

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OCTOBRE 2018

INTRO: Ce mois-ci dans les Folia

ARTICLES

Les Fiches de transparence: mise à jour

Le présent article aborde quelques nouveautés qui méritent d'être mentionnées, au sujet des Fiches de transparence suivantes : "Démence", "Dermatomycoses", "Diabète", "Leucorrhée", "Incontinence urinaire", "Rhino-conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins)".

Usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires en première ligne

Cet article aborde les sujets suivants: la durée d'un traitement antibiotique; les quinolones; le mal de gorge aigu; les exacerbations aiguës de la BPCO; l'otite moyenne aiguë chez l'enfant; la pneumonie communautaire chez l'enfant.

INFORMATIONS RÉCENTES: septembre 2018

 **Nouveautés en médecine spécialisée**

- nusinersen

Autres modifications

- valsartan

PHARMACOVIGILANCE

Gynécomasties d'origine médicamenteuse

Ce mois-ci dans les Folia

La mise à jour des Fiches de transparence sur la démence, les dermatomycoses, le diabète, la leucorrhée, l'incontinence urinaire et la rhino-conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins), dans le présent numéro des Folia, donne au lecteur un aperçu des informations pharmacothérapeutiques, cliniquement pertinentes, qui viennent d'être mises à disposition, cette dernière année, concernant ces sujets.

À l'heure du pic saisonnier des infections des voies respiratoires, une vigilance accrue en termes de prescription raisonnée des antibiotiques est de mise. Ces médicaments peuvent s'avérer essentiels dans les bonnes indications, mais ne peuvent en aucun cas faire office de placebo élaboré. Ainsi, dans la très grande majorité des infections respiratoires, les antibiotiques n'ont pas de place. Le présent numéro rappelle le positionnement en première ligne de l'antibiothérapie dans un certain nombre d'infections respiratoires aiguës.

Les gynécomasties peuvent causer, outre certains symptômes physiques, un stress psychique important. Il convient notamment d'envisager une étiologie médicamenteuse en cas de gynécomastie, n'impliquant pas seulement des médicaments à effet estrogène. Cette problématique est abordée dans le présent numéro.

Les Fiches de transparence: mise à jour

Démence

- Des études récentes **réfutent** 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 améliorerait 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.

Dermatomycozes

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 hypoglycémisants. 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 hypoglycémisants 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 hypoglycémisants, 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 ml/min/1.73m². 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^{44,45} 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 a 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 2.
- 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, Lindesay 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 demencie 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** Kermod-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>.

Usage rationnel des antibiotiques dans les infections aiguës des voies respiratoires en première ligne

Le mois d'octobre est le moment idéal pour rappeler l'importance de l'usage rationnel des antibiotiques dans les infections (aiguës) des voies respiratoires. Les messages généraux des précédents articles de Folia à ce sujet (toujours dans les numéros d'octobre) restent d'application. Cette année, nous nous penchons sur la durée d'un traitement antibiotique, sur l'importance d'un usage restrictif des quinolones, et sur les publications récentes concernant la place des antibiotiques en première ligne dans (1) le mal de gorge aigu, (2) les exacerbations aiguës de BPCO, (3) l'otite moyenne aiguë chez l'enfant, et (4) la pneumonie communautaire chez l'enfant.

Durée d'un traitement antibiotique

L'usage rationnel des antibiotiques implique également le respect de la durée de traitement telle que recommandée dans les directives. Mais il faut être conscient que la durée optimale d'un traitement antibiotique n'est pas toujours connue [voir les Folia d'octobre 2017]. On constate qu'aux Etats-Unis par exemple, dans le cas de la sinusite aiguë chez l'adulte, la durée de traitement antibiotique prescrite est souvent trop longue par rapport à ce que recommandent les directives.¹

Les quinolones

- Les conditions de remboursement des quinolones ont été récemment modifiées. Les infections des voies respiratoires ne font pas partie des indications remboursées, sauf s'il s'agit d'une situation exceptionnelle et urgente.
- Concernant les quinolones, l'attention a récemment été attirée sur le risque d'hypoglycémie, et des anomalies de l'aorte ont été signalées.

