

FICHES DE TRANSPARENCE: MISE À JOUR

ADHD

- Il existe des arguments pour dire que l'ADHD chez l'enfant n'est pas la même maladie que l'ADHD chez l'adulte. Ceci doit faire l'objet d'études plus approfondies.
- La place de l'atomoxétine dans le traitement de l'ADHD chez l'enfant reste incertaine, surtout en comparaison avec le méthylphénidate.

- La maladie de l'ADHD est-elle comparable chez l'enfant et chez l'adulte¹? Dans une étude de cohorte d'une durée de 40 ans menée auprès de 1.037 participants en Nouvelle-Zélande, 95 % des participants chez qui le diagnostic d'ADHD a été posé durant l'enfance ne répondaient plus aux critères diagnostiques de l'ADHD à l'âge adulte. Inversement, 10 % seulement des adultes chez qui le diagnostic d'ADHD adulte a été posé avaient des antécédents d'ADHD durant l'enfance. Le diagnostic d'ADHD adulte a été posé aussi fréquemment chez les femmes que chez les hommes. Ces observations étonnantes doivent faire l'objet d'études plus approfondies et devraient permettre d'améliorer notre compréhension de l'étiologie et de la prise en charge de l'ADHD à l'âge adulte^{1,2}.

- L'atomoxétine est plus efficace qu'un placebo dans le traitement de l'ADHD chez l'enfant et

l'adolescent. Ceci est confirmé par une méta-analyse de 25 RCT de courte durée portant au total sur 3.928 participants³. D'importants symptômes résiduels d'ADHD subsistent toutefois chez 40 % des patients. Des effets indésirables psychiatriques sont fréquents. Les études comparatives entre l'atomoxétine et le méthylphénidate sont rares et ne sont pas univoques^{3,4}. Pour préciser la place de l'atomoxétine dans le traitement de l'ADHD, davantage d'études comparatives avec d'autres stimulants centraux, p. ex. le méthylphénidate, ainsi que des études de plus longue durée sont nécessaires. Par ailleurs, il serait utile de mieux identifier le sous-groupe de patients répondant mal à l'atomoxétine, et de chercher à savoir quel est l'effet de l'atomoxétine chez les patients ne répondant pas au méthylphénidate⁴.

Trouble anxieux

Les antidépresseurs s'avèrent moins efficaces dans les troubles anxieux que ce que l'on supposait jusqu'à présent, en raison des résultats d'études faussés dans les publications.

- Une méta-analyse a comparé les données sur l'efficacité des antidépresseurs dans les troubles anxieux provenant des dossiers d'enregistrement introduits auprès de la *Food and Drug Administration* américaine avec les données trouvées dans les publications scientifiques⁵. Il en ressort que l'effet positif des antidépresseurs dans les

troubles anxieux est exagéré dans la littérature publiée en raison d'un biais de publication, du fait que des résultats négatifs n'ont pas été rapportés et que l'on a tiré à tort des conclusions positives à partir de résultats statistiquement non significatifs^{5,6}.

