

## FICHES DE TRANSPARENCE: MISE À JOUR

### Prise en charge de la goutte

Le fêbuxostat (Adenuric®▼) qui, comme l'allopurinol, diminue l'uricémie, est désormais également disponible en Belgique. Etant donné l'expérience plus limitée avec le fêbuxostat, ses effets indésirables plus prononcés et son coût plus élevé, l'allopurinol reste le premier choix dans la prévention des crises de goutte<sup>1</sup> [voir Folia de février 2012].

### Prise en charge des troubles gastriques

- Durant l'année écoulée, de nombreuses publications se sont penchées sur les effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier en cas d'usage prolongé. De nouvelles données confirment le risque de fractures, d'infections à *Clostridium difficile* et de pneumonie acquise en communauté. On a constaté en outre un risque accru d'infections à *Salmonella* et *Campylobacter*<sup>2-5</sup> [voir aussi Folia de mai 2012].
- Il ressort d'une étude randomisée menée en première ligne qu'un traitement d'éradication d'*H. pylori* doit être administré à 8 patients atteints de dyspepsie fonctionnelle et d'une infection avérée à *H. pylori* pour obtenir une réduction des symptômes d'au moins 50 % après un an chez 1 patient supplémentaire (*Number Needed to Treat* = 8). On n'a pas observé de bénéfice en ce qui concerne la résolution complète des symptômes<sup>6</sup>.

### Prise en charge des douleurs neurogènes: neuropathie diabétique

- De nouvelles directives américaines proposent la prégabaline comme premier choix dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse. Cette recommandation repose sur trois études randomisées contrôlées dont la qualité méthodologique est satisfaisante

(n = 730) et qui révèlent un effet analgésique modeste avec la prégabaline: réduction de la douleur de 11 à 13% plus élevée que dans les groupes placebo. La prégabaline augmente la qualité de vie des patients souffrant de neuropathie diabétique douloureuse: l'intégration sociale, la santé mentale et la vitalité s'améliorent, et on observe une réduction des troubles du sommeil, tous ces résultats étant significatifs ( $p < 0,05$ )<sup>7</sup>. Il n'existe cependant toujours pas d'études ayant comparé la prégabaline avec d'autres médicaments. La prégabaline peut donner lieu à des effets indésirables graves tels que de la dépendance et des symptômes de sevrage, et son coût en Belgique est par ailleurs environ 20 fois plus élevé que celui de l'amitriptyline à la dose utilisée dans les études<sup>8,9</sup>. Le message de la Fiche de transparence reste donc inchangé: l'amitriptyline constitue un premier choix rationnel dans le traitement de la neuropathie diabétique, l'expérience étant la plus grande et les effets indésirables bien connus.

- Un rapport récent de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* a étudié l'efficacité et le rapport coût-efficacité de la stimulation nerveuse électrique transcutanée (*transcutaneous electrical nerve stimulation* ou TENS) dans la neuropathie diabétique. Cette analyse ne révèle pas de différences significatives en termes de douleur avec le traitement par TENS par rapport à un placebo. On ne dispose donc pas de preuves suffisantes à ce jour sur l'efficacité de la TENS pour recommander ce traitement dans la neuropathie diabétique douloureuse<sup>10</sup>.

### Prise en charge de l'angor stable

- Des études randomisées ont clairement démontré qu'un traitement par l'acide acé-

tylsalicylique à raison de 75-100 mg/jour diminuait les taux de morbidité et de mortalité chez les patients angoreux. Une étude cas-témoins menée en Grande-Bretagne a étudié l'effet de l'arrêt du traitement par l'acide acétylsalicylique. L'étude incluait 40.000 patients chez qui un traitement par l'acide acétylsalicylique avait un jour été instauré en prévention secondaire d'accidents cardio-vasculaires; les patients ont été suivis pendant 3 ans. Environ 40 % des patients inclus présentaient un angor stable. Les patients ayant récemment arrêté le traitement par l'acide acétylsalicylique, avaient un risque plus élevé d'infarctus du myocarde non fatal: sur 1.000 patients ayant arrêté leur traitement, 4 cas supplémentaires d'infarctus non fatal sont survenus par année. Le taux de mortalité suite à une coronaropathie n'était pas significativement accru. Ces données confirment la nécessité de poursuivre le traitement par l'acide acétylsalicylique chez les patients souffrant de troubles cardio-vasculaires, parmi lesquels les patients angoreux<sup>11,12</sup>.