- Un usage plus rationnel des antibiotiques dans les infections des voies respiratoires constitue l'un des piliers de la prise en charge de la problématique de la résistance [voir Folia d'octobre 2016 et d'octobre 2017]. En tenant compte des données sur la consommation actuelle d'antibiotiques en Belgique, ceci implique non seulement une réduction de l'usage des antibiotiques en général, mais aussi des quinolones et de l'association "amoxicilline + acide clavulanique". C'est dans ce cadre que les conditions de remboursement des quinolones en Belgique ont été modifiées à compter du 1^{er} mai 2018 ; les infections des voies respiratoires ne faisant pas partie des indications remboursées, sauf s'il s'agit d'une situation exceptionnelle et urgente [voir les Folia de juin 2018 et le site Web de l'INAMI]. Selon la BAPCOC, en cas d'infections des voies respiratoires (pneumonie, rhinosinusite, exacerbations de BPCO), seule la moxifloxacine, parmi les quinolones, a une place en pratique ambulatoire, et ce seulement dans les rares cas d'allergie à la pénicilline IgE médiée [voir BAPCOC, Guide des antibiotiques 2012 et Répertoire 11.1.5.].
- Les quinolones peuvent provoquer des effets indésirables potentiellement graves (notamment des troubles tendineux, une neuropathie périphérique, des effets indésirables psychiques). La *Food and Drug Administration* américaine a récemment décidé que les RCP des quinolones devaient également davantage souligner le risque d'hypoglycémie, allant parfois jusqu'à un coma.² Une association entre les quinolones et des anomalies de l'aorte (anévrisme et dissection) a également été suggérée récemment, mais davantage de données sont nécessaires pour confirmer un lien de causalité.³

Antibiotiques en cas de mal de gorge aigu

Tant le "Guide de pratique clinique sur le mal de gorge aigu" belge (2017) que la recommandation récente du *National Institute for Health and Care Excellence* à ce sujet (2017, NICE, Royaume-Uni) soulignent que les antibiotiques n'ont qu'une place limitée dans le mal de gorge aigu.

Les antibiotiques ne sont que rarement indiqués dans le mal de gorge aigu (pharyngite et amygdalite), le bénéfice attendu étant très limité [Bapcoc, 2012]. C'est également ce que concluent deux directives récentes de première ligne, concernant le mal de gorge aigu: (1) le "Guide de pratique clinique sur le mal

de gorge aigu" belge de 2017⁴ (à la demande du "groupe de travail pour le développement des recommandations de première ligne" de EBMPPracticeNet; il s'agit d'une mise à jour de la directive de Domus Medica de 1999), et (2) une recommandation du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Royaume-Uni) de 2018.⁵ Nous abordons ici quelques messages clés issus du "Guide de pratique clinique sur le mal de gorge aigu".⁴

- La démarche à suivre en cas de mal de gorge aigu consiste en premier lieu à identifier les patients gravement malades (fièvre $\geq 38,5$ °C et malaise; attention aux symptômes d'alarme tels que stridor et graves troubles de la déglutition qui imposent un renvoi immédiat!) et les patients présentant un risque de complications sévères. Il est moins important de chercher à faire la distinction entre un mal de gorge aigu viral ou bactérien, ou de chercher à identifier le pathogène responsable: chez tout au plus 20% des patients atteints d'un mal de gorge aigu, il s'agit d'une infection streptococcique. Même dans ce cas-là, on observe une guérison spontanée dans les 7 jours chez la plupart des patients, et le bénéfice attendu des antibiotiques est très limité. Il convient d'être attentif aux attentes et aux préoccupations du patient individuel, en l'informant correctement sur l'approche choisie.
- En l'absence de graves symptômes généraux et en l'absence de facteurs de risque de complications sévères, la prescription d'antibiotiques n'a pas de sens. Chez les patients gravement malades sans symptômes d'alarme et les patients à risque de complications sévères, le médecin traitant peut envisager la prescription d'un antibiotique, sans oublier, ici aussi, de tenir compte du bénéfice limité, des effets indésirables potentiels, du risque accru de résistance et du coût. Lorsque des antibiotiques sont indiqués, il est préférable de les initier dans les deux jours qui suivent le début des symptômes. Chez les patients chez qui un antibiotique n'est pas clairement indiqué, mais qui s'inquiètent d'une évolution éventuellement sévère, une "prescription différée" peut être une option [voir Folia d'octobre 2014 et d'octobre 2016]. Les auteurs du "Guide de pratique clinique sur le mal de gorge" mettent toutefois en doute l'utilité d'une prescription différée lorsqu'il n'est pas clair depuis quand les symptômes de mal de gorge sont présents, étant donné que dans ces cas-là, l'antibiotique ne peut pas être initié à temps pour obtenir encore un effet.
- Le choix et la posologie des antibiotiques reposent sur les recommandations de la BAPCOC, la pénicilline V (phénoxyéthylpénicilline) étant le premier choix [voir BAPCOC, Guide des antibiotiques 2012 et Répertoire 11.1.1.1.1). La pénicilline V n'est pas disponible sous une forme appropriée aux jeunes enfants, et les modalités pratiques ne permettent pas la préparation magistrale d'un sirop [voir les Folia de juin 2016] ; un sirop à base de céfadroxil, une céphalosporine de première génération, constitue dans ce cas-là une bonne alternative.
- Lorsque les symptômes ne s'améliorent pas après 2 jours, et à plus forte raison lorsqu'ils s'aggravent (par ex. en cas de raideur de la nuque, de fièvre avec tremblements (> 39 °C), de sueurs nocturnes, de tuméfaction unilatérale du cou), une réévaluation est recommandée, même si des antibiotiques ont été prescrits.
- Autres traitements:

