

Au fil de la presse

Michel Gerson

Le Havre
michelgerson@gmail.com

L'eau permet-elle de diminuer la consommation d'antibiotiques ?

• Mot clé : antibiotiques [antibiotic]

Le conseil donné aux patientes de boire plus pour éviter la récurrence de cystites est classique. Quel est son niveau de preuve ? Une équipe de chercheurs a constaté que les données de la littérature justifiant ce conseil n'étaient pas convaincantes ; ils ont donc décidé de mener à bien un essai randomisé [1].

Les auteurs ont inclus 140 femmes, non ménopausées et âgées en moyenne de 36 ans, qui avaient présenté au moins trois épisodes (en moyenne : 3,3) de cystite l'année précédente. Ces femmes étaient des petites buveuses (1,1 L de boisson par jour en moyenne). Pendant 12 mois, les femmes du groupe intervention ont été incitées à boire, en plus de leurs boissons habituelles, 1,5 L d'eau minérale qui leur était fournie.

Dans les 12 mois de l'étude, le nombre moyen d'épisodes de cystite était de 1,7 (IC 95 % : 1,5-1,8) dans le groupe intervention *versus* 3,2 (3,0-3,4) dans le groupe témoin, soit une différence moyenne de 1,5 (1,2-1,8 ; $p < 0,001$). Le nombre moyen de traitements antibiotiques destinés au traitement d'une cystite était respectivement de 1,9 (1,7-2,2) et 3,6 (3,3-4,0), soit une différence moyenne de 1,7 (1,3-2,1 ; $p < 0,001$).

Durant la durée de l'étude, la diurèse moyenne a augmenté de 1,4 L dans le groupe intervention (*versus* 0,1 L dans le groupe témoin ; $p < 0,001$).

Cette étude n'a pas été menée en double insu contre placebo ; mais il s'agit là d'une situation, à vrai dire, rare où le placebo était techniquement impossible.

1. Hooton TM, Vecchio M, Iroz A, et al. Effect of increased daily water intake in premenopausal women with recurrent urinary tract infections : a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2018 ; 178 (11) : 1509-15. doi : 10.1001/jamainternmed.2018.4204 (published online October 1, 2018).



Que retenir pour notre pratique ?

- Les femmes présentant des cystites récurrentes et « petites buveuses » ont intérêt à boire au moins 2,5 L de boissons par jour (non alcoolisées ni sucrées). Leur risque de récurrence sera divisé par près de deux.
- C'est là un moyen peu coûteux de diminuer la consommation d'antibiotiques et donc de lutter contre l'antibiorésistance.

Phloroglucinol (Spasfon® et génériques) : quelle efficacité ?

• Mots clés : phloroglucinol ; efficacité [phloroglucinol; efficiency]

Une équipe d'universitaires français, issus de départements de médecine générale et de pharmacologie, a passé en revue les essais randomisés évaluant l'efficacité du phloroglucinol.

Les auteurs ont identifié dans la littérature seulement trois essais randomisés (publiés en anglais ou français) *versus* placebo évaluant l'effet antalgique du phloroglucinol dans les douleurs abdominales [1] : deux d'entre eux concernent la colique néphrétique et le troisième le côlon irritable.

Les deux études menées chez des patients souffrant de coliques néphrétiques, le phloroglucinol étant administré par voie injectable et en ajout d'un AINS, n'ont pas démontré d'effet antalgique de ce médicament.

La troisième étude est un essai multicentrique français qui a montré 62 % de patients répondeurs dans le groupe traité par deux comprimés de Spasfon® trois fois par jour pendant sept jours *versus* 47 % dans le groupe placebo ($p = 0,011$) [2] ; mais à la fin de l'essai, la différence entre les deux groupes était de 7,9 mm pour une échelle visuelle analogique 100 mm. On peut donc s'interroger sur la portée clinique de ces différences.

