

# La pseudoéphédrine dans la congestion nasale

## -Efficace ou dépense inutile ?

Par Daphnée Marchand R1 médecine familiale

- UMF Sud de Lanaudière
- 31 Mai 2019



Aucun conflit d'intérêts



# Introduction – L'IVRS

- ▶ L'infection des voies respiratoires supérieures (IVRS): cause la plus prévalente de morbidité
- ▶ Incidence de 2-3 épisodes par adulte par année
- ▶ Représente un énorme fardeau économique
  - ▶ Dépense de 500 millions de dollars par année
- ▶ Représente 40% des absences au travail

# Introduction – La pseudoéphédrine

- ▶ Agit sur les récepteurs alpha-adrénergiques dans la muqueuse des voies respiratoires
  - ▶ Cause une vasoconstriction

Nom commercial	Ingrédients	Prix
Tylenol - Sinus	Acétaminophène + pseudoéphédrine	10.99 pour 24 co
Advil - Rhume et sinus	Ibuprofène + pseudoéphédrine	9.69 pour 20 co

# Question PICO

**La pseudoéphédrine est-elle efficace dans le soulagement de la congestion nasale liée à l'IVRS ?**

- P: Patients atteints d'IVRS
- I: Médicaments en vente libre contenant de la pseudoéphédrine
- C: Autres traitements ou placebo
- O: soulagement de la congestion nasale associée aux IVRS



