

Mise à jour Fiches de transparence

Juin 2011

Table des matières

| | |
|---|----|
| ▪ Prise en charge de l'angor stable | 2 |
| ▪ Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux | 5 |
| ▪ Prise en charge des douleurs neurogènes..... | 7 |
| ▪ Prise en charge de la goutte | 11 |
| ▪ Prise en charge des troubles gastriques..... | 12 |
| ▪ Traitement de l'obésité | 14 |
| ▪ Traitement médicamenteux de l'ostéoporose | 19 |
| ▪ Prise en charge du sevrage tabagique | 22 |
| ▪ Prise en charge du zona..... | 25 |

Les sujets suivants seront mis à jour fin 2011: ADHD, anxiété, hypertrophie bénigne de la prostate, démence, dermatomycoses, migraine, insomnie, diabète de type 2, fibrillation auriculaire, rhume des foies.

Mise à jour angor stable

Date de recherche jusqu'au 1^{er} avril 2011

Y a-t-il de nouvelles données concernant la prise en charge médicamenteuse de l'angor instable?

Il ressort d'une étude de petite taille et de courte durée (65 patients, durée de l'étude: 12 semaines) que l'ajout de doses élevées d'**allopurinol** (600 mg/j) à un traitement anti-angineux standard était susceptible d'améliorer la capacité à l'effort des patients présentant un angor stable¹. Davantage d'études sont nécessaires pour déterminer la place éventuelle de l'allopurinol dans la prise en charge de l'angor.

L'**ivabradine** était déjà enregistrée dans le traitement de l'angor stable lorsque les bêta-bloquants sont contre-indiqués, non tolérés ou pas suffisamment efficaces. L'indication a été récemment élargie à l'utilisation en association avec des bêta-bloquants chez les patients chez lesquels le contrôle est insuffisant malgré une dose optimale de bêta-bloquants et dont la fréquence cardiaque > 60/minute. Cet élargissement repose sur l'étude Associate. Il ressort de cette étude ayant duré 4 mois que l'ajout d'ivabradine à l'aténolol aboutissait à un léger bénéfice en termes de tolérance à l'effort; il n'y avait pas de différence significative au niveau du nombre de crises d'angor et de l'utilisation de nitrates à action rapide^a.

- a. RCT en double aveugle incluant 889 patients présentant un angor stable, tous étaient traités avec de l'aténolol à 50 mg/j. Les patients ont été randomisés entre un traitement supplémentaire à l'ivabradine 2 fois 5-7,5 mg/j pendant 4 mois, et un placebo. A la fin de l'étude, la tolérance à l'effort avait davantage augmenté dans le groupe traité avec l'association que dans le groupe traité à l'aténolol: augmentation de 24 versus 8 secondes². Bien qu'elle soit statistiquement significative, on peut douter de l'impact clinique de cette différence, à savoir 16 secondes³. Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne l'incidence des crises d'angor et le besoin en nitrates à action rapide².

Y a-t-il de nouvelles données sur le traitement invasif de l'angor stable?

Stents

Dans une étude antérieure (COMPARE, voir mise à jour de 2010), un stent libérant de l'évérolimus aboutissait à moins d'accidents cardiaques majeurs qu'un stent libérant du paclitaxel. Ceci est confirmé dans une étude récente intitulée SPIRIT IV: un stent de la deuxième génération libérant de l'évérolimus s'avère supérieur, après 1 an, au stent de la première génération libérant du paclitaxel^a.

Il ressortait d'une étude antérieure (étude SORT OUT III, voir mise à jour de 2010) qu'un stent libérant du sirolimus était associé à moins d'accidents cardio-vasculaires majeurs qu'un stent libérant du zotarolimus. Ceci n'a pas été confirmé dans une RCT récente: le zotarolimus ne s'avérait pas inférieur, après 1 an, à l'évérolimus en ce qui concerne les accidents cardio-vasculaires majeurs^b. On ne dispose pas pour le moment de données à long terme sur ces stents plus récents.

Par crainte d'un risque accru d'une thrombose tardive intra-stent, les stents actifs sont généralement réservés aux coronaires de plus petit diamètre. Dans une RCT chez des patients qui nécessitaient des stents de 3-4 mm de large en raison de lésions aux grandes artères coronaires, on n'a pas trouvé de différence en ce qui concerne la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire entre un bare-metal stent et 2 types de stents actifs (évérolium et sirolimus)^c.

Une récente synthèse de Cochrane compare les stents actifs (drug-eluting stents ou DES) avec les bare-metal stents (BMS) et rapporte les résultats jusqu'à 5 ans après l'intervention. Cette grande méta-analyse confirme la conclusion de la Fiche de transparence: on n'a pas observé de différences significatives entre les DES et les BMS en ce qui concerne la mortalité, l'IMA ou la thrombose. Par contre, l'usage de stents libérant du sirolimus, du paclitaxel, de l'évérolimus, du zotarolimus ou du tacrolimus était associé à un besoin moins grand en revascularisation, en comparaison aux BMS. Comme le mentionnait déjà la Fiche de transparence auparavant, il s'agit ici surtout de sténoses asymptomatiques qui ont été constatées lors d'un examen angiographique de routine^d.

- a. RCT incluant 3.687 patients souffrant d'une coronaropathie; l'incidence d'angor n'était pas rapportée. Un stent libérant de l'évérolimus a été comparé à un stent libérant du paclitaxel. Le critère d'évaluation primaire était combiné: mortalité cardiaque, IMA et besoin en revascularisation. Après 1 an, le critère d'évaluation primaire avait été observé chez 4,2% dans le groupe traité à l'évérolimus et chez 6,8% dans le groupe traité au paclitaxel ($p=0,0001$)⁴.
- b. Etude de non infériorité incluant 2.292 patients, dont environ 1/3 d'angoreux. Un stent libérant du zotarolimus a été comparé à un stent libérant de l'évérolimus. Le critère d'évaluation primaire était combiné: mortalité cardiaque, IMA et besoin en revascularisation. Après 1 an, le critère d'évaluation primaire avait été observé chez 8,2% dans le groupe traité au zotarolimus et chez 8,3% dans le groupe traité à l'évérolimus⁵.
- c. RCT incluant 2.314 patients qui nécessitaient des stents de 3-4 mm de large en raison de lésions aux grandes artères coronaires. Environ 1/3 de la population présentait des symptômes d'angor. Les patients ont été randomisés entre 3 types de stents: un stent de la première génération libérant du sirolimus, un stent de la deuxième génération libérant de l'évérolimus et un bare metal-stent. Les patients recevaient chacun en moyenne 1,7 stents et tous recevaient du clopidogrel pendant 1 an. Le critère d'évaluation primaire était combiné: mortalité cardiaque et IMA non fatal. Après 2 ans, on n'a pas observé de différences significatives entre les 3 groupes en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire. On n'a pas non plus constaté de différences significatives en ce qui concerne la thrombose intra-stent. Le besoin en revascularisation était plus faible avec les stents actifs (3,7 et 3,1%) qu'avec les BMS (8,9%)⁶.
- d. Méta-analyse de 47 RCT incluant au total 14.891 patients ayant comparé des bare metal-stents (BMS) avec des stents actifs (drug-eluting stents ou DES); date de recherche jusqu'au mois d'avril 2009. Il n'y a pas de données concernant le pourcentage de patients angoreux. En ce qui concerne les critères d'évaluation cliniques mortalité, infarctus du myocarde ou thrombose, on n'a pas observé de différences significatives entre les DES et les BMS, lors de mesures effectuées sur 6 mois à 5 ans. L'usage de DES était associé à un nombre de revascularisations significativement plus faible; ce bénéfice était retrouvé jusqu'à 3-4 ans après le placement avec le sirolimus, le paclitaxel, le zotarolimus et l'évérolimus. En général, on ne dispose pas de données à plus long terme⁷.

Traitement invasif versus traitement médicamenteux

Il ressort d'études que l'ACTP, éventuellement combinée au placement d'un stent, chez des patients présentant un angor stable, avait un impact positif sur les symptômes d'angor et la qualité de vie. On n'a jamais démontré d'effet sur la mortalité et sur les accidents cardio-vasculaires majeurs. Pourtant, dans une enquête récente menée aux Etats-Unis auprès de personnes présentant un angor stable, la plupart des patients se montrent convaincus qu'une ACTP diminuerait leur risque d'infarctus du myocarde⁸. Les auteurs d'un éditorial se rapportant à l'enquête concluent que le transfert d'information entre le médecin et le patient pourrait être amélioré⁹.

Y a-t-il de nouvelles données concernant la prise en charge non médicamenteuse du risque cardio-vasculaire?

Dans une RCT avec un suivi de 8 ans, l'ajout d'un **thérapie comportementale et cognitive** aux soins habituels de patients souffrant d'une coronaropathie peut entraîner une diminution de l'incidence d'accidents cardio-vasculaires. Il n'y avait pas d'impact sur la mortalité totale^a.

- a. RCT incluant 362 patients ayant été récemment hospitalisés en raison d'un IMA ou d'une revascularisation coronarienne. 57% des patients présentaient un angor stable. Les patients ont été randomisés entre des soins habituels et des soins habituels + thérapie comportementale et cognitive (TCC). Le programme TCC se focalisait sur la gestion du stress et comprenait 20 sessions en petits groupes, réparties sur 1 an. La durée de suivi était de 8 ans en moyenne, et les facteurs de risque d'affections cardio-vasculaires ne changeaient pas significativement durant cette période. L'ajout d'une TCC était associé à une diminution significative du nombre d'accidents cardio-vasculaires fatals et non fatals (critère d'évaluation primaire: HR=0,59; IC à 95% de 0,42 à 0,83) et du nombre d'infarctus du myocarde (HR= 0,55; IC à 95% de 0,36 à 0,85). La mortalité totale ne différait pas significativement entre les deux groupes (HR= 0,72; IC à 95% de 0,40 à 1,30)¹⁰.

Y a-t-il de nouvelles données concernant la prise en charge médicamenteuse du risque cardio-vasculaire?

On a largement étudié ces dernières années la possibilité d'une interaction entre le **clopidogrel** et les inhibiteurs de la pompe à protons, induisant éventuellement une diminution de l'effet du clopidogrel. Il ressort d'une RCT (étude COGENT) chez des personnes présentant une coronaropathie que l'ajout d'oméprazole au traitement à base d'acide acétylsalicylique + clopidogrel n'entraînait pas davantage d'accidents cardio-vasculaires^a. L'étude est sérieusement limitée par la courte durée de suivi, à savoir 3 mois, et la faible puissance statistique en raison de l'interruption prématurée de l'étude.

- a. RCT incluant 3.761 patients présentant une coronaropathie; le pourcentage de patients présentant un angor n'est pas rapporté. Les patients étaient tous traités au clopidogrel + acide acétylsalicylique, et étaient en outre randomisés entre l'oméprazole et un placebo. Le suivi durait en moyenne 106 jours. Dans le groupe traité à l'oméprazole, on a observé moins d'évènements gastro-intestinaux cliniques (1,1 contre 2,9%; $p < 0,001$). En ce qui concerne le critère d'évaluation cardio-vasculaire primaire, composé de mortalité cardio-vasculaire, d'IMA non fatal, revascularisation et AVC, on n'a pas observé d'incidence accrue dans le groupe traité à l'oméprazole (4,9 contre 5,7%; $p = 0,96$). Même chez les patients à risque accru, comme par exemple après le placement d'un stent, on n'a pas constaté un risque cardio-vasculaire accru^{12,13}.