Les auteurs ont effectué une méta-analyse qui ne montre pas de différence significative pour le critère de jugement principal calculé à partir du pourcentage de patients répondeurs : 1,10 (0,95-1,27). Ils concluent que les preuves en faveur de l'utilisation du phloroglucinol dans les

douleurs abdominales sont faibles et s'étonnent de la large utilisation de ce médicament « *indiqué dans le traitement des douleurs spasmodiques de l'intestin, des voies biliaires, de la vessie et de l'utérus* » : les 15 spécialités à base de phloroglucinol, remboursées à seulement 15 %, en raison du SMR faible accordé par la Commission de la transparence, ont donné lieu en 2016 à 9 millions d'euros de remboursements. La Commission faisait état dans son avis de 2017 de plus de 5 millions de prescriptions en 2016 pour les formes orales.

Rappelons enfin que le phloroglucinol expose à des effets indésirables immunoallergiques listés dans le RCP : « *manifestations cutanéomuqueuses et allergiques : éruption, rarement*

urticaire, prurit, exceptionnellement œdème de Quincke, choc anaphylactique (hypotension artérielle) ».

1. Blanchard C, Pouchain D, Vanderkam P, et al. Efficacy of phloroglucinol for treatment of abdominal pain: a systematic review of literature and meta-analysis of randomised controlled trials versus placebo. *Eur J Clin Pharmacol* 2018 ; 74 (5) : 541-8. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2416-6>.

2. Chassany O, Bonaz B, Bruley des Varannes S, et al. Acute exacerbation of pain in irritable bowel syndrome: efficacy of phloroglucinol/trimethylphloroglucinol. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 25 (9) : 1115-23.



Que retenir pour notre pratique ?

- L'effet antalgique du phloroglucinol (Spasfon® et génériques) dans les douleurs abdominales est douteux et au mieux faible. Même si la tolérance clinique de ce médicament est habituellement bonne, il ne faut pas oublier le risque d'effets indésirables immunoallergiques.

Mésusage des antibiotiques

• Mots clés : antibiotiques ; mésusage [antibiotic; misuse].

La Cour des comptes fustige, dans un référé rendu public, les mauvais résultats français en matière de bon usage des antibiotiques [1].

La Cour des comptes a rendu public le texte du référé adressé à la ministre chargée de la Santé sur la « pertinence de la prescription des antibiotiques ». Elle y constate que « la France a gardé un niveau élevé de consommation d'antibiotiques, orienté à la hausse depuis 2005 » et observe que « les pratiques de prescription et de dispensation sont inflationnistes ».

L'échec des deux derniers plans de réduction de la consommation d'antibiotiques en ville s'est traduit par une consommation en ville (93 % de la consommation) qui a progressé de 3 % entre 2005 et 2015. On est donc très loin de l'objectif d'une réduction de 25 % de la consommation indiqué dans le Plan national d'alerte sur les antibiotiques (2011-2016), jugé « déjà modeste » par la Cour. Les vétérinaires ont fait beaucoup mieux avec une baisse de 36 % de la consommation d'antibiotiques en santé animale.

La France se situait en 2016 dans le trio de tête de l'Union européenne pour la consommation d'antibiotiques en santé humaine ; la consommation y était le triple de celui de la Hollande et le double de celui de l'Allemagne.

La Cour déplore :

- des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) utilisés par seulement 40 % des généralistes ;

- une surprescription en cas d'infection urinaire en EHPAD ;
- la mauvaise organisation du conseil en antibiothérapie ;
- des recommandations qui restent sans effet ;
- une formation initiale et continue en antibiothérapie insuffisante ou inefficace ;
- un choix de l'antibiotique « pas (...) toujours pertinent » et « insuffisamment encadré » ;
- une pratique isolée de la prescription des antibiotiques « fondée sur des connaissances souvent datées et mobilisant insuffisamment les ressources des nouveaux outils numériques ».

La Cour recommande de « mettre en œuvre de manière plus directive une palette de mesures visant à réduire la consommation d'antibiotiques (recours au logiciel d'aide à la prescription, dispensation à l'unité des antibiotiques, vérification croisée des prescriptions des antibiotiques des médecins généralistes par les médecins coordonnateurs des EHPAD, formation continue obligatoire des médecins) ».