Antibiotiques en cas d'exacerbations aiguës de BPCO

Le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Royaume-Uni) rappelle que chez les patients présentant une exacerbation aiguë de BPCO, la prescription d'antibiotiques doit être conditionnée par une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque. Ceci rejoint les recommandations de la BAPCOC.

- Le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Royaume-Uni) rappelle que, chez les patients présentant une exacerbation aiguë de BPCO, la prescription d'antibiotiques doit être conditionnée par une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque.⁶ Les exacerbations de BPCO ne sont certainement pas toutes causées par des bactéries, et chez les patients présentant des exacerbations peu sévères, le bénéfice des antibiotiques est limité et doit être évalué en fonction du risque d'effets indésirables (principalement diarrhée) et du développement de résistance. En revanche, chez les patients présentant des exacerbations sévères, les antibiotiques sont en principe indiqués.

- Ces recommandations du NICE rejoignent la recommandation de la BAPCOC de 2009 qui avait été abordée dans le numéro des Folia d'octobre 2010, proposant des éléments permettant de faire la

distinction entre une exacerbation (très) sévère et une exacerbation non sévère, et s'intéressant à la place et au choix des antibiotiques.

- Depuis des années, le traitement en continu par un macrolide pour prévenir les exacerbations chez les patients atteints d'une BPCO sévère, suscite de l'intérêt. Un tel traitement n'est à envisager qu'exceptionnellement: des incertitudes subsistent quant à la posologie et la durée de traitement optimales, quant au groupe cible qui en bénéficierait le plus, des effets indésirables peuvent survenir, et le risque de développer une résistance bactérienne reste un sujet de préoccupation [voir les Folia de juin 2018].

Antibiotiques en cas d'otite moyenne aiguë chez l'enfant

La recommandation du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Royaume-Uni) sur l'otite moyenne aiguë chez l'enfant, publiée en mars 2018, insiste sur la place très limitée des antibiotiques. Le traitement de la douleur et une attitude expectative (en étant attentif aux symptômes d'alarme) constituent, chez la plupart des enfants, l'option adéquate. Les antibiotiques ne sont indiqués que dans des situations spécifiques. Cette prise en charge est conforme aux recommandations de la BAPCOC.

- Une recommandation du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Royaume-Uni), publiée en mars 2018, insiste sur la place très limitée des antibiotiques chez les enfants atteints d'une otite moyenne aiguë.⁷ Elle rejoint en cela les recommandations de la BAPCOC concernant la prise en charge en première ligne de l'otite moyenne aiguë [voir BAPCOC, Guide des antibiotiques 2012].

