

## LES FICHES DE TRANSPARENCE: MISE À JOUR

### Angor stable

Chez les patients atteints d'une coronaropathie stable, les angioplasties coronaires transluminales percutanées (ACTP), réalisées entre 1999 et 2004, ne présentaient pas de plus-value en termes de survie après 15 ans par rapport à un traitement médicamenteux.

- L'étude randomisée COURAGE, menée chez 2.287 patients atteints d'une coronaropathie, a comparé une ACTP immédiate + traitement médicamenteux optimal (acide acétylsalicylique, statine,  $\beta$ -bloquant et IECA ou sartan) à un traitement médicamenteux seul; il n'y avait pas de différence après 5 ans en ce qui

concerne la mortalité et la morbidité<sup>1</sup>. Dans l'étude de suivi jusqu'à 15 ans après la randomisation, la différence en ce qui concerne la mortalité n'était pas non plus significative<sup>2</sup>. Il s'agissait d'angioplasties réalisées entre 1999 et 2004, et il n'est pas exclu que l'évolution de la technique invasive influencerait ces résultats.

### Goutte

- Chez les patients atteints de la goutte, l'utilisation de colchicine ou un traitement hypo-uricémiant semblent associés à une diminution du risque cardio-vasculaire et une réduction de la mortalité.

- Vu l'expérience plus grande avec l'allopurinol, celui-ci reste, par rapport au fébuxostat, le traitement de premier choix en cas d'hyperuricémie chronique.

- Dans une étude de cohorte américaine, menée chez 1.002 patients atteints de la goutte, l'utilisation de colchicine était associée à une diminution du risque d'infarctus du myocarde, d'AVC et d'AIT (critère d'évaluation primaire). L'utilisation de colchicine était également associée à une diminution de la mortalité (critère d'évaluation secondaire). Des études randomisées sont nécessaires pour pouvoir démontrer un lien de causalité, surtout en raison du fait que dans l'étude de cohorte, l'effet n'avait pas augmenté en cas de traitement de plus longue durée<sup>3,4</sup>.

- D'après une étude de cohorte menée à Taïwan (n=40.623), un traitement hypo-uricémiant (le plus souvent l'allopurinol ou la benzbromarone) chez des patients atteints de la goutte était associé à une diminution de la mortalité cardio-vasculaire et de la mortalité totale. Des études randomisées sont nécessaires pour pouvoir démontrer un lien de causalité<sup>5,6</sup>.

- Un article dans le *Geneesmiddelenbulletin* fait le point concernant l'administration du fé-

buxostat, un inhibiteur de la xanthine-oxidase comme l'allopurinol, chez des patients atteints d'hyperuricémie chronique<sup>7</sup>. Dans des études randomisées de non-infériorité, la diminution de l'uricémie ne se traduit pas par une incidence moins élevée des crises de goutte ni par une diminution des tophi en comparaison avec l'allopurinol. Toutes les études ayant évalué une dose d'allopurinol non optimale, l'effet du fébuxostat par rapport à celui de l'allopurinol sur l'uricémie est probablement surestimé. Les effets indésirables du fébuxostat à court terme sont comparables à ceux de l'allopurinol<sup>7,8</sup>. L'effet du fébuxostat n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Davantage d'études à long terme sont nécessaires, tant en ce qui concerne l'efficacité que l'innocuité du fébuxostat. Pour l'allopurinol, comme pour le fébuxostat, il existe peu de preuves solides concernant leur efficacité sur l'apparition de crises de goutte ou de tophi, mais l'allopurinol reste le premier choix vu la plus grande expérience<sup>7</sup>.

## Troubles gastriques

La trithérapie reste en Belgique le traitement de premier choix pour l'éradication de *H. pylori*.

- Chez des patients atteints d'œsophagite de reflux (*gastroesophageal reflux disease* ou GERD), l'utilisation prolongée d'inhibiteurs de la pompe à protons est, selon des études randomisées publiées récemment, aussi sûre qu'une intervention chirurgicale. Des effets indésirables sévères sont survenus rarement lors d'une durée d'utilisation de 5 à 12 ans et le risque était comparable à celui d'une intervention chirurgicale<sup>9,10</sup>.

- Dans une méta-analyse reposant sur des données individuelles de patients provenant de RCT contrôlées par placebo, on n'a pas trouvé de lien causal entre l'utilisation d'ésoméprazole et l'apparition d'infections respiratoires<sup>11,12</sup>. Il faut remarquer que les études incluaient des patients en assez bonne santé. Chez des patients hospitalisés, un lien a toutefois été constaté entre l'emploi d'inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique et une pneumonie acquise à l'hôpital<sup>12</sup>.