Cela dit, il serait souhaitable d'évaluer – si possible par des essais randomisés – les mesures à mettre en œuvre. Nos voisins britanniques le font. On peut citer un essai récent : 79 cabinets de médecine générale (soit 582 675 patients/an) ont été randomisés en deux groupes [2], soins usuels et intervention. Cette intervention assez complexe portait sur la prescription

d'antibiotiques dans les infections respiratoires et comprenait : une vidéo de formation, un retour mensuel, pour chaque cabinet, des prescriptions d'antibiotiques et des outils électroniques d'aide à la décision et d'information des patients. Dans les 41 cabinets « intervention », il a été noté une diminution modeste mais significative de 12 % de la prescription d'antibiotiques (aRR : 0,88 ; 0,78-0,99 ; p = 0,04) sans augmentation du taux d'infections sévères.

1. Cour des comptes. *Référé* 52018-3239.

2. Gulliford M, Prevost AT, Charlton J, et al. Effectiveness and safety of electronically delivered prescribing feedback and decision support on antibiotic use for respiratory illness in primary care: REDUCE cluster-randomised trial. *BMJ* 2019 ; 364 : l236.



Que retenir pour notre pratique ?

- Avec une consommation d'antibiotiques double ou triple de celle de pays européens de niveau de vie comparable, la France est un mauvais élève et l'absence d'effet des deux derniers plans de réduction de la consommation d'antibiotiques démontre l'échec des autorités sanitaires. La Cour des comptes recommande, à juste titre, une action plus directive.

Antalgiques opioïdes forts dans les douleurs non cancéreuses : une efficacité modeste, un mésusage fréquent, des risques certains et des prescriptions excessives

• Mots clés : analgésiques opioïdes ; gestion de la douleur [opioid analgesics; pain management]

Tandis que l'ANSM diffuse des données sur la consommation et les mésusages des antalgiques en France, le JAMA publie une méta-analyse sur l'effet thérapeutique des antalgiques opioïdes forts dans la douleur non cancéreuse.

L'ANSM a publié un article [1] puis un rapport [2] qui contiennent de nombreuses données sur la consommation des antalgiques en France ainsi que sur les risques liés à leurs mésusages. Nous en avons extrait des chiffres qui concernent les opioïdes forts, dont l'utilisation a augmenté de 37 % de 2006 à 2015. Les opioïdes forts les plus utilisés en France sont la morphine, l'oxycodone et le fentanyl.

Oxycodone : explosion de la consommation

L'oxycodone est l'antalgique opioïde fort dont la consommation a le plus augmenté : elle a été multipliée par plus de 7. Cette explosion française de la consommation d'oxycodone attire l'attention puisque aux États-Unis la consommation de ce médicament, commercialisé sous le nom d'Oxycontin®, avait explosé au début des années 2000. Le fabricant, les laboratoires Purdue, ont été accusés d'avoir mis en œuvre un marketing agressif et font l'objet de nombreuses plaintes. Pour le professeur Authier, président de la Commission des stupéfiants et des psychotropes de l'ANSM, cette explosion de la consommation française constitue « sans doute le signe le plus inquiétant » [3].

Fentanyl transmuqueux : mésusage et risque pour les enfants

La consommation du fentanyl transmuqueux a été multipliée par plus de 3 alors que les indications officielles des sept spécialités concernées (Abstral® et Recivit® [comprimés sublinguaux], Actiq® [comprimé avec applicateur buccal], Breakyl® [film orodispersible],

¹ Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse (OPPIDUM) auprès d'usagers de structures spécialisées de soins des usagers de drogue/Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire (OPEMA) auprès de médecins généralistes/Ordonnances suspectes – indicateurs d'abus possible (OSIAP) auprès d'officines.

Effentora® [comprimé gingival], Instanyl® et Pefcent® [solutions pour pulvérisation nasale]) sont limitées au « traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter les douleurs chroniques d'origine cancéreuse ».

