

ADHD

Une étude randomisée en double aveugle, réalisée auprès de 516 enfants et adolescents atteints d'ADHD, a montré que le **méthylphénidate** (Concerta®, Rilatine®) avait un effet plus marqué sur les symptômes liés à l'ADHD (56% de patients répondeurs) que l'**atomoxétine** (Strattera®; 45% de patients répondeurs) après six semaines, et que chacun des deux produits était plus efficace que le placebo (24% de patients répondeurs). Dans un deuxième temps, cette étude en double aveugle a examiné quel était l'effet du passage à l'atomoxétine. 43% des enfants qui ne répondaient pas au méthylphénidate ont par contre répondu à un traitement par l'atomoxétine. [*Am J Psychiatry* 2008;165:721-30 avec un commentaire dans le *Journal Watch Psychiatry*, avril 14, 2008]

Dans une étude randomisée contrôlée par placebo, réalisée auprès de 54 enfants et adolescents atteints d'ADHD, un traitement par **H. perforatum (millepertuis)** pendant 8 semaines n'a pas entraîné d'amélioration des symptômes liés à l'ADHD. [*JAMA* 2008;299:2633-41]

Parmi les 579 enfants atteints d'ADHD qui avaient participé à l'**étude MTA**, une étude ayant analysé l'effet d'une prise en charge médicamenteuse intensive (c.-à-d. traitement médicamenteux associé à un suivi régulier) et d'une thérapie médicamenteuse associée à une thérapie comportementale (voir Fiche de transparence), 485 enfants ont été réévalués trois ans après la fin de l'étude. Le bénéfice initial de la prise en charge médicamenteuse intensive ne semblait plus présent, et dans tous les groupes traités, les symptômes d'ADHD avaient diminué. Etant donné l'absence d'un groupe placebo et d'autres problèmes méthodologiques,

ce suivi ne permet pas de tirer de conclusions définitives quant à la plus-value d'une prise en charge intensive à long terme.

[*J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:989-1002 avec une discussion dans *Minerva* 2008;7:122-3]

Hypertrophie bénigne de la prostate

Une étude récente à large échelle confirme le message de la Fiche de transparence: la plus-value de **l'association de plusieurs médicaments** n'est pas clairement prouvée. L'association de dutastéride et de tamsulosine entraîne une légère diminution des symptômes par rapport à une monothérapie avec chacun de ces médicaments, mais la signification clinique de cette différence reste incertaine. [*J Urol* 2008;179:616-21 avec un commentaire dans *Journal Watch General Medicine*, février 7, 2008]

Démence

Une étude récente, contrôlée par placebo, en double aveugle, a évalué l'effet du **dimébon** (un ancien antihistaminique non sélectif, non commercialisé en Belgique) dans la démence. Les premiers résultats de cette étude réalisée par le fabricant en Russie (183 patients, durée de 26 semaines avec prolongement jusqu'à un an) semblent prometteurs. [*The Lancet* 2008;372:207-15]. Pour tous les critères d'évaluation liés à la démence (fonctions cognitives, symptômes neuropsychiatriques et activités de la vie quotidienne ou ADL (*activities of daily living*)), le dimébon est apparu significativement supérieur au placebo. L'amélioration des fonctions cognitives (mesurée sur l'échelle ADAS-cog) restait encore perceptible un an après l'instauration du traitement. Cette

étude fait toutefois l'objet de remarques importantes concernant sa méthodologie: taille et composition de la population étudiée, durée du suivi. L'absence de soins individualisés chez les patients déments en Russie pourrait fausser les résultats (en raison d'une régression plus importante que prévue dans le groupe placebo). Des études indépendantes portant sur de plus grands groupes sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et l'innocuité.

Sur base de la théorie de l'inflammation, des **inhibiteurs du TNF** ont été étudiés chez des personnes démentes. Suite à des effets favorables observés dans des cas individuels, ces médicaments ont même été présentés comme le nouveau produit miracle contre la maladie d'Alzheimer [voir aussi communiqué du 18/04/08 dans la rubrique « *Bon à savoir* » sur notre site Web]. Aucune étude randomisée à ce sujet n'a été réalisée jusqu'à présent.

