

## FICHES DE TRANSPARENCE : MISE A JOUR

(Date de la recherche jusqu'au 1<sup>er</sup> octobre 2009)

### Prise en charge de l'angor stable

Aucune nouvelle étude importante n'a été retrouvée sur les patients atteints d'angor stable; un certain nombre d'études (surtout avec des stents) dans des populations de patients dont certains étaient atteints d'angor stable, seront discutées dans une mise à jour plus détaillée (disponible sur [www.cbip.be](http://www.cbip.be) à partir de janvier 2010). Le message de la Fiche de transparence reste inchangé: par rapport aux stents en métal nu, l'utilisation de stents médicamenteux (*drug eluting stents*) ne diminue pas la mortalité cardiaque et la mortalité totale [La Revue Prescrire 2008 ; 28 : 916-20].

### Prise en charge de la fibrillation auriculaire

- L'antiarythmique **dronédarone** (Multaq®) a été enregistré au niveau européen pour la prévention des récurrences de fibrillation auriculaire (FA) ou le ralentissement du rythme ventriculaire. Il s'agit d'un médicament qui est chimiquement apparenté à l'amiodarone mais qui se révélerait moins toxique pour la thyroïde et les poumons [Arzneimittelbrief 2009;43:49-50]. Dans deux études publiées antérieurement (EURIDIS-ADONIS), la dronédarone s'est avérée plus efficace qu'un placebo en ce qui concerne le maintien du rythme sinusal chez des patients atteints de fibrillation auriculaire [N Engl J Med 2007;357:987-99]. Dans une autre étude réalisée auprès de patients atteints de fibrillation auriculaire (ATHENA), la dronédarone semble aussi avoir entraîné, par rapport au placebo, un taux moins élevé d'hospitalisations en raison d'un accident cardio-vasculaire, et une mortalité cardio-vasculaire moins élevée, mais pas une mortalité totale moins élevée [N Engl J Med 2009;360:668-78].

La dronédarone a été comparée directement à l'amiodarone (étude DIONYSOS); cette étude n'a pas encore été publiée mais a été discutée dans une revue systématique récente. Par rapport à l'amiodarone, la dronédarone s'avère moins efficace (55 % versus 74 % de récurrences de FA), mais plus sûre [J Am Coll Cardiol 2009;54:1089-95; Arzneimittelbrief 2009; 43:49-50]. La dronédarone n'a pas été comparée à d'autres antiarythmiques ou au contrôle de la fréquence ventriculaire (« rate control »).

- Le **valsartan** ne s'avère pas efficace dans la prévention des récurrences de fibrillation auriculaire [N Engl J Med 2009;360:1606-17].

- Le **dabigatran** (Pradaxa®) est un anti-thrombotique qui agit par inhibition directe de la thrombine [voir aussi *Folia* de novembre 2009]. Les avantages potentiels du dabigatran par rapport à la warfarine consistent en un profil d'interactions plus favorable et au fait que l'anticoagulation ne nécessite pas une surveillance rapprochée. Le dabigatran a été récemment étudié comme anticoagulant auprès de patients atteints de fibrillation auriculaire et ayant un risque accru d'accident vasculaire cérébral [N Engl J Med 2009;361:1139-51]. Le dabigatran à 150 mg 2 x p.j. s'est avéré un peu plus efficace que la warfarine en ce qui concerne la prévention des accidents vasculaires cérébraux ou des embolies systémiques, avec un risque comparable d'hémorragies majeures. Le dabigatran à 110 mg 2 x p.j. s'est avéré aussi efficace que la warfarine, mais plus sûr en ce qui concerne les hémorragies majeures. Le dabigatran n'est pas enregistré actuellement pour la prévention thrombo-

embolique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, mais bien pour la prévention thrombo-embolique en cas de chirurgie orthopédique majeure (prothèse de la hanche ou du genou). L'innocuité de ce médicament à long terme (comme c'est le cas chez les patients atteints de fibrillation auriculaire) n'est pas clairement établie.