La fiche de bon usage de la HAS précise les posologies minimales du traitement de fond requises pour prescrire ce médicament : soit 60 mg par jour de morphine orale, soit 30 mg par jour d'oxycodone, soit 8 mg par jour d'hydromorphone orale, soit 25 µg par heure de fentanyl transdermique [4]. Mais le mésusage de ce médicament est important : il est utilisé hors AMM dans des douleurs chroniques et/ou non cancéreuses (52 %), avec un traitement de fond opioïde inexistant ou insuffisant (24 %) ou à des doses excessives.

Intoxications, hospitalisations et décès

Le taux de notifications d'intoxication par antalgiques opioïdes, rapporté dans la banque nationale de pharmacovigilance et calculé par rapport au nombre total annuel de notifications, a quasiment doublé entre 2005 et 2016, les opioïdes forts étant impliqués dans près de la moitié des cas et dans près des deux tiers des 304 décès notifiés. Le taux de notifications d'intoxication a été multiplié par 12 pour l'oxycodone.

L'ANSM attire l'attention sur le risque d'intoxication, pour les enfants, lié à des expositions accidentelles aux dispositifs transmuqueux.

L'ANSM rapporte aussi des données provenant d'autres sources :

– PMSI : entre 2000 et 2017, le nombre d'hospitalisations liées à la prescription d'antalgiques opioïdes a augmenté de 167 % ;

– centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm : entre 2000 et 2015, « les décès liés à la consommation d'opioïdes ont augmenté de 146 % passant de 1,3 (n = 76) à 3,2 décès (n = 204) pour un million d'habitants, soit au moins 4 décès par semaine ».

L'usage problématique des antalgiques opioïdes

Le réseau d'addictovigilance de l'ANSM dresse un tableau de ce type d'usage à partir des notifications spontanées et d'enquêtes annuelles¹. De ces données disparates, on peut retenir :

– l'augmentation de la part des citations de consommation d'antalgiques opioïdes passant de 2,8 % en 2006 à 4,6 % en 2017, la morphine est l'antalgique opioïde le plus cité dans OPPI-DUM¹ ;

– dans les notifications spontanées, la substance la plus représentée est la morphine (2,9 %), suivie du tramadol (2,4 %) en augmentation depuis 2008. L'oxycodone (1,3 %) est en forte augmentation depuis 2012. Des douleurs cancéreuses ne sont à l'origine de la consommation que dans 5 % des cas.

Un effet antalgique minime dans les douleurs non cancéreuses chroniques

Les auteurs d'une méta-analyse récente ont identifié 96 essais randomisés (26169 participants au total) évaluant l'effet thérapeutique des antalgiques opioïdes forts dans la douleur non cancéreuse chronique [5].

Par rapport au placebo, la diminution moyenne de la douleur mesurée par une échelle visuelle analogique est minime : -0,69 cm [IC 95 % : -0,82 à -0,56] sur une échelle de 10 cm. Sur une échelle à 100 points (SF-36 PCS) évaluant les capacités physiques, la différence en faveur du traitement par rapport au placebo est également minime : 2,04 points (1,41-2,68). Le risque de vomissements est plus que doublé par rapport au placebo : 5,6 % versus 2,3 %. Une autre analyse portant sur neuf essais (1 431 patients) ne montre pas de différence entre opioïde fort et AINS.

L'éditorial associé [6] conclut que ces résultats montrent que la plupart des patients traités par antalgiques opioïdes forts pour une douleur non cancéreuse chronique ne tirent aucun bénéfice de ce traitement et que chez ces patients il faut arrêter le traitement et non augmenter la dose.

Ces résultats sont à rapprocher des motifs de prescription des opioïdes forts : une douleur aiguë (50,1 %), une douleur chronique (42,9 %), une douleur dorsale (21,6 %) une douleur liée à l'arthrose (7 %) ; et selon l'enquête Antalgiques stupéfiants et ordonnances sécurisées (ASOS) 2017 du réseau d'addictovigilance, réalisée auprès de pharmacies de ville, l'indication des antalgiques prescrits sur ordonnances sécurisées est plus souvent rhumatologique (36,5 %) que cancérologique (30,3 %).