- Chez la plupart des enfants, un traitement antipyrétique et analgésique suffisent [n.d.l.r. : le paracétamol étant le premier choix, voir les Folia de mai 2018], ainsi qu'une attitude expectative, en adoptant éventuellement la stratégie de la prescription différée. En présence de symptômes d'alarme (infection systémique sévère, signes de complications telles que mastoïdite ou méningite), un renvoi immédiat s'impose.

- Chez la plupart des enfants, l'otite moyenne aiguë évolue spontanément de manière favorable, et le bénéfice obtenu avec les antibiotiques en termes de réduction de la douleur ou de prévention des complications plutôt fréquentes (récidive de l'infection, perte auditive, perforation du tympan), est limité. Quant aux complications rares telles qu'une mastoïdite, une méningite et un abcès intracrânien, de très nombreux enfants doivent être traités pour prévenir, avec l'antibiotique, 1 cas supplémentaire.

L'effet des antibiotiques s'exprime surtout en termes de soulagement de la douleur et de chute de la fièvre chez les enfants âgés de moins de 2 ans présentant une otite bilatérale et chez les enfants présentant une otorrhée.

La recommandation du NICE définit toutefois quelques situations qui nécessitent l'administration immédiate d'antibiotiques, telles qu'un état général fort altéré ou un risque élevé de complications. La BAPCOC définit comme suit les circonstances imposant une antibiothérapie immédiate en première ligne (l'amoxicilline étant alors le premier choix):

Antibiotiques en cas de pneumonie communautaire chez l'enfant

Un article de *La Revue Prescrire* (juillet 2018) concernant la prise en charge en première ligne de la pneumonie communautaire chez l'enfant, rappelle qu'un traitement en ambulatoire est seulement indiqué chez les enfants ne présentant pas de risque accru de complications ni de signes de sévérité. Le choix de l'antibiotique en première ligne vise le pneumocoque, qui reste généralement sensible à l'amoxicilline. Cette prise en charge est conforme aux recommandations de la BAPCOC.

La Revue Prescrire (juillet 2018)⁸ s'est penchée sur la prise en charge en première ligne de la pneumonie communautaire (PC) chez l'enfant. Le diagnostic de la PC chez l'enfant repose principalement sur le tableau clinique et doit être distingué de la bronchiolite du nourrisson et des bronchites aiguës des grands enfants [concernant la bronchiolite, voir les Folia d'octobre 2016; concernant la bronchite aiguë, voir les Folia d'octobre 2017]. En première ligne, il importe d'identifier les enfants atteints de PC qui présentent des signes de gravité ou un risque accru de complications (p. ex. affection sous-jacente grave, très jeune âge, apport hydrique insuffisant et vomissements, signes d'épuisement...) afin de les référer

immédiatement. En l'absence de facteurs de risque ou de signes de gravité, l'enfant peut être traité en ambulatoire. Ceci rejoint les recommandations de la BAPCOC concernant la prise en charge en première ligne des infections aiguës des voies respiratoires inférieures chez l'enfant [voir BAPCOC, Guide des antibiotiques 2012]. Le choix de l'antibiotique en première ligne vise le pneumocoque, la bactérie la plus fréquemment en cause dans les pneumonies communautaires de l'enfant d'origine bactérienne en Europe. La plupart des pneumocoques sont encore sensibles à l'amoxicilline, l'antibiotique de premier choix. Dans le contexte belge, la BAPCOC (2012) propose une posologie de 75 à 100 mg d'amoxicilline/kg par jour, en 3 à 4 doses pendant 5 à 7 jours.