- **L'association clopidogrel + acide acétylsalicylique** a été étudiée auprès de patients atteints de fibrillation auriculaire qui ne semblaient pas aptes à suivre un traitement par un antagoniste de la vitamine K (étude ACTIVE A) [*N Engl J Med* 2009;360:2066-78, avec un éditorial 2127-9 ; voir aussi *Folia* de novembre 2009]. L'incidence des accidents vasculaires cérébraux était significativement moins élevée avec le clopidogrel + acide acétylsalicylique qu'avec l'acide acétylsalicylique seul (3,3% versus 2,4% par an), mais au prix d'une incidence accrue d'hémorragies majeures (2,0% versus 1,3% par an). Dans l'étude, un accident vasculaire cérébral fatal a pu être évité en traitant 500 patients pendant un an avec l'association. Ceci doit être mis en balance avec le risque d'hémorragie: une hémorragie majeure pour 143 patients ou une hémorragie intracrânienne pour 500 patients traités par le clopidogrel + acide acétylsalicylique pendant un an, au lieu de l'acide acétylsalicylique seul. Le clopidogrel n'est pas enregistré dans cette indication.

- En cas d'élévation modérée de l'INR (4,5-10) suite à un traitement par un antagoniste de la vitamine K, il est conseillé dans les directives de supprimer 1 ou 2 doses et d'attendre la normalisation spontanée de l'INR. Dans une étude récente, l'administration unique d'une faible dose (1,25 mg) de **vitamine K** par voie orale n'a pas eu d'effet sur le nombre total d'hémorragies, ni sur les hémorragies majeures, mais n'a pas eu d'effet non plus sur le risque de

thrombo-embolie ou de décès. Ces données ne peuvent pas être directement extrapolées à des doses répétées ou plus élevées de vitamine K [*Ann Int Med* 2009;150:293-300, avec un commentaire dans *Evid Based Med* 2009;14 :112].

## **Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux**

### *Antiagrégants*

Une nouvelle méta-analyse (5 études, 7.612 patients), comportant cette fois des données individuelles de patients, confirme les résultats d'une méta-analyse antérieure (ayant inclus entre autres l'étude ESPRIT, voir *Folia* d'août 2006): l'association acide acétylsalicylique + dipyridamole est significativement plus efficace qu'une monothérapie par l'acide acétylsalicylique en prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux, en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire composé de la mortalité vasculaire et des accidents vasculaires cérébraux ou d'infarctus du myocarde non fatals (*Number Needed to Treat* ou NNT = 100) [*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1218-23]. Deux remarques concernant cette méta-analyse. (1) Le bénéfice observé au niveau du critère d'évaluation primaire est surtout dû à une diminution significative du nombre de récurrences d'accident vasculaire cérébral (fatal ou non fatal); aucune différence significative n'a été trouvée au niveau des critères d'évaluation, «mortalité vasculaire» et «mortalité toutes causes confondues», examinés séparément. (2) 80 % des patients inclus dans la méta-analyse provenaient d'études plus récentes avec une dose faible ou très faible d'acide acétylsalicylique. Dans l'étude ESPS-2, la dose d'acide acétylsalicylique était de 50 mg par jour; dans l'étude ESPRIT, elle était de 30-325 mg par jour mais au moins 40 % ne prenaient que 30 mg. L'efficacité de ces faibles doses dans la prévention secondaire n'est pas suffisamment prouvée.

En conclusion, bien que la plupart des directives recommandent actuellement l'association acide acétylsalicylique + dipyridamole, on ne dispose pas suffisamment de preuves quant à une plus-value du traitement combiné par rapport à l'acide acétylsalicylique en monothérapie à la dose actuellement admise dans la prévention secondaire (75-100 mg) [Minerva 2009;8:71]. Il convient dès lors de prendre en considération des arguments tels que les effets indésirables et le coût lors du choix entre les différentes alternatives [Voir *Folia* de février 2009].