- Il ressort d'une synthèse méthodique avec méta-analyse en réseau, ayant comparé directement et indirectement différentes options

thérapeutiques, qu'une trithérapie standard (IPP, amoxicilline, clarithromycine) est moins efficace dans l'éradication de *H. pylori* que différents autres schémas thérapeutiques tels qu'une quadrithérapie ou une thérapie séquentielle<sup>13,14</sup>. Une prolongation de la trithérapie jusqu'à plus de 7 jours augmente le degré d'éradication, mais augmente également le risque d'effets indésirables. Les résultats de cette méta-analyse ne prennent toutefois pas en compte les chiffres de résistance régionaux pour *H. pylori*. La plupart des études ont été réalisées dans des pays à taux de résistance élevé. Une trithérapie peut être utilisée dans des régions à faible niveau de résistance à la clarithromycine (<20%; 18,4% en 2011 en Belgique; voir [https://nrchm.wiv-isp.be/fr/centres\\_ref\\_lab0/helicobacter\\_pylori/Rapports/Helicobacter%20pylori%202011.pdf](https://nrchm.wiv-isp.be/fr/centres_ref_lab0/helicobacter_pylori/Rapports/Helicobacter%20pylori%202011.pdf)); dans d'autres cas, une quadrithérapie de courte durée peut être une bonne alternative<sup>13</sup>. En Belgique, BAPCOC propose toujours une trithérapie comme traitement standard de premier choix: voir Répertoire chapitre 3.1.

## Migraine

*Clinical Evidence* a publié une nouvelle mise à jour sur la migraine chez l'enfant<sup>15</sup>; la plupart des données sont déjà mentionnées dans la Fiche de transparence et ne modifient pas les conclusions.

- En ce qui concerne le traitement de la crise de migraine aiguë chez l'enfant, on ne retrouve que peu d'études rigoureuses sur le paracétamol ou les AINS. Le sumatriptan par voie nasale a été le plus évalué, et une diminution ou disparition de la douleur a été constatée après 2 heures chez les enfants de 12 à 17 ans (disparition de la douleur chez 40 % avec le sumatriptan par voie nasale contre 26% avec le placebo, 4 RCT avec au total 718 participants). Il s'agissait toutefois d'études de faible qualité. Il existe trop peu

d'études avec les autres triptans pour pouvoir se prononcer à ce sujet.

- Il existe également peu de données concernant le traitement prophylactique de la migraine chez l'enfant. Etant donné que les données sont insuffisantes et contradictoires, il n'est pas clair si les  $\beta$ -bloquants ou la flunarizine sont plus efficaces qu'un placebo chez l'enfant et l'adolescent. Dans quelques études, le topiramate s'avère plus efficace qu'un placebo chez l'enfant et l'adolescent, mais les données sont limitées et il convient de tenir compte des effets indésirables.

## Douleurs neuropathiques

De nouvelles *Cochrane Reviews* ne trouvent pas suffisamment de preuves concernant l'efficacité des AINS, de la buprénorphine et de la venlafaxine dans le traitement des douleurs neuropathiques.

- Les preuves disponibles concernant l'efficacité des AINS dans les douleurs neuropathiques sont de faible qualité (2 RCT incluant respectivement 209 et 16 patients) et une réduction des douleurs par rapport au placebo ne peut pas être démontrée<sup>16</sup>.

- Aucune étude ayant évalué l'efficacité de l'opioïde buprénorphine ne répondait aux critères d'inclusion prédéterminés pour ces analyses (étude randomisée, en double aveugle,

durée de traitement d'au moins deux semaines)<sup>17</sup>.

- Les preuves concernant l'efficacité de l'antidépresseur venlafaxine sont actuellement trop limitées pour pouvoir le recommander comme premier choix dans les douleurs neuropathiques<sup>18</sup>. Une étude (n = 245) révèle toutefois un effet statistiquement significatif après 6 semaines (état amélioré chez 56 % des patients, contre 34 % avec le placebo).

## Obésité

- L'innocuité cardio-vasculaire de l'association naltrexone + bupropione n'est pas démontrée.  
- Avec le liraglutide, on obtient après 1 an chez des patients non diabétiques, une perte de poids supplémentaire de 5,6 kg en moyenne par rapport au placebo; il n'y a pas de données concernant les effets à long terme sur des critères d'évaluation majeurs, ni en ce qui concerne l'évolution pondérale après l'arrêt du traitement.

