

Les Fiches de transparence: mise à jour

Démence

- Des études récentes **réfutant** l'hypothèse qui avait été formulée dans une étude épidémiologique précédente, selon laquelle l'utilisation régulière d'**IPP** serait associée à un **risque accru de démence**.

- D'après une synthèse méthodique d'études hétérogènes et de petite taille, principalement chinoises, **l'association de mémantine au donépézil** serait susceptible d'améliorer le fonctionnement des personnes atteintes d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer. La synthèse n'a pas évalué si cette amélioration contribuait également à reporter l'institutionnalisation. Les données de cette synthèse ne sont pas suffisamment convaincantes pour recommander l'association étudiée dans la pratique clinique.

- Une étude observationnelle suggère que le **traitement de la FA avec des anticoagulants oraux** aurait un effet préventif sur le développement de la démence.

- L'association qui avait été constatée dans une étude épidémiologique précédente entre l'utilisation régulière d'IPP et un risque accru de démence¹, est réfutée dans des études épidémiologiques plus récentes: dans une étude cas-témoins finlandaise, l'utilisation d'IPP chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (n=70.000) était comparable à un groupe témoin apparié sans démence (n=280.000)²⁻⁴; dans une étude de cohorte américaine menée auprès de 10.500 patients, l'utilisation d'IPP était même associée à un risque plus faible en termes de dysfonctionnement cognitif ou de démence.²⁻⁵ Ces études ont amplement contrôlé les facteurs de confusion potentiels, contrairement à l'étude qui avait constaté une association positive entre l'utilisation d'IPP et la démence.¹

- Une synthèse méthodique de 11 RCT (n=848, durée des études de 12 à 52 semaines) a constaté une amélioration limitée des facultés cognitives (ampleur de l'effet de 0,38; IC à 95% 0,19 à 0,56), une amélioration importante du comportement et de l'humeur (ampleur de l'effet de 0,88; IC à 95% 0,50 à 1,26) et une amélioration modérée du fonctionnement global (ampleur de l'effet de 0,59; IC à 95% 0,19 à 0,98) chez des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer, lorsque de la mémantine (dose quotidienne entre 5 et 20 mg) était associée au traitement par donépézil. Dans cette synthèse portant sur un nombre assez réduit de patients, on n'a observé aucune augmentation du nombre d'effets indésirables, en comparaison avec le donépézil en monothérapie^{6,7}. La synthèse est limitée par l'hétérogénéité et la petite taille d'échantillon des études incluses. La plupart des études avaient été menées en Chine. Rien n'indiquait un biais de publication.

La synthèse n'a pas évalué si le traitement combiné améliorait également la qualité de vie ou pouvait contribuer à reporter l'institutionnalisation. Dans une publication de suivi d'une étude menée chez des patients résidant à domicile et atteints d'une forme modérément sévère de la maladie d'Alzheimer⁸ publiée précédemment, l'association de mémantine au donépézil n'avait aucun effet en termes de report d'institutionnalisation.

- Une étude de cohorte rétrospective suédoise, menée à grande échelle (n= 444.106) suggère qu'un traitement par anticoagulants oraux de patients atteints de FA mais sans démence est également susceptible d'avoir un effet préventif sur le développement de la démence⁹⁻¹¹. L'incidence de la démence parmi les utilisateurs d'anticoagulants oraux était inférieure de 29% à celle observée chez les patients ne prenant pas d'anticoagulants oraux (1,14 contre 1,78 sur 100 années-patients). L'hypothèse des auteurs est que de petits embolus, susceptibles de provoquer des micro-infarctus, finissent par entraîner une détérioration cognitive. Comme c'est le cas pour toute étude observationnelle, il n'est pas possible de démontrer un lien de causalité. Formuler des conclusions en s'appuyant sur l'exploration de données d'enregistrements à grande échelle qui n'ont pas été faits en fonction d'une étude, doit toujours se faire avec prudence.

Dermatomycoses

Aucune donnée pertinente pour cette mise à jour n'a été publiée à ce sujet.