### **Prise en charge des troubles gastriques**

- Chez des volontaires asymptomatiques, l'arrêt d'un traitement par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) après deux mois d'administration provoque un rebond de la sécrétion acide gastrique. Davantage d'études dans une population représentative s'avèrent nécessaires pour se prononcer au sujet de cette constatation potentiellement importante [Journal Watch General Medicine 2009, July 14; *Gebu* 2009;43:37-43].

- Il ressort d'une étude épidémiologique que l'utilisation prolongée d'IPP est associée à un risque accru de fractures ostéoporotiques. La prudence est de rigueur en cas d'usage concomitant d'autres médicaments pouvant augmenter le risque de fractures [*Folia* d'avril 2009; *La Revue Prescrire* 2009;29:265, *Gebu* 2009;43:37-43].

- Dans quelques études récentes de première ligne sur le choix de la première étape dans la prise en charge des troubles gastriques (traitement empirique, H. pylori « test and treat, « test and refer » ou endoscopie) et les options en cas de traitement empirique (« step-up » ou « step-down »), aucune stratégie thérapeutique ne s'est avérée supérieure aux autres en ce qui concerne l'évolution finale des symptômes [Journal Watch Gastroenterology 2009, February 6; *Gebu* 2009;43:37-43; Journal Watch General Medicine 2009; March 3].

- Pour la discussion concernant l'interaction possible entre les IPP et le clopidogrel, nous renvoyons aux *Folia* de juillet 2009 et de janvier 2010. Les IPP pourraient diminuer l'efficacité du clopidogrel.

### **Prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate**

Une mise à jour de la revue Cochrane sur l'efficacité de l'extrait de *Serenoa repens* n'a révélé, après inclusion de nouvelles études randomisées contrôlées, aucune efficacité du *Serenoa repens*, par rapport au placebo, sur les scores des symptômes urinaires et les paramètres urodynamiques. La fréquence de la nycturie est toutefois légèrement diminuée (- 0,8 fois par nuit) mais ceci n'est probablement pas cliniquement significatif. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD001423].

### **Troubles de l'anxiété**

- D'après les résultats de quelques études de petite taille, un simple entraînement de l'attention sur l'ordinateur peut diminuer les symptômes d'anxiété chez des personnes présentant un trouble anxieux généralisé ou une phobie sociale. Cette constatation est intéressante vu que la technique est facilement applicable et accessible à un grand nombre de patients. Des études supplémentaires sont nécessaires [Journal Watch Psychiatry 2009; April 27].

- Selon une étude en première ligne réalisée auprès de personnes âgées de plus de soixante ans présentant un trouble anxieux généralisé, une thérapie comportementale cognitive s'avère plus efficace qu'un soutien téléphonique pour combattre les tracas, les symptômes liés à la dépression et améliorer le bien-être psychique, mais pas au niveau du critère d'évaluation anxiété [JAMA 2009;301:1460-7, avec un commentaire dans Journal Watch Psychiatry 2009; April 7].

Dans une étude portant sur 488 enfants et adolescents présentant un trouble anxieux (angoisse de séparation, trouble anxieux généralisé et/ou phobie sociale), l'association de sertraline et d'un traitement comportemental cognitif a entraîné après 12 semaines un plus grand bénéfice, par rapport aux deux traitements utilisés séparément. Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence étant donné que le traitement n'était pas appliqué en aveugle [*N Engl J Med* 2008;359:2753-66, avec un commentaire dans *EBMH* 2009;12:88].