- L'association naltrexone + bupropione dans une seule préparation à libération prolongée a été approuvée en 2014 par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) pour le traitement de l'obésité chez l'adulte [non commercialisée en Belgique, situation au 01/06/16]. Cette association a été évaluée en termes d'innocuité cardio-vasculaire dans une étude de non-infériorité contrôlée par placebo incluant 8.910 patients en surpoids ou obèses et présentant un risque cardio-vasculaire accru. L'analyse intermédiaire (au moment d'atteindre 50% du nombre prévu de critères d'évaluation cardio-vasculaires) ne révèle pas de différence significative en termes d'accidents cardio-vasculaires majeurs entre l'association naltrexone + bupropione et le placebo (2,0% contre 2,3%). Les effets indésirables, parmi lesquels des troubles gastro-intestinaux et des symptômes neurologiques tels que tremblements et insomnie, étaient plus fréquents dans le groupe traité

activement. En raison de l'interruption prématurée de cette étude, du taux d'abandon très élevé et d'autres problèmes méthodologiques graves, il est impossible de conclure si l'association naltrexone + bupropione est aussi sûre qu'un placebo<sup>19,20</sup>. Une autre étude concernant l'innocuité cardio-vasculaire de l'association naltrexone + bupropione est en cours.

- Le liraglutide, un analogue du GLP-1 qui est déjà disponible en Belgique sous le nom de Victoza® pour le traitement du diabète de type 2, a été approuvé en 2015 sous un autre nom de spécialité par l'EMA pour le traitement de l'obésité [commercialisation en Belgique prévue pour le 01/06/2016]. La première étude, d'une durée de 1 an, a été publiée récemment. 3.731 patients obèses non diabétiques ont été randomisés entre le liraglutide à raison de 3 mg/jour et un placebo, en plus d'un régime et d'exercices physiques. En comparaison avec le placebo,

le traitement par liraglutide aboutissait après 1 an à une perte de poids supplémentaire de 5,6 kg. Des effets indésirables gastro-intestinaux tels que nausées et diarrhée étaient plus fréquemment observés chez les patients traités avec le liraglutide<sup>21</sup>. On ignore quel est

l'impact de la perte de poids obtenue avec le liraglutide sur la morbidité et la mortalité; on ne dispose pas non plus de données concernant le maintien de la perte de poids après l'arrêt du traitement.

## Ostéoporose

Les nouvelles études ne modifient pas le message de la Fiche de transparence: la prise quotidienne de calcium (1 à 1,2 g/jour) en association avec de la vitamine D (800 UI/jour) reste recommandée chez les personnes présentant un risque élevé de carence en vitamine D ainsi que chez les patients recevant un traitement médicamenteux contre l'ostéoporose, et ce parce que dans toutes les études portant sur le traitement de l'ostéoporose, aussi bien le groupe témoin que le groupe traité recevaient de la vitamine D et du calcium.

- Une nouvelle synthèse méthodique avec méta-analyse<sup>22</sup> des études concernant le lien entre la prise de calcium et le risque de fractures chez les personnes âgées de plus de 50 ans, va dans le même sens que les méta-analyses publiées antérieurement. Les suppléments de calcium (associés ou non à de la vitamine D) entraînent tout au plus une réduction limitée, sans grand impact clinique, du risque total de fractures. On n'observe pas d'effet quantifiable sur les fractures de la hanche et du poignet. En n'incluant que les RCT à faible risque de

biais (4 études, n = 44.505), on n'observe pas d'effet statistiquement significatif avec le calcium sur le risque de fractures. Vu la diversité des populations incluses, il n'est pas possible de se prononcer sur l'administration de calcium à des populations à risque spécifiques. Cette méta-analyse a également évalué l'apport de calcium d'origine alimentaire: il y a trop peu de RCT à ce sujet pour pouvoir se prononcer. Les résultats d'études de cohorte concernant la prise de calcium ne sont pas univoques.

## Sevrage tabagique

Un certain nombre d'études ont été publiées, ayant tenté de mieux définir la place de la varénicline et de la substitution nicotinique.

