

Que penser de la desmopressine comme traitement de la nycturie chez l'homme ?

Référence

Han J, Jung JH, Bakker CJ, et al. Desmopressin for treating nocturia in men. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD012059.pub2

Analyse de

Matthias Vanneste, lab voor Experimentele Urologie, UZ Leuven; VIB et Centre for Brain & Disease Research, KULeuven

Question clinique

Quel est l'effet et la sécurité d'emploi de la desmopressine par comparaison avec d'autres traitements de la nycturie chez les hommes ?

Contexte

La Société Internationale de la Continence (*International Continence Society*, ICS) définit la nycturie comme le fait de se réveiller au moins une fois par nuit pour uriner (1,2). La nycturie fait partie des symptômes des voies urinaires inférieures et peut être la conséquence d'une diminution de la capacité de la vessie pour des raisons anatomiques ou fonctionnelles (comme l'hyperactivité de la vessie suite à une obstruction à la sortie en cas d'hypertrophie de la prostate), d'une polyurie (nocturne) ou d'un trouble du sommeil primaire ou secondaire (3). Deux mictions ou plus par nuit sont ressenties comme une gêne par la plupart des patients (4). Elles peuvent avoir un impact important sur la qualité du sommeil et entraîner une fatigue et une diminution de la productivité pendant la journée (5). Parmi les traitements de la nycturie, on distingue la thérapie comportementale, les médicaments et la chirurgie. La desmopressine, un analogue de synthèse de la vasopressine humaine (qui est sécrétée par l'hypophyse en cas d'hyperosmolarité et d'hypovolémie), a une activité antidiurétique entraînant une réduction de la production d'urine. On ignore encore quel est l'effet clinique de la desmopressine par rapport aux autres traitements de la nycturie.

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyses

Sources consultées

- Cochrane Library, MEDLINE, Embase, Scopus, Google Scholar, Web of Science, Western Pacific Region Index Medicus (jusqu'au 1^{er} août 2017)
- ClinicalTrials.gov et le portail de recherche de la plate-forme internationale d'enregistrement des essais cliniques de l'Organisation mondiale de la santé
- listes de références des articles trouvés, contact avec les auteurs et les promoteurs des études, actes des congrès.

Études sélectionnées

- 14 études randomisées ou quasi randomisées comparant, chez des hommes atteints de nycturie (définie comme ≥ 1 miction par nuit), l'effet de la desmopressine par rapport à un placebo, une thérapie comportementale, d'autres médicaments ou la chirurgie pour des symptômes des voies urinaires inférieures
- Critères d'exclusion : enfants, adultes avec énurésie primaire ou secondaire ou ayant une affection sous-jacente (syndrome de Cushing, sclérose en plaques, dysfonction autonome).

Population étudiée

- au total, 2966 hommes, âgés en moyenne de 57 à 74 ans, avec nycturie.

Mesure des résultats

- principaux critères de jugement : nombre de mictions nocturnes, qualité de vie, effets indésirables graves (hyponatrémie symptomatique, arythmie, nécessité d'une admission à l'hôpital, insuffisance respiratoire)
- critères de jugement secondaires : durée de la première période de sommeil de la nuit, délai jusqu'à la première miction nocturne, effets indésirables mineurs (hyponatrémie asymptomatique, céphalée, nausée, insomnie, sécheresse buccale, hypertension, douleur abdominale, œdème périphérique), arrêt du traitement en raison d'effets indésirables
- analyse de sous-groupe et analyse de sensibilité.