Sources spécifiques

- 1 King LM, Sanchez GV et al. Less is more. Antibiotic therapy duration in US adults with sinusitis. *JAMA Internal Medicine* 2018;178:992-4
- 2 Fluoroquinolone antibiotics: FDA requires labeling changes due to low blood sugar levels and mental health side effect (10/07/18). Via <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm612979.htm>
- 3 Pasternak B, Inghammar M en Svanström. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ* 2018;360:k678 (doi: 10.1136/bmj.k678), avec éditorial: Juurlink DN. Fluoroquinolones and the aorta. *BMJ* 2018;360:k988 (doi: 10.1136/bmj.k988)
- 4 Odeurs P, Matthys J, De Meyere M et al. (à la demande du groupe de travail pour le développement des recommandations de première ligne). Guide de pratique clinique sur le mal de gorge aigu. (version validée: mai 2017). Sur <http://www.ebp-guidelines.be/home> (date de publication: 09/10/2017) ou sur le site Web de Domus Medica (uniquement version NL).
- 5 NICE. Sore throat (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline NG84 (January 2018). Via <https://www.nice.org.uk/guidance/ng84> ; voir aussi *BMJ* 2018;360:k418 (doi:10.1136/bmj.k418) et *BMJ* 2018;360:k1366 (doi:10.1136/bmj.k1366)
- 6 NICE. Antibiotics should be restricted for COPD. Via https://www.nice.org.uk/news/article/antibiotics-should-be-restricted-for-copd?utm_medium=email&utm_source=nicenewsletter&utm_campaign=antibioticsforcopd (communiqué du 9 juillet 2018). Voir aussi <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10115/consultation/html-content> et *BMJ* 2018;362:k3016 (doi: 10.1136/bmj.k3016)
- 7 NICE. Otitis media (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline (NG91, mars 2018). Via <https://www.nice.org.uk/guidance/ng91>. Voir aussi *Drug and Therapeutics Bulletin* 2018;56:63-7].
- 8 Pneumonies communautaires peu graves chez les enfants. Amoxicilline en premier choix quand un antibiotique est justifié. *La Revue Prescrire* 2018;38:518-23

Informations récentes septembre 2018

Nouveautés en médecine spécialisée

- nusinersen

Autres modifications

- valsartan

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, "médicaments biologiques").

Nouveautés en médecine spécialisée

nusinersen

Le nusinersen (**Spinraza**® ▼; chapitre 20.3) est un médicament orphelin qui a pour indication dans le RCP le traitement de l'amyotrophie spinale 5q, une maladie génétique neuromusculaire, congénitale et souvent mortelle, qui provoque une faiblesse et une atrophie musculaires. Jusqu'à présent, le traitement visait à soulager les symptômes et soutenir les fonctions vitales (p.ex. assistance respiratoire). Le nusinersen montre une efficacité modeste dans l'amélioration du développement moteur à court terme (contrôle de la tête, se retourner, s'asseoir, ramper, se lever, marcher) par rapport à une injection factice. Ces effets ont surtout été observés chez des enfants atteints d'amyotrophie spinale de type I ou II (types les plus sévères). Il reste de nombreuses incertitudes quant à l'efficacité du nusinersen sur la mortalité et la prévention de l'insuffisance respiratoire à long terme, ainsi qu'à son innocuité à long terme. Le coût très élevé du traitement (88.298 € / flacon) est également à prendre en considération.¹⁻³

Autres modifications

valsartan

Certains lots de spécialités à base de valsartan (et associations) ont été retirés des pharmacies au mois de juillet, en raison de la présence d'une impureté, la NMDA (N-nitrosodiméthylamine), une substance cancérigène [voir le communiqué du 26 juillet 2018 dans la rubrique "Bon à Savoir", avec entre autres des informations concrètes sur les lots en question]. Des analyses sont en cours pour évaluer le risque cancérigène dû à la présence de la NMDA. À l'issue d'une évaluation **préliminaire** (s'appuyant sur une extrapolation du risque de cancer chez les animaux), l'Agence européenne des médicaments estime qu'il pourrait y avoir un cas supplémentaire de cancer sur 5.000 patients traités avec une spécialité à base de valsartan contaminée par la NMDA, utilisée quotidiennement à la dose de 320 mg p.j. pendant 7 ans, mais des analyses plus approfondies sont en cours [voir communiqué du 2 août 2018 de l'EMA]. Il est formellement déconseillé d'arrêter du jour au lendemain le traitement par valsartan, à plus forte raison s'il s'agit d'un traitement contre l'insuffisance cardiaque. Pour passer à une nouvelle spécialité à base de valsartan, une prescription sous DCI peut être utilisée, permettant la délivrance d'une spécialité disponible et qui n'est pas concernée par l'action de rappel de produit [pour les spécialités disponibles, voir le site Web du CBIP].