### Traitement médicamenteux de la démence

#### Prévention et traitement

- *Ginkgo biloba*. Une grande étude américaine randomisée, contrôlée par placebo, a examiné l'efficacité du *Ginkgo biloba* [120 mg d'extrait standardisé (EGb 761, tel que celui disponible en Belgique) deux fois par jour] dans la *prévention* de la démence. [*JAMA* 2008;300:2306-08]. Après un suivi de 6,1 ans en moyenne, aucune différence significative n'a été constatée entre les deux groupes en ce qui concerne l'incidence de la démence en général, et de la maladie d'Alzheimer en particulier [*JAMA* 2008;300:2253-62]. Certains commentateurs soulignent toutefois que des atteintes neurologiques sont souvent constatées bien avant les symptômes de la démence liée à la maladie d'Alzheimer [*JAMA* 2008;300:2306-08; *Evid Based Ment Health* 2009;12:85]. La place du *Ginkgo biloba* dans le *traitement* de la démence reste également incertaine. La mise à jour d'une revue Cochrane n'apporte toujours pas de preuves suffisantes concernant l'efficacité du *Ginkgo biloba* dans cette indication [*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD003120. DOI: 10.1002/14651858.CD003120.pub3.].

- *Acide acétylsalicylique*. Dans une étude portant sur 300 patients atteints de la *maladie d'Alzheimer*,

aucune différence significative n'a été constatée entre le placebo et l'acide acétylsalicylique (75 mg par jour) en ce qui concerne les fonctions cognitives et les activités de la vie journalière (ADL) après un traitement d'une durée de 3 ans [*Lancet Neurol* 2008;7:41-9]. Un nombre significativement plus important d'effets indésirables graves, surtout des hémorragies, a toutefois été rapporté avec l'acide acétylsalicylique, par rapport au placebo [*Minerva* 2008;7:110]. Une mise à jour récente (2008) d'une revue Cochrane sur le traitement par l'acide acétylsalicylique de la *démence vasculaire* n'a toujours pas trouvé d'étude randomisée rigoureuse dans cette indication [*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art No.: CD001296 (revu, mais inchangé)].

#### Prise en charge des problèmes comportementaux

Depuis quelques années, des avertissements sont émis en ce qui concerne l'utilisation des *antipsychotiques* aussi bien classiques que plus récents chez les personnes démentes; leur efficacité, et surtout leur innocuité dans le traitement des troubles du comportement chez les personnes démentes, font l'objet de discussions, étant donné la mortalité plus élevée observée chez les patients déments traités par des antipsychotiques. Le suivi à long terme des données de mortalité, provenant de l'étude DART-AD, une étude à propos de l'arrêt des antipsychotiques, a été publié cette année. Dans l'étude initiale, une tendance à une mortalité plus élevée a été constatée 12 mois après la randomisation (poursuite ou arrêt du traitement par antipsychotiques), chez les personnes qui continuaient à prendre leur antipsychotique. [*Lancet Neurol* 2009;8:151-7; *Evid Based Med* 2009;14:115]. Cette tendance s'est poursuivie au cours du suivi ultérieur et est devenue statistiquement significative après un suivi de 3 ans. Le taux d'abandons était cependant

élevé et les données concernant l'emploi d'antipsychotiques après la phase de traitement de 12 mois sont limitées. L'utilisation d'antipsychotiques dans le traitement des troubles du comportement chez des personnes démentes doit être limitée, par exemple au traitement de la confusion aiguë. Ils ne peuvent en tout cas être utilisés qu'à faibles doses et pendant une période aussi courte que possible [*GeBu* 2009;43:82-3; *Folia* de juin 2009].

### Prise en charge du zona

#### *Névralgie post-herpétique*

Le traitement de la névralgie post-herpétique est discuté en détail dans la Fiche de transparence sur les douleurs neurogènes (septembre 2009).