Références

1. Noman A, Ang D, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomized, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010;375:2161-7.
2. TardiF JC, Ponikowski P, Kahan T, for the ASSOCIATE study investigators. Efficacy of the I₁ current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540-8.
3. Anonymous. Angor stable: pas plus de place pour l'ivabradine en 2010 qu'en 2006. *Revue Prescrire* 2010;30:555-6.
4. Stone GW, Rizvi A, Newman W, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;362:1663-74.
5. Serruys PW, Silber S, Garg S, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2010;363:136-46.
6. Kaiser C, Galatius S, Erne P, et al. for the BASKET-PROVE Study Group. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med* 2010;363:2310-9.
7. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 5. Art. No.: CD004587. DOI: 10.1002/14651858.CD004587.pub2.
8. Rothberg MB, Sivalingam SK, Ashraf J, et al. Patients' and cardiologists' perceptions of the benefits of percutaneous coronary intervention for stable coronary disease. *Ann Int Med* 2010;153:307-13.
9. Fernandez A. Improving the quality of informed consent: it is not all about the risks. *Ann Int Med* 2010;153:342-3.
10. Gullikson M, Burell G, Vessby B. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease. Secondary prevention in Uppsala Primary Health Care Project (SUPRIM). *Arch Int Med* 2011;171:134-40.
11. Schwenk TL. Cognitive-behavioral therapy in patients with coronary artery disease. *J Watch Gen Med* February 8, 2011. Comment on: Gullikson M, Burell G, Vessby B. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease. Secondary prevention in Uppsala Primary Health Care Project (SUPRIM). *Arch Int Med* 2011;171:134-40.
12. Bhatt DL, Cryer BL, Constant CF, for the COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-17.
13. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Inhibiteurs de la pompe à protons et clopidogrel: pas de preuves d'une interaction cliniquement significative. *Folia Pharmacotherapeutica* 2011;38:6-7.

Mise à jour prévention secondaire des AVC

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2011

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement médicamenteux?

Antiagrégants

Dipyridamole + acide acétylsalicylique versus acide acétylsalicylique

Une étude de non infériorité japonaise, menée en double aveugle, a comparé pour la première fois le traitement combiné 'dipyridamole + acide acétylsalicylique' avec de l'acide acétylsalicylique dosé de manière adéquate (81 mg/jour)¹. Les récurrences d'AVC étaient plus fréquentes dans le groupe traité par dipyridamole que dans le groupe traité à l'acide acétylsalicylique, mais la différence n'était pas significative^a. Le risque d'hémorragies était comparable dans les deux groupes, mais les effets indésirables étaient plus fréquents dans le groupe traité par dipyridamole (principalement des céphalées). Les auteurs expliquent ces résultats négatifs par la fréquence plus faible que prévue des récurrences d'AVC, en particulier dans le groupe traité à l'acide acétylsalicylique, ce qui fait que le pouvoir statistique n'était peut être pas suffisant pour démontrer la non-infériorité, et par la trop courte durée du traitement (1,3 ans en moyenne). Ils concluent que, malgré les résultats négatifs de cette étude, il reste suffisamment d'arguments en faveur de la supériorité du traitement combiné par rapport à la monothérapie à l'acide acétylsalicylique. Ces arguments reposent toutefois sur des données issues d'études ayant examiné de trop faibles doses d'acide acétylsalicylique et dont la méthodologie était de qualité incertaine (voir Fiche de transparence). L'acide acétylsalicylique en monothérapie reste le premier choix dans cette indication².

- a. Dans cette RCT randomisée, en double aveugle, 1.294 patients ayant des antécédents d'AVC dans les 6 mois précédents et présentant au moins 2 facteurs de risque cardio-vasculaires supplémentaires, étaient randomisés entre un traitement avec l'association fixe 'dipyridamole (libération prolongée) - acide acétylsalicylique' (200/25 mg, 2 x par jour) et une monothérapie à l'acide acétylsalicylique (81 mg, 1 x par jour). 6,9% des patients ayant reçu le traitement combiné ont eu une récurrence d'AVC, contre 5% dans le groupe traité à l'acide acétylsalicylique (HR: 1,47; IC à 95% de 0,93 à 2,31); la limite présupposée de non-infériorité n'a donc pas été atteinte. On n'a pas non plus constaté de différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires. Les effets indésirables étaient significativement plus fréquents avec le traitement combiné qu'avec l'acide acétylsalicylique en monothérapie ($p = 0,04$). La fréquence des hémorragies majeures, et des hémorragies mineures ayant un impact clinique était comparable dans les deux groupes¹.

Cilostazol

Une méta-analyse³ de 2 études portant sur le cilostazol, un inhibiteur des phosphodiésterases (commercialisé dans certains pays comme médicament dans la claudication, mais non disponible en Belgique) a démontré un effet positif significatif en faveur du cilostazol, en comparaison à l'acide acétylsalicylique, sur l'incidence du critère d'évaluation cardio-vasculaire combiné (récurrence d'AVC, infarctus du myocarde ou mortalité cardio-vasculaire)^a. Le traitement au cilostazol était associé à moins d'hémorragies intracrâniennes et extracrâniennes que le traitement à l'acide acétylsalicylique. Par contre, le cilostazol était associé à un nombre significativement plus grand d'autres effets indésirables mineurs. Le cilostazol n'a pas encore été étudié dans cette indication auprès de populations non asiatiques.

- a. Cette synthèse de Cochrane incluait 2 études menées respectivement en Chine et au Japon, et portant au total sur 3.477 patients ayant eu un AVC ischémique ou un AIT. Chez les patients traités au cilostazol (100-200 mg 2 x par jour), l'incidence du critère d'évaluation combiné (morbidité et mortalité cardio-vasculaires) était significativement plus faible que dans le groupe d'acide acétylsalicylique (81-100 mg 1 x par jour) (RR: 0,72; IC à 95% de 0,57 à 0,91). En ce qui concerne les composantes individuelles de ce critère d'évaluation, les différences entre les deux groupes n'étaient (tout juste) pas significatives. Le cilostazol était moins fréquemment associé à des AVC hémorragiques (RR: 0,26; IC à 95% de 0,19 à 0,55) et des hémorragies extracrâniennes (RR= 0,74; IC à 95% de 0,61 à 0,90); mais il était plus fréquemment associé à d'autres effets indésirables mineurs (céphalées, palpitations, troubles gastro-intestinaux) (RR= 1,66; IC à 95% de 1,51 à 1,83)³.

Vitamine E

Il ressort d'une méta-analyse de RCT dans la prévention primaire et secondaire d'accidents cardio-vasculaires, que les suppléments de vitamine E n'ont aucun impact sur le risque d'AVC⁴. On a observé un effet positif en ce qui concerne le risque d'AVC ischémique, mais d'un autre côté, on a constaté une augmentation des AVC hémorragiques parmi les utilisateurs de vitamine E^a. On n'a pas mené des analyses séparées pour la prévention primaire et secondaire, et aucune des études incluses a étudié spécifiquement l'efficacité de la vitamine E en prévention secondaire après qu'un AVC ait eu lieu.

- a. Cette méta-analyse (N = 9, n = 118.765) a étudié l'impact des suppléments de vitamine E dans la prévention d'AVC; aussi bien chez des personnes ayant déjà eu un AVC ou un autre accident cardio-vasculaire, que chez les personnes sans antécédents d'accidents cardio-vasculaires, et aussi bien chez des personnes présentant un risque élevé d'AVC que chez des personnes présentant un faible risque d'AVC. Les résultats disponibles ne concernent que la population dans sa globalité. Bien que les consommateurs de vitamine E présentaient significativement moins d'AVC ischémiques (RR= 0,90; IC à 95% de 0,82 à 0,99), il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne l'incidence des AVC tous types confondus (RR= 0,98; IC à 95% de 0,91 à 1,05), car l'utilisation de vitamine E était associée à une augmentation significative du nombre d'AVC hémorragiques (RR= 1,22; IC à 95% de 1,00 à 1,48)⁴.

Références

1. Uchiyama S, Ikeda Y, Urano Y et al. The Japanese Aggrenox (extended-release dipyridamole plus aspirin) Stroke Prevention versus Aspirin Programme (JASAP) study: a randomized, double-blind, controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:601-13.
2. Anonymous. Japanische Studie mit Aggrenox seit einem Jahr unveröffentlicht... Kein Hinweis auf Vorteil gegenüber ASS allein, aber Risikosignal. *Arzneitelegamm* 2010;41:48-9.
3. Kamal Ak, Naqvi I, Husain MR, Khealani BA. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD008076. DOI: 10.1002/14651858.CD008076.pub2.
4. Schürks M, Glynn RJ, Rist PM et al. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c5702.

Mise à jour douleurs neurogènes

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2011

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement des douleurs neurogènes en général?

Cannabinoïdes

L'utilisation de "cannabis à usage médical" ou de cannabinoïdes synthétiques est proposée de temps en temps dans le traitement de douleurs (neurogènes) et suscite beaucoup d'intérêt dans la presse généraliste. Aux Etats-Unis et au Canada, les cannabinoïdes synthétiques (dronabinol, nabilone) sont disponibles en tant qu'antiémétiques, et on en fait également un usage off-label dans le traitement des douleurs neurogènes. Au Canada et au Royaume-Uni, un spray buccal à base de cannabinoïdes synthétiques est disponible dans le traitement des douleurs neurogènes chez des patients atteints de sclérose en plaques ou de cancer. L'agence canadienne des médicaments a fait une synthèse non méthodique de la littérature au sujet de l'usage de cannabinoïdes dans le traitement des douleurs neurogènes¹. Ils ont identifié 7 études de petite taille et souvent de courte durée ayant étudié des cannabinoïdes utilisés en traitement d'appoint à un traitement médicamenteux dirigé contre les douleurs neurogènes chez les patients présentant des symptômes graves ou persistants^a. Six études étaient contrôlées par placebo; l'une de ces études a comparé la nabilone à la dihydrocodéine. Aucune étude n'a étudié les cannabinoïdes en monothérapie. Des effets positifs limités, aussi bien avec le spray buccal qu'avec la fumée de « cannabis à usage médical », ont surtout été observés chez les patients atteints de neuropathie liée au VIH ou chez les patients atteints de sclérose en plaques. Une seule étude (avec le spray buccal) a été menée spécifiquement chez des patients atteints de neuropathie diabétique; elle n'a pas pu démontrer de bénéfice en faveur des cannabinoïdes par rapport au placebo. Les données concernant les effets indésirables et la tolérance sont rares.

- a. Trois études contrôlées par placebo ont étudié le spray buccal à base de cannabinoïdes, respectivement en cas de neuropathie diabétique (n = 30, durée de traitement: 12 semaines), de sclérose en plaques (n = 66, durée de traitement: 5 semaines) et de douleurs neurogènes (causes diverses) avec allodynie (n = 125, durée de traitement: 5 semaines). Tandis que la première étude n'a pas constaté de différence d'efficacité par rapport au placebo, les deux autres observaient une amélioration limitée mais significative des douleurs avec les cannabinoïdes (diminution du score de la douleur d'environ 1 point sur une échelle de 0 à 10). L'impact clinique en est incertain¹.