Démence

- Les benzodiazépines ont un effet nocif sur la mémoire, mais quant à savoir s'ils sont également susceptibles de provoquer la maladie d'Alzheimer, rien ne le prouve.
 - Le *case management* à domicile pourrait diminuer l'institutionnalisation à moyen terme.
 - Un certain nombre d'interventions non médicamenteuses peut avoir un effet positif limité sur l'agitation chez les personnes atteintes de démence dans les maisons de repos et de soins.
 - Lors d'un traitement par antipsychotiques pendant six mois chez des patients atteints de démence, il y aurait 2 à 4 % de décès supplémentaires.
- Les résultats d'une étude cas-témoins canadienne portant sur environ 1.800 personnes âgées suggèrent que l'usage prolongé (durant trois mois ou plus) de benzodiazépines constitue un facteur de risque pour le développement de la maladie d'Alzheimer. Un lien de causalité ne peut toutefois pas être établi dans ce type d'études: en effet, les benzodiazépines sont souvent prescrites en cas d'insomnie ou d'anxiété, des symptômes qui peuvent être les signes précurseurs d'un syndrome démentiel^{7,8}. Les benzodiazépines ont en tout cas un effet négatif sur la mémoire, et chez les personnes âgées, il convient d'être prudent et de procéder à une évaluation consciencieuse des avantages et des inconvénients⁹.
- Une nouvelle *Cochrane Review* a inclus 13 RCT, portant au total sur 9.615 patients, et concerne la planification et la coordination individualisées des soins à domicile (*case management*)¹⁰. La conclusion est qu'il existe quelques preuves que le *case management* permet de diminuer l'institutionnalisation définitive à moyen terme; il n'y a pas d'effet sur la mortalité ou sur les hospitalisations, ni sur la dépression, les capacités fonctionnelles ou les fonctions cognitives du patient. L'impact sur le bien-être de l'aidant-proche n'est pas univoque. Davantage d'études sont nécessaires pour vérifier quels aspects du *case management* sont associés à une amélioration des critères d'évaluation¹⁰.
- Une nouvelle synthèse méthodique de 33 RCT confirme que certaines interventions non médicamenteuses diminuent l'agitation chez les personnes atteintes de démence. En particulier, la formation du personnel soignant dans les institutions de soins diminue l'agitation chez les personnes démentes pendant et jusqu'à six mois au moins après l'intervention; il s'agit de formations concernant les soins axés sur la personne (*person-centred care*) et les aptitudes de communication, ainsi que le *dementia care mapping* (DCM). Des activités de groupe, la musicothérapie et une intervention sensorielle (telle que la stimulation multisensorielle *snoezelen*) diminuent l'agitation aussi longtemps que durent ces activités. Ce n'est que dans les maisons de repos et de soins qu'un résultat positif a été démontré et l'effet est généralement limité¹¹. Il existe peu d'informations sur l'effet à plus long terme. Une intervention thérapeutique comportementale chez les aidants-proches à domicile n'a pas d'effet sur l'agitation sévère chez les personnes démentes; l'aromathérapie n'a pas d'effet (univoque) sur l'agitation; la luminothérapie ne montre pas non plus d'effet positif sur l'agitation et peut parfois l'aggraver¹¹⁻¹³.
- Un risque accru de décès suite à l'usage d'antipsychotiques chez des personnes âgées démentes a déjà été rapporté dans des études observationnelles. Dans une nouvelle étude observationnelle rétrospective¹⁴, 3,8% de décès supplémentaires ont été constatés dans les 180 jours suivant l'instauration d'halopéridol, par rapport à l'absence de traitement médicamenteux. Ceci correspond à un *number needed to harm* (NNH) de 26. Avec la rispéridone, le risque de décès dans les 180 jours était augmenté de 3,7 % (NNH de 27) en comparaison avec l'absence de traitement médicamenteux. Avec l'olanzapine, ce risque était accru de 2,5 % (NNH de 40) et avec la quétiapine, de 2,0 % (NNH de 50). La quétiapine semble donc associée

à un risque plus faible que d'autres antipsychotiques atypiques mais elle pourrait être moins efficace en cas d'agitation et de psychose¹⁵. En ce qui concerne les antipsychotiques atypiques, une dose plus élevée semble associée à un risque de mortalité plus élevé. Bien que de nombreux facteurs de

confusion (entre autres la comorbidité et le délire au moment d'instaurer l'antipsychotique) aient été corrigés dans les analyses, aucun lien de causalité ne peut être déduit d'une étude observationnelle, ni aucune conclusion en ce qui concerne la plus grande innocuité de certains produits.

Dermatomycose

Le rapport bénéfice/risque défavorable des antimycosiques oraux limite leur place dans l'arsenal thérapeutique en cas de *pityriasis versicolor* récidivant.

Pour la prévention des récurrences de *pityriasis versicolor*, le kétoconazole, le sulfure de sélénium ou la pyrithione de zinc sont conseillés en traitement local 1 à 4 fois par mois. Ces recommandations sont toutefois peu fondées. En cas de récurrences avec des lésions étendues ne répondant pas au traitement préventif local, on peut envisager un traitement

prophylactique par voie orale avec l'itraconazole. D'après les données d'une RCT contrôlée versus placebo, menée auprès de 209 patients, 4 patients doivent être traités pendant 6 mois avec de l'itraconazole par voie orale pour prévenir 1 épisode récidivant supplémentaire chez 1 patient^{16,17}.

Diabète de type 2

- Les nouvelles données concernant l'usage de la metformine chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (eGFR entre 60 et 30 ml/min) sont rassurantes. Chez les patients insuffisants rénaux graves, la metformine est contre-indiquée.
- La recommandation qui vise à atteindre des valeurs tensionnelles cibles < 140/90 mmHg même chez les patients diabétiques continue d'être approuvée.

