

LES FICHES DE TRANSPARENCE: MISE À JOUR

ADHD

- Le méthylphénidate reste la meilleure option chez les enfants chez lesquels un diagnostic formel d'ADHD a été posé, mais son efficacité est probablement surestimée dans les études.

- Chez les adolescents atteints d'ADHD, la thérapie comportementale cognitive et certains médicaments semblent améliorer les symptômes, mais la qualité des preuves est limitée.

- La guanfacine (auparavant commercialisée en Belgique comme antihypertenseur à action centrale), sous forme d'une préparation à libération prolongée, est enregistrée au niveau européen depuis septembre 2015 pour le traitement de l'ADHD chez les enfants à partir de l'âge de 6 ans, lorsque les stimulants ne conviennent pas, ne sont pas bien tolérés ou ne sont pas efficaces. La spécialité concernée n'est pas encore disponible en Belgique (situation au 1/11/16). Des informations plus détaillées sont disponibles dans la version électronique de cet article sur le site Web du CBIP.

- Une *Cochrane Review* conclut que le méthylphénidate chez les enfants atteints d'ADHD diminue les symptômes selon l'avis de l'enseignant, et améliore la qualité de vie selon l'avis des parents¹. Le méthylphénidate reste le médicament le plus étudié dans l'ADHD, mais les preuves sont de très faible qualité, et l'ampleur de son effet est ainsi surestimée. L'absence de mise en aveugle constitue particulièrement un problème dans ces études. On n'a pas observé d'effets indésirables graves dans ces études de courte durée (durée médiane de 2 mois). Pour plus de détails au sujet de cette revue, voir Folia de février 2016^{2,3}.

- La plupart des études sur l'ADHD ont été menées chez des enfants. Une synthèse méthodique a été publiée concernant le traitement de l'ADHD - bien moins étudié - chez les adolescents. Une thérapie psychosociale (techniques comportementales, techniques cognitives ou entraînement des compétences) donne des résultats variables en ce qui concerne les symptômes de l'ADHD et les performances scolaires⁴. La plupart des études présentent des insuffisances méthodologiques. La seule étude de bonne qualité concernant la thérapie comportementale et cognitive en association à des

médicaments contre l'ADHD, montre une plus grande amélioration des symptômes, par rapport à un traitement médicamenteux seul^{5,6}. En ce qui concerne le traitement médicamenteux des adolescents, des études limitées et de courte durée ont pu démontrer l'efficacité du méthylphénidate, des amphétamines, de l'atomoxétine et de la guanfacine, un antihypertenseur à action centrale⁴. Avec chacun de ces médicaments, l'amélioration des symptômes est cliniquement significative (le bénéfice par rapport au placebo variait entre 5 et 8 points sur l'*ADHD Rating Scale*, une échelle allant de 0 à 54).

- Des études de cohorte récentes suggèrent que l'ADHD chez l'adulte est une autre maladie que chez l'enfant: une petite minorité seulement des enfants atteints d'ADHD présentent encore toujours ce diagnostic à l'âge de jeunes adultes, et la plupart des jeunes adultes atteints d'ADHD n'ont pas été diagnostiqués étant enfants¹³⁻¹⁶. Selon un éditorial s'y rapportant, il est trop tôt pour en tirer des conclusions, notamment parce que les enfants n'étaient suivis que jusqu'à l'âge de 18 à 19 ans et que le diagnostic d'ADHD chez les adultes était fondé sur des données rapportées par les adultes concernés eux-mêmes¹⁶.

Trouble anxieux

Une méta-analyse récente renforce les preuves selon lesquelles les antidépresseurs augmentent le risque suicidaire et l'agressivité chez les enfants et les adolescents. Par ailleurs, cette méta-analyse met à nouveau en évidence le fait que les effets indésirables ne sont pas rapportés de manière complète dans les études.

L'augmentation du risque suicidaire et de l'agressivité liée à la prise d'antidépresseurs fait l'objet de controverses. Une nouvelle méta-analyse a évalué ce risque en s'appuyant sur des rapports d'études cliniques concernant les ISRS et les IRSN, introduits auprès d'une autorité de régulation (ou mentionnés sur le site Web des firmes responsables pour la duloxétine

et la fluoxétine)¹⁷. D'après les données disponibles, les enfants et les adolescents utilisant des antidépresseurs présentaient un risque deux fois plus élevé de tendance suicidaire et d'agressivité que ceux sous placebo; chez les adultes, le risque n'était pas significativement accru. Les auteurs ont signalé toutefois qu'ils n'ont pas eu d'accès à bon nombre de documents.