Trois autres études contrôlées par placebo ont étudié l'efficacité de la fumée de "cannabis à usage médical", respectivement en cas de neuropathie liée au VIH (n = 34 et n = 55, durée du traitement: 5 jours) et en cas de douleurs neurogènes en général (n = 38, administration unique). Dans les deux études portant sur le VIH, on a observé une amélioration limitée mais statistiquement significative des scores de la douleur chez les patients ayant fumé du cannabis, mais ici aussi, on peut douter de l'impact clinique (différence de 13 points sur une échelle de 0 à 100; différence moyenne de 18% au niveau de la diminution du score de la douleur sur une échelle visuelle analogique). Dans l'étude avec une administration unique, on a observé des différences significatives en faveur du cannabis en ce qui concerne la réduction de l'intensité de la douleur par minute, mais pas de différences en ce qui concerne la réduction générale des scores sur des échelles évaluant l'intensité de la douleur et l'impression d'amélioration ressentie par le patient¹.

Une dernière étude croisée a comparé la nabilone à la dihydrocodéine (n = 96, durée de traitement: 6 semaines) chez des patients atteints de douleurs neurogènes d'origines diverses (principalement de nature post-traumatique ou suite à une intervention chirurgicale, mais l'étude incluait aussi quelques patients atteints de neuropathie diabétique, de névralgie post-herpétique ou de névralgie trigéminal). La dihydrocodéine était associée à une diminution significativement plus grande de la douleur que la nabilone, mais on considère que la différence (6 mm sur une échelle visuelle analogique de 10 cm) n'a pas d'impact clinique. La dihydrocodéine s'avérait également légèrement meilleure en termes d'effets indésirables¹.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse?

Gabapentine

Une nouvelle synthèse de Cochrane sur la gabapentine dans les douleurs neurogènes², incluant également les résultats d'études non publiées, fournit des résultats spécifiques concernant l'efficacité de la gabapentine dans des indications individuelles, parmi lesquelles la neuropathie diabétique douloureuse. Une méta-analyse révèle un bénéfice significatif en faveur de la gabapentine par rapport

au placebo en ce qui concerne l'amélioration substantielle des douleurs avec un NNT de 5,8^a. Les études comparatives entre la gabapentine et d'autres médicaments étaient rares et ne permettent pas de méta-analyse; on n'a pas trouvé d'autres études comparatives que celles qui sont déjà abordées dans la Fiche de transparence.

- a. Cette synthèse de Cochrane a identifié 7 études contrôlées par placebo portant sur la gabapentine dans le traitement de la neuropathie diabétique. 4 de ces études (n = 829) rapportaient 50% de réduction de la douleur par rapport à la ligne de base, ou une très bonne amélioration sur une échelle d'auto-notification (Patient Global Impression of Change) et ont été intégrées dans une méta-analyse. La gabapentine (1200-3600 mg) était associée à un nombre significativement plus grand de patients dont les douleurs avaient substantiellement diminué, en comparaison au placebo (RR= 1,78; IC à 95% de 1,43 à 2,21). On en a déduit un NNT de 5,8 (IC à 95% de 4,3 à 9,0)².

Lamotrigine

Dans la mise à jour récente d'une synthèse de Cochrane sur la lamotrigine dans le traitement des douleurs aiguës et chroniques³, les auteurs ont inclus deux nouvelles études, de taille un peu plus grande, sur l'efficacité de la lamotrigine en cas de neuropathie diabétique douloureuse. Une analyse commune de toutes ces études ne révèle pas de différences significatives dans la réduction de la douleur entre la lamotrigine et le placebo^a.

Dans cette même synthèse, on mentionne également une RCT ayant comparé la lamotrigine à l'amitriptyline, mais la publication ne rapportait pas suffisamment de données pour permettre une analyse plus approfondie^b.

- a. En fin de compte, les données de 3 études incluant au total 773 participants ont pu être intégrées à la méta-analyse. En ce qui concerne le critère d'évaluation '50% de réduction de la douleur', on n'a pas constaté de différence significative entre la lamotrigine (200-400 mg) et le placebo (RR= 1,08; IC à 95% de 0,82 à 1,42)³.
- b. Cette étude croisée incluant 53 participants reprenait comme critère d'évaluation '20% de réduction de la douleur'. Ce critère était atteint chez 19 patients sur 46 dans le groupe traité à la lamotrigine (max. 200 mg/jour) et chez 13 patients sur 46 dans le groupe traité à l'amitriptyline (max. 50 mg/jour). On ne rapporte pas d'analyse statistique³.

Carbamazépine versus venlafaxine

La nouvelle version de la synthèse de Cochrane sur la carbamazépine dans les douleurs chroniques⁴ inclut une étude de 2006 qui n'avait pas encore été commentée jusqu'à présent. Il s'agit d'une RCT (n = 132) de courte durée (2 semaines) ayant comparé un traitement à la carbamazépine avec un traitement à la venlafaxine chez des personnes présentant une neuropathie diabétique douloureuse. Selon les auteurs, ces deux médicaments s'avèrent efficaces à des doses plutôt faibles, mais on ne trouve pas de différences significatives entre les deux traitements. L'absence d'un bras placebo, la courte durée de l'étude et les incertitudes concernant l'ampleur, la signification statistique et l'impact clinique de l'effet, rendent toute interprétation de ces résultats impossible. Nous signalons que l'efficacité de ces deux médicaments dans la neuropathie diabétique douloureuse n'est pas suffisamment étayée jusqu'à ce jour.

- a. La synthèse de Cochrane ne rapporte pas de résultats ou de données statistiques de cette publication mais se contente de mentionner que ces deux médicaments se sont avérés efficaces et que la venlafaxine (25 mg 2 x par jour) était un peu plus efficace que la carbamazépine (100 mg 2 x par jour). En raison de la courte durée de cette étude, des (faibles) doses utilisées et des incertitudes concernant l'ampleur de l'effet, on ne peut pas vraiment en retirer des conclusions⁴.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant la prévention de la névralgie post-herpétique?

Vaccin

Une analyse coût-efficacité détaillée du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé, ayant dû tenir compte de nombreuses incertitudes restantes (efficacité, durée de protection), conclut qu'au prix actuel du vaccin (pas encore commercialisé en Belgique; prix estimé à 90 € dans un programme de vaccination général payé par les autorités publiques), le rapport coût-efficacité de la vaccination des personnes âgées de plus de 60 ans en Belgique n'est pas positif⁵.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement de la névralgie post-herpétique?

Gabapentine

Une nouvelle synthèse de Cochrane sur la gabapentine dans les douleurs neurogènes², incluant également les résultats d'études non publiées, fournit des résultats spécifiques concernant l'efficacité de la gabapentine dans des indications individuelles, parmi lesquelles la névralgie post-herpétique. Une méta-analyse révèle un bénéfice significatif en faveur de la gabapentine par rapport au placebo en ce qui concerne l'amélioration substantielle des douleurs avec un NNT de 7,5^a. Les études comparatives entre la gabapentine et d'autres médicaments étaient rares et ne permettent pas de méta-analyse; on n'a pas trouvé d'autres études comparatives que celles qui sont déjà abordées dans la Fiche de transparence.

- a. Cette synthèse de Cochrane a identifié 4 études contrôlées par placebo (n = 1.121) portant sur la gabapentine dans le traitement de la névralgie post-herpétique. Toutes rapportaient des critères d'évaluation considérés comme paramètres d'une amélioration substantielle des douleurs (50% de réduction de la douleur par rapport à la ligne de base, ou une très bonne amélioration sur une échelle d'auto-notification (Patient Global Impression of Change)) et ont été intégrées dans une méta-analyse. La gabapentine (1800-3600 mg) était associée à un nombre significativement plus grand de patients dont les douleurs avaient substantiellement diminué, en comparaison au placebo (RR= 1,81; IC à 95% de 1,41 à 2,31). On en a déduit un NNT de 7,5 (IC à 95% de 5,2 à 14)².

Capsaïcine

La Revue Prescrire signale des imprécisions dans les documents d'enregistrement européens concernant le patch cutané à base de capsaïcine à doses élevées (enregistré en Europe, non disponible en Belgique)⁶. Outre les deux études publiées ayant été incluses dans la dernière synthèse de Cochrane⁷ sur ce sujet (voir la mise à jour de l'année dernière), ces documents contiennent aussi les données de 3 études non publiées menées chez des patients présentant une névralgie post-herpétique et des données issues d'études menées chez des patients atteints d'une neuropathie liée au VIH. Les résultats individuels de ces études ne sont pas toujours concordants et ce n'est qu'en combinant les résultats de quelques études qu'on aboutit à un bénéfice significatif (non spécifié, on ne cite pas les chiffres issus des groupes-témoins) en faveur de la capsaïcine à doses élevées^a. On doute par ailleurs de l'impact clinique de ces résultats.

En raison des incertitudes concernant leur efficacité, de l'absence d'études comparatives avec d'autres traitements (locaux) des douleurs neurogènes, des effets indésirables locaux importants (douleur, irritation), des effets indésirables systémiques à court terme (hypertension) et des incertitudes concernant leur innocuité à long terme (troubles cardiaques, lésions nerveuses permanentes), les patches cutanés à base de capsaïcine à doses élevées ne peuvent pas être recommandés.

- a. Aucune des deux études publiées (n = 818) n'a abouti à la réduction de la douleur moyenne déterminée au départ par les auteurs comme étant cliniquement pertinente, à savoir une réduction de 2 points sur une échelle de 0 à 10. On ne mentionne que très peu de données ou de résultats des 3 autres études non publiées. On affirme cependant que dans une analyse de 4 études sur les 5 (il n'est pas clair pour quelle raison la 5^e étude n'a pas été incluse), on a observé chez 40% des patients ayant été traités par la capsaïcine une réduction des douleurs de 2 points ou plus sur une échelle de 0-10, ce qui était significativement plus élevé que dans le groupe-témoin (on ne mentionne pas de chiffres concernant le groupe-témoin ni de test statistique)⁶.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant la névralgie trigéminal?

Carbamazépine

La dernière mise à jour de la synthèse de Cochrane au sujet de la carbamazépine dans les douleurs chroniques^a inclut une étude supplémentaire contrôlée par placebo menée en 1970. Il s'agit d'une étude croisée (n = 55) dont la méthodologie est dépassée. La carbamazépine aboutissait à de meilleurs résultats que le placebo mais la signification statistique, l'ampleur de l'effet et donc l'impact clinique ne sont pas clairs.

- a. Cette étude croisée en simple aveugle (n = 71) n'incluait pas seulement des patients présentant une névralgie trigéminaline mais également des patients atteints d'autres névralgies faciales; par contre, les résultats concernant le groupe de patients présentant une névralgie trigéminaline (n =55) sont rapportés séparément. 46 patients sur 55 déclarent ressentir un effet positif avec le traitement de 2 semaines à base de carbamazépine (dose maximale probablement de 600 mg/jour), contre 8/55 patients avec le traitement placebo (on ne rapporte pas de test statistique). L'ampleur de l'effet n'est pas quantifié. L'intégration de ces résultats dans la méta-analyse ayant été menée dans la version précédente de cette synthèse ne change rien aux conclusions de celle-ci (RR= 5,87; IC à 95% de 3,58 à 9,61; NNT= 1,5; IC à 95% de 1,3 à 1,8)⁴.

Baclofène, tizanidine et antidépresseurs

Une mise à jour de la synthèse de Cochrane sur l'utilisation de médicaments non antiépileptiques dans la névralgie trigéminaline⁸ a appliqué des critères de sélection plus contraignants pour l'inclusion des études (double aveugle, durée minimale de traitement de 2 semaines), ce qui fait que 5 des 9 études ayant été incluses dans la synthèse initiale sont maintenant exclues. De ce fait, toutes les études concernant le baclofène, l'étude contrôlée par placebo concernant la tizanidine et l'étude comparative entre la clomipramine et l'amitriptyline ont disparu de la synthèse. On n'a pas trouvé de nouvelles études. Les conclusions de la synthèse restent les mêmes: il n'y a pas suffisamment de preuves en faveur de l'efficacité des médicaments non antiépileptiques (données issues d'études portant sur la tizanidine, la tocainide, le pimozide et les collyres à base de proparacaine) dans le traitement de la névralgie trigéminaline.