- Dans les RCP belges, la metformine est contre-indiquée dès que la clairance de la créatinine est inférieure à 45 ml/min ou 60 ml/min en fonction du RCP des spécialités concernées. Les récentes recommandations française¹⁸ et néerlandaise¹⁹ ne contre-indiquent pas l'usage de la metformine lorsque la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 60 ml/min, mais proposent une adaptation de la dose, avec un contrôle plus régulier de la fonction rénale et une attention particulière aux situations à risque d'aggravation de la fonction rénale. Elles contre-indiquent l'usage de la metformine lorsque la clairance est inférieure à 30 ml/min. Une synthèse méthodique récente²⁰ vient approuver ces recommandations. Les auteurs ont analysé 65 publications (dont seulement une

RCT) à propos de l'usage de la metformine chez des patients souffrant d'insuffisance rénale. Ils montrent que les taux sériques de metformine restent généralement dans la marge thérapeutique et que les concentrations en lactate ne sont pas plus élevées lorsque la metformine est utilisée chez des patients ayant une eGFR entre 30 et 60 ml/min. Bien que ces données soient issues principalement d'études observationnelles ou de la pharmacovigilance, elles permettent, selon les auteurs, la prescription de metformine chez des patients en insuffisance rénale légère à modérée.^{21,22}
- Suite à l'étude ACCORD, qui n'avait pas montré d'avantage clinique d'un contrôle intensif de la pression artérielle (PA) systolique (cible <120mmHg) chez des diabétiques à risque

cardio-vasculaire élevé, les valeurs tensionnelles cibles pour le patient diabétique ont été modifiées dans les recommandations et ont été alignées sur les valeurs tensionnelles cibles pour l'hypertension en général (< 140/90 mmHg). La question de savoir si cette modification est valable fait toujours l'objet de discussions^{23,24}. Une importante méta-analyse (nombre d'études=40 / nombre de patients=100.354) sur le sujet a été publiée récemment²⁵. Elle a étudié l'association entre un traitement antihypertenseur et des événements micro- et macrovasculaires dans le diabète de type 2. Dans l'analyse globale des résultats, on montre que le fait de traiter le patient diabétique hypertendu avec un antihypertenseur réduit le risque de mortalité totale, de maladie cardio-vasculaire, de maladie coronarienne, d'AVC, de rétinopathie et d'albuminurie. Les auteurs ont également évalué l'effet du traitement antihypertenseur en fonction de la PA systolique des patients au moment de leur inclusion, et en

fonction de leur PA systolique obtenue en fin de période d'intervention. Lorsque les patients avaient une PA systolique supérieure ou égale à 140 mmHg au moment de leur inclusion, le traitement antihypertenseur était bénéfique vis-à-vis de tous les critères d'évaluation énoncés ci-dessus. Par contre, lorsque les patients avaient, au moment de l'inclusion, une PA systolique inférieure à 140 mmHg, ou lorsque leur PA systolique en fin d'étude était inférieure à 130 mmHg, l'effet n'était bénéfique que sur l'AVC et l'albuminurie. Il semble donc que les effets bénéfiques d'un traitement antihypertenseur soient surtout démontrés chez les patients dont la PA systolique initiale est supérieure à 140 mmHg. Il y a une diminution supplémentaire du risque d'AVC dans le groupe avec contrôle plus strict de la pression artérielle, mais au prix d'une augmentation du risque d'effets indésirables sérieux.

Rhino-conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins)

D'après une synthèse méthodique, on peut douter du bénéfice de la désensibilisation par voie sublinguale par rapport au placebo, et les effets indésirables sont fréquents.

Une synthèse méthodique avec méta-analyse a évalué l'efficacité de la désensibilisation par voie sublinguale dans la rhino-conjonctivite allergique saisonnière provoquée par des pollens de graminées (13 RCT portant au total sur 4.659 patients)²⁶. Bien que la désensibilisation par voie sublinguale comparée au placebo soit associée à une amélioration statistiquement significative sur un score symptomatique et un score concernant l'utilisation d'autres médicaments contre le rhume des foins, on peut douter de l'impact clinique de cette différence. Le

bénéfice associé à la désensibilisation par voie sublinguale, comparée au placebo, est de moins de 1 point sur un score symptomatique allant de 0 à 18 ou 21 points, et le bénéfice en termes de consommation de médicaments est faible. Parmi les patients ayant bénéficié de la désensibilisation par voie sublinguale, 61 % présentaient des effets indésirables dus au traitement, contre 21 % dans le groupe placebo. Les effets indésirables les plus fréquents sont une sensation de démangeaison ou de brûlure dans la bouche et des troubles gastro-intestinaux²⁷.

Insomnie

- La thérapie cognitivo-comportementale n'est pas seulement efficace dans l'insomnie primaire mais également dans l'insomnie secondaire.
- Lors de l'arrêt progressif de benzodiazépines, des conseils écrits ou des consultations de suivi toutes les 2 semaines offrent une plus-value par rapport à l'approche classique.