Hypertrophie bénigne de la prostate

Les médicaments plus récents, comme la silodosine et le tadalafil, utilisés en cas de symptômes des voies urinaires inférieures (ou LUTS, *Lower Urinary Tract Symptoms*) provoqués par une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), sont plus efficaces que le placebo et aussi efficaces que la tamsulosine. L'association d'un anticholinergique avec un α -bloquant ne représente aucun bénéfice par rapport à un α -bloquant en monothérapie.

Une synthèse méthodique récente¹⁸ a évalué le profil d'efficacité et d'innocuité des médicaments plus récents qui peuvent être utilisés en cas de symptômes des voies urinaires inférieures (ou LUTS, *Lower Urinary Tract Symptoms*) provoqués par une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). Des α -bloquants, des anticholinergiques et des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 ont été étudiés. Comme nous l'avions déjà mentionné dans la Fiche de transparence, la silodosine (un nouvel α -bloquant) et le tadalafil (un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5) sont plus efficaces que le placebo. Ils s'avèrent aussi efficaces que la tamsulosine, mais pourraient provoquer plus d'effets indésirables.

L'association d'un α -bloquant avec un anticholinergique ne s'avèrait pas plus efficace qu'un α -bloquant en monothérapie et provoquait souvent plus d'effets indésirables.

Pour bon nombre des médicaments étudiés, les preuves n'étaient pas suffisantes pour pouvoir se prononcer à leur sujet. Par ailleurs, on ne dispose pas de suffisamment de données concernant les effets indésirables et le profil d'efficacité et d'innocuité à plus long terme de tous ces médicaments.

En Belgique, les anticholinergiques n'ont pas l'indication « HBP », mais ont l'indication « instabilité vésicale ». Parmi les inhibiteurs de la phosphodiesterase, seul le tadalafil 5mg a l'indication « HBP » en Belgique.

Démence

- L'effet des suppléments d'acides gras oméga-3, notamment sur la cognition et le fonctionnement quotidien des patients atteints d'Alzheimer, ne diffère pas du placebo.
- L'analyse post-hoc de l'étude DOMINO ne permet pas de conclure si le donépézil diminue le risque d'institutionnalisation.
- Une RCT récente menée chez des patients atteints de démence dans des maisons de repos et de soins suggère que les antipsychotiques peuvent être arrêtés progressivement avec succès, moyennant une plus grande interaction sociale.

- Une *Cochrane Review* avec une méta-analyse a évalué le rôle des acides gras oméga-3 dans le traitement de la démence. Trois RCT de

bonne qualité ont été trouvées, dans lesquelles des suppléments d'acides gras oméga-3 ont été comparés à un placebo chez des patients

présentant une forme légère à modérée de démence liée à la maladie d'Alzheimer. Après 6 mois, ces suppléments n'étaient associés à aucun effet sur la qualité de vie, la santé mentale, le fonctionnement cognitif ou les activités de la vie quotidienne (ADL ou *Activities of Daily Living*)¹⁹.

- L'étude DOMINO a comparé l'effet de la poursuite du traitement par le donépézil, avec l'arrêt du traitement, la substitution du donépézil par la mémantine, ou l'ajout de mémantine au donépézil chez 295 patients résidant à domicile, ayant utilisé du donépézil pendant 2 à 3 ans et ayant progressé pendant cette période vers une démence modérée à sévère. Les résultats des critères d'évaluation primaires (changements au niveau du fonctionnement cognitif et ADL) ont déjà été abordés dans une Fiche de transparence antérieure [voir Folia décembre 2012]. Récemment, les analyses post-hoc du critère d'évaluation secondaire (institutionnalisation) ont également été publiées²⁰.

