

FICHES DE TRANSPARENCE: MISE À JOUR

Goutte

Lors de l'instauration d'un traitement par l'allopurinol, il est généralement recommandé d'administrer concomitamment un AINS ou de la colchicine pendant au moins un mois, et d'attendre suffisamment longtemps après la crise de goutte avant de débiter le traitement, pour éviter de précipiter une nouvelle crise suite à la mobilisation des dépôts d'urate. Ceci a été vérifié dans une étude contrôlée par placebo, menée en double aveugle auprès de 57 hommes présentant une crise aiguë de goutte¹⁻³. Les résultats suggèrent que le fait d'ajouter immédiatement l'allopurinol (300 mg p.j) à un traitement par l'indométacine et la colchicine ne comporte pas plus de risques en termes de nouvelles crises de goutte après 30 jours, que lorsque l'allopurinol est instauré seulement après dix jours². Des études à plus grande échelle sont nécessaires pour le confirmer.

Troubles gastriques

Dans la Fiche de transparence, il est mentionné qu'il existe des preuves limitées en faveur de l'efficacité des antidépresseurs tricycliques en cas de dyspepsie fonctionnelle, et que des études à ce sujet avec les ISRS font défaut. Quelques nouvelles études randomisées suggèrent que les ISRS ne soulagent pas les symptômes de dyspepsie fonctionnelle⁴. Si l'on envisage néanmoins un traitement antidépresseur, on optera de préférence pour l'amitriptyline ou l'imipramine.

Migraine

Traitement de la crise migraineuse aiguë

– Une *Cochrane Review* a analysé l'efficacité et la tolérance au diclofénac par voie orale à la dose de 50 mg, seul ou en association à un

antiémétique, dans la crise migraineuse chez l'adulte⁵. Cinq études ont été incluses (1.356 participants). Les auteurs concluent qu'un traitement par le diclofénac est efficace pour soulager la crise migraineuse. Deux heures après la prise du médicament, la douleur avait complètement disparu chez 22 % des patients, et avait diminué d'intensité chez 55 % d'entre eux (avec placebo respectivement 11 % et 39 %). Les effets indésirables dans les études incluses étaient la plupart du temps légers et transitoires, et survenaient à une fréquence comparable par rapport au placebo.

– Une *Cochrane Review* a analysé l'efficacité du naproxène par voie orale à la dose de 500 ou 825 mg, seul ou en association à un antiémétique, dans la crise migraineuse chez l'adulte⁶. Quatre études (2.149 participants) ont été incluses. Deux heures après le traitement, la douleur avait complètement disparu chez 17 % des patients et avait diminué d'intensité chez 45 % d'entre eux (avec placebo respectivement 8 % et 29 %). Les effets indésirables étaient légèrement plus fréquents avec le naproxène par rapport au placebo.

– Une *Cochrane Review* a évalué la combinaison de 2 traitements oraux avec des modes d'action différents (sumatriptan et naproxène) par rapport au placebo ou à une monothérapie par un de ces deux médicaments, dans le traitement de la crise migraineuse⁷. La question était de savoir si la combinaison de ces deux traitements a une plus-value par rapport aux deux médicaments utilisés séparément. Douze études ont été incluses (3.663 participants ont reçu un traitement combiné, 3.682 un placebo, 964 du sumatriptan seul et 982 du naproxène seul). La combinaison s'est avérée statistiquement supérieure au placebo et à chacun

des traitements utilisés séparément, bien que la plus-value de la combinaison par rapport au sumatriptan seul ne soit pas très importante selon les auteurs. Un soulagement plus important des symptômes a été rapporté lorsque les médicaments étaient pris rapidement après le début de la crise migraineuse. Les effets indésirables étaient moins fréquents avec le naproxène et le placebo qu'avec le sumatriptan et la combinaison.

- Une mise à jour de la *Cochrane Review* ayant évalué le paracétamol dans le traitement de la crise migraineuse n'en modifie pas les conclusions précédentes. Le paracétamol à la dose de 1 gramme est plus efficace qu'un placebo dans le traitement de la crise migraineuse⁸. Sur base de comparaisons indirectes, les auteurs considèrent que le paracétamol est un peu moins efficace que certains AINS et que l'acide acétylsalicylique. Etant donné la bonne tolérance au paracétamol, celui-ci peut néanmoins être utile dans le traitement de la crise migraineuse en cas de contre-indication ou d'intolérance aux AINS ou à l'acide acétylsalicylique.