La recherche de médicaments pour la **prévention de la maladie d'Alzheimer** se poursuit également. Une analyse des fonctions cognitives dans un sous-groupe de patients provenant d'une étude à long terme sur l'acide acétylsalicylique dans la prévention cardio-vasculaire, n'a pas montré de différence entre le groupe qui prenait de l'acide acétylsalicylique et le groupe placebo quant à une diminution des fonctions cognitives. [BMJ 2008;337:554-57] Ceci confirme que l'acide acétylsalicylique n'a pas de place dans la prévention de la démence. De nouvelles données concernant les inhibiteurs des cholinestérases ne montrent pas non plus d'intérêt à utiliser ces médicaments dans la prévention de la diminution des fonctions cognitives chez des personnes ayant des fonctions cognitives normales ou légèrement diminuées: les résultats d'une étude randomisée récente ne montrent pas de différence entre la

rivastagmine et le placebo. [*The Lancet Neurol* 2007;6:501-12 avec une discussion dans *Minerva* 2008;7:26-7]

Jusqu'à présent, l'efficacité des **antidépresseurs** dans les symptômes de dépression chez les personnes démentes reste incertaine. Une méta-analyse récente a conclu que les antidépresseurs sont efficaces dans cette indication et que leur utilisation n'est pas associée à un nombre significativement accru d'effets indésirables. [*Can J Psychiatry* 2007;52:248-55 avec une discussion dans *Evid Based Ment Health* 2007;10:115] Cette méta-analyse n'a inclus que 5 études randomisées contrôlées (n=165), de sorte que les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Rhume des foins

Les preuves d'efficacité des **antihistaminiques H₁ à usage nasal** restaient faibles jusqu'à présent. Une nouvelle étude randomisée contrôlée, portant sur l'azélastine [*Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:267-72] a été incluse dans la mise à jour récente de la directive britannique CKS [*Clinical Knowledge Summaries. Allergic Rhinitis*, janvier 2008]. Dans cette étude ayant inclus 554 patients, l'azélastine est apparue plus efficace qu'un placebo en ce qui concerne les symptômes nasaux (éternuements, démangeaisons, écoulement nasal, obstruction nasale). Cette directive propose l'azélastine comme traitement d'appoint (« on demand therapy ») chez les personnes présentant des symptômes occasionnels. Les antihistaminiques à usage nasal agissent plus rapidement que les antihistaminiques par voie orale, mais ils doivent être administrés plusieurs fois par jour. Contrairement aux corticostéroïdes à usage nasal, les antihistaminiques par voie nasale n'agissent pas sur les symptômes oculaires.

Goutte

Les **cortistéroïdes par voie orale** comme alternative aux AINS dans le traitement de la crise de goutte font à nouveau l'objet d'une attention particulière. Une étude randomisée portant sur une population restreinte a montré un bénéfice statistiquement significatif, mais très limité en ce qui concerne la réduction du score de douleur, en faveur de la prednisolone à raison de 30 mg par voie orale pendant 5 jours, par rapport à l'indométacine à raison de 50 mg 3 x/j pendant 2 jours, suivi d'indométacine à raison de 25 mg 3 x/j pendant 3 jours. [*Ann Emerg Med* 2007;49: 670-7 avec une discussion dans *EBM* 2007;12:175]. Les effets indésirables étaient moins fréquents dans le groupe traité par la prednisolone. Dans une autre étude randomisée sur une période de 5 jours, la prednisolone par voie orale à raison de 35 mg par jour a été comparée au naproxène à raison de 500 mg 2 fois par jour. [*The Lancet* 2008;371:1854-60 avec un éditorial 1816-7, et une discussion dans les *Folia* de novembre 2008] Ici aussi, l'effet était comparable dans les deux groupes, et il n'y avait pas de différence en ce qui concerne les effets indésirables. Sur base de ces études, l'utilisation de corticostéroïdes par voie orale peut être envisagée en cas de crise de goutte, en particulier chez les patients présentant des contre-indications aux AINS.

Sevrage tabagique

Dans quelques études, la **varénicline** (Champix®) est apparue plus efficace à court terme qu'un traitement de substitution nicotinique; l'évaluation un an plus tard révèle que le premier traitement n'est pas plus efficace que le second dans l'arrêt du tabagisme. [*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art.