Après 1 an, le risque d'institutionnalisation avait presque doublé lorsque le traitement au donépézil avait été arrêté, par rapport à la poursuite du traitement au donépézil, à savoir 31 % contre 18 %. Après 4 ans de suivi, on n'observait toutefois plus de différence. L'analyse après 1 an n'avait pas été spécifiée dans le projet d'étude initial, ce qui rend les conclusions moins fiables²¹. Les auteurs eux-mêmes signalent que, pour cette raison, les résultats peuvent tout au plus être considérés comme indicatifs. Par ailleurs, ce résultat ne pouvait pas être expliqué par les améliorations limitées en termes de fonctionnement cognitif et

d'ADL, les critères d'évaluation primaires²¹. Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si l'arrêt du traitement au donépézil entraîne réellement une augmentation de l'institutionnalisation²⁰. Aucun effet n'a été constaté avec la mémantine.

- Dans une RCT menée chez des personnes atteintes de démence dans des maisons de repos et de soins, on a constaté qu'une « *medication review* » (évaluation médicamenteuse) diminuait la consommation d'antipsychotiques de 50 %. Dans le même temps, une aggravation des symptômes neuropsychiatriques était toutefois constatée. Dans les groupes qui, outre la « *medication review* », ont bénéficié d'une plus grande interaction sociale (consistant en des activités planifiées, adaptées individuellement, avec le personnel, la famille ou des bénévoles), aucun effet négatif en termes de symptômes neuropsychiatriques n'a été constaté. Une diminution de la mortalité a également été constatée dans ce groupe (*odds ratio* 0,26; IC à 95 % 0,13 à 0,51, statistiquement significatif), alors que cette différence n'était pas statistiquement significative en cas de « *medication review* » seule (*odds ratio* 0,67; IC à 95 % 0,39 à 1,14). Dans les groupes ayant fait de la gymnastique médicale, on a observé une amélioration des symptômes neuropsychiatriques²². Les résultats de cette RCT suggèrent donc qu'il est nécessaire d'associer l'arrêt progressif des antipsychotiques avec une intervention non médicamenteuse (dans ce cas-ci, une plus grande interaction sociale ou de la gymnastique médicale) afin de limiter le risque de symptômes neuropsychiatriques²³.

Dermatomycose

Une étude de qualité limitée suggère que le vernis à ongles contenant du ciclopirox est plus efficace que le vernis à ongles contenant de l'amorolfine dans les formes légères à modérées d'onychomycose.

Pour le traitement d'une onychomycose légère à modérée, un vernis à ongles contenant 8 % de ciclopirox serait plus efficace qu'un vernis à

ongles contenant 5 % d'amorolfine. Dans une étude randomisée incluant 120 adultes, une guérison complète (clinique et mycologique)

a été obtenue après 48 semaines chez 35 % des participants traités par le ciclopirox, contre 12 % des participants traités par l'amorolfine. Les deux traitements ont été bien tolérés ²⁴.

En raison des limites méthodologiques de cette étude, des études complémentaires sont nécessaires pour pouvoir se prononcer sur la supériorité du ciclopirox ²⁵.

Diabète de type 2

- Une méta-analyse de RCT portant sur des sulfamidés hypoglycémiantes n'a pas observé d'impact négatif sur la mortalité totale et cardio-vasculaire. Les RCT n'avaient toutefois pas été menées dans le but d'évaluer le risque cardio-vasculaire.
- Une méta-analyse ne fournit pas d'arguments pour dire que chez les diabétiques hypertendus mais sans néphropathie, les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine ont un impact plus positif sur la morbi-mortalité que les autres antihypertenseurs.
- En cas d'association d'une gliptine à un sulfamidé hypoglycémiant, il convient de tenir compte d'un risque accru d'hypoglycémie.

- Les sulfamidés hypoglycémiantes font partie de l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2 depuis de nombreuses années. Outre l'hypoglycémie (dose dépendante), qui est l'effet indésirable le plus important, la sécurité cardiovasculaire des sulfamidés hypoglycémiantes fait débat depuis plusieurs années. Dans l'étude UKPDS 34²⁶, la mortalité liée au diabète était plus élevée dans le groupe traité par l'association sulfamidé hypoglycémiant/metformine que dans le groupe traité par un sulfamidé hypoglycémiant seul. Néanmoins, ce risque n'a pas été confirmé par d'autres données ²⁷⁻²⁹. Une méta-analyse de RCT publiées récemment (47 études incluant 37.650 patients), a évalué l'association entre la mortalité cardio-vasculaire et totale, et l'usage des sulfamidés hypoglycémiantes ³⁰. Cette méta-analyse apporte des données rassurantes quant à l'usage des sulfamidés hypoglycémiantes souvent prescrits (glibenclamide, glimépiride, glipizide et gliclazide), en association ou non à la metformine, chez des patients diabétiques de type 2. Par rapport à d'autres traitements du diabète (régime ou traitement médicamenteux) ou au placebo, l'usage des sulfamidés hypoglycémiantes n'est pas associé à une augmentation de la mortalité totale ou cardiovasculaire. Il en va de même avec l'association metformine/sulfamidés hypoglycémiantes en comparaison à