Résultats

- principaux critères de jugement (*voir tableau 1*) :
 - à moyen terme (3 à 12 mois), la desmopressine réduit le nombre de mictions nocturnes versus placebo (différence moyenne de -0,85 avec IC à 95% de -1,17 à -0,35 ; N = 1, n = 115) sans augmentation des effets indésirables graves (N = 1, n = 115) ; à court terme (1 à 3 mois), il n'y a pas de différence entre la desmopressine et le placebo quant au nombre de mictions nocturnes (N = 5, n = 1599, I² = 92%) et d'effets indésirables graves (N = 2, n = 536, I² = 68%) ; il n'existe pas de données comparant la qualité de vie entre la desmopressine et le placebo
 - à court terme, il n'y a pas de différence quant au nombre de mictions nocturnes, ni quant à la qualité de vie entre la desmopressine et les alpha-bloquants (N = 1, n = 31) ; il n'existe pas de données comparant la qualité de vie entre la desmopressine et les alpha-bloquants
 - à court terme, il y a une petite diminution statistiquement significative du nombre de mictions nocturnes, mais aussi de la qualité de vie avec l'association de desmopressine et d'alpha-bloquants versus alpha-bloquants seuls (différence moyenne respectivement de -0,47 avec IC à 95% de -0,73 à -0,21 et de -0,29 avec IC à 95% de -0,51 à -0,07 ; N = 3, n = 341, I² = respectivement 42% et 0%) sans différence dans le nombre d'effets indésirables graves
 - en comparaison avec l'association d'un anticholinergique et d'un alpha-bloquant, l'association de desmopressine et d'un alpha-bloquant ne présentait pas de différence quant au nombre de mictions nocturnes et d'effets indésirables graves (N = 1, n = 427)
 - pour les principaux critères de jugement, aucune donnée n'était disponible comparant la desmopressine et la thérapie comportementale (restriction hydrique pendant la nuit)
- critères de jugement secondaires (*voir tableau 2*) :
 - à moyen terme (3 à 12 mois), la desmopressine allonge la durée de la première période de sommeil, versus placebo (en moyenne 18,4 minutes de plus, avec IC à 95% de 11,6 à 25,2 minutes) sans augmentation des effets indésirables mineurs et de l'arrêt du traitement (N = 1, n = 115) ; à court terme également (1 à 3 mois), la desmopressine allonge la durée de la première période de sommeil versus placebo (en moyenne 54,60 minutes de plus, avec IC à 95% de 13,99 à 95,21 minutes ; N = 4, n = 652 ; I² = 93%) sans augmentation des effets indésirables mineurs (N = 3, n = 594 ; I² = 64%) et de l'arrêt du traitement (N = 4, n = 614 ; I² = 0%)
 - la durée de la première période de sommeil est en moyenne 90 minutes plus longue (avec IC à 95% de 1,95 à 178,05 minutes ; N = 1, n = 60) avec la desmopressine qu'avec la thérapie comportementale.

Conclusion des auteurs

La conclusion des auteurs est que la desmopressine, versus placebo, à moyen terme (3 à 12 mois), peut réduire le nombre de mictions nocturnes chez une proportion importante de patients, sans augmentation des effets indésirables majeurs. On n'a pas trouvé de preuve concernant l'effet par comparaison avec la thérapie comportementale. A court terme (1 à 3 mois), le nombre de mictions nocturnes est probablement comparable entre la desmopressine et les alpha-bloquants, avec un petit nombre d'effets indésirables majeurs. L'association de desmopressine et d'alpha-bloquants ou d'anticholinergiques n'apporte aucun avantage supplémentaire. Les résultats de cette synthèse méthodique sont limités en raison de la courte durée de suivi, des limitations des études et de leur manque de précision.

Financement de l'étude

Les auteurs ne signalent aucune source de financement externe.

Conflits d'intérêt des auteurs

Les auteurs ne mentionnent pas de conflits d'intérêt.

Tableau 1. Critères de jugement primaires.

	desmopressine versus placebo (6 études, 1714 patients)	desmopressine versus adaptation du comportement (1 étude, 60 patients) uniquement à court terme	desmopressine versus alpha-bloquant (1 étude, 31 patients) uniquement à court terme	desmopressine plus alphabloquant versus alpha-bloquant (3 études, 341 patients) uniquement à court terme	desmopressine plus alpha-bloquant versus alpha-bloquant plus anticholinergique (1 étude, 405 patients) uniquement à court terme
nombre de mictions par nuit	<u>≤ 3 m.</u> : pas de différence (différence moyenne -0,46, avec IC à 95% de -0,94 à 0,01) <u>> 3 m.</u> : la desmopressine réduit le nombre de mictions nocturnes (différence moyenne -0,85, avec IC à 95% de -1,17 à -0,53)	N.R.*	pas de différence (différence moyenne 0,30, avec IC à 95% de -0,20 à 0,80)	(limité) plus faible sous association thérapeutique (différence moyenne -0,47, avec IC à 95% de -0,73 à -0,21)	pas de différence (différence moyenne -0,43, avec IC à 95% de -0,97 à 0,11)
qualité de vie	N.R.	N.R.	pas de différence (différence moyenne 0,00, avec IC à 95% de -0,35 à 0,35)	Le score IPSS** est plus faible sous association thérapeutique (différence moyenne -0,29, avec IC à 95% de -0,51 à -0,07)	N.R.
effets secondaires majeurs	<u>≤ 3 m.</u> : pas de différence, mais données de très faible qualité (RR 0,97, avec IC à 95% de 0,10 à 9,03) <u>> 3 m.</u> : données de faible qualité, pas de différence (RR 3,05, avec IC à 95% de 0,13 à 73,39)	N.R.	N.R.	pas de différence (RR 0,30, avec IC à 95% de 0,01, 7,32)	aucun effet secondaire majeur n'est survenu dans aucun des deux groupes

* N.R. = non rapporté

** Score IPSS : International Prostate Symptoms Score

Tableau 2. Critères de jugement secondaires.

