

De l'oxybutynine contre la sudation excessive ?

Référence

Schollhammer M, Brenaut E, Menard-Andivot N, et al. Oxybutynin as a treatment for generalized hyperhidrosis: a randomized, placebo-controlled trial. Br J Dermatol 2015;173:1163-8.

Analyse de

Isabelle Hoorens, Katia Ongenae, Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Gent

Question clinique

Quelle est l'efficacité, versus placebo, de l'oxybutynine pour le traitement des patients adultes atteints d'hyperhidrose localisée ou généralisée ?

Contexte

La prévalence de l'hyperhidrose (augmentation anormale de la sécrétion de sueur) dans la population générale est estimée entre 1 et 2,9% (1). L'hyperhidrose peut être primaire ou secondaire ; elle peut être localisée ou généralisée. L'affection peut avoir un impact important sur la qualité de vie du patient (2). La cause de l'hyperhidrose pourrait être une stimulation excessive du système nerveux orthosympathique due à une diminution de la rétroaction au niveau des thermorécepteurs périphériques (3). Dans le cas de l'hyperhidrose localisée, on dispose de plusieurs traitements, comme l'application topique de chlorure d'aluminium hexahydraté, l'ionophorèse ou l'injection intradermique de toxine botulinique (4). L'oxybutynine, un anticholinergique systémique, pourrait être efficace en bloquant les récepteurs muscariniques au niveau des glandes sudoripares eccrines. L'effet a déjà été montré dans deux études randomisées chez des patients atteints d'hyperhidrose palmaire ou axillaire localisée (5) et chez des femmes atteintes d'hyperhidrose plantaire persistante après sympathectomie (6).

Résumé

Population étudiée

- 62 patients âgés de plus de 18 ans (âge moyen de 34 ans (ET 11 ans) et 63% de femmes dans le groupe oxybutynine ; 36 ans (ET 12 ans) et 50% de femmes dans le groupe placebo) présentant une hyperhidrose primaire généralisée ou localisée (paumes des mains, plantes des pieds, aisselles, visage ou tronc) avec un **score HDSS (Hyperhidrosis Disease Severity Scale, échelle d'évaluation du degré de sévérité de l'hyperhidrose) ≥ 2** ; recrutés dans 11 cabinets de dermatologie et dans une polyclinique de dermatologie
- critères d'exclusion : pas de suivi possible, participation à une autre étude clinique, grossesse ou allaitement, hypersensibilité à l'oxybutynine, pathologie prostatique connue, occlusion intestinale, mégacôlon toxique, atonie intestinale, rectocolite ulcérohémorragique sévère, myasthénie grave, glaucome à angle fermé.

Protocole de l'étude

Étude randomisée, en double aveugle, placebo-contrôlée, multicentrique, comportant deux bras de traitement

- oxybutynine (n = 32) versus placebo (n = 32) à la dose de départ de 2,5 mg par jour et titration progressive jusqu'à 5 mg (après 5 jours) ou jusqu'à 7,5 mg (après 8 jours) pour arriver à une dose efficace
- détermination du score HDSS et du **score DLQI (Dermatology Life Quality Index, questionnaire de qualité de vie en dermatologie)** après la randomisation et après 6 semaines de traitement.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : différence quant au pourcentage de patients présentant au moins un point d'amélioration au score HDSS

- critères de jugement secondaires : changement dans la qualité de vie selon le score DLQI, effets indésirables
- analyse en intention de traiter.

Résultats

- le pourcentage de patients ayant au moins un point d'amélioration au score HDSS était plus élevé, et ce de manière statistiquement significative, dans le groupe oxybutynine (60%) versus groupe placebo (27%) ($p < 0,01$)
- l'amélioration moyenne au DLQI était plus importante, et ce de manière statistiquement significative, dans le groupe oxybutynine (6,9 points) versus groupe placebo (2,3 points) ($p < 0,01$)
- la sécheresse buccale a été plus souvent rapportée, et ce de manière statistiquement significative, dans le groupe oxybutynine (43%) versus groupe placebo (11%) ($p < 0,01$).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'une faible dose d'oxybutynine réduit les symptômes de l'hyperhidrose localisée ou généralisée. Les effets indésirables étaient fréquents, mais légers, et il s'agissait le plus souvent de sécheresse buccale.

Financement de l'étude

L'étude a été partiellement financée par la Société française de dermatologie.

Conflits d'intérêts des auteurs

Un des auteurs (Misery L.) est chercheur et orateur pour la firme Pfizer.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Cette étude multicentrique randomisée contrôlée a été conçue correctement d'un point de vue méthodologique. La randomisation a été correctement effectuée avec préservation du secret d'attribution (*concealment of allocation*) et stratification en fonction du centre d'étude. La même forme galénique a été utilisée pour le placebo et pour le produit actif. Étant donné les effets indésirables de l'oxybutynine, il n'est cependant pas certain que le caractère en aveugle ait pu être réellement maintenu. La taille de l'échantillon a été calculée au préalable, mais on ignore sur quoi se base la différence de 40% prédéfinie dans le critère de jugement primaire. Malgré le maintien de la taille prédéfinie de l'échantillon, il n'en reste pas moins qu'il s'agit d'un échantillon de petite taille avec, par conséquent, une évaluation imprécise de l'ampleur de l'effet. Ainsi, pour le critère de jugement principal, nous avons calculé un risque relatif de 2,25 avec un large intervalle de confiance de 1,16 à 4,35. L'analyse a été effectuée en intention de traiter et les sorties d'étude se sont limitées à deux patients dans le groupe placebo.