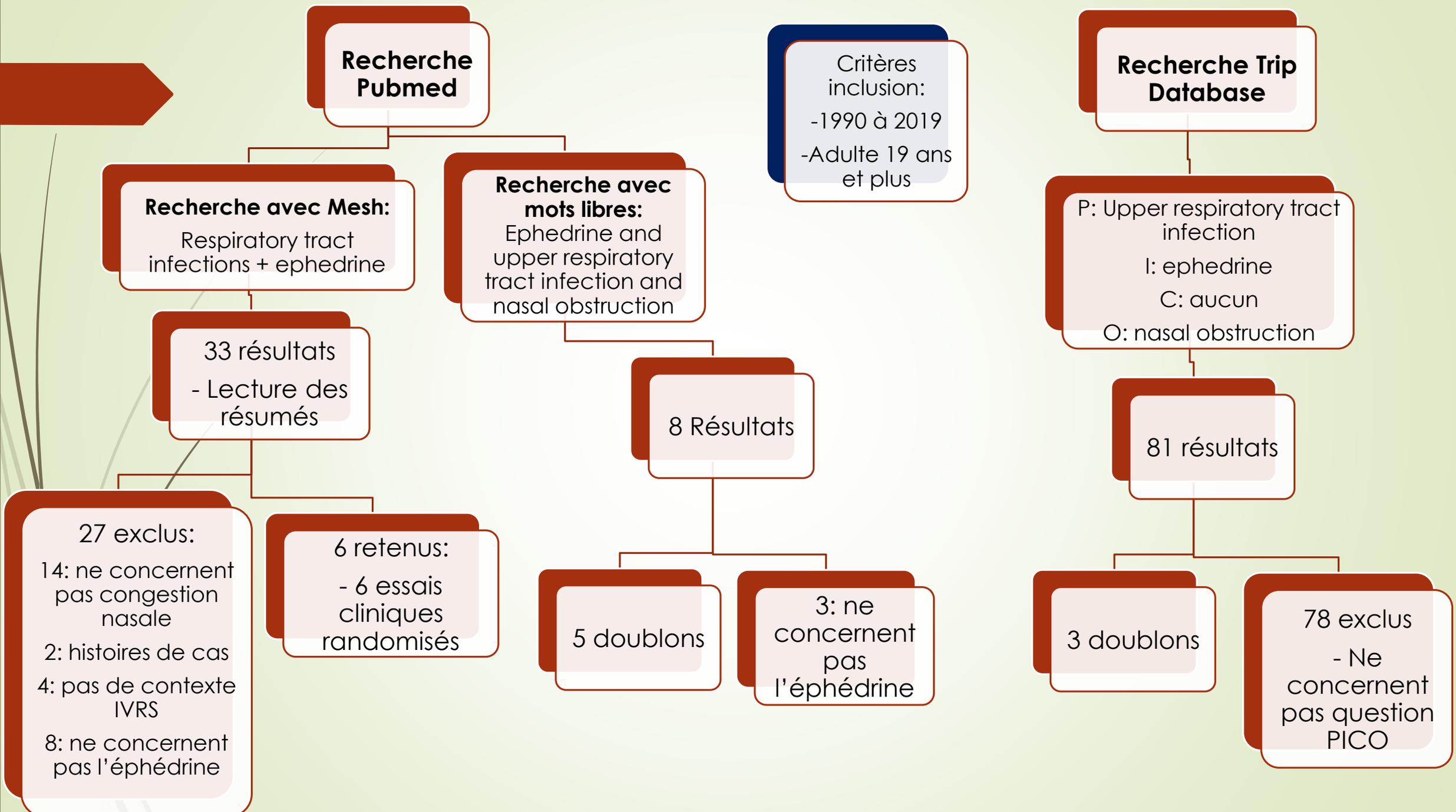
# Méthodologie

- Critères d'inclusion:

- Patients de 18 ans et plus
- Patients ayant une congestion nasale dans un contexte d'IVRS
- Articles de 1990 et plus

- Critères d'exclusion:

- Histoire de cas
- méta-analyse



**Recherche Pubmed**

Critères inclusion:  
-1990 à 2019  
-Adulte 19 ans et plus

**Recherche Trip Database**

**Recherche avec Mesh:**

Respiratory tract infections + ephedrine

**Recherche avec mots libres:**

Ephedrine and upper respiratory tract infection and nasal obstruction

P: Upper respiratory tract infection  
I: ephedrine  
C: aucun  
O: nasal obstruction

33 résultats  
- Lecture des résumés

8 Résultats

81 résultats

27 exclus:  
14: ne concernent pas congestion nasale  
2: histoires de cas  
4: pas de contexte IVRS  
8: ne concernent pas l'éphédrine

6 retenus:  
- 6 essais cliniques randomisés

5 doublons

3: ne concernent pas l'éphédrine

3 doublons

78 exclus  
- Ne concernent pas question PICO



Donc 6 essais cliniques  
randomisés retenus

1

# Clinical, Double-blind, Placebo-controlled Study Investigating the Combination of Acetylsalicylic Acid and Pseudoephedrine for the Symptomatic Treatment of Nasal Congestion Associated with Common Cold

Irene Loose<sup>a</sup> and Matthias Winkel<sup>b</sup>

Bayer HealthCare AG, Consumer Care–EU, R&D Medical Affairs<sup>a</sup>, Leverkusen (Germany) and Input Clinical Research GmbH<sup>b</sup>, Aachen (Germany)

ArzneimForsch  
DrugRes, 2004

2

# Effectiveness of Pseudoephedrine Plus Acetaminophen for Treatment of Symptoms Attributed to the Paranasal Sinuses Associated With the Common Cold

Steven J. Sperber, MD; Ronald B. Turner, MD; James V. Sorrentino, PhD; Robert R. O'Connor, BS; James Rogers, PhD; Jack M. Gwaltney, Jr, MD

Arch Fam  
Med.  
Vol.9, 2000

3

## **Efficacy and Safety of Single and Multiple Doses of Pseudoephedrine in the Treatment of Nasal Congestion associated with Common Cold**

Ronald Eccles, D.Sc.,\* Martez S. M. Jawad, F.R.C.P.,\*  
Suhair S. M. Jawad, M.Phil.,\* James T. Angello, Pharm.D.,# and Howard M. Druce, M.D.§

American Journal of  
Rhinology, 2005

4

## **Efficacy of a paracetamol-pseudoephedrine combination for treatment of nasal congestion and pain-related symptoms in upper respiratory tract infection**

R. Eccles, M. Jawad, S. Jawad, D. Ridge, M. North, E. Jones & I. Burnett

Current  
Medical  
Research and  
opinion, 2006

5

## The effects of oral pseudoephedrine on nasal patency in the common cold: a double-blind single-dose placebo-controlled trial