- L'efficacité de la thérapie cognitivo-comportementale dans l'insomnie primaire a été confirmée dans une méta-analyse de 20 études (1.162 patients, âge moyen 56 ans)^{28,29}.

- Une méta-analyse a conclu que la thérapie cognitivo-comportementale est également efficace lorsque les troubles du sommeil sont liés à une autre affection telle une dépression ou de la douleur (insomnie secondaire). Parmi les patients qui recevaient une thérapie cognitivo-comportementale, 36 % de ceux-ci ne présentaient plus d'insomnie après l'arrêt du traitement, par rapport à 17 % dans le groupe contrôle. Un effet positif de cette thérapie sur l'affection à l'origine de l'insomnie a également été constaté, avec un effet plus prononcé dans le cas d'une comorbidité psychiatrique que médicale. Dans les différentes études, l'effet sur la qualité du sommeil persistait pendant au moins 3 à 12 mois après l'arrêt du traitement. Des biais de publication ne peuvent être exclus^{30,31}.

- Une petite RCT a évalué une intervention de groupe basée sur le *mindfulness* (*mindful awareness practices for daily living*) chez 49 personnes âgées présentant une insomnie et a constaté une plus grande amélioration de la qualité du sommeil subjective et du fonctionnement quotidien après cette intervention par rapport au groupe contrôle qui n'avait reçu que des informations sur le sommeil^{32,33}. Les résultats sont prometteurs étant donné que la méthode est également applicable chez les personnes âgées moins

mobiles³².

- Afin d'examiner comment pouvoir motiver davantage les patients lors de l'arrêt progressif de benzodiazépines, une RCT a comparé deux méthodes visant à donner des conseils d'arrêt soit par instructions écrites, soit lors de consultations de suivi toutes les deux semaines chez des utilisateurs de longue durée provenant de 21 pratiques en première ligne en Espagne, avec un groupe contrôle qui était suivi uniquement par une approche classique³⁴: dans les deux groupes d'intervention, 45% des patients avaient arrêté les benzodiazépines après 12 mois, versus 15% des patients dans le groupe suivi de manière classique.

- Une *Cochrane Review* a étudié l'effet de diverses interventions non médicamenteuses associées à l'arrêt progressif de benzodiazépines. L'ajout d'une thérapie cognitivo-comportementale augmente, à court terme, les chances d'arrêter les benzodiazépines, mais n'offre pas de plus-value à long terme. On ne dispose pas de preuves suffisantes pour recommander l'usage du *motivational interviewing* (par lequel on essaie d'améliorer la motivation à arrêter les benzodiazépines, à l'aide de techniques spécifiques de discussion). Les preuves suggèrent qu'il est préférable, pour le médecin traitant qui désire aborder la problématique de la consommation de benzodiazépines chez ses patients, de leur envoyer une lettre personnalisée plutôt qu'une lettre standard^{35,36}.

Incontinence urinaire

Un article récent sur le mirabégron accorde une place limitée à cet agoniste des adrénorécepteurs

β_3 dans la prise en charge de l'incontinence urinaire³⁷. Par rapport au placebo, les patients

traités par mirabégron avaient une miction et un épisode d'incontinence en moins par 48 heures. Aucune différence significative en terme d'efficacité n'a été constatée dans les études comparatives avec la toltérodine ou la soliféna-cine. Les effets indésirables anticholinergiques typiques, tels que sécheresse de la bouche,

sont moins fréquents avec le mirabégron. Les principaux effets indésirables sont des troubles du rythme cardiaque, une augmentation dose-dépendante de la pression artérielle, des infections des voies urinaires, une lithiase urinaire et parfois des réactions cutanées sévères.

Fibrillation auriculaire

- Des données rassurantes existent en ce qui concerne le risque de saignement avec les nouveaux anticoagulants oraux. Des études réalisées chez des patients en pratique journalière nuancent ces résultats et la prudence reste donc de rigueur.
- L'idarucizumab est un antidote potentiel du dabigatran.
- Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, la digoxine ne semble pas associée à un risque accru de mortalité, et le risque d'hospitalisation est plus faible.

- Les auteurs d'une méta-analyse de 10 RCT concluent que chez les patients de plus de 75 ans, les nouveaux anticoagulants oraux ne sont, comparé à un traitement conventionnel, pas associés à un risque accru de saignements³⁸. En prévention d'un AVC ou d'une embolie systémique, les nouveaux anticoagulants oraux se sont avérés, chez des personnes âgées atteintes de fibrillation auriculaire (4 RCT), un peu plus efficaces qu'un traitement conventionnel. Etant donné que les patients inclus dans ces RCT présentaient moins de comorbidité et de polymédication que la plupart des personnes âgées dans la pratique journalière, les auteurs incitent à la prudence chez les personnes âgées présentant une comorbidité, certainement en cas d'insuffisance rénale et de faible poids corporel.

