bloquant ou d'anticholinergique ainsi que les doses utilisées variaient d'une étude à l'autre. L'association n'a pas entraîné d'amélioration cliniquement significative, en comparaison à un α_1 -bloquant en monothérapie, sur la composante du score IPSS (*International Prostate Symptom Score*) qui évalue les difficultés à retenir l'urine (0,7 points de différence sur une échelle de 0 à 15). Le nombre de mictions a diminué de 0,69 épisodes par jour. Après 12 semaines de traitement, le risque de rétention était plus marqué (1,4 %) dans le groupe qui recevait l'association que dans le groupe qui recevait l' α_1 -bloquant en monothérapie (0,4 %).

- Une synthèse méthodique a évalué l'efficacité et l'innocuité des traitements combinés sur les symptômes LUTS (*Lower Urinary Tract Symptoms*, terme général utilisé pour désigner à la fois les symptômes de prostatisme et/ou d'incontinence)¹⁴. La plupart des études ayant évalué un traitement associant un anticholinergique et un α_1 -bloquant n'ont pas pu montrer de différence par rapport à un α_1 -bloquant en monothérapie. Un traitement associant un inhibiteur de la 5- α -réductase et un α_1 -bloquant n'est apparu qu'après 6 à 12 mois un peu plus efficace au niveau symptomatique qu'un α_1 -bloquant en monothérapie (différence de 0,8 à 2,5 points sur l'échelle IPSS de 30 points, une différence de 4 points étant

considérée comme cliniquement significative). On peut conclure que, par rapport à un α_1 -bloquant en monothérapie, l'association d'un α_1 -bloquant à un anticholinergique ou à un inhibiteur de la 5- α -réductase n'entraîne pas de différences cliniquement significatives ni sur les symptômes classiques de prostatisme ni sur les symptômes LUTS plus généraux.

- L'innocuité à long terme des inhibiteurs de la 5- α -réductase en ce qui concerne la survenue de cancers prostatiques de haut grade avait suscité des inquiétudes [voir Folia d'octobre 2012]. Dans une étude de cohorte prospective récemment publiée, l'usage d'inhibiteurs de la 5- α -réductase n'a toutefois pas été associé à un risque accru de cancer prostatique de haut grade¹⁵. Etant donné que le nombre de cancers prostatiques de haut grade était trop limité dans cette étude (manque de puissance statistique), le risque ne peut cependant pas être définitivement exclu selon les auteurs. Le nombre total de cancers prostatiques était moins élevé chez les patients traités par un inhibiteur de la 5- α -réductase.

Démence

- D'après une méta-analyse d'études randomisées menées chez des patients atteints d'une démence liée à la maladie de Parkinson ou d'une démence à corps de Lewy, une amélioration statistiquement significative selon l'avis global du médecin traitant est obtenue aussi bien avec les inhibiteurs des cholinestérases qu'avec la mémantine^{16,17}. Les inhibiteurs des cholinestérases améliorent également les fonctions cognitives. La signification clinique du bénéfice obtenu est toutefois incertaine et on ignore si l'effet se maintient au-delà de 6 mois. Des études avec un suivi plus long sont nécessaires.

- 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^{18,19}.

- Jusqu'à présent, 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'Alzheimer²⁰. La dose quotidienne administrée était de 30 mg, c.-à-d. une dose supérieure à la dose maximale 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 % dans le groupe placebo. Les cas de régression cognitive et d'allongement de l'intervalle QT étaient toutefois un peu plus fréquents avec le citalopram qu'avec le 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 à une perte de poids.

- Une nouvelle *Cochrane Review* sur le traitement médicamenteux des troubles du sommeil chez les personnes âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer n'a pas inclut d'études randomisées sur les benzodiazépines²¹. L'administration de mélatonine (2 études chez 184 patients) ou de rameltéon (un agoniste du récepteur à la mélatonine non disponible en Belgique, 1 étude chez 74 patients) 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. Les troubles du sommeil chez les patients atteints de la mala-

die d'Alzheimer sont donc à peine étudiés et les résultats observés sont très modestes.

Prise en charge des dermatomycoses

- 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 pourrait inciter à arrêter le traitement de manière trop précoce²².