Références

1. Health Technology Inquiry Service. Cannabinoids for the management of neuropathic pain: review of clinical effectiveness. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Rapid Response. 13 July 2010. http://www.cadth.ca/media/pdf/10197_cannabinoids_neuropathic_pain_htis-2.pdf.
2. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay H. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD007938. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub2.
3. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Lamotrigine for acute and chronic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 2. Art. No.: CD006044. DOI: 10.1002/14651858.CD006044.pub3.
4. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 1. Art. No.: CD005451. DOI: 10.1002/14651858.CD005451.pub2.
5. Centre fédéral d'expertise de soins de santé. Rapport coût-utilité de la vaccination contre la varicelle chez les enfants, et de la vaccination contre le zona chez les adultes en Belgique. KCE reports 151B. www.kce.fgov.be
6. Rédaction Prescrire. Capsaïcine (Qutenza®): Douleurs neuropathiques: ne pas jouer avec le feu. Rev Prescr 2010;30:250-3.
7. Derry S, Lloyd R, Moore RA, McQuay HJ. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD007393. DOI: 10.1002/14651858.CD007393.pub2.
8. Yang M; Zhou M, He L et al. Non-antiepileptic drugs for trigeminal neuralgia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 1. Art. No.: CD004029. DOI: 10.1002/14651858.CD004029.pub3.

Mise à jour de la prise en charge de la goutte

Date de recherche jusqu'au 1^{er} avril 2011

Y a-t-il de nouvelles données concernant le traitement médicamenteux de la goutte?

Il n'y a pas de nouvelles données d'après les sources que nous avons consultées.

Y a-t-il de nouvelles données concernant la prévention médicamenteuse?

En ce qui concerne l'uricostatique **fébuxostate**, deux nouvelles études comparatives avec l'allopurinol ont été publiées depuis la dernière mise à jour de la Fiche de transparence. Comparé à l'allopurinol, le fébuxostate (posologie à partir de 80 mg par jour) aboutit à de meilleurs résultats en ce qui concerne la diminution de l'acide urique, mais pas en ce qui concerne la diminution des crises de goutte ou des tophi. Durant les premières semaines de traitement, le fébuxostate est associé à davantage de crises de goutte que l'allopurinol. Le nombre de patients interrompant le traitement est également plus élevé avec le fébuxostate^a. L'efficacité du fébuxostate comparée à une dose d'allopurinol supérieure à 300 mg, et l'innocuité chez des personnes hypersensibles à l'allopurinol n'ont pas été étudiées^{3,4}. Des études post-marketing sont nécessaires pour mieux déterminer les risques et les bénéfices du fébuxostate⁴.

- a. Dans les études disponibles, une dose fixe d'allopurinol était administrée et la titration telle que recommandée dans les directives n'était pas autorisée. Trois RCT en double aveugle (FACT, APEX et CONFIRMS) ont comparé le fébuxostate (40 à 240 mg/j) à l'allopurinol (100 à 300 mg/j) chez 4.103 patients au total (durée entre 26 et 52 semaines). Tous les patients prenaient quotidiennement de la colchicine ou du naproxène. Le critère d'évaluation primaire était une uricémie inférieure à 357 µmol/L, qui était obtenue chez un nombre de patients significativement plus grand avec le fébuxostate à 80 mg/j minimum (pourcentages de réponse avec le fébuxostate à 80 mg versus l'allopurinol à 300 mg: respectivement de 53% contre 21%, 48% contre 22%, et 67% contre 42%). Le nombre de tophi ne différait pas d'un produit à l'autre. Durant les 8 premières semaines du traitement, le fébuxostate était associé à des crises de goutte chez un nombre significativement plus élevé de patients que l'allopurinol (entre 36 et 46% contre 21 à 23% avec l'allopurinol). Les autres effets indésirables n'étaient pas plus fréquents avec le fébuxostate qu'avec l'allopurinol¹⁻³.

La **pegloticase** par voie intraveineuse (non commercialisée en Belgique, apparentée à la rasburicase) est susceptible de diminuer l'uricémie et le nombre de tophi selon une étude contrôlée par placebo, mais elle est également associée à un risque accru de crises de goutte, de réactions liées à la perfusion et d'autres effets indésirables^a.

- a. Les données étaient issues de 2 RCT incluant au total 212 patients (durée de 6 mois). Tous les patients présentaient des facteurs de risque cardio-vasculaires. La pegloticase à 8 mg par voie intraveineuse toutes les 2 ou 4 semaines aboutissait à un meilleur résultat que le placebo en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire 'uricémie'. Le nombre de réponses complètes, à savoir la disparition d'un ou plusieurs tophi sans que d'autres tophi n'augmentent de taille ou que de nouveaux tophi ne se développent, était meilleur en cas d'administration toutes les 2 semaines qu'en cas d'administration mensuelle. Des effets indésirables et des crises de goutte apparaissaient plus fréquemment chez les patients traités à la pegloticase et entraînaient plus fréquemment l'abandon de l'étude (19% des patients avaient interrompu le traitement administré toutes les 2 semaines, et 20% avaient interrompu le traitement administré mensuellement), comparé au placebo (2% de patients avaient abandonné). Les réactions liées à la perfusion et les crises de goutte étaient les effets indésirables les plus fréquents, suivis par des nausées, des céphalées, et des cas de nasopharyngite. Une analyse par la Food and Drug Administration (FDA) américaine a observé des événements cardio-vasculaires chez 5% des patients dans le groupe traité à la pegloticase, contre 2% dans le groupe placebo. Tous les événements s'étaient manifestés chez des patients présentant déjà des facteurs de risque, et selon la FDA, le nombre de cas était trop peu élevé pour indiquer un risque cardio-vasculaire¹.

Références

1. Burns CM, Wortmann RL. Gout therapeutics: new drugs for an old disease. *Lancet* 2011;377:165-77.
2. Janssens HJEM. Behandeling van jicht. *Geneesmiddelenbulletin* 2010;44:109-15.
3. Anonymous. Febuxostat for gout. *Drug Ther Bull* 2010;48:78-82.
4. Neogi T. Gout. *New Engl J Med* 2011;364:443-52.

Mise à jour des troubles gastriques

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2011

Y a-t-il de nouvelles données concernant le traitement médicamenteux?

Nous n'avons pas trouvé de nouvelles preuves au sujet du traitement médicamenteux dans les sources que nous avons consultées.

Y a-t-il de nouvelles données concernant les effets indésirables?

Les IPP étant de plus en plus utilisés dans le monde occidental, on accorde une plus grande attention ces dernières années à quelques effets indésirables (toutefois rares) liés à ces médicaments. Ces données sont principalement issues d'études épidémiologiques.

La FDA américaine a émis une mise en garde contre l'augmentation potentielle du risque de fractures ostéoporotiques en cas d'utilisation d'IPP. Ceci serait particulièrement le cas à des doses plus élevées et en cas de traitement prolongé^a.

Un risque accru de pneumonie a été rapporté pour les IPP ainsi que pour les antihistaminiques H₂^b.

L'utilisation d'IPP pendant une antibiothérapie dirigée contre une infection à *Clostridium difficile*, est associée à une incidence plus élevée de récurrence de l'infection^{5,6}. D'autres effets indésirables liés à l'usage d'IPP: néphrite interstitielle aiguë⁷, colite microscopique (colite sans signes macroscopiques lors de la coloscopie)⁸ et hypomagnésémie⁹.

Dans les Folia de janvier 2011, on passait en revue les preuves concernant l'interaction entre les IPP et le clopidogrel. Les données issues d'études reprenant des critères d'évaluation cliniques ne fournissaient pas d'arguments en faveur d'une interaction cliniquement significative. Il semble donc justifié de prescrire des IPP chez des patients traités au clopidogrel présentant un risque élevé d'hémorragies gastro-intestinales¹⁰.

- a. La FDA a fait une synthèse méthodique d'études épidémiologiques publiées ces 5 dernières années et dans lesquelles la durée du traitement variait entre 1 et 12 ans. La plupart des études ont examiné des patients âgés de 50 ans et plus. La synthèse incluait 7 études, dont 6 révélaient un risque accru de fractures de la hanche, du poignet et des vertèbres. L'augmentation du risque relatif se situait entre 18 et 62%. Dans 2 études, le risque relatif augmentait lorsque la dose était augmentée, et dans 2 études, le risque augmentait en cas de traitement prolongé, deux arguments pour un lien causal^{1,2}.
- b. Une méta-analyse a réuni les résultats de 8 études observationnelles et de 23 RCT. Les études observationnelles ont constaté un risque accru de pneumonie avec les IPP (OR= 1,27; IC à 95% de 1,11 à 1,46) ainsi qu'avec les antihistaminiques H₂ (OR= 1,22; IC à 95% de 1,09 à 1,36). Le risque était le plus grand durant la première semaine de la prise (OR des IPP = 3,95; OR des antihistaminiques H₂ = 5,21). Toutes les RCT ont étudié des antihistaminiques H₂ chez des patients atteints de pneumonie nosocomiale. Comparé au sucralfate, les antihistaminiques H₂ étaient associés à un risque significativement plus élevé de pneumonie (RR = 1,33; IC à 95% de 1,04 à 1,69), mais pas par rapport au placebo (RR = 1,09; IC à 95% de 0,80 à 1,48)^{3,4}.

Il y a peu de données concernant l'innocuité des IPP en période de grossesse. Dans une grande étude de cohorte, l'utilisation d'IPP durant le premier trimestre de grossesse n'était pas associée à un risque significativement accru d'anomalies congénitales majeures^a. Les auteurs d'un éditorial se rapportant à cette étude affirment que la prudence reste néanmoins de mise et que, parmi les IPP, l'oméprazole semble pour l'instant le choix le plus sûr en termes de tératogénicité¹³.

- a. Le rapport entre l'exposition aux IPP et le risque d'anomalies congénitales a été étudié dans une cohorte rétrospective de femmes danoises. Parmi les 840.968 naissances, on comptait 5.082 cas où la mère avait pris des IPP dans les 4 semaines précédant la conception ou durant le premier trimestre de la grossesse. Le pourcentage d'enfants présentant des anomalies était significativement plus élevé par rapport au groupe témoin (2,6%) en cas d'exposition dans les 4 semaines précédant la conception (3,9%, adjusted OR= 1,39; IC à 95% de 1,10 à 1,76), mais pas en cas d'exposition durant le premier trimestre de grossesse (3,2%, adjusted OR= 1,10; IC à 95% de 0,91 à 1,34)^{11,12}.