### Prise en charge du diabète de type 2

- Chez les patients en surcharge pondérale chez lesquels un diabète de type 2 a été récemment diagnostiqué, un **régime** méditerranéen aboutit à un meilleur contrôle glycémique qu'un régime pauvre en graisses (différence du taux d'HbA1c de 0,4%) et diminue les besoins en antidiabétiques [*Ann Int Med* 2009;151:306-14]. Les régimes à faible index glycémique (comprenant beaucoup de sucres complexes, tels que fruits, légumes ou céréales complètes) ou à faible charge glycémique (faible index glycémique + faible quantité totale de sucres) permettent d'obtenir un contrôle de l'HbA1c légèrement meilleur que les régimes à index ou charge glycémique plus élevé(e) ou qu'un régime riche en céréales complètes (différence du taux d'HbA1c de 0,3-0,5%) [*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD005105; *JAMA* 2008;300:2742-53].

- L'ajout de **metformine** à l'insuline chez des patients diabétiques de type 2 a donné des résultats contradictoires dans une étude randomi-

sée après plus de 4 ans: aucune différence n'a été observée au niveau du critère d'évaluation primaire (critère d'évaluation combiné "complications macrovasculaires") mais le traitement combiné était associé à un effet bénéfique au niveau de certains critères d'évaluation secondaires: accidents macrovasculaires, poids corporel, contrôle glycémique et besoin en insuline. La combinaison ne semblait pas avoir d'impact sur les critères d'évaluation microvasculaires [*Arch Int Med* 2009;169:616-25].

- Une méta-analyse récente a rassemblé les études sur les antidiabétiques oraux qui ont rapporté des critères d'évaluation cardio-vasculaires. Par rapport aux autres antidiabétiques oraux ou au placebo, la metformine est associée à un effet protecteur cardio-vasculaire (odds ratio 0,74; intervalle de confiance à 95% 0,62-0,89) pour la mortalité cardio-vasculaire, sans différences significatives au niveau de la mortalité totale ou de la morbidité cardio-vasculaire. Pour les sulfamidés hypoglycémisants, les glinides et la pioglitazone, on n'a pas trouvé de différences par rapport aux autres antidiabétiques oraux ou au placebo; la rosiglitazone pourrait donner de moins bons résultats au niveau cardio-vasculaire, mais il ne s'agit là que d'une tendance [*Arch Int Med* 2008;168:2070-80].

- Les études ACCORD et ADVANCE parues en 2008 n'ont pas fourni d'arguments en faveur d'un taux de HbA1c inférieur à 7% chez les patients présentant un diabète de type 2 de longue date et un risque cardio-vasculaire accru [voir *Folia* d'octobre 2008].

- L'**étude VADT** parue récemment a comparé un contrôle glycémique intensif (HbA1c < 6%) avec un contrôle standard (HbA1c < 9%) chez des militaires vétérans retraités présentant un diabète de type 2 de longue date et un risque cardio-vasculaire accru. Après une durée de 5,6 ans en moyenne, aucune différence

significative n'a été observée au niveau des critères d'évaluation macro- et microvasculaires, ni au niveau de la mortalité [*N Engl J Med* 2009;360:129-39].

- Deux méta-analyses récentes ayant regroupé les études disponibles concernant l'effet d'un contrôle glycémique intensif sur des critères d'évaluation cardio-vasculaires confirment que le bénéfice cardio-vasculaire obtenu par un contrôle strict de la glycémie est moins important que ce à quoi on s'attendait. Ces méta-analyses regroupent les résultats des études ACCORD, ADVANCE et VADT avec ceux des études UKPDS [*Ann Int Med* 2009;151:394-403; *Lancet* 2009;373:1765-72]. L'une de ces deux méta-analyses [*Lancet* 2009;373:1765-72] inclut en outre l'étude PROactive au sujet de la pioglitazone. Les deux méta-analyses montrent un bénéfice significatif du contrôle intensif sur le nombre d'infarctus du myocarde non fatals (odds ratio 0,83; intervalle de confiance à 95% 0,75-0,93). Pour ce qui est du nombre d'accidents vasculaires cérébraux, les deux méta-analyses ne montrent pas de différence significative. L'une des deux méta-analyses rapporte également le nombre d'accidents coronariens et la mortalité totale, mais ne relève aucune différence au niveau de ces deux critères d'évaluation. L'autre méta-analyse n'observe aucune différence quant au nombre d'infarctus fatals. Le contrôle intensif était associé selon les deux analyses à une incidence accrue d'hypoglycémies sévères.