D. TAVERNER, C. DANZ & D. ECONOMOS\*

*Department of Clinical and Experimental Pharmacology, University of Adelaide and \*Royal Adelaide Hospital, South Australia, Australia*

Clinical  
otolaryngology,  
1999

6

## Effect of pseudoephedrine on nasal airflow in patients with nasal congestion associated with common cold

Suhair S.M. Jawad, R. Eccles

Common Cold Centre, Cardiff University, Wales, United Kingdom

Rhinology, 1998

# Critères d'inclusion/exclusion

## Critères d'inclusion:

- 18 à 65 ans
- Symptômes de base modérés selon les diverses échelles
- Début des sx 2- 5 jours avant
- Histoire IVRS confirmée par HMA et Examen physique
- Contraception
- Bonne santé

## Critères d'exclusion:

- Utilisation décongestionnant, ASA, ibuprofen, anti-histaminique
- utilisation IMAO
- ATCD médicaux pouvant être affectés par sympathomimétiques
- TA diastolique >90
- grossesse

# 6 Études randomisées contrôlées

	Loose et al.	Sperber et al.	Jawad et al.	Burnett et al.	Taverner et al.	Eccles et al.
Année, Insu	USA, 2004, Double insu	USA, 2000 Double insu	UK, 2005 Double insu	UK, 2006 Double Insu	Australie 1999 Double insu	UK 1998 <b>Insu non mentionné</b>
Taille de l'échantillon	N: 640 patients  Groupe A: 161 Groupe B: 161 Groupe C: 159 Groupe D: 162	N: 430 patients  Groupe A: 216 Groupe B: 214	N: 238 patients  Groupe A: 119 Groupe B: 119	N: 305 patients  Groupe A: 76 Groupe B: 76 Groupe C: 76 Groupe D: 77	N: 52 patients  Groupe A: 25 Groupe B: 27	N: 40 patients  Groupe A: 20 Groupe B: 20
Durée	6 heures 1 seule dose	8 heures 2 doses à 6h d'intervalle	3 jours 1 dose QID	3 jours 3 doses/jour	3h 1 dose	2 jours 2 Doses

Pseudoéphédrine = PSE

# Intervention

Loose et al. 2004	Sperber et al. 2000	Jawad et al. 2005	Burnett et al. 2006	Taverner et al. 1999	Eccles et al. 1998
Groupe A: ASA 1g + PSE 60 mg	Groupe A: Acétaminophène 1 g + PSE 60 mg	Groupe A: PSE 60 mg	Groupe A: Paracétamol 1g + PSE 60 mg	Groupe A: PSE 60 mg	Groupe A: PSE 60 mg
Groupe B: ASA 500 mg + PSE 30 mg	Groupe B: Placebo	Groupe B: placebo	Groupe B: Paracétamol 1g	Groupe B: Placebo	Groupe B: Placebo
Groupe C: Paracétamol 1g + PSE 60 mg			Groupe C: PSE 60 mg		
Groupe D: Placebo			Groupe D: Placebo		

Doses idem dans chaque étude 60 mg de PSE

# Variables analysées

Évaluation  
subjective  
Seulement

ARTICLE 1: Loose et al. 2004

- Congestion nasale selon échelle 0 à 10
- Soulagement de la congestion selon échelle 0 à 100 mm
  - 100 : soulagement complet

ARTICLE 2: Sperber et al. 2000

Issue primaire: 2 h post 2<sup>e</sup> dose

- Symptômes généraux de l'atteinte des sinus selon échelle 0 à 5
- Score combiné (douleur, pression sinusale, congestion nasale)

Issue secondaire: 2h post 1<sup>ère</sup> dose

- Mêmes variables

# Variables analysées

ARTICLE 3- Jawad et al.2005

Issue primaire:

- NAR 0-3 h après 1<sup>ère</sup> dose

NAR:  
Résistance des voies  
aériennes nasales

Issue secondaire:

- NAR 0-4h et 0-3h après dernière dose
- Score congestion nasale (échelle 100 mm)
  - 100: congestion complète
- Congestion/rhinorrhée selon échelle 7 points

ARTICLE 4- Burnett et al. 2006

Issue primaire:

- NAR 0-4h
- Soulagement de la douleur sur échelle 0 à 4

Issue secondaire:

- Différence d'intensité de la douleur sur 3 jours
- Soulagement de la congestion sur 3 jours selon échelle 0 à 4 (4: excellent soulagement)

ARTICLE 5 -Taverner et al. 1999

Issue primaire:

- Volume cavité nasale (rhinométrie)
- NAR

Issue secondaire:

- Symptômes de congestion nasale selon échelle de 0 à 4 (0: pas de congestion)

Q30 minutes jusqu'à 180 minutes

ARTICLE 6- Eccles et al. 1998

- Mesure du flot aérien nasal maximal
  - Donc narine peu congestionnée
- Mesure du flot aérien nasal minimal
  - Donc narine plus congestionnée

Par rhinomanométrie

1h post 1<sup>ère</sup> dose, puis q1h x 7

Évaluation  
subjective  
et objective

# Résultats – Médicaments combinés

**Loose et al. 2004**  
**(ASA+PSE 60), (ASA + PSE 30),**  
**(paracétamol + PSE 60) vs placebo**

**ASA + PSE 60 vs placebo**

- Diminution 3,5 points vs 2 pour la congestion
- P< 0,05

**Paracétamol + PSE vs placebo**

- Diminution 3,5 points vs 2 pour la congestion
- P< 0,05

\*\* Aucune différence entre les 2 combinaisons

**PSE 30 mg + ASA 500 vs placebo**

- Non significatif

**Sperber et al. 2000**  
**(acétaminophène + PSE)**  
**vs placebo**

Issue primaire: Après 2<sup>e</sup> dose

**Acétaminophène + PSE vs placebo**

Symptômes généraux:

- Diminution 51% vs 36%
- p<0,001

Score combiné:

- Diminution de 55% vs 39%
- p<0,001

Issue secondaire : Après 1<sup>e</sup> dose

Amélioration significative

**Burnett et al. 2006**  
**(paracétamol + PSE), (PSE),**  
**(paracétamol) vs placebo**

Issue primaire (Après 1 dose)