- 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 cas²³. 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.

- L'efficacité du vernis à ongles à base de ciclopirox a été étudiée chez des enfants présentant une onychomycose dans une étude randomisée récente²⁴. Après 32 semaines, une guérison clinique a été constatée chez 71 % des enfants, par rapport à 22 % dans le groupe placebo. 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.

Diabète de type 2

- Une étude ayant inclus uniquement des patients âgés de plus de 70 ans, a évalué l'effet de la linagliptine chez des patients qui n'obtenaient pas un contrôle glycémique suffisant avec leur traitement antidiabétique habituel (metformine, sulfamidé hypoglycémiant et/ou insuline)²⁵. Après 24 semaines, le taux d'HbA1c avait diminué en moyenne de 0,64 % avec la linagliptine par rapport au placebo. On ne dispose pas de données sur des critères d'évaluation forts (mortalité, morbidité). Les effets indésirables ont été qualifiés de sévères chez 8,6 % des patients sous linagliptine, par rapport à 6,3 % des patients sous placebo (sans mention du calcul statistique). Les hypoglycémies représentaient l'effet indésirable le plus fréquent dans les deux groupes, sans différence statistiquement significative. Les hypoglycémies sous linagliptine étaient plus nombreuses chez les patients qui prenaient un sulfamidé hypoglycémiant en traitement de base, probablement du fait de l'association de deux médicaments stimulant la sécrétion résiduelle d'insuline²⁶. À propos des gliptines, voir aussi Folia de mai 2013 et de novembre 2014 en ce qui concerne l'alogliptine.

- Une étude de cohorte rétrospective a analysé les événements cardio-vasculaires et la mortalité totale chez des patients diabétiques insuffisamment contrôlés sous metformine et chez qui le traitement a été intensifié soit par un sulfamidé hypoglycémiant, soit par l'insuline²⁷. Les résultats montrent que l'ajout d'une insuline, par rapport à celle d'un sulfamidé hypoglycémiant, était associé à un risque accru d'événements cardio-vasculaires non mortels et de mortalité totale. Ces résultats vont à l'encontre de ce que les auteurs avaient supposé²⁸. Selon certains auteurs, l'instauration précoce d'une insulinothérapie serait en effet avantageuse, surtout parce que celle-ci préserve la fonction

des cellules bêta du pancréas²⁷. Ceci souligne la nécessité de disposer d'études randomisées contrôlées pour pouvoir déterminer quelle est la meilleure association à la metformine.

- La canaglifozine, un antidiabétique d'une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux, les inhibiteurs de SGLT2, est commercialisée depuis le 1^{er} décembre 2014. Ce nouvel antidiabétique est discuté dans la rubrique « Informations récentes décembre 2014 » parue dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web) et qui paraîtra également dans les Folia de janvier 2015.

- Une méta-analyse 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. L'étude indique un avantage en faveur des IECA²⁹. Trente-cinq études randomisées ont été analysées; une seule étude a comparé les deux classes thérapeutiques entre elles, les autres études étaient des comparaisons soit d'un IECA soit d'un sartan 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 %). Les sartans n'ont montré aucun bénéfice sur ces critères, malgré le fait que leur usage était associé à une réduction du risque de décompensation cardiaque de 30 %³⁰. Ces résultats indiquent clairement que les IECA sont un premier choix chez les patients diabétiques.

Insomnie

- Les troubles du sommeil chez les personnes soumises à un régime de travail en équipes constituent un problème bien connu. Une *Cochrane Review* a constaté (à partir d'études de faible qualité) un effet positif avec la mélatonine sur la durée du sommeil, mais pas sur la durée d'endormissement. Le bénéfice en

termes de durée de sommeil était plutôt limité (17 minutes la nuit, 24 minutes en 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 antidépresseurs³¹. Davantage d'études sont nécessaires, également avec d'autres médicaments, concernant la prise en charge médicamenteuse de ce problème important.

- 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 (durée d'utilisation de 10 ans en moyenne, dose quotidienne moyenne de 1,3 mg de lorazépam ou équivalent), a également montré le succès d'une intervention minimale par le pharmacien^{32,33}. 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. Les personnes atteintes de démence ou d'un trouble psychique sévère étaient toutefois exclues de cette étude.