### Traitement de l'obésité

Des revues de la littérature sont parues récemment sur l'effet des interventions non médicamenteuses et médicamenteuses chez les enfants et les adolescents obèses. Chez les enfants âgés

de moins de 12 ans, un bénéfice a été observé avec les interventions comportementales après six mois, mais pas après douze mois; chez les adolescents, un bénéfice a été observé aussi bien après six mois qu'après un an. Avec l'orlistat ou la sibutramine, en association à des mesures diététiques, une diminution plus importante de l'IMC a été observée chez les adolescents après six mois, par rapport à l'association "placebo + mesures diététiques". Le bénéfice éventuel doit toujours être mis en balance avec le risque d'effets indésirables. Ces produits n'ont pas été étudiés chez des enfants de moins de 12 ans [*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD001872].

### Prise en charge du sevrage tabagique

- L'instauration d'un traitement par des gommes à mâcher à base de nicotine un mois avant la date d'arrêt prévue n'aboutit pas à des pourcentages de sevrage plus élevés que l'instauration d'un tel traitement au moment même de l'arrêt du tabagisme [*Arch Int Med* 2009;169:1028-34].

- Chez les fumeurs présentant des problèmes médicaux tels que des affections cardio-vasculaires ou une BPCO, un traitement intensif associant la bupropionne à une thérapie de substitution nicotinique (système transdermique + inhalateur) s'est avéré plus efficace qu'un traitement standard par des systèmes transdermiques seuls. Après 26 semaines, les pourcentages de sevrage étaient respectivement de 35 et de 19% [*Ann Int Med* 2009;150:447-54].

- Les auteurs d'une revue systématique constatent que la thérapie comportementale chez les fumeurs hospitalisés est efficace si l'intervention est suffisamment intensive et si elle est maintenue jusqu'à un mois après la sortie de l'hôpital [*Arch Int*

*Med* 2008;168:1950-60]. Ces résultats ont été confirmés dans une étude randomisée récente menée chez des patients ayant été hospitalisés en raison d'un infarctus aigu du myocarde ou pour un pontage coronarien: après 12 mois, les pourcentages de sevrage étaient de 54% dans le groupe traité de manière intensive et de 35% dans le groupe n'ayant bénéficié que d'une intervention minimale [*Can Med Ass J* 2009;180:1297-1303].

- Des programmes d'aide sur ordinateur ou par internet peuvent s'avérer efficaces lors du sevrage tabagique [*Arch Int Med* 2009;169:929-37]. Pour le moment, il n'est toutefois pas facile de comparer leur efficacité par rapport à celle d'autres interventions [*Arch Int Med* 2009;169:1814].

- Sur base de données post-marketing, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a décidé que les notices de la bupropion ainsi que de la varénicline doivent attirer particulièrement l'attention (par une mise en garde encadrée ou "boxed warning") sur le risque de symptômes neuropsychiatriques: idées suicidaires, dépression, agitation, animosité, changements de comportement. La notice de la varénicline doit mettre en garde de la même manière contre le risque d'accidents de la route [FDA. Information for healthcare professionals: varenicline and bupropion. July 1, 2009. www.fda.gov; *JAMA* 2009;302:834]. Avec la varénicline, des cas d'urticaire, d'œdème facial et lingual et de diabète ont également été rapportés [*La Revue Prescrire* 2008;28:836].