Interprétation des résultats

Cette étude a permis de montrer que le nombre de patients présentant une amélioration d'au moins un point au score HDSS était plus important, et ce de manière statistiquement significative, avec un traitement de 7,5 mg d'oxybutynine par jour (c'est la dose que tous les patients, sauf un, ont finalement reçue) versus placebo. Le score HDSS est bien un instrument validé pour mesurer l'hyperhidrose (7,8), mais il s'agit d'un score subjectif, et la prudence est donc de rigueur pour l'interprétation des résultats. Il est important de souligner que les investigateurs ont aussi pu montrer secondairement une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie, par comparaison avec le placebo. Toutefois, pour connaître l'impact objectif de l'oxybutynine, il aurait aussi été utile de mesurer, d'une manière ou d'une autre, la production de sueur comme critère de jugement secondaire.

L'étude n'a duré que six semaines, et tant l'efficacité du traitement que la prévalence des effets indésirables à long terme ne sont pas objectivées. Ces derniers étaient toutefois légers, et seule la

sécheresse buccale paraît avoir été significativement plus fréquente dans le groupe intervention. D'autres effets indésirables, comme une vision trouble, ont été plus fréquents dans le groupe oxybutynine (13% versus 0%) et il est certainement nécessaire de continuer le suivi. Nous devons aussi faire remarquer que le résultat de cette étude ne peut pas être extrapolé à l'hyperhidrose secondaire à une cause sous-jacente telle qu'une infection, une pathologie maligne, des médicaments, un effort physique ou une affection endocrinienne (9). Dans ces cas, il s'agit presque toujours d'une hyperhidrose généralisée, et le traitement causal devrait apporter une amélioration. Une étude publiée en 2008 (10) chez des patients atteints d'hyperhidrose liée à l'effort physique n'avait cependant pas montré d'efficacité de l'oxybutynine.

Conclusion de Minerva

Cette étude randomisée en double aveugle, placebo-contrôlée, multicentrique, montre une amélioration subjective, statistiquement significative, de l'hyperhidrose primaire avec de l'oxybutynine à raison d'une dose de 7,5 mg par jour. Cependant, la pertinence clinique de cet effet n'est pas bien définie. Comme effet indésirable, la sécheresse buccale a été signalée le plus fréquemment, mais il convient d'évaluer la tolérance et la sécurité d'emploi de l'oxybutynine sur le long terme.

Pour la pratique

Il n'existe actuellement pas de guide de pratique clinique de qualité concernant le traitement de l'hyperhidrose. Cette étude qui, d'un point de vue méthodologique, dispose d'un bon design expérimental, montre que, chez des patients présentant une hyperhidrose sévère avec un score HDSS ≥ 2 , un traitement par oxybutynine à raison de 7,5 mg par jour peut être envisagé. Il est toutefois important d'avoir exclu au préalable toutes les étiologies de l'hyperhidrose et de s'être assuré de l'absence de contre-indications aux anticholinergiques. Remarquons enfin que l'oxybutynine n'a pas encore été approuvée dans cette indication en Belgique.

Références

1. Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:241-8.
2. Weber A, Heger S, Sinkgraven R, et al. Psychosocial aspects of patients with focal hyperhidrosis. Marked reduction of social phobia, anxiety and depression and increased quality of life after treatment with botulinum toxin A. *Br J Dermatol* 2005;152:342-5.
3. Iwase S, Ikeda T, Kitazawa H, et al. Altered response in cutaneous sympathetic outflow to mental and thermal stimuli in primary palmoplantar hyperhidrosis. *J Auton Nerv Syst* 1997;64:65-73.
4. Perera E, Sinclair R. Hyperhidrosis and bromhidrosis. A guide to assessment and management. *Aus Fam Physician* 2013;42:266-9.
5. Wolosker N, de Campos JR, Kauffman P, Puech-Leão P. A randomized placebo-controlled trial of oxybutynin for the initial treatment of palmar and axillary hyperhidrosis. *J Vasc Surg* 2012;55:1696-700.
6. Costa Ada S Jr, Leão LE, Succi JE, et al. Randomized trial – oxybutynin for treatment of persistent plantar hyperhidrosis in women after sympathectomy. *Clinics (Sao Paulo)* 2014;69:101-5.
7. Kowalski JW, Eadie N, Daggett S, Lai PY. Validity and reliability of the hyperhidrosis disease severity scale (HDSS). *J Am Acad Dermatol* 2004;50:Suppl P51. (poster P198).
8. Solish N, Bertucci V, Dansereau A, et al. A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. *Dermatol Surg* 2007;33:908-23.
9. Haider A, Solish N. Focal hyperhidrosis: diagnosis and management. *CMAJ* 2005;172:69-75.
10. Van Houte M, Harmsze AM, Deneer VH, Tupker RA. Effect of oxybutynin on exercise-induced sweating in healthy individuals. *J Dermatolog Treat* 2008;19:101-4.