- Des études randomisées ont déjà démontré que les IECA diminuaient légèrement les taux de morbidité et de mortalité chez les patients à risque élevé souffrant d'une coronaropathie avérée. Une étude randomisée menée chez 2.500 patients ayant récemment subi un pontage coronarien, a comparé l'IECA quinapril avec un placebo. Il s'agissait ici de patients stables sur le plan cardiaque sans indications spécifiques pour un traitement par un IECA. Après 3 mois, une incidence accrue d'accidents cardio-vasculaires a été constatée dans le groupe traité activement (4,8 vs. 3,2%, une différence significative); lors du suivi ultérieur sur 3 ans, il n'y avait pas de différence significative entre le quinapril et le placebo. Les cas d'hypotension et de toux étaient significativement plus fréquents chez les patients

traités par le quinapril. L'ajout d'un IECA au traitement standard après un pontage coronarien chez des patients à faible risque, stables sur le plan cardiaque, n'est donc pas justifié<sup>13</sup>.

- Alors que l'utilité de l'angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP) est prouvée en cas de syndrome coronarien aigu, elle reste fort incertaine chez les patients présentant une coronaropathie stable. Une méta-analyse récente a regroupé 8 études randomisées contrôlées portant au total sur plus de 7.000 patients et qui ont comparé la technique interventionnelle actuelle par ACTP + mise en place d'un stent, avec un traitement médicamenteux optimal (acide acétylsalicylique,  $\beta$ -bloquant, IECA et statine). Cinq études ont examiné des patients présentant un angor stable, les 3 autres études incluaient des patients dont l'état cardiaque était stable et qui avaient récemment eu un infarctus du myocarde. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe traité par ACTP + stent et le groupe ayant reçu un traitement médicamenteux en ce qui concerne le taux de mortalité, l'infarctus du myocarde aigu non fatal, la revascularisation non planifiée et l'angor réfractaire. Il n'y a donc pas d'arguments à ce jour pour recommander la mise en place d'un stent lors du traitement initial des patients présentant une coronaropathie stable<sup>14,15</sup>.

### **Prise en charge de l'obésité**

D'après une étude contrôlée par placebo menée aux Etats-Unis, l'association de phentermine + topiramate peut induire une perte de poids supplémentaire de 7 à 9 kg en moyenne chez les patients présentant un surpoids ou une obésité avec comorbidité. L'expérience avec d'autres médicaments amaigrissants nous apprend que la prudence est de mise, jusqu'à ce que l'on dispose de plus de données sur le pro-

fil d'innocuité<sup>16,17</sup>. En Belgique, la délivrance de phentermine, un produit de type amphétamine, est interdite, que ce soit sous forme de préparation magistrale ou de spécialité.

### Traitement médicamenteux de l'ostéoporose

- L'ANSM (anciennement l'AFSSAPS) l'agence française des médicaments, a publié en 2010 un rapport concernant des données de pharmacovigilance sur le ranélate de strontium. Plusieurs notifications d'effets indésirables graves avaient été rapportées, parmi lesquelles des accidents thromboemboliques veineux et des réactions cutanées associées à des symptômes généraux. Suite à ce rapport, l'agence européenne des médicaments (EMA) a décidé de revoir le rapport bénéfices-risques du ranélate de strontium. L'EMA confirme que le rapport bénéfices-risques est positif, mais souligne que le ranélate de strontium est contre-indiqué chez les patients présentant un accident thromboembolique veineux (ou des antécédents) ainsi que chez les patients immobilisés. Par ailleurs, le médecin traitant doit informer le patient de la possibilité de réactions cutanées graves<sup>18</sup>.
- Le dénosumab, un anticorps monoclonal humain, est enregistré depuis 2011, en association avec du calcium et de la vitamine D, pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées ayant un risque élevé de fracture et chez les hommes atteints du cancer de la prostate recevant un traitement hormono-ablatif<sup>9</sup> [voir Folia de septembre 2011]. L'enregistrement pour l'indication 'ostéoporose' repose surtout sur l'étude FREEDOM, chez 7.868 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, qui a révélé que le dénosumab pendant 3 ans était plus efficace qu'un placebo dans la prévention de fractures vertébrales (2,3 contre 7,2%), de