### Médicaments dans l'ostéoporose

- La **drospirénone** est un progestatif synthétique qui est commercialisé en association avec l'estradiol sous le nom de spécialité **Angeliq®**. La préparation est enregistrée entre

autres pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures qui présentent une intolérance ou une contre-indication à d'autres médicaments contre l'ostéoporose. Dans une étude, l'association est apparue plus efficace que le placebo au niveau de la densité minérale osseuse. Aucune étude n'a rapporté les fractures comme critère d'évaluation. On ne dispose pas d'études comparatives avec d'autres médicaments contre l'ostéoporose. A l'instar des autres estroprogestatifs, un traitement prolongé par cette association n'a pas de place [*Drug Ther Bull* 2009;47:41-4].

- Il ressort d'une étude à grande échelle que l'injection annuelle de 300.000 UI de **vitamine D** chez des personnes âgées en assez bonne santé ne protège pas contre les fractures non vertébrales ou contre les chutes [*Rheumatology* 2007;46:1852-7; *La Revue Prescrire* 2009;29:130-1]. D'après une méta-analyse d'études sur une période de 12 à 84 mois, l'effet de la vitamine D dans la prévention des fractures non vertébrales est dose-dépendant. Une dose journalière de 400 UI ou moins n'est pas efficace; une dose plus élevée (482-770 UI) protège contre les fractures non vertébrales (risque relatif 0,80; intervalle de confiance à 95% 0,72-0,89) et les fractures de la hanche (risque relatif 0,82; intervalle de confiance à 95% 0,69-0,97). Ceci correspond à un nombre de sujets à traiter (*number needed to treat* ou NNT) de respectivement 93 et 202 pour la vitamine D versus placebo (pendant 12 à 84 mois) [*Arch Int Med* 2009;169:551-61, commentaire dans *Daily POEMs* 2009. www.essentialevidenceplus.com].

- Le message de la Fiche de transparence concernant la **tibolone** garde toute son importance: ce médicament n'a pas de place dans la prise en charge de l'ostéoporose postménopausique.

L'étude LIFT, une étude contrôlée par placebo sur l'usage de la tibolone en prévention des fractures ostéoporotiques chez des femmes ménopausées plus âgées (en moyenne 68 ans), a été interrompue prématurément en raison d'une incidence accrue d'accidents vasculaires cérébraux dans le groupe traité par la tibolone, principalement chez les femmes âgées de plus de 70 ans. L'ostéoporose n'est pas mentionnée comme indication dans la notice. [*N Engl J Med* 2008;359:697-708, avec un commentaire dans *Minerva* 2008;7:146-7].

- Le **zolédronate** administré une fois par an en perfusion intraveineuse est enregistré dans le "traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées présentant un risque accru de fracture" [voir *Folia* de juillet 2008]. L'indication du zolédronate a été récemment étendue au "traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures". Dans une étude récente menée en double aveugle chez des patients sous corticothérapie prolongée, une perfusion annuelle de 5 mg de zolédronate s'est avérée équivalente à un traitement quotidien par 5 mg de risédronate par voie orale en ce qui concerne la densité minérale osseuse au niveau de la colonne vertébrale. Cette étude ne rapportait pas de critères d'évaluation liés aux fractures. [*Lancet* 2009;373:1253-63; European Medicines Agency. Accessed 26 October 2009. [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aclasta/emea-combined-h595fr.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aclasta/emea-combined-h595fr.pdf)]

- Le **tériparatide**, l'hormone parathyroïdienne recombinante (1-34), était déjà enregistré dans le "traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes présentant un risque élevé de fracture". L'indication du téri-

paratide a été récemment étendue au "traitement de l'ostéoporose lors de l'utilisation prolongée par voie générale de glucocorticoïdes chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture". Cette extension se base entre autres sur une étude contrôlée randomisée menée en double aveugle dans laquelle 20 µg par jour de tériparatide s'est avéré plus efficace que 10 mg par jour d'alendronate en ce qui concerne la densité minérale osseuse et les fractures vertébrales (0,6 vs 6,1%; p=0,004). Le nombre de fractures non vertébrales ne différait pas significativement. [*N Engl J Med* 2007;357:2028-39; European Medicines Agency. Accessed 26 October 2009. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/forsteo/emea-combined-h425fr.pdf>].