**Paracétamol + PSE vs placebo**

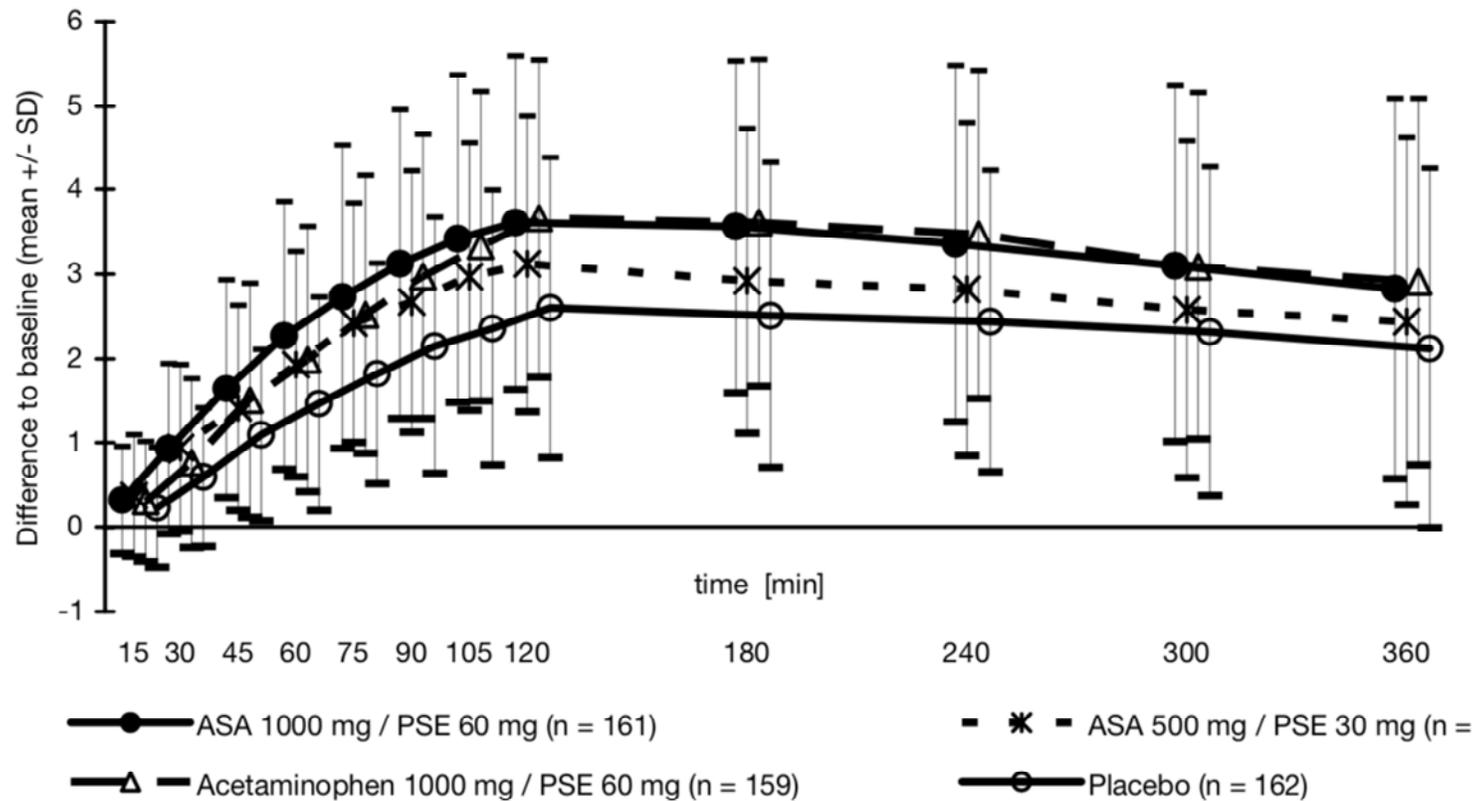
- Amélioration significative de la conduction nasale (P= 0,0001)
- 206 cm<sup>3</sup> vs 176 cm<sup>3</sup>
- **20% plus efficace que paracétamol seul pour la congestion nasale**
- **20% plus efficace que PSE seule pour soulagement de la douleur**

**PSE seule vs placebo**

- Amélioration significative de la conduction nasale
- 219 cm<sup>3</sup> vs 176 cm<sup>3</sup> (P= 0,0001)

Issue secondaire: Après 3 jours

- Résultats similaires (p = 0,0209)



**Fig.1: Time course of improvement on nasal congestion scale over 6 h observation time. Mean (SD) of differences from baseline for all treatments.**

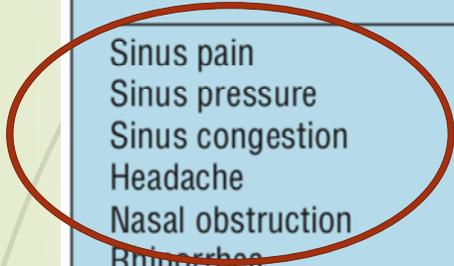
Article 1 (Loose et al. 2004)