Sources générales

- Martindale, The Complete Drug Reference [version électronique, consultée pour la dernière fois le 27/08/18]
- British National Formulary [version électronique, consultée pour la dernière fois le 27/08/18]

Sources spécifiques

- 1 Nusinersen (Spinraza) for Spinal Muscular Atrophy. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 2017: 59(1517):50-2.
- 2 EMA. EPAR-assessment report Spinraza®, avril 2017:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004312/WC500229706.pdf

3 Nusinersen (Spinraza®) et amyotrophie spinale. Des données encore trop limitées. La Revue Prescrire 2018;38:569-1-6.

Gynécomasties d'origine médicamenteuse

La gynécomastie est le développement excessif des glandes mammaires chez l'homme.

Les gynécomasties sont souvent bilatérales, peuvent provoquer des douleurs ou une gêne au niveau des seins, et causer un stress psychique. D'autres problèmes de seins chez l'homme (entre autres les tumeurs du sein, qui sont plus rares et souvent unilatérales) sont à différencier des gynécomasties.

Les gynécomasties sont dues à un déséquilibre entre l'activité estrogénique (qui stimule le tissu mammaire) et l'activité androgénique (qui inhibe le tissu mammaire). En cas d'apparition d'une gynécomastie, une étiologie médicamenteuse doit être envisagée parmi les causes possibles.

Un article récent de *La Revue Prescrire*¹ fait le point sur les médicaments qui sont le plus fréquemment associés à une gynécomastie. Les médicaments qui causent la gynécomastie sont principalement des médicaments à effet estrogène ou anti-androgène, et des médicaments provoquant une hyperprolactinémie : voir le tableau ci-dessous pour une liste non exhaustive. La gynécomastie apparaît plusieurs semaines à plusieurs mois après le début de la prise du médicament responsable, et disparaît habituellement graduellement lors de l'arrêt de la prise du médicament.

Tableau. Médicaments pouvant causer une gynécomastie (liste non-exhaustive)^{1,2}

- **Médicaments à effet estrogène**
 - Estramustine.
 - Estrogènes administrés par la peau (transfert passif de l'estrogène par la peau): des cas de gynécomastie ont été signalés chez des garçons âgés de 3 à 5 ans après un contact cutané avec une personne ayant utilisé un estrogène sous forme de gel ou de spray local.
- **Médicaments à effet anti-androgène**
 - Anti-androgènes non stéroïdiens utilisés dans le carcinome de la prostate : bicalutamide, enzalutamide, flutamide (fréquence de 40 à 80%).
 - Cyprotérone (fréquence probablement inférieure à celle du flutamide).
 - Analogues de la gonadoréline (notamment goséréline) et antagonistes de la gonadoréline (dégarélix).
 - Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase: dutastéride, finastéride.
 - Diurétiques d'épargne potassique agissant par antagonisme de l'aldostérone: principalement la spironolactone, probablement moins fréquemment avec l'éplérénone.
- **Médicaments provoquant l'hyperprolactinémie**
 - Antipsychotiques.
 - Antiémétiques structurellement apparentés aux antipsychotiques: alizapride, dompéridone, métoclopramide.
- **Divers**
 - Doses élevées d'androgènes et de stéroïdes anabolisants; gonadotrophines (notamment la gonadotrophine chorionique, follitropine): à la suite d'une conversion accrue des androgènes en estrogènes.
 - Antitumoraux (destruction des cellules de Leydig): busulfan, sorafénib, imatinib, mitotane.
 - Isoniazide, antirétroviraux (non spécifiés).
 - Divers médicaments pour lesquels la gynécomastie a été rapportée, mais très rarement: antidépresseurs tels les antidépresseurs tricycliques et la miansérine, antiépileptiques tels la carbamazépine et l'acide valproïque, antagonistes du calcium tels le vérapamil et la nifédipine, la clonidine, le diazépam, la digoxine, inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (entre autres le sildénafil), inhibiteurs de la xanthine oxydase (allopurinol, fébuxostat).

Note: la gynécomastie est un effet indésirable connu de la cimétidine, qui n'est plus disponible sous forme de spécialité. Avec la ranitidine et les IPP, des cas de gynécomastie sont rapportés de manière anecdotique, mais la relation causale n'est pas claire.

Sources spécifiques

- 1 Gynécomasties d'origine médicamenteuse. La Revue Prescrire 2018;38:265-70
- 2 Martindale, The Complete Drug Reference, version en ligne (consultée le 12/06/18).

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.