Traitement prophylactique de la migraine

- Une *Cochrane Review* a évalué l'efficacité du topiramate dans la prévention de la crise migraineuse chez l'adulte⁹. Les auteurs concluent que le topiramate à la dose de 100 mg p.j. réduit la fréquence des crises migraineuses mais ne semble pas plus efficace que d'autres traitements utilisés en prévention de la migraine (amitriptyline, flunarizine, propranolol). Dans 2 études (120 participants), le topiramate semblait montrer un avantage significatif, mais faible, par rapport à l'acide valproïque (la prophylaxie antimigraineuse n'est pas mentionnée dans le RCP des spécialités à base d'acide valproïque en Belgique).

- Une *Cochrane Review* a étudié l'efficacité de la gabapentine et de la prodroque gabapentine

énacarbil par rapport au placebo dans la prévention de la crise migraineuse chez l'adulte¹⁰. Ces antiépileptiques ne semblent pas plus efficaces qu'un placebo, et leurs effets indésirables sont fréquents (surtout vertiges et somnolence). La prophylaxie antimigraineuse n'est pas mentionnée dans le RCP des spécialités à base de gabapentine en Belgique.

Douleurs neurogènes et zona

- *La Revue Prescrire* met en garde contre des effets indésirables cardiaques potentiels (arythmies cardiaques, insuffisance cardiaque, palpitations, infarctus du myocarde) avec la prégabaline, même à la faible dose utilisée en cas de douleurs neurogènes. Ces effets indésirables ont été surtout rapportés chez des patients présentant déjà des troubles cardio-vasculaires, et ce assez rapidement après l'instauration du traitement¹¹.

- L'efficacité du topiramate (200 à 400 mg p.j.) dans la neuropathie diabétique douloureuse a été évaluée dans une *Cochrane Review* (incluant 1.643 patients)¹². Il n'y a pas de preuves d'une plus-value du topiramate par rapport au placebo; le taux d'abandon en raison d'effets indésirables était nettement plus élevé dans le bras "topiramate".

- L'utilité des antiviraux en prévention de la névralgie postherpétique fait de plus en plus l'objet de discussions. Il ressort d'une mise à jour d'une *Cochrane Review* que ni l'aciclovir ni le famciclovir, administrés à la phase aiguë de l'éruption herpétique, ne réduisent l'incidence de la névralgie postherpétique à quatre mois et à six mois, pas même chez les patients âgés de plus de 50 ans¹³.

Sevrage tabagique

- Il ressort d'une étude randomisée contrôlée par placebo, menée chez 657 adultes fumeurs, que l'efficacité et l'innocuité de la cigarette électronique (e-cigarette) contenant de la

nicotine ne sont pas supérieures à celles des patches à la nicotine pour parvenir à un sevrage complet. Après six mois, 7,3 % des participants utilisant une e-cigarette contenant de la nicotine et 5,8 % des participants utilisant des patches à la nicotine avaient complètement arrêté de fumer, par rapport à 4,1 % avec une e-cigarette placebo. En revanche, le nombre de fumeurs ayant diminué d'au moins de moitié leur consommation de cigarettes classiques était plus grand parmi les utilisateurs de e-cigarettes à base de nicotine que parmi les utilisateurs de patches à la nicotine. On n'a pas observé de différences en termes d'apparition d'effets indésirables¹⁴⁻¹⁷. La place exacte de la e-cigarette reste donc peu claire. D'après une méta-analyse en réseau de *Cochrane Reviews* regroupant des données provenant de comparaisons directes et indirectes de produits, le traitement de substitution nicotinique, la bupropione, la varénicline, la cytisine (non commercialisée en Belgique) et la nortriptyline sont efficaces dans le sevrage tabagique. La varénicline est plus efficace que le traitement de substitution nicotinique et que la bupropione, mais pas plus efficace qu'un traitement associant divers produits nicotiniques (patches, gomme à mâcher,...). La comparaison entre la varénicline et le traitement de substitution nicotinique repose toutefois uniquement sur des données comparatives indirectes. Des études comparatives directes supplémentaires sont nécessaires¹⁸⁻²⁰.

- En se basant sur des données post-marketing, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a décidé dans le passé que le RCP et la notice de la varénicline devaient mentionner une mise en garde concernant le risque de symptômes neuropsychiatriques. Une nouvelle analyse de données issues d'études randomisées et d'études de cohorte n'a cependant pas révélé de risque accru de symptômes

neuropsychiatriques en cas d'usage de varénicline, ni chez les personnes ayant des antécédents ou présentant un trouble psychiatrique, ni chez les personnes sans antécédents de trouble psychiatrique^{21,22}.