fractures non vertébrales (6,5 contre 8%) et de fractures de la hanche (0,7 contre 1,2%). L'ostéoporose était définie par un score T < -2,5; environ ¼ des patients inclus avaient des antécédents de fractures vertébrales et les patients ayant des antécédents de fractures graves étaient exclus<sup>20</sup>. Le dénosumab a été comparé dans deux études (n= 1.693) à l'acide alendronique; aucune différence significative en ce qui concerne les critères d'évaluation liés aux fractures n'a été observée. Le dénosumab n'a pas été comparé à d'autres médicaments dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, et il n'existe pas non plus d'études réalisées chez des patients ne pouvant plus prendre de bisphosphonates, la durée maximale de traitement ayant été atteinte<sup>21-23</sup>.

Dans l'indication 'cancer de la prostate', le dénosumab a été comparé à un placebo dans une étude menée chez des patients ayant subi une castration hormonale ou chirurgicale. Après 3 ans de traitement, le dénosumab s'avérait plus efficace qu'un placebo dans la prévention des fractures vertébrales (1,5 contre 3,9%); on n'a cependant pas constaté de différence significative en ce qui concerne l'incidence totale des fractures<sup>22</sup>.

L'efficacité et le bénéfice éventuel du dénosumab en termes d'observance thérapeutique doivent être mis en balance avec le manque de données comparatives suffisantes avec d'autres médicaments contre l'ostéoporose, son coût élevé et les données limitées concernant son innocuité à long terme. Comme c'est le cas avec d'autres anticorps monoclonaux, un risque d'infections et de cancer à long terme ne peut être exclu.

### Aide au sevrage tabagique

- Une méta-analyse récente affirme qu'il n'est pas prouvé qu'un traitement de substitution

nicotinique (patch, gomme à mâcher ou spray nasal) et la bupropionne soient efficaces pour aboutir à l'arrêt de la consommation tabagique chez les adolescents: risque relatif = 1,38 (IC à 95% 0,92 à 2,07). Ceci pourrait s'expliquer par un manque de puissance statistique et le taux élevé d'abandons. Les données ne sont pas suffisantes non plus pour pouvoir tirer des conclusions sur l'innocuité de ces médicaments (en particulier la bupropionne) dans ce groupe d'âge<sup>24</sup>. Les interventions non médicamenteuses sont mieux documentées chez les jeunes. Des entretiens de motivation, des programmes de sevrage tabagique par téléphone ou par internet, le soutien par les pairs et la thérapie comportementale et cognitive s'avéraient tous efficaces pour parvenir à l'arrêt de la consommation tabagique chez les adolescents<sup>25</sup>.

- Dans des études précédentes, on avait déjà constaté un effet avec des programmes d'aide au sevrage tabagique par gsm de courte durée (max. 6 semaines). Il ressort d'une étude randomisée de grande taille menée au Royaume-Uni que l'aide au sevrage tabagique par des messages sms est efficace par rapport au groupe contrôle. Après 6 mois, 10,7 % des personnes avaient arrêté de fumer dans le groupe d'intervention, par rapport à 4,9% dans le groupe-témoin (risque relatif = 2,20; IC à 95% 1,80 à 2,68)<sup>26</sup>.
- Ces dernières années, il y a un intérêt croissant pour la méditation en pleine conscience (*mindfulness*), une forme d'entraînement à l'attention, dans la prise en charge des problèmes de dépendance. Dans une étude randomisée de petite taille, la méditation en pleine conscience (*mindfulness*) s'est avérée plus efficace que le programme de sevrage tabagique standard: après 17 semaines, 31% des personnes avaient arrêté de fumer dans le groupe '*mindfulness*', par rapport à 6 %

dans le groupe ayant reçu le traitement standard, une différence significative<sup>27</sup>.

### Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux (AVC)

- L'analyse de données de sous-groupes prédéfinis de l'étude PROFESS (telmisartan versus placebo chez des patients ayant eu récemment un AVC ischémique) laisse supposer qu'un contrôle trop strict de la pression artérielle après un AVC ischémique récent peut s'avérer néfaste. Les patients étaient répartis en 5 groupes sur base de la pression systolique moyenne obtenue pendant l'étude: inférieure à 120 mmHg, 120-130 mmHg, 130-140 mmHg, 140-150 mmHg et supérieure à 150 mmHg. Par rapport aux patients dont la tension se situait entre 130-140 mmHg, le risque d'un nouvel AVC était significativement plus élevé dans les groupes dont la tension était inférieure à 120mmHg, se situait entre 140-150 mmHg ou était supérieure à 150 mmHg. Chez les patients plus âgés (> 75 ans), le risque d'un accident vasculaire cérébral suite à un contrôle tensionnel plus strict était encore plus prononcé. Ces données doivent encore être confirmées par des études dans lesquelles les patients sont randomisés entre différentes cibles tensionnelles<sup>28</sup>.
- Suite à l'inquiétude suscitée par l'augmentation éventuelle du nombre d'AVC hémorragiques avec les statines dans l'étude SPARCL (la seule étude randomisée publiée sur l'effet de l'atorvastatine chez des personnes avec des antécédents d'AVC ou d'AIT), une étude de cohorte rétrospective a été menée à grande échelle. Cette étude observationnelle portant sur 17.872 patients, n'a pas montré d'augmentation du nombre d'AVC hémorragiques. A ce jour, il n'y a pas d'arguments pour éviter les statines pour cette raison<sup>29</sup>.
- La mise en place d'un stent en cas de sté-

nose intracrânienne chez des patients ayant eu un AVC ou un AIT s'avère défavorable: une étude randomisée contrôlée récente ayant comparé la mise en place d'un stent en plus d'un traitement médicamenteux à un traitement médicamenteux seul, a été interrompue prématurément en raison de l'augmentation du nombre d'AVC et des cas de décès (14,7% contre 5,8%) dans le groupe traité par stent<sup>30</sup>.

- Chez les patients chez qui on constate un foramen ovale perméable après un AVC ou

un AIT, la fermeture percutanée n'a pas de plus-value par rapport à un traitement médicamenteux seul<sup>31</sup>.

**Prise en charge du zona:** aucune nouvelle donnée pertinente pour cette mise à jour n'est parue sur ce sujet cette dernière année.

#### Note

La liste des références et la version détaillée de cette mise à jour peuvent être consultées sur [www.cbip.be](http://www.cbip.be).

## Bon à savoir

### ALISKIRÈNE : NOUVELLES RESTRICTIONS ET MISES EN GARDE

[Déjà paru dans la rubrique 'Bon à savoir' sur notre site Web le 08/05/12]

L'aliskirène, un inhibiteur de la rénine, est enregistré pour le traitement de l'hypertension essentielle. Ce médicament est disponible depuis quelques années déjà en Belgique sous forme de préparation monocomposée (Rasilez®) et sous forme d'association avec le diurétique hydrochlorothiazide (Rasilez HCT®). Les données concernant le profil d'innocuité de l'aliskirène ont été récemment revues par le *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) [[www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2012/02/WC500122916.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/02/WC500122916.pdf)]. Cette nouvelle évaluation a été lancée suite à l'interruption prématurée de l'étude ALTITUDE. Cette étude en double aveugle évaluait l'effet de l'aliskirène sur des critères d'évaluation microvasculaires et macrovasculaires chez plus de 8.000 patients atteints de diabète de type 2, d'insuffisance rénale et/ou de maladies cardio-vasculaires. Les patients recevaient de façon randomisée l'aliskirène ou un placebo, en plus d'un traitement par un IECA ou un sartan. L'ajout d'aliskirène à un IECA ou un

sartan n'a pas apporté de bénéfice thérapeutique et a entraîné une incidence accrue d'effets indésirables cardio-vasculaires et rénaux. Il s'agissait ici principalement d'accidents vasculaires cérébraux, de complications rénales (dont l'insuffisance rénale aiguë), d'hyperkaliémie et d'hypotension. Sur base des recommandations de l'EMA, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP, anciennement la notice scientifique) des médicaments contenant de l'aliskirène sera adapté comme suit.

- L'association d'aliskirène et d'un sartan ou d'un IECA est contre-indiquée chez les patients diabétiques (type 1 ou 2) ou présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Chez les autres patients, cette association n'est pas non plus recommandée.

Il n'existe pas de données quant à un éventuel effet de l'aliskirène sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires. Les antihypertenseurs avec lesquels un effet favorable a été prouvé, sont à préférer. [*La Revue Prescrire* 2010;30:11 et 2012;32:173]