	desmopressine versus placebo	desmopressine versus adaptation du comportement	desmopressine versus alpha-bloquant	desmopressine plus alpha-bloquant versus alpha-bloquant	desmopressine plus alpha-bloquant versus alpha-bloquant plus anticholinergique
durée de la première période de sommeil	<p><u>≤ 3 m.</u>: données de très faible qualité, allongement possible (différence moyenne 54,60 minutes, avec IC à 95% de 13,99 à 95,21)</p> <p><u>≥ 3 m.</u>: allongement de 18 minutes en moyenne, avec IC à 95% de 11,6 à 25,2</p>	en moyenne 90 minutes de plus avec la desmopressine (avec IC à 95% de 1,95 à 178,05)	N.R.	N.R.	N.R.
délai jusqu'à la première miction	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.
effets secondaires mineurs	<p><u>≤ 3 m.</u>: pas de différence, mais données de très faible qualité (RR 1,41, avec IC à 95% de 0,56 à 3,55)</p> <p><u>≥ 3 m.</u>: pas de différence (RR 0,86, avec IC à 95% de 0,49 à -1,49)</p>	N.R.	N.R.	pas de différence (RR 1,60, avec IC à 95% de 0,15 à 16,82)	petite augmentation dans le groupe desmopressine + alpha-bloquant (RR 0,22, avec IC à 95% de 0,05 à 0,98)
arrêt du traitement	<p><u>≤ 3 m.</u>: pas de différence (RR 1,1, avec IC à 95% (0,57, 2,24)</p> <p><u>≥ 3 m.</u>: pas de différence (RR 3,05, avec IC à 95% de 0,13 à 73,39)</p>	N.R.	N.R.	pas de différence (RR 2,84, avec IC à 95% de 0,46 à 17,66)	petite augmentation dans le groupe desmopressine + alpha-bloquant (RR 0,22, avec IC à 95% de 0,05 à 0,98)

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Les auteurs de cette synthèse méthodique et méta-analyse ont effectué une étude approfondie de la littérature dans diverses bases de données et ont aussi directement contacté les auteurs et effectué une sélection manuelle des abstracts de congrès pour rechercher des travaux non publiés. Toutes les études trouvées ont passé une sélection effectuée de manière indépendante par deux auteurs, et elles ont été sélectionnées conformément au manuel Cochrane pour les synthèses méthodiques portant sur des interventions (*Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*) (6). Le risque de biais a été évalué pour chaque étude incluse au moyen de l'outil Cochrane « Risque de biais » (6). Concernant le **biais de sélection**, le **biais de performance** et le **biais de détection**, moins de la moitié des 14 études, dans les trois cas, avaient un « faible risque de biais ». Pour les autres études, il n'était généralement pas possible de vérifier le risque de biais. La qualité du niveau de preuve pour les différentes comparaisons a été présentée au moyen du **système GRADE** (7). Dans l'ensemble, la qualité selon la classification GRADE était faible à modérée, avec aussi quelques résultats de qualité très faible dans le sous-groupe « desmopressine versus placebo à court terme ».

Entre les études, il y avait une grande variation quant au mode d'administration et à la posologie de la desmopressine. Trois études ont rapporté une administration par voie nasale d'un spray de desmopressine avec une dose variant de 0,75 µg à 20 µg, quatre études ont utilisé une administration par voie sublinguale de 10-100 µg de desmopressine, et, dans les autres cas, la desmopressine a été administrée par voie orale à raison de 100-400 µg par prise. Outre l'importante hétérogénéité clinique, on a également constaté, dans certaines méta-analyses, une importante hétérogénéité statistique. Les auteurs ont effectué quelques analyses de sous-groupes, mais leur interprétation demande la plus grande prudence étant donné le nombre restreint de patients.

Interprétation des résultats

L'interprétation des résultats est fortement compliquée du fait de l'hétérogénéité clinique des études incluses et du fait de leurs limitations sur le plan méthodologique. En outre, le suivi était limité à moins de trois mois dans 13 des 14 études. La courte durée de suivi ne permet pas une évaluation correcte des effets à long terme ni des effets indésirables dans cette affection chronique.