Obésité

- Dans une précédente mise à jour de la Fiche de transparence, il a déjà été signalé qu'une revue de l'Agence Européenne des Médicaments n'a pas pu montrer de lien causal entre l'orlistat et l'insuffisance hépatique grave. Ceci a été confirmé dans une nouvelle étude de cohorte menée au Royaume-Uni auprès d'environ 95.000 utilisateurs d'orlistat^{23,24}.

- Sur base des mêmes données, il a été constaté que l'orlistat n'est pas associé, à court terme, à un risque accru de cancer colorectal, comme cela avait été suggéré dans des études antérieures²⁵. En raison du protocole de recherche rétrospectif et de la durée de suivi de trois ans seulement, ces données ne permettent pas d'exclure complètement un tel risque²⁶.

Ces données ne modifient pas la place très limitée de l'orlistat dans le traitement de l'obésité.

Ostéoporose

- Chez des femmes ménopausées ayant arrêté leur traitement par un bisphosphonate (principalement l'alendronate ou le risédronate) ou qui suivaient mal leur traitement, une augmentation statistiquement significative plus importante de la densité osseuse au niveau de la hanche (critère d'évaluation primaire) a été observée après un an de traitement par dénosumab (+ 2,3 %), par rapport au traitement par l'acide ibandronique (+ 1,1 %) ^{27, 28}. On peut s'interroger sur l'impact clinique d'une différence de densité osseuse, et on ignore ce que cela signifie en termes de risque de fractures.

- Il ressort d'études post-marketing que le dénosumab est susceptible de provoquer une hypocalcémie sévère, parfois fatale. Un contrôle régulier de la calcémie est recommandé pendant le traitement, en particulier chez les personnes à risque accru: d'après le RCP, les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou dialysés²⁹. Dans le RCP, il est recommandé d'administrer des suppléments de calcium et de vitamine D aux patients sous dénosumab.

Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux (AVC)

- Une synthèse méthodique a regroupé les résultats d'études randomisées ayant comparé un traitement par deux antiagrégants à un traitement par un seul antiagrégant chez des patients ayant eu un AVC ischémique ou un AIT³⁰. Les patients ont été traités pendant au moins un an avec un ou deux antiagrégants (acide acétylsalicylique, clopidogrel, dipyridamole, ticlopidine). Le risque de nouvel AVC n'a pas diminué avec un traitement par deux antiagrégants, par rapport à l'acide acétylsalicylique seul ou au clopidogrel seul. Le risque d'hémorragie intracrânienne était plus élevé lors de l'utilisation de deux antiagrégants que lors de l'utilisation du clopidogrel seul (RR 1,46 ; IC 95 % 1,17 à 1,82). En comparaison à l'acide acétylsalicylique en monothérapie, le traitement par l'association n'était pas associé à un risque accru d'hémorragie.

- Ceci a été partiellement remis en cause par une étude récente, menée chez des patients ayant eu un AIT ou un AVC ischémique limité, dans laquelle une diminution significative du risque de nouvel AVC à court terme a été constatée avec l'association d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel, par rapport à l'acide acétylsalicylique seul³¹. Cette étude menée en Chine a rando-

misé 5.170 patients, dans les 24 heures après la survenue d'un AIT ou d'un AVC limité, entre un traitement de 90 jours par « clopidogrel + acide acétylsalicylique » ou par « placebo + acide acétylsalicylique ». Dans le groupe recevant du clopidogrel, l'administration d'acide acétylsalicylique a été interrompue après 21 jours. Après 90 jours, le nombre d'AVC était significativement moins grand dans le groupe traité par clopidogrel et acide acétylsalicylique (8,2 % versus 11,7 %, HR 0,68 ; IC 95 % 0,57 à 0,81). Il n'y avait pas de différence en ce qui concerne le nombre d'hémorragies pendant cette courte période de suivi. Le type d'AVC rencontré chez les patients asiatiques diffère toutefois de celui rencontré dans les populations occidentales. Ainsi, les AVC ischémiques seraient plus fréquemment dus à des sténoses intracrâniennes.

- Une synthèse méthodique a étudié l'efficacité des β -bloquants en prévention secondaire d'AVC et d'AIT³². La synthèse comportait 2 études randomisées ayant comparé l'aténolol à raison de 50 mg à un placebo chez des patients ayant eu un AVC ou un AIT (indépendamment de la présence éventuelle d'une hypertension). Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée sur les critères d'évaluation « AVC », « mortalité » et « évènements cardio-vasculaires ». Il a déjà été suggéré antérieurement que l'aténolol à courte durée d'action protégerait moins bien contre les AVC que les autres traitements antihypertenseurs³³.