Diabète

- Des données observationnelles à propos de l'usage de la **metformine** chez des patients diabétiques de type 2 avec insuffisance rénale chronique ou insuffisance cardiaque, évoquent un bénéfice sur la mortalité totale en comparaison à d'autres traitements hypoglycémiants. Ces données sont également rassurantes quant à la sécurité d'emploi de la metformine chez des patients avec une $eGFR \geq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$.
 - Une méta-analyse évoque une mortalité totale et cardio-vasculaire diminuée chez les patients diabétiques usagers des **analogues du GLP-1** et des **gliflozines** en comparaison aux utilisateurs d'un **inhibiteur de la DPP-4 (gliptine)**, d'un placebo ou à l'absence de traitement. Ces résultats sont néanmoins dominés par des données issues d'études de sécurité cardio-vasculaire, non conçues pour conclure de façon formelle à un bénéfice cardio-vasculaire. Ils ne sont pas suffisamment convaincants à ce stade pour initier un changement de pratique.
 - Une méta-analyse, majoritairement d'études de faible qualité, a comparé diverses **associations entre l'insuline et certains antidiabétiques oraux** chez des patients devenus insuffisamment contrôlés sous insuline en monothérapie.
- Il n'y a pas de données sur des critères forts. Par rapport à la poursuite de la monothérapie par insuline (la dose d'insuline devant alors être augmentée), et pour un effet hypoglycémiant similaire, l'association avec des sulfamidés hypoglycémiants entraîne plus d'hypoglycémies et l'association avec la metformine permet d'éviter une prise de poids.

- *Metformine chez des patients diabétiques avec insuffisance rénale chronique, insuffisance cardiaque ou insuffisance hépatique.* Une synthèse méthodique d'études observationnelles avec méta-analyse⁴³ a évalué les effets de la metformine, en comparaison à d'autres traitements hypoglycémiants, chez des patients diabétiques avec, soit insuffisance rénale chronique, soit insuffisance cardiaque, soit insuffisance hépatique. Les résultats évoquent une diminution du risque de mortalité totale avec la metformine chez des patients diabétiques souffrant d'insuffisance rénale chronique (HR = 0,77 avec IC à 95% de 0,61 à 0,97 ; N=5 ; n=33.442) ou d'insuffisance cardiaque congestive (HR=0,78 avec IC à 95% de 0,71 à 0,87 ; N=11 ; n=35.410). Chez les patients diabétiques avec insuffisance cardiaque congestive, l'usage de la metformine était associé à une réduction de risque de ré-hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR = 0,87 avec IC à 95% de 0,78 à 0,97 ; N=4 ; n=26.510). Les données concernant l'insuffisance hépatique n'ont pas pu faire l'objet d'une analyse combinée. Ces résultats apportent des informations rassurantes quant à l'usage de cette molécule dans ces catégories de patients et supportent la décision d'élargir les indications de l'usage de la metformine aux patients diabétiques ayant une $eGFR$ jusqu'à $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$. Le caractère observationnel des données collectées ne permet pas de tirer des conclusions avec un niveau de preuve élevé. La question d'une adaptation de la dose de la metformine dans ces catégories de patients (quelle dose et sur quel critère ?) ainsi que la situation des patients avec insuffisance rénale sévère reste ouverte.¹³