Références

1. FDA Drug safety communication: possible increased risk of fractures of the hip, wrist and spine with the use of proton pump inhibitors. 25 May 2010. www.fda.gov
2. Anonymous. Nochmals: Knochenbrüche unter Protonenpumpenhemmern. *Arznei-Telegramm* 2010;41:66.
3. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:310-9.
4. Dressler DD. PPIs and H2-blokkers: not so benign. *J Watch Hospital Medicine* February 14, 2011. Comment on: Eom CS, Jeon CY, Lim JW, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:310-9.
5. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, et al. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Int Med* 2010;170:772-8.
6. Fekete T. Concurrent PPIs and antibiotics for incident *C. difficile* infection were associated with increased risk for recurrent infection. *ACP J Club* 2010;153:JC4-12. Comment on: Linsky A, Gupta K, Lawler EV, et al. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Int Med* 2010;170:772-8.
7. Ray S, Delaney M, Muller AF. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis; *BMJ* 2010;341:668-70.
8. Bjorkman DJ. Do proton-pump inhibitors cause microscopic colitis? *J Watch Gastroenterology* October 22, 2010. Comment on: Keszthelyi D, Jansen SV, Schouten GA, de Kort S, et al. Proton pump inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1124-8.
9. Anonymous. Oméprazole: hypomagnésémies symptomatiques. *Revue Prescrire* 2010;30:672.
10. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Inhibiteurs de la pompe à protons et clopidogrel: pas de preuves d'une interaction cliniquement significative. *Folia Pharmacotherapeutica* 2011;38:6-7.
11. Pasternak B, Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2010;363:2114-23.
12. Johnson DA. Are proton-pump inhibitors safe during early pregnancy? *J Watch Gastroenterology* January 21, 2011. Comment on: Pasternak B, Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2010;363:2114-23.
13. Mitchell AA. Proton-pump inhibitors and birth defects – some reassurance, but more needed. *N Engl J Med* 2010;362:2161-3.

Mise à jour obésité

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2011

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement non médicamenteux?

Régime

Dans une étude randomisée chez des personnes ayant suivi un régime pauvre en calories, un régime riches en protéines était associé à un bénéfice modeste, en comparaison à un régime pauvre en protéines. De même, un régime à « index glycémique faible » donnait de meilleurs résultats qu'un régime à « index glycémique élevé ». La différence de 2 kg après 26 semaines est cependant modeste^{a,1}. Des études de suivi sont nécessaires pour déterminer si un régime riche en protéines et à index glycémique faible est également en mesure de prévenir la prise de poids à plus long terme² et s'il est associé à un bénéfice cardio-vasculaire.

Dans une autre étude randomisée, un régime pauvre en glucides ainsi qu'un régime pauvre en graisses, tous deux associés à une prise en charge comportementale, aboutissaient à une perte de poids de 7% après 2 ans. Le régime pauvre en glucides avait un meilleur effet sur le HDL que le régime pauvre en graisses, mais il était également associé à davantage d'effets indésirables et un taux plus élevé d'abandon thérapeutique^{b,3}.

Une étude prospective menée à grande échelle suggère qu'un régime pauvre en glucides et riche en légumes est associé à moins de mortalité qu'un régime pauvre en glucides et riche en produits d'origine animale⁴. Une étude épidémiologique à elle seule ne permet toutefois pas d'établir des liens de causalité entre le type de régime et la mortalité⁵.

D'après une RCT de petite taille, menée chez des personnes d'âge moyen présentant un surpoids et ayant suivi un régime pauvre en calories pendant 12 semaines, le fait de boire un demi-litre d'eau avant chaque repas peut engendrer une perte de poids supplémentaire de 2 kg⁶.

Exercices physiques

D'après une étude de cohorte prospective menée auprès de 3.554 hommes et femmes dans la population générale, des exercices physiques réguliers à l'âge de jeune adulte (18 à 30 ans) peuvent avoir un impact positif sur la prise de poids à l'âge moyen. Sur une période de vingt ans, les hommes ayant fait des exercices physiques réguliers prenaient en moyenne 2,6 kg de moins que les hommes qui n'en avaient pas fait; chez les femmes, la différence s'élevait en moyenne à 6,1 kg⁷.

Prise en charge combinée

Un 'health technology assessment' a étudié l'effet d'une prise en charge combinant un régime, des exercices physiques et/ou une thérapie comportementale chez des personnes présentant un surpoids ou de l'obésité^{c,8}. La prise en charge combinée était associée en général à de meilleurs résultats que la monothérapie ou que les soins habituels, mais la différence était minime.

Une RCT publiée après cette synthèse méthodique a observé, après deux ans de suivi, que la prise en charge combinée était associée à une plus grande perte de poids que les soins habituels chez des personnes présentant un surpoids^{d,9,10}. Le bénéfice était limité (perte moyenne de 7,4 kg en cas de suivi « face to face » contre 6,4 kg en cas de suivi par téléphone et contre 2 kg dans le groupe témoin). On a constaté une meilleure qualité de vie dans les groupes d'intervention que dans le groupe témoin après 1 an, mais pas après 2 ans. Les points forts de cette étude sont le très faible taux d'abandon (8%) et la durée du suivi (2 ans)⁹.

Même chez les personnes gravement obèses, la combinaison d'un régime et d'activités physiques peut aboutir à un bénéfice modeste de quelques kilos, en comparaison à un régime seul^{e,11}.

- a. 773 participants ayant perdu au moins 8% de leur poids avec un régime pauvre en calories, ont été randomisés entre cinq groupes: un régime pauvre en protéines et à faible index glycémique, un régime pauvre en protéines et à index glycémique élevé, un régime riche en protéines et à faible index glycémique, un régime riche en protéines et à index glycémique élevé et un groupe témoin². Le taux d'abandon après 26 semaines s'élevait à 29% et était plus faible avec le régime riche en protéines et à faible index glycémique (resp. 26,4% et 25,6%) qu'avec le régime pauvre en protéines et à index glycémique élevé (37,4%, $p < 0,01$). D'après une analyse intention-to-treat, la prise de poids était plus limitée (0,93 kg en moyenne) dans les groupes ayant suivi le régime riche en protéines que dans les groupes ayant suivi un régime pauvre en protéines ($p = 0,003$); la prise de poids était plus faible de 0,95 kg dans les groupes ayant suivi un régime à faible index glycémique par rapport au groupe ayant suivi un régime à index glycémique élevé ($p = 0,003$). On n'a pas observé de différences en ce qui concerne les effets indésirables.
- b. 307 participants ayant un IMC de 36 en moyenne (âge moyen de 45,5 ans) ont été randomisés entre un régime pauvre en glucides (20 g de glucides/j pendant 3 mois, suivi par une augmentation hebdomadaire de 5 g/jour jusqu'à ce que le poids souhaité soit atteint) ou un régime pauvre en graisses (de 1200 à 1800 kcal/j, $\leq 30\%$ de graisses), qui étaient combinés dans les deux cas à une prise en charge comportementale³. Après 3 mois, la perte de poids était plus importante avec le régime pauvre en glucides (9,5 kg contre 8,4 kg avec le régime pauvre en graisses, $p = 0,019$), mais pas après 6, 12 ou 24 mois. Le taux d'abandon après 2 ans (données manquantes ou abandon thérapeutique) était de 42% avec le régime pauvre en glucides et de 32% avec le régime pauvre en graisses.
- c. Le rapport du 'Health Technology Assessment' de Loveman et al. incluait 12 RCT chez un total de 4.099 personnes dont l'IMC > 25 ; la période de suivi durait entre 18 et 54 mois⁸. En raison de la grande hétérogénéité des interventions étudiées, on n'a pas fait de méta-analyse. Cinq RCT ont comparé une prise en charge combinée avec un groupe comparatif non actif (soins habituels non spécifiés, absence d'instructions pour perdre du poids, ou conseils limités), dont trois ont rapporté un résultat significativement meilleur avec l'approche combinée. Deux RCT ont comparé des stratégies combinées et n'ont pas trouvé de différences en fonction de la composition du régime. Quatre RCT ont comparé des stratégies combinées dont la composante physique variait, et ont relevé des résultats contradictoires. Une RCT variait l'intervalle entre lequel les objectifs devaient être atteints (objectif à atteindre quotidiennement ou hebdomadairement), mais elle ne mentionnait pas de test statistique.
- d. 442 femmes avec un IMC ≥ 25 (âge moyen de 44 ans) ont été randomisées entre une prise en charge combinée incluant des visites individuelles, une prise en charge combinée avec un suivi par téléphone et un groupe témoin^{9,10}. La prise en charge consistait en un régime pauvre en calories basé sur des repas tout prêts, une activité physique d'au moins 30 minutes pendant 5 jours par semaine, et des conseils. Le groupe témoin recevait les conseils d'un diététicien au début de l'étude et après 6 mois, suivis par des contacts mensuels par e-mail ou par téléphone. La perte de poids après 2 ans était de 7,4 kg en moyenne dans le groupe ayant bénéficié des contacts « face-to-face » (IC à 95% de 6,1 à 8,7 kg), de 6,2 kg en moyenne dans le groupe ayant bénéficié de contacts téléphoniques (IC à 95% de 4,9 à 7,6 kg) et de 2 kg en moyenne dans le groupe témoin (IC à 95% de 0,6 à 3,3 kg, $p < 0,001$ par rapport aux groupes d'intervention). A ce moment-là, 62% du groupe "face-to-face", 56% du groupe "téléphonique" et 29% du groupe témoin avaient maintenu la perte de poids initiale de 5%. Après 2 ans, on n'a pas constaté d'effet statistiquement significatif en ce qui concerne la bonne condition physique, le taux de cholestérol, la qualité de vie physique ou mentale, ou la dépression.
- e. Dans une RCT incluant 130 adultes gravement obèses, l'intervention intensive consistait en un régime combiné à des efforts physiques moyens réguliers (min. 1 heure par jour 5 jours par semaine) pendant 1 an¹¹. Dans le groupe témoin, on ne commençait l'activité physique qu'après 6 mois. La perte de poids moyenne après 6 mois était de 10,9 kg dans le groupe d'intervention contre 8,2 kg dans le groupe témoin ($p = 0,02$). Après 12 mois, la perte de poids était comparable dans les deux groupes (12,1 kg dans le groupe d'intervention et 9,9 kg dans le groupe témoin, $p = 0,25$).

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement médicamenteux?

Il ressort d'une étude contrôlée par placebo de 56 semaines chez 1.742 patients obèses que l'association de naltrexone et de bupropione est efficace en ce qui concerne la perte de poids: la perte de poids moyenne était de 6,1% avec l'association « naltrexone 32 mg + bupropione », de 5% avec l'association « naltrexone 16 mg + bupropione » et de 1,3% avec le placebo¹². La moitié des patients a cependant abandonné l'étude, surtout dans les 16 premières semaines du traitement. La *Food and Drug Administration* américaine attend que d'autres études soient menées au sujet du risque cardiovasculaire en cas d'utilisation prolongée dans de plus grands groupes de patients pour décider de l'enregistrement¹³.

La lorcaserine, un agoniste sélectif du récepteur sérotoninergique 2C, aboutissait, dans une étude contrôlée par placebo chez 1.595 patients présentant un surpoids, à une perte de poids statistiquement significative mais modeste (5,8 kg avec la lorcaserine contre 2,2 kg avec le placebo après 1 an). La moitié des patients ont arrêté le traitement^{14,15}. La lorcaserine n'est enregistrée dans aucun pays pour le moment.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement de l'obésité chez les enfants et les adolescents?

La qualité des études concernant le contrôle du poids chez les enfants et les adolescents s'est fortement améliorée ces dernières années¹⁶. Il ressort d'une synthèse méthodique d'études contrôlées que les programmes non médicamenteux ont un effet positif sur l'IMC à court terme (6 à 12 mois après le début de l'intervention)^{a,17}. Le bénéfice au niveau de l'IMC varie de 0,3 à 3,3 kg/m³. Les interventions qui récoltent le plus d'effet sont les programmes moyennement à très intensifs qui proposent à la fois des conseils diététiques, des exercices physiques et des techniques comportementales. En première ligne, les programmes combinés d'intensité limitée (entre 4 et 8 heures de contact) aboutissent également à des résultats positifs à court terme. Les études qui se focalisent sur une prise en charge spécifique (utilisation d'un podomètre ou limitation de la télévision et de l'ordinateur) trouvent des résultats contradictoires.