Angor stable

- Une synthèse méthodique sur le traitement antithrombotique après la mise en place d'un stent (médicamenteux ou non), confirme la prise en charge actuellement recommandée avec deux antiagrégants³⁴. Ce double traitement antiagrégant consiste en l'administration à vie de 75-100 mg par jour d'acide acétylsalicylique et

pendant 12 mois d'une thiényopyridine (clopidogrel, prasugrel, ticlopidine) ou de ticagrélor. Chez les patients atteints d'angor mais sans syndrome coronarien aigu, l'association de clopidogrel à 75 mg à l'acide acétylsalicylique constitue le premier choix après la pose d'un stent, en raison du risque plus faible de thrombose de stent, d'infarctus ou d'AVC. Le prasugrel et le ticagrélor sont plus efficaces que le clopidogrel en cas de syndrome coronarien aigu, mais sont associés à un plus grand risque d'hémorragies.

- Des études menées chez des patients porteurs d'un stent et prenant déjà des antago-

nistes de la vitamine K (p.ex. en raison d'une fibrillation auriculaire), révèlent un risque nettement accru d'hémorragies avec une trithérapie (ajout d'acide acétylsalicylique et d'une thiényopyridine à l'antagoniste de la vitamine K) par rapport à une double thérapie par une thiényopyridine + un antagoniste de la vitamine K, mais sans bénéfice en termes de complications thromboemboliques³⁴.

Note

La liste des références et une version plus détaillée de cette mise à jour sont disponibles sur www.cbip.be

Bon à savoir

CHANGEMENTS DANS L'OFFRE DES VACCINS MIS GRATUITEMENT À DISPOSITION PAR LA COMMUNAUTÉ FLAMANDE DANS LE CADRE DES VACCINATIONS DE BASE

Les vaccins administrés aux enfants et aux jeunes dans le cadre de leurs vaccinations de base sont fournis gratuitement par les Communautés, à l'exception du vaccin contre le rotavirus (voir tableau 12a dans le Répertoire). A partir du 1^{er} juillet 2014, quelques changements seront apportés dans l'offre des vaccins mis gratuitement à disposition par la Communauté flamande¹.

- Infanrix Hexa® sera remplacé par Hexyon®.
- Gardasil® (vaccin HPV avec des protéines des sérotypes HPV 6, 11, 16 et 18) sera remplacé par Cervarix® (vaccin HPV avec des protéines des sérotypes HPV 16 et 18). Au lieu de 3 doses, deux doses du vaccin contre le HPV seront administrées (avec un intervalle de 6 mois entre les 2 doses). La vaccination reste gratuite pour les jeunes filles en première année secondaire.
- Tektivax pro adulto® qui est administré chez l'adulte tous les 10 ans pour la vac-

cination de rappel contre le tétanos et la diphtérie, sera remplacé par Boostrix®. Boostrix® contient, en plus de l'anatoxine tétanique et diphtérique, des antigènes du *Bordetella pertussis*. De plus, Boostrix® est également proposé gratuitement pour la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte; la vaccination est recommandée entre la 24^{ème} et la 32^{ème} semaine de grossesse, et ceci à chaque grossesse.

Pour plus de détails, nous renvoyons au communiqué du Bon à savoir en néerlandais du 10/05/14. En Wallonie, aucun changement n'est prévu à court terme en ce qui concerne l'offre de vaccins par la Communauté française. Pour Bruxelles, la question de savoir si ces vaccins peuvent également être obtenus gratuitement ou non, doit encore être discutée avec la Commission communautaire commune.

1 [Website Agentschap Zorg en Gezondheid \[www.zorgen-gezondheid.be/Nieuws/Gratis-vaccinatie-tegen-kinkhoest-voor-zwangeren-en-anderen-volwassenen-vanaf-1-juli/\]\(http://www.zorgen-gezondheid.be/Nieuws/Gratis-vaccinatie-tegen-kinkhoest-voor-zwangeren-en-anderen-volwassenen-vanaf-1-juli/\)](http://WebsiteAgentschapZorgenGezondheidwww.zorgen-gezondheid.be/Nieuws/Gratis-vaccinatie-tegen-kinkhoest-voor-zwangeren-en-anderen-volwassenen-vanaf-1-juli/)