- *Comparaison entre gliflozines, analogues du GLP-1 et gliptines* Une méta-analyse Bayésienne en réseau^{14,15} avait pour objet la comparaison de l'efficacité des gliflozines, des analogues du GLP-1 et des gliptines sur la mortalité et des critères d'évaluation cardio-vasculaires. Les auteurs ont sélectionné 236 RCT, concernant 176.310 patients et permettant une évaluation de 310.160 années-patients. En comparaison au contrôle (placebo ou absence de traitement), mais également en comparaison aux gliptines, les gliflozines et les analogues du GLP-1 sont associés à une réduction du risque de mortalité totale et cardio-vasculaire (réduction absolue du risque de l'ordre de 1% avec les gliflozines et 0,5% avec les analogues du GLP-1, tant en comparaison au groupe contrôle qu'en comparaison aux gliptines). Les analogues du GLP1 sont également associés à moins d'insuffisances cardiaques et d'infarctus du myocarde par rapport au groupe contrôle. Par contre, ils sont associés à plus d'arrêts de traitements en raison d'effets indésirables par rapport aux gliflozines et aux gliptines. Il est nécessaire d'évaluer de façon critique les résultats de cette méta-analyse en réseau, en faisant les réflexions suivantes. Tout d'abord, les études de sécurité cardio-vasculaires, toutes des études de non-infériorité, non conçues pour démontrer un bénéfice de façon formelle, prennent une place prépondérante dans l'analyse, en particulier EMPA-REG, LEADER et CANVAS. Ensuite, les caractéristiques des patients diabétiques inclus

dans ces études, majoritairement à risque cardio-vasculaire très élevé, imposent la prudence dans la généralisation à l'ensemble de la population diabétique. Enfin, les comparaisons directes et indirectes dans les méta-analyses en réseau doivent faire l'objet d'une évaluation soignée des potentiels facteurs de confusion découlant des disparités entre les groupes de patients issus des multiples RCT incluses. Ces résultats ne sont pas suffisamment convaincants à ce stade pour initier un changement de pratique.

- *Associations d'antidiabétiques oraux à l'insuline.* Une méta-analyse Cochrane étudie la situation du patient diabétique, insuffisamment contrôlé sous antidiabétiques oraux, qui a été placé sous insuline en monothérapie et qui est, au moment d'entrer dans l'étude, insuffisamment contrôlé sous insuline en monothérapie. On compare la poursuite de la monothérapie (avec accroissement des doses d'insuline) et l'association de l'insuline avec un antidiabétique oral. La méta-analyse a sélectionné 37 études (n=3.227), d'une durée maximale de 12 mois. La qualité des études incluses est majoritairement faible. La comparaison la plus fréquente est faite entre l'insuline et l'association de l'insuline avec un sulfamidé hypoglycémiant. Les autres comparaisons ont été faites avec l'association à la metformine, la pioglitazone, les inhibiteurs des alpha-glucosidases et les gliptines. Pour aucune de ces comparaisons, nous ne disposons de données sur des critères forts. Les seules données disponibles concernent le contrôle glycémique, les hypoglycémies et la prise de poids. L'ajout d'un antidiabétique oral à l'insuline, en comparaison à l'insuline en monothérapie, réduit l'HbA1c dans un ordre de grandeur de 0,4 à 1 %, en fonction des molécules utilisées (réduction de 1% avec un sulfamidé hypoglycémiant, de 0,9% avec la metformine, de 0,4% avec une gliptine et de 0,4% avec un inhibiteur des alpha-glucosidases ; pas de données sur l'HbA1c pour l'association à la pioglitazone). L'association de l'insuline à un sulfamidé entraîne plus d'hypoglycémies. Le seul moyen d'éviter la prise de poids résultant de l'augmentation de la dose d'insuline, est d'associer l'insuline à la metformine. Ces résultats suggèrent que l'association à la metformine est le choix le plus rationnel lorsque l'insuline en monothérapie ne suffit plus.

Leucorrhée: déqualinium

Une étude de non-infériorité indique que le déqualinium, sous forme de comprimés vaginaux, n'est pas inférieur à la clindamycine, sous forme de crème vaginale, dans le traitement de la vaginose bactérienne. Le déqualinium étant peu documenté par rapport au traitement standard par métronidazole ou clindamycine (par voie locale ou orale), sa place n'est pas encore très claire.