Avec la desmopressine versus placebo à court terme, il n'y a pas de différence observée quant au nombre de mictions nocturnes, mais les faits probants sont de faible qualité en raison des limitations des études sur le plan méthodologique et de l'importante hétérogénéité statistique. Comme le nombre de patients inclus est faible, il y a en outre beaucoup d'incertitudes concernant l'absence de différence en termes d'effets indésirables graves (qualité GRADE très faible). À moyen terme (3 à 12 mois), la desmopressine versus placebo entraînerait une réduction statistiquement significative du nombre de mictions nocturnes (qualité GRADE faible). La diminution moyenne des mictions nocturnes de 0,85 par nuit est plus faible que le seuil clinique pertinent prédéfini par les chercheurs (8). Par ailleurs, une comparaison du nombre d'hommes avec disparition de la nycturie aurait été un critère de jugement cliniquement plus pertinent. Tant à court terme qu'à moyen terme, on a observé un allongement de la première période de sommeil de respectivement 55 et 95 minutes, mais cet effet est très incertain (qualité GRADE respectivement très faible et faible). La légère diminution du nombre de mictions nocturnes et la petite augmentation du premier épisode de sommeil avaient déjà été montrées dans une précédente synthèse méthodique de dix études avec suivi de courte durée (9). Il convient de noter que, dans la présente synthèse méthodique également, aucune étude portant sur la desmopressine versus placebo n'a rapporté de résultats concernant la qualité de vie. Il ressort d'une analyse de sous-groupe que, chez les patients avec nycturie et polyurie nocturne (définie comme une production nocturne d'urine supérieure à 1/3 de la production totale sur 24 heures), on observait à court terme une diminution du nombre de mictions nocturnes plus importante que chez les patients sans polyurie nocturne (différence moyenne de -1,28 (avec IC à 95% de -1,64 à -0,92 ; N = 1, n = 115) contre -0,26 (avec IC à 95% de -1,00 à 0,48) (N = 3, n = 614)). Nous pourrions en conclure qu'une distinction entre les deux groupes au moyen d'un journal mictionnel pourrait aider à prédire les chances d'amélioration sous desmopressine, mais cette hypothèse nécessite une étude plus approfondie.

Il n'y avait pas de différence entre la desmopressine et les alpha-bloquants quant au nombre de mictions nocturnes et quant à l'amélioration de la qualité de vie (qualité GRADE modérée). Les patients qui recevaient de la desmopressine associée à un alpha-bloquant avaient moins de mictions nocturnes que les patients sous alpha-bloquants seuls, mais cela s'accompagnait d'une diminution de la qualité de vie (qualité GRADE modérée), ce qui fait que cet effet n'était pas cliniquement pertinent.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse montre que la desmopressine, versus placebo à moyen terme, mais pas à court terme, réduit le nombre de mictions nocturnes sans augmentation des effets indésirables chez les hommes atteints de nycturie. La qualité de la preuve est toutefois faible à très faible, et on ignore quelle est la pertinence clinique de l'effet.

Pour la pratique

Lorsque chez l'homme, une nycturie gênante est la principale plainte parmi des symptômes des voies urinaires inférieures, un traitement médicamenteux peut être envisagé (2). Lorsque la nycturie s'accompagne de plaintes liées à une vessie hyperactive ou qu'elle entre dans le cadre d'une diminution objective de la capacité de la vessie, un traitement par anticholinergique peut être instauré (2). Lorsque les symptômes de nycturie ne peuvent être attribués à une hyperactivité de la vessie, on donnera la préférence à un alpha-bloquant (2). La desmopressine n'est pas recommandée parce que l'effet, même en cas de polyurie nocturne, n'est pas certain et que la sécurité d'emploi de ce médicament à grande échelle n'a pas encore été étudiée (2). Les résultats de la synthèse méthodique décrite plus haut ne mettent pas ces recommandations en question.

Dénomination des médicaments

- Desmopressine = Minirin®, Nocurna®

Références

1. Fréquence augmentée des mictions (pollakiurie) et nycturie. Ebpracticenet 26/08/2009. Dernière mise à jour 18/03/2015.
2. Blanker MH, Breed SA, van der Heide WK, et al. NHG-Standaard Mictieklachten bij mannen. Huisarts Wet 2013;56:114-22.
3. Tikkinen KA, Johnson TM, Tammela TL, et al. Nocturia frequency, bother, and quality of life: how often is too often? A population-based study in Finland. Eur Urol 2010;57:488-96. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.03.080
4. Bosch JL, Weiss JP. The prevalence and causes of nocturia. J Urol 2013;189(1 Suppl):S86-S92. DOI:10.1016/j.juro.2012.11.033
5. Doo SW, Lee HJ, Ahn J, et al. Strong impact of nocturia on sleep quality in patients with lower urinary tract symptoms. World J Mens Health 2012;30:123-30. DOI: 10.5534/wjmh.2012.30.2.123
6. Higgins JP, Green S, editor(s). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available at handbook.cochrane.org
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-6. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
8. Krader CG. Antimuscarinic decreases nocturnal urgency episodes. Urology Times 01/06/2012. URL: <https://www.urologytimes.com/modern-medicine-now/antimuscarinic-decreases-nocturnal-urgency-episode> (site consulté le 19/02/2019).
9. Ebell MH, Radke T, Gardner J. A systematic review of the efficacy and safety of desmopressin for nocturia in adults. J Urol 2014;192:829-35. DOI: 10.1016/j.juro.2014.03.095