Une étude randomisée publiée ultérieurement, menée auprès de 4.603 enfants américains en sixième primaire présentant un risque élevé d'obésité, a étudié l'effet d'un programme scolaire durant trois ans. Le programme était constitué des thèmes suivants, abordés tout au long des trois années: alimentation, activité physique, comportement (entre autres auto-surveillance et influence des camarades de classe). Après trois ans, il n'y avait pas de différence entre le groupe d'intervention et le groupe témoin en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire « surpoids ou obésité », mais il y avait une différence en ce qui concerne le critère d'évaluation « obésité »^{b,18,19}. On ignore quel est l'effet de tels programmes scolaires à plus long terme¹⁸, et il n'est pas clair non plus s'ils sont réalisables également en dehors des Etats-Unis²⁰.

- a. La synthèse méthodique incluait 11 études cliniques contrôlées sur l'effet d'interventions non médicamenteuses à court terme chez 1.099 enfants et adolescents présentant un surpoids¹⁷. Les trois études proposant un programme d'une intensité modérée à forte (durée de contact entre 36 et 98 heures) obtenaient le plus grand effet: la différence en ce qui concerne l'IMC était de 1,9 à 3,3 kg/m³ après 12 mois, en comparaison au groupe témoin, l'ampleur de l'effet des études réunies étant de 1,01 (IC à 95% de 0,78 à 1,24), autrement dit un effet important. Ces programmes intensifs sont constitués dans chaque cas des trois composantes suivantes: régime, activité physique et techniques comportementales. Trois études se sont penchées sur une courte intervention par un médecin (entre 4 et 8 heures), consistant également en des conseils diététiques, des conseils concernant l'activité physique et des techniques comportementales. Une analyse réunissant les trois études a trouvé, 3 à 6 mois après l'intervention, un effet significatif et modéré sur l'IMC (ampleur de l'effet= 0,39; IC à 95% de 0,11 à 0,66). Les études se focalisant sur une stratégie spécifique ont étudié un programme non intensif et ont trouvé des résultats contradictoires. L'utilisation d'un podomètre n'avait pas d'effet. La limitation du temps passé devant l'ordinateur ou la télévision avait toutefois un impact positif à court terme sur l'IMC des enfants de maternelle.

Un article de synthèse dans le *Lancet* mentionnait une synthèse méthodique d'études contrôlées de haute qualité ayant étudié l'effet de programmes scolaires préventifs²⁰. Dans le groupe d'intervention, le risque de développer du surpoids ou de l'obésité était plus faible que dans le groupe témoin. Plus le programme durait longtemps, plus le résultat s'améliorait^{a,21}.

- a. La synthèse méthodique incluait 19 études cliniques contrôlées de bonne qualité méthodologique. Le risque de surpoids ou d'obésité était plus faible dans le groupe ayant bénéficié de l'intervention que dans le groupe témoin (OR= 0,74; IC à 95% de 0,60 à 0,92). Lorsque l'intervention durait plus d'un an, le risque de développer de l'obésité (par rapport au groupe témoin) était encore plus faible que lors des interventions de courte durée (OR= 0,81 (IC à 95% de 0,68 à 0,92) pour une intervention durant entre 1 et 2 ans, OR=0,59 (IC à 95% de 0,37 à 0,94) pour une intervention durant plus de 2 ans).
- b. Les enfants étaient issus de 42 écoles et l'âge moyen initial était de 11,3 ans^{18,19}. Pour 59% des enfants, on a obtenu l'autorisation de les faire participer au programme. En ce qui concerne le critère d'évaluation primaire « surpoids ou obésité », on a constaté une diminution de 4,5% de la prévalence dans le groupe ayant bénéficié de l'intervention, contre 4,1% dans le groupe témoin (p=0,92, non significatif). En ce qui concerne la prévalence du critère d'évaluation « obésité », la différence était tout juste significative (-5,5% contre - 3,8%, OR= 0,81; IC à 95% de 0,66 à 1, p=0,05).

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant la chirurgie bariatrique?

Il n'y a pas d'études randomisée sur la chirurgie bariatrique chez les enfants et les adolescents²⁰. Une synthèse méthodique d'études observationnelles (âge entre 9 et 21 ans, IMC entre 26 et 95) avec une période de suivi d'au moins 1 an, a observé une diminution considérable de l'IMC (IC à 95% de 17,8 à 22,3 pour 'gastric bypass'; de 10,6 à 13,7 pour 'gastric banding'), mais des complications survenaient fréquemment, dont certaines étaient potentiellement fatales dans le cas du bypass gastrique (choc, embolie pulmonaire, hémorragies post-opératoires, obstruction gastro-intestinale). Des études de longue durée sont nécessaires pour vérifier si la diminution de la morbidité et de la mortalité suite à la chirurgie bariatrique contrebalance les risques de complications graves et les manques nutritionnels perpétuels²⁰.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant les effets indésirables?

Depuis la commercialisation de l'orlistat en vente libre, l'agence européenne des médicaments (EMA) et la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine ont publié plusieurs mises en garde contre ses effets indésirables. Les patients traités à la lévothyroxine ou recevant un antiépileptique, doivent consulter leur médecin avant de prendre de l'orlistat. Il en va de même pour l'utilisation concomitante d'autres médicaments (ciclosporine, contraceptifs oraux,...) ou de vitamines liposolubles dont la résorption peut être diminuée par l'orlistat²².

Références

1. Meinert Larsen T, Dalskov SM, van Baak M, et al. Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance. *N Engl J Med* 2010;363:2102-13.
2. Ludwig DS, Ebbeling CB. Weight-loss maintenance – mind over matter? *N Engl J Med* 2010;363:2159-61.
3. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:147-57.
4. Fung TT et al. Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: two cohort studies. *Ann Intern Med* 2010;153:289-98.
5. Mooloo J. Low-carbohydrate diets – plants- vs. animal-based – and mortality. *Jwatch* October 12, 2010. Comment on: Fung TT et al. Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: two cohort studies. *Ann Intern Med* 2010;153:289-98.
6. EvidenceUpdates 2010. Comment on: Dennis EA, Dengo AL, Comber DL. Water consumption increases weight loss during a hypocaloric diet intervention in middle-aged and older adults. *Obesity* 2010;18:300-7.
7. Hankinson AL, Daviglius ML, Bouchard C, et al. Maintaining a high physical activity level over 20 years and weight gain. *JAMA* 2010;304:2603-10.
8. Loveman E, Frampton GK, Shepherd J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of long-term weight management schemes for adults: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2011;Vol 15: No 2. DOI:10.3310/hta15020
9. Rock CL, Flatt SW, Sherwood NE, et al. Effect of a free prepared meal and incentivized weight loss program on weight loss and weight loss maintenance in obese and overweight women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1803-11.
10. Schwenk TL. More work on weight loss. *Journal Watch* 2010, October 19. Comment on: Rock CL, Flatt SW, Sherwood NE, et al. Effect of a free prepared meal and incentivized weight loss program on weight loss and weight loss maintenance in obese and overweight women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1803-11.

11. Goodpaster BH, DeLany JP, Otto AD, et al. Effects of diet and physical activity interventions on weight loss and cardiometabolic risk factors in severely obese adults. A randomized trial. *JAMA* 2010;304:1795-1802.
12. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:595-605.
13. Radia H. US FDA rejects combination product naltrexone with bupropion for obesity. *NeLM* 02/02/2011.
14. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010;363:245-56.
15. Brett AS. A new, but not yet approved, weight loss drug. *Journal Watch* July 29, 2010. Commentary on: Smith SR et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010;363:245-56.
16. Chevalier P. Efficacité des interventions pour le contrôle du poids chez l'enfant. *Minerva* 2010;9:116-7. Comment on: Whitlock EP, O'Connor EA, Williams SB, et al. Effectiveness of weight management interventions in children: a targeted systematic review for the USPSTF. *Pediatrics* 2010;125:e396-e418.
17. Whitlock EP, O'Connor EA, Williams SB, et al. Effectiveness of weight management interventions in children: a targeted systematic review for the USPSTF. *Pediatrics* 2010;125:e396-e418.
18. Bauchner H. A school-based intervention to reduce risk for obesity and diabetes. *Jwatch* July 14, 2010. Commentary on: The HEALTHY study group. A school-based intervention for diabetes risk reduction. *N Engl J Med* 2010;363:445-453. Doi:10.1056/NEJMoa1001933.
19. The HEALTHY study group. A school-based intervention for diabetes risk reduction. *N Engl J Med* 2010;363:445-453. Doi:10.1056/NEJMoa1001933.
20. Han JC, Lawlor DA, Kimm SYS. Childhood obesity. *Lancet* 2010;375:1737-48.
21. Gonzalez-Suarez C, Worley A, Grimmer-Somers K, Dones V. School-based interventions on childhood obesity. A meta-analysis. *Am J Prev Med* 2009;37:418-27.
22. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance: effets indésirables de l'orlistat. *Folia Pharmacotherapeutica* 2010;37:90.

Mise à jour ostéoporose

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2011

Y a-t-il de nouvelles données concernant la prise en charge non médicamenteuse de l'ostéoporose?

Les données concernant l'effet des **exercices physiques** sur la prévention des fractures ostéoporotiques sont limitées. Il ressort du suivi de 7 ans qui a été fait au sujet d'une RCT publiée antérieurement, qu'un exercice physique régulier nécessitant une charge mécanique élevée, tel que la promenade, diminue significativement l'incidence de fractures de la hanche^a.

- a. Suivi ouvert d'une RCT ayant été publiée antérieurement; dans l'étude d'origine, 160 femmes présentant une ostéopénie avaient été randomisées entre des exercices physiques (principalement avec mise à charge) et l'absence de traitement. Le suivi actuel dure 7 ans; au début de l'étude, l'âge moyen était de 72 ans. L'incidence totale des fractures ne différait pas significativement, mais dans le groupe ayant suivi les exercices physiques, les cas de fractures de la hanche étaient significativement moins fréquents: 0 contre 5 fractures; $p=0,02^1$.

Y a-t-il de nouvelles données concernant la prise en charge médicamenteuse de l'ostéoporose?

Il ressortait d'une étude antérieure que l'injection annuelle de 300.000 UI de **vitamine D** chez des personnes âgées en relativement bonne santé ne protégeait pas contre les fractures non vertébrales ou les chutes [Rheumatology 2007;46:1852-7, commenté dans les mises à jour des FT dans les Folia de décembre 2009]. Dans une RCT récente contrôlée par placebo, on a étudié l'administration annuelle d'une dose élevée de vitamine D par voie orale (500.000 UI) chez des femmes présentant un risque accru de fracture. Après 3 ans de traitement, on a constaté une étonnante augmentation du nombre de fractures (14 contre 11%) et une incidence accrue de chutes (74 contre 68%) dans le groupe traité par des doses élevées de vitamine D^a.

- a. RCT en double aveugle incluant 2.256 femmes âgées de 70 ans ou plus, présentant un risque accru de fracture. Les patients ont été randomisés entre un traitement oral de 500.000 UI de vitamine D, 1x/an, pendant 3 années consécutives, et un placebo. L'incidence des chutes était plus élevée dans le groupe traité activement que dans le groupe placebo: 74 contre 68% (RR= 1,15; IC à 95% de 1,02 à 1,30). Le risque de fracture était lui aussi plus élevé dans le groupe traité par les doses élevées de vitamine D (RR= 1,26; IC à 95% de 1,00 à 1,59)^{2,3}.