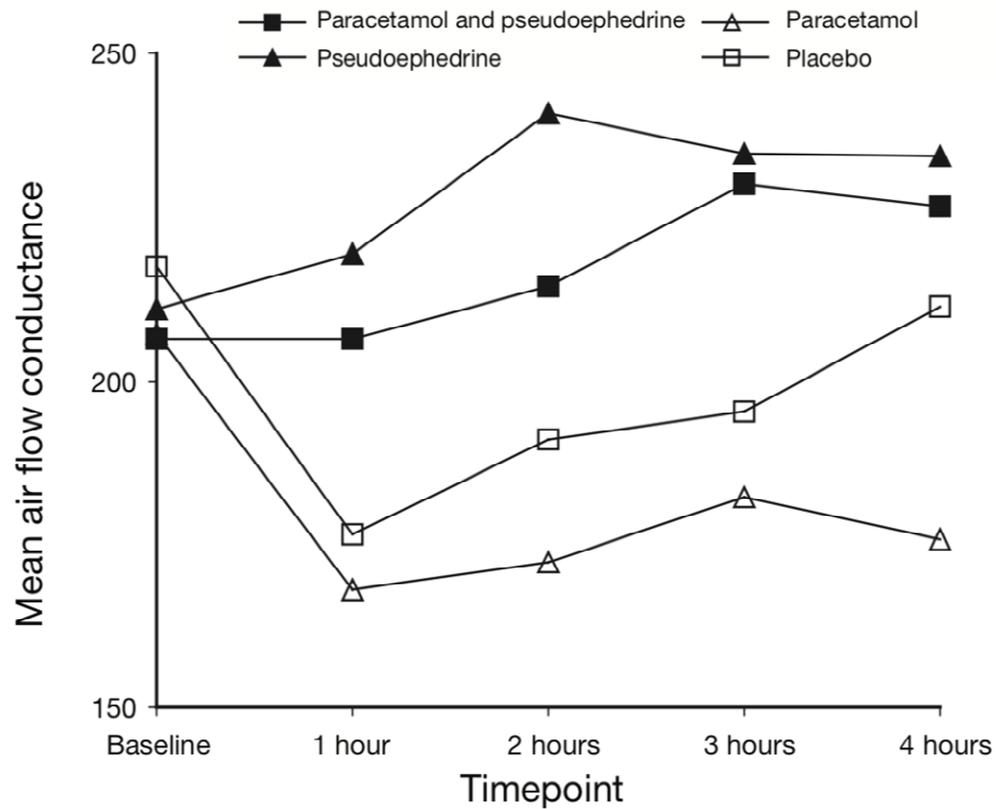
- Amélioration de la congestion nasale

Article 2: Sperber et al. 2000  
 Changement au niveau des symptômes

**Table 2. Changes From Baseline for Nonprimary Parameter Scores in Volunteers With Colds Treated With 2 Doses of Pseudoephedrine and Acetaminophen or Placebo\***

	Dose 1			Dose 2		
	Pseudoephedrine and Acetaminophen Group	Placebo Group	<i>P</i>	Pseudoephedrine and Acetaminophen Group	Placebo Group	<i>P</i>
Sinus pain	-0.69	-0.48	.01†	-0.96	-0.61	<.001†
Sinus pressure	-0.76	-0.58	.02†	-1.10	-0.82	.002†
Sinus congestion	-0.98	-0.79	.09	-1.26	-0.96	.003†
Headache	-0.79	-0.64	.03†	-1.03	-0.69	<.001†
Nasal obstruction	-1.06	-0.67	.002†	-1.26	-0.98	.03
Rhinorrhea	-0.80	-0.71	.12	-1.15	-0.86	.009†
Overall nasal assessment	-0.88	-0.71	.30	-1.18	-0.96	.01
Sneezing	-0.84	-0.79	.71	-0.98	-0.83	.15
Sore throat	-0.67	-0.63	.90	-0.91	-0.84	.83
Cough	-0.61	-0.51	.27	-0.78	-0.58	.06
Overall throat assessment	-0.68	-0.63	.78	-0.94	-0.85	.85
Malaise	-0.86	-0.71	.15	-0.92	-0.95	.59





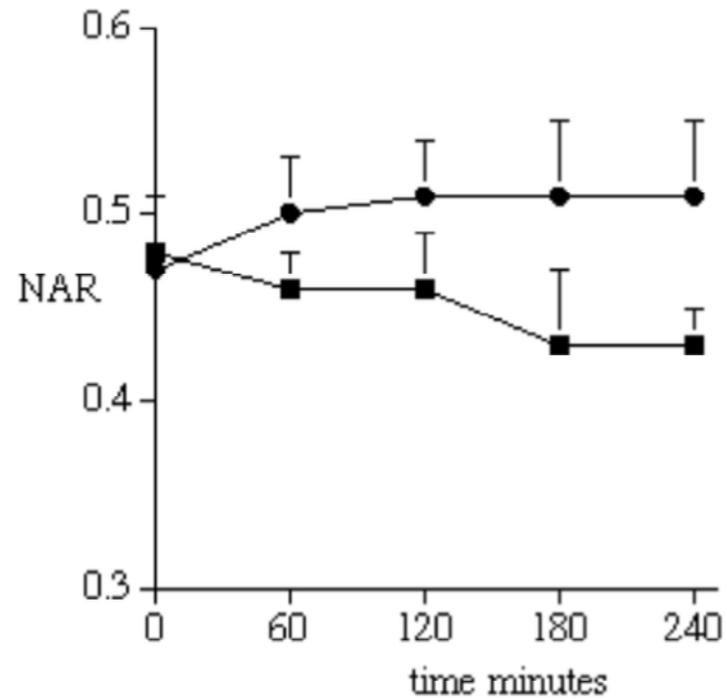
**Figure 1.** Mean nasal airflow conductance ( $\text{cm}^3 \text{s}$ ) measured for 4 h after a single dose. Nasal airflow conductance was calculated from measurements of nasal resistance to airflow ( $\text{Pa cm}^3 \text{s}$ ) at a fixed sample nasal pressure of 75 Pa