Prise en charge de l'incontinence urinaire

- L'agence australienne des médicaments a reçu 31 notifications d'un syndrome sérotoninergique lié à la duloxétine, utilisée dans la dépression mais également dans l'incontinence d'effort (syn. incontinence de stress)³⁴.

Dans 21 des cas notifiés, la duloxétine était le seul médicament pouvant être mis en cause. Le syndrome sérotoninergique potentiellement fatal se caractérise par de l'hyperthermie, de l'hyperréflexie, de l'agitation et des myoclonies; des convulsions et de la tachycardie ventriculaire surviennent rarement, avec parfois une issue fatale³⁵.

- Une directive de l'*American College of Physicians* confirme les messages-clés de la Fiche de transparence³⁶. La première étape dans la prise en charge de l'incontinence urinaire est non médicamenteuse: rééducation périnéale en cas d'incontinence d'effort et entraînement vésical en cas d'incontinence d'urgence (syn. incontinence de stress). Chez les femmes obèses souffrant d'incontinence urinaire, on conseille une perte de poids et des exercices. Le traitement médicamenteux a une place dans l'instabilité vésicale avec incontinence urinaire en cas d'échec de l'entraînement vésical. La duloxétine et les estrogènes par voie systémique sont déconseillés en cas d'incontinence d'effort.

Prise en charge de la fibrillation auriculaire

- Une étude de cohorte a étudié l'efficacité et l'innocuité de l'association d'un antiagrégant et d'un antagoniste de la vitamine K chez des patients atteints de fibrillation auriculaire et d'une coronaropathie stable³⁷. L'association d'un antagoniste de la vitamine K et d'acide acétylsalicylique, ou d'un antagoniste de la vitamine K et de clopidogrel n'a pas entraîné moins d'événements coronariens ou de thromboembolies qu'un antagoniste de la vitamine K en monothérapie. Les associations augmentent par contre le risque d'hémorragies sévères. Dans une directive écossaise récente, l'association d'un antagoniste de la vitamine K et d'acide acétylsalicylique est déconseillée chez les patients atteints de FA et de coronaropathie, ce qui est conforme avec les études mention-

nées plus haut et d'autres études³⁸.

- 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 ans^{39,40}. Les auteurs ont inclus des études randomisées ayant comparé le rivaroxaban, l'apixaban ou le dabigatran avec un traitement conventionnel (antagoniste de la vitamine K, héparine de bas poids moléculaire ou acide acétylsalicylique). Les NOAC n'étaient pas associés à un risque accru d'hémorragies majeures ou d'hémorragies cliniquement significatives par rapport au traitement conventionnel. Le risque d'AVC ou d'embolie systémique était plus faible avec les NOAC. Toutes les études n'ont pas rapporté les 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 et 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.

- Une revue systématique a comparé l'efficacité et l'innocuité des différentes options thérapeutiques rétablissant le rythme sinusal ou ralentissant la fréquence ventriculaire⁴¹. Chez les personnes 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 récurrences 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.

- Une étude randomisée récente a comparé l'ablation par cathétérisme (PVI) à des antiarythmiques chez des patients atteints de FA paroxystique symptomatique n'ayant pas encore été traités⁴². Dans le groupe ayant reçu le traitement médicamenteux, 72,1 % des patients ont récidivé dans les 2 ans ; dans le groupe ayant subi l'ablation, ce chiffre s'élevait à 54,5 %. On n'a pas observé de différences entre les deux groupes sur le critère d'évaluation « qualité de vie ». Dans 9 % des interventions d'ablation, des complications sévères ont été rapportées, la tamponnade cardiaque étant la complication la plus fréquente. L'ablation en tant que première étape doit certainement faire l'objet de davantage d'études pour permettre une sélection nuancée.

Prise en charge du rhume des foins, prise en charge des leucorrhées: concernant ces sujets, aucune donnée pertinente pour cette mise à jour n'a été publiée cette dernière année.

Note de la rédaction

Les références sont disponibles sur notre site Web.