No.: CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub3.]

L'agence des médicaments britannique, le MHRA, a reçu des dizaines de notifications d'effets indésirables lors de l'utilisation de la varénicline: dépression, idées suicidaires, céphalées, somnolence. [*La Revue Prescrire* 2008;292:105]

Certaines sources considèrent qu'en l'absence de données claires concernant des effets indésirables graves potentiels, la varénicline ne peut pas être considérée comme traitement de premier choix dans l'arrêt du tabagisme. [*Drug Ther Bull* 2008;46:33-6]

Dans la Fiche de transparence, seuls les résultats relatifs à l'arrêt complet du tabagisme jusqu'à la fin de la période d'étude ont été repris. En Belgique, certains produits de substitution nicotinique ont non seulement comme indication « l'arrêt du tabagisme », mais également la « **diminution du tabagisme** ». Le but de la substitution nicotinique est ici d'aider le patient à diminuer le nombre de cigarettes pour aboutir en fin de compte à l'arrêt complet du tabagisme. La diminution du tabagisme aboutit ainsi à des pourcentages d'arrêt significativement plus élevés par rapport au placebo, et peut être une alternative chez les patients moins motivés. [*Health Technol Assess* 2008;12(2)]

Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux

Dans une étude randomisée contrôlée par placebo, ayant inclus 20.332 patients (étude PROFESS), un traitement par telmisartan pendant 2,5 ans chez des patients ayant présenté récemment un accident vasculaire cérébral n'a pas entraîné de diminution de l'incidence des récurrences. Il n'y avait pas plus de différence en ce qui concerne la survenue d'accidents cardio-

vasculaires et l'apparition d'un diabète. [*N Engl J Med* 2008;359:1225-37] Dans cette même étude, l'association d'acide acétylsalicylique à raison de 25 mg et de dipyridamole à raison de 200 mg, tous deux administrés deux fois par jour, a été comparée au clopidogrel à raison de 75 mg par jour. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne l'apparition d'une récurrence d'AVC ou d'événements cardio-vasculaires. Des hémorragies majeures sont apparues plus fréquemment dans le groupe traité par l'association. [*N Engl J Med* 2008;359:1238-51 avec un éditorial 1287-9]

Fibrillation auriculaire

Il ressort d'études antérieures que, chez la plupart des patients atteints de fibrillation auriculaire, la remise en rythme sinusal («rhythm control») n'est pas supérieure au ralentissement de la fréquence ventriculaire («rate control»). Pour le sous-groupe des **patients atteints de fibrillation auriculaire et d'insuffisance cardiaque**, le nombre d'études disponibles était limité. Les résultats d'une étude randomisée contrôlée à grande échelle, chez des patients présentant une fibrillation auriculaire, une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche et des symptômes d'insuffisance cardiaque, ont été publiés récemment. Chez ces patients aussi, la remise en rythme sinusal (principalement par des antiarythmiques) n'a pas entraîné une plus grande diminution de la mortalité cardio-vasculaire et de la mortalité totale par rapport au ralentissement de la fréquence ventriculaire (principalement par des β -bloquants). [*N Engl J Med* 2008;358:2667-77]

Diabète de type 2

Des données observationnelles provenant du suivi des patients ayant participé à l'**étude UKPDS**, une étude randomisée au départ, sont

disponibles depuis peu. Dix ans après la fin de l'étude, le bénéfice observé en ce qui concerne les complications micro- et macrovasculaires dans le groupe de patients ayant bénéficié au départ d'un contrôle intensif de la glycémie était toujours présent. [*N Engl J Med* 2008;359:1577-89] Un contrôle strict de la tension artérielle n'est apparu efficace en prévention des affections micro- et macrovasculaires que lorsque celui-ci était maintenu, y compris après la période d'intervention de 10 ans. [*N Engl J Med* 2008;359:1565-76]