Article 4: Burnett et al. 2006

- Conductance nasale après 1 dose

# Résultats – Pseudoéphédrine seule

Jawad et al. 2005 (PSE 60) vs placebo	Taverner et al. 1999 (PSE 60) vs placebo	Eccles et al. 1998 (PSE 60) vs placebo
<p><u>Issue primaire</u></p> <p><b>PSE vs placebo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ NAR 0,43 vs ↑ de 0,51</li> </ul> <p>NAR 0-3h: inférieure avec PSE (p = 0,006)</p> <p><u>Issue secondaire</u></p> <p><b>PSE vs placebo</b></p> <p>Sx de congestion/rhinorrhée</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• -0,96 vs -0,71 (p= 0,016)</li> </ul> <p>Score de congestion nasale</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• J1: diminution significative avec PSE (p=0,021)</li> </ul> <p>NAR 0-4h: Inférieure avec PSE (p=0,001)</p>	<p><u>Issue primaire</u></p> <p><b>PSE vs placebo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ significative de l'aire transversale de la narine (p=0.018)</li> <li>• ↑ 11% du volume de la cavité nasale (p=0,003)</li> </ul> <p>Aucune différence significative avec NAR</p> <p><u>Issue secondaire</u></p> <p><b>PSE vs placebo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réduction significative des symptômes (p&lt; 0,05)</li> </ul>	<p><b>PSE vs placebo</b></p> <p>Flot maximal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune différence significative</li> </ul> <p>Flot minimal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation significative</li> <li>• 79 cm<sup>3</sup> vs 45 cm<sup>3</sup> (p= 0,036)</li> </ul> <p>Conductance nasale totale</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation entre J1 et J2 pour le groupe <b>PSE</b> (p=0,029)</li> <li>• Aucune différence dans le groupe <b>placebo</b></li> </ul>



**Figure 1.** Mean values for NAR on day 1 after a single dose of pseudoephedrine (60 mg) (square symbols) or matched placebo (round symbols). Differences between treatment groups were  $p = 0.520$  at baseline,  $p = 0.100$  at 60 min,  $p = 0.020$  at 120 min,  $p < 0.001$  at 180 min,  $p < 0.001$  at 240 min.

Article 3:Jawad et al.2005

- NAR après 1 dose
- Inférieure avec PSE

# Effets secondaires rapportés

Pas  
d'analyse  
statistique

Loose et al. 2004	Sperber et al. 2000	Jawad et al. 2005	Burnett et al. 2006	Taverner et al. 1999	Eccles et al. 1998
<p>17,5% des patients</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-céphalée</li> <li>-étourdissements</li> <li>-fièvre</li> <li>-nausées</li> </ul> <p>48,4% : peut-être dus aux traitements</p>	<p>24% pour tx vs 12% placebo</p> <p>Dont 19% et 8% secondaires au traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-nervosité</li> <li>-étourdissements</li> <li>-nausées</li> <li>-bouche sèche</li> </ul>	<p>5 patients par groupe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Céphalée</li> <li>- insomnie</li> </ul>	<p>6,6% pour combinaison 5,3% pour PSE seule</p> <p>6,5% pour placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-bouche sèche</li> <li>-palpitations</li> <li>-douleur abdo</li> <li>-vomissements</li> </ul> <p>Aucun effet sec. sévère</p>	<p>Aucun effet secondaire rapporté</p>	<p>Évaluation de la TA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de différence entre les 2 groupes</li> </ul> <p>Pas d'effets secondaires rapportés</p>