1. ANSM. *État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques*. Février 2019.

2. Hider-Mlynarz K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns

across Europe. *Br J Clin Pharmacol* 2018 ; 84 : 1324-34.

3. Santi P, Herzberg N. L'addiction aux opiacés, première cause de mort par overdose en France. *Le Monde*. 17 octobre 2018. https://www.lemonde.fr/sciences/article/2018/10/15/mort-par-overdoses-d-opioides-la-france-aussi_5369749_1650684.html.

4. HAS. *Les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer*. Mise à jour décembre 2017.

5. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, et al. Opioids for chronic non cancer pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018 ; 320 (23) : 2448-60.

6. Ashburn MA, Fleisher LA. Increasing evidence for the limited role of opioids to treat chronic noncancer pain. *JAMA* 2018 ; 320 (23) : 2427-28.

7. HAS. Commission de la transparence. Avis 15 octobre 2014. Oxycotin. Oxynorm. Oxynormo.

8. SEFTD. *Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte*. Janvier 2016.



Que retenir pour notre pratique ?

- En raison d'une efficacité modeste, d'une tolérance parfois médiocre et des risques de mésusage, les opioïdes forts ont une place très limitée dans le traitement des douleurs non cancéreuses chroniques.
- À titre d'exemple, ils constituent un traitement de dernier recours dans la gonarthrose ou la coxarthrose [7] et ils sont déconseillés dans le traitement des céphalées primaires, et notamment de la migraine et dans la fibromyalgie, maladies dites dysfonctionnelles [8].

Démographie des médecins généralistes et mortalité

• Mots-clés : médecins de médecine générale ; démographie ; mortalité [general practitioner; demography; mortality].

Aux États-Unis, une équipe de chercheurs a croisé plusieurs bases de données pour étudier le lien entre densité de médecins généralistes et mortalité [1].

Les auteurs disposaient pour les 3 142 comtés des États-Unis et pour les années 2005, 2010 et 2015 :

– de données démographiques : nombre d'habitants, espérance de vie et mortalité liée à cinq causes spécifiques ;

– du nombre de médecins généralistes et spécialistes.

Ils ont ainsi pu calculer la densité de médecins généralistes qui a décliné globalement de 2005 à 2015 de 46,6 à 41,4 pour 100 000 habitants avec 300 comtés sans médecin généraliste et 128 avec une densité de plus de 100 sur 100 000 habitants. Dans la même

période, la densité de spécialistes a augmenté de 68 à 71,3 pour 100 000.

En outre les auteurs ont calculé que :

– l'espérance de vie s'accroissait de 51,5 jours lorsque le nombre de médecins généralistes s'accroissait de 10 dans un comté et de 19,2 jours lorsque le nombre de médecins spécialistes s'accroissait de 10 ;

– la mortalité cardiovasculaire diminuait de 30,4 décès par million et la mortalité par cancer de 23,6 décès par million lorsque le nombre de médecins généralistes s'accroissait de 10 dans un comté.

Les auteurs du commentaire associé proposent d'augmenter la rémunération des généralistes et concluent que le coût de l'inaction sera une augmentation de la morbidité et de la mortalité prématurées [2].

1. Basu S, Berkowitz SA, Phillips RL, et al. Association of primary care physician supply with population mortality in the United States, 2005-2015. *JAMA Intern Med* 2019. doi : 10.1001/jamainternmed.2018.7624 (published online February 18, 2019).

2. Zabar S, Wallach A, Kalet A. The future of primary care in the United States depends on payment reform. *JAMA Intern Med* 2019. doi : 10.1001/jamainternmed.2018.7623 (published online February 18, 2019).



Que retenir pour notre pratique ?

- Conseillons aux décideurs français de s'intéresser aux résultats de cette étude.

~ **Liens d'intérêts** : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.