L'**étude STENO** avait déjà montré antérieurement qu'une prise en charge très intensive et multifactorielle des patients présentant un diabète de type 2 et une microalbuminurie pouvait faire diminuer de moitié le risque d'affections cardio-vasculaires, par rapport à un traitement conventionnel. Il ressort du suivi de cette étude pendant 5,5 années supplémentaires que l'effet protecteur d'une telle prise en charge multifactorielle se maintient. Un effet favorable sur les affections macro- et microvasculaires, ainsi qu'une diminution de la mortalité, ont été constatés. Ces résultats, obtenus dans une population ciblée de patients diabétiques avec un risque cardio-vasculaire élevé, ne peuvent toutefois pas être simplement extrapolés à l'ensemble des patients diabétiques de type 2. [*N Engl J Med* 2008;358:580-91, avec une discussion dans *Minerva* 2008;7:106]

Dans l'**étude TRANSCEND**, le telmisartan a été comparé à un placebo chez 5.926 patients, pendant 56 mois. Dans une population à risque élevé de patients diabétiques (de tous types) présentant une atteinte organique, le telmisartan n'a pas été plus efficace en termes de prévention de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaires. [*The Lancet* 2008;372:1174-83] Dans l'**étude ONTARGET**, les résultats

concernant le sous-groupe de patients diabétiques (38% de la population totale de l'étude portant sur 25.620 patients) ont été rapportés séparément. Chez les patients diabétiques (de tous types) présentant une atteinte organique, aucune différence significative n'a été rapportée entre le ramipril, le telmisartan ou l'association des deux en ce qui concerne la morbidité ou la mortalité macrovasculaire. [*N Engl J Med* 2008;358:1547-59] Chez les patients diabétiques atteints d'une néphropathie débutante, aucune différence significative entre les trois groupes n'a également été constatée en ce qui concerne les critères d'évaluation majeurs liés à la progression de l'atteinte rénale. [*The Lancet* 2008;372:547-53].

L'étude ACCORD [*N Engl J Med* 2008;358:2545-59] et **l'étude ADVANCE** [*N Engl J Med* 2008;358:2560-72] ont été largement discutées dans les Folia d'octobre 2008. Ces deux études n'apportent aucun d'argument convaincant en faveur d'un taux d'HbA1c inférieur à la valeur de 7% chez les patients diabétiques de type 2 avec un risque cardio-vasculaire élevé.

Des avis récents concernant l'utilisation de la **rosiglitazone** ont été formulés dans la rubrique « Bon à savoir » [voir communiqué du 7/11/2008 sur notre site Web]: d'après un avis récent des associations européenne et américaine du diabète, la rosiglitazone n'a plus de place dans la prise en charge du diabète de type 2.

Les résultats de l'étude PROactive ont été publiés en 2005. [*The Lancet* 2005;366:1279-89] Dans cette étude, la **pioglitazone** n'a pas été efficace en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire cardio-vasculaire combiné. Récemment, ont été publiés les résultats d'une « nouvelle analyse » de cette étude dans laquelle les auteurs estimaient que la pioglitazone

était efficace sur un certain nombre de critères d'évaluation cardio-vasculaires combinés, définis ultérieurement (post hoc). Pour aucun critère d'évaluation en particulier, les résultats n'étaient significatifs. [*Am Heart J* 2008;155:712-7] Aucune conclusion ne peut être tirée des résultats d'une telle analyse dont la méthodologie est douteuse. [*MeReC Rapid Review* 19 septembre 2008]

Zona

Une spécialité à base de **lidocaïne 5%** (Versatis®), sous forme d'emplâtre à usage transdermique, est disponible depuis septembre 2008. Quelques études randomisées contrôlées de petite taille et de courte durée ont montré que l'application locale de lidocaïne avait un effet modeste sur la douleur postherpétique (amélioration de 0,5 points sur une échelle de 6 points). La zone douloureuse ne peut pas être recouverte pendant plus de 12 heures sur 24. Le principal effet indésirable de l'application locale de lidocaïne consiste en un érythème. Les emplâtres à base de lidocaïne peuvent être une alternative chez les patients qui ne supportent pas de traitement oral, mais la place exacte de ce produit n'est pas claire pour le moment. [*La Revue Prescrire* 2008;28:252; *Drug Ther Bull* 2008;46:14-6]

Obésité

Le **rimonabant** (Acomplia®) est retiré du marché (voir ailleurs dans ce numéro).

Troubles de l'anxiété, dermatomycoses, migraine, angor stable

Pour ces sujets, nous ne disposons pas de nouvelles données nécessitant une mise à jour.