- Une étude de cohortes rétrospective d'une durée de 14 mois a comparé le risque de saignements avec le dabigatran par rapport à la warfarine chez des patients présentant une fibrillation auriculaire récemment diagnostiquée³⁹. Par rapport à la warfarine, le dabigatran expose à un nombre total plus élevé de saignements et à un risque accru de saignements majeurs, gastro-intestinaux et urogénitaux. Le risque de

saignement intracrânien est plus faible avec le dabigatran. Aucune distinction n'a été faite entre les doses élevées et les faibles doses de dabigatran. Bien que ces résultats coïncident en partie avec les résultats de l'étude RELY (augmentation du nombre de saignements gastro-intestinaux et diminution du nombre de saignements intracrâniens), cette étude va plutôt à l'encontre d'études observationnelles qui n'avaient pas montré d'augmentation du nombre de saignements. Cette étude, effectuée chez des patients qui sont représentatifs de la pratique journalière, nuance les résultats des RCT et donne une idée plus réaliste³⁹.

- L'idarucizumab, un anticorps monoclonal, a été évalué comme antidote potentiel du dabigatran dans une étude de phase 1 chez 47 volontaires en bonne santé⁴⁰. Les tests de coagulation (critère d'évaluation secondaire) montrent que cet anticorps bloque immédiatement l'effet antithrombotique du dabigatran. Aucun effet indésirable majeur (critère d'évaluation primaire) n'a été constaté. Ces résultats sont prometteurs mais doivent encore être confirmés dans de plus grandes études de phase 3 chez des patients représentatifs de la pratique journalière.

- Une RCT a comparé l'ablation par cathétérisme avec des antiarythmiques chez 127 patients présentant une fibrillation auriculaire paroxystique symptomatique⁴¹. Les patients inclus n'avaient pas encore reçu de traitement antiarythmique et étaient âgés de 55 ans en moyenne. Après 2 ans, le nombre de patients qui présentaient une récurrence documentée de tachyarythmie atriale était plus faible dans le groupe ayant subi l'ablation (54,5 %) que dans le groupe traité par des antiarythmiques (72,1 %). Il n'y avait pas de différence en termes de qualité de vie entre les deux groupes. Dans le groupe ayant subi l'ablation, 13,6 % des patients ont subi une seconde ablation et 9 % des patients ont présenté un effet indésirable grave, à savoir une tamponnade péricardique.

- Sur base des données individuelles de patients provenant de 10 RCT, les auteurs d'une méta-analyse ont étudié l'efficacité de β -bloquants chez des patients présentant une insuffisance cardiaque et une fibrillation auriculaire⁴². Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque en rythme sinusal, les β -bloquants ont entraîné une réduction significative de la mortalité, ce qui n'est pas le cas chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et de fibrillation auriculaire. Ce constat a été fait dans différents sous-groupes de patients atteints d'insuffisance cardiaque et de fibrillation auriculaire, quel que soit la gravité de l'insuffisance cardiaque, la fréquence

cardiaque, la fraction d'éjection du ventricule gauche et l'âge. Les auteurs concluent que les β -bloquants ne doivent pas nécessairement être envisagés comme premier choix en cas d'insuffisance cardiaque et de fibrillation auriculaire. Des commentaires^{43,44} attirent l'attention sur les limites de cette méta-analyse mais ne remettent pas en question la place des β -bloquants dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque avec ou sans fibrillation auriculaire.

- Des études observationnelles et méta-analyses ont fait un lien entre la digoxine et un risque accru de mortalité. Une revue systématique récente avec une méta-analyse a étudié ce risque, aussi bien dans des études observationnelles que dans des RCT⁴⁵. Tandis que la méta-analyse des données des études observationnelles montre une augmentation du risque, même après correction des facteurs confondants, la méta-analyse des RCT ne montre pas de risque accru de mortalité avec la digoxine et montre une diminution du risque d'hospitalisation.

Hypertrophie bénigne de la prostate, leucorrhée: concernant ces sujets, aucune donnée pertinente pour cette mise à jour n'a été publiée cette dernière année.

Note: les références sont disponibles sur notre site Web.

INFORMATIONS RÉCENTES NOVEMBRE 2015

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

- *L'Harpagophytum* (Arkoflex®; chapitre 9.4. Arthrose) est une plante dont la racine aurait des propriétés anti-inflammatoires et antalgiques. L'indication dans le

Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est « le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures ». Il s'agit d'un enregistrement