l'association metformine/autre agent hypoglycémiant.

- La question du meilleur choix thérapeutique pour traiter l'hypertension chez le patient diabétique fait régulièrement débat. Alors que les données concernant les patients diabétiques souffrant de néphropathie plaident en faveur des inhibiteurs du système rénine-angiotensine ³¹, la situation est moins claire chez les patients diabétiques sans néphropathie ^{32,33}. Une méta-analyse ³⁴ a évalué les complications du diabète (morbidité et mortalité) en fonction du traitement antihypertenseur utilisé et a comparé les inhibiteurs du système rénine-angiotensine par rapport aux autres agents antihypertenseurs. Dans une population diabétique majoritairement sans néphropathie, les thiazides, les antagonistes du calcium et les β -bloquants ne sont pas moins efficaces que les IECA ou les sartans pour réduire la morbidité et la mortalité liées au diabète.

- Le risque d'hypoglycémie avec l'association d'une gliptine + sulfamidé hypoglycémiant a fait l'objet d'une évaluation ³⁵ dans une méta-analyse. Celle-ci confirme un risque accru, de l'ordre de 50% (RR = 1,52; IC à 95% de 1,29 à 1,80), par rapport à l'association sulfamidé/placebo. Ceci correspond à un *Number Needed to Harm* (NNH) de 17 sur une durée de traitement de 6 mois. Pour cette méta-analyse, il a été sug-

géré qu'un biais potentiel pourrait conduire à une surévaluation du risque ³⁶. Il n'en reste pas moins que la prudence s'impose lors de l'association d'un sulfamidé hypoglycémiant et d'une

gliptine qui l'un et l'autre stimulent la sécrétion de l'insuline, ce qui implique que la dose du sulfamidé hypoglycémiant doit être diminuée le cas échéant ³⁷.

Rhino-conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins)

Il ressort d'une RCT que la phényléphrine par voie orale n'est pas efficace en cas de congestion nasale due à une rhinite allergique.

La phényléphrine par voie orale n'est pas efficace en cas de congestion nasale due à une rhinite allergique. C'est ce qui ressort d'une RCT ouverte menée auprès de 539 adultes présentant une rhinite allergique et ayant été randomisés entre différentes doses de phé-

nyléphrine ou un placebo pendant 7 jours. En raison de son manque d'efficacité et du risque d'effets indésirables (cardiaques et centraux), la phényléphrine par voie orale n'est pas une option dans la rhinite allergique ^{38,39}.

Incontinence urinaire

Une synthèse méthodique confirme les conclusions de la Fiche de transparence: à court terme, les anticholinergiques ont une efficacité limitée dans l'instabilité vésicale, mais sont associés à un risque non négligeable d'effets indésirables. Le mirabégron n'est pas une bonne alternative aux anticholinergiques.

- Une synthèse méthodique a réuni toutes les RCT ayant comparé les différents anticholinergiques dans le traitement de l'instabilité vésicale ⁴⁰. Cette synthèse confirme les conclusions de la Fiche de transparence: à court terme, les anticholinergiques ont une efficacité limitée dans l'instabilité vésicale, mais ils sont associés à un risque non négligeable d'effets indésirables. Il n'y a pas suffisamment de preuves pour dire que les avantages d'un traitement prolongé avec un anticholinergique contrebalancent les inconvénients potentiels. Aucun anticholinergique (même pas les plus récents) n'a une supériorité convaincante démontrée par rapport aux autres, en raison de problèmes méthodologiques dans les études (doses non équivalentes, évaluation insuffisante des effets indésirables, rapportage sélectif, biais de publication). Les différences d'efficacité constatées dans les RCT sont d'ailleurs minimes et non

significatives d'un point de vue clinique. Le mirabégron, un agoniste des récepteurs β_3 -adrénergiques, n'est pas une bonne alternative parce qu'il ne présente aucun bénéfice par rapport aux anticholinergiques en termes d'efficacité et qu'il est associé à des risques supplémentaires (hypertension, tachycardie).