# Analyse – points positifs

- ▶ 6 études randomisées- méthode de randomisation adéquate
- ▶ Double insu- 5 articles/6
  - ▶ Non mentionné dans le 6<sup>e</sup>
- ▶ Statistiquement significatif avec calcul des p
- ▶ Étude faite dans l'intention de traiter
- ▶ Très peu de pertes au suivi

# Analyse – points positifs

- Plusieurs moyens mis en place pour vérifier la compliance aux traitements
  - Journal de prise de médication
  - Journal des symptômes
  - Vérification de la prise devant le personnel
  - Patient devant rapporter les bouteilles à la fin du traitement
- Évaluation par variables subjectives, mais également objectives (4 études/6)
- Pas de biais de sélection
- Groupes comparables dans chaque étude
  - Au niveau démographique/symptômes de base, ...

# Analyse – points négatifs

- Article 5 et 6
  - Taille d'échantillon plus faible
  - Avant 2000 (peu d'articles récents sur le sujet)
- Puissance non calculée
- Exclusion de tous les patients avec comorbidités
  - Peu représentatif de la population générale avec IVRS
  - Nous donne des réponses que pour notre population en bonne santé
- Études menées sur une courte durée
  - Parfois 1 seule dose

# Retour sur la question PICO

## **La pseudoéphédrine est-elle efficace dans le soulagement de la congestion nasale liée à l'IVRS ?**

- OUI, la pseudoéphédrine est efficace dans le soulagement de la congestion nasale
  - Vs placebo
- Les 6 études ont démontré:
  - Résultats statistiquement significatifs
  - Et cliniquement significatifs
  - Amélioration au niveau des évaluations subjectives et objectives

# Conclusion

- Efficace à la dose de 60 mg (pas de résultats significatifs à 30 mg)
- Pour le soulagement de la congestion nasale
  - **ASA + pseudoéphédrine = paracétamol + pseudoéphédrine**
  - **Paracétamol + pseudoéphédrine = pseudoéphédrine seule**
- Pour le soulagement de la douleur
  - **Paracétamol + pseudoéphédrine > pseudoéphédrine seule**
- Peu d'effets secondaires sévères rapportés



# Avenues de recherche

- Impact de la pseudoéphédrine sur le développement des complications des IVRS
  - Diminution des surinfections ?
  - Diminution des absences au travail ?
- Utilisation de la pseudoéphédrine chez les patients avec comorbidités ?

# Bibliographie

- ▶ Burnett et al., *Efficacy of a paracetamol-pseudoephedrine combination for treatment of nasal congestion and pain-related symptoms in upper respiratory tract infection*, Current medical research and opinion, 2006
- ▶ Eccles et al., *Effect of pseudoephedrine on nasal airflow in patients with nasal congestion associated with common cold*, Rhinology, 1998
- ▶ Jawad et al., *Efficacy and safety of single and multiple doses of pseudoephedrine in the treatment of nasal congestion associated with common cold*, American Journal of rhinology, 2005
- ▶ Loose et al., *Clinical, Double-blind, Placebo-controlled study investigating the combination of acetylsalicylic acid and pseudoephedrine for the symptomatic treatment of nasal congestion associated with common cold*, ArzneimittelForsch Drug Research, 2004
- ▶ Sperber et al., *Effectiveness of pseudoephedrine plus acetaminophen for treatment of symptoms attributed to the paranasal sinuses associated with the common cold*, Arch Fam Med. Volume 9, 2000
- ▶ Taverner et al., *The effects of oral pseudoephedrine on nasal patency in the common cold: a double-blind single-dose placebo-controlled trial*, Clinical otolaryngology, 1999
- ▶ Uptodate, *The common cold in adults: diagnosis and clinical feature*
- ▶ Guide de travail académique de résidence, Université de Montréal, 2010-2011