La controverse subsiste toujours sur la possibilité d'un risque cardio-vasculaire accru associé aux **suppléments de calcium**. En 2010, les auteurs d'une méta-analyse concluaient que les suppléments de calcium sans vitamine D étaient associés à un risque modérément accru d'infarctus du myocarde^a. Ce même groupe d'étude a récemment publié une mise à jour de sa méta-analyse; les auteurs concluent que les suppléments de calcium, qu'ils soient associés ou non à de la vitamine D, augmentent modérément le risque d'IAM ou d'AVC^b. Les auteurs d'un éditorial se rapportant à cette étude émettent cependant des objections sévères contre la méthodologie de la méta-analyse et affirment que, en l'absence d'études supplémentaires, il est impossible de tirer des conclusions au sujet de l'innocuité des suppléments de calcium et de vitamine D⁸. Pour l'instant, la prise quotidienne de calcium (1 à 1,2 g p.j.) en association avec de la vitamine D (800 UI p.j.) reste recommandée chez les personnes présentant un risque élevé de déficience et chez les patients recevant un traitement médicamenteux contre l'ostéoporose.

- a. Méta-analyse de 15 RCT incluant au total 20.072 patients: des suppléments de calcium sans vitamine D ont été comparés à un placebo. L'utilisation de suppléments de calcium était associée à un risque accru d'infarctus du myocarde: hazard ratio= 1,31; IC à 95% de 1,02 à 1,67. L'incidence d'AVC et la mortalité n'avaient pas significativement augmenté dans le groupe traité par des suppléments de calcium. L'interprétation de ces résultats est problématique étant donné qu'aucune des études incluses ne reprenait l'infarctus du myocarde comme critère d'évaluation primaire; par ailleurs, les critères d'évaluation cardio-vasculaires n'ont pas été rassemblés de manière systématique^{4,6}.

- b. Méta-analyse de 3 RCT incluant plus de 20.000 participants, dans lesquelles l'association 'calcium + vitamine D' a été comparée à un placebo. Les études duraient en moyenne 6 ans. Le traitement avec les suppléments était associé à un risque accru d'infarctus du myocarde (RR= 1,21; IC à 95% de 1,01 à 1,44) et d'AVC (RR= 1,10; IC à 95% de 1,00 à 1,43). Cette méta-analyse présente le même type de limites méthodologiques que la publication précitée de ce groupe d'étude⁷.

Les **bisphosphonates** étant de plus en plus utilisés, certains effets indésirables potentiels mais rares de ces médicaments font l'objet d'une attention croissante. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de déterminer avec certitude un lien causal entre l'usage des bisphosphonates et les effets indésirables tels que la fibrillation auriculaire, l'ostéonécrose de la mâchoire ou le cancer de l'oesophage⁹.

En ce qui concerne les fractures fémorales atypiques, l'agence européenne des médicaments EMA a récemment décidé qu'il s'agissait d'un effet de classe des bisphosphonates. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des divers bisphosphonates sera donc adapté en ce sens¹⁰.

Les prescriptions de sécurité concernant l'usage du zolédronate par voie intraveineuse ont été élargies en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë. Avant chaque traitement, la clairance de la créatinine doit être mesurée; le traitement ne peut pas être instauré en dessous de 35 ml/min¹¹.

Y a-t-il de nouvelles données épidémiologiques?

Outre l'outil FRAX développé par l'OMS, il existe plusieurs autres modèles permettant de prévoir le risque d'une DMO faible et/ou de fractures. La valeur prédictive de ces modèles est limitée et les versions plus simples ne sont pas moins bonnes que les instruments plus complexes incluant une mesure de la DMO¹². Tous ces modèles sont toutefois basés sur des études épidémiologiques. Aucune RCT ayant étudié l'effet du dépistage sur les critères d'évaluation liés aux fractures n'est disponible jusqu'à ce jour.

Références

1. Korpelainen R, Keinänen-Kiukaanniemi S, Nieminen P, et al. Long-term outcomes of exercise: follow-up of a randomized trial in older women with osteopenia. *Arch Int Med* 2010;170:1548-56.
2. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women. *JAMA* 2010;303:1815-22.
3. Cummings SR. A single, annual, high dose of oral vitamin D increased falls and fractures in older women. *ACP Journal Club* 2010;153:JC3-3. Comment on: Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women. *JAMA* 2010;303:1815-22.
4. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691.
5. Ensrud KE. Review: calcium supplements increase risk for myocardial infarction but not mortality or stroke in adults. *ACP Journal Club* 2010;153:JC5-7. Comment on: Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691.
6. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Suppléments en calcium: risque d'infarctus du myocarde? *Folia Pharmacotherapeutica* 2010;37:108.
7. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d2040.
8. Abrahamsen B, Sahota O. Do calcium plus vitamin D supplements increase cardiovascular risk? *BMJ* 2011;342:d2080.
9. Anonymous. Diphosphonates et fibrillation auriculaire: les résultats de quelques essais incitent à la prudence. *Revue Prescrire* 2010;30:908-10.
10. EMA concludes class review of bisphosphonates and atypical fractures. 15 avril 2011; www.ema.europa.eu

11. Anonymous. Dialyse und Tod unter bisphosphonat zoledronat (Aclasta). Arznei-Telegramm 2010;41:42.

12. Nelson HD, Haney EM, Dana T, et al. Screening for osteoporosis: an update from the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Int Med 2010;153:99-111.

Mise à jour sevrage tabagique

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2011

Y a-t-il de nouvelles données épidémiologiques?

L'hypothèse selon laquelle le sevrage tabagique en période péri-opératoire entraînerait davantage de complications pulmonaires post-opératoires s'avère fausse¹. Le sevrage tabagique en période péri-opératoire induit une diminution de l'incidence des complications post-opératoires en général et une amélioration de la cicatrisation².

Y a-t-il de nouvelles données concernant la prise en charge non médicamenteuse du sevrage tabagique?

Une synthèse de Cochrane tente de réunir via internet les preuves disponibles au sujet des programmes de sevrage tabagique, mais en raison de la grande hétérogénéité des interventions, on ne peut pas en tirer beaucoup de conclusions. Les programmes proposant des informations à la mesure du patient individuel et incluant des prises de contact régulières, pourraient être plus efficaces que les programmes standard³. Il ressort d'une RCT supplémentaire que l'ajout de conseils téléphoniques à un programme internet augmente encore davantage l'efficacité⁴.

Bien qu'il soit connu que les conseils concernant le sevrage tabagique par le médecin traitant ou le pharmacien peuvent être utiles, ils sont rarement intégrés dans la pratique clinique de routine. Un programme de formation médicale continue concernant les conseils de sevrage tabagique rendait les médecins plus assurés et plus disposés à donner des conseils. Chez les pharmaciens, la fréquence des conseils en matière de sevrage tabagique restait faible⁵.

Y a-t-il de nouvelles données concernant la prise en charge médicamenteuse du sevrage tabagique?

La cigarette dite « électronique » est commercialisée sur internet et vantée comme étant une alternative moins nocive pour les cigarettes en papier conventionnelles. Un liquide est chauffé dans ces appareils, libérant des vapeurs à inhaler pouvant contenir de la nicotine. L'innocuité chez des usagers adultes n'a jamais été établie et les variantes libérant de la nicotine peuvent s'avérer dangereuses lorsqu'elles tombent entre les mains d'enfants⁶. L'AFMPS met donc en garde contre l'achat de ces produits⁷.

Il ressort d'une étude randomisée incluant 1.500 fumeurs que tous les traitements étudiés (nicotine sous forme d'un dispositif transdermique, comprimé à sucer à base de nicotine ou une combinaison des deux formes; la bupropione, seule ou en association avec un comprimé à sucer à base de nicotine) étaient plus efficaces que le placebo pour parvenir à un arrêt de la consommation de tabac qui se maintienne encore après 6 mois. On n'a pas observé de différences significatives entre les différents traitements après 6 mois^a.

- a. Les pourcentages de sevrage tabagique après 6 mois étaient de 22% dans le groupe placebo, 32% avec la bupropione, 34% avec le comprimé à sucer à base de nicotine, 34% avec le dispositif transdermique à base de nicotine, 40% avec l'association 'comprimé à sucer + dispositif transdermique à base de nicotine, et de 33% avec l'association 'bupropione et comprimé à sucer à base de nicotine^{8,9}.

Une mise à jour de la synthèse de Cochrane sur la varénicline dans le sevrage tabagique nuance la conclusion de la synthèse précédente. Avec l'inclusion d'une nouvelle étude de petite taille (2 RCT incluant au total 778 fumeurs: RR= 1,13; IC à 95% de 0,94 à 1,35), la différence entre la varénicline et le traitement nicotinique de substitution dans le sevrage tabagique sur 6 mois n'est plus significative¹⁰.

Etudes menées auprès de populations spécifiques

La prévalence du tabagisme est beaucoup plus élevée chez les personnes schizophrènes que dans la population générale, et le degré de dépendance à la nicotine est souvent bien plus grave. En raison de l'interaction entre la bupropione et la plupart des antipsychotiques (par le biais du cytochrome P450) et de l'action dopaminergique de ce médicament, on craignait, sur une base purement théorique, que l'usage de la bupropione pourrait aggraver l'état psychique du patient schizophrène. Il ressort toutefois d'une méta-analyse récente que la bupropione, éventuellement associée à un traitement nicotinique de substitution, est efficace dans le sevrage tabagique chez cette population, sans qu'il y ait des effets nocifs sur l'état psychique^a.

- a. Méta-analyse de 7 RCT incluant au total 260 patients schizophrènes présentant une dépendance au tabac. La bupropione à 150 mg/j pendant 12 semaines, éventuellement associée à un traitement nicotinique de substitution, a été comparée à un placebo. Pratiquement tous les patients recevaient en outre un soutien psychologique en groupe. Après 6 mois, le pourcentage de sevrage était significativement plus élevé dans le groupe traité à la bupropione, comparé au placebo: 22 contre 8%; NNT= 7. Il n'y avait pas de différence entre le groupe traité à la bupropione et le groupe placebo en ce qui concerne les symptômes positifs, négatifs ou dépressifs¹¹⁻¹³.

Les personnes souffrant de maladies psychiatriques sont souvent également des fumeurs invétérés, et les initiatives de sevrage tabagique sont rares dans le secteur des soins de santé mentale. Il ressort d'une étude menée chez des vétérans de guerre américains souffrant d'un trouble de stress post-traumatique qu'un traitement de sevrage tabagique très intensif intégré dans les soins de santé mentale était plus efficace qu'un traitement standard dans une clinique spécialisée dans le sevrage tabagique. Le sevrage tabagique n'était pas associé à une détérioration des symptômes psychiatriques^a.

- a. RCT auprès de 943 vétérans de guerre ayant été traités en pratique ambulatoire dans des cliniques spécialisées pour un trouble de stress post-traumatique (TSPT). Une dépression avait été diagnostiquée chez environ la moitié des patients. Les patients avaient été randomisés entre une assistance personnelle au sevrage tabagique très intensive (8 sessions hebdomadaires avec un suivi) au sein de la clinique TSPT, éventuellement combinée avec des médicaments, et un traitement standard dans une clinique spécialisée dans le sevrage tabagique. Un sevrage tabagique permanent était obtenu chez 8,9% des personnes ayant été assistées dans le cadre des soins de santé mentale, et chez 4,5% des personnes traitées dans une clinique de sevrage tabagique (OR= 2,26; IC à 95% de 1,30 à 3,91)¹⁴.