- Une RCT menée auprès de 1.151 fumeurs en bonne santé souhaitant arrêter de fumer en diminuant progressivement le nombre de cigarettes, a révélé non seulement qu'un traitement pendant 24 semaines avec de la varénicline diminuait le nombre de cigarettes fumées en comparaison avec le placebo, mais que ce traitement augmentait également les chances de réussite du sevrage tabagique total (après 6 mois: 6,9 % avec le placebo et 32,1 % avec la varénicline; après 1 an: 9,9 % versus 27 %). Tous les participants de l'étude ont bénéficié d'une aide intensive au sevrage

tabagique. La varénicline était plus fréquemment associée à des effets indésirables (principalement troubles gastro-intestinaux et insomnie ou rêves anormaux). Etant donné que cette étude a été menée chez des sujets en bonne santé, il serait utile de la répéter chez des fumeurs présentant une comorbidité. La varénicline doit également être comparée à d'autres méthodes de sevrage tabagique passant par une réduction progressive du nombre de cigarettes<sup>23</sup>.

- L'avantage éventuel d'une utilisation prolongée de dispositifs transdermiques à base de

nicotine a été évalué dans une RCT menée auprès de 525 fumeurs<sup>24</sup>. Comparé à une durée standard de 8 semaines de traitement, l'utilisation de dispositifs transdermiques à base de nicotine pendant 24 ou 52 semaines n'entraîne pas une plus grande abstinence après 6 ou 12 mois.

- Dans le passé, des mises en garde ont été formulées concernant les effets indésirables neuropsychiatriques liés à la varénicline. Une synthèse méthodique avec méta-analyse<sup>25</sup> de toutes les RCT portant sur la varénicline n'a pas constaté de risque accru de dépression, d'idées suicidaires ou de tentative de suicide en comparaison avec le placebo. En revanche, on a constaté un risque accru de fatigue, d'insomnie et de troubles du sommeil et un risque plus faible d'anxiété. Une étude de cohorte menée auprès de la population suédoise n'a pas non plus observé de lien entre l'utilisation de varénicline et des idées suicidaires, un comportement criminel, des accidents de la circulation, des infractions routières ou des psychoses<sup>26</sup>. Chez les personnes souffrant déjà de troubles psychiatriques, on a toutefois observé un risque accru de troubles anxieux et de troubles de l'humeur.

- Une nouvelle *Cochrane Review* évalue l'efficacité des interventions visant à améliorer l'observance thérapeutique avec les médicaments du sevrage tabagique<sup>27</sup>. Les interventions évaluées dans 8 RCT portant au total sur 3.336 participants consistaient à fournir des conseils supplémentaires en matière d'observance thérapeutique, mais la forme, le contenu et le timing variaient d'une intervention à l'autre. Les interventions étudiées ont augmenté le nombre de participants dont l'observance thérapeutique était "satisfaisante" (critère prédéfini) en comparaison avec les interventions de contrôle, mais l'effet n'était pas important et aucun impact sur le nombre total de doses prises n'a été observé. Les interventions n'avaient pas d'impact ma-

nifeste sur le sevrage tabagique à court terme (< 6 mois), mais à plus long terme (> 6 mois), il y avait un léger effet (16% d'arrêt tabagique supplémentaire avec les interventions).

- Une RCT incluant 1.086 participants ayant comparé le dispositif transdermique à base de nicotine avec la varénicline et avec une association de substituts nicotiques (dispositif transdermique + comprimé à sucer), n'a pas pu démontrer de différence en termes d'abstinence entre les trois traitements après 26 semaines ou après 1 an (dans les trois groupes, environ 20 % d'arrêt tabagique)<sup>28</sup>. On a toutefois observé davantage d'effets indésirables gastro-intestinaux et de troubles du sommeil avec la varénicline. D'autres RCT ayant comparé la varénicline avec le dispositif transdermique à base de nicotine n'ont pas non plus observé de différence d'efficacité entre les deux traitements<sup>29</sup>. L'absence de différence entre l'association dispositif transdermique à base de nicotine + comprimé à sucer à base de nicotine et le dispositif transdermique en monothérapie est en contradiction avec la *Cochrane Review* qui conclut, en s'appuyant sur des études hétérogènes, que l'association de substituts nicotiques représente un bénéfice en comparaison avec la monothérapie<sup>30</sup>.

- Des études très diverses et contradictoires ont été publiées au sujet de la cigarette électronique (voir Fiche de transparence « Sevrage tabagique » sur [www.cbip.be](http://www.cbip.be)). Le Conseil Supérieur de la Santé a rédigé récemment un avis à ce sujet (voir [www.health.belgium.be/fr/avis-9265-cigarette-electronique](http://www.health.belgium.be/fr/avis-9265-cigarette-electronique)).

**Prévention secondaire des AVC, zona:** aucune donnée pertinente pour la présente mise à jour n'a été publiée à ces sujets cette dernière année.

**Note:** les références sont disponibles auprès de l'article sur notre site Web.