Le déqualinium est un antiseptique commercialisé sous forme de comprimés vaginaux (10 mg) pour le traitement de la vaginose bactérienne. Il a été comparé avec la clindamycine sous forme de crème vaginale (2%) dans une étude de non-infériorité en simple aveugle (n=321)¹⁷. Conformément aux instructions d'utilisation, le déqualinium a été administré pendant 6 jours (1 comprimé par jour) et la clindamycine pendant 7 jours (1 application par jour). Le déqualinium s'avérait statistiquement "non inférieur", c'est-à-dire pas moins efficace que la clindamycine: 7 jours après la fin du traitement, une guérison clinique a été constatée chez 81,5% des femmes traitées par déqualinium, contre 78,4% avec la clindamycine (différence absolue de 3,1%; IC à 95% -7% à +13%). Même après 25 jours, on n'observait aucune différence d'efficacité entre les deux traitements (guérison clinique: 79,5% contre 77,6%). Les effets indésirables les plus fréquents avec les deux traitements étaient un écoulement vaginal (9,2% contre 4,6%) et un prurit vulvo-vaginal (4,9% contre 8,5%). Vu la courte durée de suivi et la simple mise en aveugle de cette étude, ces résultats doivent être interprétés avec une certaine prudence. La place du déqualinium dans le traitement de la vaginose bactérienne était limitée jusqu'à présent, étant donné qu'il était peu documenté dans cette indication et qu'il a seulement été comparé à d'autres antiseptiques. Il n'y a pas d'études confirmant les résultats actuels en comparaison avec la clindamycine, ni aucune étude comparant le déqualinium avec le métronidazole. Pour pouvoir clairement déterminer la place du déqualinium, des études à durée de suivi plus longue sont nécessaires pour mieux évaluer le risque de récurrence post-traitement. On ne dispose pas non plus de données permettant de déterminer le traitement adéquat pour les femmes souffrant de fréquentes récurrences.

Incontinence urinaire

Le rapport bénéfice/risque de la **duloxétine** dans l'incontinence d'effort est négatif selon les résultats d'une méta-analyse de données d'études originales (4 RCT, 1.913 participants).

La duloxétine est un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine qui est utilisé comme antidépresseur et dans l'incontinence d'effort (*stress incontinence*). D'après les résultats d'une méta-analyse des données originales de quelques études (4 RCT, 1.913 participants)^{18,19} le rapport bénéfice/risque de la duloxétine dans l'incontinence d'effort est négatif. Les investigateurs ont réévalué toutes les informations enregistrées des études ayant comparé la duloxétine avec un placebo dans cette indication, en attachant une attention particulière aux effets indésirables tels que le comportement suicidaire ou violent, ou leurs signes précurseurs potentiels, à savoir l'akathisie (besoin impérieux de bouger), l'activation (terme général couvrant différents effets stimulants tels que notamment l'insomnie, l'anxiété, l'agitation), les troubles émotionnels tels que la dépersonnalisation et la déréalisation, ou des épisodes psychotiques tels que des idées délirantes et des hallucinations. Les résultats de la méta-analyse révélaient toutefois un effet positif (plutôt minime) sur le nombre d'épisodes d'incontinence et la qualité de vie, un patient traité sur 8 ressentant une amélioration "importante" à "très importante" après 12 semaines de traitement (à partir d'une échelle d'évaluation). En revanche, 1 patient traité sur 7 arrêtera son traitement en raison d'un effet indésirable. Un patient sur 7 ressentira également un ou plusieurs symptômes "d'activation". Les troubles émotionnels et les symptômes psychotiques étaient moins fréquents mais survenaient également plus souvent avec la duloxétine qu'avec le placebo (sur 65 patients traités, 1 patient a ressenti un trouble émotionnel; sur 80 patients traités, 1 patient présentait des symptômes psychotiques). Les études n'ont observé aucun cas d'akathisie, de suicide ou de violence. Les résultats de cette méta-analyse nous informent plus amplement sur la fréquence des effets indésirables avec la duloxétine. Les conclusions de la méta-analyse complètent l'information de la Fiche de transparence, qui mettait déjà en question le rapport bénéfice/risque de la duloxétine dans l'incontinence d'effort.