- Il y a de plus en plus d'indices qui montrent qu'un **usage prolongé de diphosphonates** est associé à un certain nombre de complications et d'effets indésirables rares.

- Une revue récente estime que 5% des patients ayant une ostéonécrose de la mâchoire due aux diphosphonates, prenaient ces médicaments dans le cadre de l'ostéoporose. Une sélection scrupuleuse des patients chez lesquels on instaure un traitement par des diphosphonates et des mesures de précaution dentaires peuvent probablement réduire considérablement cette complication. [*JAMA* 2009;301:710-11]

- Des fractures atypiques du fémur résultant d'un traumatisme mineur (c.-à-d. à faible énergie) ont été rapportées chez des patients ayant été traités de manière prolongée par de l'alendronate (en moyenne 5,4 ans). Les études sur les diphosphonates durent au maximum 5 ans; certains auteurs conseillent dès lors d'arrêter ce traitement après 5 ans [*JAMA* 2009;301:710-1; *La Revue Prescrire* 2009;29:505].

- On sait que les diphosphonates par voie orale peuvent entraîner une irritation de l'œsophage, mais il n'est pas clair s'il existe un lien causal entre l'usage de ces médicaments et le cancer de l'œsophage [*JAMA* 2009;301:710-1; *La Revue Prescrire* 2009;29:265].
- Les données disponibles ne permettent pas non plus de tirer des conclusions univoques en ce qui concerne le risque de fibrillation auriculaire lié à l'usage de diphosphonates [*BMJ* 2008;336:784-5 et 813-816, avec un commentaire dans *Minerva* 2009;8:22-3].
- Plusieurs cas d'insuffisance rénale aiguë ou de diminution de la fonction rénale chez des pa-

tients traités par du zolédronate par voie intraveineuse ont été rapportés à la FDA américaine. Il est conseillé de veiller à ce que le patient soit correctement hydraté avant d'instaurer le traitement et d'éviter le zolédronate chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère. [*JAMA* 2009;302:838]

### **Rhino-conjonctivite allergique saisonnière (rhume des foins), douleurs neurogènes, goutte, ADHD, migraine, dermatomycoses**

Pour ces sujets, les données disponibles ne nécessitent pas de mise à jour.

## Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

Le montélukast (Singular®) et le zafirlukast (Accolate®, Resma®), des **antagonistes des récepteurs des leucotriènes**, sont utilisés dans le traitement de l'asthme [voir *Folia* de novembre 2005 et de janvier 2007]. A la suite d'un certain nombre de notifications d'**effets neuropsychiatriques** (modifications du comportement ou de l'humeur, idées suicidaires et tentatives de suicide) dans le cadre de la pharmacovigilance spontanée, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a réévalué l'ensemble des données disponibles à ce sujet. Il est apparu que la plupart des effets neuropsychiatriques ont été rapportés avec le montélukast mais, aux Etats-Unis, le montélukast est beaucoup plus prescrit que le zafirlukast. Pour un certain nombre de notifications, une relation causale entre l'effet indésirable et le médicament

semble possible. Les études contrôlées par placebo n'ont pas mis en évidence un risque accru mais elles ne peuvent pas non plus l'exclure. Vu le nombre de notifications spontanées, il convient, comme le recommande la FDA, d'être particulièrement attentif à l'apparition éventuelle de troubles neuropsychiatriques chez les patients traités par des antagonistes des récepteurs des leucotriènes [via [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm165489.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm165489.htm)]. La notice belge de Singular® mentionne l'apparition possible de troubles psychiatriques (notamment « de très rares cas d'idées et de comportements suicidaires »). Ces effets indésirables ne figurent pas dans les notices de Accolate® et Resma®.