- Plusieurs sources attirent l'attention sur le risque d'hypertension (entraînant parfois des accidents vasculaires cérébraux) lié au mirabégron ⁴⁰⁻⁴³. Suite à des notifications de crises d'hypertension et d'AVC, le mirabégron est contre-indiqué d'après le RCP chez les patients présentant une hypertension sévère non contrôlée (pression systolique ≥ 180 mmHg et/ou pression diastolique ≥ 110 mmHg). Il est également recommandé de contrôler la pression artérielle chez tous les patients avant d'instaurer le traitement et de la surveiller régulièrement en cours de traitement.

Fibrillation auriculaire

Il n'est toujours pas clair comment les différences en termes d'efficacité et de risque d'hémorragies majeures entre les DOAC (*Direct Oral Anticoagulants*) et les antagonistes de la vitamine K, observées dans des méta-analyses récentes, doivent contribuer à effectuer un choix.

Les RCT sur les DOAC, autrefois également appelés NACO) ont à nouveau fait l'objet de 3 méta-analyses; voir la version électronique de

cet article sur le site Web du CBIP, et l'article sur les DOAC qui paraîtra dans les Folia de janvier 2017.

Insomnie, leucorrhée: aucune donnée pertinente pour cette mise à jour n'a été publiée sur ces sujets l'année dernière.

Note: vous retrouverez les références dans l'article sur notre site Web.

Informations récentes novembre 2016

▼: médicament soumis à une surveillance particulière et pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

- Le complexe sodique **sacubitril/valsartan** (**Entresto**®▼; chapitre 1.3.4.) est une combinaison de sacubitril et de valsartan, qui a pour indication le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique avec diminution de la fraction d'éjection (FEVG < 35%). Le sacubitril est un inhibiteur de la néprilysine, une enzyme qui dégrade les peptides natriurétiques. L'inhibition de la néprilysine entraîne une inhibition de la libération de la rénine et de l'aldostérone, une diminution de la pression artérielle, une vasodilatation et une augmentation de la diurèse. Sous cette forme de complexe, le valsartan a une biodisponibilité supérieure à celle du valsartan en préparation monocomposée, ce qui explique la plus faible dose. Les effets indésirables et les précautions d'utilisation du complexe sacubitril/valsartan sont ceux des sartans (entre autres hypotension, troubles gastro-intestinaux, dysgueusie, hyperkaliémie, rash, angioedème, insuffisance rénale); le sacubitril expose en outre à un risque supplémentaire d'hypotension et d'angioedème. Les contre-indications sont celles des sartans (grossesse, hyperkaliémie, sténose bilatérale des artères rénales ou sténose sur rein unique) ainsi que les antécédents d'angioedème et l'utilisation concomitante d'un IECA. L'utilisation concomitante d'aliskirène

est déconseillée et est contre-indiquée en cas de diabète ou d'insuffisance rénale. En raison du risque élevé d'angioedème, il est recommandé d'attendre au moins 36 heures après l'arrêt d'un IECA avant de débiter la prise du sacubitril/valsartan. La posologie est la suivante: un comprimé de 49 mg/51 mg deux fois par jour, à augmenter après 2 à 4 semaines à un comprimé de 97 mg/103 mg deux fois par jour.

Données provenant de l'étude PARADIGM-HF

Le complexe sacubitril/valsartan a été évalué dans une étude randomisée comparative versus énalapril (l'étude PARADIGM-HF). Dans cette étude, le remplacement d'un traitement par un IECA ou un sartan par l'association sacubitril + valsartan a entraîné après 27 mois une diminution un peu plus marquée de la mortalité totale (17% versus 20%), de la mortalité cardio-vasculaire (13% versus 16,5%) et des hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque (13% versus 16%).

Avis pour la pratique

Bien que ces résultats soient encourageants, il faut attirer l'attention sur le fait que cette étude a été réalisée chez des patients très sélectionnés, plutôt jeunes (< 75 ans), peu