Rhino-conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins)

Un lavage nasal quotidien avec une solution saline diminuerait fortement les symptômes chez les patients atteints d'une rhino-conjonctivite allergique selon les preuves disponibles, mais les études sont de faible qualité.

Une *Cochrane Review* ²⁰ évalué le profil d'efficacité et d'innocuité des solutions salines physiologiques chez les personnes atteintes d'une rhino-conjonctivite allergique. Un lavage nasal quotidien avec une solution saline diminuerait fortement, d'après les preuves disponibles (6 études, n=407), les symptômes de rhinite (SMD=1,31, (IC à 95% 0,81 à 1,84), autrement dit un effet important), mais les études sont de faible qualité. L'analyse n'a pas fait de distinction entre les différents types de solution saline (hypertonique ou hypotonique, forme d'administration, volume). Des études concernant la forme et la fréquence d'administration optimales sont nécessaires.

Le bénéfice éventuel d'une solution saline physiologique chez les personnes prenant déjà des corticostéroïdes par voie nasale n'est pas clair; les quelques rares études disponibles sont de faible qualité et ne révèlent aucun bénéfice en termes de diminution des symptômes de rhinite avec le traitement combiné. Vu que les solutions salines physiologiques constituent une alternative sûre aux corticostéroïdes et antihistaminiques à usage intranasal, des études à plus grande échelle et de bonne qualité sont souhaitables.

Sources spécifiques

- 1 Johnson DA. Does PPI use increase risk for dementia? NEJM Journal Watch 2016, February 24.
- 2 Brett AS. "Will My PPI Cause Dementia?". NEJM Journal Watch 2017, December 27.
- 3 Brett AS. Evidence Against an Alleged Association Between PPIs and Dementia. NEJM J Watch 2017, August 22.
- 4 Johnson DA. Proton-Pump Inhibitors and Dementia Risk: Again, Negative Findings. NEJM J Watch 2017, August 22.
- 5 Brett AS. More Data to Inform the PPI-Dementia Controversy. NEJM J Watch 2017, October 12.
- 6 Yager J. To Treat Alzheimer Disease, Two Drugs May Be Better Than One. NEJM J Watch 2017, September 13.
- 7 Chen R, Chan PT, Chu H, et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. PLoS One 2017;12:e0183586. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28827830>.
- 8 Howard R, McShane R, Lindsay J, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. The Lancet Neurology 2015;14:1171-81, Dec. url:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26515660>.

9 Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2017;ehx579-ehx, 24 October. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29077849>.

10 Frankema Y, Gómez AF. Minder demetie door vroegtijdig anticoagulantiegebruik bij atriumfibrilleren. *Pharma Selecta* 2018, maart 2018. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29077849>.

11 Orciari A. Oral anticoagulants tied to less dementia in patients with atrial fibrillation. *Physician's First Watch* 2017, October 25.

12 Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: A systematic review. *Ann Intern Med* 2017;166:191-200, Feb 7. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055049>.

13 Jasim S, Smith S. Review: Metformin is linked to reduced mortality in type 2 diabetes with comorbid ckd and chf. *Annals of Internal Medicine* 2017;166:JC46. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28418548>.

14 Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1580-91. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29677303>.

15 Schwenk T. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 agonists confer a survival benefit in patients with type 2 diabetes. *NEJM J Watch* 2018, May 1.

16 Vos RC, van Avendonk MJ, Jansen H, et al. Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD006992, Sep 18. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27640062>.

17 Dequalinium for bacterial vaginosis. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2017;55:54-7. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28495833>.

18 Maund E, Schow Guski L, Gotzsche PC. Considering benefits and harms of duloxetine for treatment of stress urinary incontinence: a meta-analysis of clinical study reports. *Canadian Medical Association Journal* 2016, November 14. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28246265>.

19 Kermode-Scott B. Risks of duloxetine for stress incontinence outweigh benefits, say researchers. *BMJ* 2016;342:i6103, May 10. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21558364>.

20 Head K, Snidvongs K, Glew S, et al. Saline irrigation for allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018. url: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012597.pub2>.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.