Chez les patients hospitalisés atteints d'un syndrome coronarien aigu, l'ajout de bupropione à un programme de soutien intensif non médicamenteux n'aboutissait pas à des pourcentages de sevrage plus élevés^a.

- a. RCT en double aveugle incluant 151 fumeurs hospitalisés en raison d'un syndrome coronarien aigu. La bupropione à 150-300 mg/j pendant 8 semaines a été comparée à un placebo. Tous les fumeurs bénéficiaient en outre d'une assistance intensive au sein de l'hôpital, puis d'une assistance téléphonique à domicile. Après 1 an, le pourcentage de sevrage était de 31% dans le groupe traité par la bupropione et de 33% dans le groupe placebo, une différence non significative. Il n'y avait pas non plus de différences significatives en ce qui concerne l'incidence d'infarctus du myocarde ou d'autres syndromes coronariens aigus, le risque d'une nouvelle hospitalisation, la mortalité, la tension artérielle et l'IMC¹⁵.

Références

1. Myers K, Hajek P, Hinds C, McRobbie H. Stopping smoking shortly before surgery and postoperative complications. *Arch Int Med* published online march 14 2011;doi:10.1001/archintmed.2011.97
2. Thomsen T, Villebro N, Møller AM. Interventions for preoperative smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD002294. DOI: 10.1002/14651858.CD002294.pub3.
3. Civljak M, Sheikh A, Stead LF, Car J. Internet-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD007078. DOI: 10.1002/14651858.CD007078.pub3.
4. Graham AL, Cobb NK, Papandatos GD, et al. A randomized trial of internet and telephone treatment for smoking cessation. *Arch Int Med* 2011;171:46-53.

5. Prokhoreov AV, Hudmon KS, Marani S, et al. Engaging physicians and pharmacists in providing smoking cessation counseling. *Arch Int Med* 2010;170:1640-6.
6. Yamin CK, Bitton A, Bates DW. E-cigarettes: a rapidly growing internet phenomenon. *Ann Int Med* 2010;153:607-9.
7. AFMPS. Communication de l'AFMPS et du SPF Santé publique relative à «La cigarette électronique». 5 mai 2010. www.fagg-afmps.be
8. Gonzalez D. Nicotine patch plus lozenges increased smoking cessation rate more than placebo. *ACP J Club* 2010;152:JC5-2. Comment on: Piper ME, Smith SS, Schlam TR, et al. A randomized placebo-controlled clinical trial of 5 smoking cessation pharmacotherapies. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1253-62.
9. Piper ME, Smith SS, Schlam TR, et al. A randomized placebo-controlled clinical trial of 5 smoking cessation pharmacotherapies. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1253-62.
10. Cahill K, Ussher MH. Cannabinoid type 1 receptor antagonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD005353. DOI: 10.1002/14651858.CD005353.pub4.
11. Evins AE. Review: bupropion increases abstinence from smoking without affecting mental state in people with schizophrenia. *Evid Based Mental Health* 2010;13:120. Comment on: Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Efficacy and safety of bupropion from smoking cessation and reduction in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010;196:346-53.
12. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Efficacy and safety of bupropion from smoking cessation and reduction in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010;196:346-53.
13. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD007253. DOI: 10.1002/14651858.CD007253.pub2.
14. McFall M, Saxon AJ, Malte CA, et al for the CSP 519 Study Team. Integrating tobacco cessation into mental health care for posttraumatic stress disorder. A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2485-93.
15. Planer D, Lev I, Elitzur Y, et al. Bupropion for smoking cessation in patients with acute coronary syndrome. *Arch Intern Med* 2011;171:1055-60.

Mise à jour zona

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2011

Y a-t-il de nouvelles données épidémiologiques concernant le zona?

Une étude observationnelle¹ a récemment démontré que le risque de récurrence d'herpès zoster dans une période de 8 ans après un premier épisode était de 6% environ^a. Le risque était plus élevé chez les personnes immunodéprimées, chez les personnes dont les douleurs post-herpétiques duraient plus de 30 jours et les personnes âgées de plus de 50 ans.

- a. 1.669 adultes ayant eu un premier épisode d'herpès zoster ont été suivis durant une période de 7,3 ans en moyenne. On a observé 105 nouveaux épisodes d'herpès zoster chez 95 de ces patients (certains ont donc connu plusieurs épisodes); dans la moitié des cas environ, le zona se manifestait à un endroit différent que lors du premier épisode. On en déduit que le risque de récurrence du zona dans une période de 8 ans après le premier épisode peut être estimé à 6,2% (IC à 95% de 4,9% à 7,4%). Le risque était plus élevé chez les personnes immunodéprimées (12,0%), les femmes (7,5%) et les personnes dont les douleurs persistaient 30 jours après l'apparition des lésions cutanées (12,1%). Les récurrences d'herpès zoster étaient plus fréquentes chez les personnes âgées de plus de 50 ans, par rapport aux personnes de moins de 50 ans¹.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant la prévention du zona?

Vaccin

Une grande étude de cohorte rétrospective menée aux Etats-Unis dans des conditions de vie réelle² chez des personnes non institutionnalisées âgées entre 60 et 80 ans, confirme les résultats de la *Shingles Prevention Study* de Oxman³: la vaccination diminue significativement le risque de zona en le réduisant d'un peu plus de la moitié^a. En raison des différentes caractéristiques des patients dans le groupe de personnes vaccinées et le groupe de personnes non vaccinées, comme c'est le cas dans toutes les études observationnelles, il est difficile d'évaluer l'effet réel de l'intervention. L'étude ne contient pas de données concernant l'effet de la vaccination sur l'incidence de la névralgie post-herpétique.

Une analyse coût-efficacité détaillée du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé, ayant dû tenir compte de nombreuses incertitudes restantes (efficacité, durée de protection), conclut qu'au prix actuel du vaccin (prix estimé à 90 € dans un programme de vaccination général payé par les autorités publiques), le rapport coût-efficacité de la vaccination des personnes âgées de plus de 60 ans en Belgique n'est pas positif⁴.

- a. Ces résultats reposent sur les données de 75.761 membres d'une caisse d'assurance-maladie américaine vaccinés et plus de 2000000 non vaccinés, réunis en fonction de l'âge. Il s'agissait de personnes non institutionnalisées âgées entre 60 et 80 ans. Il y avait significativement plus de femmes et de personnes de race blanche dans le groupe de personnes vaccinées; les personnes vaccinées présentaient également significativement moins de maladies chroniques. Dans une période de 30 mois en moyenne après la vaccination, le risque de zona était significativement moins élevé dans le groupe vacciné (HR= 0,45; IC à 95% de 0,42 à 0,48). 71 personnes devaient être vaccinées pour prévenir 1 cas de zona. L'efficacité du vaccin était la même dans tous les sous-groupes étudiés (sur base de l'âge, de la co-morbidité, du sexe, de l'éthnicité)².

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement de la névralgie post-herpétique?

Gabapentine

Une nouvelle synthèse de Cochrane sur la gabapentine dans les douleurs neurogènes⁵, incluant également les résultats d'études non publiées, fournit des résultats spécifiques concernant l'efficacité de la gabapentine dans des indications individuelles, parmi lesquelles la névralgie post-herpétique. Une méta-analyse révèle un bénéfice significatif en faveur de la gabapentine par rapport au placebo en ce qui concerne l'amélioration substantielle des douleurs avec un NNT de 7,5^a. Les études comparatives entre la gabapentine et d'autres médicaments étaient rares et ne permettent pas de méta-analyse; on n'a pas trouvé d'autres études comparatives que celles qui sont déjà abordées dans la Fiche de transparence.

- a. Cette synthèse de Cochrane a identifié 4 études contrôlées par placebo (n = 1.121) portant sur la gabapentine dans le traitement de la névralgie post-herpétique. Toutes rapportaient des critères d'évaluation considérés comme paramètres d'une amélioration substantielle des douleurs (50% de réduction de la douleur par rapport à la ligne de base, ou une très bonne amélioration sur une échelle d'auto-notification (Patient Global Impression of Change)) et ont été intégrées dans une méta-analyse. La gabapentine (1800-3600 mg) était associée à un nombre significativement plus grand de patients dont les douleurs avaient substantiellement diminué, en comparaison au placebo (RR= 1,81; IC à 95% de 1,41 à 2,31). On en a déduit un NNT de 7,5 (IC à 95% de 5,2 à 14)⁵.

Capsaïcine

La Revue Prescrire signale des imprécisions dans les documents d'enregistrement européens concernant le patch cutané à base de capsaïcine à doses élevées (enregistré en Europe, non disponible en Belgique)⁶. Outre les deux études publiées ayant été incluses dans la dernière synthèse de Cochrane⁷ sur ce sujet (voir la mise à jour de l'année dernière), ces documents contiennent aussi les données de 3 études non publiées menées chez des patients présentant une névralgie post-herpétique et des données issues d'études menées chez des patients atteints d'une neuropathie liée au VIH. Les résultats individuels de ces études ne sont pas toujours concordants et ce n'est qu'en combinant les résultats de quelques études qu'on aboutit à un bénéfice significatif (non spécifié, on ne cite pas les chiffres issus des groupes-témoins) en faveur de la capsaïcine à doses élevées^a. On doute par ailleurs de l'impact clinique de ces résultats.

En raison des incertitudes concernant leur efficacité, de l'absence d'études comparatives avec d'autres traitements (locaux) des douleurs neurogènes, des effets indésirables locaux importants (douleur, irritation), des effets indésirables systémiques à court terme (hypertension) et des incertitudes concernant leur innocuité à long terme (troubles cardiaques, lésions nerveuses permanentes), les patches cutanés à base de capsaïcine à doses élevées ne peuvent pas être recommandés.

- a. Aucune des deux études publiées (n = 818) n'a abouti à la réduction de la douleur moyenne déterminée au départ par les auteurs comme étant cliniquement pertinente, à savoir une réduction de 2 points sur une échelle de 0 à 10. On ne mentionne que très peu de données ou de résultats des 3 autres études non publiées. On affirme cependant que dans une analyse de 4 études sur les 5 (il n'est pas clair pour quelle raison la 5^e étude n'a pas été incluse), on a observé chez 40% des patients ayant été traités par la capsaïcine une réduction des douleurs de 2 points ou plus sur une échelle de 0-10, ce qui était significativement plus élevé que dans le groupe-témoin (on ne mentionne pas de chiffres concernant le groupe-témoin ni de test statistique)⁶.

Références

1. Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ et al. Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. *Mayo Clin Proc* 2011;86:88-93.
2. Tseng HF, Smith N, Harpaz R et al. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA* 2011;305:160-6.
3. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et al. A vaccine to prevent Herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.
4. Centre Fédéral d'Expertises des Soins de Santé. Rapport coût-utilité de la vaccination contre la varicelle chez les enfants, et de la vaccination contre le zona chez les adultes en Belgique. KCE reports 151B. www.kce.fgov.be
5. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay H. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD007938. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub2.
6. Rédaction Prescrire. Capsaïcine (Qutenza®): Douleurs neuropathiques: ne pas jouer avec le feu. *Rev Prescr* 2010;30:250-3.
7. Derry S, Lloyd R, Moore RA, McQuay HJ. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD007393. DOI: 10.1002/14651858.CD007393.pub2.